Evidencias en Pediatría

Artículo Valorado Críticamente

La utilización de salmeterol asociada a corticoides inhalados no parece aumentar la incidencia de episodios graves relacionados con el asma

Alvaro Gimeno Diaz de Atauri. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).
Correo electrónico: agimenodatauri@gmail.com
Mª Paz González Rodríguez. Centro de Salud Barrio del Pilar. Area 5. Madrid (España).
Correo electrónico: paz.gonzalez@ctv.es

Términos clave en inglés: asthma: drug therapy; adrenal cortex hormones: therapeutic use; adrenergic beta-agonists: therapeutic use

Términos clave en español: asma: tratamiento; corticosteroides: uso terapéutico; beta-agonistas adrenérgicos: uso terapéutico

Fecha de recepción: 28 de octubre
Fecha de aceptación: 5 de noviembre

Fecha de publicación: 1 de diciembre de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 82 doi: vol4/2008_numero_4/2008_vol4_numero4.16.htm

Cómo citar este artículo

Gimeno Díaz de Atauri A, González Rodríguez MP. La utilización de salmeterol asociada a corticoides inhalados no parece aumentar la incidencia de episodios graves relacionados con el asma. Evid Pediatr. 2008; 4: 82

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm

Este artículo está disponible en:http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_4/2008_vol4_numero4.16.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

La utilización de salmeterol asociada a corticoides inhalados no parece aumentar la incidencia de episodios graves relacionados con el asma

Alvaro Gimeno Diaz de Atauri. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).
Correo electrónico: agimenodatauri@gmail.com
Mª Paz González Rodríguez. Centro de Salud Barrio del Pilar. Area 5. Madrid (España).
Correo electrónico: paz.gonzalez@ctv.es

Referencia bibliográfica: Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, et al. Meta-analysis: Effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. Ann Intern Med. 2008;149:33-42.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: el uso de salmeterol asociado a los corticoides inhalados no aumenta el riesgo de hospitalización atribuible a asma y reduce el riesgo de exacerbaciones graves con respecto al tratamiento con corticoides inhalados solos. No hay diferencias entre los dos grupos en cuanto a intubaciones ni muertes atribuibles a asma.

Comentario de los revisores: las guías de práctica clínica recomiendan la utilización de β-agonistas de acción prolongada (ABAP) en asociación con los corticoides inhalados en el manejo del asma. Se han publicado trabajos describiendo un aumento de la mortalidad con su utilización. Los resultados de este estudio apuntan a que la morbimortalidad relacionada con el asma no se incrementa, aunque se trata de un estudio con limitaciones. Se están llevando a cabo nuevos estudios en los que se compara la incidencia de efectos adversos en los pacientes que reciben salmeterol asociado con corticoides inhalados frente a los que reciben únicamente estos, que serán de utilidad para conocer si su uso produce un incremento de los episodios graves relacionados con el asma.

Palabras clave: asma: tratamiento; corticosteroides: uso terapéutico; beta-agonistas adrenérgicos: uso terapéutico

ABSTRACT

Authors´ conclusions: salmeterol combined with inhaled corticosteroids decreases the risk for severe exacerbations, does not seem to alter the risk for asthma-related hospitalizations, and may not alter the risk for asthma-related deaths or intubations compared with inhaled corticosteroids alone.

Reviewers´ commentary: long acting beta-agonists (LABA) are recommended by clinical guidelines in association with inhaled corticosteroids as a third step for management of asthma. An increased risk of life-threatening and fatal asthma attacks has been described in relation with its use. In this study, despite their methodological limitations, no increase in the morbidity or mortality related to asthma has been found in people treated with LABA and inhaled corticosteroids. There are studies in course comparing the adverse events in asthmatic patients in treatment with salmeterol and inhaled corticosteroids versus patients only treated with inhaled corticosteroids. There will be interesting to provide information about the real relationship between the salmeterol and asthma-related serious adverse events.

