

pacientes pediátricos comparten factores de riesgo con la población adulta, por lo que el uso de bezlotoxumab podría aportar los beneficios que demostró en esta población. Nuestro caso refleja una paciente inmunodeprimida con infección por *C. difficile* recurrente grave que se benefició de su uso. Por tanto, creemos que es necesario estudiar el efecto y la seguridad de este fármaco en la población pediátrica.

## Bibliografía

1. Rogado-Vegas B, Sánchez-Gundín J, Gómez-Gómez D, Valero-Domínguez M. Bezlotoxumab en prevención de recurrencias de infección por *Clostridium difficile*. Ofil-Ilaphar. 2021;31:112–3, <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210001000020>.
2. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Spain. Rev Esp Salud Publica. 2013;87:25–33, <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272013000100004>.
3. Ooijsveaar RE, van Burden YH, Tercer EM, Goorhuis A, Bauer MP, Keller JJ, et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2018;24:452–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.022>.
4. Johnson S, Gerding DN. Bezlotoxumab. Clin Infect Dis. 2019;68:699–704, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy577>.

5. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: Mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. Gut Microbes. 2014;5:15–27, <http://dx.doi.org/10.4161/gmic.26854>.
6. Bouza E, Cornely OA, Ramos-Martínez A, Plesniak R, Ellison MC, Hanson ME, et al. Analysis of *C. difficile* infection-related outcomes in European participants in the bezlotoxumab MODIFY I and II trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39:1933–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-020-03935>.

Beatriz Palenzuela Afonso\*, Ana B. Caparrós Nieto, Macarena González Cruz y Cristina Martínez Faci

*Oncohematología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [bpalafo@gobiernodecanarias.org](mailto:bpalafo@gobiernodecanarias.org) (B. Palenzuela Afonso).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.09.019>  
1695-4033/ © 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Zoledronato en osteítis crónica no bacteriana, ¿constituye una alternativa segura y efectiva?☆



### Is zoledronate a safe and effective treatment option in chronic nonbacterial osteomyelitis?

Sra. Editora:

La osteítis no bacteriana (ONB) es una enfermedad autoinflamatoria que cursa con dolor, tumefacción y/o limitación por inflamación de uno o varios focos óseos, aunque en ocasiones asintomáticos, de curso agudo (< 2 semanas) o crónico (> 2 semanas). La osteítis crónica multifocal recurrente, forma más grave, cursa con inflamación crónica durante más de 6 meses. Los hallazgos analíticos son inespecíficos, con escasa o nula elevación de reactantes de fase aguda. Aunque la gammagrafía ósea resulta útil para localizar focos activos asintomáticos, la RM corporal total constituye la prueba de elección, objetivando edema óseo, osteolisis, hiperostosis o esclerosis, hallazgos característicos. El diagnóstico de exclusión se basa en la combinación de hallazgos clínicos, radiológicos y/o anatomopatológicos, como establecen los

criterios de Jansson<sup>1</sup> o de Bristol<sup>2</sup>. La realización de biopsia ósea está especialmente indicada en formas unifocales, de corta evolución y con osteolisis, permitiendo descartar patología tumoral e infecciosa.

Los AINE, asociados o no a corticoterapia, constituyen el primer nivel terapéutico, no existiendo consenso respecto al tratamiento de segunda línea. Se han empleado diferentes fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos, biológicos como los anti-TNF $\alpha$ , o los bisfosfonatos (especialmente si hay afectación espinal), existiendo gran variabilidad en la práctica clínica. Entre los bisfosfonatos disponibles, el consenso CARRA<sup>3</sup> plantea como alternativas válidas tanto pamidronato como zoledronato. A pesar de que zoledronato presenta una posología más cómoda, son escasos los trabajos que contemplan su empleo (tabla 1).

Por ello, realizamos un estudio descriptivo y analítico, observacional, retrospectivo, en < 16 años diagnosticados de ONB, según criterios de Jansson, en un hospital de tercer nivel, tratados con bisfosfonatos como primera opción dentro de la segunda línea terapéutica, durante 2013-2020, con el objetivo de comparar la efectividad y la seguridad de ambos tratamientos. Se analizaron variables clínicas, analíticas y radiológicas. La dosis de pamidronato fue de 1 mg/kg/mes, con una primera dosis administrada en 3 días consecutivos (primer día: 0,5 mg/kg/día; resto: 1 mg/kg/día) versus zoledronato 0,025 mg/kg/3 meses. Definimos, tras 2 dosis de tratamiento, respuesta completa como ausencia de dolor y fiebre, con normalización analítico-radiológica; respuesta parcial, la mejoría clínica sin criterios de completa; y respuesta nula, la ausencia de mejoría. Se

☆ Trabajo presentado en el XIV Congreso de la SERPE, organizado por la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, celebrado de forma virtual el 25 y 26 de noviembre de 2021, y en el 68.º Congreso AEP, organizado por la Asociación Española de Pediatría, celebrado los días 2, 3 y 4 de junio de 2022 en Palma de Mallorca.

