



Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2011	Cochrane Database of Systematic Reviews		Tratamiento de mantenimiento	Ducharme F, Lasserson T, Cates C.	5. Art. No.: CD003137. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub4.

Texto en inglés

BACKGROUND:

Asthma patients who continue to experience symptoms despite being on regular inhaled corticosteroids (ICS) represent a management challenge. Long-acting beta(2)-agonists (LABA) or anti-leukotrienes (LTRA) are two treatment options that could be considered as add-on therapy to ICS.

OBJECTIVES:

We compared the efficacy and safety profile of adding either daily LABA or LTRA in adults and children with asthma who remain symptomatic on ICS.

SEARCH STRATEGY:

We searched the Cochrane Airways Group Specialised Register (up to and including March 2010). We consulted reference lists of all included studies and contacted authors and pharmaceutical manufacturers for other published or unpublished studies.

SELECTION CRITERIA:

We included randomised controlled trials (RCTs) conducted in adults or children with recurrent asthma that was treated with ICS and where a fixed dose of a long-acting beta(2)-agonist or leukotriene agent was added for a minimum of 28 days.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS:

Two authors independently assessed the risk of bias of included studies and extracted data. We sought unpublished data and further details of study design, where necessary.

MAIN RESULTS:

We included 17 RCTs (7032 participants), of which 16 recruited adults and adolescents (6850) and one recruited children aged 6 to 17 years (182). Participants demonstrated substantial reversibility to short-acting beta-agonist at baseline. The studies were at a low risk of bias. The risk of exacerbations requiring systemic corticosteroids was lower with the combination of LABA and ICS compared with LTRA and ICS, from 11% to 9% (RR 0.83, 95% CI 0.71 to 0.97; six studies, 5571 adults). The number needed to treat (NNT) with LABA compared to LTRA to prevent one exacerbation over 48 weeks was 38 (95% CI 22 to 244). The choice of LTRA did not significantly

affect the results. The effect appeared stronger in the trials using a single device to administer ICS and LABA compared to those using two devices. In the absence of data from the paediatric trial and the clinical homogeneity of studies, we could not perform subgroup analyses. The addition to ICS of LABA compared to LTRA was associated with a statistically greater improvement from baseline in several of the secondary outcomes, including lung function, functional status measures and quality of life. Serious adverse events were more common with LABA than LTRA, although the estimate was imprecise (RR 1.35, 95% CI 1.00 to 1.82), and the NNT to harm for one additional patient to suffer a serious adverse event on LABA over 48 weeks was 78 (95% CI 33 to infinity). The risk of withdrawal for any reason in adults was significantly lower with LABA and ICS compared to LTRA and ICS (RR 0.84, 95% CI 0.74 to 0.96).

AUTHORS' CONCLUSIONS:

In adults with asthma that is inadequately controlled on low doses of inhaled steroids and showing significant reversibility with beta(2)-agonists, LABA is superior to LTRA in reducing oral steroid treated exacerbations. Differences favouring LABA in lung function, functional status and quality of life scores are generally modest. There is some evidence of increased risk of SAEs with LABA. The findings support the use of a single inhaler for the delivery of LABA and inhaled corticosteroids. We are unable to draw conclusions about which treatment is better as add-on therapy for children.

Adicción al tratamiento con corticoides inhalados de agonistas beta2 de larga duración versus anti-leucotrienos para el asma crónica

Antecedentes: los pacientes asmáticos que continúan presentando síntomas a pesar de recibir corticosteroides inhalados (CI) de forma regular representan un reto terapéutico. Los agonistas beta₂ de acción prolongada (ABAP) o los antileucotrienos (ARLT) son dos opciones de tratamiento que podrían considerarse como tratamiento adicional a los CI. **Objetivos:** se comparó el perfil de eficacia y seguridad de añadir ABAP o ARLT de uso diario en adultos y niños con asma que continúan presentando síntomas al recibir CI. **Estrategia de búsqueda:** se realizaron búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group Specialised Register), hasta marzo de 2010 inclusive. Se consultaron las listas de referencias de todos los estudios incluidos y se estableció contacto con los autores y los fabricantes farmacéuticos para obtener otros estudios publicados o no publicados.

Criterios de selección: se incluyeron ensayos controlados con asignación aleatoria (ECAs), realizados en adultos o niños con asma recurrente tratados con CI y donde se añadió una dosis fija de un agonista beta₂ de acción prolongada o un leucotrieno durante un mínimo de 28 días.

Obtención y análisis de los datos: dos autores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y extrajeron los datos. Se buscaron los datos no publicados y los detalles adicionales del diseño del estudio.