Keywords: asthma: drug therapy; adrenal cortex hormones: therapeutic use; adrenergic beta-agonists: therapeutic use

Resumen estructurado:

Objetivo: comparar la incidencia de episodios graves relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muertes y exacerbaciones graves) entre los pacientes tratados con corticoides inhalados (CI) asociados a salmeterol (S) y los tratados con CI únicamente.

Diseño: metanálisis.

Emplazamiento: se recogieron todos los estudios incluidos en el registro de ensayos clínicos de GlaxoSmighKline (GSK) (http://ctr.gsk.co.uk.eslcome.asp) acerca de los medicamentos: propionato de fluticasona/salmeterol (Advair®), salmeterol (Serevent®) y propionato de fluticasona (Flovent®). Se realizó tambien la búsqueda en MEDLINE, EMBASE, CINAHL y Cochrane Database of Systematic Review (periodo 1983-2007), con los términos: salmeterol, agonistas-β, agonistas-β de larga duración, corticoides inhalados, propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona, dipropionato de beclometasona, aleatorizado, ensayo clínico controlado, asma, Adavir y Seretide. Se buscaron las referencias de las revisiones publicadas.

Selección de estudios: ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble-ciego con diseño en paralelo, sin limitación idiomática, en los que se comparara el uso de CI solos frente a CI asociados a S (50mcg/12 horas) en pacientes asmáticos. Se identificaron 1.218 estudios de los que 73 cumplieron los criterios de inclusión.

Extracción de datos: dos revisores evaluaron de forma independiente los estudios financiados por GSK y un tercero los no financiados. Se recogieron los datos relacionados con eventos graves (hospitalización, intubación o muerte) y se enviaron a tres médicos que los revisaron de forma independiente y sin conocer el fármaco adjudicado a cada paciente, para establecer cuáles de estos eventos eran o no atribuibles al asma. Las discrepancias se resolvieron por consenso entre los

tres.

Resultados principales: se incluyeron 66 estudios con un total de 20.966 pacientes (10.400 recibieron CI con S y 10.566 sólo CI) con una media de duración de 12 semanas (intervalo: 1-52 semanas). Se excluyeron siete estudios no financiados por GSK, por no tener acceso a la descripción individualizada de los efectos adversos. Abandonaron el tratamiento el 14% de pacientes que recibieron tratamiento combinado frente a un 17% de los que fueron tratados con CI. No se encontraron diferencias en ninguno de los eventos graves relacionados con el asma: en las hospitalizaciones la diferencia de riesgo atribuible (DR) a CI/S frente a CI solos, fue de 0.0002 con un intervalo de confianza del 95% (IC95%): -0,0019 a 0,0023 (p:0,84); intubaciones (un solo caso en el grupo de terapia combinada); muertes (seis en cada grupo de tratamiento). En 24 estudios realizados en Estados Unidos con 7.549 participantes la DR de exacerbaciones graves fue de -0.025 [IC 95%: -0,036 a -0,014] (p<0,001) sin que hubiera diferencias entre la utilización de dispositivos combinados o separados.

Conclusión: el S asociado a CI no aumenta el riesgo de hospitalización atribuible a asma y reduce el riesgo de exacerbaciones graves con respecto al tratamiento CI solos. No hay diferencias entre los dos grupos en cuanto a intubaciones ni muertes atribuibles a asma.

Conflicto de intereses: todos los autores tienen alguna relación económica con el laboratorio GSK. El primer firmante, tiene además conexión con otras casas farmacéuticas (Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Altana, Pfizer, Sanofi-Aventis, Almirall, Schering-Plough, Lilly).

Fuente de financiación: GSK ha financiado la mayor parte de los ensayos clínicos analizados así como todo el proceso de este metanálisis.

