

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La azitromicina administrada de forma profiláctica podría reducir moderadamente la incidencia de displasia broncopulmonar

Perdikidi Olivieri L¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Pediatra. EAP Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid. (España).

²Pediatra. CS de Villamayor de Gálego. Zaragoza. (España).

Correspondencia: Leo Perdikidi Olivieri, lperdikidis@gmail.com

Palabras clave en inglés: macrólidos; azithromycin; bronchopulmonary dysplasia; infant; premature.

Palabras clave en español: macrólidos; azitromicina; displasia broncopulmonar; prematuro.

Fecha de recepción: 23 de abril de 2015 • Fecha de aceptación: 28 de abril de 2015

Fecha de publicación del artículo: 6 de mayo de 2015

EvidPediatr.2015;11:29

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Perdikidi Olivieri L, Buñuel Álvarez JC. La azitromicina administrada de forma profiláctica podría reducir moderadamente la incidencia de displasia broncopulmonar. Evid Pediatr. 2015;11:29.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:29>

©2005-15 • ISSN: 1885-7388

La azitromicina administrada de forma profiláctica podría reducir moderadamente la incidencia de displasia broncopulmonar

Perdikidi Olivieri L¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Pediatra. EAP Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid. (España).

²Pediatra. CS de Villamayor de Gálego. Zaragoza. (España).

Correspondencia: Leo Perdikidi Olivieri, lperdikidis@gmail.com

Referencia bibliográfica: Nair V, Loganathan P, Singh A. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014;106:337-47.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la azitromicina (AZT), administrada profilácticamente, se asoció a una disminución de la displasia broncopulmonar (DBP) y de la variable compuesta DBP/mortalidad en recién nacidos prematuros (RNP). Este efecto desaparecía al incluir otros macrólidos en el análisis. Debido a que no se conoce bien la farmacocinética de estos fármacos en los RNP y sus posibles efectos adversos, se necesitan más estudios antes de recomendar el uso rutinario de AZT en RNP.

Comentario de los revisores: la AZT, administrada de forma preventiva, presenta una eficacia modesta para disminuir la incidencia de DBP. No se disponen de datos sobre la seguridad de la AZT en prematuros ni sobre qué subgrupo de RNP se beneficiaría más de esta intervención. A la vista de las pruebas actualmente disponibles parece prudente no utilizar este fármaco de forma sistemática en los RNP.

Palabras clave: macrólidos; azitromicina; displasia broncopulmonar; prematuro.

Prophylactically administered azithromycin could modestly reduce the incidence of bronchopulmonary dysplasia

Abstract

Author's conclusions: azithromycin (AZT), when administered prophylactically, is associated with a decrease of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and in the composite variable DBP / mortality in preterm infants (RNP). This effect disappeared by including other macrolides in the analysis. Because the pharmacokinetics of these drugs in RNP is not well known and because of its possible adverse effects, more studies are needed before recommending the routine use of AZT in RNP.

Reviewers' comments: AZT, administered prophylactically, has a modest effectiveness in reducing the incidence of BPD. There are no available data on the safety of AZT in preterm or on what subset of RNP would benefit most from this intervention. In view of the currently available evidence it seems prudent not to use this drug systematically in RNP.

Keywords: macrolides; azithromycin; bronchopulmonary dysplasia; infant; premature.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar la eficacia de los macrólidos, administrados de forma preventiva o en niños colonizados por *Ureaplasma spp*, para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) en recién nacidos prematuros (RNP).

Diseño: revisión sistemática (RS) con metanálisis (MA).

Fuentes de datos: se buscaron ensayos clínicos aleatorios (ECA) o casi-aleatorios en Ovid MEDLINE (1946-2013), EMBASE (1974-2013), CENTRAL (diciembre de 2013), International Pharmaceutical Abstracts (1970-2013) y en resúmenes de los Pediatric Academy Society Meeting y la European Society of Pediatric Research (últimos diez años). Se revisó la bibliografía de los artículos recuperados. No se efectuó restricción por idioma. Los términos de búsqueda

utilizados fueron: “infant, premature”, “macrolides”, “bronchopulmonary dysplasia” y “chronic lung disease”.

Selección de estudios: todos los resúmenes de los artículos recuperados fueron evaluados de forma independiente por dos autores para determinar su elegibilidad. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Extracción de los datos: se efectuó por dos autores de forma independiente, utilizando para ello una hoja de extracción de datos estandarizada. Las discrepancias se resolvieron por consenso. La calidad metodológica se determinó mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane para la valoración del riesgo de sesgo en ECA. Se realizó MA estimando el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95) utilizando un modelo de efectos aleatorios o fijos, según existiera o no heterogeneidad (prueba $I^2 \geq 50\%$).

Resultados principales: seis ECA fueron incluidos en el análisis. Dos fueron considerados de buena calidad metodológica.

