

Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2017	Colaboración Cochrane	6,22	Tratamiento	Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, Nikel T, Campbell S, Rowe BH	1: CD001284

Texto en inglés

BACKGROUND Inhaled short-acting anticholinergics (SAAC) and short-acting beta -agonists (SABA) are effective therapies for adult patients with acute asthma who present to the emergency department (ED). It is unclear, however, whether the combination of SAAC and SABA treatment is more effective in reducing hospitalisations compared to treatment with SABA alone.

OBJECTIVES To conduct an up-to-date systematic search and meta-analysis on the effectiveness of combined inhaled therapy (SAAC + SABA agents) vs. SABA alone to reduce hospitalisations in adult patients presenting to the ED with an exacerbation of asthma.

SEARCH METHODS We searched MEDLINE, Embase, CINAHL, SCOPUS, LILACS, ProQuest Dissertations & Theses Global and evidence-based medicine (EBM) databases using controlled vocabulary, natural language terms, and a variety of specific and general terms for inhaled SAAC and SABA drugs. The search spanned from 1946 to July 2015. The Cochrane Airways Group provided search results from the Cochrane Airways Group Register of Trials which was most recently conducted in July 2016. An extensive search of the grey literature was completed to identify any other potentially relevant studies.

SELECTION CRITERIA Included studies were randomised or controlled clinical trials comparing the effectiveness of combined inhaled therapy (SAAC and SABA) to SABA treatment alone to prevent hospitalisations in adults with acute asthma in the emergency department. Two independent review authors assessed studies for inclusion using pre-determined criteria.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS For dichotomous outcomes, we calculated individual and pooled statistics as risk ratios (RR) or odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) using a random-effects model and reporting heterogeneity (I^2). For continuous outcomes, we reported individual trial results using mean differences (MD) and pooled results as weighted mean differences (WMD) or standardised mean differences (SMD) with 95% CIs using a random-effects model.

MAIN RESULTS We included 23 studies that involved a total of 2724 enrolled participants. Most studies were rated at unclear or high risk of bias. Overall, participants receiving combination inhaled therapy were less likely to be hospitalised (RR 0.72, 95% CI 0.59 to 0.87; participants = 2120; studies = 16; $I^2 = 12%$; moderate quality of evidence). An estimated 65 fewer patients per

1000 would require hospitalisation after receiving combination therapy (95% 30 to 95), compared to 231 per 1000 patients receiving SABA alone. Although combination inhaled therapy was more effective than SABA treatment alone in reducing hospitalisation in participants with severe asthma exacerbations, this was not found for participants with mild or moderate exacerbations (test for difference between subgroups $P = 0.02$). Participants receiving combination therapy were more likely to experience improved forced expiratory volume in one second (FEV₁) (MD 0.25 L, 95% CI 0.02 to 0.48; participants = 687; studies = 6; $I^2 = 70\%$; low quality of evidence), peak expiratory flow (PEF) (MD 36.58 L/min, 95% CI 23.07 to 50.09; participants = 1056; studies = 12; $I^2 = 25\%$; very low quality of evidence), increased percent change in PEF from baseline (MD 24.88, 95% CI 14.83 to 34.93; participants = 551; studies = 7; $I^2 = 23\%$; moderate quality of evidence), and were less likely to return to the ED for additional care (RR 0.80, 95% CI 0.66 to 0.98; participants = 1180; studies = 5; $I^2 = 0\%$; moderate quality of evidence) than participants receiving SABA alone.

Participants receiving combination inhaled therapy were more likely to experience adverse events than those treated with SABA agents alone (OR 2.03, 95% CI 1.28 to 3.20; participants = 1392; studies = 11; $I^2 = 14\%$; moderate quality of evidence). Among patients receiving combination therapy, 103 per 1000 were likely to report adverse events (95% 31 to 195 more) compared to 131 per 1000 patients receiving SABA alone.

