

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

No hay pruebas de que la azitromicina reduzca la gravedad de las sibilancias recurrentes

Ortega Páez E¹, Ruiz-Canela Cáceres J²

¹UGC Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada (España)

²CS Virgen de Africa. Sevilla (España)

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Palabras clave en inglés: azithromycin; respiratory tract infections; secondary prevention.

Palabras clave en español: azitromicina; infecciones del sistema respiratorio; prevención secundaria.

Fecha de recepción: 2 de marzo de 2016 • **Fecha de aceptación:** 4 de marzo de 2016

Fecha de publicación del artículo: 9 de marzo de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:18

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Ruiz-Canela Cáceres J. No hay pruebas de que la azitromicina reduzca la gravedad de las sibilancias recurrentes. Evid Pediatr. 2016;12:18.

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: artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:18>

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

No hay pruebas de que la azitromicina reduzca la gravedad de las sibilancias recurrentes

Ortega Páez E¹, Ruiz-Canela Cáceres J²

¹UGC Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada (España)

²CS Virgen de Africa. Sevilla (España)

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Artículo original: Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, *et al.* Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:2034-44.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: entre niños con historia de episodios de sibilancias recurrentes graves (SRG), la azitromicina administrada precozmente reduce la probabilidad de SRG. Se precisa más información sobre el desarrollo de resistencias con esta estrategia.

Comentario de los revisores: los resultados de este ensayo clínico aleatorizado sobre la disminución de las SRG tras la administración de azitromicina, por sus debilidades metodológicas, deben considerarse con mucha precaución y no son concluyentes. Es preciso realizar más estudios que definan de forma precisa qué pacientes se beneficiarían del uso de la azitromicina para la prevención de sibilancias recurrentes, minimizando los efectos secundarios de la misma.

Palabras clave en castellano: azitromicina; infecciones del sistema respiratorio; prevención secundaria.

There is no evidence that azithromycin reduces the severity of recurrent wheezing

Abstract

Authors' conclusions: among children with a history of severe recurrent episodes of wheezing, early administered azithromycin reduces the likelihood of severe recurrent wheezing. More information about the development of resistance due to this strategy is needed.

Reviewers' commentary: because of its methodological weaknesses, the results of this trial, on the reduction of severe recurrent wheezing after administration of AZT, should be considered with caution and inconclusive. It is to conduct further studies to define precisely which patients would benefit from the use of AZT, for the prevention of recurrent wheezing, minimizing the side effects of it.

Palabras clave en inglés: azithromycin; respiratory tract infections; secondary prevention.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar si la administración de azitromicina en el debut de una enfermedad de las vías respiratorias (EVR) evita que estos episodios progresen a episodios de sibilancias de intensidad moderada o grave (SRG).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) controlado con placebo.

Emplazamiento: nueve centros especializados de Neumología Pediátrica que pertenecen a la red del National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma.

Población de estudio: compuesta por 607 niños entre 12 y 71 meses con EVR, excluyendo a los que tomaban medicación (corticoides orales e inhalados), no estaban vacunados, tenían asma grave o no toleraban la azitromicina (AZT). Tras la selección hubo un periodo de observación previo de cuatro semanas y aquellos que precisaron medicamentos antiastmáticos fueron excluidos, el 46,8% tenían un índice predictivo de asma de alto riesgo.

Intervención: de los 607 sujetos elegibles con edades entre uno y seis años, se aleatorizaron mediante bloques permutados de cuatro con una relación 1/1, 307 pacientes al grupo de intervención (GI) que recibieron azitromicina a 12 mg/kg/día

y 300 al grupo control (GC) que recibieron placebo, con un seguimiento de 52 a 78 semanas.

Medición del resultado: variable principal: niños tratados con al menos una EVR que no progresa a SRG y que pudiera precisar la administración de corticoides; si lo alcanzaba se consideraba fallo del tratamiento, medida por un cuestionario realizado a los padres previamente instruidos sobre la gravedad de la enfermedad. Otras variables fueron: uso de salbutamol en los episodios, utilización de servicios sanitarios, tiempo transcurrido hasta un segundo episodio o sucesivos, desarrollo de resistencias bacterianas y efectos adversos. Para el riesgo medio de SRG se utilizaron modelos de riesgos proporcionales y para el riesgo de sibilancias recurrentes curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados principales: formaron el GI 223 niños (excluidos 84) y el GC 220 (80 excluidos). La media de edad fue de 3,5 años (GI) y 3,35 (GC). El cociente de riesgos instantáneos (HR) global fue 0,64, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95) de 0,4 a 0,98; riesgo absoluto (RA): 0,03; IC 95: 0 a 0,06. El riesgo acumulativo para SRG con un máximo de cuatro episodios de EVR fue de 0,4 (GC) y 0,24 (GI). El número necesario a tratar (NNT) fue de 33, para evitar una SRG, 14 para dos SRG, diez para tres SRG y siete para evitar tres SRG. Fueron poco frecuentes los efectos adversos con la azitromicina y la inducción de resistencias.

