
Comparación de los antileucotrienos con los corticoides inhalados en el manejo del asma recurrente y/o crónica.

Colaboración Cochrane.

Introducción

En el asma, es característica la infiltración de las vías aéreas bronquiales con eosinófilos y neutrófilos con producción de mediadores inflamatorios. Los cisteínil leucotrienos, producidos por la 5-lipoxygenasa en la vía del metabolismo del ácido araquidónico, pueden ser los mediadores inflamatorios más potentes. Estos mediadores estimulan la producción de secreciones en la vía aérea, producen permeabilidad microvascular y favorecen la migración de eosinófilos a la vía aérea; así, se cree que los leucotrienos juegan un gran papel como mediadores en la broncoconstricción y los cambios inflamatorios fundamentales en la fisiopatología del asma.

El contenido completo de esta revisión puede consultarse en el CD 2001, issue 2. CD1 de 2 de la Cochrane Library.

El resumen y traducción para la revista Pap ha sido realizado con permiso de la Colaboración Cochrane por la Dra. N. Lobato Gómez.

Actualmente todos los recientes consensos de asma favorecen el uso de un tratamiento agresivo de la inflamación de la vía aérea. Aunque algunas drogas, como ketotifeno, cromoglicato sódico y nedocromil sódico tienen propiedades antiinflamatorias, los glucocorticoides inhalados son la piedra angular en el tratamiento del asma por su eficacia, tolerancia, y rápido inicio de acción.

La administración prolongada de glucocorticoides inhalados se considera segura, a no ser que la dosis diaria necesaria para el control de síntomas permanezca alta durante largos períodos de tiempo. En estas condiciones, pueden verse efectos adversos como disminución del crecimiento en niños, supresión del eje adrenal y osteopenia.

Los antileucotrienos son un nuevo tipo de droga antiinflamatoria que puede tener importantes efectos ahorra-dores de corticoides. Estas drogas in-

terfieren tanto en la producción de leucotrienos (inhibidores de la 5-lipoxygenasa) como con los receptores de los leucotrienos (antagonistas de los receptores de los leucotrienos). Los antileucotrienos tienen la ventaja de ser administrados oralmente en una o dos dosis al día, y lo que es más importante, parecen estar libres de los efectos adversos sobre el crecimiento, mineralización ósea y sobre el eje adrenal asociados a la terapia con corticoides a largo plazo.

Se sabe que los antileucotrienos pueden usarse como tratamiento de primera línea en el manejo del asma leve-moderado. El número de ensayos con ellos va aumentando. Es necesaria una revisión sistemática para resumir la evidencia acumulada de la seguridad y eficacia de este tipo de droga como agente de primera línea.

Objetivos

- a) Comparar la seguridad y eficacia de los antileucotrienos en tratamiento oral diario con las de los corticoides inhalados en el tratamiento de niños y adultos con asma crónico.
- b) Determinar la dosis mínima de mantenimiento de corticoides en aerosol equivalente en efectos al tratamiento con antileucotrienos.

c) Determinar si la magnitud del efecto de los antileucotrienos es influida por factores como la severidad de la enfermedad, la edad y sexo del paciente, los desencadenantes del asma (polen o alergenos perennes, aspirina, virus, ejercicio, etc.).

Criterios de selección de estudios para esta revisión

a) Tipos de estudios: Se admitieron estudios randomizados, controlados, realizados en adultos o en niños, en los que se comparaban los antagonistas de los leucotrienos con los corticoides inhalados. Se realizaron análisis de sensibilidad basados en la calidad de randomización, ocultamiento de asignación, valoración doble ciego de los resultados y descripción de los abandonos y casos perdidos.

b) Tipos de participantes: Niños de 2 a 17 años y adultos con asma crónico.

c) Tipos de intervención: La intervención consistió en pautar un antileucotrieno en dosis diaria oral, mientras la intervención control fue pautar cualquier tipo de glucocorticoide en aerosol. La intervención debió ser de más de 30 días de duración. No se permitió la administración de otra medicación antiinflamatoria o antiasmática salvo la de rescate, es decir los agonistas beta2

de acción corta y ciclos cortos de esteroides orales.

d) Tipos de medida de resultados:

El resultado principal fue el número de exacerbaciones que precisaron corticoides sistémicos.

