

Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma

| Año | Revista | FI | Tema | Autores | Volumen/Páginas |
|------|-----------------------|------|-------------|--|-----------------|
| 2017 | Colaboración Cochrane | 6,22 | Tratamiento | Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, Ducharme FM | 3: CD010347 |

Texto en inglés

BACKGROUND Asthma management guidelines recommend low-dose inhaled corticosteroids (ICS) as first-line therapy for adults and adolescents with persistent asthma. The addition of anti-leukotriene agents to ICS offers a therapeutic option in cases of suboptimal control with daily ICS.

OBJECTIVES To assess the efficacy and safety of anti-leukotriene agents added to ICS compared with the same dose, an increased dose or a tapering dose of ICS (in both arms) for adults and adolescents 12 years of age and older with persistent asthma. Also, to determine whether any characteristics of participants or treatments might affect the magnitude of response.

SEARCH METHODS We identified relevant studies from the Cochrane Airways Group Specialized Register of Trials, which is derived from systematic searches of bibliographic databases including the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, PsycINFO, the Allied and Complementary Medicine Database (AMED), the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and the trial registries clinicaltrials.gov and ICTRP from inception to August 2016.

SELECTION CRITERIA We searched for randomised controlled trials (RCTs) of adults and adolescents 12 years of age and older on a maintenance dose of ICS for whom investigators added anti-leukotrienes to the ICS and compared treatment with the same dose, an increased dose or a tapering dose of ICS for at least four weeks.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS We used standard methods expected by Cochrane. The primary outcome was the number of participants with exacerbations requiring oral corticosteroids (except when both groups tapered the dose of ICS, in which case the primary outcome was the % reduction in ICS dose from baseline with maintained asthma control). Secondary outcomes included markers of exacerbation, lung function, asthma control, quality of life, withdrawals and adverse events.

MAIN RESULTS We included in the review 37 studies representing 6128 adult and adolescent participants (most with mild to moderate asthma). Investigators in these studies used three leukotriene receptor antagonists (LTRAs): montelukast (n = 24), zafirlukast (n = 11) and pranlukast (n = 2); studies lasted from four weeks to five years.

ANTI-LEUKOTRIENES AND ICS VERSUS SAME DOSE OF ICS Of 16 eligible studies, 10 studies, representing 2364 adults and adolescents, contributed data. Anti-leukotriene agents given as adjunct therapy to ICS reduced by half the number of participants with exacerbations requiring oral corticosteroids (risk ratio (RR) 0.50, 95% confidence interval (CI) 0.29 to 0.86; 815 participants; four studies; moderate quality); this is equivalent to a number needed to treat for additional beneficial outcome (NNTB) over six to 16 weeks of 22 (95% CI 16 to 75). Only one trial including 368 participants reported mortality and serious adverse events, but events were too infrequent for researchers to draw a conclusion. Four trials reported all adverse events, and the pooled result suggested little difference between groups (RR 1.06, 95% CI 0.92 to 1.22; 1024 participants; three studies; moderate quality). Investigators noted between-group differences favouring the addition of anti-leukotrienes for morning peak expiratory flow rate (PEFR), forced expiratory volume in one second (FEV1), asthma symptoms and night-time awakenings, but not for reduction in β_2 -agonist use or evening PEFR.

ANTI-LEUKOTRIENES AND ICS VERSUS HIGHER DOSE OF ICS Of 15 eligible studies, eight studies, representing 2008 adults and adolescents, contributed data. Results showed no statistically significant difference in the number of participants with exacerbations requiring oral corticosteroids (RR 0.90, 95% CI 0.58 to 1.39; 1779 participants; four studies; moderate quality) nor in all adverse events between groups (RR 0.96, 95% CI 0.89 to 1.03; 1899 participants; six studies; low quality). Three trials reported no deaths among 834 participants. Results showed no statistically significant differences in lung function tests including morning PEFR and FEV1 nor in asthma control measures including use of rescue β_2 -agonists or asthma symptom scores.