AUTHORS' CONCLUSIONS Overall, combination inhaled therapy with SAAC and SABA reduced hospitalisation and improved pulmonary function in adults presenting to the ED with acute asthma. In particular, combination inhaled therapy was more effective in preventing hospitalisation in adults with severe asthma exacerbations who are at increased risk of hospitalisation, compared to those with mild-moderate exacerbations, who were at a lower risk to be hospitalised. A single dose of combination therapy and multiple doses both showed reductions in the risk of hospitalisation among adults with acute asthma. However, adults receiving combination therapy were more likely to experience adverse events, such as tremor, agitation, and palpitations, compared to patients receiving SABA alone.

Combinación de β_2 agonistas y anticolinérgicos inhalados en el tratamiento de las emergencias en adultos con asma

ANTECEDENTES: los anticolinérgicos de acción corta (SAMA) y los agonistas β_2 de acción corta (SABA) inhalados son tratamientos efectivos para pacientes adultos con asma aguda que acuden al Servicio de Urgencias (SU). Sin embargo, no está claro si la combinación de SAMA y SABA es más efectiva para reducir las hospitalizaciones en comparación con el tratamiento con SABA solos.

OBJETIVOS: realizar una búsqueda sistemática y un metanálisis actualizados sobre la efectividad del tratamiento inhalado combinado (agentes SAMA + SABA) *versus* SABA solos para reducir las hospitalizaciones en pacientes adultos que asisten al SU por una exacerbación del asma.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA: se hicieron búsquedas en MEDLINE, Embase, CINAHL, SCOPUS, LILACS, ProQuest Dissertations & Theses Global y en bases de datos de medicina basada en la evidencia (*evidence-based medicine* [EBM]) utilizando vocabulario controlado, términos de lenguaje natural, y diversos términos específicos y generales para los fármacos SAMA y SABA inhalados. La búsqueda se extendió desde 1946 hasta julio de 2015. El Grupo Cochrane de Vías Respiratorias aportó los resultados de la búsqueda en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias, realizada en julio de 2016. Se completó una extensa búsqueda de la literatura gris para identificar cualquier otro estudio potencialmente relevante.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: los estudios incluidos eran ensayos clínicos controlados y aleatorizados que compararan la efectividad del tratamiento inhalado combinado (SAMA y SABA) con el tratamiento con SABA solos para prevenir las hospitalizaciones en adultos con asma aguda en el Servicio de Urgencias. Dos autores de la revisión, de forma independiente, evaluaron los estudios para su inclusión utilizando criterios predeterminados.

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS: para los resultados dicotómicos, se calcularon las estadísticas individuales y agrupadas como riesgo relativo (RR) u odds ratios (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95 %, usando un modelo de efectos aleatorios y con el informe de la heterogeneidad (I^2). Para los resultados continuos, se informaron los resultados de ensayos individuales mediante las diferencias de medias (DM) y se agruparon los resultados como diferencias de medias ponderadas (DMP) o diferencias de medias estandarizadas (DME), con IC del 95 %, usando un modelo de efectos aleatorios.

RESULTADOS PRINCIPALES: se incluyeron 23 estudios con un total de 2.724 participantes reclutados. El riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios se consideró poco claro o alto.

En términos generales, los pacientes que recibían tratamiento inhalado combinado tuvieron una menor probabilidad de ser hospitalizados (RR 0,72; IC del 95 %: 0,59 a 0,87; participantes = 2.120; estudios = 16; $I^2 = 12$ %; pruebas de calidad moderada). Se estimó que alrededor de 65 pacientes por cada 1.000 requirieron hospitalización después del tratamiento combinado (IC del 95 %: 30 a 95), en comparación con 231 por cada 1.000 pacientes que recibieron SABA solos. Aunque el tratamiento inhalado combinado fue más efectivo que el tratamiento con SABA solos en la reducción de la hospitalización en los pacientes con exacerbaciones graves del asma, no se halló este resultado en los pacientes con exacerbaciones leves o moderadas (prueba de diferencia entre los subgrupos, $p = 0,02$).

