



Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids (Review)

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2015	Colaboración Cochrane	6,032	Tratamiento	Ahmad S, Kew KM, Normansell R	6. Art. No.: CD011306. DOI: 10.1002/14651858.CD011306.pub2.55 páginas.

Texto en inglés

BACKGROUND: Poorly controlled asthma often leads to preventable exacerbations that require additional medications, as well as unscheduled hospital and clinic visits. Long-acting beta2-agonists (LABA) are commonly given to adults with asthma whose symptoms are not well controlled by inhaled corticosteroids (ICS). US and UK regulators have issued warnings for LABA in asthma, and now recommend they be used “for the shortest duration of time required to achieve control of asthma symptoms and discontinued, if possible, once asthma control is achieved”.

OBJECTIVES: To compare cessation of long-acting beta2-agonists (LABA) versus continued use of LABA/inhaled corticosteroids (LABA/ICS) for adults whose asthma is well controlled, and to determine whether stopping LABA:

1. results in loss of asthma control or deterioration in quality of life;
2. increases the likelihood of asthma attacks or ‘exacerbations’; or
3. increases or decreases the likelihood of serious adverse events of any cause.

SEARCH METHODS: We searched the Cochrane Airways Group Specialised Register (CAGR), www.ClinicalTrials.gov, www.who.int/ictrp/en/, reference lists of primary studies and existing reviews and manufacturers’ trial registries (GlaxoSmithKline (GSK) and AstraZeneca). We searched all databases from their inception to April 2015, and we imposed no restriction on language of publication.

SELECTION CRITERIA: We looked for parallel randomised controlled trials (RCTs) of at least eight weeks’ duration, in which adults whose asthma was well controlled by any dose of ICS+LABA combination therapy were randomly assigned to (1) step-down therapy to ICS alone versus (2) continuation of ICS and LABA.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Two review authors independently screened all records identified by the search strategy. We used an Excel extraction tool to manage searches, document reasons for inclusion and exclusion and extract descriptive and numerical data from trials meeting inclusion criteria. Prespecified primary outcomes were (1) exacerbations requiring oral steroids, (2) asthma control and (3) all-cause serious adverse events.

MAIN RESULTS: Six randomised, double-blind studies between 12 and 24 weeks' long met the inclusion criteria. Five studies contributed data to the meta-analysis, assigning 2781 people with stable asthma to the comparison of interest. The definition of stable asthma and inclusion criteria varied across studies, and Global Initiative for Asthma (GINA) criteria were not used. Risk of bias across studies was generally low, and most evidence was rated as moderate quality. Stopping LABA might increase the number of people having exacerbations and requiring oral corticosteroids (odds ratio (OR) 1.74, 95% confidence interval (CI) 0.83 to 3.65; participants = 1257; studies = 4), although the confidence intervals did not exclude the possibility that stopping LABA was beneficial; over 17 weeks, 19 people per 1000 who continued their LABA had an exacerbation, compared with 32 per 1000 when LABA were stopped (13 more per 1000, 95% CI 3 fewer to 46 more). People who stopped LABA had worse scores on the Asthma Control Questionnaire (mean difference (MD) 0.24, 95% CI 0.13 to 0.35; participants = 645; studies = 3) and on measures of asthma-related quality of life (standardised mean difference (SMD) 0.36, 95% CI 0.15 to 0.57; participants = 359; studies = 2) than those who continued LABA, but the effects were not clinically relevant. Too few events occurred for investigators to tell whether stopping LABA has a greater effect on serious adverse events compared with continuing LABA+ICS (OR 0.82, 95%CI 0.28 to 2.42; participants = 1342; studies = 5), and no study reported exacerbations requiring an emergency department visit or hospitalisation as a separate outcome. Stopping LABA may result in fewer adverse events of any kind compared with continuing, although the effect was not statistically significant (OR 0.83, 95% CI 0.66 to 1.05; participants = 1339; studies = 5), and stopping LABA made people more likely to withdraw from participation in research studies (OR 1.95, 95% CI 1.47 to 2.58; participants = 1352; studies = 5).

AUTHORS' CONCLUSIONS: This review suggests that stopping LABA in adults who have stable asthma while they are taking a combination of LABA and ICS inhalers may increase the likelihood of asthma exacerbations that require treatment with oral corticosteroids, but this is not certain. Stopping LABA may slightly reduce asthma control and quality of life, but evidence was insufficient to show whether this had an effect on important outcomes such as serious adverse events and exacerbations requiring hospital admission, and longer trials are warranted. Trialists should include patient-important outcomes such as asthma control and quality of life and should use validated measurement tools. Definitions of exacerbations should be provided.

