

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Azitromicina para el tratamiento de episodios agudos recurrentes del tracto respiratorio inferior en niños pequeños: sin pruebas concluyentes

Buñuel Álvarez JC  
*CS de Villamayor de Gállego. Zaragoza (España)*

Correspondencia: José Cristóbal Buñuel Álvarez, [jcbunuel@gmail.com](mailto:jcbunuel@gmail.com)

---

**Palabras clave en inglés:** azithromycin; asthma; respiratory sounds.  
**Palabras clave en español:** azitromicina; asma; sonidos respiratorios.

**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;12:13

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

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.

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;12:13](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:13)  
©2005-16 • ISSN: 1885-7388

# Azitromicina para el tratamiento de episodios agudos recurrentes del tracto respiratorio inferior en niños pequeños: sin pruebas concluyentes

Buñuel Álvarez JC

CS de Villamayor de Gállego. Zaragoza (España)

Correspondencia: José Cristóbal Buñuel Álvarez, jcbunuel@gmail.com

**Artículo original:** Stokholm 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:19-26.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la azitromicina reduce la duración de los episodios similares a asma (ESA) en niños menores de tres años, sugiriendo que este fármaco puede desempeñar algún rol en el tratamiento agudo de las exacerbaciones.

**Comentario de los revisores:** los resultados de este estudio no permiten establecer la indicación de azitromicina en ESA. La propia definición de ESA es difusa, impidiendo conocer con precisión qué pacientes potenciales podrían beneficiarse hipotéticamente de esta intervención.

**Palabras clave:** azitromicina; asma; sonidos respiratorios.

**Azithromycin for recurrent acute episodes of asthma-like symptoms in young children: still inconclusive evidence.**

## Abstract

**Authors' conclusions:** azithromycin reduces the duration of episodes of asthma-like symptoms (ALS) in young children, suggesting that this drug could have a role in acute management of acute exacerbation.

**Reviewers' comments:** the results of this study do not allow us to establish any indication for treatment of ALSs with azithromycin. The very imprecise definition of the concept "ALS" itself, that probably correspond to heterogeneous situations, prevents us to properly identify, in these clinical settings of acute exacerbation of recurrent wheezing, potential specific clinical cases in specific groups of young patients, that could really benefit from the use of azithromycin.

**Key words:** azithromycin; asthma; respiratory sounds.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar la eficacia de la azitromicina (AZT) para disminuir la duración de los episodios similares a asma (ESA) en niños con ESA recurrentes (ESAR).

**Diseño:** ensayo clínico aleatorio (ECA) doble ciego y controlado con placebo.

**Emplazamiento:** poblacional (cohorte de nacimiento "Copenhague Prospective Studies on Asthma in Childhood 2000 [COPSAC<sub>2000</sub>]").

**Población de estudio:** niños de edad comprendida entre uno y tres años con ESAR, definido si: 1) presentaba al menos cinco episodios de ESA en seis meses; 2) sintomatología continua durante cuatro semanas; o 3) presencia de episodio agudo grave que requiriera tratamiento con prednisolona oral o ingreso. Criterios de exclusión: alergia a macrólidos, presencia de enfermedad cardíaca, hepática, renal o neurológica y la presencia, antes de la intervención, de uno o más signos clínicos de neumonía (taquipnea  $\geq 50$ /min, fiebre  $\geq 39$  °C, proteína C reactiva [PCR]  $\geq 50$  mg/l). La muestra de estudio se reclutó entre noviembre de 2010 y febrero de 2014. Se definió ESA como un episodio de al menos tres días de duración (registrado por los padres en un libro de registro diario a cumplimentar desde el nacimiento) consistente en tos,

sibilancias o disnea que afectan gravemente el bienestar del niño. Cuando los padres registraron un ESA se pusieron en contacto con los investigadores del COPSAC y un pediatra realizó un examen físico completo, realizando además analítica (PCR) y recogida de muestras de hipofaringe para cultivo de bacterias (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarralis*) y virus (rinovirus, virus respiratorio sincitial y enterovirus).

**Intervención:** de 207 niños elegibles 72 participaron en el estudio. Estos 72 niños generaron 158 episodios de ESA. Estos episodios se asignaron aleatoriamente en bloques de diez para recibir AZT (grupo de intervención [GI]: 79 ESA) o placebo (grupo de control [GC]: 79 ESA).

Además de la intervención objeto de estudio, los ESA fueron tratados con agonistas  $\beta_2$ . Otras cointervenciones: a discreción de los pediatras, se añadieron montelukast y prednisona.

**Medición del resultado:** el resultado principal fue la duración en días del ESA una vez iniciada la intervención asignada, registrada por los padres en un diario de recogida de síntomas. Variables de resultado secundarias: tiempo transcurrido hasta el siguiente ESA, número de ESA que requirieron esteroides orales o ingreso y duración del tratamiento con agonistas  $\beta_2$  después del tratamiento. El análisis de los resultados se realizó por protocolo (74 ESA en cada grupo), mediante regresión de Poisson y de Cox ajustadas por covariables.