Conclusión: entre niños con historia de SRG, la azitromicina administrada precozmente reduce la probabilidad de que aparezcan. Se precisa más información sobre el desarrollo de resistencias con esta estrategia.

Conflicto de intereses: varios autores han recibido fondos de laboratorios farmacéuticos relacionados con enfermedades respiratorias.

Fuente de financiación: la mayoría de los distintos grupos han recibido premios de la red Asma Net y los laboratorios farmacéuticos aportaron los medicamentos.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: entre el 14 y 26% de los niños menores de seis años presentan episodios de SRG, que causan una gran morbilidad y gasto sanitario. Un número no despreciable son diagnosticados al final de asma, pero otro gran número queda sin diagnóstico etiológico¹. El aislamiento de cepas de bacterias en estos pacientes ha hecho que se piense en un posible papel facilitador o iniciador de estos procesos², pero a día de hoy todavía permanece controvertido, lo que hace necesario la realización de un ECA.

Validez o rigor científico: se trata de un ECA bien diseñado, la población de estudio queda mal definida (enfermedad de las vías respiratorias), intuyéndose que es el primer episodio de sibilancias. La intervención está clara, existe buena

secuencia de aleatorización, estudio previo del efecto entre los dos grupos para el cálculo del tamaño muestral, los grupos son parecidos al inicio del estudio, el análisis estadístico es correcto, con control de covariables, y los resultados se expresan con medidas de efecto de forma adecuada, pero existen dudas si han sido corregidas para estudios de supervivencia³.

Presenta algunas debilidades metodológicas que harían disminuir su potencia: número de pérdidas más elevado de lo permisible (el 27% GI, el 26,5% GC), calificadas por los autores como no informativas, pero en realidad se desconocen sus características. La valoración de la variable principal de forma subjetiva (encuesta a los padres) podría sesgar los resultados de forma impredecible, y la exclusión de episodios leves y moderados podrían hacer poco generalizables los resultados. Existen dudas sobre la aplicación de proporcionalidad del modelo de riesgo global de SGR, tanto estadísticamente⁴ como clínicamente, por la dificultad de que el riesgo de todos los sujetos sea constante a lo largo del estudio. Por último, el escaso tamaño muestral ha podido jugar un papel en la escasa potencia para detectar diferencias en las variables secundarias y en los subgrupos.

Importancia clínica: según los autores, después de la primera EVR la toma precoz de AZT disminuye un 36% (IC 95: 2 al 60) el riesgo global de recurrencia de infección respiratoria grave, lo que supone que el número necesario tratar (NNT) para prevenir una SGR es de 33,3 (IC 95: ∞ a 16,6), con una disminución en el mejor de los casos del 26 al 23 (reducción del riesgo absoluto [RRA]: 0,03). La imprecisión de los resultados, la significación al límite inferior del intervalo de confianza, el número elevado de pacientes necesarios a tratar y la escasa disminución del riesgo en los pacientes tratados, hacen que estos resultados sean de escasa magnitud. Por otro lado, la AZT no ha demostrado reducir la hospitalización, la frecuentación de los Servicios de Urgencia y tampoco ha identificado el subgrupo de pacientes capaz de responder ni de progresar a SGR; esto hace que su relevancia clínica sea escasa. Un estudio similar valorado críticamente en este mismo número de la revista arroja resultados no concluyentes⁵. Aunque el uso de los macrólidos en las sibilancias es frecuente⁶, su uso rutinario no está avalado por las guías de práctica clínica actuales y podría aumentar las resistencias bacterianas⁷ y el gasto sanitario.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la escasa precisión de los resultados, el elevado número de tratamientos requeridos para conseguir el efecto y las debilidades metodológicas hacen que este ECA sea tomado con cautela. Es preciso realizar más estudios que definan de forma precisa que pacientes se beneficiarían del uso de la AZT para la prevención de sibilancias recurrentes, minimizando los efectos secundarios de la misma.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ; *et al.* Asthma and wheezing in the first 6 years of life. *N Engl J Med.* 1995;332:133-8.
2. Kloepfer KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, *et al.* Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1301-7.e1-3.
3. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Llorca J. Número necesario de tratamientos: interpretación y estimación en análisis multivariados y con datos censurados. *Med Clin (Barc).* 2014;142:451-6.
4. Martínez-González MA, Alonso A, López Fidalgo J. ¿Qué es una hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. *Med Clin (Barc).* 2008;131:65-72.
5. Tokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Pedersen TM, Vinding RK, *et al.* Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:19-26.
6. Kozyrskyj AL, Dahl ME, Ungar WJ, Becker AB, Law BJ. Antibiotic treatment of wheezing in children with asthma: what is the practice? *Pediatrics.* 2006;117:e1104-e110.
7. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2096.