

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	Cochrane Database Syst Rev.	9,266	Tratamiento	Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G.	Nov 22;11(11):CD002997.

Texto en inglés

Background: asthma is a chronic disease in which inflammation of the airways causes symptomatic wheezing, coughing and difficult breathing. Macrolides are antibiotics with antimicrobial and anti-inflammatory activities that have been explored for the long-term control of asthma symptoms.

Objectives: to assess the effects of macrolides compared with placebo for managing chronic asthma.

Search methods: we searched the Cochrane Airways Group Specialized Register up to March 2021. We also manually searched bibliographies of previously published reviews and conference proceedings and contacted study authors. We included records published in any language in the search.

Selection criteria: we included randomized controlled clinical trials (RCTs) involving both children and adults with asthma treated with macrolides versus placebo for four or more weeks. Primary outcomes were exacerbation requiring hospitalization, severe exacerbations (exacerbations requiring emergency department (ED) visits or systemic steroids, or both), symptom scales, asthma control questionnaire (ACQ, score from 0 totally controlled, to 6 severely uncontrolled), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ, with score from 1 to 7 with higher scores indicating better QoL), rescue medication puffs per day, morning and evening peak expiratory flow (PEF; liters per minutes), forced expiratory volume in one second (FEV1; liters), bronchial hyperresponsiveness, and oral corticosteroid dose. Secondary outcomes were adverse events (including mortality), withdrawal, blood eosinophils, sputum eosinophils, eosinophil cationic protein (ECP) in serum, and ECP in sputum.

Data collection and analysis: two review authors independently examined all records identified in the searches then reviewed the full text of all potentially relevant articles before extracting data in duplicate from all included studies. As per protocol, we used a fixed-effect model. We conducted a sensitivity analysis for analyses with high heterogeneity (I^2 greater than 30%). GRADE was used to assess the certainty of

the body of evidence.

Main results: twenty-five studies met the inclusion criteria, randomizing 1973 participants to receive macrolide or placebo for at least four weeks. Most of the included studies reported data from adults (mean age 21 to 61 years) with persistent or severe asthma, while four studies included children. All participants were recruited in outpatient settings. Inclusion criteria, interventions and outcomes were highly variable.

The evidence suggests macrolides probably deliver a moderately sized reduction in exacerbations requiring hospitalizations compared to placebo (odds ratio (OR) 0.47, 95% confidence interval (CI) 0.20 to 1.12; studies = 2, participants = 529; moderate-certainty evidence). Macrolides probably reduce exacerbations requiring ED visits and/or treatment with systemic steroids (rate ratio (RaR) 0.65, 95% CI 0.53 to 0.80; studies = 4, participants = 640; moderate-certainty evidence). Macrolides may reduce symptoms (as measured on symptom scales) (standardized mean difference (SMD) -0.46, 95% CI -0.81 to -0.11; studies = 4, participants = 136; very low-certainty evidence). Macrolides may result in a little improvement in ACQ (SMD -0.17, 95% CI -0.31 to -0.03; studies = 5, participants = 773; low-certainty evidence). Macrolides may have little to no effect on AQLQ (mean difference (MD) 0.24, 95% CI 0.12 to 0.35; studies = 6, participants = 802; very low-certainty evidence). For both the ACQ and the AQLQ the suggested effect of macrolides versus placebo did not reach a minimal clinically important difference (MCID, 0.5 for ACQ and AQLQ) (ACQ: low-certainty evidence; AQLQ: very low-certainty evidence). Due to high heterogeneity ($I^2 > 30\%$), we conducted sensitivity analyses on the above results, which reduced the size of the suggested effects by reducing the weighting on the large, high quality studies.

