



Eduardo Ortega Páez:
edortegap@gmail.com

Flashes pediátricos

Evidencias en el uso de la vitamina D, la azitromicina y los corticoides para la hiperreactividad bronquial

Eduardo Ortega Páez

CS de Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada

EVIDENCIAS EN EL USO DE LA VITAMINA D Y EL ASMA/HIPERACTIVIDAD BRONQUIAL

¿Por qué hablamos en esta mesa de asma, hiperreactividad bronquial y vitamina D?

En los últimos años se ha intentado implicar la vitamina D₃ (VD₃) con el asma y la hiperreactividad bronquial en base a tres hechos.

En primer lugar, la existencia de estudios observacionales que sugieren que la prevalencia del asma estaría inversamente relacionada con el menor número de horas de sol y con la mayor latitud, cuya causa probable sería la disminución de la síntesis de VD₃¹. Sin embargo, la presencia de estudios de signo opuesto, de factores no controlados relacionados con la prevalencia del asma inherentes al diseño, hacen que esta relación sea controvertida. En segundo lugar, trabajos publicados en el Reino Unido y en Dinamarca relacionan linealmente los niveles de VD₃ con el deterioro de la función pulmonar. Por último, la existencia de receptores de VD₃ en la mayoría de las células de nuestro organismo, que entre sus múltiples funciones estaría su papel inmunomodulador, induciendo la diferenciación de los monocitos a macrófagos, con

aumento de la tasa de fagocitosis, reducción de la producción de interleucina 2 con aumento de la respuesta de los linfocitos Th1 y disminución de los Th2, disminuyendo la cascada inflamatoria propia del asma.

¿De dónde surge el interés sobre las cifras de vitamina D en sangre y el asma?

Existen estudios que han relacionado la evolución desfavorable del asma con los niveles de VD₃. Así, en un estudio realizado en población infantil con asma leve o moderada se observó que era 1,5 veces (*odds ratio* [OR]: 1,5; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 1,1 a 1,9) más probable presentar una exacerbación, medido por aumento de visitas a urgencias y tasas de hospitalización, cuando existían niveles bajos de VD₃. Otro trabajo realizado en Inglaterra encontró niveles de VD₃ significativamente más bajos, menor función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV₁]), mayor número de exacerbaciones y mayor grosor del musculo liso bronquial en aquellos que tenían asma resistente al tratamiento y asma moderada, comparados con los controles sanos. La resistencia al tratamiento con esteroides viene dada, entre

Cómo citar este artículo: Ortega Páez E. Evidencias en el uso de la vitamina D, la azitromicina y los corticoides para la hiperreactividad bronquial. Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2017;(26):63-8.

otras razones, por la disminución de las células Th2. Se ha descrito en estudios experimentales correlación entre los niveles bajos de VD_3 y la disminución de la actividad de las TH2, pudiendo ser una de las causas de la evolución desfavorable de los pacientes asmáticos.

¿Existen unas cifras de vitamina D en sangre que justifiquen la clínica de un paciente con asma o hiperreactividad bronquial?

Estudios observacionales de casos y controles y transversales han descrito niveles bajos de VD_3 con el aumento de la incidencia y reagudización en asmáticos, aumento de la hiperactividad bronquial y disminución de la función pulmonar respecto a los controles. Sin embargo otros estudios con la misma metodología no han encontrado esta relación². La debilidad metodológica propia inherente a estos diseños, la dificultad de excluir los sesgos, la imposibilidad en muchos de ellos de conocer la existencia de relación temporal entre la exposición (VD_3) y el resultado (asma) y el poder establecer una relación causal, hacen que no podamos conocer si la vitamina D tiene un papel en la patogénesis, ni en el control ni gravedad del asma. Además, los niveles de VD_3 en sangre de los estudios son muy heterogéneos, varían desde niveles considerados como déficit de VD_3 (< 20 ng/ml) hasta insuficiencia de VD_3 (20-30 ng/ml). Todo ello hace imposible determinar unos niveles de corte adecuado de VD_3 que justifiquen la clínica y evolución del asmático. Por todo ello, no se recomienda en el momento actual realizar niveles de VD_3 de forma rutinaria en el niño con asma, no existiendo razones para cambiar nuestra práctica habitual.