**Resultados principales:** la duración media de un ESA fue de 3,4 días en el GI y 7,7 en el GC, lo que significa un acortamiento de la duración de un 63,3% para los ESA que recibieron AZT (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 56 a 69,3). El acortamiento en la duración de los síntomas se asoció a aislamiento de bacterias en cultivo de hipofaringe (*H. influenzae*: 2,2 días en el GI frente a 12,1 días en el GC; *S. pneumoniae*: 3,3 días en el GI frente a 6,2 días en el GC; *M. catarralis*: 4,4 días en el GI frente a 8,7 días en el GC).

Otros resultados: la proporción de niños que recibieron corticoide y montelukast fue similar en ambos grupos.

**Conclusión de los autores:** la AZT reduce la duración de los ESA en niños menores de tres años sugiriendo que este fármaco puede desempeñar algún rol en el tratamiento agudo de las exacerbaciones.

**Conflicto de intereses:** uno de los autores recibió fondos para la investigación (sin detallar) y para los miembros del staff investigador y recibió pagos como consultor por parte de Chiesi. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Fuente de financiación:** Ludbeck Foundation, Ministerio de Salud de Dinamarca, Danish Council for Strategic Research, Capital Region Research Foundation.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** el posible papel etiológico de bacterias y virus en episodios de síndrome de obstrucción bronquial en niños pequeños es objeto de debate. Diversos autores, entre los que se cuenta el equipo investigador del estudio aquí valorado<sup>1</sup>, han sugerido que tanto bacterias como virus pueden estar vinculados a ESA. El posible efecto de la presencia de estos microorganismos como detonantes o facilitadores de ESA no está aclarado en la actualidad, motivo por el cual se hace necesaria la realización del presente ECA.

**Validez o rigor científico:** se trata de un ECA doble ciego con ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Sin embargo, presenta algunas características que afectan a la validez del estudio: no se estudian pacientes sino episodios de ESA, sin especificar el periodo de lavado entre episodios. Cada niño fue objeto de 2,2 aleatorizaciones, siendo posible que unas veces recibieran AZT y después placebo, o AZT las dos veces (o placebo en ambas), sin especificar el tiempo transcurrido entre aleatorizaciones. Este hecho dificulta generalizar los resultados a una población de niños que podrían beneficiarse de la intervención. También dificulta la generalización de los resultados el elevado número de pérdidas de la cohorte de estudio antes de que se produjera la aleatorización. El análisis de los resultados se efectuó por protocolo en vez de por intención de tratar, como hubiera sido preceptivo. El porcentaje de ESA no analizados en cada grupo fue del 6,3%. La ausencia de análisis por intención de tratar afecta directamente a la comparabilidad de los grupos antes de la intervención. Cabe añadir también que la definición de ESA es poco clara. Los autores lo definen como “tos, sibilancias o disnea que afectan gravemente el bienestar del niño” de más de tres días de duración. En el grupo etario en que fue realizado el estudio, estos signos y síntomas tan vagamente definidos pueden corresponder tanto a episodios de sibilancias recurrentes posbronquiolitis como a reagudizaciones asmáticas, siendo en ambos casos la fisiopatología y la respuesta a los diversos tratamientos muy diferente.

**Importancia clínica:** la AZT produciría un acortamiento clínicamente importante en la duración de los ESA: 3,4 días en el GI en comparación con 7,7 en el GC. Este dato sería muy relevante si no existieran las importantes limitaciones metodológicas expuestas anteriormente. En los últimos meses se están publicando diversos estudios sobre la posible eficacia de la AZT para tratar o prevenir episodios de sibilancias recurrentes posbronquiolitis<sup>2,3</sup>, tratándose de ensayos piloto de los que no se pueden extraer conclusiones para la práctica. Una revisión sistemática sobre el efecto de los antibióticos para prevenir infecciones del tracto respiratorio inferior muestra resultados poco concluyentes<sup>4</sup>. No es posible realizar una evaluación de la relación beneficios-riesgos-costes, ya que la enfermedad tratada no está bien definida. En cualquier caso, no es difícil aventurar que un uso más extendido de la AZT en ESA podría conllevar la generación de resistencias bacterianas.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los resultados de este estudio no permiten establecer la indicación de AZT en ESA. La propia definición de ESA es difusa, impidiendo conocer con precisión qué pacientes potenciales podrían beneficiarse hipotéticamente de esta intervención. Para aclarar definitivamente la cuestión sería necesaria la realización de un ECA en el que se compararan pacientes (no episodios) y con una definición más clara de la población de estudio. Hasta que este hecho no suceda no parece recomendable la recomendación rutinaria de AZT en niños con síntomas respiratorios recurrentes de vías bajas.

**Conflicto de intereses del autor del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K, Stokholm J, Baty F, Skytt NL, *et al.* Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ*. 2010;341:c4978.
2. 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.
3. Buñuel Álvarez JC. No existen pruebas suficientes que recomienden la azitromicina para prevenir episodios de sibilancias recurrentes posbronquiolitis. *Evid Pediatr*. 2015;11:48.
4. Onakpoya IJ, Hayward G, Heneghan CJ. Antibiotics for preventing lower respiratory tract infections in high-risk children aged 12 years and under. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD011530.