



## Respiratory drugs and macrolides prevent asthma exacerbations: A real-world investigation

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	Respir Med	3,036	Exacerbación asmática	Arfè A, Blasi F, Merlino L, Corrao G	119:7-12

### Texto en inglés

#### OBJECTIVE:

We investigated the real-world effectiveness of several drugs (including short- and long-acting beta-agonists [SABAs and LABAs], inhaled corticosteroids [ICS], and antibiotics) in preventing severe asthma exacerbations by carrying-out a large observational study based on the healthcare utilization databases of the Italian Lombardy Region.

#### METHODS:

We identified all patients aged 6-40 years who performed an Emergency Department visit for asthma during 2010-2012 as cases. To address bias due to unmeasured confounders, we implemented a case-crossover (CC) design. Addressing other specific sources of systematic errors (e.g. protopathic bias) was of particular concern in this study.

#### RESULTS:

A total of 7300 cases were included in the study. The CC odds ratios (95% confidence intervals) for current vs. past use were 0.81 (0.71, 0.92) for SABAs, 0.83 (0.72, 0.96) for ICS, 0.78 (0.66, 0.91) for LABA/ICS fixed combinations, 0.79 (0.65, 0.97) for other respiratory drugs, and 0.79 (0.69, 0.92) for macrolides antibiotics. Sensitivity analyses showed that our results were robust with respect to several sources of bias.

#### CONCLUSIONS:

Our study provides evidence from the real-world clinical practice on the effectiveness of several respiratory drugs and macrolides in reducing the risk of severe asthma exacerbations.

### Los tratamientos respiratorios y los macrólidos previenen las exacerbaciones de asma: Una investigación del mundo real.

OBJETIVO: se investigó la eficacia en el mundo real de varios fármacos (incluidos los  $\beta$ -agonistas de acción corta y larga, los glucocorticosteroides inhalados y los macrólidos) para prevenir las exacerbaciones de asma grave mediante la realización de un gran estudio observacional basado en las bases de datos de salud de la región italiana de Lombardía.

**MÉTODOS:** se identificaron todos los pacientes de 6-40 años de edad que realizaron una visita al Departamento de Emergencia por causa del asma durante el periodo 2010-2012. Para abordar el sesgo debido a los factores de confusión no medidos, se implementó un diseño de caso-*crossover* (CC). El abordaje de otras fuentes específicas de errores sistemáticos (por ejemplo, sesgo protopático) fue motivo de especial preocupación en este estudio.

**RESULTADOS:** un total de 7.300 casos fueron incluidos en el estudio. Las *odds ratios* de CC (intervalos de confianza del 95 %) para el uso actual *versus* el uso anterior fueron de 0,81 (0,71, 0,92) para SABA, 0,83 (0,72, 0,96) para ICS, 0,78 (0,66, 0,91) para las combinaciones fijas LABA/ICS (0,79 0,65, 0,97) para otros fármacos respiratorios, y de 0,79 (0,69, 0,92) para los macrólidos. Los análisis de sensibilidad mostraron que los resultados de este estudio eran robustos con respecto a varias fuentes de sesgo.

**CONCLUSIONES:** este estudio proporciona pruebas de la práctica clínica del mundo real sobre la eficacia de varios fármacos respiratorios y de los macrólidos en la reducción del riesgo de exacerbaciones graves del asma.

## Comentario del autor (Dra. Astrid Crespo Lessmann)

Dentro de los principales objetivos que tiene el tratamiento para el asma, está el minizar las exacerbaciones. Muchos fármacos son comúnmente utilizados en la práctica clínica habitual para el manejo del asma y dentro de estos se incluyen los glucocorticoides inhalados y algunas veces el uso de los antibióticos. Existe poca evidencia y la que hay es controvertida, sobre si los antibióticos pueden prevenir las exacerbaciones de asma.

Los resultados de este estudio apoyan que los macrólidos reducen el riesgo de exacerbaciones graves de asma a los 120 días en un 21 % y coinciden con algunos estudios que sugieren que los macrólidos pueden ser beneficiosos en el asma. Asimismo, este estudio describe que además los glucocorticoides inhalados disminuyen a los 120 días el riesgo de exacerbaciones en un 17 %, los SABA en un 19 % y los LABA/ICS en un 22 %. Sin embargo, este estudio tuvo diversas limitaciones como el que sus resultados fueron obtenidos de un estudio retrospectivo, los posibles factores confusores en la interpretación de los resultados, la falta de un *gold standard*, la ausencia de información de los diferentes fenotipos de asma, la omisión de comprobación del consumo de los fármacos prescritos, entre otros.

A día de hoy, las diversas guías de práctica clínica recomiendan el uso de distintos tratamientos para el control del asma, pero el uso de antibióticos sólo es recomendado en pacientes con claros síntomas de infección respiratoria microbiana. Algunas recomendaciones de expertos abalan el uso de macrólidos en aquellos asmáticos con un fenotipo inflamatorio neutrofilico en el esputo inducido y su indicación es más por un efecto antiinflamatorio que por un efecto antimicrobiano. Este estudio tuvo como objetivo principal estudiar el efecto de las exposiciones transitorias de diversos fármacos (entre ellos los macrólidos) en las exacerbaciones de asma. A pesar de los resultados positivos de este estudio, otro estudio seleccionado para esta revisión de la proGEMA<sup>4,2</sup> realizado por *Johnston SL et al.*, tipo ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, placebo vs. controlado, en el que comparaban el uso de azitromicina 500 mg diarios vs. placebo durante 3 días añadida a la medicación habitual usada en las crisis de asma en adultos, reportó resultados negativos y concluyen que el tratamiento con la azitromicina no proporciona ningún beneficio estadísticamente o clínicamente significativo en los pacientes con asma en la prevención de las exacerbaciones, por lo que nuevamente siguen existiendo controversias sobre su uso y

aún sigue siendo desconocido si el posible efecto beneficioso reportado en algunos de estos estudios es por ser antiinflamatorio o antimicrobiano. El papel de los antibióticos en el asma es un tema que está en evolución, complejo, que requiere de más estudios *in vitro* e *in vivo*, así como de una selección de pacientes adecuados para discriminar en qué fenotipo de asma pudiese ser útil, en qué momento deben de administrarse y dilucidar los diversos mecanismos fisiopatológicos e inmunológicos que pudiesen estar involucrados.