¿Habría que tratar con vitamina D a niños que no mejoran su asma?

Existen tres revisiones sistemáticas (RS) sobre el beneficio de la suplementación de la VD_3 en el asma, con resultados todos muy parecidos en cuanto a la disminución del número de exacerbaciones, con resultados contradictorios en la mejoría de los síntomas y sin efecto sobre la función

pulmonar. Todos ellos de baja o muy baja calidad metodológica, heterogeneidad en las dosis de VD_3 y sin estudios de efectos adversos. En un ensayo clínico aleatorio (ECA), no incluido en las RS previas, se observó que para producir la mejoría en un paciente con asma hacía falta tratar a cinco con 800 UI VD_3 durante dos meses (número necesario a tratar [NNT]: 5; IC 95: 3 a 21), y que esta mejoría no se mantenía a los seis meses; igualmente era necesario tratar a cinco para que uno mejorara su función pulmonar (NNT: 5; IC 95: 3 a 90). A simple vista los resultados podrían ser esperanzadores, pero la imprecisión de los resultados (intervalos de confianza amplios) y la ausencia de mantenimiento del tratamiento en el tiempo hacen que su importancia clínica sea muy escasa³.

En consecuencia, no existe evidencia en el momento actual de que la suplementación con VD_3 de forma rutinaria sea útil en el tratamiento del asma y no hay motivo para cambiar nuestra práctica habitual. Queda por investigar si en un futuro, pacientes muy seleccionados con asma resistente a esteroides y de difícil control, podrían beneficiarse de alguna manera.

EVIDENCIAS EN EL USO DE LA AZITROMICINA Y EL ASMA/HIPERACTIVIDAD BRONQUIAL

¿Por qué se está considerando la azitromicina en el manejo del paciente con sibilancias recurrentes?

La azitromicina (AZT) es un macrólido semisintético de 15 átomos de carbono, cuyo mecanismo de acción es bacteriostático, inhibiendo la síntesis proteica de los microorganismos sensibles al unirse de manera reversible a la subunidad 50 S del ribosoma. En estudios experimentales se ha visto que los macrólidos tienen un efecto inmunomodulador, que actúan en la inhibición de mediadores inflamatorios como las interleucinas 1, 6, 8 y $TNF-\alpha$ y en la expresión de las moléculas de adhesión intracelular (ICAM1), reduciendo la adhesión entre neutrófilos y células endoteliales, modulando la respuesta vasoconstrictora de la endotelina¹,

en la inhibición de la angiogénesis y neovascularización pulmonar, lo que puede disminuir la remodelación pulmonar. Y, por último, protegiendo las células epiteliales de los efectos tóxicos directos de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. La disminución de una variedad de gérmenes en el árbol bronquial tras el tratamiento con AZT, modificando la microbiota en pacientes asmáticos y la posible implicación, según algunos estudios de asma crónica, de coinfecciones por *C. pneumoniae*, podrían estar detrás de un posible efecto antibacteriano directo de la AZT⁴. Varios estudios en población infantil han comunicado una mejoría de la función pulmonar (FEV₁) tras la toma de AZT, pero su escaso tamaño muestral y la escasa mejoría en un tiempo reducido (no mayor de tres meses) hacen que su evidencia sea escasa. Además, una revisión Cochrane no encontró beneficios sobre la función pulmonar.

¿Existe evidencia para el uso de azitromicina en la prevención de las sibilancias recurrentes?

Es sabido que existen varios fenotipos de sibilancias durante los primeros años de vida que configuran una gravedad y duración en el tiempo, determinados por la interacción de un trasfondo genético, ambiental, infecciones víricas entre otros. Se ha visto la utilidad de los macrólidos en la fibrosis quística, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos, en la sinusitis crónica y en algunos pacientes con asma corticorresistente. Fisiopatológicamente, los macrólidos y en especial la AZT podrían tener algún efecto en el asma que no mejora con medicación habitual en lactantes y preescolares o en la prevención de las sibilancias que tienen un claro desencadenante viral.