ANTI-LEUKOTRIENES AND ICS VERSUS TAPERING DOSE OF ICS Seven studies, representing 1150 adults and adolescents, evaluated the combination of anti-leukotrienes and tapering-dose of ICS compared with tapering-dose of ICS alone and contributed data. Investigators observed no statistically significant difference in %change from baseline ICS dose (mean difference (MD) -3.05, 95% CI -8.13 to 2.03; 930 participants; four studies; moderate quality), number of participants with exacerbations requiring oral corticosteroids (RR 0.46, 95% CI 0.20 to 1.04; 542 participants; five studies; low quality) or all adverse events (RR 0.95, 95% CI 0.83 to 1.08; 1100 participants; six studies; moderate quality). Serious adverse events occurred more frequently among those taking anti-leukotrienes plus tapering ICS than in those taking tapering doses of ICS alone (RR 2.44, 95% CI 1.52 to 3.92; 621 participants; two studies; moderate quality), but deaths were too infrequent for researchers to draw any conclusions about mortality. Data showed no improvement in lung function nor in asthma control measures.

AUTHORS' CONCLUSIONS For adolescents and adults with persistent asthma, with suboptimal asthma control with daily use of ICS, the addition of anti-leukotrienes is beneficial for reducing moderate and severe asthma exacerbations and for improving lung function and asthma control compared with the same dose of ICS. We cannot be certain that the addition of anti-leukotrienes is superior, inferior or equivalent to a higher dose of ICS. Scarce available evidence does not support anti-leukotrienes as an ICS sparing agent, and use of LTRAs was not associated with increased risk of withdrawals or adverse effects, with the exception of an increase in serious adverse events when the ICS dose was tapered. Information was insufficient for assessment of mortality.

Adición de antileucotrienos a glucocorticoides inhalados en adultos y adolescentes con asma persistente

ANTECEDENTES: las guías de tratamiento del asma recomiendan los glucocorticoides inhalados

(GCI) a dosis baja como tratamiento de primera línea para los adultos y adolescentes con asma persistente. Añadir antileucotrienos a los GCI ofrece una opción terapéutica en los casos de control subóptimo con GCI diarios.

OBJETIVOS: evaluar la eficacia y la seguridad de los agentes antileucotrienos añadidos a los GCI en comparación con la misma dosis, una dosis mayor o una disminución gradual de la dosis de GCI (en ambos brazos) en adultos y adolescentes de 12 años de edad o más con asma persistente. Además, determinar si alguna característica de los participantes o de los tratamientos podría afectar la magnitud de la respuesta.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA: se identificaron estudios relevantes en el registro especializado de ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials), que se deriva de búsquedas sistemáticas en bases de datos bibliográficas, incluyendo el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE, Embase, PsycINFO, la Allied and Complementary Medicine Database (AMED), el Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) y en los registros de ensayos clinicaltrials.gov y ICTRP, desde su inicio hasta agosto 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: se buscaron los ensayos controlados aleatorizados (ECA) en adultos y adolescentes de 12 años de edad o más con una dosis de mantenimiento de GCI a los que los investigadores les añadieron antileucotrienos y se comparó el tratamiento con la misma dosis, una dosis mayor o una disminución gradual de la dosis de GCI durante al menos cuatro semanas.

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS: se utilizaron los métodos estándar previstos por Cochrane. El resultado primario fue el número de participantes con exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales (excepto cuando en ambos grupos se disminuyó gradualmente la dosis de GCI, y en ese caso el resultado primario fue la reducción porcentual de la dosis de GCI inicial con un control mantenido del asma). Los resultados secundarios incluyeron los marcadores de la exacerbación, la función pulmonar, el control del asma, la calidad de vida, las retiradas y los acontecimientos adversos.

