

Eficacia de la azitromicina versus tobramicina. Uso tópico en niños con conjuntivitis bacteriana. Revisión sistemática y meta-análisis

Efficacy of azithromycin versus tobramycin in topical formulation in children with bacterial conjunctivitis. A systematic review and meta-analysis

LUCAS PEDRO TRINITARIO^a, NICOLAS COLOM^a, EZEQUIEL PAIZAL^a, MARÍA EMILIA PADILLA^b

El presente trabajo fue realizado en el marco del Programa de introducción a la metodología en investigación pediátrica del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" y ha obtenido el primer premio en las VIII Jornadas Científicas de Investigación de Residentes (HNRH - CODEI 2019)

RESUMEN

Introducción. La conjuntivitis bacteriana aguda (CBA) es una patología frecuente en niños. El uso de antibióticos tópicos acelera la recuperación, reduce recidivas y previene complicaciones. Un tratamiento abreviado, con menor número de aplicaciones diarias podría mejorar la adherencia al mismo. Actualmente, se proponen intervenciones con esquemas terapéuticos con estas características.

Objetivo. Evaluar la eficacia del uso de azitromicina en esquemas breves, comparada con tobramicina para el tratamiento de CBA en niños.

Materiales y métodos. Se realizó la búsqueda bibliográfica en MEDLINE, Cochrane Library y LILACS, considerando la evidencia disponible hasta mayo de 2019. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs) y ensayos clínicos controlados (ECCs).

Resultados. Incluimos 3 ECCAs con 557 participantes. La

mayoría de los dominios investigados fueron de bajo e incierto riesgo de sesgo. Comparado con el tratamiento estándar –tobramicina–, la azitromicina podría incrementar la cura clínica al tercer día (3 estudios, 557 participantes: RR 1.36 IC95% 0.92 a 2.01; I² 54%; con baja certeza de evidencia) y al finalizar el tratamiento (3 estudios, 557 participantes: RR 1.03 IC95% 0.91 a 1.17; I² 50%; con baja certeza de evidencia). En ambos tratamientos los IC incluyen beneficio, pero también cierto grado de daño. La azitromicina podría reducir levemente la cura bacteriológica al finalizar el tratamiento (3 estudios, 556 participantes: RR 0.97 IC95% 0.91 a 1.03; I² 14%; moderada certeza de evidencia) comparado con la tobramicina. El IC es impreciso, debido a que cruza la línea de nulidad.

Conclusión de los autores. Basados fundamentalmente en resultados con baja a moderada calidad de evidencia, la azitromicina podría incrementar la cura clínica y reducir la cura bacteriológica en niños con CBA comparada con la tobramicina; sin embargo, los IC 95% indican también ausencia de beneficio. No se describen eventos adversos. Serán necesarios nuevos ECCAs para reducir la imprecisión observada en los resultados, y acceder al efecto de la azitromicina.

Palabras clave: Conjuntivitis bacteriana aguda, azitromicina, tobramicina.

ABSTRACT

Introduction. Acute bacterial conjunctivitis is a frequent pathology in children. The use of topical antibiotics accelerates recovery, reduces recurrences and prevents complications. A short treatment course with less instillation could improve treatment compliance. Nowadays, short term treatments are proposed.

a. Residente 1º año Clínica Pediátrica. HNRG.

b. Jefe de Residentes. HNRG.

Correspondencia: nicocolom@gmail.com

Conflictos de interés: Ninguno que declarar.

Objective. To assess the efficacy of topical azithromycin in short term regimen, compared with topical tobramycin in children with CBA.

Materials and methods. A literature search was performed in MEDLINE, Cochrane and LILACs, including literature published until May 2019. Controlled and randomized clinical trials (RCTs) were included.

Results. We included three RCTs with 557 participants. Overall, most domains were assessed as being at low or unclear risk of bias. Compared to the standard treatment (tobramycin), azithromycin may increase the clinical cure on third day (3 studies, 557 participants: RR 1.36 95% CI 0.92 to 2.01; I² 54%; low certainty of evidence) and at the end of treatment (3 studies, 557 participants: RR 1.03 95% CI 0.91 to 1.17; I² 50%; low certainty of evidence). However, in both results the CIs included benefit and harm. Azithromycin probably slightly reduce the bacteriological cure at the end of treatment (3 studies, 556 participants: RR 0.97 95% CI 0.91 to 1.03; I² 14%; moderate certainty of evidence).

Conclusion. Based mainly on low quality of evidence identified, azithromycin treatment may increase the clinical cure, and probably reduce the bacteriological cure; however, the 95% CIs indicates lack of benefit too. None of the papers analyzed reported serious adverse effects in the participants. Given these results and considering that the regimen of azithromycin could have other benefits such as better adherence to treatment, we consider that azithromycin should be included as the antibiotic of choice for the treatment of acute bacterial conjunctivitis. Further adequate-powered RCTs are needed to reduce the imprecision of the results and allowing us to access the true effect of short treatment of azithromycin.

Keywords: acute bacterial conjunctivitis, azithromycin, tobramycin.

