



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Resumen de la seguridad del formoterol o salmeterol habitual en adultos con asma: una revisión global de revisiones Cochrane (Revisión)

Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM

Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM.

Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews

(Resumen de la seguridad del formoterol o salmeterol habitual en adultos con asma: una revisión global de revisiones Cochrane).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD010314.

DOI: [10.1002/14651858.CD010314.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010314.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

Resumen de la seguridad del formoterol o salmeterol habitual en adultos con asma: una revisión global de revisiones Cochrane (Revisión)

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Resumen de los resultados]

Resumen de la seguridad del formoterol o salmeterol habitual en adultos con asma: una revisión global de revisiones Cochrane

Christopher J Cates¹, L. Susan Wieland², Marta Oleszczuk³, Kayleigh M Kew¹¹Population Health Research Institute, St George's, University of London, London, UK. ²Center for Evidence-based Medicine, Brown University Public Health Program, Providence, Rhode Island, USA. ³Department of Oncology, University of Alberta, Edmonton, Canada**Dirección de contacto:** Christopher J Cates, Population Health Research Institute, St George's, University of London, Cranmer Terrace, London, SW17 0RE, UK. ccates@sgul.ac.uk.**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Vías Respiratorias.**Estado y fecha de publicación:** Nueva, publicada en el número 2, 2014.**Referencia:** Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews (Resumen de la seguridad del formoterol o salmeterol habitual en adultos con asma: una revisión global de revisiones Cochrane). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD010314. DOI: [10.1002/14651858.CD010314.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010314.pub2).

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Para los adultos con asma que presentan un control deficiente con corticosteroides inhalados (CSI), las guías indican el agregado de un agonista beta₂ de acción prolongada (ABAP). Los ABAP pueden administrarse junto con CSI en un único inhalador (de combinación). La mejoría en el control de los síntomas puede evaluarse en el individuo; sin embargo, el riesgo a largo plazo de ingreso al hospital o de muerte requiere evidencia de ensayos controlados aleatorizados. Los ensayos clínicos registran estos resultados de seguridad como eventos adversos graves (EAG) no mortales y mortales, respectivamente.

Objetivos

Evaluar el riesgo de eventos adversos graves en adultos con asma que reciben tratamiento de mantenimiento con formoterol o salmeterol habitual en comparación con placebo, o cuando se los asigna al azar en combinación con CSI habitual, en comparación con la misma dosis de CSI.

Métodos

Se incluyeron revisiones Cochrane sobre la seguridad del formoterol y el salmeterol habitual a partir de una búsqueda en junio de 2013 en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews). Se realizó una búsqueda de ensayos adicionales en septiembre de 2013 y se incorporaron nuevos datos. Todas las revisiones se evaluaron de forma independiente en cuanto a la inclusión y la calidad (mediante la herramienta AMSTAR). Se extrajeron los datos de cada revisión de ensayos que reclutaron adultos (participantes mayores de 12 ó 18 años de edad).

Se combinaron los resultados de las revisiones sobre el formoterol y el salmeterol para evaluar la seguridad del ABAP habitual dos veces al día como un efecto de clase, como monoterapia versus placebo y como tratamiento de combinación versus la misma dosis de CSI.

No se combinaron los resultados de las comparaciones directas e indirectas del formoterol y el salmeterol, ni se realizó un metanálisis de redes, debido a inquietudes sobre los supuestos en cuanto a la transitividad, que plantearon una amenaza para la validez de las comparaciones indirectas.

Resultados principales

Se identificaron seis revisiones Cochrane actualizadas de alta calidad. De las mismas, cuatro revisiones (89 ensayos con 61 366 adultos) se relacionaban con la seguridad del formoterol o el salmeterol habitual como monoterapia o como tratamiento de combinación. Dos revisiones evaluaron la seguridad a partir de los ensayos en los cuales los adultos fueron asignados al azar al formoterol versus salmeterol.

Resumen de la seguridad del formoterol o salmeterol habitual en adultos con asma: una revisión global de revisiones Cochrane (Revisión)**1**

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

Las mismas incluían tres ensayos con 1116 participantes que recibieron monoterapia (a todos se les prescribió CSI de base) y diez ensayos con 8498 adultos que recibieron tratamiento de combinación. Una búsqueda adicional de ensayos en septiembre de 2013 identificó cinco estudios nuevos incluidos que contribuyeron con datos de 693 adultos con asma tratados con formoterol/fluticasona en combinación en comparación con la misma dosis de fluticasona inhalada, así como de 447 adultos para los cuales la monoterapia con formoterol se comparó con placebo.