El uso de los antibacterianos en las sibilancias recurrentes es un hecho y es cada vez más frecuente. En EE. UU. se ha constatado un aumento de hasta 15 veces más de macrólidos en los últimos años en las sibilancias recurrentes. Estudios prospectivos han encontrado asociación entre las sibilancias recurrentes y las infecciones bacterianas del árbol respiratorio (OR: 2,9; IC 95: 1,9 a 4,3) pero no con infecciones virales⁵.

En un ECA piloto, realizado con un tamaño muestral muy escaso en diez niños con bronquiolitis aguda que recibieron AZT frente a placebo durante 14 días, se comunicó una disminución estadísticamente significativa de los episodios de sibilancias recurrentes hasta la semana cincuenta⁶. Otro ECA, realizado en pacientes de uno a tres años con episodios parecidos al asma, mostró que la administración de AZT de forma intermitente en cada episodio producía un acortamiento en la duración de los episodios de sibilancias recurrentes estadísticamente significativa, hecho que fue relacionado por los autores por el aislamiento de gérmenes neumotrópos⁷. De nuevo un ECA, en el que se administró AZT durante cinco días a 12 mg/kg/día en la primera infección de vías bajas grave y en las siguientes reagudizaciones, mostró que era necesario tratar a 34 pacientes con AZT para evitar un episodio de sibilancias grave (NNT: 34; IC 95: 17 a ∞), y que la disminución del riesgo de presentar episodios de sibilancias grave era del 3%⁸.

Todos estos trabajos son de calidad metodológica baja. Bien sea por su escaso tamaño muestral por lo que se consideran estudios pilotos exploratorios, o por la imprecisión de los resultados debido a sus intervalos de confianza muy amplios, o por el elevado número de pacientes a tratar, o por la escasa disminución del riesgo en los pacientes tratados. Todo ello hace que los trabajos tengan escasa importancia para su aplicación clínica y que no exista suficiente evidencia en el momento actual de que la AZT prevenga las sibilancias recurrentes a largo plazo.

¿Existe evidencia para el uso de la azitromicina en la prevención del asma?

Estudios realizados en pacientes asmáticos a los que se les administró AZT no han corroborado la disminución del número de exacerbaciones (OR: 1,79; IC 95: 0,54 a 5,93), ni en pacientes con asma moderado-severo (diferencias de medias estandarizadas: -0,7; IC 95: de -1,63 a 0,23). Tampoco se ha comunicado mejoría en la función pulmonar (FEV₁), ni en el número de hospitalizaciones. Ninguno de ellos comunicó abandonos por efectos

adversos. Todos estos estudios son calificados como “de baja o muy baja calidad metodológica”⁹, por lo que no hay pruebas sólidas para su aplicación clínica.

¿Cuáles son los efectos derivados de un uso excesivo de la azitromicina?

Estudios de resistencias bacterianas realizados en Atención Primaria en el Reino Unido describen un aumento aproximado del doble de resistencias para bacterias del tracto urinario y respiratorio. El efecto es más importante al mes del tratamiento, pero puede mantenerse hasta doce meses postratamiento.

El tratamiento con azitromicina a niveles subbactericidas, ya sea de forma continuada o intermitente, puede jugar un papel importante en el aumento de las resistencias bacterianas. En España el estudio SAUCE sobre la resistencia antibiótica a los patógenos respiratorios, cifra la resistencia de AZT en un 20% a neumococos y 11,6% a *Streptococcus pyogenes*⁹.

Según datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios del 2001, en España más del 45% de las personas recibieron al menos algún antibiótico; esto nos coloca en el primer lugar de Europa en consumo de antibacterianos. Es tan importante el tema de las resistencias bacterianas que ha motivado un “Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos a nivel nacional”.

Dada la alta prevalencia de las sibilancias espiratorias y el asma, el uso indiscriminado de la AZT provocaría un fracaso no solo en las enfermedades en las que la AZT es de primera elección, si no en aquellas en las que es de segunda línea, como sucede en las infecciones por cocos grampositivos en paciente alérgicos a las β -lactámicos, que sería extensible a toda la población.

