



[Julio 2019]

## Grupo de Trabajo de Cooperación

### Revisor

Katie Badillo Navarro

### Referencia del artículo

#### **Effect of Adding Azithromycin to Seasonal Malaria Chemoprevention.**

Chandramohan D, Dicko A, Zongo I, et al. Effect of adding azithromycin to seasonal malaria chemoprevention [June 6, 2019]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1811400

### Preguntas y tipo de estudio

Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres; Centro de Investigación y Capacitación sobre la Malaria, Universidad de Ciencias, Técnicas y Tecnologías de Bamako, Bamako, Mali; y el Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

EL estudio fue realizado con el apoyo del programa Joint Global Health Trials, Reino Unido.

**Tipo de estudio:** Ensayo clínico aleatorizado

**Que se conoce del tema:** La administración masiva de azitromicina en los programas de prevención del tracoma, ha demostrado en estudios recientes (Keenan JD, Bailey RL, West SK, MORDOR study group) una reducción de la mortalidad por todas las causas en niños de Níger, Tanzania y Malawi.

**Que aporta:** La administración de azitromicina asociada a la profilaxis de la malaria en niños africanos se asoció a una menor carga de enfermedad, aunque no se observó una disminución de la mortalidad.

### Resumen

**Métodos:** Se aleatorizaron niños de edades entre 3-59 meses para recibir azitromicina o placebo, asociado a la profilaxis de malaria que se administró en la estación epidémica, la profilaxis administrada fue sulfadoxina-pirimetamina y amodiaquina en los 2 grupos. Los medicamentos fueron administrados diariamente durante 3 días, con un intervalo mensual desde agosto hasta noviembre, durante tres periodos de transmisión. La dosis de azitromicina administrada fue de 100mgr para niños de 3-11meses y de 200mgr para niños entre 1-4 años. El tratamiento se

administró de forma directamente observada. Además se repartieron mosquiteras impregnadas de insecticidas en los 2 grupos.

**Resultados:** En julio de 2014 se incluyeron 19.578 niños que posteriormente fueron aleatorizados en los 2 grupos (Azitromicina versus placebo). Cada año se incluyeron nuevos niños que cumplían los criterios de rango de edad 6.287 el segundo año y 5.748 el tercer año.

En el análisis por intención de tratar la tasa de muerte e ingreso hospitalario fue similar en los 2 grupos. La tasa de muerte e ingreso fue ligeramente mayor en el grupo que recibió azitromicina en Burkina Faso, no así en Mali.

En el grupo de niños que recibieron azitromicina versus placebo se observó una menor incidencia de visitas clínicas por infecciones gastrointestinales, infecciones respiratorias superiores y fiebres no debidas a malaria (15%, 15% y 21% respectivamente). Además se registraron menos visitas clínicas para infecciones cutáneas de probable etiología bacteriana. La malaria fue el evento clínico más importante, con una prevalencia similar en los 2 grupos. No se registraron reacciones adversas importantes.

**Conclusiones:** En los niños de Burkina Faso y Mali que se incluyeron en el estudio, no se observó una disminución de la mortalidad ni de la hospitalización al añadir azitromicina a la profilaxis estacional de la malaria. Sin embargo se observaron menos visitas clínicas asociadas a infecciones respiratorias superiores, fiebres no debidas a malaria e infecciones cutáneas de probable etiología bacteriana en los niños que recibieron azitromicina versus placebo.

## Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

La disminución de la mortalidad asociada a la administración masiva de azitromicina en estudios previos ha generado preguntas sobre el mecanismo que explica estas observaciones y que población podría beneficiarse de su administración.

Chandramohan y su grupo en este ensayo clínico no observó el efecto esperado en la mortalidad ni en la hospitalización, en los niños que recibieron azitromicina visto en el estudio MORDOR. Sin embargo hubo una disminución en las visitas clínicas asociadas a infecciones respiratorias superiores, fiebres no debidas a malaria e infecciones cutáneas en este grupo.

Los autores discuten tres posibles hipótesis por las que no encontraron los beneficios de la azitromicina observada en estudios anteriores. La primera de estas es la actividad antipalúdica de la azitromicina, por lo que ensayos clínicos anteriores pueden haber reflejado su efecto sobre la mortalidad por malaria, que no se observa en este estudio al administrar una profilaxis antipalúdica efectiva en los dos grupos. En segundo lugar los participantes recibieron sulfadoxina-pirimetamina, que tiene propiedades antimicrobianas y puede haber reducido el beneficio de la azitromicina. Finalmente la cobertura con la vacuna antineumocócica conjugada fue alta en este estudio, por lo que el beneficio de la azitromicina en la reducción de la mortalidad por neumonía puede haberse reducido.

Es necesario realizar estudios adicionales para conocer el mecanismo que explica estas observaciones y que grupo de pacientes podría beneficiarse de su administración.