Resultados secundarios fueron: (1) Otros resultados clínicos que reflejaban la severidad de las exacerbaciones de asma, como visitas a urgencias e ingresos hospitalarios; (2) resultados clínicos o fisiológicos que reflejaban el control del asma crónico (como el cambio en la puntuación de los síntomas, medida del estado funcional y/o calidad de vida, uso de beta2 agonistas y pruebas de función pulmonar); (3) efectos adversos clínicos o bioquímicos (como elevación de las enzimas hepáticas) y (4) tasas de abandono del tratamiento. Se excluyeron los ensayos que sólo reflejaron el cumplimiento sin datos de resultados.

En los estudios diseñados para definir la dosis mínima de corticosteroides necesaria para controlar el asma, y en los que el control conseguido fue similar al conseguido con antileucotrienos, reportamos la dosis media efectiva de corticosteroides. Esta dosis debe ser considerada como de efecto equivalente al de los antileucotrienos.

Estrategia de búsqueda para identificación de estudios

El registro del grupo Cochrane de Vías Aéreas fue investigado buscando los siguientes términos: (leucotrieno* o anti-leucotrieno* o antagonista de leucotrieno* o lukast*) y [esteroides inhalados*, beclometasona*, fluticasona*, budesonida*, triamcinolona*].

Se hizo una búsqueda avanzada en el registro de estudios controlados de Cochrane, usando la estrategia anterior. Cada resumen fue clasificado como: (1) randomizado controlado, (2) claramente no randomizado controlado o (3) poco claro. Se obtuvo el texto completo de todas las referencias clasificadas como randomizado controlado, claramente o potencialmente relevantes. Posteriormente se revisaron todas las referencias de los RC clasificados, para encontrar citas potencialmente interesantes.

En tercer lugar, se contactó con las centrales internacionales de las compañías farmacéuticas productoras de antileucotrienos, pidiéndoles otros estudios, publicados o no, financiados por estas compañías u otras subsidiarias, para incluir sus resultados en nuestra revisión. Finalmente, se contactó con colegas o investigadores en el campo del asma pediátrico, para identificar estudios potencialmente relevantes.

Métodos de revisión

Calidad metodológica

La calidad metodológica se valoró por una puntuación de 5 puntos propuesta por Jaddad y cols. (Jaddad, 1995). Este instrumento evalúa la calidad de aleatorización, doble ciego, y pérdidas / abandono del tratamiento. Esta evaluación de la calidad se hizo por dos investigadores independientes, a quienes se enmascaró los datos (nombre de la publicación, autores, instituciones, etc.). Esta valoración ciega demostró ser muy fiable.

Los desacuerdos fueron negociados por consenso.

Recogida de datos

Los datos fueron recogidos independientemente por los revisores, sin contacto entre ellos, y los desacuerdos fueron negociados por consenso. Se contactó con un autor de cada uno de los ensayos para verificar la fidelidad de los datos extraídos.

Descripción de los estudios

Diez estudios en total cumplieron los criterios de esta revisión. De estos, dos estaban publicados con texto completo, cinco en abstract, y tres estaban disponibles como posters.

Diseño

Seis ensayos eran randomizados. En dos ensayos, la primera fase del estudio parecía ser randomizada y controlada con placebo, seguida de una fase no ciega, a la que los pacientes se adherían voluntariamente o no. Dos ensayos no describían el método de asignación. En siete ensayos se usó el diseño de dos grupos paralelos, que posiblemente también fue utilizado en los tres ensayos restantes.

Participantes

Ocho ensayos estudiaron adultos, dos ensayos incluían niños; nueve de los ensayos estaban enfocados a asma leve-moderada, definida como con un $FEV1 > 50\%$ del previsto; los desencadenantes del asma no se especificaron en ningún estudio; nueve ensayos estaban enfocados al asma crónico sintomático, en tanto que el restante ensayo no describía el tipo de asma. No se pudo hacer análisis de subgrupo en género, severidad, desencadenantes del asma, o tipo de asma.

