

# Club de Revista

Luisa Fernanda Ortiz Velásquez

Residente segundo año Pediatría

Olga Morales - Pediatra Neumóloga

Universidad de Antioquia

2020



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

1 8 0 3

JAMA | **Original Investigation**

# Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting $\beta$ -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma

## A Systematic Review and Meta-analysis

Diana M. Sobieraj, PharmD; Erin R. Weeda, PharmD; Elaine Nguyen, PharmD, MPH; Craig I. Coleman, PharmD; C. Michael White, PharmD; Stephen C. Lazarus, MD; Kathryn V. Blake, PharmD; Jason E. Lang, MD, MPH; William L. Baker, PharmD

# Introducción

Entre los pacientes con asma persistente que permanecen controlados de manera sub-óptima con el uso de corticoesteroides inhalados, las guías de EE. UU. sugieren un enfoque gradual para modificar la terapia que incluye aumentar la dosis de corticosteroides inhalados o agregar terapias complementarias.

Los agonistas  $\beta$  de larga acción inhalados (LABA) son la terapia complementaria preferida para pacientes con asma de 12 años o más y se consideran uno de varios tratamientos complementarios potenciales para pacientes de 5 a 11 años.

# Introducción

Dado el rápido inicio de acción de los LABA con el formoterol, se ha planteado la hipótesis de que el uso combinado de corticosteroides inhalados y formoterol, según sea necesario, en lugar de SABA proporcionaría un rápido alivio de los síntomas y también proporcionaría esteroides desde el curso del deterioro de los síntomas, por lo que se controlaría el asma de manera efectiva, disminuyendo síntomas y riesgo de exacerbación.

# Introducción

El uso de una combinación de corticosteroides inhalados e inhalador de LABA como controlador y terapia de alivio rápido es una estrategia que se ha denominado terapia de inhalador único o terapia de mantenimiento y de alivio única (**SMART**) y se recomienda para el manejo del asma según las pautas internacionales.

# Introducción

El objetivo de esta revisión fue *identificar y analizar sistemáticamente los datos de los ensayos que compararon el uso de SMART entre pacientes con asma persistente versus corticosteroides inhalados con o sin un LABA utilizado como terapia de control y SABA como terapia de alivio en pacientes de 5 años o más.*

# Pregunta

¿Cuál es la eficacia asociada con el uso de corticosteroides inhalados y  $\beta$ -agonistas de acción prolongada (LABA) juntos como el controlador y la terapia de alivio rápido denominados mantenimiento único y terapia de alivio (SMART) en pacientes con asma persistente?

**P** Pacientes de 5 años o más con asma persistente.

**I** Terapia SMART.

**C** Corticosteroides inhalados solos o corticosteroides inhalados con LABA como terapia de control y SABA para la terapia de alivio.

**O**

- ❖ Exacerbaciones del asma.
- ❖ Mortalidad por cualquier causa o asma específica.
- ❖ Espirometría reportada como pico, canal o área bajo la curva.
- ❖ Volumen espiratorio forzado en el primer segundo de vencimiento (VEF1).
- ❖ Capacidad vital forzada (CVF).
- ❖ Relación de VEF1/CVF.
- ❖ Control del asma evaluado por la prueba de control del asma o el cuestionario de control del asma de 5 ítems (ACQ-5).
- ❖ Calidad de vida relacionada con el asma evaluada por el Cuestionario de Calidad de Vida del Asma.
- ❖ Uso de la atención médica.

# Método

Se desarrolló y siguió un protocolo estándar:

## **Systematic Review of Intermittent Inhaled Corticosteroids and of Long acting Muscarinic Antagonists for Asthma.**

Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica.

Este artículo representa 1 de las 6 preguntas de investigación planteadas en el protocolo.

### **Key Question 1c**

What is the comparative effectiveness of ICS with LABA used as both controller and quick relief therapy compared to ICS with or without LABA used as controller therapy in patients 5 years of age and older with persistent asthma?



# Método

- MEDLINE a través de OVID (incluidas las citas en proceso y otras no indexadas).
- EMBASE.
- Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados.
- Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas a través de OVID.
- Las búsquedas en la base de datos bibliográficos se complementaron con el seguimiento de citas de publicaciones relevantes.
- Las búsquedas adicionales incluyeron ClinicalTrials.gov y la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS para estudios en curso y los que se completaron con los resultados informados.