Macrolides may result in a small effect compared to placebo in reducing need for rescue medication (MD -0.43 puffs/day, 95% CI -0.81 to -0.04; studies = 4, participants = 314; low-certainty evidence). Macrolides may increase FEV₁, but the effect is almost certainly below a level discernible to patients (MD 0.04 L, 95% CI 0 to 0.08; studies = 10, participants = 1046; low-certainty evidence). It was not possible to pool outcomes for non-specific bronchial hyperresponsiveness or lowest tolerated oral corticosteroid dose (in people requiring oral corticosteroids at baseline). There was no evidence of a difference in severe adverse events (including mortality), although less than half of the studies reported the outcome (OR 0.80, 95% CI 0.49 to 1.31; studies = 8, participants = 854; low-certainty evidence). Reporting of specific adverse effects was too inconsistent across studies for a meaningful analysis.

Authors' conclusions: existing evidence suggests an effect of macrolides compared with placebo on the rate of exacerbations requiring hospitalization. Macrolides probably reduce severe exacerbations (requiring ED visit and/or treatment with systemic steroids) and may reduce symptoms. However, we cannot rule out the possibility of other benefits or harms because the evidence is of very low quality due to heterogeneity among patients and interventions, imprecision and reporting biases. The results were mostly driven by a well-designed, well powered RCT, indicating that

azithromycin may reduce exacerbation rate and improve symptom scores in severe asthma.

The review highlights the need for researchers to report outcomes accurately and according to standard definitions. Macrolides can reduce exacerbation rate in people with severe asthma. Future trials could evaluate if this effect is sustained across all the severe asthma phenotypes, the comparison with newer biological drugs, whether effects persist or wane after treatment cessation and whether effects are associated with infection biomarkers.

Macrólidos *versus* placebo para el asma crónica

Antecedentes: el asma es una enfermedad crónica en la que la inflamación de las vías respiratorias causa sibilancias sintomáticas, tos y dificultad respiratoria. Los macrólidos son antibióticos con actividades antimicrobianas y antiinflamatorias, que se han administrado a largo plazo para controlar los síntomas del asma.

Objetivos: evaluar los efectos de los macrólidos en comparación con placebo para el tratamiento del asma crónica.

Métodos de búsqueda: se realizaron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group) hasta marzo de 2021. También se realizaron búsquedas manuales en las bibliografías de revisiones publicadas anteriormente y en resúmenes de congresos y se estableció contacto con los autores de los estudios. Se incluyeron en la búsqueda registros publicados en cualquier idioma.

Criterios de selección: ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que incluyeron a niños y adultos con asma crónica tratados con macrólidos *versus* placebo durante 4 o más semanas. Los desenlaces principales fueron las exacerbaciones que requirieron hospitalización, las exacerbaciones graves (exacerbaciones que requirieron visitas al servicio de urgencias [SU] o corticosteroides sistémicos, o ambos), las escalas de síntomas, el cuestionario de control del asma (CCA, con una puntuación de 0 [totalmente controlado] a 6 [gravemente descontrolado]), el cuestionario de calidad de vida del asma (CCVA, con una puntuación de 1 a 7, en el que las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida), las inhalaciones de medicación de rescate por día, el flujo espiratorio máximo matutino y vespertino (FEM; litros por minuto), el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁; litros), la hiperreactividad bronquial y la dosis de corticoides orales. Los desenlaces secundarios fueron los acontecimientos adversos (incluida la mortalidad), los abandonos del tratamiento, los eosinófilos en sangre, los eosinófilos en esputo, la proteína catiónica de eosinófilos (PCE) en suero y la PCE en esputo.

Obtención y análisis de los datos: dos autores de la revisión, de forma independiente, examinaron todos los registros identificados en las búsquedas y luego revisaron el texto completo de todos los artículos potencialmente pertinentes antes de extraer los datos por duplicado de todos los estudios incluidos. Según el protocolo, se utilizó un modelo de efectos fijos. Se realizó un análisis de sensibilidad para los análisis con alta heterogeneidad (I^2 mayor del 30%). Para evaluar la certeza del conjunto de evidencia se utilizó el método GRADE.

