



Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1–3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	Lancet Respir Med	15,328	Tratamiento del asma del niño	Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Pedersen TM, Vinding RK et al	4(1): 19-26

Texto en inglés

BACKGROUND:

Bacteria and viruses are equally associated with the risk of acute episodes of asthma-like symptoms in young children, suggesting antibiotics as a potential treatment for such episodes. We aimed to assess the effect of azithromycin on the duration of respiratory episodes in young children with recurrent asthma-like symptoms, hypothesising that it reduces the duration of the symptomatic period.

METHODS:

In this randomised, double-blind, placebo-controlled trial, we recruited children aged 1-3 years, who were diagnosed with recurrent asthma-like symptoms from the Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010 cohort; a birth cohort consisting of the general Danish population of Zealand, including Copenhagen. Exclusion criteria were macrolide allergy, heart, liver, neurological, and kidney disease, and, before each treatment, one or more clinical signs of pneumonia (respiratory frequency of ≥ 50 breaths per min; fever of $\geq 39^{\circ}\text{C}$; C-reactive protein concentration of $\geq 476 \cdot 20$ nmol/L [≥ 50 mg/L]). Each episode of asthma-like symptoms lasting at least 3 days was randomly allocated to a 3-day course of azithromycin oral solution of 10 mg/kg per day or placebo after thorough examination by a study physician at the Copenhagen Prospective Studies on Asthma research unit. Each episode was randomly allocated independently of previous treatment from a computer-generated list of random numbers in blocks of ten (generated at the Pharmacy of Glostrup). Investigators and children were masked until the youngest child turned 3 years of age and throughout the data validation and analysis phases. The primary outcome was duration of the respiratory episode after treatment, verified by prospective daily diaries and analysed with Poisson regression. Analyses were per protocol (excluding those without a primary outcome measure or who did not receive treatment). This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number [NCT01233297](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01233297).

FINDINGS:

Between Nov 17, 2010, and Jan 28, 2014, we randomly allocated 158 asthma-like episodes in 72 children (79 [50%] to azithromycin and 79 [50%] to placebo). The mean duration of the episode after treatment was 3·4 days for children receiving azithromycin compared with 7·7 days for children receiving placebo. Azithromycin caused a significant shortening of the episode of 63·3% (95% CI 56·0-69·3; $p < 0·0001$). The effect size increased with early initiation of treatment, showing a reduction in episode duration of 83% if treatment was initiated before day 6 of the episode compared with 36% if initiated on or after day 6 ($p < 0·0001$). We noted no differences in clinical adverse events between the azithromycin (18 [23%] of 78 episodes included in final analysis) and placebo (24 [30%] of 79) groups ($p = 0·30$), but we did not investigate bacterial resistance patterns after treatment.

INTERPRETATION:

Azithromycin reduced the duration of episodes of asthma-like symptoms in young children, suggesting that this drug could have a role in acute management of exacerbations. Further research is needed to disentangle the inflammatory versus antimicrobial aspects of this relation.

FUNDING:

Lundbeck Foundation, Danish Ministry of Health, Danish Council for Strategic Research, Capital Region Research Foundation

AZITROMICINA PARA EPISODIOS CON SÍNTOMAS SEMEJANTES A ASMA EN NIÑOS ENTRE 1 Y 3 AÑOS DE EDAD: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO

ANTECEDENTES: las bacterias y los virus están asociados de igual forma al riesgo de presentar episodios de síntomas semejantes a asma en niños pequeños, apuntando a los antibióticos como potencial tratamiento para estos episodios. Se propuso evaluar el efecto de la azitromicina en la duración de los episodios respiratorios en niños pequeños con síntomas recurrentes semejantes a asma, bajo la hipótesis de que reduce la duración de los periodos sintomáticos.

