



Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma (Review)

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2015	Colaboración Cochrane	6,032	Tratamiento	Kew KM, Evans DJW, Allison DE, Boyter AC	Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD011438. DOI: 10.1002/14651858.CD011438.pub2. 76 páginas.

Texto en inglés

BACKGROUND: Poorly controlled asthma and preventable exacerbations place a significant strain on healthcare, often requiring additional medications, hospital stays or treatment in the emergency department. Long-acting beta2-agonists (LABA) are the preferred add-on treatment for adults with asthma whose symptoms are not well controlled on inhaled corticosteroids (ICS), but have important safety concerns in asthma. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) have confirmed efficacy in chronic obstructive pulmonary disease and are now being considered as an alternative add-on therapy for people with uncontrolled asthma.

OBJECTIVES: To assess the efficacy and safety of adding a LAMA to ICS compared with adding a LABA for adults whose asthma is not well controlled on ICS alone.

SEARCH METHODS: We searched the Cochrane Airways Group's Specialised Register (CAGR) from inception to April 2015, and imposed no restriction on language of publication. We searched additional resources to pick up unpublished studies, including ClinicalTrials.gov, World Health Organization trials portal, reference lists of primary studies and existing reviews, and manufacturers' trial registries. The most recent search was conducted in April 2015.

SELECTION CRITERIA: We searched for parallel and cross-over RCTs in which adults whose asthma was not well controlled with ICS alone were randomised to receive LAMA add-on or LABA add-on for at least 12 weeks.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Two review authors independently screened the electronic and additional searches and extracted data from study reports. We used Covidence for duplicate screening, extraction of study characteristics and numerical data, and risk of bias ratings. The pre-specified primary outcomes were exacerbations requiring oral corticosteroids (OCS), quality of life and serious adverse events.

MAIN RESULTS: We included eight studies meeting the inclusion criteria, but four double-blind,

double-dummy studies of around 2000 people dominated the analyses. These four trials were between 14 and 24 weeks long, all comparing tiotropium (usually Respimat) with salmeterol on top of medium doses of ICS. Studies reporting exacerbations requiring OCS showed no difference between the two add-ons, but our confidence in the effect was low due to inconsistency between studies and because the confidence intervals (CI) included significant benefit of either treatment (odds ratio (OR) 1.05, 95%CI 0.50 to 2.18; 1753 participants; 3 studies); three more people per 1000 might have an exacerbation on LAMA, but the CIs ranged from 29 fewer to 61 more. Imprecision was also an issue for serious adverse events and exacerbations requiring hospital admission, rated low (serious adverse events) and very low quality (exacerbations requiring hospital admission), because there were so few events in the analyses. People taking LAMA scored slightly worse on two scales measuring quality of life (Asthma Quality of Life Questionnaire; AQLQ) and asthma control (Asthma Control Questionnaire; ACQ); the evidence was rated high quality but the effects were small and unlikely to be clinically significant (AQLQ: mean difference (MD) -0.12, 95% CI -0.18 to -0.05; 1745 participants; 1745; 4 studies; ACQ: MD 0.06, 95% CI 0.00 to 0.13; 1483 participants; 3 studies). There was some evidence to support small benefits of LAMA over LABA on lung function, including on our pre-specified preferred measure trough forced expiratory volume in one second (FEV₁) (MD 0.05 L, 95% CI 0.01 to 0.09; 1745 participants, 4 studies). However, the effects on other measures varied, and it is not clear whether the magnitude of the differences were clinically significant. More people had adverse events on LAMA but the difference with LABA was not statistically significant.

AUTHORS' CONCLUSIONS: Direct evidence of LAMA versus LABA as add-on therapy is currently limited to studies of less than six months comparing tiotropium (Respimat) to salmeterol, and we do not know how they compare in terms of exacerbations and serious adverse events. There was moderate quality evidence that LAMAs show small benefits over LABA on some measures of lung function, and high quality evidence that LABAs are slightly better for quality of life, but the differences were all small. Given the much larger evidence base for LABA versus placebo for people whose asthma is not well controlled on ICS, the current evidence is not strong enough to say that LAMA can be substituted for LABA as add-on therapy. The results of this review, alongside pending results from related reviews assessing the use of LAMA in other clinical scenarios, will help to define the role of these drugs in asthma and it is important that they be updated as results from ongoing and planned trials emerge.

Antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) añadidos a los corticoides inhalados (ICS) versus adición de agonistas beta2 de acción larga (LABA) en adultos con asma (revisión)

ANTECEDENTES: el control deficiente del asma y las exacerbaciones prevenibles repercuten significativamente en la asistencia sanitaria, de manera que a menudo se necesitan fármacos adicionales, visitas en el servicio de Urgencias o ingresos hospitalarios. Los agonistas β_2 de acción prolongada (*long acting beta agonists* [LABA]) son el tratamiento complementario de elección en pacientes adultos con asma y síntomas que no se controlan bien con los corticosteroides inhalados (ICS-Inhaled Corticosteroids); sin embargo, existen problemas importantes de seguridad con estos fármacos en el asma. Se ha confirmado que los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (*Long-acting muscarinic antagonists* [LAMA]) son efectivos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y actualmente se consideran como un tratamiento complementario alternativo para los pacientes con asma no controlada.

OBJETIVOS: evaluar la eficacia y la seguridad de la adición de un LAMA a los CSI en comparación con la adición de un LABA en adultos con asma no controlada de forma adecuada con ICS solos.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA: se realizaron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group [CAGR]) desde su inicio hasta abril de 2015 y no se impusieron restricciones en el idioma de publicación. Se realizaron búsquedas en otras bases de datos para obtener estudios no publicados, incluyendo ClinicalTrials.gov, el portal de ensayos de la Organización Mundial de la Salud, listas de referencias de estudios primarios, revisiones existentes y registros de ensayos de fabricantes. La búsqueda más reciente se realizó en abril 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: se buscaron ensayos clínicos de diseño paralelo y cruzado que asignaron al azar a adultos con asma no controlada de forma adecuada con ICS solo, añadiendo LABA o LAMA durante al menos 12 semanas.

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS: dos autores de la revisión, de forma independiente, examinaron las búsquedas electrónicas y adicionales y extrajeron los datos de los informes de los estudios. Se utilizó el *software* Covidence para realizar por duplicado la revisión, la extracción de las características del estudio y los datos numéricos y las clasificaciones del riesgo de sesgo. Los resultados primarios predeterminados fueron las exacerbaciones que requirieron corticosteroides orales (OCS), la calidad de vida y los eventos adversos graves.

RESULTADOS PRINCIPALES: se incluyeron 8 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, aunque 4 estudios doble ciego con doble simulación (*double dummy*) con alrededor de 2.000 pacientes dominaron los análisis. Estos 4 ensayos tuvieron una duración de entre 14 y 24 semanas. Todos compararon tiotropio con salmeterol como tratamiento añadido a las dosis medias del ICS. Los estudios que informaron de exacerbaciones que requirieron OCS no mostraron diferencias entre los dos tratamientos complementarios, aunque la confianza en el efecto fue baja debido a la inconsistencia entre los estudios y a que los intervalos de confianza (IC) incluyeron un efecto beneficioso significativo de cualquier tratamiento (*odds ratio* [OR] 1,05; IC del 95 %: 0,50 a 2,18; 1.753 participantes; 3 estudios); 3 pacientes más por 1.000 podrían tener una exacerbación al recibir LAMA, aunque los IC variaron de 29 menos a 61 más. La falta de precisión también fue un problema en el análisis de los acontecimientos adversos y las exacerbaciones graves que requirieron ingreso hospitalario, que se calificaron como de calidad baja (acontecimientos adversos graves) y muy baja (exacerbaciones que requirieron ingreso hospitalario), debido a que hubo muy pocos acontecimientos en los análisis. Los pacientes que recibieron LAMA tuvieron puntuaciones ligeramente peores en las medidas de calidad de vida (Asthma Quality of Life Questionnaire; AQLQ) y del control del asma (Asthma Control Questionnaire; ACQ); las pruebas se calificaron como de alta calidad, aunque los efectos fueron pequeños y fue poco probable que fueran clínicamente significativos (AQLQ: diferencia de medias [DM] -0,12; IC del 95 %: -0,18 a -0,05; 1.745 participantes; 4 estudios; ACQ: DM 0,06; IC del 95 %: 0,00 a 0,13; 1483 participantes; 3 estudios). Hubo algunas pruebas para apoyar pequeños efectos beneficiosos de los LAMA sobre los LABA en la función pulmonar, incluida la medida del FEV₁ mínimo (DM 0,05 l; IC del 95 %: 0,01 a 0,09; 1.745 participantes, 4 estudios). Sin embargo, los efectos sobre otras medidas variaron y no está claro si la magnitud de las diferencias fue clínicamente significativa. Se observaron más pacientes con acontecimientos adversos al recibir LAMA, aunque la diferencia con los que presentaron los que utilizaron LABA no fue estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES: las pruebas directas de LAMA vs. LABA como tratamiento complementario al tratamiento con ICS están actualmente limitadas a estudios de menos de seis meses que compararon tiotropio con salmeterol respecto a exacerbaciones y acontecimientos adversos graves. Hubo pruebas de calidad moderada de que los LAMA muestran efectos