**Tabla 1** Revisión bibliográfica acerca del empleo de zoledronato en ONB

Referencia/año	n	Indicación	Terapia empleada	Conclusiones
<i>Referente a efectividad</i>				
Zhao et al. <sup>4</sup> , 2015	18	ONB crónica	AINE (n=9) versus infiximab + metotrexato (n=9) ± zoledronato (n=6)	Mejoría clínica y radiológica (RM) en pacientes con afectación grave tratados con zoledronato, además de no progresión del daño óseo
Zhao et al. <sup>3</sup> , 2018	N/A	ONB	-Línea A: FAME (metotrexato y sulfasalazina) -Línea B: anti-TNF (adalimumab, etanercept, infiximab) -Línea C: bisfosfonatos (pamidronato y zoledronato)	Dada la variabilidad terapéutica entre profesionales y entre estudios, establecen tres líneas de tratamiento sin otorgar más peso a una sobre las otras
<i>Referente a efectos secundarios</i>				
George et al. <sup>5</sup> , 2015	81	OP, osteogénesis imperfecta, OCMR, necrosis avascular, lesiones osteolíticas, displasia fibrosa, etc.	Zoledronato 0,0125-0,05 mg/kg (según protocolo)	Efectos secundarios frecuentes: hipofosfatemia dosis-dependiente e hipocalcemia

OCMR: osteomielitis crónica multifocal recurrente; ONB: osteítis no bacteriana.

consideraron efectos adversos las manifestaciones clínicas referidas por el paciente, alteraciones iónicas o nefrocalcinosis.

Se obtuvieron 16 tandas de tratamiento en 12 pacientes, 6 correspondientes a pamidronato y 10 a zoledronato. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a sexo, edad, datos analíticos al debut, ni en cuanto a necesidad de corticoterapia oral para alcanzar la remisión. Ningún caso tratado con zoledronato tuvo fiebre. El tiempo medio con pamidronato fue de  $3,67 \pm 1,75$  meses, frente a  $12,30 \pm 5,40$  con zoledronato ( $p=0,01$ ). Obtuvieron respuesta completa el 66,7% con el uso de pamidronato, frente al 80% con zoledronato ( $p=0,474$ ). La mediana de recurrencias con pamidronato fue de 1 (RIC: 0-2,5) frente a 0 (RIC: 0-2,25) con zoledronato ( $p=0,298$ ). Por nula respuesta, precisaron escalada terapéutica a anti-TNF (adalimumab) el 33,3% y el 40% de los tratados con pamidronato y zoledronato ( $p=0,79$ ), respectivamente. Respecto a los efectos secundarios, el único registrado fue síndrome pseudogripal, que presentaron el 16,7% de pacientes tratados con pamidronato, frente al 40% de los tratados con zoledronato ( $p=0,470$ ), en todos autolimitado (tabla 2).

Existen escasos estudios publicados que comparen la efectividad y la seguridad de los bisfosfonatos entre ellos, y frente a otras alternativas en niños con ONB. Únicamente el estudio de Zhao et al.<sup>4</sup> analiza las diferencias en la res-

puesta clínico-radiológica entre 9 pacientes tratados con infiximab + metotrexato, incluyendo zoledronato en 6 de ellos, y 9 pacientes tratados exclusivamente con AINE, obteniendo mejoría en todos los parámetros solo en el primer grupo. En nuestro estudio se valoró el número de pacientes que alcanzaron respuesta terapéutica, sin observarse diferencias entre ambos grupos.

Entre los escasos efectos secundarios descritos con el empleo de zoledronato destacan el síndrome pseudogripal y las alteraciones del metabolismo fosfocálcico (hipocalcemia/hipofosfatemia)<sup>5</sup>.

En nuestro trabajo, el único fue el síndrome pseudogripal, solo tras la primera infusión y leve. La ausencia de otros efectos secundarios probablemente se deba a la suplementación con calcio y vitamina D que recibían nuestros pacientes antes y después de las infusiones.

En conclusión, el empleo de zoledronato frente a pamidronato en ONB parece igual de efectivo y seguro, ofreciendo una posología más cómoda, una reducción de la estancia hospitalaria y potencialmente una mejor calidad de vida de estos pacientes. Estas ventajas plantean la posibilidad de considerarlo el bisfosfonato de elección en pacientes con ONB. No obstante, se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo y con pequeño tamaño muestral, por lo que son necesarios estudios multicéntricos para corroborar estos hallazgos.

