



Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2013	Colaboración Cochrane		Tratamiento del asma en niño	Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM.	2:CD009611 pub3. doi: 10.1002/14651858.

Texto en inglés

Background: daily inhaled corticosteroids (ICS) are the recommended mainstay of treatment in children and adults with persistent asthma. However, often, ICS are used intermittently by patients or recommended by physicians to be used only at the onset of exacerbations.

Objectives: the aim of this review was to compare the efficacy and safety of intermittent versus daily ICS in the management of children and adults with persistent asthma and preschool-aged children suspected of persistent asthma.

Search methods: we searched the Cochrane Airways Group Specialised Register of trials (CAGR) and the ClinicalTrials.gov web site up to October 2012.

Selection criteria: we included randomised controlled trials (RCTs) that compared intermittent ICS versus daily ICS in children and adults with persistent asthma. No co-interventions were permitted other than rescue relievers and oral corticosteroids used during exacerbations.

Data collection and analysis: two review authors independently assessed trials for inclusion, methodological quality and extracted data. The primary efficacy outcome was the number of patients with one or more exacerbations requiring oral corticosteroids and the primary safety outcome was the number of patients with serious adverse health events. Secondary outcomes included exacerbations, lung function tests, asthma control, adverse effects, withdrawal rates and inflammatory markers. Equivalence was assumed if the risk ratio (RR) estimate and its 95% confidence interval (CI) were between 0.9 and 1.1. Quality of the evidence was assessed using GRADE.

Main results: six trials (including one trial testing two relevant protocols) met the inclusion criteria for a total of seven group comparisons. The four paediatric trials (two involving preschool children and two school-aged children) and two adult parallel-group trials, lasting 12 to 52 weeks, were of high methodological quality. A total of 1211 patients with confirmed, or suspected, persistent asthma contributed to the meta-analyses. There was no statistically significant group difference in the risk of patients experiencing one or more exacerbations requiring oral corticosteroids (1204 patients; RR 1.07; 95% CI 0.87 to 1.32; the large confidence interval translates into a risk of exacerbations in the intermittent ICS group varying between 17% and 25%, assuming a 19% risk with daily ICS). Age, severity of airway obstruction, step-up protocol used during exacerbations and trial duration did not significantly influence the primary efficacy outcome.

No group difference was observed in the risk of patients with serious adverse health events (1055 patients; RR 0.82; 95% CI 0.33 to 2.03). Compared to the daily ICS group, the intermittent ICS group displayed a smaller improvement in change from baseline peak expiratory flow rate (PEFR) by 2.56% (95% CI -4.49% to -0.63%), fewer symptom-free days (standardised mean difference (SMD) -0.15 (95% CI -0.28 to -0.03), fewer asthma control days -9% (95% CI -14% to -4%), more use of rescue 2-agonists by 0.12 puffs/day (95% CI 0 to 0.23) and a greater increase from baseline in exhaled nitric oxide of 16.80 parts per billion (95% CI 11.95 to 21.64). There was no significant group difference in forced expiratory volume in one second (FEV1), quality of life, airway hyper-reactivity, adverse effects, hospitalisations, emergency department visits or withdrawals. In paediatric trials, intermittent ICS (budesonide and beclomethasone) were associated with greater growth by 0.41 cm change from baseline (532 children; 95% CI 0.13 to 0.69) compared to daily treatment.

Authors' conclusions: in children and adults with persistent asthma and in preschool children suspected of persistent asthma, there was low quality evidence that intermittent and daily ICS strategies were similarly effective in the use of rescue oral corticosteroids and the rate of severe adverse health events. The strength of the evidence means that we cannot currently assume equivalence between the two options. Daily ICS was superior to intermittent ICS in several indicators of lung function, airway inflammation, asthma control and reliever use. Both treatments appeared safe, but a modest growth suppression was associated with daily, compared to intermittent, inhaled budesonide and beclomethasone. Clinicians should carefully weigh the potential benefits and harm of each treatment option, taking into account the unknown long-term (> one year) impact of intermittent therapy on lung growth and lung function decline.

Intermitente versus corticosteroides inhalados diarios de asma persistente en niños y adultos

Antecedentes: la administración diaria de corticosteroides inhalados (CSI) es la base del tratamiento recomendado en niños y adultos con asma persistente. Sin embargo, a menudo los pacientes utilizan CSI de forma intermitente o los médicos recomiendan su administración solamente al comienzo de las exacerbaciones.

Objetivos: el objetivo de esta revisión fue comparar la eficacia y la seguridad de la administración intermitente *versus* diaria de CSI en el tratamiento de los niños y los adultos con asma persistente y de los niños en edad preescolar con sospecha de asma persistente.