# Criterios de Inclusión

- ❖ Estudios que evaluaron pacientes de 5 años o más con asma persistente y compararon SMART versus corticosteroides inhalados solos o corticosteroides inhalados con LABA como terapia de control y SABA para la terapia de alivio.
- ❖ Ensayos clínicos aleatorios (RTCs) (diseño paralelo o cruzado), estudios observacionales prospectivos o retrospectivos de cohorte y estudios de casos y controles.
  - Se incluyeron ensayos cruzados si los resultados medidos después del primer período de tratamiento estaban disponibles y si el período de tratamiento fue de un mínimo de 6 semanas para los corticoesteroides inhalados y 4 semanas para el LABA.
- ❖ No hubo restricciones en el idioma o fecha de publicación.

# Criterios de Exclusión

- ❖ Estudios de comparación de SMART frente a los corticosteroides inhalados con o sin un LABA en menor dosis de corticosteroides inhalados.
- ❖ Estudio que no evaluarán los resultados de interés.
- ❖ Estudios no realizados en humanos.
- ❖ Estudios con cita duplicada.

# Método

- ❖ Cuatro investigadores independientes seleccionaron títulos y resúmenes para determinar si la cita cumplía con los criterios de elegibilidad.
- ❖ La revisión de la publicación a texto completo ocurrió cuando 2 de los revisores acordaron que una cita cumplía con los criterios de elegibilidad.
- ❖ Los desacuerdos se resolvieron mediante consenso en consulta con un tercer revisor.

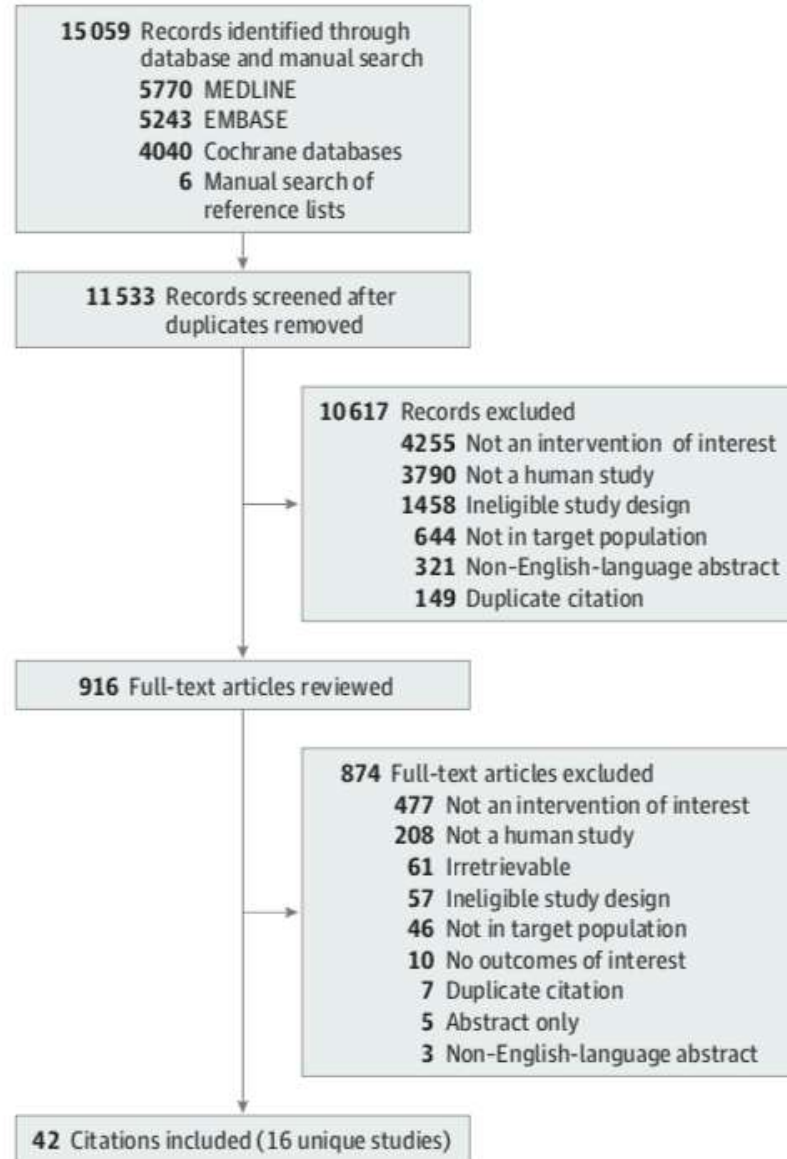
# Método

- ❖ Un investigador resumió los datos en formularios de recolección estandarizados y creó tablas para la evidencia y resultados, se verificó por un segundo investigador.
- ❖ Para los ensayos cruzados, los datos del período 1 se resumieron cuando estaban disponibles; de lo contrario, se estableció contacto con los autores para obtener los resultados del período 1.
- ❖ Dos revisores independientes evaluaron el riesgo de sesgo mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para RCTs.
- ❖ Dos investigadores clasificaron de forma independiente cada dominio como bajo, incierto o con alto riesgo de sesgo.