INTRODUCCIÓN

La conjuntivitis bacteriana aguda (CBA) es una patología frecuente, estimándose una prevalencia del 3% en las consultas del primer nivel de atención. Produce síntomas locales como ojo rojo, secreción y malestar. Generalmente es debida a infecciones por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*. Si bien puede auto limitarse, el uso adecuado de antibióticos acelera su recuperación, reduce recidivas y previene complicaciones tales como: celulitis orbitaria, queratitis y panoftalmitis.¹

Los tratamientos antibióticos tópicos indicados habitualmente incluyen: cloranfenicol, aminoglucósidos (neomicina, gentamicina, tobramicina), quinolonas (gatifloxacina, moxifloxacina), eritromicina y diferentes combinaciones de antibióticos peptídicos como polimixina B, bacitracina y gramicidina.² Los esquemas de tratamiento comprenden la apli-

cación de 1 gota cada 3 horas o 4 veces al día, durante 4 a 6 días.²

Actualmente, la tobramicina en gotas oftálmicas 0,3%, se considera el tratamiento gold standard para la CBA. Es un aminoglucósido con actividad bactericida, que incluye en su espectro a los agentes etiológicos más frecuentes. Su uso se popularizó en el año 1981 cuando se publicó un trabajo³ que demostró una eficacia superior al tratamiento de elección utilizado hasta el momento (gentamicina) con un mejor perfil de seguridad. Desde entonces los trabajos publicados⁴⁻⁶ no han podido demostrar mayor eficacia de otros fármacos comparados con la tobramicina, para el tratamiento de la CBA en niños.

Taylor y col.,⁷ realizaron un estudio de adherencia al tratamiento con gotas oftálmicas en pacientes adultos con glaucoma, comprobando que los esquemas breves y con menor número de administraciones diarias, presentaban mayores niveles de adherencia al tratamiento, mejorando las posibilidades de realizar el mismo de forma correcta. Si bien incluyó población adulta con una patología oftalmológica diferente de la conjuntivitis, los datos de adherencia al tratamiento breve, podrían extrapolarse a la población pediátrica asumiendo igual beneficio en la aplicación de gotas oftálmicas en esquemas de tratamiento simplificados.

La azitromicina es un macrólido de segunda generación, con amplio espectro antimicrobiano in vitro, contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas frecuentemente halladas en cultivos de pacientes con CBA. Actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica.^{8,9} Diferentes estudios han demostrado que posee propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras independientes del efecto antibacteriano.^{8,9}

Se proponen así la aplicación de esquemas terapéuticos breves en conjuntivitis bacteriana aguda, utilizando gotas oftálmicas con azitromicina (concentración 1 a 1,5%), 2 veces al día durante 3 días.^{10,11} Considerando sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, la azitromicina podría representar una intervención eficaz para el tratamiento de esta patología, con la posibilidad de disminuir el número de aplicaciones diarias y la duración del esquema terapéutico. De este modo, se asume que la azitromicina podría favorecer la adherencia al tratamiento, reduciendo el riesgo de selección de bacterias resistentes y de complicaciones.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia de la azitromicina tópica en esquemas breves (de 3 a 5 días), en presentación de gotas oftálmicas, para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana aguda en pacientes pediátricos, comparado con tobramicina tópica en un tratamiento habitual de 7 días.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios considerados para

la inclusión de estudios en esta revisión

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs) y Ensayos clínicos controlados (ECC).

Tipo de participantes

Niños con CBA, ≤ 18 años de edad. Diagnóstico de CBA realizado según hallazgos clínicos y cultivos; se define como aguda cuando es menor a 4 semanas de duración.

Criterios de exclusión

Niños con patologías oftalmológicas previas, con tratamientos para conjuntivitis o con compromiso de su inmunidad.

Tipos de intervenciones

Se incluyeron estudios que evaluaron azitromicina 1 o 1,5% gotas oftálmicas, aplicadas una o dos veces al día durante de 3 a 5 días comparado con tobramicina 0,3% 1 gota cada 3 horas o 1 gota 4 veces al día, durante cuatro a seis días.²

Tipos de resultados

Eficacia

Las variables analizadas fueron:

Curación clínica: definida como ausencia de inflamación, secreciones y síntomas al día 3 y al finalizar el tratamiento.

Curación bacteriológica: definida por cultivos negativos al finalizar el tratamiento.

Métodos de búsqueda para identificación de estudios

Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos electrónicas: *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) www.thecochranelibrary.com MEDLINE (enero 1981 a mayo de 2019), y LILACS (enero 1990 a mayo de 2019) (*Anexo 1*).

Los filtros metodológicos fueron: Ensayos clí-

nicos controlados y aleatorizados (ECCA), Ensayos clínicos controlados (ECC) y revisiones sistemáticas. Se limitó por *Humanos y edad* (0 a 18 años).

