

## Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	Cochrane Database Syst Rev.	9,266	Exacerbación asmática	Kew KM, Flemyng E, Quon BS, Leung C.	Sep 26;9(9):CD007524.

### Texto en inglés

**Background:** people with asthma may experience exacerbations, or “attacks”, during which their symptoms worsen and additional treatment is required. Written action plans sometimes advocate a short-term increase in the dose of inhaled corticosteroids (ICS) at the first sign of an exacerbation to reduce the severity of the attack and to prevent the need for oral steroids or hospital admission.

**Objectives:** to compare the clinical effectiveness and safety of increased versus stable doses of ICS as part of a patient-initiated action plan for the home management of exacerbations in children and adults with persistent asthma.

**Search methods:** we searched the Cochrane Airways Group Specialized Register, which is derived from searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, and CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), and hand searched abstracts to 20 December 2021. We also searched major trial registries for ongoing trials.

**Selection criteria:** we included parallel and cross-over randomized controlled trials (RCTs) that allocated people with persistent asthma to take a blinded inhaler in the event of an exacerbation which either increased their daily dose of ICS or kept it stable (placebo).

**Data collection and analysis:** two review authors independently selected trials, assessed quality, and extracted data. We reassessed risk of bias for all studies at the result level using the revised risk of bias tool for RCTs (Risk of Bias 2), and employed the GRADE approach to assess our confidence in the synthesized effect estimates. The primary outcome was treatment failure, defined as the need for rescue oral steroids in the randomized population. Secondary outcomes were treatment failure in the subset who initiated the study inhaler (treated population), unscheduled physician visits,

unscheduled acute care, emergency department or hospital visits, serious and non-serious adverse events, and duration of exacerbation.

**Main results:** this review update added a new study that increased the number of people in the primary analysis from 1520 to 1774, and incorporates the most up-to-date methods to assess the likely impact of bias within the meta-analyses. The updated review now includes nine RCTs (1923 participants; seven parallel and two cross-over) conducted in Europe, North America, and Australasia and published between 1998 and 2018. Five studies evaluated adult populations ( $n = 1247$ ;  $\geq 15$  years), and four studies evaluated child or adolescent populations ( $n = 676$ ;  $< 15$  years). All study participants had mild to moderate asthma. Studies varied in the dose of maintenance ICS, age, fold increase of ICS in the event of an exacerbation, criteria for initiating the study inhaler, and allowed medications. Approximately 50% of randomized participants initiated the study inhaler (range 23% to 100%), and the included studies reported treatment failure in a variety of ways, meaning assumptions were required to permit the combining of data.

Participants randomized to increase their ICS dose at the first signs of an exacerbation had similar odds of needing rescue oral corticosteroids to those randomized to a placebo inhaler (odds ratio (OR) 0.97, 95% confidence interval (CI) 0.76 to 1.25; 8 studies; 1774 participants;  $I^2 = 0\%$ ; moderate quality evidence). We could draw no firm conclusions from subgroup analyses conducted to investigate the impact of age, time to treatment initiation, baseline dose, smoking history, and fold increase of ICS on the primary outcome. Results for the same outcome in the subset of participants who initiated the study inhaler were unchanged from the previous version, which provides a different point estimate with very low confidence due to heterogeneity, imprecision, and risk of bias (OR 0.84, 95% CI 0.54 to 1.30; 7 studies; 766 participants;  $I^2 = 42\%$ ; random-effects model). Confidence was reduced due to risk of bias and assumptions that had to be made to include study data in the intention-to-treat and treated-population analyses. Sensitivity analyses that tested the impact of assumptions made for synthesis and to exclude cross-over studies, studies at overall high risk of bias, and those with commercial funding did not change our conclusions.

Pooled effects for unscheduled physician visits, unscheduled acute care, emergency department or hospital visits, and duration of exacerbation made it very difficult to determine where the true effect may lie, and confidence was reduced by risk of bias. Point estimates for both serious and non-serious adverse events favored keeping ICS stable, but imprecision and risk of bias due to missing data and outcome measurement and reporting reduced our confidence in the effects (serious adverse events: OR 1.69, 95% CI 0.77 to 3.71; 2 studies; 394 participants;  $IP = 0\%$ ; non-serious adverse events: OR 2.15, 95% CI 0.68 to 6.73; 2 studies; 142 participants;  $IP = 0\%$ ).