Métodos de búsqueda: se hicieron búsquedas en el registro especializado de ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group [CAGR]) y en el sitio web de ClinicalTrials.gov hasta octubre de 2012.

Criterios de selección: se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon la administración intermitente *versus* diaria de CSI en niños y adultos con asma persistente. No se permitieron cointervenciones con otros calmantes y corticosteroides orales de rescate utilizados durante las exacerbaciones.

Obtención y análisis de los datos: dos revisores evaluaron de forma independiente los ensayos para determinar su inclusión y su calidad, y extrajeron los datos.

El resultado primario de eficacia fue el número de pacientes con una o más exacerbaciones que requirieron corticosteroides orales y el resultado primario de seguridad fue el número de pacientes con eventos adversos graves de salud. Los resultados secundarios incluyeron exacerbaciones, pruebas de la función pulmonar, control del asma, efectos adversos, tasas de retiros y marcadores inflamatorios. Se asumió que existía equivalencia cuando la estimación del cociente de riesgos (CR) y su intervalo de confianza (IC) del 95 % estaban entre 0,9 y 1,1. La calidad de las pruebas se evaluó mediante GRADE.

Resultados principales: seis ensayos (incluido un ensayo que probó dos protocolos relevantes) cumplieron con los criterios de inclusión para un total de siete comparaciones de grupos. Los cuatro ensayos pediátricos (dos con niños en edad preescolar y dos con niños en edad escolar) y dos ensayos de grupos paralelos en adultos, con una duración de 12 a 52 semanas, fueron de calidad metodológica alta. Un total de 1.211 pacientes con asma persistente confirmada o presunta contribuyeron a los metanálisis.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al riesgo de que los pacientes experimentaran una o más exacerbaciones que requirieran la administración de corticosteroides orales (1.204 pacientes; CR 1,07; IC del 95 %: 0,87 a 1,32; el intervalo de confianza amplio se traduce en un riesgo de exacerbaciones en el grupo de CSI intermitente que varía entre 17 % y 25 %, lo que supone un riesgo del 19 % con la administración diaria de CSI). La edad, la gravedad de la obstrucción de las vías respiratorias, el protocolo de incremento gradual utilizado durante las exacerbaciones y la duración de los ensayos no influyeron significativamente en el resultado primario de eficacia. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al riesgo de que los pacientes experimentaran eventos adversos graves de salud (1.055 pacientes; CR 0,82; IC del 95 %: 0,33 a 2,03). En comparación con el grupo de administración diaria de CSI, el grupo de administración intermitente de CSI mostró una mejoría más pequeña en el cambio desde el inicio en la tasa de flujo espiratorio máximo (TFEM) del 2,56 % (IC del 95 %: -4,49% a -0,63 %), menos días sin síntomas (diferencia de medias estandarizada [DME] -0,15; IC del 95 %: -0,28 a -0,03), menos días de control del asma (-9 %; IC del 95 %: -14 % a -4 %), más uso de #2-agonistas de rescate (0,12 inhalaciones/día; IC del 95 %: 0 a 0,23) y un aumento mayor desde el inicio en el óxido nítrico exhalado de 16,80 partes por mil millones (IC del 95 %: 11,95 a 21,64).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁), la calidad de vida, la hiperreactividad de las vías respiratorias, los efectos adversos, las hospitalizaciones, las visitas al departamento de Urgencias ni los retiros. En los ensayos pediátricos, la administración intermitente de CSI (budesonida y beclometasona) se asoció con un mayor crecimiento, cambio de 0,41 cm desde el inicio (532 niños; IC del 95 %: 0,13 a 0,69) en comparación con el tratamiento diario.

Conclusiones de los autores: en los niños y adultos con asma persistente y en los niños en edad preescolar con sospecha de asma persistente, hubo pruebas de baja calidad de que las estrategias de administración intermitente y diaria de CSI fueron igual de efectivas en cuanto al uso de corticosteroides orales de rescate y la tasa de eventos adversos graves de salud. La solidez de las pruebas significa que actualmente no es posible asumir una equivalencia entre las dos opciones. La administración diaria de CSI fue superior a la administración intermitente de CSI en varios

indicadores de la función pulmonar, la inflamación de las vías respiratorias, el control del asma y el uso de calmantes. Ambos tratamientos parecieron seguros, aunque se observó una supresión moderada del crecimiento asociada con la administración diaria de budesonida y beclometasona inhaladas, en comparación con su administración de forma intermitente. Los médicos deben sopesar cuidadosamente los efectos beneficiosos y perjudiciales potenciales de cada opción de tratamiento y considerar el impacto desconocido a largo plazo (> un año) del tratamiento intermitente en el crecimiento pulmonar y el deterioro de la función pulmonar.