Extracción de datos

La búsqueda bibliográfica fue realizada por los autores, según las recomendaciones sugeridas en las declaraciones QUORUM¹² y PRISMA.¹³

Cada autor evaluó inicialmente la bibliografía publicada según título y resumen; seleccionando los estudios que se ajustaban al objetivo de la investigación. En los estudios potencialmente elegibles, se solicitó y analizó el texto completo, aplicándose los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. El coordinador realizó la supervisión de cada una de las búsquedas. No hubo disensos entre los investigadores.

Evaluación del riesgo de sesgos en los estudios incluidos

Se evaluó la calidad de los estudios de acuerdo al método propuesto en el capítulo 4 del manual *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions* (Higgins 2011).¹⁴

Consideramos los siguientes dominios para evaluar el riesgo de sesgo:

- ¿La secuencia de aleatorización fue adecuada (sesgo de selección)?
- ¿Se ocultó adecuadamente la asignación (sesgo de selección)?
- ¿Conocía previamente la secuencia de las intervenciones asignadas previo al estudio? Participantes y personal (sesgo de desempeño). Evaluadores de resultados (sesgo de detección).
- ¿Se abordaron adecuadamente los datos de resultados incompletos (sesgo de pérdida de pacientes)?
- ¿Los resultados del estudio son todos los esperados o se seleccionaron (sesgo de informe)?
- ¿Está el estudio aparentemente libre de otros problemas que pudieran ponerlo en riesgo de sesgo?

Medidas de efecto seleccionadas.

Síntesis de datos

Para una distribución normal, se calculó el efecto global de la intervención usando el método de varianza inversa. Para las variables dicotómicas, los resultados fueron expresados en Riesgo

Relativo (RR) con su Intervalo de confianza 95% (IC 95%). Los resultados fueron interpretados teniendo en cuenta el tamaño del efecto (magnitud o importancia).¹⁵ Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Evaluación de Heterogeneidad

La Heterogeneidad fue analizada mediante test de χ^2 con 1-grado de libertad, y un alfa de 0.05 para significancia estadística; y un test I^2 .¹⁶

Se consideró valores de 25%; 50% y 75% como niveles de heterogeneidad baja, moderada y alta, respectivamente.¹⁴

Evaluación de sesgo de publicación

No fue posible realizarla dado el número reducido de estudios incluidos.¹⁴

RESULTADOS

Se identificaron 15 artículos, 12 se excluyeron por no cumplir criterios de inclusión (1), presentar resultados no relevantes para esta investigación (2), estar duplicados (6), tratarse de análisis parciales de la misma población (3) (Figura 1).

Finalmente se incluyeron tres artículos (Tabla 1).

Figura 1. Flujograma

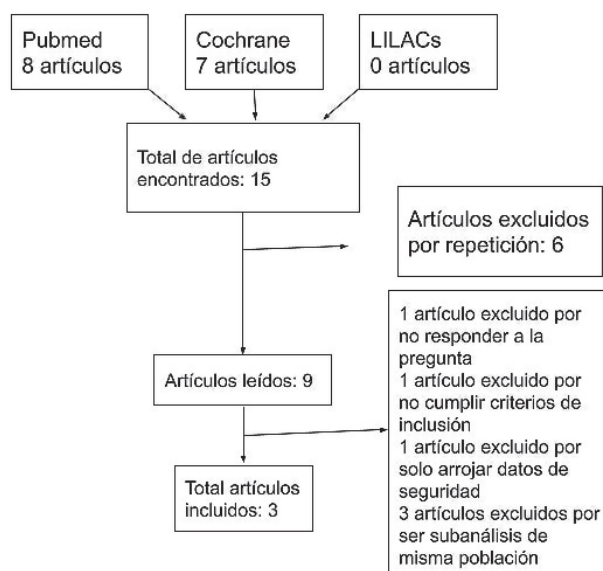


Tabla 1. Características de los artículos incluidos

Estudio/Año	Diseño	n	Intervención	Control
Bremond-Gignac, D y col. 2010	Ensayo clínico controlado aleatorizado. Simple ciego	150 niños enrolados en estudio mayor de 1043 pacientes	Azitromicina 1,5% cada 12 h por 3 días	Tobramicina 0,3% por 7 días
Bremond-Gignac, D y col. AZY study group 2014	Ensayo clínico controlado aleatorizado. Simple ciego	286 niños	Azitromicina 1,5% cada 12 h por 3 días	Tobramicina 0,3% por 7 días
Abelson y col. 2007	Ensayo clínico controlado aleatorizado. Doble ciego	743 niños y adultos con 51% de pacientes pediátricos	Azitromicina 1% cada 12 h los días 1 y 2 y cada 24 h hasta el día 5	Tobramicina 0,3% cada 6 h por 5 días



Características de los estudios incluidos

En 2006, Cochereau y col.,¹⁷ realizaron un estudio multicéntrico que incluyó 1043 pacientes adultos y niños con conjuntivitis purulenta, aportando datos de curación clínica y bacteriológica.