Duración de la intervención

Tres ensayos tuvieron un período de intervención de 12 semanas, en otros tres el período de intervención fue de 6 semanas, un ensayo tuvo una intervención de 4 semanas, y otros tres tuvieron períodos de intervención más largos.

Las drogas de intervención fueron: montelukast 5 mg/24h (N=1), montelukast 10 mg/24h (N=6), pranlukast 300mg/12h (N=1), pranlukast 450 mg/12h (N=1), zafirlukast 20 mg/12h (N=2), zafirlukast 80 mg/12 h (N=1). El ensayo con montelukast 5 mg/12h y uno de los dos ensayos de zafirlukast 20 mg/12h fueron pediátricos.

El tipo y dosis de corticoide inhalado (intervención control) fueron: beclometasona dipropionato (BDP) 400 mcg (N=7), fluticasona propionato 176 mcg (N=2), budesonida 200 mcg /12h (N=1). Preparación de corticoides variada con una dosis media de 252 mcg (N=1).

Disminución de la dosis de corticosteroides: ninguno de los estudios disminuyó la dosis a la mínima efectiva. Así pues, en ausencia del diseño de estudio ideal, no se pudo encontrar la dosis-equivalencia de antileucotrienos y corticoides inhalados.

Co-intervención: En ningún estudio se utilizaron otras drogas adicionales que no fueran beta2 agonistas de rescate y corticoides orales.

Resultados

Cuando fue posible, se midieron los resultados a las 6 y 12 semanas.

El resultado principal, el número de pacientes que precisaron esteroides sis-

témicos por reagudizaciones, estaba documentado en la mayoría de los estudios, aunque la contribución de algunos estudios a este resultado fue dificultada por datos incompletos o uso de otras definiciones de reagudización.

Los tests de función pulmonar más frecuentemente descritos fueron volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) (N=10) y el flujo espiratorio pico (PEFR). Otros resultados descritos fueron la puntuación de síntomas (N=5), medidas de calidad de vida (N=6), dosis media diaria de agonistas beta2 (N=8), porcentaje de días sin uso de medicación de rescate (N=4), el número de pacientes con reagudizaciones que precisaron visitar la urgencia (N=2), y los ingresos hospitalarios (N=2).

Calidad metodológica

Cuatro ensayos tenían una calidad reportada alta (≥ 4) según la puntuación de Jadad, de 5 puntos: 2/2 ensayos publicados a texto completo y 2/5 ensayos publicados como abstracts. La metodología de los restantes 5 ensayos está pendiente de confirmación.

Doble ciego: La mayoría de los ensayos eran doble ciego (N=7). Sin embargo, 3 ensayos fueron total o parcialmente estudios "no ciegos".

La tasa de abandono varió entre el 8% y el 23%. El número de abandonos no fue especificado en 7 de los 10 ensayos.

Resultados.

Exacerbaciones que requieren esteroides sistémicos

Tres ensayos contribuyeron con datos completos al resultado principal: el número de pacientes que tuvieron reagudizaciones tratadas con esteroides sistémicos. No hubo diferencia en los ensayos entre antileucotrienos y esteroides inhalados durante el período de intervención, que duró entre 12 semanas y 8 meses, aunque se observó una desviación a favor de los esteroides, luego la equivalencia entre antileucotrienos y corticosteroides no se puede asumir.

Tipo de antileucotrienos

No se encontró diferencia significativa entre montelukast y pranlukast. En contraste, el ensayo que comparaba zafirlukast con fluticasona (176 mcg/día) (financiado por el fabricante de fluticasona) favoreció significativamente a los corticoides inhalados.

Dosis de corticoides inhalados

No se encontró ninguna diferencia al examinar las dosis de corticoides inhalados en dosis equivalente de beclometa-

sona. Sin embargo, había pocas posibilidades de detectar tendencias por el bajo número de ensayos.

Edad de los pacientes

De los cuatro ensayos que daban este dato, sólo uno era pediátrico, con niños de 6 a 14 años, y daba un resultado equívoco, y otro incluía una proporción indefinida de adolescentes ≥ 12 años y adultos. Excluyendo el ensayo pediátrico, se vio una desviación no significativa a favor de los corticoides inhalados.