Retirada del agonista beta2 de acción larga (LABA) en adultos con asma bien controlada con LABA y corticoides inhalados (revisión)

ANTECEDENTES: el asma mal controlada a menudo conduce a exacerbaciones prevenibles que requieren medicamentos adicionales, así como consultas no programadas en centros de salud y hospitales. Los broncodilatadores agonistas β_2 de acción prolongada (*long-acting beta₂-agonists* [LABA]) se suelen administrar a los adultos con asma cuyos síntomas no están bien controlados con corticosteroides inhalados (ICS). Las autoridades estadounidenses y británicas han emitido advertencias sobre el uso de este grupo de fármacos (LABA) en el asma y recomiendan que sean utilizados "durante el tiempo estrictamente necesario para lograr el control de los síntomas del asma, procediendo a la suspensión del tratamiento, si es posible, una vez que se logre el control del asma".

OBJETIVOS: comparar el cese del tratamiento con LABA en contraposición con el uso continuado de LABA junto con corticosteroides inhalados (LABA/ICS) en adultos con asma bien controlada, para determinar si se debe suspender el uso de LABA. Los resultados se midieron en términos de:

1. Pérdida del control del asma o deterioro en la calidad de vida.
2. Probabilidad de aparición de ataques de asma o exacerbaciones.
3. Probabilidad de eventos adversos graves de cualquier causa.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA: se realizaron búsquedas en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de vía aérea (CAGR), en www.ClinicalTrials.gov, en www.who.int/ictrp/en/, en listas de referencias de estudios primarios y en revisiones y registros de ensayos clínicos de fabricantes (GlaxoSmithKline [GSK] y AstraZeneca). Se realizaron búsquedas en las bases de datos citadas desde su existencia hasta abril de 2015, sin ninguna restricción sobre el idioma de publicación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: se buscaron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de una duración mínima de ocho semanas, en los que adultos con asma bien controlada con cualquier dosis de ICS en combinación con LABA fueron asignados al azar a (1) terapia en descenso hasta ICS solo frente a (2) mantenimiento de ICS y LABA.

RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS: dos revisores de forma independiente analizaron todos los registros identificados por la estrategia de búsqueda. Se utilizó una herramienta de extracción de Excel para gestionar las búsquedas, obtener las razones documentadas para la inclusión y la exclusión y para la extracción de datos numéricos y descriptivos de los ensayos que cumplieran los criterios de inclusión.

Los resultados primarios preespecificados fueron: (1) las exacerbaciones que requieren corticoides orales, (2) el control del asma y (3) todos los eventos adversos graves de todas las causas.

RESULTADOS PRINCIPALES: 6 estudios aleatorizados, doble ciego de 12 a 24 semanas de duración, cumplieron los criterios de inclusión. 5 estudios aportaron datos para el metanálisis, permitiendo la asignación de 2.781 personas con asma estable para la comparación de interés. La definición de los criterios de asma estable y los criterios de inclusión variaron en los diferentes estudios; no se utilizaron los criterios de la Iniciativa Global para el Asma (GINA). El riesgo de sesgo en los estudios fue en general bajo, y la evidencia principal fue calificada como de calidad moderada. La supresión del tratamiento con LABA podría aumentar el número de personas con exacerbaciones y que requieren corticosteroides orales (*odds ratio* (OR) 1,74, 95 % intervalo de confianza (IC) 0,83 a 3,65; participantes = 1.257; estudios = 4), aunque los intervalos de confianza no excluyeron la posibilidad de que la supresión de los LABA pudiera ser beneficiosa; durante 17 semanas, 19 personas por 1.000 que continuaron con LABA tuvieron una exacerbación, en comparación con 32 por 1.000, que suspendieron el uso de LABA (13 más por cada 1.000, IC al 95 % de 3 menos a 46 más). Las personas que suspendieron el uso de LABA tuvieron peores puntuaciones en el Cuestionario de Control del Asma (diferencia principal [MD] 0,24; IC del 95 %: 0,13 a 0,35; participantes = 645; estudios = 3) así como sobre las medidas de calidad de vida relacionada con el asma (diferencia estandarizada de medias [SMD] 0,36; IC del 95 %: 0,15 a 0,57; participantes = 359; estudios = 2) que los que continuaron con LABA, pero los efectos no fueron clínicamente relevantes. No hubo suficientes acontecimientos adversos como para considerar que la suspensión de LABA tiene un mayor efecto sobre los eventos adversos graves en comparación con la continuación de LABA + ICS (OR 0,82; IC del 95 %: 0,28 a 2,42; participantes = 1.342; estudios = 5); ningún estudio informó de la existencia de exacerbaciones que requiriesen una visita al servicio de Urgencias u hospitalización. La suspensión de LABA pudo resultar en un menor número de eventos adversos de cualquier tipo en comparación con la continuación, aunque el efecto no fue estadísticamente significativo (OR 0,83, 95 % CI 0,66 a 1,05; participantes = 1.339; estudios = 5); la suspensión de LABA se relacionó con más frecuencia con la posibilidad de que los participantes se retirasen de los estudios de investigación (OR 1,95; IC del 95 %: 1,47 a 2,58; participantes = 1.352; estudios = 5).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES: esta revisión no logra demostrar que la suspensión de LABA en adultos con asma estable que están tomando una combinación de LABA e ICS pueda aumentar la probabilidad de exacerbaciones de asma que requieren tratamiento con corticoides orales. La suspensión de LABA puede reducir ligeramente el control del asma y la calidad de vida, pero la evidencia encontrada ha sido insuficiente para demostrar si esto tuvo un efecto sobre otros resultados importantes, como los acontecimientos adversos graves y las exacerbaciones que requieren ingreso hospitalario, siendo necesarios ensayos de mayor duración que puedan demostrarlo. Los futuros investigadores deben incluir entre los resultados obtenidos relevantes para el paciente el control del asma y la calidad de vida, y deben utilizar herramientas de medición validadas. Además han de proporcionar una definición clara de las exacerbaciones de asma.