En el año 2010, Bremond-Gignac y col., analizaron los datos de la población pediátrica (<18 años) del estudio multicéntrico original, que se incluye en la presente revisión.¹⁰

Es un ensayo clínico controlado aleatorizado, multicéntrico, simple ciego, desarrollado entre mayo de 2004 a junio de 2005, evaluando eficacia y seguridad de azitromicina 1,5% gotas oftálmicas en conjuntivitis bacteriana purulenta (CBP) vs tobramicina, en un total de 150 niños y adolescentes. El diagnóstico de CBP se realizó teniendo en cuenta criterios clínicos (inyección conjuntival y secreción purulenta); con cultivos bacteriológicos los días 0, 3 y 9.

Se aleatorizó en: Grupo con azitromicina (73, con 1 gota cada 12 h durante 3 días); Grupo con tobramicina (77, con 1 gota 8 veces al día durante 48 h + 1 gota cada 6 h durante 5 días).

Las características basales de ambos grupos fueron semejantes (porcentaje de varones de 51%, edad media de 7,03 +/- 6,09 años) a excepción de 2 pacientes de 8 meses que presentaron obstrucción congénita del conducto lacrimonasal e historia de conjuntivitis bacteriana recurrente, que se encontraron en el grupo tratado con azitromicina.

Nueve pacientes discontinuaron el estudio (4 en el grupo tratado con azitromicina y 5 en el grupo tratado con tobramicina), ninguno de ellos se debió a efectos adversos de la medicación.

El análisis de eficacia se realizó únicamente con los pacientes asignados a cada tratamiento con cultivo bacteriológico positivo en día 0; en 25 de los tratados con azitromicina y de 33 con tobramicina.

Dado el reducido tamaño muestral, los autores realizaron un re muestreo ("Bootstrap") a fin de incrementar el poder estadístico. De esta forma, se observó una diferencia a favor de azitromicina en la cura clínica al día 3 (48% intervalo 37% a 58% vs 27% intervalo 19% a 34%; $p < 0,001$) (M, ES).

A fin de obtener el efecto de la intervención (sin técnica Bootstrap), se calculó RR e IC 95%; observándose una mayor cura clínica al día 3 (RR 1,76- IC95% 0,88 a 3,5- $p = 0,1$), con un 76% de incremento en la cura, aunque el IC cruza la línea de nulidad y la p resulta $> 0,05$.

Esto puede deberse al reducido tamaño muestral que podría impedir que se evidencien las dife-

rencias atribuibles a ambas intervenciones.

Al día 9 no se observaron diferencias al analizar la población con cultivo + (RR 0,98, IC95% 0,76 a 1,26; $p = 0,8$) ni en toda la población (RR 0,97, IC95% 0,82 a 1,14; $p = 0,7$).

La cura microbiológica al día 3 fue superior para azitromicina por "bootstrapped" (94% vs 76,2%; $p < 0,01$) y sin él (RR 1,23- IC 95 0,96 a 1,5- $p = 0,09$), con un 23% de incremento en la cura (foco en el tamaño del efecto, a pesar del valor de p); sin diferencias significativas al día 9 (87% vs 90,3% y RR 0,96- IC95 0,8 a 1,15 - $p = 0,7$).

No se informaron eventos adversos durante el tratamiento ni posterior al mismo.

En el año 2014, **Bremond-Gignac y col., (AZY Study Group)**, realizaron un ECCA, multicéntrico, simple ciego evaluando la eficacia y la seguridad de azitromicina 1,5% gotas en población pediátrica con conjuntivitis bacteriana, comparada con tobramicina 0,3%.¹¹

Incluyó a un total de 286 pacientes con CBP 146 de ellos con azitromicina 1,5% 2 veces por día durante 3 días y 140 pacientes tratados con tobramicina 0,3% gotas cada 2 horas (máximo 8 gotas) por 2 días y 4 veces al día por 5 días.

El grupo con azitromicina presentó mayor cura clínica al D3 (47% vs 28,7%; RR 1,63 IC 95% 1,13 a 2,37; $p = 0,013$), sin diferencias al D7 (89,2% vs 78%; RR 1,14 IC 95% 1,01 a 1,29; $p = 0,077$).

Los autores establecieron como diferencia de no inferioridad entre el grupo intervención vs control, un porcentaje $\geq 10\%$ en la tasa de curación clínica; siendo la misma de 18.5% IC 95% 5,0 a 31,9 al día 3 y de 11% IC 95% 2,9 a 24,3, al día 7 confirmando la no inferioridad de la azitromicina vs tobramicina.

La cura microbiológica al D7, fue similar en ambos grupos (89,8% vs 87,2% y RR 1,02 - IC95% 0,92 a 1,14; $p = 0,68$).

No se describen efectos adversos severos en ninguno de los dos grupos.

En 2007, **Abelson y col.**, efectuaron, un ECCA, doble ciego, con el propósito de investigar eficacia clínica y negativización microbiológica con azitromicina 1% solución oftálmica vs tobramicina en adultos y niños (>1 año) con CBA.¹⁸

La eficacia se evaluó por cura clínica y erradicación bacteriana al 3^{er} control (días 6-7). Con respecto al tamaño muestral, se calculó un número de 155 participantes necesarios para cada rama, con un poder estadístico de 0,9 y un $\alpha = 0,05$.