beneficiosos pequeños sobre los LABA en algunas medidas de función pulmonar y pruebas de alta calidad de que los LABA son ligeramente mejores para la calidad de vida, aunque todas las diferencias fueron pequeñas. Debido al mayor número de participantes en estudios que compararon LAMA vs. placebo en pacientes con asma no controlada de forma adecuada con ICS, las pruebas actuales no son suficientemente sólidas para establecer que los LAMA pueden ser sustituidos por LABA como tratamiento complementario de los ICS. Los resultados de esta revisión, junto con los resultados pendientes de revisiones relacionadas que evalúan la administración de LAMA en otros escenarios clínicos, ayudarán a definir la función de estos fármacos en el asma, estimándose de gran interés la actualización de los análisis a medida que surjan los resultados de los ensayos en curso.

Comentario del autor (Dr. Miguel Ángel Lobo Álvarez)

El uso de broncodilatadores antimuscarínicos de corta y rápida acción no está tan extendido entre los pacientes asmáticos como entre los pacientes con EPOC. Tal vez sea por ello que, cuando se han incorporado los broncodilatadores antimuscarínicos de acción prolongada al arsenal terapéutico de los pacientes con EPOC, lo han hecho de un modo más rápido en el tratamiento de la EPOC que en el del asma.

Por otro lado, existe aún cierta controversia sobre el perfil de seguridad de los LABA en el tratamiento de los pacientes asmáticos. No obstante, hoy se considera seguro el empleo de estos fármacos en combinación con los corticoides inhalados.

La presente revisión pretende averiguar si la combinación de LAMA con corticoides inhalados es tan segura como la más conocida combinación de LABA con corticoides inhalados en adultos asmáticos sintomáticos.

En esta revisión se encontraron estudios de calidad (doble ciego con doble *dummy*) que englobaron un número suficiente de participantes (alrededor de 2.000). El punto débil de los estudios fue su duración (14 a 24 semanas), lo que limita alguna de las conclusiones.

De este modo, se observaron pocas diferencias entre los dos tipos de tratamientos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la calidad de vida. Estas diferencias fueron favorables a los LABA pero su magnitud fue muy pequeña, fuera de lo que se puede considerar clínicamente significativo. Por el contrario, también se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto de la función pulmonar, esta vez a favor de los LAMA, pero igualmente sin relevancia clínica.

Las agudizaciones que requirieron corticoides sistémicos y los acontecimientos adversos fueron poco frecuentes y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

En definitiva, después de realizar esta revisión no se puede argumentar ni a favor ni en contra del uso de una combinación u otra (corticoides inhalados + LABA/LAMA). Es necesario, por tanto, estudios con un número suficiente de participantes y con una duración de al menos seis meses que comparen ambas combinaciones, utilizando como variables de estudio al menos la función pulmonar, la calidad de vida, los síntomas de asma, las agudizaciones, los ingresos hospitalarios y los efectos adversos del tratamiento.