

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	Cochrane Database of Systematic Reviews	6.754	Exacerbación asmática	Pike KC, Akhbari M, Kneale D, Harris KM	Issue 3. Art. No.: CD012393 DOI: 10.1002/14651858.CD012393.pub2

Texto en inglés

BACKGROUND

Asthma exacerbations in school-aged children peak in autumn, shortly after children return to school following the summer holiday. This might reflect a combination of risk factors, including poor treatment adherence, increased allergen and viral exposure, and altered immune tolerance. Since this peak is predictable, interventions targeting modifiable risk factors might reduce exacerbation-associated morbidity and strain upon health resources. The peak occurs in September in the Northern Hemisphere and in February in the Southern Hemisphere.

OBJECTIVES

To assess the effects of pharmacotherapy and behavioural interventions enacted in anticipation of school return during autumn that are designed to reduce asthma exacerbations in children during this period.

SEARCH METHODS

We searched the Cochrane Airways Group Trials Register, ClinicalTrials.gov, the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, reference lists of primary studies and existing reviews, and manufacturers' trial registries (Merck, Novartis and Ono Pharmaceuticals). We searched databases from their inception to 1 December 2017, and imposed no restriction on language of publication.

SELECTION CRITERIA

We included all randomised controlled trials comparing interventions aimed specifically at reducing autumn exacerbations with usual care, (no systematic change in management in preparation for school return). We included studies providing data on children aged 18 years or younger.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

We used standard methodological procedures expected by Cochrane. Two review authors independently screened records identified by the search and then extracted data and assessed bias for trials meeting the inclusion criteria. A third review author checked for accuracy and mediated consensus on disagreements. The primary outcome was proportion of children

experiencing one or more asthma exacerbations requiring hospitalisation or oral corticosteroids during the autumn period.

MAIN RESULTS

Our searches returned 546 trials, of which five met our inclusion criteria. These studies randomised 14,252 children to receive either an intervention or usual care. All studies were conducted in the Northern Hemisphere. Three interventions used a leukotriene receptor antagonist, one used omalizumab or a boost of inhaled corticosteroids, and the largest study, (12,179 children), used a medication reminder letter. Whilst the risk of bias within individual studies was generally low, we downgraded the evidence quality due to imprecision associated with low participant numbers, poor consistency between studies, and indirect outcome ascertainment.

A US study of 513 children with mild/severe asthma and allergic sensitisation was the only study to provide data for our primary outcome. In this study, the proportion of participants experiencing an exacerbation requiring oral corticosteroids or hospital admission in the 90 days after school return was significantly reduced to 11.3% in those receiving omalizumab compared to 21.0% in those receiving placebo (odds ratio 0.48, 95% confidence interval 0.25 to 0.92, moderate-quality evidence). The remaining studies used alternative exacerbation definitions. When data from two leukotriene receptor antagonist studies with comparable outcomes were combined in a random-effects model, there was no evidence of an effect upon exacerbations. There was no evidence that a seasonal medication reminder letter decreased unscheduled contacts for a respiratory diagnosis between September and December.

Four studies recorded adverse events. There was no evidence that the proportion of participants experiencing at least one adverse event differed between intervention and usual care groups. Lack of data prevented planned subgroup and sensitivity analyses.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Seasonal omalizumab treatment from four to six weeks before school return might reduce autumn asthma exacerbations. We found no evidence that this strategy is associated with increased adverse effects other than injection site pain, but it is costly. There were no data upon which to judge the effect of this or other seasonal interventions on asthma control, quality of life, or asthma-related death. In future studies definitions of exacerbations should be provided, and standardised where possible. To investigate possible differential effects according to subgroup, participants in future trials should be well characterised with respect to baseline asthma severity and exacerbation history in addition to age and gender.

Intervenciones para evitar las agudizaciones asmáticas de otoño en los niños

ANTECEDENTES

Las exacerbaciones del asma en los niños en edad escolar alcanzan un punto máximo en el otoño, poco después de la vuelta a la escuela después de las vacaciones de verano. Esto podría reflejar una combinación de factores de riesgo que incluiría el cumplimiento deficiente del tratamiento, el aumento de la exposición a determinados alérgenos y a los virus, y la modificación de la tolerancia inmunitaria. Debido a que este incremento de las agudizaciones es previsible, las intervenciones dirigidas a los factores de riesgo modificables podrían reducir la morbilidad asociada con la exacerbación y la sobrecarga de los recursos sanitarios. El incremento máximo ocurre en

septiembre en el hemisferio norte y en febrero en el hemisferio sur.