Comentario crítico:

Justificación: el asma afecta a 300 millones de personas en todo el mundo, siendo la prevalencia en nuestro país del 6%. Las guías recomiendan el uso de medicación antinflamatoria en los pacientes con asma persistente, principalmente los CI. Si no se consigue el control, en los mayores de cuatro años se pueden añadir β-agonistas de acción prolongada (ABAP)[1]. Se han publicado estudios que sugieren un posible aumento del riesgo de hospitalizaciones y de muertes atribuibles al asma en adultos tratados con ABAP[2,3], aunque este aumento parece que no se produce si se asocian con CI. Dada la frecuencia de uso de estos fármacos, resulta de gran interés una revisión de conjunto que valore su seguridad.

Validez o rigor científico: la pregunta clínica está claramente definida aunque en ella se incluyen sólo las muertes y efectos adversos por asma y no las muertes en general, lo que puede dificultar la interpretación de la mortalidad real. No se analizó la validez de los estudios incluidos, aunque los autores refieren que los ensayos de GSK cumplen los estándares de calidad. No se realizó búsqueda en la literatura no publicada ni se desarrollaron otras estrategias para investigar sesgos de publicación. Se debe tener en cuenta también a la hora de interpretar los datos, que la mayor parte de los estudios seleccionados tenían como objetivo valorar cambios en la función pulmonar y no la aparición de eventos graves. Los estudios se combinaron para realizar el análisis estadístico; sin embargo, los resultados no se pueden generalizar debido a que no se dispone de información acerca de cómo se seleccionaron los pacientes en los estudios individuales. En los resultados referidos a las tasas de hospitalización, la estimación combinada mediante un modelo de efectos fijos, la odds ratio global es 1,07 (IC 95% 0,66 a 1,73) lo que orienta a un mayor riesgo de hospitalizaciones (desde una disminución del 34% a un aumento del 73%). En los resultados referidos a las crisis de asma graves que precisaron corticoides sistémicos únicamente se incluyen 24 estudios realizados en Estados Unidos que son aquellos en los que figuraba información acerca de este evento. Los autores no aportan datos sobre este parámetro en los 42 estudios restantes.

Interés o pertinencia clínica: varios estudios han demostrado que los ABAP reducen el número de crisis, la necesidad de corticoides orales y la utilización de broncodilatadores de acción corta[4]. En una revisión de la Cochrane[5], en la que se valoran los efectos adversos graves y las muertes por cualquier causa comparando pacientes tratados con S frente a los tratados con placebo, se ha descrito un aumento de efectos adversos graves en los primeros. Aunque en el grupo de pacientes que recibían S asociado a CI, el número de muertes era menor, no se puede asegurar que los CI eviten los riesgos asociados a la utilización del S de forma continuada. Debido al pequeño número de niños incluidos en los estudios, en este grupo los resultados no son concluyentes. Los resultados del estudio analizado coinciden con los de un metanálisis reciente[6]. En ninguno de los dos se ha encontrado un incremento de los episodios graves relacionados con asma en los pacientes tratados con ABAP asociados a CI. Sin embargo, los resultados deben ser interpretados con precaución debido a las limitaciones descritas. En la actualidad hay una revisión sistemática de la Cochrane en fase de protocolo que analiza la utilización de S asociada con CI y su efecto en la mortalidad y efectos adversos graves.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la utilización de S asociado a CI en el tercer escalón del manejo del asma parece segura, aunque sería importante confirmar este hecho con un ensayo clínico que compare la presencia de efectos adversos graves relacionados con el asma en pacientes tratados con CI más placebo con respecto a otro grupo tratado con CI más S. Sería también interesante conocer si estos resultados son aplicables en niños y si son válidos para otros broncodilatadores de larga duración como el formoterol.

Bibliografía:

1.- O'Byrne P, Bateman ED, Bousquet J, Clark T, Ohta K, Paggiaro P, et al. Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2007.

2.- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest. 2006; 129: 15-26.

3.- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. Ann Intern Med. 2006; 144: 904-12.

4.- Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X et al. Agonistas beta2 de acción prolongada versus placebo además de corticosteroides inhalados para niños y adultos con asma crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

5.- Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. The Cochrane Database of Syst Rev. 2008; 16: CD006363

6.- Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Lesniak W, Brozek J et al. The safety of long acting beta agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178: 1009-16.