

# Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	Cochrane Database of Systematic Reviews	6.754	Exacerbación asmática	Kirkland SW, Cross E, Campbell S, Villa-Roel C, Rowe BH	Issue 6. Art. No.: CD012629 DOI: 10.1002/14651858.CD012629.pub2

## Texto en inglés

### BACKGROUND

Acute asthma is a common cause of presentations to acute care centres, such as the emergency department (ED), and while the majority of patients can be discharged, relapse requiring additional medical care is common. Systemic corticosteroids are a major part in the treatment of moderate to severe acute asthma; however, there is no clear evidence regarding the most effective route of administration for improving outcomes in patients discharged from acute care.

### OBJECTIVES

To examine the effectiveness and safety of a single dose of intramuscular (IM) corticosteroids provided prior to discharge compared to a short course of oral corticosteroids in the treatment of acute asthma patients discharged from an ED or equivalent acute care setting.

### SEARCH METHODS

The Cochrane Airways Group conducted searches of the Cochrane Airways Group Register of Trials, most recently on 14 March 2018. In addition in April 2017 we completed an extensive search of nine electronic databases including Medline, Embase, EBM ALL, Global Health, International Pharmaceutical Abstracts, CINAHL, SCOPUS, Proquest Dissertations and Theses Global, and LILACS. Furthermore, we searched the grey literature to identify any additional studies.

### SELECTION CRITERIA

We included randomized controlled trials or controlled clinical trials if they compared the effectiveness of intramuscular (IM) versus oral corticosteroids to treat paediatric or adult patients presenting with acute asthma to an ED or equivalent acute care setting. Two independent reviewers assessed study eligibility and study quality. We resolved disagreements via a third party and assessed risk of bias using the Cochrane 'Risk of bias' tool. We assessed the quality of the

evidence using GRADE.

## **DATA COLLECTION AND ANALYSIS**

For dichotomous outcomes, we calculated individual and pooled statistics as risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (CIs) using a random-effects model. We reported continuous outcomes using mean difference (MD) or standardised mean difference (SMD) with 95% CIs using a random-effects model. We reported heterogeneity using  $I^2$  and Cochran Q statistics. We used standard procedures recommended by Cochrane.

## **MAIN RESULTS**

Nine studies involving 804 participants (IM = 402 participants; oral = 402 participants) met our review inclusion criteria. Four studies enrolled children (n = 245 participants), while five studies enrolled adults (n = 559 participants). All of the studies recruited participants presenting to an ED, except one study which recruited participants attending a primary care clinic. All of the paediatric studies compared intramuscular (IM) dexamethasone to oral prednisone/prednisolone. In the adult studies, the IM corticosteroid provided ranged from methylprednisolone, betamethasone, dexamethasone, or triamcinolone, while the regimen of oral corticosteroids provided consisted of prednisone, methylprednisolone, or dexamethasone. Only five studies were placebo controlled. For the purposes of this review, we did not take corticosteroid dose equivalency into account in the analysis. The most common co-intervention provided to participants during the acute care visit included short-acting beta<sub>2</sub>-agonists (SABA), methylxanthines, and ipratropium bromide. In some instances, some studies reported providing some participants with supplemental oral or IV corticosteroids during their stay in the ED. Co-interventions provided to participants at discharge consisted primarily of SABA, methylxanthine, long-acting beta<sub>2</sub>-agonists (LABA), and ipratropium bromide. The risk of bias of the included studies ranged from unclear to high across various domains. The primary outcome of interest was relapse to additional care defined as an unscheduled visit to a health practitioner for worsening asthma symptoms, or requiring subsequent treatment with corticosteroids which may have occurred at any time point after discharge from the ED.

We found intramuscular and oral corticosteroids to be similarly effective in reducing the risk for relapse (RR 0.94, 95% CI 0.72 to 1.24; 9 studies, 804 participants;  $I^2 = 0\%$ ; low-quality evidence). We found no subgroup differences in relapse rates between paediatric and adult participants ( $P = 0.71$ ), relapse occurring within or after 10 days post-discharge ( $P = 0.22$ ), or participants with mild/moderate or severe exacerbations ( $P = 0.35$ ). While we found no statistical difference between participants receiving IM versus oral corticosteroids regarding the risk for adverse events (RR 0.83, 95% CI 0.64 to 1.07; 5 studies, 404 participants;  $I^2 = 0\%$ ; moderate-quality evidence), an estimated 50 fewer patients per 1000 receiving IM corticosteroids reported experiencing adverse events (95% from 106 fewer to 21 more). We found inconsistent reporting of specific adverse events across the studies. There were no differences in the frequency of specific adverse events including nausea and vomiting, pain, swelling, redness, insomnia, or personality changes. We did not seek additional adverse events data.