Comentario del autor (Dr. Miguel Ángel Lobo Álvarez)

Los autores consideraron que, dada la controversia existente sobre el tratamiento con LABA en pacientes asmáticos, merecía la pena revisar si los ensayos clínicos disponibles permitían concluir si es segura la retirada de LABA en adultos con asma controlada. Los resultados que buscaron en los ensayos que recopilaron estaban relacionados con el grado de control del asma, la calidad de vida, la aparición de agudizaciones por asma y la existencia de efectos adversos del tratamiento.

Encontraron 5 ensayos de suficiente calidad, con un total de 2.781 participantes, que les permitieron analizar los objetivos planteados. No se observaron resultados estadísticamente significativos respecto a las agudizaciones de asma que requirieron corticoides orales o a los efectos adversos del tratamiento entre el grupo que continuó con doble terapia (corticoides y LABA) y el que abandonó los LABA; no obstante, la tendencia observada fue que se produjeron más exacerbaciones de este tipo y menos efectos adversos en el grupo de retirada de LABA respecto del de mantenimiento. Sí se encontraron resultados estadísticamente significativos respecto a los cuestionarios de calidad de vida o de control del asma, pero las diferencias entre ambos grupos fueron tan pequeñas que se consideraron sin relevancia clínica.

El empleo de broncodilatadores tipo LABA ha llegado a ser controvertido. Su uso de forma aislada, tanto en niños como en adultos asmáticos, se considera inapropiado y contraindicado. Existe el riesgo de que un paciente asmático en tratamiento exclusivo con LABA tenga la falsa impresión de que su asma está controlada, dado el efecto sintomático del tratamiento. A esta situación terapéutica se puede llegar por prescripción directa de un facultativo o, más frecuentemente, por decisión propia de pacientes mal informados que consideran que en su caso es más efectivo el tratamiento broncodilatador con LABA que el tratamiento de control con corticoide inhalado, abandonando este último. Es por ello, que hoy se considera que la terapia más segura es la que combina ambos tratamientos (corticoide y LABA) en un solo dispositivo. Las diferentes presentaciones existentes en el mercado permiten realizar un descenso de dosis hasta llegar a la que permita el mejor control a la mínima dosis de fármacos. El objetivo final es conseguir que el asma esté controlada, tanto sintomáticamente como en relación con los parámetros de función pulmonar y de inflamación de la vía aérea, y que el paciente utilice la mínima dosis posible de corticoide inhalado. Si el control es correcto, se puede intentar eliminar los LABA, dado que su uso sólo estaría justificado en pacientes que necesitan un apoyo sintomático, por no tener el asma completamente controlado. Los resultados de esta revisión, con sus limitaciones, justifican la posibilidad de suprimir los LABA cuando las circunstancias clínicas

lo permitan.