# Método

- ❖ Los estudios se clasificaron de la siguiente manera según el comparador estudiado y en cada caso incluyeron un SABA:
  - Corticosteroides inhalados solo como terapia de control.
  - Corticosteroides inhalados y LABA como terapia de control.
- ❖ Este artículo informa sobre los resultados de SMART frente a los corticosteroides inhalados con o sin un LABA en la misma o mayor dosis de corticosteroides inhalados.

Figure 1. Flow Diagram of Literature Search



# Resultados

- Cuarenta y dos citas representan 16 RTCs (N = 22748 pacientes), de los cuales evaluaron SMART como una terapia de combinación con budesonida y formoterol en un inhalador de polvo seco.
- Para la comparación de SMART con otras terapias:
  - 4 RTCs evaluaron los corticosteroides inhalados solos como terapia de control.
  - 14 RTCs evaluaron los corticosteroides inhalados y la terapia de control con LABA.

*Todos los estudios incluyeron SABA como terapia de alivio para pacientes de 5 años o más con asma persistente e informaron un resultado de interés.*



Table 1. Summary of Findings and Strength of Evidence in Studies Comparing SMART vs Inhaled Corticosteroids With or Without a LABA as Controller Therapy Among Patients Aged 12 Years or Older (n = 22 524)<sup>a</sup>

Outcome	Included Studies <sup>b</sup>	SMART Group		Control Group <sup>d</sup>		Absolute Risk Difference (95% CI), % <sup>e</sup>	Effect Size (95% CI)	Strength of Evidence <sup>f</sup>
		No. of Patients	Outcome <sup>c</sup>	No. of Patients	Outcome <sup>c</sup>			
<b>SMART vs Same Dose of Inhaled Corticosteroids Alone as Controller Therapy</b>								
Asthma exacerbations: required use of systemic corticosteroids, hospitalization, or ED visit	21	947	137	943	212	-8.1 (-11.5 to -4.5)	RR, 0.64 (0.53 to 0.78)	Moderate
Death								
All cause	21	947	1	943	2	-0.1 (-0.7 to 0.4)	OR, 0.51 (0.05 to 4.92)	Insufficient
Specific to asthma	21	947	0	943	0	No events occurred		Insufficient
Spirometry: FEV <sub>1</sub> , L	21	947	2.54 (NR)	943	2.44 (NR)		MD, 0.10 (0.07 to 0.13)	Moderate
Health care use: rescue medication, puffs/d	22	355	1.04 (NR)	342	1.48 (NR)		MD, -0.34 (-0.51 to -0.17)	Low
<b>SMART vs Higher Dose of Inhaled Corticosteroids as Controller</b>								
Asthma exacerbations: required use of systemic corticosteroids, hospitalization, or ED visit	20	925	148	909	245	-11.0 (-14.8 to -7.2)	RR, 0.59 (0.49 to 0.71)	Low
<b>SMART vs Same Dose of Inhaled Corticosteroids and LABA as Controller Therapy</b>								
Asthma exacerbations								
Required use of systemic corticosteroids, hospitalization, or ED visit	23-27	4226	263	4257	385	-6.4 (-10.2 to -2.6)	RR, 0.68 (0.58 to 0.80)	High
Mild	24-26	3008	2166	3029	2328	-4.6 (-15.9 to 6.6)	RR, 0.94 (0.81 to 1.09)	Moderate
Death								
All cause	23-25, 27	3374	2	3408	5	-0.1 (-0.2 to 0.1)	OR, 0.43 (0.04 to 4.49)	Moderate
Specific to asthma	23-25, 27	3374	0	3408	0	No events occurred		Insufficient
Asthma control								
Asthma Control Test score <sup>g</sup>	30	32	6.9 (1.93)	31	0.6 (2.61)		MD, 6.30 (5.15 to 7.45)	Insufficient
5-Item Asthma Control Questionnaire <sup>h</sup>								
Score	24, 25, 28	2177	NA	2198	NA		MD, -0.16 (-0.39 to 0.06)	Low
Patient response <sup>i</sup>	24	1049	587	1042	511	6.9 (2.6 to 11.2)	RR, 1.14 (1.05 to 1.24)	Moderate
Spirometry								
FEV <sub>1</sub> , L	24-27, 30	2177	NA	3215	NA		MD, 0.04 (0 to 0.09)	Low
FEV <sub>1</sub> , % predicted	27	133	5.5 (17.0)	141	3.7 (21.3)		MD, 1.8 (-2.8 to 6.4)	Moderate
FVC, L	28	15	7.6 (7.4)	15	5.7 (9.1)		MD, 1.9 (-4.3 to 8.1)	Low
FVC, % predicted	28	852	0.11 (0.6)	849	0.12 (0.6)		MD, -0.01 (-0.07 to 0.04)	Low
Health care use								
Rescue medication, puffs/d	24-26	3014	NA	3032	NA		MD, -0.16 (-0.45 to 0.14)	Low