Se realizó una distribución aleatoria de la mues-

tra: un grupo recibió azitromicina 1%, 2 veces por día durante dos días y luego 1 vez por día, durante tres días. Al otro grupo se indicó tobramicina 0,3%, 4 veces al día durante cinco días. Del total de pacientes, 53,8% eran niños entre 1 a 11 años.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la curación clínica al D 3 (25% vs 27,8 %; RR 0,97 IC95% 0,65 a 1,43; $p=0,8$), al D 7 (79,9% vs 78,3%; RR 1,01 IC95% 0,41 a 1,4; $p=0,7$), o en la negativización microbiológica (88,1% vs 94,3%; RR 0,93 IC95 0,87 a 1; $p=0,05$). El autor destaca que la equivalencia en la eficacia bacteriológica se alcanzó con el 65% menos de gotas y aplicaciones en el grupo con azitromicina. Sin diferencias en la presencia de eventos adversos.

Efectos de la Intervención

Los efectos de la administración de azitromicina vs tobramicina en los resultados principales y la calidad de la evidencia, están resumidos en la Tabla de Grados de recomendación, asesoramiento, desarrollo y evaluación (GRADE) (Tabla 2).

Resultados Primarios

Cura clínica

Se incluyeron 3 estudios para evaluar el efecto de ambos antibióticos sobre la cura clínica al D3 y al finalizar el tratamiento.^{10,11,18} Comparado con el tratamiento estándar (tobramicina); la azitromicina podría incrementar la cura clínica al D3 (3 estudios, 557 participantes: RR 1,36 IC 95% 0,92 a 2,01). Se

Tabla 2. Grade: Resumen de la evidencia para cada uno de los resultados de interés investigados

¿Comparada con Tobramicina, la Azitromicina es más eficaz para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana aguda, en población infantil?

Bibliografía: Abelson, 2007 ; Bremond-Gignac, 2010; Bremond-Gignac, 2014

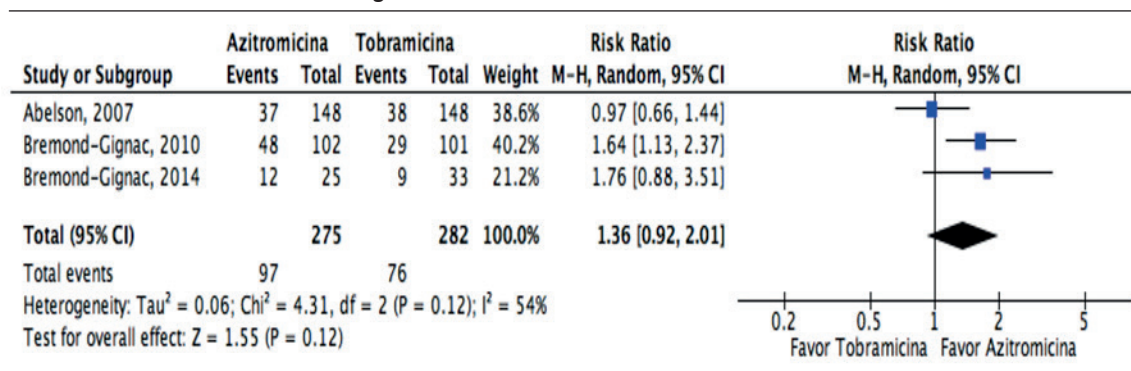
Evaluación de Certeza							Resumen de los Resultados				
Nº de participantes (studies) Follow-up	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con Tobramicina	Con Azitromicina		Riesgo con Tobramicina	La diferencia de riesgo con Azitromicina
Cura clínica al 3er día											
557 (3 Experimentos controlados aleatorios (ECAs))	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	fuerte asociación	⊕⊕⊕⊕ BAJA	76/282 (27.0%)	97/275 (35.3%)	RR 1.36 (0.92 a 2.01)	270 por 1000	97 más por 1000 (de 22 menos a 272 más)
Cura clínica al finalizar el tratamiento											
577 (3 Experimentos controlados aleatorios (ECAs))	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	229/291 (78.7%)	231/286 (80.8%)	RR 1.03 (0.91 a 1.17)	787 por 1000	24 más por 1000 (de 71 menos a 134 más)
Cura bacteriológica											
556 (3 Experimentos controlados aleatorios (ECAs))	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	260/284 (91.5%)	241/272 (88.6%)	RR 0.97 (0.91 a 1.03)	915 por 1000	27 menos por 1000 (de 82 menos a 27 más)

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Sesgo de reporte de resultados
- Inconsistencia, dado la presencia de heterogeneidad moderada ($I^2=50\%$)
- Imprecisión, dado la presencia de IC cuyos valores cruzan la línea de nulidad

Figura 2. Forest Plot. Cura clínica al tercer día



observó imprecisión y moderada heterogeneidad (I^2 54%), considerándose la certeza de la evidencia como baja (Figura 2).

La azitromicina podría incrementar levemente la cura clínica al finalizar ambos tratamientos (3 estudios, 557 participantes: RR 1,03 IC95% 0,91 a 1,17). Se observó moderada heterogeneidad (I^2 50%) e imprecisión siendo la certeza de la evidencia baja (Figura 3).