**Authors' conclusions:** evidence from double-blind trials of adults and children with mild to moderate asthma suggests there is unlikely to be an important reduction in the need for oral steroids from increasing a patient's ICS dose at the first sign of an exacerbation. Other clinically important benefits and potential harms of increased

doses of ICS compared with keeping the dose stable cannot be ruled out due to wide confidence intervals, risk of bias in the trials, and assumptions that had to be made for synthesis. Included studies conducted between 1998 and 2018 reflect evolving clinical practice and study methods, and the data do not support thorough investigation of effect modifiers such as baseline dose, fold increase, asthma severity and timing. The review does not include recent evidence from pragmatic, unblinded studies showing benefits of larger dose increases in those with poorly controlled asthma. A systematic review is warranted to examine the differences between the blinded and unblinded trials using robust methods for assessing risk of bias to present the most complete view of the evidence for decision makers.

## Dosis aumentadas *versus* dosis estables de corticosteroides inhalados para las exacerbaciones del asma crónica en adultos y niños

**Antecedentes:** las personas con asma pueden experimentar exacerbaciones o crisis durante las cuales los síntomas empeoran y se requiere un tratamiento adicional. En los planes de acción escritos a veces se aboga por un aumento de la dosis de corticosteroides inhalados (CI) a corto plazo al primer signo de exacerbación para reducir la gravedad de la crisis y evitar la necesidad de corticosteroides orales o el ingreso hospitalario.

**Objetivos:** comparar la efectividad y la seguridad clínica del incremento de dosis *versus* las dosis estables de CI como parte de un plan de acción iniciado por el paciente para el control domiciliario de las exacerbaciones en niños y adultos con asma persistente.

**Métodos de búsqueda:** se realizaron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group), que se deriva de las búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials; CENTRAL), MEDLINE, Embase y CINAHL, y se realizaron búsquedas manuales de resúmenes hasta el 20 de diciembre de 2021. También se buscaron ensayos en curso en los principales registros de ensayos.

**Criterios de selección:** se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) paralelos y cruzados (*cross-over*) que asignaron, a personas con asma persistente, a emplear un nuevo inhalador con contenido oculto en caso de una exacerbación, aumentando de este modo su dosis diaria de CI o manteniéndola estable (en el caso de que el nuevo inhalador contuviese placebo).

**Obtención y análisis de los datos:** dos autores de la revisión, de forma independiente, seleccionaron los ensayos, evaluaron su calidad y extrajeron los datos. Se reevaluó el riesgo de sesgo, para todos los estudios, a nivel de resultados, mediante la herramienta corregida de riesgo de sesgo para ECA (Risk of Bias 2), y se empleó el método GRADE para evaluar la confianza en las estimaciones del efecto resumidas. El resultado principal fue el fracaso del tratamiento, definido como la necesidad de administrar corticoides orales de rescate en la población aleatorizada. Los resultados secundarios fueron el fracaso del tratamiento en el subgrupo que empleó el inhalador del estudio (población tratada), las visitas no programadas al médico, las visitas no programadas a los cuidados agudos, al servicio de urgencias o al hospital, los acontecimientos adversos graves y no graves, y la duración de las exacerbaciones.

**Resultados principales:** esta actualización de la revisión añadió un nuevo estudio que aumentó el número de personas en el análisis primario de 1520 a 1774, e incorporó los métodos más actualizados para evaluar el probable efecto del sesgo en los metaanálisis. La revisión actualizada incluye ahora 9 ECA (1923 participantes; 7 ensayos paralelos y 2 cruzados) realizados en Europa, Norteamérica y Australasia y publicados entre 1998 y 2018. Cinco estudios evaluaron poblaciones adultas ( $n = 1247$ ;  $\geq 15$  años), y 4 estudios evaluaron poblaciones infantiles o adolescentes ( $n = 676$ ;  $< 15$  años). Todos los participantes en los estudios tenían asma leve a moderada. Los estudios variaron en cuanto a la dosis de CI de mantenimiento, la edad, el aumento en la cantidad de CI en caso de exacerbación, los criterios para iniciar el inhalador del estudio y los medicamentos permitidos. Aproximadamente el 50% de los participantes aleatorizados comenzaron a recibir el inhalador del estudio (rango del 23% al 100%) y los estudios incluidos informaron sobre el fracaso del tratamiento de diversas maneras, lo que significa que fue necesario realizar suposiciones para permitir la combinación de los datos.