(continued)

Table 1. Summary of Findings and Strength of Evidence in Studies Comparing SMART vs Inhaled Corticosteroids With or Without a LABA as Controller Therapy Among Patients Aged 12 Years or Older (n = 22 524)<sup>a</sup> (continued)

Outcome	Included Studies <sup>b</sup>	SMART Group		Control Group <sup>d</sup>		Absolute Risk Difference (95% CI), % <sup>e</sup>	Effect Size (95% CI)	Strength of Evidence <sup>f</sup>
		No. of Patients	Outcome <sup>c</sup>	No. of Patients	Outcome <sup>c</sup>			
<b>SMART vs Higher Dose of Inhaled Corticosteroids and LABA as Controller Therapy</b>								
<b>Asthma exacerbations</b>								
Required use of systemic corticosteroids, hospitalization, or ED visit	<sup>12,13</sup>	2254	202	3371	394	-2.8 (-5.2 to -0.3)	RR, 0.77 (0.60 to 0.98)	High
Mild	Comparison 1 <sup>12,13</sup>	1103	674	1099	687	-1.4 (-5.5 to 2.7)	RR, 0.97 (0.91 to 1.04)	Moderate
	Comparison 2 <sup>12,13</sup>	1103	674	1119	660	0.2 (-2.0 to 6.2)	RR, 1.04 (0.97 to 1.11)	
<b>Death</b>								
All cause	<sup>12-14</sup>	2321	3	3436	1	0.1 (0 to 0.2)	OR, 5.19 (0.32 to 85.45)	Moderate
Specific to asthma	<sup>12-14</sup>	2321	0	3436	0	No events occurred		Insufficient
<b>Asthma control: 5-item Asthma Control Questionnaire score<sup>h</sup></b>								
	<sup>12</sup>	1144	1.84 (NR)	1145	1.89 (NR)		MD, -0.02 (-0.07 to 0.04)	High
	Comparison 1 <sup>12,13</sup>	1068	NR	1060	NR		MD, -0.02 (-0.08 to 0.05)	
	Comparison 2 <sup>12,13</sup>	1068	NR	1074	NR		MD, 0.03 (-0.03 to 0.09)	
<b>Spirometry: FEV<sub>1</sub>, L</b>								
	Comparison 1 <sup>12,13</sup>	1103	2.69 (NR)	1103	2.66 (NR)		MD, 0.01 (-0.03 to 0.04)	Moderate
	Comparison 2 <sup>12,13</sup>	1103	2.69 (NR)	1103	2.67 (NR)		MD, 0.01 (-0.03 to 0.04)	
<b>Quality of life: Asthma Quality of Life Questionnaire score<sup>i</sup></b>								
	Comparison 1 <sup>12,13</sup>	1103	NR	1103	NR		MD, 0.01 (-0.07 to 0.08)	Moderate
	Comparison 2 <sup>12,13</sup>	1103	NR	1103	NR		MD, -0.02 (-0.09 to 0.06)	
<b>Health care use: rescue medication, puffs/d</b>								
	<sup>12</sup>	1144	0.95 (NR)	1145	1.01 (NR)		MD, -0.04 (-0.12 to 0.04)	High
	Comparison 1 <sup>12,13</sup>	1068	1.02 (NR)	1119	1.05 (NR)		MD, -0.03 (-0.12 to 0.06)	
	Comparison 2 <sup>12,13</sup>	1068	1.02 (NR)	1099	0.96 (NR)		MD, 0.07 (-0.02 to 0.16)	

Abbreviations: ED, emergency department; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the first second of expiration; FVC, forced vital capacity; LABA, long-acting β-agonist; MD, mean difference; NA, not available; NR, not reported; OR, odds ratio; RR, risk ratio; SMART, single maintenance and reliever therapy.

<sup>a</sup> The mean age of patients was 42 years and 14 634 (65%) were female.

<sup>b</sup> Meta-analyses were performed when 3 or more studies reported on the same outcome. When data were available for 2 or fewer studies, the results from each study are individually shown. Thus, the groups are treated as a separate comparison with individual results shown.