La imprecisión se observa en que los IC de ambos resultados son amplios, cruzan la línea de nulidad e incluyen valores compatibles tanto con un efecto beneficioso, como desfavorable de la azitromicina en relación a la tobramicina, especialmente en D3.

Dada la heterogeneidad observada en el resultado de cura clínica a diferentes días, se realiza análisis de sensibilidad, excluyendo estudios según riesgo de sesgo, y se comprueba descenso de I^2 a 0%, al excluir el trabajo de Abelson, 2007¹⁸ (D3). La razón del descenso de la heterogeneidad con la exclusión de dicho trabajo es la presencia de sesgo de reporte; sin embargo, la estimación total del efecto

no se modificó y la dirección se mantuvo constante. En el análisis de curación clínica al finalizar el tratamiento, la exclusión del artículo de Bremond-Gignac, 2014¹¹ redujo la heterogeneidad observada (I^2 0%). Posiblemente, esto se debe a presencia de sesgo de reporte de resultados. La estimación total del efecto y la dirección se modificaron.

Cura Bacteriológica

Se incluyeron 3 estudios para evaluar el efecto de ambos antibióticos sobre la cura bacteriológica al final del tratamiento.^{10,11,18} Comparado con el tratamiento estándar (tobramicina), la azitromicina podría reducir levemente la cura bacteriológica al finalizar el tratamiento (3 estudios, 556 participantes: RR 0,97 IC95% 0,91 a 1,03) (Figura 4). Se observó baja heterogeneidad (I^2 14%).

Se evalúa la certeza de la evidencia como moderada, dado el riesgo de sesgo de un estudio incluido.¹⁸ El IC es impreciso, ya que incluye un rango de valores amplio compatible tanto con mayor probabilidad de cura con azitromicina como con ausencia de diferencia en la eficacia de ambas drogas.

Figura 3. Forest Plot. Cura clínica al finalizar ambos tratamientos

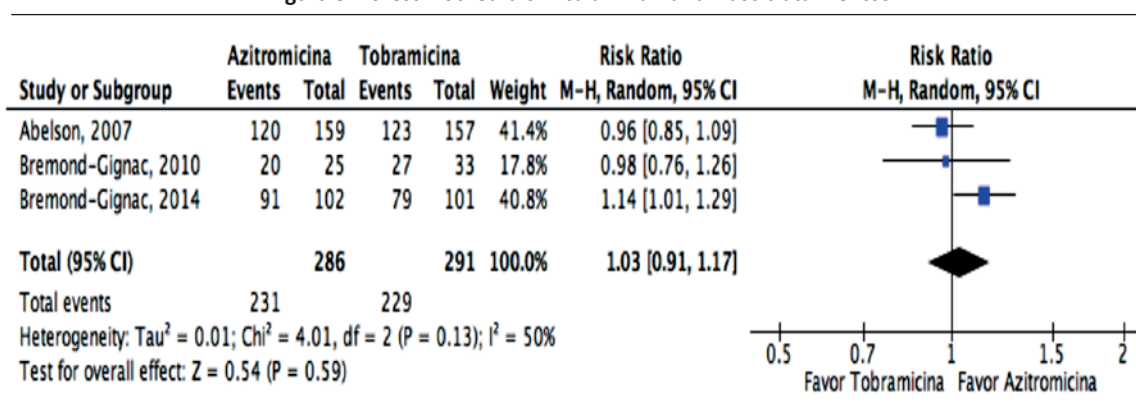
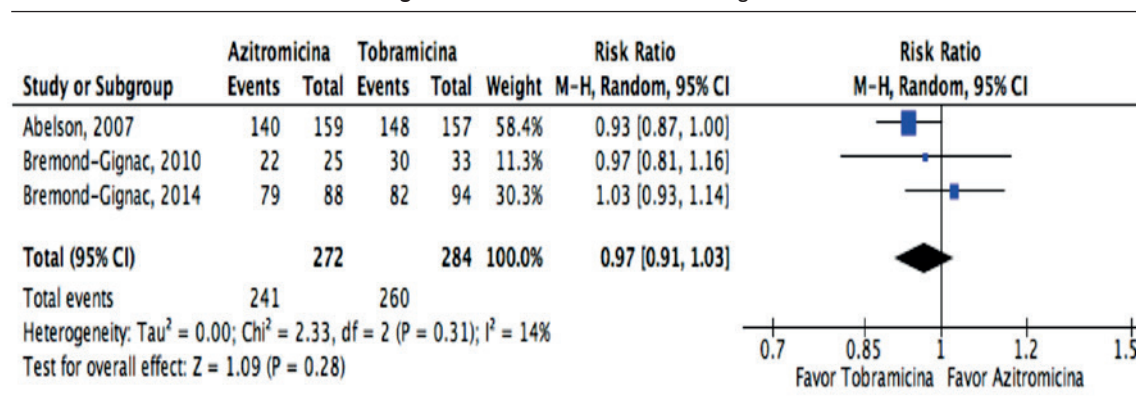


Figura 4. Forest Plot. Cura bacteriológica



DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática y consecuente meta-análisis examinó el efecto de la azitromicina vs tobramicina sobre la cura clínica a diferentes tiempos (D3 y al finalizar el tratamiento antibiótico) y la cura bacteriológica en 557 participantes ≤ 18 años con CBA.