La necesidad de corticoides orales de rescate en caso de agudización de asma fue similar en los participantes asignados al azar a aumentar su dosis de CI ante los primeros signos de una exacerbación frente a los asignados a un inhalador con placebo (*odds ratio* [OR]: 0,97; IC 95%: 0,76 a 1,25; 8 estudios; 1774 participantes;  $I^2 = 0\%$ ; evidencia de calidad moderada).

No fue posible establecer conclusiones firmes a partir de los análisis de subgrupos realizados para investigar el efecto de la edad, el tiempo hasta el inicio del tratamiento, la dosis inicial, los antecedentes de tabaquismo y el aumento en la cantidad de CI, sobre el resultado principal.

Los resultados para el mismo desenlace en el subconjunto de participantes que comenzaron a recibir el inhalador del estudio no se modificaron con respecto a la versión anterior, que proporciona una estimación puntual diferente con una confianza muy baja debido a la heterogeneidad, la imprecisión y el riesgo de sesgo (OR: 0,84; IC 95%: 0,54 a 1,30; 7 estudios; 766 participantes;  $I^2 = 42\%$ ; modelo de efectos aleatorios). La confianza se redujo debido al riesgo de sesgo y a las suposiciones que

hubo que hacer para incluir los datos del estudio en los análisis por intención de tratar y de la población tratada. Los análisis de sensibilidad que analizaron el efecto de las suposiciones hechas para la síntesis y para excluir los estudios cruzados, los estudios con alto riesgo general de sesgo y aquellos con financiación comercial no alteraron las conclusiones.

Los efectos agrupados para las visitas médicas no programadas, las visitas no programadas a servicios de cuidados agudos, al servicio de urgencias o al hospital y la duración de la exacerbación, hicieron muy difícil determinar dónde situar el verdadero efecto; del mismo modo, la confianza se vio reducida por el riesgo de sesgo.

Las estimaciones puntuales para los acontecimientos adversos graves y no graves favorecieron el mantenimiento de los CI estables, pero la imprecisión y el riesgo de sesgo debido a la falta de datos y la medición y el informe de los resultados, redujeron la confianza en los efectos (acontecimientos adversos graves: OR de 1,69; IC 95%: 0,77 a 3,71; 2 estudios; 394 participantes;  $I^2 = 0\%$ ; acontecimientos adversos no graves: OR de 2,15; IC 95%: 0,68 a 6,73; 2 estudios, 142 participantes;  $I^2 = 0\%$ ).

**Conclusiones de los autores:** la evidencia de los ensayos doble ciego realizados en adultos y niños con asma de leve a moderada indica que es poco probable que se produzca una reducción importante de la necesidad de utilizar corticosteroides orales al aumentar la dosis de CI del paciente al primer signo de una exacerbación. No se pueden descartar otros beneficios y posibles efectos perjudiciales clínicamente importantes del hecho de aumentar las dosis de CI en comparación con mantenerla estable debido a los amplios intervalos de confianza, el riesgo de sesgo de los ensayos y las suposiciones que hubo que hacer para la síntesis. Los estudios incluidos, realizados entre 1998 y 2018 reflejan la evolución de la práctica clínica y los métodos de estudio, y los datos no permiten investigar a fondo los modificadores del efecto, como la dosis inicial, el aumento en la cantidad de fármaco, la gravedad del asma o el momento del inicio de las medidas.

La revisión no incluye evidencia reciente de estudios pragmáticos, sin enmascaramiento, que muestre los efectos beneficiosos de mayores aumentos de la dosis en las personas con asma mal controlada.

Se necesita la realización de una revisión sistemática que permita examinar las diferencias entre los ensayos con y sin cegamiento y que utilice métodos sólidos para evaluar el riesgo de sesgo con el objetivo de presentar una visión más completa de la evidencia que permita tomar decisiones.