

Todos los fármacos inhalados igual de eficaces en reducir exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Milo A Puhan, Lucas M Bachmann, Jos Kleijen, Gerben ter Riet and Lapos G Kessles. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network-meta-analysis. BMC Medicine 2009, 7:2 doi:10.1186/1741-7015-7-2

Pregunta de investigación: En pacientes con EPOC estable ¿cuál es la eficacia comparada de los fármacos inhalados sobre la disminución de exacerbaciones?

Método:

Diseño: Revisión sistemática con network metanálisis (metanálisis en red) de ensayos clínicos randomizados (ECA).

Fuentes de datos: Base de datos: Cochrane de Revisiones Sistemáticas, de Resúmenes de Revisiones sobre Efectos y de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS y webs de agencias reguladoras. Ensayos no publicados y búsquedas de artículos relacionados.

Selección y valoración de artículos: Todos los ECA sin restricción de idioma, más de 4 semanas de duración, que incluyeran pacientes con EPOC estable en tratamiento con beta-agonistas de acción prolongada (BAAL), anticolinérgicos de acción prolongada (ACAL), corticoides inhalados (CI) o combinación BAAL+CI y que valoren disminución de exacerbaciones.

Criterios de inclusión: ECA que midan proporción de pacientes con al menos una exacerbación al año.

Criterios de exclusión: ECA que sólo midan nº medio de exacerbaciones por paciente-año (ya que estos datos incluyen la subjetividad del paciente).

Los datos son extraídos por dos revisores independientemente (tercer revisor en caso de desacuerdo). Dos revisores valoran la calidad metodológica de los ECA (validez interna).

Variables resultado principal: Reducción en nº de exacerbaciones.

Tabla: Odds ratio de que se produzca al menos una exacerbación					Pacientes con FEV ₁ ≤ 40% n= 9434 (BAAL)
	Placebo	BAAL	ACAL	CI	
BAAL	0,77 (0,71-0,84)				
ACAL	0,71 (0,64-0,78)	0,91: (0,81-1,03)			0,83 (0,71-0,98)
CI	0,78 (0,70-0,86)	1,00 (0,90-1,13)	1,10 (0,97-1,23)		0,75 (0,57-1,00)
BAAL + CI	0,72 (0,65-0,80)	0,93 (0,84-1,04)	1,02 (0,90-1,16)	0,93 (0,82-1,05)	0,79 (0,67-0,93)

Resultados: 35 ECA (duración media=25 semanas) con 26.786 pacientes (edad media=64 años) con EPOC (FEV₁ medio=42%) de los cuales el 27% sufrieron al menos 1 exacerbación. La exacerbación se definió en 26 ECA basándose en acontecimiento y en 9 ECA en síntomas. Todos los regímenes redujeron exacerbaciones significativamente comparados con placebo (ver tabla). El tratamiento combinado BAAL+CI no fue más eficaz que BAAL solo ni que ACAL. Sólo si FEV₁ ≤ 40%, ACAL, CI y BAAL+CI reducen significativamente las exacerbaciones comparados con BAAL solo.

Conclusión de los autores: No se encuentran evidencias que un régimen de fármaco inhalado sea más eficaz que otro en la reducción de exacerbaciones. Los CI añadidos a BAAL reducen exacerbaciones solamente en pacientes con EPOC y FEV₁ ≤ 40%.

Fuente de financiación: Swiss National Science Foundation and The Helmut Horten Foundation.

Comentario: Las GPC más evidenciadas y de mayor calidad (1,2) recomiendan (grado de evidencia A) el uso de CI (asociados a BAAL) en aquellos pacientes con FEV₁ ≤ 50% que han presentado al menos dos exacerbaciones al año que han requerido tratamiento con corticoides orales o antibióticos. Se considera una EPOC moderada (estadio II) si FEV₁/FVC < 70% y FEV₁: 80-50% y EPOC grave (estadio III) si el FEV₁: 50%-30%. Este estudio al tener un diseño de metanálisis en red, nos aporta evidencia sobre las comparaciones directas entre los distintos regímenes terapéuticos inhalados, con la limitación que sólo evalúa la reducción en el número de exacerbaciones pero no otros resultados de interés como calidad de vida o mortalidad. Los resultados del metanálisis confirman que la asociación CI +BAAL es eficaz en pacientes con síntomas persistentes y estadio III mientras que en el estadio II el tratamiento de elección puede ser un BAAL o ACAL. En este punto, hay que considerar los últimos datos de seguridad cardiovascular del Tiotropio y muerte respiratoria de los BAAL, procedentes de estudios con limitaciones y que no han sido confirmados posteriormente por estudios de calidad (3 y 4). Por tanto, a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado es necesario considerar los datos de seguridad, posibles efectos adversos, beneficios, respuesta al tratamiento, preferencias del paciente y coste (5). Antes de añadir un CI se debe considerar y discutir con el paciente los recientes hallazgos de riesgo incrementado de neumonía (estudios TORCH, INSPIRE y otros metanálisis), así como riesgo de osteoporosis y otros efectos adversos (candidiasis y disfonía) en dosis altas, por lo que si no hay beneficio se deberían retirar.

MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: Los BAAL siguen siendo el tratamiento de elección en pacientes con síntomas persistentes y estadio II, ya que no hay evidencias suficientes para diferenciarlos de Tiotropio, usándose éste en caso de contraindicación a los BAAL. Los CI se añadirán como tratamiento combinado a los BAAL en estadios graves (FEV₁: 50%-30%) con al menos 2 exacerbaciones al año que requieren corticoides orales o antibiótico.

Bibliografía: 1. GOLD 2009. 2. Guía NICE 2004 3. NEJM 2008;359:1543-54 4. Chest 2008;133:1079-87.5. MeReC Bulletin Volumen 19, nº 4. Abril 2009
Cumple 16 de los 18 criterios QUORUM
Términos Mesh: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD, long-acting β₂-agonist, anticholinergic bronchodilator,

Inhaled corticosteroid, meta-analysis
Autoras: Márquez Ferrando, Manuela; Pérez Pacheco, M^a Dolores Caraballo Camacho, M^a de la O.