La mayoría de los estudios incluidos fueron evaluados con riesgo bajo o incierto de sesgo. Un estudio fue considerado con alto riesgo de sesgo¹⁸ (sesgo de reporte). El riesgo de sesgo por dominio se resume en las Figuras 5 y 6.

Dentro de la cura clínica a los 3 días de iniciado el tratamiento, la azitromicina podría ser beneficiosa en relación a la tobramicina especialmente al D3. El efecto final estimado muestra beneficios clínicos (incremento del 36%); pero el IC es amplio y sus valores cruzan la línea de nulidad, incluyendo beneficio y daño (imprecisión), con moderado ($I^2 = 54\%$) nivel de heterogeneidad (inconsistencia).

Una limitación importante en esta revisión es la heterogeneidad observada en los resultados de cura clínica al D3 y al finalizar el tratamiento (54% y 50%, respectivamente). Se explora y considera la misma mediante el análisis de sensibilidad, teniendo en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Otro aspecto de relevancia, en el estudio de Bremond-Gignac¹¹ es el de haberse evaluado también la satisfacción de los padres en la aplicación y uso de ambas gotas oculares mediante una encuesta. Los padres del grupo tratado con azitromicina el 84% afirmaron que la aplicación de gotas no inter-

firió en sus actividades cotidianas, mientras que en el grupo tratado con tobramicina la misma fue del 54%. Este aspecto es importante dado que podría favorecer la adherencia al tratamiento, disminuir la aparición de resistencia bacteriana, los días de evicción escolar y mejorar la calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento.

CONCLUSIONES

Implicancias para la práctica

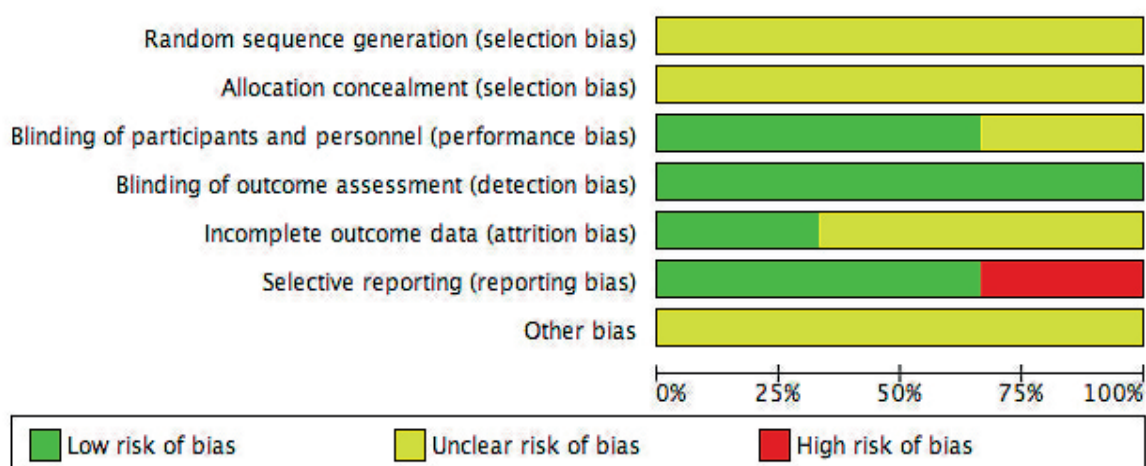
Según los datos disponibles, el tratamiento con azitromicina podría incrementar la probabilidad de curación temprana al 3^{er} día de tratamiento. El porcentaje de curación clínica y bacteriológica al finalizar el mismo, sería levemente superior con azitromicina. Sin embargo, la certeza de la evidencia es baja debido a la presencia de heterogeneidad moderada e imprecisión en los IC.

Ninguno de los trabajos analizados informó efectos adversos graves en los participantes lo que se condice con el excelente perfil de seguridad que han demostrado los estudios preclínicos realizados con azitromicina en solución oftálmica.

Recomendación

Teniendo en cuenta que la revisión sistemática y meta-análisis realizados propone que la azitromicina podría ser superior o, en el escenario menos favorable, similar a la tobramicina y que la posología de la azitromicina podría tener otros beneficios como una mejor adherencia al tratamiento, se considera que la azitromicina debería incluirse como antibiótico de elección para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana aguda.

Figura 5. Riesgo de sesgo por dominio para el total de estudios incluidos (%)



Implicancia para la investigación

Debido a la elevada frecuencia de la CBA en la consulta pediátrica sería importante determinar la eficacia del tratamiento con azitromicina en esquemas breves.