Participants receiving IM corticosteroids or oral corticosteroids both reported decreases in peak expiratory flow (MD  $-7.78$  L/min, 95% CI  $-38.83$  L/min to  $23.28$  L/min; 4 studies, 272 participants;  $I^2 = 33\%$ ; moderate-quality evidence), similar symptom persistence (RR 0.41, 95% CI 0.14 to 1.20; 3 studies, 80 participants;  $I^2 = 44\%$ ; low-quality evidence), and 24-hour beta<sub>2</sub>-agonist use (RR 0.54, 95% CI 0.21 to 1.37; 2 studies, 48 participants;  $I^2 = 0\%$ ; low-quality evidence).

## **AUTHORS' CONCLUSIONS**

There is insufficient evidence to identify whether IM corticosteroids are more effective in reducing

relapse compared to oral corticosteroids among children or adults discharged from an ED or equivalent acute care setting for acute asthma. While we found no statistical differences, patients receiving IM corticosteroids reported fewer adverse events. Additional studies comparing the effectiveness of IM versus oral corticosteroids could provide further evidence clarity. Furthermore, there is a need for studies comparing different IM corticosteroids (e.g. IM dexamethasone versus IM methylprednisone) and different oral corticosteroids (e.g. oral dexamethasone versus oral prednisone), with consideration for dosing and pharmacokinetic properties, to better identify the optimal IM or oral corticosteroid regimens to improve patient outcomes. Other factors, such as patient preference and potential issues with adherence, may dictate practitioner prescribing.

## Glucocorticoides orales frente a intramusculares para reducir las recidivas de las agudizaciones asmáticas tras el alta en los servicios de Urgencias

### ANTECEDENTES

El asma aguda es una causa frecuente de consulta en los centros de atención de casos agudos, como el Servicio de Urgencias (SU) y, aunque la mayoría de los pacientes pueden ser dados de alta, las recaídas que requieren atención médica adicional son frecuentes. Los glucocorticoides sistémicos son una parte principal en el tratamiento del asma aguda moderada a grave; sin embargo, no existe evidencia clara con respecto a la vía más efectiva de administración para la mejoría de los resultados en los pacientes dados de alta del servicio de atención de casos agudos.

### OBJETIVOS

Examinar la efectividad y la seguridad de una dosis única de glucocorticoides intramusculares (IM) administrada antes del alta en comparación con un ciclo corto de glucocorticoides orales en el tratamiento de los pacientes con asma aguda dados de alta de un SU o de un ámbito similar de atención de casos agudos.

### MÉTODOS DE BÚSQUEDA

El Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group) realizó búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias, por última vez el 14 de marzo de 2018. Además, en abril de 2017 se completó una búsqueda exhaustiva en 9 bases de datos electrónicas, incluidas Medline, Embase, EBM ALL, Global Health, International Pharmaceutical Abstracts, CINAHL, SCOPUS, Proquest Dissertations and Theses Global, y LILACS. Además, se buscó en la literatura gris para identificar cualquier estudio adicional.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios o los ensayos clínicos controlados que compararon la efectividad de los glucocorticoides intramusculares (IM) *versus* orales para el tratamiento de pacientes pediátricos o adultos que se presentaron con asma aguda en un SU o en un ámbito similar de atención de casos agudos. Dos autores de la revisión independientes evaluaron la elegibilidad y la calidad de los estudios. Los desacuerdos se resolvieron a través de un tercero y el riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta Cochrane "riesgo de sesgo". La calidad de la evidencia se evaluó mediante GRADE.

### OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para los resultados dicotómicos, las estadísticas individuales y agrupadas se calcularon como

cocientes de riesgos (CR) con intervalos de confianza (IC) del 95 % mediante un modelo de efectos aleatorios. Los resultados continuos se informaron como diferencia de medias (DM) o diferencia de medias estandarizada (DME) con un IC del 95 % mediante un modelo de efectos aleatorios. Se informó sobre la heterogeneidad mediante las estadísticas  $I^2$  y Cochran Q. Se utilizaron los procedimientos estándar recomendados por la Colaboración Cochrane.