Calidad metodológica

Excluyendo los tres ensayos de baja calidad (puntuación de Jaddad <4), el ensayo restante de Johnson 1999 favoreció a los corticoides inhalados. Al excluir dos ensayos que no eran doble ciego durante la segunda fase de tratamiento también quedaron favorecidos los corticoides inhalados.

Duración de la intervención

La duración de la intervención influyó en aquellos pacientes que requirieron corticoides sistémicos, aunque no se pudo distinguir esto del efecto del doble-ciego, ya que los ensayos más largos no eran doble-ciego en su segunda fase. Los tres ensayos en que la intervención fue de 12 semanas favorecieron clara-

mente los esteroides inhalados, mientras los dos ensayos no ciegos que hicieron intervenciones más largas mostraron datos equívocos.

Fuente de financiación

Los tres ensayos financiados por fabricantes de antileucotrienos dieron resultados equívocos, comparado con el único ensayo financiado por fabricantes de corticoides inhalados, que favoreció ligeramente a los corticoides.

Estado de la publicación

Los dos trabajos publicados a texto completo no detallaban por separado las exacerbaciones de asma que requirieron esteroides sistémicos, por lo que no pueden contribuir a estos resultados hasta que los autores den estos datos.

Severidad del asma

No se hicieron análisis de sensibilidad de la severidad del asma porque cuatro ensayos incluyeron homogéneamente asmáticos leves a moderados.

Otros resultados que reflejaron la severidad del asma

Dos ensayos aportaron datos sobre el número de pacientes con reagudizaciones que precisaron acudir a urgencias.

No se registró ningún ingreso en ninguno de los trabajos, luego el riesgo relativo de ingreso fue inapreciable.

Resultados que reflejaron el control del asma

No se hizo el análisis conjunto de los resultados medidos a las seis semanas, como función pulmonar, puntuación de síntomas, despertares nocturnos, y uso de beta2 agonistas, debido a una incompleta recogida de datos.

Entre los tres ensayos que aportaron datos completos sobre el cambio de la FEV1 basal a las 12 semanas, se observó una pequeña pero significativa diferencia de grupo, a favor de los corticoides inhalados

Estos mismos tres ensayos aportaron datos al cambio en el PEFR matutino, revelando una diferencia moderada que favorecía a los corticoides inhalados.

También se observó una diferencia de grupo a favor de los corticoides inhalados en los siguientes resultados recogidos a las 12 semanas en los siguientes: puntuación de síntomas, despertares nocturnos, uso diario de beta2 agonistas, calidad de vida.

Otros dos ensayos aportaron datos sobre la elevación de eosinófilos séricos. No hubo diferencia de grupo a las

12 semanas. No se registró ninguna otra medida de la inflamación de la vía aérea.

Efectos adversos y abandonos

No hubo diferencia de grupos en el número de pacientes que sufrieron "algún efecto adverso, elevación de enzimas hepáticas, cefaleas, y náuseas. Sólo hubo heterogeneidad en las cefaleas, pero desapareció al excluir el ensayo pediátrico, financiado por un fabricante de antileucotrienos.

El tratamiento con antileucotrienos se asoció con un aumento de abandonos de tratamiento en general sin evidencia de heterogeneidad.

Uniendo los cuatro ensayos que registraban abandonos del tratamiento por mal control del asma, no se encontró diferencia de grupos pero con alguna heterogeneidad. Después de hacer un análisis de sensibilidad del sesgo de publicación, al excluir los dos ensayos no publicados apareció un pequeño efecto favoreciendo a los corticoides inhalados (menos abandonos en el grupo de beclometasona), y desapareció la heterogeneidad entre ensayos. Cuando el único ensayo con baja puntuación de Jaddad (puntuación <4) se excluyó del análisis, no varió la heterogeneidad.

Sumario de análisis

Discusión

Se intentó probar la hipótesis de que en sujetos sintomáticos con asma crónico leve a moderado, los antileucotrienos orales son comparables a 250-400 mcg/día de equivalente de beclometasona inhalada para controlar el número de exacerbaciones de asma que requieren tratamiento con corticoides sistémicos. Esta comparación no cumplió los criterios de equivalencia previamente establecidos. Incluso había una ligera desviación no significativa a favor de los corticoides inhalados. Se apreció una fuerte influencia de los sponsorizadores, la duración de la intervención y la calidad metodológica en este resultado, aunque el efecto individual de estos sesgos no se pudo apreciar.