RESULTADOS PRINCIPALES: se incluyeron en la revisión 37 estudios con 6.128 participantes adultos y adolescentes (la mayoría con asma leve a moderada). Los investigadores en estos estudios utilizaron tres antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT): montelukast (n = 24), zafirlukast (n = 11) y pranlukast (n = 2); los estudios duraron de cuatro semanas a cinco años.

ANTILEUCOTRIENOS Y GCI VERSUS LA MISMA DOSIS DE GCI: de 16 estudios elegibles, 10 estudios, con 2.364 adultos y adolescentes, aportaron datos. Los agentes antileucotrienos administrados como tratamiento complementario al GCI redujeron a la mitad el número de participantes con exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales (risk ratio [RR] 0,50; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,29 a 0,86; 815 participantes; cuatro estudios; calidad moderada); lo anterior equivale a un número necesario a tratar para un resultado beneficioso adicional (NNTB) a las 6-16 semanas de 22 (IC del 95%: 16 a 75). Sólo un ensayo que incluyó 368 participantes informó sobre la mortalidad y los acontecimientos adversos graves, pero éstos fueron demasiado poco frecuentes como para que los investigadores pudieran establecer conclusiones. Cuatro ensayos informaron de todos los acontecimientos adversos y el resultado agrupado indicó pocas diferencias entre los grupos (RR 1,06; IC del 95 %: 0,92 a 1,22; 1.024 participantes; tres estudios; calidad moderada). Los investigadores observaron diferencias entre los grupos a favor de añadir antileucotrienos en el valor del flujo espiratorio máximo (FEM), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), los síntomas de asma y los despertares nocturnos, pero no en la reducción de la administración de agonistas β_2 ni en el FEM vespertino.

ANTILEUCOTRIENOS Y GCI VERSUS UNA DOSIS MAYOR DE GCI: de los 15 estudios elegibles,

ocho estudios, con 2.008 adultos y adolescentes, aportaron datos. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el número de participantes con exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales (RR 0,90; IC del 95 %: 0,58 a 1,39; 1.779 participantes; cuatro estudios; calidad moderada) ni en todos los acontecimientos adversos entre los grupos (RR 0,96; IC del 95 %: 0,89 a 1,03; 1.899 participantes; seis estudios; baja calidad). Tres ensayos no informaron de que se produjeran muertes entre 834 participantes. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de función pulmonar, incluidos el FEM matutino y el FEV₁, en las medidas de control del asma, como la administración de agonistas β₂ de rescate, ni en las puntuaciones de los síntomas de asma.

DISMINUCIÓN GRADUAL DE LA DOSIS DE GCI CON Y SIN ANTILEUCOTRIENOS

ASOCIADOS: siete estudios que representan 1.150 adultos y adolescentes evaluaron la combinación de antileucotrienos y la disminución gradual de la dosis de GCI, en comparación con la disminución gradual de la dosis de GCI sola. Los investigadores no observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio porcentual de la dosis de GCI inicial (diferencia de medias [DM] -3,05; IC del 95 %: -8,13 a 2,03; 930 participantes; cuatro estudios; calidad moderada), en el número de participantes con exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales (RR 0,46; IC del 95 %: 0,20 a 1,04; 542 participantes; cinco estudios; baja calidad), ni en todos los acontecimientos adversos (RR 0,95; IC del 95% : 0,83 a 1,08; 1.100 participantes; seis estudios; calidad moderada). Los acontecimientos adversos graves ocurrieron con mayor frecuencia entre los que recibieron antileucotrienos más disminución gradual de GCI en comparación con los que recibieron disminución gradual de la dosis de GCI sola (RR 2,44; IC del 95 %: 1,52 a 3,92; 621 participantes; dos estudios; calidad moderada), pero las muertes fueron demasiado poco frecuentes para que los investigadores establecieran conclusiones acerca de la mortalidad. Los datos no mostraron mejorías en la función pulmonar ni en las medidas de control del asma.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES: en los adolescentes y los adultos con asma persistente con un control subóptimo del asma con el uso diario de GCI, añadir antileucotrienos tiene efectos beneficiosos para reducir las exacerbaciones moderadas y graves del asma y para mejorar la función pulmonar y el control del asma, en comparación con la misma dosis de GCI. No se puede determinar si añadir antileucotrienos es superior, inferior o equivalente a una elevación de la dosis de GCI. La escasa evidencia disponible no apoya a los antileucotrienos como agentes economizadores de GCI, y la administración de los mismos no se asoció con un mayor riesgo de retiradas ni de acontecimientos adversos, con la excepción de un aumento de los acontecimientos adversos graves cuando se disminuyó gradualmente la dosis de GCI. La información fue insuficiente para la evaluación de la mortalidad.

