



# Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2015	Ann InternMed	4,71	Tratamiento	Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM	2015 Nov 17;163(10):756-67. doi: 10.7326/M15-1059. Epub 2015 Sep 22

## Texto en inglés

### BACKGROUND:

Leukotriene-receptor antagonists (LTRAs) are recommended as an alternative treatment in patients with mild asthma, but their effect compared with placebo is unclear.

### PURPOSE:

To determine the benefits and harms of LTRAs as monotherapy or in combination with inhaled corticosteroids compared with placebo in adults and adolescents with asthma.

### DATA SOURCES:

MEDLINE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception through June 2015.

### STUDY SELECTION:

Peer-reviewed, English-language, randomized, controlled trials in patients with asthma that reported the effect of LTRAs versus placebo on measures of asthma control.

### DATA EXTRACTION:

Three researchers extracted data on study population, interventions, outcome measures, and adverse events. One researcher assessed risk of bias.

### DATA SYNTHESIS:

Of the 2,008 abstracts that were screened, 50 trials met eligibility criteria. Random-effects meta-analyses of 6 trials of LTRA monotherapy showed that LTRAs reduced the risk for an exacerbation (summary risk ratio [RR], 0.60 [95% CI, 0.44 to 0.81]). In 4 trials of LTRAs as add-on therapy to inhaled corticosteroids, the summary RR for exacerbation was 0.80 (CI, 0.60 to 1.07). Leukotriene-receptor antagonists either as monotherapy or as add-on therapy to inhaled corticosteroids increased FEV<sub>1</sub>, whereas FEV<sub>1</sub> percentage of predicted values was improved only in trials of LTRA monotherapy. Adverse event rates were similar in the intervention and comparator groups.

**LIMITATION:**

Variation in definitions and reporting of outcomes, high risk of bias in some studies, heterogeneity of findings, possible selective outcome reporting bias, and inability to assess the effect of asthma severity on summary estimates.

**CONCLUSION:**

Leukotriene-receptor antagonists as monotherapy improved asthma control compared with placebo, but which patients are most likely to respond to treatment with LTRAs remains unclear.

**INTRODUCCIÓN:** los antagonistas de los receptores de leucotrienos (AL) se recomiendan como tratamiento alternativo en pacientes con asma leve, pero su efecto en comparación con placebo no está claro.

**PROPÓSITO:** determinar los beneficios y los efectos adversos de los AL en monoterapia o en combinación con glucocorticoides inhalados en comparación con placebo en adultos y adolescentes con asma.

**FUENTES DE DATOS:** Medline y el Registro Cochrane Central de Ensayos Clínicos Controlados desde el inicio hasta junio de 2015.

**SELECCIÓN DEL ESTUDIO:** ensayos clínicos controlados, aleatorizados, en lengua inglesa y revisados por pares en pacientes con asma que informaron el efecto de los AL *versus* placebo en relación con el control del asma.

**EXTRACCIÓN DE DATOS:** tres investigadores extrajeron datos sobre la población del estudio, las intervenciones, las medidas de resultado y los acontecimientos adversos. Un investigador evaluó el riesgo de sesgo.

**SÍNTESIS DE DATOS:** se examinaron 2.008 *abstracts*; de ellos 50 ensayos cumplieron los criterios de elegibilidad. El metanálisis de 6 ensayos de monoterapia con AL mostró que los AL reducían el riesgo de exacerbación (riesgo relativo [RR], 0,60 [IC del 95 %, 0,44 a 0,81]). En 4 ensayos de AL como terapia complementaria a los glucocorticoides inhalados, el RR resumido para la exacerbación fue 0,80 (IC, 0,60 a 1,07). Los antagonistas de los receptores de leucotrienos, ya sea como monoterapia o como terapia complementaria a los glucocorticoides inhalados, aumentaron el FEV<sub>1</sub>, mientras que el porcentaje de FEV<sub>1</sub> sólo mejoró en los ensayos de AL en monoterapia.

Las tasas de eventos adversos fueron similares en los grupos de intervención y de comparación.

**LIMITACIONES:** se observó mucha variabilidad en las definiciones y en la notificación de los resultados, así como un alto riesgo de sesgo en algunos estudios, heterogeneidad de los hallazgos, posible sesgo selectivo en la presentación de resultados e incapacidad para evaluar el efecto de la gravedad del asma.

**CONCLUSIÓN:** los antagonistas de los receptores de leucotrienos como monoterapia mejoraron el control del asma en comparación con el placebo. Lo que no se ha podido estimar es qué tipo de pacientes tienen más probabilidad de responder al tratamiento con AL.

## Comentario del autor (Dr. Miguel Ángel Lobo Álvarez)

Se ha podido demostrar la utilidad de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos

(AL) para disminuir la dosis de glucocorticoides inhalados en niños con asma. La presente revisión ha intentado demostrar esta utilidad en el caso de adultos y adolescentes.

La conclusión de los autores es que los AL en monoterapia son mejores que el placebo en la disminución del riesgo de exacerbación por asma en adultos y adolescentes. También se analizó la variación de dicho riesgo con el uso de los AL en combinación con glucocorticoides inhalados, no observándose diferencias cuando se añadían los AL. Observando el diagrama del riesgo relativo del metanálisis (Forest plot) de exacerbaciones en la monoterapia frente a placebo se observa que la mitad de los estudios presenta un intervalo de confianza que incluye el 1, aunque el resultado del metanálisis termina siendo favorable al uso de los AL.

Igualmente se estudiaron otras variables de resultado, como el FEV<sub>1</sub>, el incremento del mismo, los síntomas diarios, los síntomas nocturnos, el uso de broncodilatadores de rescate y la calidad de vida, observándose mejorías estadísticamente significativas en casi todas ellas, tanto en monoterapia frente a placebo como en adición a glucocorticoides inhalados, pero tales diferencias fueron clínicamente poco relevantes.

Los AL fueron bien tolerados durante el periodo de duración de los ensayos clínicos. Ésta es una cuestión favorable al tratamiento pero su posible ventaja frente a otros fármacos, como los propios glucocorticoides inhalados, no se pudo explorar adecuadamente puesto que el periodo de tratamiento de los estudios encontrados no fue muy largo, siendo en la mayor parte de los casos de alrededor de 4 semanas y llegando rara vez a las 12 semanas.

En otros estudios se ha analizado el efecto de la adición de AL a glucocorticoides inhalados frente a la adición de agonistas  $\beta_2$  de larga duración. En dichos estudios se han observado mejores resultados con la adición de agonistas  $\beta_2$  que con la adición de AL, aunque de nuevo se ha tratado de estudios de poca duración, que pueden ocultar un posible beneficio a largo plazo de los AL, expresado en un control más uniforme o en una menor frecuencia de efectos adversos, pero esta es una hipótesis que requiere de la realización de nuevos estudios con un periodo de tratamiento y seguimiento mayor.

Finalmente, los autores del metanálisis plantean la posibilidad de que los AL puedan ser considerados como una alternativa terapéutica en determinados fenotipos asmáticos, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado con glucocorticoides inhalados, y proponen estudios que exploren esta posibilidad, especialmente en pacientes que no puedan o no quieran utilizar glucocorticoides.