<sup>c</sup> Outcome data are expressed as mean (SD) or No. of patients with an event. The mean outcome values represent the mean change from baseline for each study group. The mean difference represents the between-group difference in change from baseline.

<sup>d</sup> The control group used a short-acting β-agonist as the reliever therapy.

<sup>e</sup> Indicates between-group risk (SMART group minus control group).

<sup>f</sup> Based on domains of risk of bias, consistency, directness, precision, and publication bias. Additional information

appears in eAppendix 2 in the Supplement. Some rows do not have an evidence rating because ratings were given for each outcome as a whole rather than for the individual studies.

<sup>g</sup> Patient self-administered tool for assessing overall asthma control; range, 5 (worse) to 25 (better control). The minimally important difference is a 3-point change.<sup>26</sup>

<sup>h</sup> Patient self-administered tool for assessing overall asthma control; range, 0 (worse) to 6 (better control). The minimally important difference is a 0.5-point change.<sup>26</sup>

<sup>i</sup> Defined as an improved score by at least 0.5 points.

<sup>j</sup> SMART vs combination budesonide and formoterol.<sup>12</sup>

<sup>k</sup> SMART vs combination fluticasone and salmeterol.<sup>13</sup>

<sup>l</sup> Patient self-administered tool for assessing asthma-specific quality of life, range, 1 (severe impairment) to 7 (no impairment). The minimally important difference is a 0.5-point change.<sup>27,28</sup>

Table 2. Summary of Findings and Strength of Evidence in Studies Comparing SMART vs Inhaled Corticosteroids With or Without a LABA as Controller Therapy Among Patients Aged 4 to 11 Years (n = 341)<sup>a</sup>

Outcome	Included Studies	SMART Group		Control Group <sup>b</sup>		Absolute Risk Difference (95% CI), % <sup>c</sup>	Risk Ratio (95% CI)	Strength of Evidence <sup>d</sup>
		No. of Patients	No. With Event	No. of Patients	No. With Event			
<b>SMART vs Higher Dose of Inhaled Corticosteroids as Controller Therapy</b>								
Asthma exacerbations								
Required use of systemic corticosteroids, hospitalization, ED visit, increase in inhaled corticosteroids or other asthma medication, or having PEF < 70%	<sup>11</sup>	118	17	106	28	-12.0 (-22.5 to -1.5)	0.55 (0.32 to 0.94)	Low
Required use of systemic corticosteroids, hospitalization, ED visit, or increase in inhaled corticosteroid or other asthma medication	<sup>11</sup>	118	10	106	21	-11.3 (-20.7 to -2.2)	0.43 (0.21 to 0.87)	Low
Mild	<sup>11</sup>	118	74	106	77	-9.9 (-21.7 to 2.4)	0.86 (0.72 to 1.04)	Low
<b>SMART vs Same Dose of Inhaled Corticosteroids and LABA as Controller Therapy</b>								
Asthma exacerbations								
Required use of systemic corticosteroids, hospitalization, ED visit, increase in inhaled corticosteroids or other asthma medication, or having PEF < 70%	<sup>11</sup>	118	17	117	44	-23.2 (-33.6 to -12.1)	0.38 (0.23 to 0.63)	Low
Required use of systemic corticosteroids, hospitalization, ED visit, or increase in inhaled corticosteroid or other asthma medication	<sup>11</sup>	118	10	117	36	-22.3 (-31.9 to -12.3)	0.28 (0.14 to 0.53)	Low
Mild	<sup>11</sup>	118	74	117	98	-21.1 (-31.6 to -9.8)	0.75 (0.64 to 0.88)	Low

Abbreviations: ED, emergency department; LABA, long-acting  $\beta$ -agonist; PEF, peak expiratory flow; SMART, single maintenance and reliever therapy.

<sup>a</sup> The median age of patients was 8 (range, 4-11) years and 69 (30%) were female.

<sup>b</sup> The control group used a short-acting  $\beta$ -agonist as the reliever therapy.

<sup>c</sup> Indicates between-group risk (SMART group minus control group).

<sup>d</sup> Based on domains of risk of bias, consistency, directness, precision, and publication bias. Additional information appears in eAppendix 2 in the Supplement.

# Conclusiones

- ❖ El uso de una terapia única de mantenimiento y alivio en comparación con los corticosteroides inhalados como terapia controladora (con o sin un agonista  $\beta$  de acción prolongada) y agonistas  $\beta$  de acción corta como terapia de alivio, se asoció con un menor riesgo de exacerbaciones del asma.
- ❖ La evidencia para pacientes de 4 a 11 años fue limitada.

**GRACIAS**



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

1 8 0 3