Resultados principales: se incluyeron 17 ECAs (7,032 participantes), de los cuales 16 incluyeron a adultos y adolescentes (6,850) y uno incluyó a niños de 6 a 17 años de edad (182). Los participantes demostraron una reversibilidad considerable a los agonistas beta de acción breve al inicio. Los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo. El riesgo de presentar exacerbaciones que requieren el uso de corticosteroides sistémicos fue inferior con la combinación de ABAP y CI en comparación con los ARLT y CI, de un 11 % a un 9 % (CR 0,83, IC 95 %, 0,7-0,97; seis estudios, 5.571 adultos). El número necesario a tratar (NNT) con los ABAP en comparación con los ARLT para prevenir una exacerbación durante 48 semanas fue de 38 (IC 95 %, 22-244). La elección de los

ARLT no afectó significativamente los resultados. El efecto pareció más fuerte en los ensayos que utilizaron un único dispositivo para administrar los CI y los ABAP en comparación con los que utilizaron dos dispositivos. Debido a la falta de datos del ensayo pediátrico y de homogeneidad clínica en los estudios, no fue posible realizar análisis de subgrupos. Añadir ABAP a los CI en comparación con los ARLT se asoció con una mejoría estadísticamente mayor desde el inicio en varios de los resultados secundarios, incluida la función pulmonar, las medidas del estado funcional y la calidad de vida. Los eventos adversos graves fueron más frecuentes con la administración de ABAP que con los ARLT, aunque el cálculo fue impreciso (CR 1,35; IC 95 %, 1,00-1,82). El NNT para que un paciente adicional presente un evento adverso grave al recibir ABAP durante 48 semanas fue de 78 (IC 95 %, 33 al infinito). El riesgo de retirada por cualquier razón en los adultos fue significativamente inferior con los ABAP y CI en comparación con los ARLT y CI (CR 0,84; IC 95 %, 0,74-0,96).

Conclusiones de los autores: en los adultos con asma controlada de forma inadecuada que reciben dosis bajas de CI y que muestran una reversibilidad significativa con los agonistas beta₂, los ABAP son superiores a los ARLT en cuanto a la reducción de las exacerbaciones que necesitan ser tratadas con esteroides orales. Las diferencias que favorecen a los ABAP en las puntuaciones de la función pulmonar, el estado funcional y la calidad de vida generalmente son moderadas. Hay algunas pruebas de un aumento del riesgo de EAG con los ABAP. Los hallazgos apoyan el uso de un único inhalador para la administración de ABAP y CI. No es posible establecer conclusiones acerca de qué tratamiento es mejor como tratamiento adicional para los niños.

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

Los objetivos principales del tratamiento del paciente asmático son conseguir el control de la enfermedad y evitar las agudizaciones. Según la definición que se emplea en la GEMA, “el control del asma es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento”. El grado de control del paciente asmático debe ser evaluado de forma periódica y el tratamiento deberá ajustarse para alcanzar y mantener dicho control. De este modo, en cada visita programada se evalúa el grado de control y se ajusta el tratamiento de la manera que resulte más óptima. A su vez, el tratamiento del paciente asmático se ajustará en función de la gravedad de la enfermedad y de su grado de control, siguiendo una escala terapéutica que permita mantener al paciente con el mayor grado de control y el mínimo tratamiento posibles.

Los primeros pasos de esta escala van desde el uso de agonistas adrenérgicos beta₂ de acción rápida para el alivio de los síntomas ocasionales hasta el empleo de los corticoides inhalados (CI) a dosis bajas para los casos en los que los síntomas son persistentes. En este caso, también se admite como alternativa el empleo de los inhibidores de los leucotrienos.

A continuación, si el paciente sigue sin un control adecuado, se pueden plantear tres opciones: 1. subir la dosis de corticoide inhalado (dosis medias); 2. añadir un agonista adrenérgico beta₂ de larga acción al corticoide inhalado a dosis bajas que se estaba utilizando previamente; 3. combinar el corticoide inhalado a dosis bajas y un inhibidor de los leucotrienos.

En esta revisión se pretende aclarar cuál de estas dos últimas estrategias es más ventajosa en el paciente asmático. Para ello, se buscaron y analizaron ensayos controlados con asignación aleatoria (ECAs) realizados en adultos o niños con asma persistente tratados con

CI en los que se añadió una dosis fija de un ABAP o un ARLT durante un mínimo de 28 días.

Se escogieron 17 ECAs (16 con adultos -N = 6.850- y 1 con niños -N = 182-) con prueba broncodilatadora positiva. Se analizó el riesgo de agudización con necesidad de corticoides sistémicos y este fue inferior para el grupo CI-ABAP que para el grupo CI-ARLT (9 % frente a 11 %, respectivamente) y el NNT en el grupo CI-ABAP frente a CI-ARLT para prevenir una agudización en un periodo de 48 semanas fue de 38 (IC 95 %, 22-244).

Del mismo modo, el grupo CI-ABAP consiguió un efecto estadísticamente significativo mayor en función pulmonar y en calidad de vida frente al grupo CI-ARLT.

Respecto a los efectos adversos considerados graves hubo un mayor número, no estadísticamente significativo, en el grupo CI-ABAP con un NNT para un efecto adverso grave en 48 semanas de 78 (IC 95 %, 33 al infinito).

El efecto positivo del tratamiento fue mayor cuando se asociaron CI y ABAP en un solo dispositivo que cuando se administraron por separado. El tipo de ARLT empleado no afectó al resultado.

El riesgo de abandono del tratamiento fue significativamente menor con la combinación CI-ABAP que con CI-ARLT (CR 0,84; IC 95 %, 0,74-0,96).

El escaso número de niños participantes en el único ECA incluido en la revisión no permite extraer conclusiones para este grupo de edad.

Estos datos indican que en adultos con asma persistente tratados con CI a dosis bajas y no adecuadamente controlados presenta una ligera ventaja, estadísticamente significativa, la adición de un agonista beta₂ de acción prolongada frente a la adición de un inhibidor de los leucotrienos en relación con la disminución de las agudizaciones de asma que requieren corticoides sistémicos y la mejora de la función pulmonar y de la calidad de vida.