



# Pediatría Basada en la Evidencia

## No existen pruebas suficientes que recomienden la azitromicina para prevenir episodios de sibilancias recurrentes posbronquiolitis

J. C. Buñuel Álvarez

Publicado en Internet:  
1-diciembre-2015

José Cristóbal Buñuel Álvarez:  
jcbunuel@gmail.com

CS de Villamayor de Gállego. Zaragoza. Servicio Aragonés de Salud. Zaragoza. España.

### Resumen

Reseña y valoración de un artículo seleccionado.

**Conclusiones de los autores del estudio:** la azitromicina disminuye la concentración de los niveles nasofaríngeos de interleucina 8 (IL-8) durante la duración del estudio y produce un retraso en la aparición de un tercer episodio de sibilancias recurrentes durante el periodo de seguimiento.

**Comentario de los revisores:** los resultados de este ensayo no bastan para recomendar un uso indiscriminado de la azitromicina para el tratamiento de la bronquiolitis aguda durante su ingreso hospitalario y tampoco para prevenir los posibles episodios de sibilancias recurrentes posteriores. Si realmente la azitromicina posee algún tipo de efecto clínicamente importante sobre la bronquiolitis aguda y sus recurrencias, ello tendrá que ponerse de manifiesto en un ensayo clínico específicamente diseñado para tal fin, ya que los resultados de un ensayo piloto no pueden tomarse como base para establecer cambios en la práctica clínica cotidiana.

### Palabras clave:

- Bronquiolitis
- Azitromicina

## There is no evidence to recommend azithromycin to prevent recurrent wheezing after bronchiolitis

### Abstract

Review and assessment of a selected paper.

**Authors' conclusions:** azithromycin decreased interleukin-8 nasopharyngeal concentration during the study period, and delayed the onset of a subsequent third episode of recurrent wheezing during the monitoring period.

**Reviewers' commentary:** the results of this trial are not sufficient to recommend indiscriminate use of azithromycin for the treatment of acute bronchiolitis during admission, nor to prevent possible further episodes of recurrent wheezing. If azithromycin actually had any clinically important effect on acute bronchiolitis and its recurrences, it should be demonstrated in a clinical trial specifically designed for this purpose, since the results of a pilot trial cannot be taken as a basis for changes in everyday clinical practice.

### Key words:

- Bronchiolitis
- Azithromycin

## REFERENCIA DEL ARTÍCULO VALORADO CRÍTICAMENTE (AVC)

Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodríguez OM, Leege E, *et al.* Randomized trial

to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:1171-8.

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría* ([www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)).

**Cómo citar este artículo:** Buñuel Álvarez JC. No existen pruebas suficientes que recomienden la azitromicina para prevenir episodios de sibilancias recurrentes posbronquiolitis. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2015;17:369-72.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar si, en niños ingresados por bronquiolitis aguda (BA), la administración de azitromicina (AZT) disminuye la concentración de interleucina 8 (IL-8) en suero y en fluido nasal y disminuye la incidencia de episodios de sibilancias recurrentes (ESR) posbronquiolitis.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA) piloto, doble ciego y controlado con placebo<sup>1</sup>.

**Emplazamiento:** hospitalario (un hospital infantil de EE. UU.).

**Población de estudio:** niños de edad comprendida entre uno y 18 meses con detección positiva nasofaríngea mediante inmunofluorescencia directa de virus respiratorio sincitial (VRS) realizada por el Servicio de Virología del hospital donde se efectuó el estudio y que requirieron ingreso hospitalario (IH) durante dos estaciones invernales seguidas (2011-12 y 2012-13). Otros criterios de inclusión fueron: ser el primer episodio de infección del tracto respiratorio inferior que requería IH, duración de los síntomas desde su inicio hasta el IH igual o menor de cinco días y aleatorización dentro de los siete días posteriores al inicio de los síntomas respiratorios. Criterios de exclusión: historia previa de episodios de sibilancias, tratamiento previo con corticoides tanto sistémicos como inhalados, tratamiento con broncodilatadores previo al episodio objeto de estudio, estar en tratamiento por padecer reflujo gastroesofágico, haber recibido tratamiento antibiótico en las últimas dos semanas (cuatro semanas si recibió tratamiento con macrólidos), edad gestacional < 36 semanas y padecimiento de enfermedades crónicas pulmonares, cardíacas, renales o hepáticas. Se evaluaron para su elegibilidad 1391 niños VRS positivos, y se excluyeron 1351 por no cumplir los criterios de selección. Participaron en el estudio 40 niños. El tamaño de muestra se calculó para detectar una reducción en la concentración sérica de IL-8 de un 25% en los niños que recibieron AZT.

**Intervención:** los participantes se asignaron aleatoriamente (método de aleatorización por bloques)

para recibir: grupo de intervención (GI, n=20): AZT en suspensión oral, 10 mg/kg una vez al día durante siete días seguido de AZT oral, 5 mg/kg una vez al día durante otros siete días; grupo control (GC, n=20): placebo del mismo sabor y apariencia externa que la AZT.

**Medición del resultado:** resultado biológico principal: niveles séricos y nasales de IL-8. Resultado clínico principal: efecto de la AZT sobre la incidencia de ESR pos-BA durante las 50 semanas posteriores al inicio del ECA (variable medida mediante entrevista a los padres). Se utilizaron modelos mixtos para análisis de medidas repetidas, análisis de la covarianza y curvas de supervivencia.