Conclusiones

La heterogeneidad de los trabajos, debido las dosis de AZT empleadas y a los criterios de inclusión y

seguimiento de los pacientes, junto con los resultados de escasa importancia clínica, hace que sean valorados con una baja o muy baja calidad metodológica. Además, los beneficios hipotéticos que se pudieran obtener con el uso indiscriminado de la AZT a dosis subbactericidas no superarían los costos del aumento de las resistencias bacterianas a nivel poblacional.

Por todo ello, con un nivel de evidencia fuerte, se recomienda no utilizar la AZT en el tratamiento de preescolares con sibilancias/asma en la práctica clínica habitual. Este aspecto no lo hemos visto incluido en ninguna guía de práctica clínica (GPC) salvo en la realizada en nuestro país⁹. Hecho con el que estamos de acuerdo, pues se dan motivos y bases sólidas para no fomentar su uso.

Queda por determinar si en algunos pacientes con un fenotipo especial con asma de difícil control, que no hayan respondido a la medicación habitual, pudieran beneficiarse en un futuro del uso de la AZT.

EVIDENCIAS EL USO DE LOS CORTICOIDES EN EL ASMA/HIPERACTIVIDAD BRONQUIAL

¿Cómo deben utilizarse los corticoides inhalados en los preescolares con hiperreactividad bronquial: diariamente, intermitentemente? ¿Y qué papel juega el montelukast?

En preescolares con asma persistente:

- ¿Qué dicen las GPC? Las GPC publicadas sobre asma (SIGN, NICE, Guía Salud), han demostrado ser útiles para el tratamiento del asma, preconizan el tratamiento más efectivo y con menos efectos secundarios siguiendo un esquema escalonado, pero lo hacen de manera universal⁹. Recomiendan como elección el tratamiento con corticoides inhalados diarios (CID) a dosis bajas (recomendación débil) y preferible a montelukast (MK) en monoterapia (recomendación fuerte), no recomiendan la utilización de corticoides inhalados de forma intermitente (CII) para prevenir exacerbaciones o infecciones respiratorias de vías altas (recomendación

fuerte). Por último, recomiendan los CID frente CII (recomendación débil).

- La existencia en el preescolar de una heterogeneidad de fenotipos, la posible implicación de infecciones virales o bacterianas, hacen que un tratamiento “único” a veces no sea satisfactorio y no se consiga un control adecuado de los síntomas. Es por ello que se hace preciso dar recomendaciones “personalizadas”.

Por primera vez un ECA multicéntrico, realizado en EE. UU. durante los años 2013-2015 intenta dar respuesta a esta pregunta¹⁰. Se analizaron datos de 230 pacientes de 12 a 59 meses que, durante tres periodos de 16 semanas cada uno, en total 48 semanas, recibieron tratamiento de forma secuencial o cruzada y en cualquier orden. Las secuencias fueron: 1) corticoides inhalados diarios, placebo oral, y placebo inhalado a demanda durante las crisis de asma; 2) placebo inhalado continuo, montelukast, placebo inhalado a demanda durante crisis de asma; 3) placebo inhalado continuo, placebo oral, corticoides inhalados intermitentes. En cualquier momento se pudo utilizar β_2 de rescate y antiipiréticos/antiinflamatorios. El resultado primario fue la respuesta diferencial a los tres tratamientos en cada secuencia mediante control del asma y el número de exacerbaciones. La calidad metodológica fue alta, por lo que su nivel de evidencia también fue alto.

Los resultados primarios fueron los siguientes

- Respuesta diferencial: el 74% (170/230) tuvo una respuesta diferencial a las tres estrategias del tratamiento. La respuesta fue significativamente mejor para los que tomaron CID ($p < 0,0001$), peor para los que tomaban MK en monoterapia, intermedia para los que tomaron CII. Un 26% no tuvo respuesta diferencial, estando mejor controlados. Se hizo un ajuste por estación anual y toma de analgésicos.
- Como predictores de la respuesta diferencial se encontró que la sensibilización al menos a un aeroalérgeno (IgE específica $> 0,35$ kU/l) se asoció de manera significativa a una mejor respuesta a los CID y que esta era independiente

del sexo y de la historia de exacerbaciones. Además, el recuento de > 300 eosinófilos/ μ l se asoció significativamente con una mayor probabilidad de respuesta a CID y esta mejoró cuando se incluyó la sensibilización a aeroalérgenos. Los niveles séricos de proteína catiónica eosinofílica > 10 μ g/l y la sensibilización a perro y/o gato también predijeron una mejor respuesta a los CID, mientras que el índice predictivo de asma modificado, los niveles de IgE sérica y las concentraciones urinarias de leucotrieno E4 no predijeron un patrón de respuesta diferencial.

