

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Comentario Asociado

Displasia broncopulmonar y azitromicina, ¿una solución o un nuevo problema?

M. Sánchez Luna

Presidente de la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Presidente de la Unión Europea de Sociedades de Neonatología y Medicina Perinatal (UENPS). Vicepresidente de la Asociación Mundial de Medicina Perinatal (WAPM). Profesor Acreditado a Titular de Pediatría. Jefe de Servicio de Neonatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. (España).

Correspondencia: Manuel Sánchez Luna, mssluna@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 23 de abril de 2015 • Fecha de aceptación: 29 de abril de 2015

Fecha de publicación del artículo: 6 de mayo de 2015

EvidPediatr.2015;11:32.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Sánchez Luna M. Displasia broncopulmonar y azitromicina, ¿una solución o un nuevo problema? Evid Pediatr. 2015;11:32.

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;11:32>

©2005-15 • ISSN: 1885-7388

Displasia broncopulmonar y azitromicina, ¿una solución o un nuevo problema?

M. Sánchez Luna

Presidente de la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Presidente de la Unión Europea de Sociedades de Neonatología y Medicina Perinatal (UENPS). Vicepresidente de la Asociación Mundial de Medicina Perinatal (WAPM). Profesor Acreditado a Titular de Pediatría. Jefe de Servicio de Neonatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. (España).

Correspondencia: Manuel Sánchez Luna, msluna@salud.madrid.org

La nueva displasia broncopulmonar (DBP) es aún la complicación más frecuentemente asociada a la prematuridad^{1,2}, fundamentalmente en los nacidos antes de la semana 28 de gestación. Además de la prematuridad, el trauma pulmonar de la ventilación mecánica y la exposición al oxígeno, existen otros factores, como es la inflamación fetal antenatal normalmente de origen infeccioso, que probablemente contribuyan al desarrollo de DBP. De entre los microorganismos que con más frecuencia se aíslan de las mujeres con corioamnionitis se encuentra el *Ureaplasma spp*, al cual se le ha asociado una mayor incidencia de parto pretérmino y el desarrollo posterior de DBP; sin embargo, no está claro cuál puede ser su papel en la génesis de la DBP y, si es que tiene alguno, cuál debería ser la actitud frente a un recién nacido pretérmino colonizado en su vía aérea al nacimiento. Además, y debido a que la antibioterapia más eficaz contra este microorganismo son los macrólidos, los cuales, y muy especialmente la azitromicina, han demostrado un papel inmunomodulador, no están claros sus potenciales beneficios en reducir el riesgo de DBP al reducir la colonización/infección neonatal. En el presente estudio se hace una revisión sistemática para analizar la posible relación entre la infección/colonización por *Ureaplasma spp* y el efecto de emplear tratamiento con macrólidos para reducir el riesgo de desarrollo de DBP. De los seis estudios incluidos, solo tres estudios hicieron referencia a la incidencia de DBP en los niños *Ureaplasma*-positivos, solo tres estudios compararon azitromicina con placebo, en dos se comparó eritromicina con placebo y solo en uno se comparó claritromicina con placebo. En dos estudios se emplearon los macrólidos en pacientes *Ureaplasma*-positivos y en el resto de forma profiláctica, esto es, independientemente del estado de colonización por *Ureaplasma*. Cuando se analizó el empleo de azitromicina profiláctica en los recién nacidos (tres ensayos), se observó en el metanálisis una reducción significativa de la DBP y de muerte o DBP con un número de pacientes necesarios a tratar (NNT) de diez en ambos casos; sin embargo los tres ensayos de forma independiente no mostraron un efecto significativo. Cuando se analizan los cuatro ensayos de uso profiláctico de macrólidos, tres de azitromicina y uno de eritromicina, el efecto de reducción en DBP frente al grupo control no es estadísticamente significativo. Podríamos concluir que la azitromicina puede que tenga un efecto beneficioso en la reducción del riesgo de DBP cuando se administra de forma muy prolongada