**Tabla 2** Análisis bivariante de las variables demográficas, clínicas, analíticas y relacionadas con el tratamiento entre ambos grupos

	Total: 16	Pamidronato: 6	Zoledronato: 10	p
<b>Datos demográficos</b>				
Mujer, n (%)	15 (93,8%)	5 (83,3%)	10 (100%)	0,182
Edad, media ± DE (años)	10,30 ± 2,15	10,44 ± 1,95	10,20 ± 1,37	0,838
<b>Clínica al debut</b>				
Fiebre, n (%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0	0,051
Dolor, n (%)	16 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	—
Tumefacción, n (%)	8 (50%)	2 (33,3%)	6 (60,0%)	0,302
N.º de focos al debut, media ± DE	2,13 ± 1,31	2,67 ± 1,75	1,90 ± 0,99	0,278
Tiempo de evolución clínica, mediana (RIC) (meses)	0,75 (0,45-7,00)	3,00 (1,12-9,75)	0,50 (0,29-7,00)	0,280
<b>Parámetros analíticos</b>				
Leucocitos, media ± DE	8.408,5 ± 3.065,8	9.074,0 ± 3.541,7	7.992,5 ± 2.903,6	0,559
PCR, mediana (RIC)	9,2 (3,9-17,3)	10,00 (7,20-24,55)	5,40 (2,90-17,10)	0,354
VSG, media ± DE	30,15 ± 20,10	36,20 ± 19,01	26,37 ± 21,06	0,415
<b>Tratamiento concomitante</b>				
Corticoides, n (%)	7 (43,7%)	3 (50%)	4 (40%)	0,696
Dosis máxima de corticoides (mg/kg/día)	0,57 ± 0,36	0,33 ± 0,15	0,72 ± 0,38	0,095
Tiempo con corticoides concomitantes, media ± DE (meses)	1,78 ± 1,46	1,67 ± 2,02	1,85 ± 1,30	0,879
<b>Tratamiento con bisfosfonatos</b>				
Tiempo de tratamiento, media ± DE (meses)	9,06 ± 6,09	3,67 ± 1,75	12,30 ± 5,40	0,001
Efectos secundarios, n (%)	5 (31,2%)	1 (16,7%)	4 (40,0%)	0,470

**Tabla 2** (continuación)

	Total: 16	Pamidronato: 6	Zoledronato: 10	p
<b>Respuesta a bisfosfonatos</b>				
Respuesta al tratamiento, n (%)				
Nula	1 (6,2%)	1 (16,7%)	0	0,474
Parcial	3 (18,7%)	1 (16,7%)	2 (20%)	
Completa	12 (75%)	4 (66,7%)	8 (80%)	
Tiempo hasta alcanzar respuesta completa, mediana (RIC) (meses)	0,00 (0,00-2,50)	2,00 (0,00-2,50)	0,00 (0,00-2,25)	0,524
Tiempo libre de síntomas tras retirar bisfosfonato, media ± DE (meses)	9,73 ± 7,13	9,25 ± 10,40	10,00 ± 5,50	0,877
N.º de recurrencias desde el inicio de bisfosfonato, mediana (RIC)	1,00 (0,00-1,00)	1,00 (0,50-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,298
N.º de pacientes que precisan escalada terapéutica, n (%)	6 (37,5%)	2 (33,3%)	4 (40%)	0,790

## Bibliografía

- Jansson AF, Müller TH, Gliera L, Ankerst DP, Wintergerst U, Belohradsky BH, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1152-9, <http://dx.doi.org/10.1002/art.24402>. PMID: 19333943
- Roderick MR, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) — advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;3014:47-52, <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0109-1>. PMID: 27576444.
- Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, Cooper AM, Basiaga ML, Vora SS, et al. Consensus treatment plans for chronic nonbacterial osteomyelitis refractory to nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or with active spinal lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70:1228-37, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23462>. PMID: 29112802.
- Zhao Y, Chauvin NA, Jaramillo D, Burnham JM. Aggressive therapy reduces disease activity without skeletal damage progression in chronic nonbacterial osteomyelitis. *J Rheumatol.* 2015;42:1245-51, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.141138>. PMID: 25979712.
- George S, Weber DR, Kaplan P, Hummel K, Monk HM, Levine MA. Short-term safety of zoledronic acid in young patients with bone disorders: An extensive institutional experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4163-71, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2680>. PMID: 26308295.

Elisa González Vázquez\*, Laura Martín Pedraz,  
Rocío Galindo Zavala, Gisela Díaz-Cordovés Rego  
y Esmeralda Núñez Cuadros

*Sección de Reumatología Infantil, UGC Pediatría, Hospital  
Regional Universitario de Málaga, Málaga, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [elisaglezvazquez@gmail.com](mailto:elisaglezvazquez@gmail.com)  
(E. González Vázquez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.09.011>  
1695-4033/ © 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado  
por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la  
licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).