Los resultados secundarios fueron los siguientes

- El tratamiento con CID se asoció significativamente a más días sin síntomas, menor dosis de salbutamol de rescate y menos exacerbaciones.
- No hubo diferencias significativas en cuanto a efectos adversos, ni en la velocidad de crecimiento en los tratados con CID. Ha demostrado ser útil y en todas las guías se recomienda, con un grado de recomendación alto, el tratamiento con corticoides inhalados diarios (CID).

Este es el primer trabajo que ayuda a la toma de decisiones en el tratamiento del asma persistente en preescolares y que es capaz de predecir la respuesta a los CID apoyándose en biomarcadores.

Como conclusión podemos destacar que, en niños menores de cinco años con asma persistente, la presencia de sensibilización a aeroalérgenos y el recuento de eosinófilos en sangre periférica nos ayudarán a identificar a los que tienen una alta probabilidad de exacerbación y que responderán mejor a los corticoides inhalados diarios, y que estos son más efectivos que los corticoides intermitentes y que el montelukast en monoterapia.

En preescolares con sibilancias intermitentes. Múltiples estudios muestran que en estos pacientes tanto la administración de CID, CII durante los catarras o MK no disminuyen la necesidad de toma de β_2 o de exacerbaciones (calidad de la evidencia débil). En consecuencia, la recomendación (débil) es no utilizar ninguna medicación⁹.

En niños mayores de cinco años con asma persistente. Existen múltiples trabajos que comparan la utilización de CID frente a montelukast, siendo los primeros significativamente mejores que los segundos, recomendándose en estos pacientes de forma fuerte la utilización de los CID frente a montelukast en monoterapia⁹.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Fernández-Espinar JF, Bercedo-Sanz A, Aguinaga-Ontoso I, González-Díaz C, *et al.* Sunny hours and variations in the prevalence of asthma in schoolchildren according to the International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) Phase III in Spain. *Int J Biometeorol.* 2011;55:423-34.
2. Kerley CP, Elnazir B, Faul J, Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 2: A review of human studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:75-92.
3. Martín Masot R, Ortega Páez E. No hay evidencia de que el uso de vitamina D mejore el control del asma. *Evid Pediatr.* 2016;12:40.
4. Sharma S, Jaffe A, Dixon G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: therapeutic implications for asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Drugs.* 2007;9:107-18.
5. Kozyrskiy AL, Dahl ME, Ungar WJ, Becker AB, Law BJ. Antibiotic treatment of wheezing in children with asthma: what is the practice? *Pediatrics.* 2006; 117(6):e1104-1110.
6. Buñuel Álvarez JC. No existen pruebas suficientes que recomienden la azitromicina para prevenir episodios de sibilancias recurrentes posbronquiolitis. *Evid Pediatr.* 2015;11:48.
7. Buñuel Álvarez JC. Azitromicina para el tratamiento de episodios agudos recurrentes del tracto respiratorio inferior en niños pequeños: sin pruebas concluyentes. *Evid Pediatr.* 2016;12:13.
8. 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.
9. Guía de práctica clínica sobre asma infantil. En: Guíasalud [en línea] [consultado el 15/05/2017]. Disponible en www.guiasalud.es/GPC/GPC_548_Aasma_infantil_Osteba_compl.pdf
10. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ, *et al.* Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1608-1618.e12.

ABREVIATURAS

AZT: azitromicina • **CID:** corticoides inhalados diarios • **CII:** corticoides inhalados de forma intermitente • **ECA:** ensayo clínico aleatorio • **FEV₁:** volumen espiratorio máximo en el primer segundo • **GPC:** guía de práctica clínica • **IC 95:** intervalo de confianza del 95% • **MK:** montelukast • **NNT:** número necesario a tratar • **OR:** odds ratio • **RS:** revisiones sistemáticas • **VD₃:** vitamina D₃.