Fue más probable que los pacientes que recibieron el tratamiento combinado presentaran un mejor volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) (DM 0,25 l; IC del 95 %: 0,02 a 0,48; participantes = 687; estudios = 6; $I^2 = 70$ %; baja calidad de las pruebas), flujo espiratorio máximo (FEM) (DM 36,58 l/min; IC del 95 %: 23,07 a 50,09; participantes = 1.056; estudios = 12; $I^2 = 25$ %; muy baja calidad de las pruebas) y un mayor cambio porcentual en el FEM inicial (DM 24,88; IC del 95 %: 14,83 a 34,93; participantes = 551; estudios = 7; $I^2 = 23$ %; calidad moderada de las pruebas), y fue menos probable su regreso al SU (RR 0,80; IC del 95%: 0,66 a 0,98; participantes = 1.180; estudios = 5; $I^2 = 0$ %; calidad moderada de las pruebas) que en el caso de los pacientes que recibieron SABA solos.

Los pacientes que recibieron tratamiento inhalado combinado tuvieron una mayor probabilidad de presentar eventos adversos que los tratados con agentes SABA solos (OR 2,03; IC del 95 %: 1,28 a 3,20; participantes = 1.392; estudios = 11; $I^2 = 14$ %; pruebas de calidad moderada). En los pacientes que recibieron tratamiento combinado, se observó que 103 más de cada 1.000 informaron sobre acontecimientos adversos (IC del 95 %: entre 31 y 195 más) sobre los 131 de cada 1.000 pacientes los informaron entre los que recibían SABA solos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES: en términos generales, el tratamiento inhalado combinado con SAMA y SABA redujo la hospitalización y mejoró la función pulmonar en adultos que acudieron al SU con asma aguda. Específicamente, el tratamiento inhalado combinado fue más efectivo para prevenir la hospitalización en adultos con exacerbaciones graves de asma, con mayor riesgo de hospitalización, en comparación con los que presentaron exacerbaciones de moderadas a leves, cuyo riesgo de hospitalización fue más bajo. Tanto una sola dosis del tratamiento combinado como dosis múltiples mostraron reducciones del riesgo de hospitalización en los adultos con asma aguda. Sin embargo, los que recibieron tratamiento combinado tuvieron una mayor probabilidad de eventos adversos, como temblor, agitación y palpitations, en comparación con los pacientes que

recibieron SABA solos.

Comentario del autor (Miguel Ángel Lobo Álvarez)

El presente estudio es un metanálisis de la base de datos Cochrane. Su metodología es apropiada y pretende responder a la pregunta clínica de si las agudizaciones asmáticas se deben tratar con broncodilatadores de acción corta beta adrenérgicos solos o combinados con anticolinérgicos.

Ya en 2005 (Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005; 60(9): 740-6) se publicó un metanálisis en el que se llegaba a conclusiones parecidas. En la revisión actual, los autores han sido más rigurosos en la selección de estudios, lo que hace que los resultados sean más homogéneos.

Las últimas versiones de GEMA y GINA recomiendan el uso de la terapia combinada con los dos tipos de broncodilatadores de acción corta en el tratamiento de crisis asmáticas moderadas y graves, tanto en niños como en adultos, para mejorar la función pulmonar y para evitar las hospitalizaciones, que es justo lo que se concluye en la revisión que aquí se comenta. La GEMA especifica la utilidad de dicho tratamiento en las fases iniciales del tratamiento de la agudización en el SU. La GINA especifica que en niños hospitalizados no se ha objetivado ninguna ventaja del tratamiento combinado, ni siquiera sobre la reducción del tiempo de ingreso.

Se observó un mayor número de efectos adversos (en torno a un 40 % más) en el grupo de la terapia combinada frente al de la terapia con broncodilatadores b-adrenérgicos solos, pero éstos fueron de escasa importancia (temblor, palpitaciones y nerviosismo).

También cabe destacar que, tanto en las dos guías mencionadas, como en el presente metanálisis, se menciona la mayor ventaja de la terapia combinada en las agudizaciones moderadas-graves que en las leves.

Por todo ello, probablemente la indicación ideal de la combinación de un agente broncodilatador de acción rápida tipo b-adrenérgico con uno tipo anticolinérgico sería el tratamiento en las fases iniciales de las agudizaciones moderadas o graves de asma tanto en niños como en adultos.

En el resumen y en las conclusiones no se especifica la vía de administración de la combinación broncodilatadora, pero en las tablas del metanálisis se observa que en casi todos los estudios se utiliza la vía nebulizada.