a dosis alta en prematuros con riesgo de DBP pero independientemente de su situación de colonización por *Ureaplasma spp*. Esto podría significar un potencial efecto beneficioso debido a una acción “específica” de la azitromicina, efecto que podría ser independiente de que el prematuro haya estado o no expuesto a *Ureaplasma spp*. Sin embargo, el hecho de que de forma aislada los tres estudios de azitromicina frente placebo no demostraran un beneficio significativo y el metanálisis de los mismos sí lo sea, da pie a pensar que quizás los cálculos de los tamaños muestrales no fueron adecuados para el objetivo principal, o quizás la población no estaba bien definida. Esto es, la población de prematuros expuesta a *Ureaplasma spp* puede haber sido muy baja y eso afectar al cálculo del tamaño muestral, que en los ensayos se realizó en función de la prematuridad y no del estado de colonización por *Ureaplasma spp*. Un problema añadido a la hora de interpretar el metanálisis es que en los tres ensayos se usaron tres diferentes macrólidos, y en el estudio de mayor peso (48%), de Ballard et al.³, que sí demostró un efecto beneficioso en la reducción de la DBP, esto solo ocurrió en el grupo de *Ureaplasma*-positivos. Es sorprendente en este estudio, bastante reciente (2011), ver cómo la incidencia de DBP fue muy elevada, del 84% en el grupo placebo y 73% en el grupo tratado con azitromicina. Es posible que una terapia pueda afectar la incidencia de la DBP cuando esta es muy prevalente en la población estudiada, pero sería muy dudoso que encontráramos un efecto beneficioso si la DBP fuese menos frecuente en esta población, como realmente lo es en nuestro medio². En el ensayo que analiza el efecto de la claritromicina, se objetiva una reducción significativa de la DBP, pero en el conjunto de la población, y no en el grupo de *Ureaplasma*-positivos, lo que definitivamente nos añade más confusión. Sabemos que tanto la azitromicina como la claritromicina consiguen mejores concentraciones en tejido pulmonar que la eritromicina, y esto se ha sugerido como un posible motivo para sus mejores resultados en prevención de DBP. Sin embargo, ya teníamos noticias del efecto beneficioso de la eritromicina en la antibioterapia empírica de las gestantes con rotura prolongada de la bolsa amniótica con una reducción significativa en la muerte neonatal y el desarrollo de DBP⁴, motivo por el cual sigue siendo el antibiótico de elección en las gestantes, no en los prematuros. Finalmente, a la pregunta de si podríamos esperar un efecto aislado antiinflamatorio de los macrólidos, solo tenemos los datos

del estudio de Lyon *et al.* de 1998⁵, realizado con eritromicina, donde de los 75 pacientes estudiados solo cinco fueron *Ureaplasma*-positivos y en ellos no se objetivaron diferencias en la evolución de las citocinas comparados con los que no eran positivos. No disponemos de información sobre este potencial efecto antiinflamatorio con otros macrólidos.

Sí existe al menos una señal esperanzadora de que un fármaco como la azitromicina pueda modificar la incidencia de la DBP, pero es necesario un nuevo ensayo clínico donde se controlen **todas** las variables necesarias para dar respuesta a las preguntas pendientes, en poblaciones actuales donde la incidencia de la DBP se ajuste a la realidad de nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, *et al.* Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:262.e1-6.
2. García-Muñoz Rodrigo F, Díez Recinos AL, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Vento Torres M. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: the EPI-SEN Study. *Neonatology*. 2015; 107:120-9.
3. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V, *et al.* Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:111-8.
4. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet*. 2001;357:979-88. Erratum en: *Lancet* 2001;358:156.
5. Lyon AJ, McColm J, Middlemist L, Fergusson S, McIntosh N, Ross PW. Randomised trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78:F10-4.