

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2015;15(Suppl 3):e6309 doi: 10.5867/medwave.2015.6309

¿Vale la pena utilizar antibióticos profilácticos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?

Autores: Alex Arenas[1,2], Gabriel Rada[1,2,3,4,5]

Filiación:

[1] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] GRADE working group

[5] The Cochrane Collaboration

E-mail: rada.gabriel@epistemonikos.org

Citación: Arenas A, Rada G. Are prophylactic antibiotics useful in chronic obstructive pulmonary disease? *Medwave* 2015;15(Suppl 3):e6309 doi: 10.5867/medwave.2015.6309

Fecha de publicación: 10/11/2015

Resumen

Las infecciones bacterianas constituyen una de las principales causas de exacerbación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por lo que se ha planteado el uso de antibióticos profilácticos, especialmente macrólidos, en estos pacientes. Sin embargo, los antibióticos también se asocian a efectos adversos y costos, por lo que no está claro si vale la pena utilizarlos. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos cinco revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen ocho estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que los antibióticos profilácticos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica probablemente disminuyen las exacerbaciones, pero no tienen efecto sobre las hospitalizaciones o la mortalidad.

Problema

Las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica contribuyen de forma importante en la morbilidad y mortalidad de esta patología. Dado que las infecciones bacterianas juegan un rol etiológico fundamental, se ha planteado que el uso prolongado de antibióticos profilácticos podría reducir las exacerbaciones. Aparte del rol antimicrobiano, se ha postulado que algunos antibióticos, como los macrólidos, podrían tener además un efecto antiinflamatorio que contribuiría a su efecto. Sin embargo, el uso de antibióticos profilácticos se asocia a costos y efectos adversos, tanto a nivel individual como poblacional.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Los antibióticos profilácticos probablemente disminuyen las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sin embargo no disminuyen el riesgo de hospitalización ni la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- No está claro el impacto de los antibióticos profilácticos sobre los efectos adversos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos cinco revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5], que incluyen 10 estudios primarios [6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15], entre ellos ocho estudios controlados aleatorizados [6],[7],[8],[9],[10],[12],[13],[14]. Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios incluyeron pacientes con VEF1/CVF < 70% Todos los estudios incluyeron pacientes con enfermedad moderada a muy severa. Tres estudios incluyeron pacientes con historia de exacerbaciones en los meses previos [6],[10],[13].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>El antibiótico utilizado fue un macrólido en siete estudios (azitromicina [6],[8],[10], claritromicina [7] y eritromicina [9],[12],[14]) y una quinolona en sólo un estudio (moxifloxacino) [13]. El tratamiento con antibióticos profilácticos fue administrado de manera continua en cinco estudios [6],[7],[9],[12],[14] y de manera intermitente o pulsada en los otros tres [8],[10],[13]. La terapia concomitante que recibieron los pacientes fue sólo corticoides inhalatorios en dos estudios [7],[12], teofilina más anticolinérgicos inhalatorios en un estudio [14], corticoides inhalatorios más anticolinérgicos y beta2 agonistas inhalatorios en un estudio [6], corticoides inhalatorios más beta2 agonistas inhalatorios, anticolinérgicos inhalatorios y teofilina en un estudio [9], y en tres estudios no se mencionó la terapia concomitante [8],[10],[13]. Siete estudios utilizaron placebo como comparación [6],[7],[9],[12],[13],[14].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas realizaron metanálisis de los siguientes desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbaciones • Mortalidad • Hospitalizaciones • Calidad de vida • Tiempo hasta primera exacerbación • Efectos adversos

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de los antibióticos profilácticos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica está basada en ocho estudios aleatorizados que incluyen 3315 pacientes. Se logró obtener la información sobre exacerbaciones en siete estudios [6],[7],[8],[9],[12],[13],[14], sobre las hospitalizaciones en tres [6],[8],[13], sobre la mortalidad en cuatro [6],[8],[10],[13] y sobre los efectos adversos en siete [6],[7],[8],[9],[12],[13],[14].