Comentario del autor (Miguel Ángel Lobo Álvarez)

Los leucotrienos son unos mediadores que intervienen en diferentes procesos relacionados con la respuesta inflamatoria. Los antileucotrienos (ALT) comercializados en España (zafirlukast y montelukast) actúan bloqueando los receptores de los leucotrienos. En diversos estudios se ha demostrado su utilidad en algunas circunstancias, especialmente en el asma infantil y en el asma inducida por ejercicio. Diversos autores y médicos clínicos han mostrado su interés por establecer la utilidad de los ALT para disminuir la dosis de GCI o para sustituir a éstos. En la revisión que aquí se comenta se intenta dar respuesta a la pregunta genérica sobre cuál es el papel de los ALT en relación con los pacientes adultos y adolescentes tratados con GCI.

La revisión forma parte de las que conforman el catálogo de la Biblioteca Cochrane y, por tanto, lo que garantiza la calidad de la metodología empleada que, por otra parte, se detalla abundantemente.

Se seleccionó un total de 37 estudios con 6.128 participantes adultos y adolescentes (la mayoría con asma leve a moderada). Se efectuó un total de 85 análisis diferentes comparando la asociación de GCI y ALT en diferentes circunstancias y respecto de diversos parámetros. Las situaciones clínicas fundamentales de dichos análisis fueron tres: 1. ALT + GCI vs. GCI a la misma dosis; 2. ALT + GCI vs. GCI a mayor dosis; 3. ALT + GCI en dosis descendente vs. GCI en dosis descendente.

Respecto a la primera situación clínica planteada, los autores concluyen que, en los adolescentes y los adultos con asma persistente no controlada con el uso diario de GCI, añadir ALT tiene efectos beneficiosos para reducir las exacerbaciones moderadas y graves del asma y para mejorar la función pulmonar y el control del asma, en comparación con la misma dosis de GCI.

Respecto de la segunda situación, los autores indican que no se puede determinar si añadir ALT es superior, inferior o equivalente a una elevación de la dosis de GCI.

Por otro lado, en la tercera situación clínica planteada se observa que no existe evidencia que permita el empleo de los ALT como agentes economizadores de GCI.

Por último, la administración de ALT en general no se asoció con un mayor riesgo de retiradas ni de acontecimientos adversos, salvo cuando se disminuyó gradualmente la dosis de GCI, observándose en este caso un aumento de los acontecimientos graves.

De este modo, queda establecida una situación en la que la presente revisión sí ha mostrado la utilidad de los ALT en adolescentes y adultos con asma: añadiendo los ALT en el tratamiento habitual de pacientes con asma no controlada en tratamiento con GCI.

No se ha demostrado la utilidad ni la seguridad de emplear los ALT para bajar las dosis de GCI.

De este modo, los ALT se configuran como una herramienta terapéutica complementaria a los GCI en pacientes no controlados. En cambio, no han mostrado su utilidad para disminuir la dosis de los GCI o sustituirlos y, de este modo, evitar los posibles efectos secundarios de estos, principalmente los problemas de crecimiento en población infantil (no es el objeto de esta revisión), los problemas relacionados con la osteoporosis o la incidencia de neumonías.