Los resultados secundarios para los que disponíamos de datos favorecieron el uso de corticoides sobre los antileucotrienos. Los corticoides inhalados fueron más efectivos en mejorar la espirometría (FEV1 y PEFR) y la calidad de vida, así como en reducir síntomas, despertares nocturnos y uso de beta2 de rescate. Todos los ensayos que contribuyeron a los resultados secundarios fueron de alta calidad metodológica incluyendo el doble-ciego, sin evidencia de sesgo de publicación o de financiación. Los resultados se obtu-

vieron usando diferentes antileucotrienos, pero dosis similares de corticoides inhalados (beclometasona 400 mcg/día y fluticasona 176 mcg/día).

Aunque la tasa de efectos adversos generales y específicos parecía similar en ambos grupos, el uso de antileucotrienos se asoció a un riesgo mayor de abandonos debido a los efectos adversos. Posiblemente efectos adversos distintos de los registrados de rutina influyeron en el aumento de abandonos. Este fenómeno no pudo ser atribuido al uso de dosis más altas de antileucotrienos en los ensayos iniciales, puesto que estos ensayos sólo utilizaron las dosis estándar de 10 mg/día para Montelukast y 20 mg/12h para Zafirlukast. El riesgo aumentado de "abandonos generales" combinado con los abandonos por efectos adversos y los debidos a mal control del asma fue significativamente mayor en los grupos tratados con antileucotrienos.

Los resultados de esta revisión corresponden en su mayoría a adultos con asma leve-moderado, basalmente sintomáticos, con una media de FEV1 del 65-73% del previsto. Habría que ser cautos en generalizar estos resultados a los niños, puesto que el único ensayo pediátrico contribuyó con pocos datos a los resultados secundarios.

La robustez de los resultados del estudio es limitada por el pequeño número de ensayos incluidos que aportaron datos a cada resultado. La evidencia derivada de los ensayos no publicados está poco representada en esta revisión. Cuando dispongamos de más datos disponibles de publicaciones a texto completo, y cuando los autores aporten datos adicionales, estas conclusiones preliminares pueden verse enormemente modificadas.

Conclusiones de los revisores.

Implicaciones para la práctica

Debido al pequeño número de ensayos que aportan datos a esta revisión, las siguientes conclusiones deben ser interpretadas con cautela, y pueden cambiar al incorporar nuevos datos.

En la prevención de las reagudizaciones de asma que requieren tratamiento con esteroides sistémicos, los antagonistas de leucotrienos parecen comparables a los corticoides inhalados en dosis equivalentes a 250-400 mcg/día de beclometasona en asmáticos leves-moderados sintomáticos.

Los corticoides inhalados parecen ser más efectivos para mejorar la función pulmonar, la calidad de vida, y en reducir síntomas, despertares nocturnos y uso de beta2-agonistas de rescate.

Una posible fuente de preocupación es la mayor tasa de abandonos de tratamiento en el grupo tratado con antileucotrienos.

Implicaciones para la investigación

La mejor manera de probar la dosis- equivalencia de los antileucotrienos es diseñar ensayos donde los corticoides inhalados se reduzcan a la dosis mínima efectiva.

Los futuros ensayos deberían intentar seguir las siguientes características de diseño:

- doble ciego, randomización verdadera, registro completo de los abandonos y pérdidas con la intención de analizarlos.

- grupo paralelo.
- asmáticos leves y moderados (estudios separados para niños y adultos).
- corticoides inhalados reducidos a la dosis mínima efectiva.
- período de intervención mínimo de ≥ 24 semanas.
- registro completo de datos continuos y dicotómicos.
- registro específico de las exacerbaciones que requieren esteroides sistémicos.
- documentación sistemática de los efectos adversos.
- comparación de los diferentes antileucotrienos (inhibidores de la síntesis o antagonistas de los receptores).

