

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

Manejo de las exacerbaciones no graves en niños con bronquiectasias: ¿qué hay de nuevo?

Molina Arias M¹, Ángeles Rivas-Fernández M²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

²Hospital Universitario General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona. España.

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en español: bronquiectasias; ensayo clínico; amoxicilina clavulánico; azitromicina; exacerbación.

Palabras clave en inglés: bronchiectasis; controlled trials; amoxicillin-clavulanate; azithromycin; exacerbation.

Fecha de recepción: 9 de enero de 2019 • **Fecha de aceptación:** 18 de enero de 2019

Fecha de publicación del artículo: 6 de febrero de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:4.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Ángeles Rivas-Fernández M. Manejo de las exacerbaciones no graves en niños con bronquiectasias: ¿qué hay de nuevo? Evid Pediatr. 2019;15:4.

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=2019;15:4>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

Manejo de las exacerbaciones no graves en niños con bronquiectasias: ¿qué hay de nuevo?

Molina Arias M¹, Ángeles Rivas-Fernández M²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

²Hospital Universitario General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona. España.

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Artículo original: Goyal V, Grimwood K, Byrnes CA, Morris PS, Masters IB, Ware RS, et al. Amoxicillin-clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. *Lancet*. 2018;392;1197-206.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la azitromicina proporciona otra opción terapéutica en pacientes con bronquiectasias y exacerbación leve, alérgicos a la penicilina o con mal cumplimiento de las órdenes médicas, aunque se debe considerar que conlleva mayor duración de los síntomas, así como mayor riesgo de fracaso terapéutico y de inducir resistencia a los macrólidos, respecto a la amoxicilina-clavulánico.

Comentario de los revisores: la azitromicina puede ser una alternativa de segunda elección para el tratamiento de niños con bronquiectasias y exacerbaciones leves o moderadas, en ausencia de otros factores de gravedad como la fibrosis quística o la infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

Palabras clave: bronquiectasias; ensayo clínico; amoxicilina clavulánico; azitromicina; exacerbación.

Management of non-severe exacerbations in children with bronchiectasis: what's new?

Abstract

Authors' conclusions: azithromycin provides another therapeutic option in patients with bronchiectasis and mild exacerbation, allergic to penicillin or with poor compliance with medical orders; although it should be considered that it leads to longer duration of symptoms, as well as greater risk of therapeutic failure and of inducing resistance to macrolides, with respect to amoxicillin-clavulanate acid.

Reviewers' commentary: azithromycin may be a second-choice alternative for the treatment of children with bronchiectasis and mild or moderate exacerbations, in the absence of other severity factors such as cystic fibrosis or *Pseudomonas aeruginosa* infection.

Key words: bronchiectasis; controlled trials; amoxicillin-clavulanate; azithromycin; exacerbation.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si en niños con bronquiectasias que sufren exacerbaciones leves o moderadas, el uso de azitromicina constituye una alternativa a la amoxicilina-clavulánico en términos de seguridad y eficacia clínica.

Diseño: ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, de no-inferioridad.

Emplazamiento: 4 hospitales terciarios de Australia y Nueva Zelanda.

Población de estudio: de 604 pacientes de entre 4 y 10 años con diagnóstico clínico y radiológico de bronquiectasias, 463 niños cumplieron criterios de inclusión entre 2012 y 2016. Se reclutaron 236. Criterios de inclusión: dos o más exacerbaciones respiratorias en los 18 meses anteriores. Criterios de exclusión: exacerbación grave (definida como

hipoxia [$SpO_2 < 90\%$] o ingreso hospitalario) durante las 8 semanas previas; fibrosis quística o disfunción hepática; hipersensibilidad a β -lactámicos o macrólidos; colonización por micobacterias no tuberculosas o *Pseudomonas aeruginosa* en 4 meses previos; haber recibido β -lactámicos o macrólidos durante las últimas 3 semanas.