- Los antibióticos profilácticos probablemente disminuyen las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La certeza de la evidencia es moderada.
- Los antibióticos profilácticos no disminuyen el riesgo de hospitalización en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La certeza de la evidencia es alta.
- Los antibióticos profilácticos no disminuyen la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La certeza de la evidencia es alta.
- No está claro el impacto de los antibióticos profilácticos sobre los efectos adversos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Antibióticos profilácticos para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica				
Pacientes		Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		
Intervención		Antibióticos profilácticos		
Comparación		Placebo o no tratamiento		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN antibióticos	CON antibióticos		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Exacerbaciones	588 por 1000	428 por 1000	RR 0,73 (0,59 a 0,90)	⊕⊕⊕ ¹ Moderada
	Diferencia: 160 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 57 a 243 menos)			
Hospitalizaciones	407 por 1000	400 por 1000	RR 0,98 (0,90 a 1,07)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 7 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 41 menos a 30 más)			
Mortalidad	86 por 1000	76 por 1000	RR 0,89 (0,71 a 1,13)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 10 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 25 menos a 11 más)			
Efectos adversos	394 por 1000	374 por 1000	RR 0,95 (0,83 a 1,08)	⊕○○○ ^{2,3} Muy baja
	Diferencia: 20 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 67 menos a 32 más)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante)

*Los riesgos **SIN antibióticos** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON antibióticos** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por inconsistencia. Algunos estudios muestran efecto y otros no. I²=75%.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por tratarse de evidencia indirecta, ya que los estudios miden los efectos adversos de manera muy diferente.

³ Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por sesgo de publicación, ya que la muestra de estudios sintetizados corresponde a un pequeño subconjunto de los estudios de efectos adversos de los macrólidos y quinolonas.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Esta evidencia se aplica a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a severa. Es razonable extrapolar a pacientes en etapa leve, en quienes el beneficio debiera ser menor o inexistente.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces seleccionados para el resumen de resultados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este artículo.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Si bien existe un beneficio sobre las exacerbaciones, este no se traduce en cambios en las hospitalizaciones o la mortalidad, al menos en el promedio de los pacientes.
 - Por otra parte, existe incertidumbre sobre los efectos adversos, en base a los estudios aquí sintetizados, pero es razonable esperar que estos se presenten. Se deben considerar también los costos asociados, y el efecto sobre la resistencia antibiótica a nivel poblacional.
 - Es posible que en pacientes con exacerbaciones muy frecuentes el beneficio sea mayor que los riesgos y costos de esta intervención.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Es probable que la mayoría de los pacientes no prefiera tomar antibióticos a permanencia para evitar tener que tomarlos ocasionalmente frente a una exacerbación que no impacta en hospitalizaciones o mortalidad.
 - Los clínicos incorporarán también el factor de resistencia antibiótica poblacional a la decisión, por lo que es probable que no se inclinen a favor de esta intervención.
 - Ciertos pacientes o sus tratantes podrían inclinarse a favor de la intervención en pacientes con exacerbaciones frecuentes, con historia de exacerbaciones graves, o con otros factores que los hagan poner mayor valor en el pequeño beneficio que otorga la intervención.
-

Consideraciones de recursos

- Probablemente el costo de la intervención no sea un factor determinante en la decisión clínica.
 - No es posible estimar adecuadamente el costo/beneficio debido a la incertidumbre sobre los costos derivados de los efectos adversos, tanto individuales como poblacionales.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