Resultados principales: 25 estudios cumplieron los criterios de inclusión y englobaron un total de 1973 participantes asignados al azar a recibir macrólidos o placebo durante al menos 4 semanas. La mayoría de los estudios incluidos reclutaron adultos (media de edad de 21 a 61 años) con asma persistente o grave, mientras que 4 estudios incluyeron niños. Todos los participantes fueron reclutados en el ámbito ambulatorio. Los criterios de inclusión, las intervenciones y las variables de resultado fueron muy diversos:

- La evidencia indica que los macrólidos pueden reducir las exacerbaciones que requieren hospitalización, en comparación con el placebo (*odds ratio* [OR]: 0,47; IC 95%: 0,20 a 1,12; estudios = 2, participantes = 529; evidencia de certeza moderada).
- Los macrólidos pueden reducir las exacerbaciones que requieren visitas al SU o tratamiento con corticosteroides sistémicos (razón de tasas [*rate ratio*]: 0,65; IC 95%: 0,53 a 0,80; estudios = 4, participantes = 640; evidencia de certeza moderada).
- Los macrólidos podrían reducir los síntomas (medidos en escalas de síntomas) (diferencia estandarizada de medias [DEM]: -0,46; IC 95%: -0,81 a -0,11; estudios = 4, participantes = 136; evidencia de certeza muy baja).
- Los macrólidos podrían dar lugar a una pequeña mejoría en el CCA (DME: -0,17; IC 95%: -0,31 a -0,03; estudios = 5, participantes = 773; evidencia de certeza baja).
- Los macrólidos podrían tener un pequeño efecto sobre el CCVA (diferencia de medias [DM]: 0,24; IC 95%: 0,12 a 0,35; estudios = 6, participantes = 802; evidencia de certeza muy baja).
- En el caso del CCA y del CCVA, el efecto indicado de los macrólidos *versus* placebo no alcanzó una diferencia mínima clínicamente importante (DMCI: 0,5 para el CCA y el CCVA) (CCA: evidencia de certeza baja; CCVA: evidencia de certeza muy baja).
- Debido a la alta heterogeneidad de los estudios ($I^2 > 30\%$), se realizaron análisis de sensibilidad sobre los resultados anteriores, que redujeron el tamaño de los efectos indicados, al disminuir la ponderación de los estudios grandes y de calidad alta.
- Los macrólidos podrían producir un efecto pequeño, en comparación con placebo, en la reducción de la necesidad de medicación de rescate (DM: -0,43 inhalaciones/día; IC 95%: -0,81 a -0,04; estudios = 4, participantes = 314;

evidencia de certeza baja).

- Los macrólidos podrían aumentar el FEV₁, pero el efecto está por debajo de un nivel perceptible para los pacientes (DM: 0,04 l; IC 95%: 0 a 0,08; estudios = 10, participantes = 1046; evidencia de certeza baja).
- No fue posible agrupar los resultados para la hiperreactividad bronquial inespecífica o la dosis más baja tolerada de corticosteroides orales (en personas que requirieron corticosteroides orales al inicio).
- No hubo evidencia de una diferencia en los acontecimientos adversos graves (incluida la mortalidad), aunque menos de la mitad de los estudios informaron sobre el desenlace (OR: 0,80; IC 95%: 0,49 a 1,31; estudios = 8, participantes = 854; evidencia de certeza baja). El informe de los efectos adversos específicos fue demasiado inconsistente entre los diferentes estudios, como para un análisis significativo.

Conclusiones de los autores: la evidencia existente indica un efecto de los macrólidos, en comparación con placebo, sobre la tasa de exacerbaciones que requieren hospitalización. Los macrólidos probablemente reducen las exacerbaciones graves (que requieren una visita al servicio de urgencias o tratamiento con corticosteroides sistémicos) y podrían reducir los síntomas. Sin embargo, no es posible descartar la posibilidad de otros efectos beneficiosos o perjudiciales, porque la calidad de la evidencia es muy baja debido a la heterogeneidad entre los pacientes y las intervenciones, la imprecisión y los sesgos de notificación. Los resultados se basaron principalmente en un ECA bien diseñado y con un poder estadístico suficiente, e indican que la azitromicina podría reducir la tasa de exacerbación y mejorar las puntuaciones de los síntomas en el asma grave.