## RESULTADOS PRINCIPALES

Nueve estudios que incluían a 804 participantes (IM = 402 participantes; oral = 402 participantes) cumplieron los criterios de inclusión de la revisión. Cuatro estudios reclutaron niños ( $n = 245$  participantes), mientras que 5 estudios reclutaron adultos ( $n = 559$  participantes). Todos los estudios reclutaron a participantes que se presentaron al SU, excepto un estudio que reclutó a participantes que asistieron a un consultorio de Atención Primaria. Todos los estudios pediátricos compararon dexametasona intramuscular (IM) con prednisona/prednisolona oral. En los estudios en adultos, el glucocorticoide IM administrado varió de metilprednisolona, betametasona, dexametasona o triamcinolona, mientras que el régimen de glucocorticoides orales administrados consistió en prednisona, metilprednisolona o dexametasona. Sólo 5 estudios fueron controlados con placebo. En esta revisión no se consideró la equivalencia de las dosis de los glucocorticoides en el análisis. La cointervención administrada con mayor frecuencia a los participantes durante la visita al servicio de atención de casos agudos incluyó agonistas  $\beta_2$  de acción corta (SABA), metilxantinas y bromuro de ipratropio. En algunos casos, los estudios informaron la administración suplementaria de glucocorticoides orales o IV a algunos participantes durante la estancia en el SU. Las cointervenciones administradas a los participantes al momento del alta consistieron principalmente en SABA, metilxantina, agonistas  $\beta_2$  de acción larga (LABA) y bromuro de ipratropio. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos varió de incierto a alto a través de diversos dominios. El resultado primario de interés fue la recaída a la atención adicional definida como una visita no programada a un personal de salud debido al empeoramiento de los síntomas del asma o la necesidad de tratamiento posterior con glucocorticoides que puede haber ocurrido en cualquier momento después del alta del SU.

Se encontró que los glucocorticoides intramusculares y orales tuvieron una efectividad similar para reducir el riesgo de recaída (CR 0,94; IC del 95 %: 0,72 a 1,24; 9 estudios, 804 participantes;  $I^2 = 0$  %; evidencia de baja calidad). No se encontraron diferencias entre los subgrupos en las tasas de recaída entre los participantes pediátricos y adultos ( $p = 0,71$ ), la recaída en el transcurso de 10 días desde alta o después del alta ( $p = 0,22$ ) ni los participantes con exacerbaciones leves/moderadas o graves ( $p = 0,35$ ). Aunque no se encontraron diferencias estadísticas entre los participantes que recibieron IM *versus* glucocorticoides orales con respecto al riesgo de eventos adversos (CR 0,83; IC del 95 %: 0,64 a 1,07; 5 estudios, 404 participantes;  $I^2 = 0$  %; evidencia de calidad moderada), hubo 50 pacientes menos por 1.000 que recibieron glucocorticoides IM que informaron haber presentado eventos adversos (95 % de 106 menos a 21 más). Se encontró un informe inconsistente de los eventos adversos específicos entre los estudios. No hubo diferencias en la frecuencia de eventos adversos específicos que incluyeron náuseas y vómitos, dolor, edema, rubor, insomnio o cambios de personalidad. No se buscaron datos adicionales sobre los eventos adversos.

Los participantes que recibieron glucocorticoides IM y los que recibieron glucocorticoides orales informaron disminuciones en el flujo espiratorio máximo (DM -7,78 l/min; IC del 95 %: -38,83 l/min a 23,28 l/min; cuatro estudios, 272 participantes;  $I^2 = 33$  %; evidencia de calidad moderada), persistencia similar de los síntomas (CR 0,41; IC del 95 %: 0,14 a 1,20; tres estudios, 80 participantes;  $I^2 = 44$  %; evidencia de baja calidad), y administración de agonistas  $\beta$  en el plazo de 24 horas (CR 0,54; IC del 95 %: 0,21 a 1,37; dos estudios, 48 participantes;  $I^2 = 0$  %; evidencia de baja calidad).

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

No hay evidencia suficiente para identificar si los glucocorticoides IM son más efectivos para reducir la recaída en comparación con los glucocorticoides orales entre los niños o los adultos dados de alta de un SU o de un ámbito similar de atención de casos agudos para el asma aguda. Aunque no se encontraron diferencias estadísticas, los pacientes que recibieron glucocorticoides IM informaron de menos eventos adversos. Estudios adicionales que comparen la efectividad de los glucocorticoides IM *versus* orales podrían aportar más transparencia en cuanto a la evidencia. Además, se necesitan estudios que comparen diferentes glucocorticoides IM (por ejemplo: dexametasona IM *versus* metilprednisolona IM) y diferentes glucocorticoides orales (por ejemplo: dexametasona oral *versus* prednisona oral), y que consideren la dosis y las propiedades farmacocinéticas, para identificar mejor los regímenes óptimos de los glucocorticoides IM u orales y mejorar los resultados de los pacientes. Otros factores, como la preferencia de los pacientes y las cuestiones potenciales con la adherencia, pueden determinar la prescripción de los médicos.