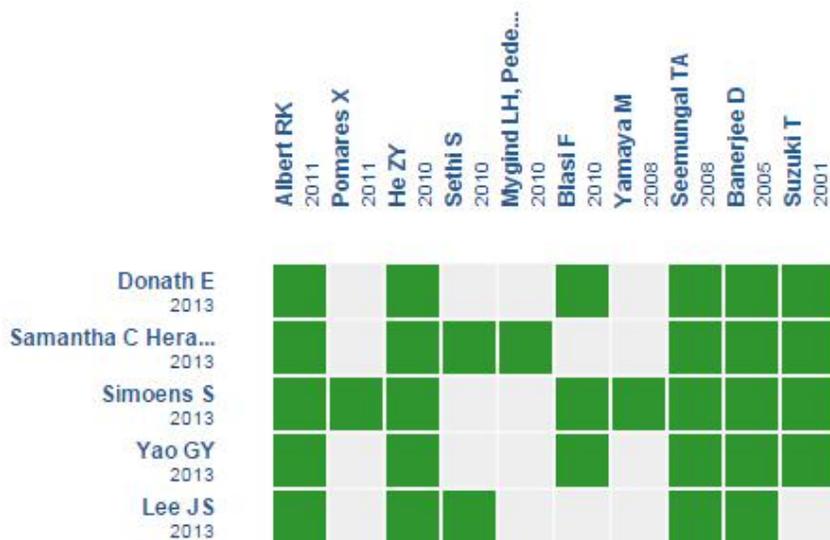
- Nuestro resumen es concordante con las revisiones sistemáticas identificadas.
 - Nuestro resumen está en acuerdo con las principales guías clínicas, las cuales difieren levemente entre ellas. La guía GOLD plantea que no existe un rol para los antibióticos profilácticos, mientras que la guía conjunta del *American College of Chest Physicians* y la *Canadian Thoracic Society* los sugiere en pacientes con enfermedad moderada a severa que tengan historia de exacerbaciones en el último año a pesar de terapia óptima [16],[17].
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad que futura evidencia cambie lo que sabemos sobre los beneficios de los antibióticos profilácticos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica es muy baja, debido a la certeza de la evidencia existente.
 - Existe una alta probabilidad que futura evidencia nos entregue mejor información sobre los efectos adversos, como por ejemplo la revisión Cochrane en curso para sintetizar los efectos adversos de los macrólidos [18].
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos.

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Profilaxis antibiótica para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med.* 2013 Sep;107(9):1385-92. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Lee JS, Park DA, Hong Y, Jo KW, Lee SW, Huh JW, et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic antibiotics in COPD and/or chronic bronchitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Feb;17(2):153-62. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

- Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 28;11:CD009764. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Simoons S, Laekeman G, Decramer M. Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis. *Respir Med.* 2013 May;107(5):637-48. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 5. Yao GY, Ma YL, Zhang MQ, Gao ZC. Macrolide therapy decreases chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *Respiration.* 2013;86(3):254-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 6. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011 Aug 25;365(8):689-98. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 7. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. The effect of oral clarithromycin on health status and sputum bacteriology in stable COPD. *Respir Med.* 2005 Feb;99(2):208-15. | [PubMed](#) |
 8. Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, Tarsia P, Confalonieri M, Amir O, et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010 Jun;23(3):200-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 9. He ZY, Ou LM, Zhang JQ, Bai J, Liu GN, Li MH, Deng JM, MacNee W, Zhong XN. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2010;80(6):445-52. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 10. Mygind LH, Pedersen C, Vestbo J, Christensen JJ, Frimodt-Moller N, Kristiansen IS, et al. A randomised, placebo-controlled 3 years study of prophylactic azithromycin in 575 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Society Annual Congress.* 2010 2010. | [Link](#) |
 11. Pomares X, Montón C, Espasa M, Casabon J, Monsó E, Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:449-56. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 12. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 1;178(11):1139-47. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, Wilson R; PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2010 Jan 28;11:10. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 14. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, Sasaki H. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest.* 2001 Sep;120(3):730-3. | [PubMed](#) |
 15. Yamaya M, Azuma A, Tanaka H, Takizawa H, Chida K, Taguchi Y, et al. Inhibitory effects of macrolide antibiotics on exacerbations and hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease in Japan: a retrospective multicenter analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Jul;56(7):1358-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 16. (GOLD) GfCOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. | [Link](#) |
 17. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015 Apr;147(4):894-942. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 18. Hansen M, Thorning S, Aronson J, Beller E, Glasziou P, Hoffmann T, et al. Adverse events in patients taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;8:8. | [CrossRef](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.