

Pharmacological and surgical interventions for the treatment of gastro-oesophageal reflux in adults and children with asthma

| Año | Revista | FI | Tema | Autores | Volumen/Páginas |
|------|-----------------------|------|-------------|--|-----------------|
| 2021 | Colaboración Cochrane | 9,27 | Tratamiento | Kopsaftis Z, Yap HS, Tin KS, Hnin K, Carson-Chahhoud KV. | 5(5):CD001496. |

Texto en inglés

Background: Asthma and gastro-oesophageal reflux disease (GORD) are common medical conditions that frequently co-exist. GORD has been postulated as a trigger for asthma; however, evidence remains conflicting. Proposed mechanisms by which GORD causes asthma include direct airway irritation from micro-aspiration and vagally mediated oesophagobronchial reflux. Furthermore, asthma might precipitate GORD. Thus, a temporal association between the two does not establish that GORD triggers asthma.

Objectives: To evaluate the effectiveness of GORD treatment in adults and children with asthma, in terms of its benefits for asthma.

Search methods: The Cochrane Airways Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, reference lists of articles, and online clinical trial databases were searched. The most recent search was conducted on 23 June 2020.

Selection criteria: We included randomised controlled trials comparing treatment of GORD in adults and children with a diagnosis of both asthma and GORD versus no treatment or placebo.

Data collection and analysis: A combination of two independent review authors extracted study data and assessed trial quality. The primary outcome of interest for this review was acute asthma exacerbation as reported by trialists.

Main results: The systematic search yielded a total of 3.354 citations; 23 studies ($n = 2.872$ participants) were suitable for inclusion. Included studies reported data from participants in 25 different countries across Europe, North and South America, Asia, Australia, and the Middle East. Participants included in this review had moderate to severe asthma and a diagnosis of GORD and were predominantly adults presenting to a clinic for treatment. Only two studies assessed effects of intervention on children, and two assessed the impact of surgical intervention. The remainder were concerned with medical intervention using a variety of dosing protocols.

There was an uncertain reduction in the number of participants experiencing one or more moderate/severe asthma exacerbations with medical treatment for GORD (odds ratio 0.53, 95 % confidence interval (CI) 0.17 to 1.63; 1168 participants, 2 studies; low-certainty evidence). None of the included studies reported data related to the other primary outcomes for this review: hospital

admissions, emergency department visits, and unscheduled doctor visits.

Medical treatment for GORD probably improved forced expiratory volume in one second (FEV₁) by a small amount (mean difference [MD]) 0.10 l, 95 % CI 0.05 to 0.15; 1,333 participants, 7 studies; moderate-certainty evidence) as well as use of rescue medications (MD -0.71 puffs per day, 95 % CI -1.20 to -0.22; 239 participants, 2 studies; moderate-certainty evidence). However, the benefit of GORD treatment for morning peak expiratory flow rate was uncertain (MD 6.02 l/min, 95 % CI 0.56 to 11.47; 1,262 participants, 5 studies). It is important to note that these mean improvements did not reach clinical importance. The benefit of GORD treatment for outcomes synthesised narratively including benefits of treatment for asthma symptoms, quality of life, and treatment preference was likewise uncertain. Data related to adverse events with intervention were generally underreported by the included studies, and those that were available indicated similar rates regardless of allocation to treatment or placebo.

Authors' conclusions: Effects of GORD treatment on the primary outcomes of number of people experiencing one or more exacerbations and hospital utilisation remain uncertain. Medical treatment for GORD in people with asthma may provide small benefit for a number of secondary outcomes related to asthma management. This review determined with moderate certainty that with treatment, lung function measures improved slightly, and use of rescue medications for asthma control was reduced. Further, evidence is insufficient to assess results in children, or to compare surgery versus medical therapy.

Intervenciones farmacológicas y quirúrgicas para el tratamiento del reflujo gastroesofágico en adultos y niños con asma

Antecedentes. El asma y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son dolencias comunes que coexisten con frecuencia. Se ha señalado que la ERGE es un factor desencadenante del asma; sin embargo, la evidencia todavía es contradictoria. Entre los mecanismos propuestos por los que la ERGE puede provocar asma se encuentran la irritación directa de las vías respiratorias por microaspiración y el reflujo esofagobronquial vagalmente mediado. Además, el asma puede precipitar la ERGE. Por lo tanto, una asociación temporal entre ambos no establece que el reflujo gastroesofágico desencadene el asma.

Objetivos. Evaluar la efectividad del tratamiento de la ERGE en adultos y niños con asma, en cuanto a sus efectos beneficiosos sobre el asma.

Métodos de búsqueda. Se realizaron búsquedas en el Registro especializado del Grupo Cochrane de Vías respiratorias (Cochrane Airways Group), CENTRAL, MEDLINE, Embase, listas de referencias de artículos y bases de datos de ensayos clínicos en línea. La búsqueda más reciente se realizó el 23 de junio de 2020.

Criterios de selección. Se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados que compararon el tratamiento de la ERGE en adultos y niños con diagnóstico de asma y ERGE vs. ningún tratamiento o placebo.

Obtención y análisis de los datos. Dos autores independientes de la revisión extrajeron los datos de los estudios y evaluaron la calidad de los mismos. El desenlace de interés principal para esta revisión fue la exacerbación aguda del asma, según lo notificado por los autores de los ensayos.