En vista de la inconsistencia observada en el resultado "cura clínica" y la dificultad para acceder a todas las posibles causas de heterogeneidad, sería importante desarrollar estudios randomizados con adecuado diseño metodológico, con el propósito de disminuir la imprecisión observada en los resultados principales; permitiendo definir con certidumbre adecuada el verdadero efecto de la azitromicina en esquemas breves, en lo que respecta a la cura clínica y bacteriológica de la CBA en niños.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Alicia Fayad, coordinadora del Centro Cochrane Argentino (Adh), del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, por su asesoramiento en la elaboración del presente trabajo.

Figura 6. Riesgo de sesgo por dominio para cada uno de los estudios incluidos (%)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abelson, 2007	?	?	+	+	?	+	?
Bremond-Gignac, 2010	?	?	+	+	?	+	?
Bremond-Gignac, 2014	?	?	?	+	+	+	?

BIBLIOGRAFÍA

1. Sheikh A, Hurwitz B, Van Schayck CP, et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12(9):CD001211.
2. Pichichero, ME. Bacterial Conjunctivitis in Children: Antibacterial Treatment Options in an Era of Increasing Drug Resistance. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011; 50(1):7-13.
3. Cagle G, Davis S, Rosenthal A, et al. Topical tobramycin and gentamicin sulfate in the treatment of ocular infections: multicenter study. *Curr Eye Res* 1981; 1(9):523-34.
4. Gross RD, Hoffman RO, Lindsay RN. A comparison of ciprofloxacin and tobramycin in bacterial conjunctivitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36(8):435-44.
5. Leibowitz HM. Antibacterial effectiveness of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution in the treatment of bacterial conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112(4):29S-33S.
6. Gwon A. Ofloxacin vs tobramycin for the treatment of external ocular infection. Ofloxacin Study Group II. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(9):1234-7.
7. Taylor SA, Galbraith SM, Mills RP. Causes Of Non-Compliance With Drug Regimens In Glaucoma Patients: A Qualitative Study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18(5):401-9.
8. Retsema J, Girard A, Schelkly W, et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(12):1939-47.
9. Jaruratanasirikul S, Hortiwakul R, Tantisarasart T, et al. Distribution of azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid, and aqueous humor of the eye. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(3):825-6.
10. Bremond-Gignac D, Mariani-Kurkdjian P, Beresniak A, et al. Efficacy and Safety of Azithromycin 1.5% Eye Drops for Purulent Bacterial Conjunctivitis in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(3):222-6.
11. Bremond-Gignac D, Nezzar H, Bianchi PE, et al. Efficacy and safety of azithromycin 1.5% eye drops in paediatric population with purulent bacterial conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(6):739-45.
12. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses*. *Lancet* 1999; 354(9193):1896-900.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097.
14. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
15. Effective Practice of Care. Interpreting statistical

- significance. www.epoc.cochrane.org (last accessed prior to 26 November 2018).
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327 (7414):557-60.
 17. Cochereau I, Meddeb-Ouertani A, Khairallah M, et al. 3-day treatment with azithromycin 1.5% eye drops versus 7-day treatment with tobramycin 0.3% for purulent bacterial conjunctivitis: multicentre, randomised and controlled trial in adults and children. *Br J Ophthalmol* 2006; 91(4):465-9.
 18. Abelson M, Protzko E, Shapiro A, et al. 1% azithromycin in Dura Site Clinical Study Group. A randomized trial assessing the clinical efficacy and

microbial eradication of 1% azithromycin ophthalmic solution vs tobramycin in adult and pediatric subjects with bacterial conjunctivitis. *Clin Ophthalmol* 2007; 1(2):177-82.

Texto recibido: 4 de junio de 2019.

Aprobado: 2 de octubre de 2019.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Trinitario L, Colom N, Paizal E, Padilla ME. Forma de citar: Eficacia de la azitromicina versus tobramicina. Uso tópico en niños con conjuntivitis bacteriana. Revisión sistemática y meta-análisis. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2019;61 (274):135-145

Anexo 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

ESTRATEGIA PARA CENTRAL

Descriptor MeSH:

- Conjunctivitis, Bacterial
- Conjunctiv* near (acute or infect* or bacteria*)
- (#1 OR#3)
- MeSH azithromycin
- MeSH Tobramycin
- (#4 OR #5)
- (#3 AND #6)
- randomized controlled trial.
- (randomized or randomised), ab,ti.
- systematic review
- Controlled trial
- or/8-11
- exp animals/
- exp humans/
- 12 not (12 and 13)
- 12 not 15

ESTRATEGIA PARA MEDLINE

Descriptor MeSH:

- MeSH Conjunctivitis, bacterial/
- (acute or infect\$ or bacteria\$).tw.
- (#1 OR #2)
- MeSH azithromycin
- MeSH Tobramycin
- (#4 OR #5)
- randomized controlled trial.
- (randomized or randomised), ab,ti.
- systematic review
- Controlled trial
- or/7-10
- exp animals/
- exp humans/
- 12 not (12 and 13)
- 11 not 14

ESTRATEGIA PARA LILACS

Decs: "conjunctivitis bacteriana" "azitromicina" y "tobramicina"