La revisión destaca la necesidad de que los investigadores informen sobre los resultados con exactitud y de acuerdo con definiciones estándar. Los macrólidos pueden reducir la tasa de exacerbación en personas con asma grave. En los ensayos futuros se podría evaluar si este efecto se mantiene en todos los fenotipos de asma grave, la comparación con los nuevos fármacos biológicos, si los efectos persisten o disminuyen tras el cese del tratamiento y si los efectos se asocian con biomarcadores de infección.

Comentario del autor (Miguel Ángel Lobo Álvarez)

El uso de los macrólidos en el tratamiento del asma se basa en sus posibles propiedades antiinflamatorias. Estudios *in vivo* e *in vitro*, tanto en animales como en humanos, han demostrado que los macrólidos suprimen la producción de citocinas e inhiben la adhesión de neutrófilos a las células epiteliales y la secreción de moco de las vías respiratorias.

Uno de los 25 EC incluidos en el metaanálisis (Gibson 2017, The AMAZES study) aportó la mayor parte de los datos. Se trata de un EC con un número importante

de participantes (420 de 2010 [21%]), la mayor parte de ellos en tratamiento de base con corticoides y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada (LABA) o antagonistas muscarínicos de acción larga (LAMA) inhalados, con características de asma grave, según la GINA.

Los resultados del EC de Gibson y de un subestudio de análisis derivado del mismo, sugieren que los macrólidos podrían ser una alternativa a los derivados biológicos que se vienen utilizando en los últimos años (mepolizumab, reslizumab, benralizumab, omalizumab y dupilumab, que son recomendados por la GINA en el asma eosinofílica grave) en el tratamiento del asma grave, especialmente en países con bajos recursos.

No obstante, siempre existe el temor a la aparición de resistencias. Esta cuestión solo se valoró en dos estudios, con resultados contradictorios entre los mismos. Del mismo modo, tampoco se aportó suficiente información en los diversos estudios incluidos en el metaanálisis para poder sacar conclusiones válidas sobre los efectos adversos del uso de macrólidos, dada la heterogeneidad de los datos recabados sobre este aspecto, siendo necesario que en futuros estudios se utilicen escalas validadas de este tipo de efectos.

La GEMA propone el uso de azitromicina adicional en el escalón 5 del tratamiento de mantenimiento de pacientes asmáticos, en caso de mal control con corticoides inhalados a dosis altas y LABA.

También propone su empleo en el tratamiento del asma grave en pacientes con el fenotipo “no T2” (sin eosinofilia, con niveles bajos de Fe_{NO} y escasa respuesta a los glucocorticoides).

Estas propuestas se encuentran en la línea de las conclusiones del presente metaanálisis en cuanto a la observación de que los macrólidos (fundamentalmente la azitromicina), en los pacientes con asma grave, han mostrado una evidencia moderada de que pueden disminuir las agudizaciones de asma en niños y adultos.

Como siempre ocurre cuando se agrupan los resultados de varios ensayos clínicos en pacientes asmáticos, en el presente metaanálisis se observó la heterogeneidad en la obtención de determinadas variables en los diferentes estudios, como las exacerbaciones o la definición de los síntomas, considerándose necesario que se consensue una definición única y unas determinadas escalas, respectivamente, para todos los estudios que se lleven a cabo en el futuro. En este aspecto, destaca el hecho de que, en el estudio de Gibson, antes mencionado, se observaron hallazgos relacionados con el control del asma o con la calidad de vida (AQLQ) con significación estadística favorable al uso de los macrólidos frente al placebo, que no se encontraron en el propio metaanálisis.