OBJETIVOS

Evaluar los efectos de la farmacoterapia y las intervenciones conductuales implementadas en previsión del efecto del retorno a la escuela durante el otoño y que están diseñadas para reducir las exacerbaciones del asma en los niños durante este periodo.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA

Se hicieron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group Trials Register), ClinicalTrials.gov, la World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, listas de referencias de estudios primarios y revisiones existentes, y en los registros de ensayos de los laboratorios farmacéuticos (Merck, Novartis and Ono Pharmaceuticals). Se realizaron búsquedas en las bases de datos desde su inicio hasta el 1 diciembre 2017 y no se aplicaron restricciones en el idioma de publicación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorizados que compararon intervenciones dirigidas específicamente a la reducción de las exacerbaciones en otoño, con la atención habitual (ningún cambio sistemático en el tratamiento como preparación para el retorno a la escuela). Se incluyeron estudios con datos sobre sujetos de 18 años o menos.

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar previstos por la Colaboración Cochrane. Dos autores de la revisión, de forma independiente, examinaron los registros identificados mediante la búsqueda y luego extrajeron los datos y evaluaron el sesgo de los ensayos que cumplieron los criterios de inclusión. Un tercer autor de la revisión verificó la exactitud y medió para alcanzar consenso cuando hubo desacuerdos. El resultado primario fue la proporción de sujetos que presentaron una o más exacerbaciones de asma que requirieron hospitalización o glucocorticoides orales durante el periodo de otoño.

RESULTADOS PRINCIPALES

Las búsquedas obtuvieron 546 ensayos, de los cuales cinco cumplieron los criterios de inclusión. Estos estudios asignaron al azar a 14.252 niños a recibir una intervención o la atención habitual. Todos los estudios se realizaron en el hemisferio norte. Tres intervenciones utilizaron un antagonista de los receptores de leucotrienos, una utilizó omalizumab o un refuerzo de glucocorticoides inhalados, y el estudio más grande (12.179 niños) utilizó una carta de recordatorio de la medicación. Aunque el riesgo de sesgo en los estudios individuales fue generalmente bajo, la calidad de la evidencia se disminuyó debido a la imprecisión asociada con el escaso número de participantes, la consistencia deficiente entre los estudios y la falta de direccionalidad en la determinación de los resultados.

Un estudio de EEUU que incluyó a 513 niños con asma leve/grave y sensibilización alérgica fue el único que proporcionó datos para el resultado primario. En este estudio la proporción de participantes que presentaron una exacerbación que requirió glucocorticoides orales o ingreso hospitalario en los 90 días posteriores al retorno a la escuela fue significativamente menor (11,3 %) en los pacientes que recibieron omalizumab en comparación con los que recibieron placebo (21,0 %) (*odds ratio* 0,48; intervalo de confianza del 95 %: 0,25 a 0,92; evidencia de calidad moderada). Los estudios restantes utilizaron definiciones alternativas de exacerbación. Cuando los datos de dos estudios con antagonistas de los receptores de los leucotrienos con resultados equivalentes se combinaron en un modelo de efectos aleatorios, no hubo evidencia de un efecto

sobre las exacerbaciones. No hubo evidencia de que una carta estacional de recordatorio de la medicación redujese las consultas no programadas debido a un diagnóstico respiratorio entre septiembre y diciembre.

Cuatro estudios registraron acontecimientos adversos. No hubo evidencia de que la proporción de participantes que presentaron al menos un efecto adverso difiriese entre los grupos de intervención y de atención habitual. La falta de datos impidió realizar los análisis de subgrupos y de sensibilidad programados.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento estacional con omalizumab de cuatro a seis semanas antes de la vuelta a la escuela podría reducir las exacerbaciones de asma en otoño. No se encontró evidencia de que esta estrategia se asocie con un aumento en los efectos adversos, aparte del dolor en el sitio de la inyección y del coste del fármaco. No hubo datos con los que se pudiera valorar el efecto de esta u otras intervenciones estacionales sobre el control del asma, la calidad de vida o la muerte relacionada con el asma. En los estudios futuros se debería proporcionar y estandarizar la definición de exacerbación, cuando sea posible. Para investigar los posibles efectos diferenciales según los subgrupos, los participantes de los ensayos futuros se deben caracterizar de manera adecuada en cuanto a la gravedad inicial del asma y a los antecedentes de exacerbaciones, además de por la edad y el sexo.

Comentario del autor (Dr. Miguel Ángel Lobo)

Estudios epidemiológicos diversos y la práctica clínica habitual han demostrado el incremento de las agudizaciones asmáticas en niños en edad escolar en otoño. Se han barajado distintas hipótesis sobre las causas de este incremento y la conclusión del análisis de las mismas es que probablemente interactúen varios factores de riesgo. En cualquier caso, la idea subyacente a considerar por parte de los padres y del personal sanitario es que en el comienzo del curso escolar las agudizaciones asmáticas en los niños son más frecuentes.