Intervención: de los pacientes incluidos, 97 fueron aleatorizados al grupo 1 (G1) (amoxicilina + clavulánico a 22,5 mg/kg/12 horas y placebo), y 82 al grupo 2 (G2) (azitromicina a 5 mg/kg/24 horas y placebo). Las características de ambos grupos fueron similares. La asignación aleatoria se realizó por ordenador y mediante bloques estratificados para centro hospitalario, edad y causa subyacente. Se enmascararon pacientes, familiares, investigadores y coordinadores. Tanto los principios activos como los placebos fueron organoléptica y visualmente indistinguibles del fármaco de intervención del otro grupo del ensayo. Todos recibieron tratamiento durante 21 días.

Medición del resultado: se analizó una exacerbación por cada paciente incluido. Antes de comenzar el estudio (día 1), y al momento del cese (día 21), se recogieron hisopos nasales profundos para detectar bacterias respiratorias comunes. El día 1, además, se analizaron –utilizando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real– 16 virus respiratorios, así como *M. pneumoniae* y *Chlamydia spp.* A los ≥ 6 años se les realizó una espirometría al inicio y al final del estudio, que valoró el cambio en el volumen espiratorio forzado en 1 s por ciento ($FEV_1\%$). Se mantuvo estrecho contacto *online* o telefónico para recoger datos sobre cualquier exacerbación. Fueron seguidos durante 6 meses tras la exacerbación o hasta la siguiente exacerbación tras el estudio, lo que ocurriese antes.

El objetivo principal fue el porcentaje de niños que resolvieron la exacerbación dentro de los primeros 21 días de tratamiento sin necesidad de antibiótico adicional, considerando un margen de no inferioridad del 20%. Los objetivos secundarios fueron: ingreso hospitalario, duración de la exacerbación, tiempo hasta una nueva recaída, parámetros de laboratorio, microbiológicos, función pulmonar ($FEV_1\%$), percepción por los padres de su calidad de vida y resistencia a los antibióticos, así como efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Resultados principales: en el análisis por protocolo resolvieron la exacerbación en los primeros 21 días 73 niños en el G1 (84%) y 61 en el G2 (83,6%). La diferencia de riesgos confirmó por tanto no inferioridad para el G2 respecto al G1 (-0,3%; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: -11,8 a 11,1). Esta diferencia fue de -0,5% (IC 95: -12,9 a 11,9) en el análisis por intención de tratar. También los efectos adversos asociados a ambos antibióticos se distribuyeron de forma similar (G1: 24% frente a G2: 21%) (riesgo relativo [RR]: 0,9; IC 95: 0,5 a 1,5). No obstante la duración de las exacerbaciones, en promedio, se redujo de manera significativa en el G1 (14 días [8-16]) con respecto al G2 (10 días, rango intercuartílico [IQR]: 6-15; $p = 0,014$).

Se cultivaron bacterias patógenas en el 48,7% de los frotis nasales ($n = 113$). El antibiograma fue similar en ambos grupos al inicio de la exacerbación. El día 21 fueron portadores de bacterias resistentes a azitromicina el 29% en el G1 y el 80% en el G2. *S. pneumoniae* fue erradicado en ambos grupos. Los *S. aureus* resistentes a azitromicina en ambos grupos no cambiaron durante el estudio. De los 147 niños con frotis nasal tomado al inicio de la exacerbación, el 47,6% tenían un virus identificado (G1 = 48% 1%; G2 = 47% 1%), el rinovirus fue el más frecuente (4%). Hubo 12 coinfecciones. Las pérdidas por intolerancia gástrica y los ingresos hospitalarios fueron similares entre ambos grupos. Un análisis de sensibilidad que excluyó a los 45 niños que tomaban macrólidos de base no alteró los hallazgos.

Conclusión: en niños con bronquiectasias que sufren exacerbaciones leves o moderadas, está indicado usar amoxicilina + clavulánico oral. Aunque la posología de la azitromicina (cada 24 horas) ha demostrado no-inferioridad con un margen de al menos un 20% frente a amoxicilina-clavulánico y resulte más cómoda, este trabajo constata mayor duración de los síntomas, así como cierto riesgo de inducir resistencia a los macrólidos. Proporcionaría, pues, una opción de segunda línea terapéutica, para pacientes alérgicos a la penicilina o mal cumplidores de las órdenes médicas.