MÉTODOS: en este estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, se seleccionaron niños de 1-3 años de edad de la cohorte 2010 del Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood con síntomas recurrentes semejantes a asma; una cohorte de nacimiento de la población danesa de Zealand, incluyendo Copenhagen. Los criterios de exclusión fueron la alergia a macrólidos, enfermedad cardíaca, hepática y renal, y, antes de cada tratamiento, uno o más signos de neumonía (frecuencia respiratoria ≥ 50 respiraciones por min; fiebre de $\geq 39^{\circ}\text{C}$; concentración de proteína C reactiva de ≥ 476.20 nmol/l [≥ 50 mg/l]). Cada episodio de síntomas semejantes a asma de al menos 3 días de duración fue asignado al azar a recibir un ciclo de 3 días de una solución oral de azitromicina de 10 mg/kg/día o placebo después de un examen completo realizado por un médico del estudio en la unidad de investigación del Copenhagen Prospective Studies on Asthma. Cada episodio fue asignado aleatoriamente independientemente del tratamiento previo desde una lista numérica aleatoria generada por ordenadores en bloques de diez (generada en la Farmacia de Glostrup). Los investigadores y los niños fueron enmascarados hasta que el niño más pequeño tuviese 3 años de edad y durante toda la fase de validación de datos y análisis. El resultado principal fue la duración de los episodios respiratorios tras el tratamiento, constatada por un registro prospectivo diario y analizado mediante regresión de Poisson. El análisis de los resultados se realizó por protocolo (excluyendo a aquéllos sin medición de la variable principal o que no recibieron tratamiento). Este estudio está registrado en

ClinicalTrials.gov, con el número NCT01233297.

RESULTADOS: se asignaron al azar 158 episodios semejantes a asma en 72 niños (79 [50 %] a azitromicina y 79 [50 %] a placebo) entre el 17 de noviembre de 2010 y el 28 de enero de 2014. La duración media de los episodios tras tratamiento en los niños que recibieron azitromicina fue de 3,4 días comparado con 7,7 días en los niños que recibieron placebo. La azitromicina produjo un acortamiento significativo de los episodios del 63,3 % (95 % IC 56,0-69,3; $p < 0,0001$). El tamaño del efecto aumentó con el inicio precoz del tratamiento, mostrando una reducción de la duración del episodio del 83 % si el tratamiento era iniciado antes del 6º día del episodio comparado con el 36 % si era iniciado en o después del 6º día ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias en acontecimientos clínicos adversos entre el grupo que recibió azitromicina (18 [23 %] de 78 episodios incluidos en el análisis final) y placebo (24 [30 %] de 79) pero no se investigó el perfil de resistencia bacteriana tras el tratamiento.

INTERPRETACIÓN: la azitromicina redujo la duración de los episodios semejantes a asma en niños pequeños, sugiriendo que este fármaco podría tener algún papel en el manejo agudo de las exacerbaciones. Se necesitan estudios adicionales para esclarecer los aspectos inflamatorios frente a los microbianos de esta relación.

FINANCIACIÓN: *Lundbeck Foundation, Danish Ministry of Health, Danish Council for Strategic Research, Capital Region Research Foundation*

Comentario del autor (Dr. Antonio José Aguilar Fernández)

A raíz de un estudio publicado por los mismos autores en el que observaron un papel semejante de virus y bacterias en el riesgo de presentar episodios de síntomas semejantes a asma (ESSA), se diseñó este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto del tratamiento con azitromicina en niños de 1 a 3 años de edad con episodios recurrentes de síntomas semejantes a asma (ERSSA), observando una reducción de su duración en el grupo que recibió azitromicina, 3,4 días, en comparación con 7,7 días en el grupo placebo. Sin embargo se observan relevantes limitaciones metodológicas que restringen su aplicación en la práctica clínica diaria. En primer lugar, se realizó el análisis de los resultados por protocolo en vez de por intención de tratar, lo cual ofrecería una estimación más exacta del efecto del tratamiento en condiciones reales. Por otro lado, se analizaron episodios de síntomas respiratorios, no sujetos, pudiendo recibir el mismo sujeto azitromicina en un episodio y placebo en otro o el mismo tratamiento en varias ocasiones. Otro factor importante que limita la interpretación de los resultados es la difusa definición de ESSA, por ejemplo sólo en el 18 % de los niños se objetivaron sibilancias a pesar de ser examinados por un médico del equipo investigador al ser seleccionados y no se discriminó si era el primer episodio que presentaba el niño ni el intervalo entre los episodios recurrentes. Por otro lado, en la definición de ERSSA se incluyeron episodios de síntomas respiratorios continuos durante 4 semanas, lo cual podría estar relacionado con cuadros de bronquitis bacteriana persistente, frecuentes en esta edad y causados principalmente por las bacterias aisladas en las muestras obtenidas. Por lo tanto, no queda lo suficientemente caracterizado el grupo de niños que se podría beneficiar del tratamiento con azitromicina. De cualquier forma, los resultados obtenidos invitan a la realización de estudios que salven las limitaciones observadas y definan el papel de la azitromicina en niños con síntomas respiratorios recurrentes de la vía aérea inferior, y las consecuencias de su uso recurrente en cuanto a efectos secundarios o aparición resistencias.