**Resultados principales:** la AZT, comparada con placebo, no produjo una disminución estadísticamente significativa de los niveles séricos de IL-8 al octavo día del inicio del ECA (niveles basales de IL-8 en el GI: 14,676 fg/ml y de 12,795 fg/ml en el GC en el momento de la aleatorización y niveles de IL-8 de 6,971 fg/ml en el GI y de 5,050 fg/ml en el GC; p=0,62). En comparación con el placebo, la AZT produjo una disminución de los niveles nasofaríngeos de IL-8 en el día 15 de seguimiento (p=0,026), pero no al octavo día (p=0,11) ni al valorar todo el periodo de forma global (p=0,076). La proporción de niños que presentaron  $\geq 2$  ESR hasta la semana 50 de seguimiento fue del 39% en el GI, frente al 50% en el GC (p=0,5). La proporción de niños que presentaron  $\geq 3$  ESR hasta la semana 50 de seguimiento fue del 22% en el GI frente al 50% en el GC (p=0,07). El tiempo transcurrido entre el segundo y el tercer episodio de ESR fue superior en el GI (p=0,048).

**Conclusión:** los autores concluyen que la AZT disminuye la concentración de los niveles nasofaríngeos de IL-8 durante la duración del estudio y produce un retraso en la aparición de un tercer episodio de ESR durante el periodo de seguimiento.

**Conflicto de intereses:** sí existen. Varios autores han recibido subvenciones de diversos laboratorios, entre ellos Teva, que proporcionó la AZT con la que se realizó este ECA.

**Fuente de financiación:** ayudas económicas de diversos organismos oficiales.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la BA es una enfermedad de elevada incidencia en nuestro medio, responsable de numerosas consultas en los centros de Atención Primaria y Servicios de Urgencias Hospitalarios. Es también causa frecuente de ingreso en niños menores de dos años<sup>2</sup>. Hasta la fecha no se dispone de tratamientos eficaces para el tratamiento de la BA en su fase aguda y para prevenir los ESR pos-BA<sup>3</sup>. La identificación de un fármaco que pudiera prevenir futuras recurrencias constituiría sin duda un importante avance en el control de esta enfermedad.

**Validez o rigor científico:** se trata de un ECA piloto. Sus conclusiones son siempre preliminares y han de ser confirmadas por estudios de suficiente potencia estadística y mayor calidad metodológica. Los autores estimaron el tamaño de muestra necesario considerando la reducción de la concentración sérica de IL-8 como variable de resultado principal. Cabe destacar que la variable ESR se midió preguntando a los padres (no por diagnóstico médico), lo que constituye una limitación adicional. La variable de resultado principal, la medición sérica de IL-8, constituye una variable intermedia o subrogada, de escaso o nulo interés clínico. No consta en el trabajo si existió ocultamiento de la secuencia de aleatorización. El pequeño tamaño de muestra produjo desequilibrios entre grupos en algunas variables que podrían ejercer un potencial efecto confusor, no realizando los autores ningún análisis multivariante para controlarlas. Por todo ello, los resultados de este estudio se han de interpretar con cautela, dentro de lo que este ECA es: un estudio piloto.

**Importancia clínica:** la proporción de niños que presentaron  $\geq 2$  ESR hasta la semana 50 de seguimiento fue del 39% en el GI, frente al 50% en el GC ( $p=0,5$ ). La proporción de niños que presentaron  $\geq 3$  ESR hasta la semana 50 de seguimiento fue del 22% en el GI frente al 50% en el GC ( $p=0,07$ ).

El tiempo transcurrido entre el segundo y el tercer episodio de ESR fue superior en el GI ( $p=0,048$ ). El tipo de diseño (estudio piloto) y el cálculo del tamaño de la muestra, realizado para otra variable no clínica, impide conocer si existe un efecto preventivo real de la AZT para prevenir futuros ESR. Es precipitado extraer conclusiones sobre la importancia clínica del efecto dadas las limitaciones del estudio. El efecto de los macrólidos en la BA sobre la duración del IH y sobre la saturación de oxígeno se ha estudiado en una revisión sistemática, no encontrando diferencias significativas<sup>4</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** no pueden ni deben extraerse conclusiones para la práctica clínica diaria a partir de este ECA, ya que se desconoce el beneficio clínico real (si es que existe) y, en cambio, los riesgos que podrían derivarse de una precipitada utilización de AZT pueden anticiparse en forma de aparición de resistencias bacterianas, dado que la BA y sus recurrencias posteriores son sucesos de una incidencia muy elevada<sup>2</sup>. Los resultados de un ECA piloto no pueden tomarse como base para establecer cambios en la práctica clínica cotidiana. Los resultados de este ECA no respaldan un uso indiscriminado de la AZT para el tratamiento de la BA durante su ingreso hospitalario y tampoco para prevenir los posibles ESR posteriores. Si realmente la AZT posee algún tipo de efecto clínicamente importante sobre la BA y sus recurrencias, ello tendrá que ponerse de manifiesto en un ECA específicamente diseñado para tal fin.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## ABREVIATURAS

**AVC:** artículo valorado críticamente • **AZT:** azitromicina  
 • **BA:** bronquiolitis aguda • **ECA:** ensayo clínico aleatorizado  
 • **ESR:** episodios de sibilancias recurrentes • **GC:** grupo control • **GI:** grupo de intervención • **IH:** ingreso hospitalario  
 • **IL-8:** interleucina 8.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodríguez OM, Leege E, *et al.* Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1171-8.
2. Díez Domingo J, Ridaó López M, Úbeda Sansano I, Ballester Sanz A. Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis y de las infecciones por virus respiratorio sincitial en la Comunidad Valenciana. Años 2001 y 2002. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:325-30.
3. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda, Fundació Sant Joan de Déu (coord.). Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM. N.º 2007/05. Disponible en [www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_475\\_Bronquiolitis\\_AIAQS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_475_Bronquiolitis_AIAQS_compl.pdf)
4. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD005189.