Conflicto de intereses: los autores declaran ausencia de conflicto de interés.

Fuente de financiación: Fondo Gubernamental Australiano.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la amoxicilina-clavulánico es el tratamiento recomendado habitualmente para el tratamiento de las exacerbaciones leves-moderadas en pacientes con bronquiectasias y sin otras enfermedades añadidas que puedan modificar la indicación, como la fibrosis quística o la infección por *Pseudomonas aeruginosa*¹. Sus dos principales inconvenientes son la necesidad de dosis diarias múltiples y la frecuencia de sus efectos adversos, especialmente gastrointestinales. Estos inconvenientes podrían soslayarse con el uso de azitromicina, mejor tolerada y de vida media más larga. Aunque estudios previos no demuestran su superioridad frente a la amoxicilina-clavulánico², sería suficiente con demostrar su no-inferioridad para aconsejar su uso en casos seleccionados, dado su mejor perfil de seguridad y la comodidad de administración.

Validez o rigor científico: el ensayo clínico parece de una calidad aceptable. Existe una clara definición de la población de estudio, la intervención y la variable principal de resultado. Los autores definen el margen de no inferioridad para la variable principal de resultados, con el que calculan el tamaño muestral. Este margen, de un 20%, se define de manera subjetiva por un grupo de neumólogos y podría ser excesivamente elevado, especialmente asumiendo una eficacia del tratamiento estándar del 80%.

La secuencia de aleatorización parece adecuada y se estratifica por los factores que se consideran de confusión. El enmascaramiento se realiza de manera correcta y el seguimiento de los pacientes es completo y similar en los dos grupos. Aunque se realiza un análisis por protocolo, se completa con un análisis de sensibilidad que incluye, entre otros, un análisis por intención de tratar.

Importancia clínica: alrededor del 84% de los pacientes resuelven la erradicación en los primeros 21 días de tratamiento en ambos grupos, estando la diferencia dentro del margen de no-inferioridad definido. Tampoco existen diferencias en las variables secundarias, a excepción de la duración de la exacerbación, 4 días más corta en el GI.

Estos resultados sitúan a la azitromicina en un perfil de eficacia y seguridad similar al de la combinación de amoxicilina-clavulánico. Aunque existen estudios previos que demuestran la utilidad de la azitromicina en infecciones respiratorias, no hay datos para comparar su eficacia en casos de pacientes con bronquiectasias en términos de no-inferioridad. Tampoco se detectan diferencias en la frecuencia de exacerbaciones, conclusión también alcanzada por una reciente revisión de la Cochrane Collaboration³ que incluye 4 estudios pediátricos con 190 participantes en tratamiento con azitromicina y otros macrólidos y comparados con placebo o no intervención.

Con un perfil de eficacia y seguridad similar de los dos fármacos, la azitromicina podría ser una alternativa en los casos en que se desaconsejase o se contraindicase el uso de amoxicilina-clavulánico. La ventaja en la duración de la exacerbación

a favor de la amoxicilina-clavulánico parece poco relevante según los resultados de este estudio, pero habría que tenerla en cuenta si se confirma en otros estudios, sobre todo en pacientes con frecuentes exacerbaciones.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los datos de este estudio son aplicables a nuestro medio. Los resultados de este aconsejan mantener la recomendación de la amoxicilina-clavulánico como tratamiento de primera elección en niños con bronquiectasias y exacerbación leve o moderada (sin fibrosis quística ni infección por *Pseudomonas aeruginosa*) hasta disponer de más estudios que confirmen estos resultados. La azitromicina podría ser una alternativa en casos de resistencia a β -lactámicos, alergias a amoxicilina, efectos adversos o riesgo de falta de cumplimiento del tratamiento.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *Lancet Respir Med.* 2018;6:715-26.
2. Laopaiboon M, Panpanich R, Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD001954.
3. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, Relph N, Felix LM, Evans DJ, et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD012406.