Resultados principales. La búsqueda sistemática proporcionó un total de 3.354 citas; 23

estudios ($n = 2.872$ participantes) fueron adecuados para su inclusión. Los estudios incluidos aportaron datos de participantes de 25 países diferentes de Europa, América del Norte y del Sur, Asia, Australia y Oriente Medio. Los participantes incluidos en esta revisión presentaban asma de moderada a grave y un diagnóstico de ERGE y fueron predominantemente adultos que acudieron a una clínica para recibir tratamiento. Solo dos estudios evaluaron los efectos de la intervención en los niños y dos evaluaron el impacto de la intervención quirúrgica. El resto se refería a la intervención médica mediante diversos protocolos y dosis.

Hubo una reducción incierta en el número de participantes que presentaron una o más exacerbaciones de asma moderada/grave con el tratamiento médico para la ERGE (*odds ratio* 0,53; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,17 a 1,63; 1.168 participantes, dos estudios; evidencia de certeza baja). Ninguno de los estudios incluidos informó sobre datos relacionados con los otros desenlaces principales de esta revisión: ingresos hospitalarios, visitas al Servicio de Urgencias y consultas médicas no programadas.

El tratamiento médico para la ERGE probablemente mejoró el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₂) en una pequeña cantidad (diferencia de medias [DM] 0,10 l; IC del 95 %: 0,05 a 0,15; 1.333 participantes, 7 estudios; evidencia de certeza moderada) así como el uso de fármacos de rescate (DM -0,71 inhalaciones por día; IC del 95 %: -1,20 a -0,22; 239 participantes, dos estudios; evidencia de certeza moderada). Sin embargo, el efecto beneficioso del tratamiento de la ERGE en el flujo espiratorio máximo (FEM o *peak flow*) matutino fue incierto (DM 6,02 l/min; IC del 95 %: 0,56 a 11,47; 1.262 participantes, 5 estudios). Es importante señalar que estas mejorías medias no alcanzaron relevancia clínica. Del mismo modo, se desconoce el efecto beneficioso del tratamiento de la ERGE sobre los resultados resumidos de forma narrativa, incluidos los efectos beneficiosos del tratamiento en los síntomas del asma, la calidad de vida y el tipo de tratamiento. Los datos relacionados con los acontecimientos adversos en el grupo de intervención generalmente no se informaron en su totalidad en todos los estudios incluidos, y los que estaban disponibles indicaron tasas similares, independientemente de la asignación al tratamiento o al placebo.

Conclusiones de los autores. Continúan sin conocerse los efectos del tratamiento de la ERGE sobre los resultados principales del número de personas que presentan una o más exacerbaciones que requieren acudir al hospital. El tratamiento médico para la ERGE en personas con asma podría proporcionar un pequeño efecto beneficioso en una serie de variables secundarias relacionados con el control del asma. Esta revisión determinó, con una certeza moderada, que con el tratamiento de la ERGE las medidas de función pulmonar mejoraron ligeramente y se redujo el uso de fármacos de rescate para el control del asma. Además, no hubo suficiente evidencia para evaluar los resultados en los niños ni para comparar la cirugía con el tratamiento médico.

Comentario del autor (Dr. Miguel Ángel Lobo Álvarez)

Se han planteado diversos mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar la asociación estadística existente entre el reflujo gastroesofágico (RGE) y el asma. Entre ellos destacan el reflejo vagal (la estimulación de la mucosa esofágica producida por el ácido induciría broncoconstricción mediada por el vago), el aumento de la hiperrespuesta bronquial asociado al RGE, y la microaspiración o la macroaspiración, con estímulo directo del ácido gástrico sobre el árbol respiratorio. Al mismo tiempo, se ha planteado la hipótesis de que el tratamiento de la enfermedad por RGE podría mejorar el asma en aquellos pacientes en los que se asocian ambos procesos. Con este planteamiento, los autores realizaron una revisión con la idea de evaluar la utilidad de los diversos tratamientos existentes para el RGE, tanto

médicos como quirúrgicos, tanto en adultos como en población infantil. Tras la búsqueda y selección de estudios, observaron que solo fue posible la evaluación de los tratamientos farmacológicos contra el RGE en adultos, dada la escasez de estudios con tratamientos quirúrgicos o en niños. Los tratamientos farmacológicos empleados fueron mayoritariamente inhibidores de la bomba de protones, aunque también hubo algunos estudios en los que se emplearon ranitidina, famotidina o cimetidina.

Respecto a los resultados principales planteados (exacerbaciones, ingresos hospitalarios y visitas al departamento de Urgencias) no se observaron diferencias estadística o clínicamente significativas frente al tratamiento con placebo. Sí se observaron algunos efectos favorables estadísticamente significativos sobre el FEV₁ o sobre el uso de fármacos de rescate, pero no resultaron clínicamente significativos.

En esta revisión los autores concluyeron que no se identificó ningún tratamiento para la mejora del RGE que demostrase influir favorablemente de un modo claro y notable sobre la evolución del asma en aquellos pacientes en los que coexisten las dos enfermedades. Sin embargo, como se ha señalado al comienzo de este comentario, no se conocen con exactitud los mecanismos por los que se asocian ambas entidades, de manera que podrían existir factores etiopatológicos comunes desconocidos que no se vean afectados por los tratamientos estudiados. Lo que sí es cierto es que los pacientes con la comorbilidad aquí descrita necesitarán recibir tratamiento para ambos procesos patológicos, dado que la mejoría sobre cada uno de ellos repercutirá favorablemente en la salud y en la calidad de vida de dichos pacientes y, probablemente, en la evolución de cada una de las respectivas entidades.