El efecto profiláctico de la azitromicina (AZT) se evaluó en tres ECA. Se constató una reducción de la incidencia de DBP (RR: 0,83; IC 95: de 0,71 a 0,97; número necesario de niños que es necesario tratar para evitar una DBP [NNT]: 10); se constató asimismo una reducción en la variable compuesta DBP/mortalidad (RR: 0,86; IC 95: de 0,77 a 0,97; NNT: 10). No existieron diferencias significativas al analizar la mortalidad de forma aislada (RR: 1; IC 95: de 0,66 a 1,50).

El efecto profiláctico de todos los macrólidos se analizó en cuatro ECA (tres con AZT y uno con eritromicina [ERI]). No se registraron diferencias significativas en la incidencia de DBP (RR: 0,88; IC 95: de 0,75 a 1,03), mortalidad (RR: 1; IC 95: de 0,68 a 1,48) y variable compuesta DBP/mortalidad (RR: 0,89; IC 95: de 0,79 a 1,01).

El efecto de los macrólidos en RNP *Ureaplasma*-positivos se analizó en tres ECA (uno con AZT, otro con ERI y otro con claritromicina). No se demostró reducción en la incidencia de DBP (RR: 0,64; IC 95: de 0,31 a 1,31), mortalidad (RR: 0,84; IC 95: de 0,39 a 1,81) y en la variable compuesta DBP/mortalidad (RR: 0,41; IC 95: de 0,05 a 3,13).

No fue posible evaluar variables de resultado secundarias, como la duración de la ventilación y la duración de la estancia hospitalaria.

Conclusiones de los autores: la AZT, administrada profilácticamente, se asoció a una disminución de la DBP y de la variable compuesta DBP/mortalidad en RNP. Este efecto desaparecía al incluir otros macrólidos (ERI) en el análisis. Debido a que no se conoce bien la farmacocinética de estos fármacos en RNP y sus posibles efectos adversos, se necesitan más estudios antes de recomendar el uso rutinario de AZT en RNP.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no existe.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la DBP es una enfermedad de elevada morbi-mortalidad, frecuente en RNP, especialmente en aquellos cuyo peso es inferior a 1500 gramos. Se han estimado incidencias de un 24,4-26,6% en estos niños^{1,2}. Por otra parte, la colonización pulmonar por *Ureaplasma spp* aumenta el riesgo de DBP³. Los macrólidos son eficaces para el tratamiento de esta bacteria, por lo que resulta pertinente estudiar si su administración en RNP con riesgo de desarrollar DBP puede disminuir su incidencia.

Validez o rigor científico: se trata de una RS que cumple los criterios de calidad exigibles a este tipo de diseño. La búsqueda bibliográfica fue exhaustiva, no se realizó restricción por idioma, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos recuperados, se evaluó la calidad metodológica de los ECA incluidos en la RS, se evaluó la presencia de sesgo de publicación y el análisis estadístico fue adecuado. La principal limitación de esta RS proviene de la baja calidad metodológica de la mayoría de los ECA que incluye: solo dos presentaron una calidad adecuada.

Importancia clínica: la administración profiláctica de AZT fue moderadamente eficaz para disminuir el riesgo de desarrollar DBP (RR: 0,83; IC 95: de 0,71 a 0,97; NNT: 10) y para disminuir la incidencia de la variable compuesta DBP/mortalidad (RR: 0,86; IC 95: de 0,77 a 0,97; NNT: 10). Este efecto se constató en tres ECA, dos de ellos de buena calidad metodológica. No es posible realizar un adecuado análisis de los beneficios-riesgos-costes debido a que los ECA incluidos en esta RS no proporcionaban suficiente información sobre los posibles efectos adversos del tratamiento antibiótico. Se sabe que en RNP el tratamiento prolongado con determinados antibióticos se asocia a mayor incidencia de enteritis necrotizante, sepsis de inicio tardío y muerte⁴. Por otra parte, no todos los RNP se beneficiarían del tratamiento con AZT, ya que se ha constatado colonización materna por *Ureaplasma spp* tan solo en el 22% de los casos de rotura prematura de membranas en gestaciones inferiores a 37 semanas⁵, hecho que disminuiría el número de posibles beneficiados por el tratamiento preventivo con AZT.

Aplicabilidad a la práctica clínica: aunque esta RS pone de manifiesto una eficacia modesta de la AZT administrada de forma preventiva para disminuir la incidencia de DBP persisten muchas incógnitas que no recomiendan de momento su uso sistemático en RNP. Se necesitan ECA de buena calidad metodológica que analicen factores tales como los posibles efectos adversos sobre el RNP de la administración prolongada de AZT y que determinen la eficacia de AZT en aquellas poblaciones de niños que más podrían beneficiarse de este tratamiento: RNP cuyas madres presentan colonización en tracto genital por *Ureaplasma spp*. Mientras estas incógnitas persistan no parece recomendable el uso sistemático preventivo de AZT en RNP.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:15-20.
2. Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:550-6.
3. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, Spiller OB, Jacqz-Aigrain E, Kotecha SJ, et al. Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:697-702.
4. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123:58-66.
5. Kenyon S, Bouvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD001058.