Comentario del autor (Dr. Jesús Molina París/Dr. Miguel Ángel Lobo Álvarez)

El objetivo de la revisión es averiguar si la terapia con corticoides inhalados en pacientes con asma persistente debe ser continuada, tal como hoy está establecido, o puede ser utilizada únicamente en las temporadas en que el paciente tenga síntomas.

Se incluyeron 6 estudios de entre 12 y 52 semanas de duración, con 1.211 participantes con asma persistente. Cuatro de estos estudios fueron en niños y dos en adultos. De los cuatro estudios pediátricos, dos se realizaron en niños en edad preescolar.

Los resultados fundamentales de la revisión fueron que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, favorables al uso de corticoides inhalados de mantenimiento, en los siguientes parámetros: días libres de síntomas, mejora del control del asma, niveles de óxido nítrico exhalados, mejora del PEF y uso de beta₂-agonistas de rescate. Por el contrario, no se detectaron diferencias en los efectos adversos severos, en el FEV₁, en la calidad de vida, en las hospitalizaciones y en las visitas a las Urgencias hospitalarias. Además, se pudo observar un menor crecimiento, de menos de medio centímetro (MD 0,41 cm; 95 % CI 0,13 a 0,69), en el grupo que utilizó corticoides inhalados de mantenimiento frente al grupo que los utilizó de manera intermitente, en los alrededor de 600 niños en que fue evaluado este parámetro en un periodo de casi un año (entre 44 y 52 semanas).

En los dos estudios pediátricos de edad preescolar, podría existir la dificultad de distinguir si se trata de pacientes con asma intermitente o persistente, pero los autores se han encargado de comprobar que el análisis por grupos de edad no influía en la magnitud del efecto. No obstante, suprimiendo un estudio en el que, por la manera de realizar el reclutamiento de los participantes, se sospechaba que existían muchos pacientes con asma intermitente, los resultados de algunos de los parámetros significativos comentados han sido más concluyentes.

Aunque la duración de los estudios estuvo en torno a un año, algunas diferencias que cabría esperar en la comparación de ambos tratamientos, como la influencia sobre el desarrollo de la vía aérea y sobre el denominado remodelado de la misma, no se pueden observar si no es en estudios de una evolución de entre 5 y 10 años.

Otro factor que habría que considerar, ya que podría influir sobre la diferencia encontrada en los resultados, es el de la gravedad de los pacientes. La mayor parte de los estudios incluía pacientes con asma moderada persistente. Aunque la gravedad fue uno de los criterios por los que se establecieron subgrupos de análisis, ya que no se encuentran diferencias en dicho análisis, el hecho de no existir pacientes graves podría haber influido en la no demostración de ventajas a favor del tratamiento de mantenimiento frente al intermitente en variables como el número o frecuencia de las exacerbaciones o los ingresos hospitalarios. Por tanto, el clínico deberá interpretar con cautela estos resultados, considerando que en pacientes con asma persistente grave o moderada-grave o en aquellos con agudizaciones súbitas y/o

frecuentes, la terapia clásica con corticoides inhalados de mantenimiento probablemente siga siendo la indicada.

Los corticoides inhalados empleados en los estudios incluidos fueron beclometasona y budesonida. Sería necesario, por tanto, realizar estudios de este tipo que incluyan otros corticoides inhalados actualmente empleados.

En definitiva, aunque la revisión ha incluido estudios que comprenden un número de pacientes significativo (más de 1.000) y con una duración aceptable (cerca de un año), las características de la cuestión que se plantea (terapia con corticoides inhalados de mantenimiento vs. intermitente) hacen necesarios estudios más prolongados y con poblaciones más amplias, especialmente en el caso de los niños, donde es necesario conocer los efectos de la terapia con corticoides inhalados a largo plazo sobre su crecimiento y sobre el desarrollo de su vía aérea (remodelado). También es necesario aclarar el efecto sobre aspectos más cotidianos pero no menos importantes, como la calidad de vida o el control de los síntomas de la enfermedad, o aspectos de carácter socioeconómico como el coste debido a las reagudizaciones (visitas a Urgencias, ingresos hospitalarios o medicación). Finalmente, la consideración de todos los tipos de corticoides existentes en el mercado también puede ser necesaria, de cara a distinguir si existe alguno más indicado en cada tipo de pauta.