Los autores de la revisión que aquí se comenta se plantearon la búsqueda de estudios en los que se realizase alguna intervención dirigida a disminuir el número de agudizaciones asmáticas en otoño. Tras una búsqueda y una selección exhaustivas de estudios realizados hasta diciembre de 2017, se encontraron cinco estudios con un total de algo más de 14.000 sujetos menores de 19 años. El mayor de los estudios contaba con más de 12.000 sujetos y su intervención no era farmacológica. El estudio que más se adaptaba a las condiciones ideales que planteaba la revisión, con una variable de resultado bien definida, contaba con alrededor de 500 participantes. Todos los estudios finalmente seleccionados se desarrollaron en el hemisferio norte, por lo que el periodo evaluado por la mayor parte de los estudios fue el otoño de dicho hemisferio.

El problema de este tipo de revisiones es que es difícil encontrar estudios con un número importante de participantes, con unas variables de resultado bien definidas y comparables entre los diferentes estudios seleccionados y con unas características de la población que también sean comparables y permitan, por tanto, la comparación de los diferentes resultados obtenidos con las distintas estrategias terapéuticas empleadas en cada caso. De todas formas, la ventaja de que la revisión se haga con las garantías metodológicas que caracterizan a las revisiones de la Cochrane es que nos permite conocer los sesgos y las limitaciones del informe final.

El estudio con mayor número de participantes (12.179) se desarrolló en el entorno de la Atención Primaria y fue un estudio aleatorizado en el que se comparaba la práctica clínica habitual con o sin el uso de una carta genérica, remitida al comienzo del curso escolar, en la que se recordaba a los padres o cuidadores la importancia de seguir la pauta de tratamiento farmacológico prescrita a los niños y la necesidad de solicitar una nueva prescripción antes de que se les acabe la medicación. Este estudio contó también con el máximo seguimiento, que fue de alrededor de un año. Los otros estudios evaluaron el uso de algún tratamiento farmacológico en el entorno de la práctica clínica habitual, comparándolo con placebo; concretamente, tres emplearon algún inhibidor de los receptores de los leucotrienos y uno estudió el efecto de un anticuerpo monoclonal anti-IgE. En estos estudios el seguimiento duró lo mismo que el tratamiento, situándose entre los 45 y los 90 días.

El único estudio que demostró una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de las exacerbaciones asmáticas fue el que empleó el anticuerpo monoclonal (omalizumab). En este estudio también se evaluó la combinación de dicho anticuerpo con doblar la dosis previa de glucocorticoides inhalados, y no se observó diferencia entre este grupo y el que sólo utilizaba el anticuerpo asociado a la dosis previa habitual de glucocorticoides inhalados. En los estudios con los inhibidores de los receptores de los leucotrienos no se encontraron efectos significativos sobre las agudizaciones, si bien no eran estas la variable principal evaluada, sino otras relacionadas con los síntomas y el control del asma.

En cuanto a los efectos adversos, tampoco hubo diferencias significativas entre los distintos tratamientos empleados con respecto al placebo. En el caso del estudio con omalizumab, los participantes tuvieron que someterse a la administración por vía parenteral del anticuerpo o de un placebo, por lo que todos sufrieron el efecto secundario del dolor asociado a dicha vía de administración, aunque no hubo diferencias entre el producto en estudio y el placebo. En cualquier caso, hay que tener en cuenta al considerar esta opción terapéutica la necesidad de ser administrado por vía parenteral cada 2 o 4 semanas, especialmente en la población infantil.

Los autores de la revisión habrían preferido que todos los estudios evaluados hubiesen empleado la misma variable de resultado, en relación con la disminución de las agudizaciones por asma y la definición de las mismas. Queda la duda sobre si alguno de los estudios llevados a cabo con los inhibidores de los receptores de los leucotrienos hubiera podido conseguir diferencias significativas con otro tipo de diseño inicial. Tampoco parece ser útil el resultado obtenido con respecto a la combinación del aumento de dosis de los glucocorticoides inhalados con omalizumab, dado que no se conocen del todo las posibles interacciones y, por otra parte, es difícil demostrar una mejoría añadida a la ya observada con el anticuerpo monoclonal.

Por tanto, no parece que esta revisión permita por el momento el desarrollo de una estrategia clara para evitar el incremento de las agudizaciones asmáticas observado en la población escolar al comienzo del curso.