Ningún ensayo informó resultados separados en los adolescentes. En términos generales, los riesgos de sesgo para los resultados primarios se evaluaron como bajos.

Muerte por cualquier causa

Ninguna de las revisiones encontró un aumento significativo de la muerte por cualquier causa a partir de las comparaciones directas; sin embargo, ninguna de las revisiones pudo excluir la posibilidad de un aumento del doble de la mortalidad en los adultos con asma que recibieron formoterol o salmeterol habitual (como monoterapia versus placebo o como tratamiento de combinación versus CSI). Los resultados agrupados de la mortalidad a partir de las comparaciones directas fueron los siguientes: monoterapia con formoterol (odds ratio [OR] 4,49; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,24 a 84,80; 13 ensayos, N = 4824), monoterapia con salmeterol (OR 1,33; IC del 95%: 0,85 a 2,08; diez ensayos, N = 29 128), combinación con formoterol (OR 3,56; IC del 95%: 0,79 a 16,03; 25 ensayos, N = 11 271) y combinación con salmeterol (OR 0,90; IC del 95%: 0,31 a 2,6; 35 ensayos, N = 13 447). En cada caso, no se detectó heterogeneidad, y la calidad de la evidencia se consideró moderada. Las diferencias absolutas en la mortalidad fueron muy pequeñas, y se tradujeron en un aumento de siete por 10 000 durante el plazo de 26 semanas con cualquier monoterapia (IC del 95%: 2 menos a 23 más) y de tres por 10 000 durante el plazo de 32 semanas con cualquier tratamiento de combinación (IC del 95%: 3 menos a 17 más).

Se informaron muy pocas muertes en los ensayos del tratamiento de combinación, y los diseños de los ensayos del tratamiento de combinación fueron diferentes de los de los ensayos de la monoterapia. Por lo tanto, no fue posible utilizar la evidencia indirecta para evaluar si el tratamiento de combinación habitual fue más seguro que la monoterapia habitual.

Sólo ocurrió una muerte en los ensayos de la monoterapia que comparaban formoterol versus salmeterol, de manera que la evidencia fue insuficiente para comparar la mortalidad.

Eventos adversos graves no mortales por cualquier causa

La evidencia directa mostró que los eventos adversos graves no mortales aumentaron en los adultos que recibieron monoterapia con salmeterol (OR 1,14; IC del 95%: 1,01 a 1,28; $I^2 = 0\%$, 13 ensayos; N = 30 196), aunque no aumentaron significativamente en ninguna de las otras revisiones: monoterapia con formoterol (OR 1,26; IC del 95%: 0,78 a 2,04; $I^2 = 15\%$, 17 ensayos, N = 5758), combinación con formoterol (OR 0,99; IC del 95%: 0,77 a 1,27; $I^2 = 0\%$, 25 ensayos, N = 11 271) y combinación con salmeterol (OR 1,15; IC del 95%: 0,91 a 1,44; $I^2 = 0\%$, 35 ensayos, N = 13 447). Estos datos representan un aumento absoluto con cualquier monoterapia de 43 por 10 000 durante el plazo de 26 semanas (IC del 95%: 6 más a 85 más) y de 16 por 10 000 durante el plazo de 32 semanas (IC del 95%: 22 menos a 60 más) con cualquier tratamiento de combinación.

Las comparaciones directas del formoterol y el salmeterol no detectaron ninguna diferencia significativa entre los riesgos de todos los eventos no mortales en adultos (como monoterapia o como tratamiento de combinación).

Conclusiones de los autores

La evidencia disponible de las revisiones de los ensayos aleatorizados no puede descartar definitivamente un aumento del riesgo de eventos adversos graves mortales al agregar formoterol o salmeterol habitual a un corticosteroide inhalado (como tratamiento de base o como tratamiento asignado al azar) en adultos o adolescentes con asma.

Se encontró un aumento de los eventos adversos graves no mortales por cualquier causa con la monoterapia con salmeterol, y el mismo aumento no puede descartarse al utilizar formoterol o salmeterol en combinación con un corticosteroide inhalado, aunque los aumentos posibles son pequeños en términos absolutos.

Sin embargo, si se encuentra que el agregado de formoterol o salmeterol a un corticosteroide inhalado mejora el control sintomático, es más seguro administrar formoterol o salmeterol en forma de un inhalador de combinación (como lo recomendado por la Food and Drug Administration [FDA] de los EE.UU.). Lo anterior previene la sustitución del ABAP por un corticosteroide inhalado cuando el control de los síntomas mejora al administrar ABAP.

Se está a la espera de los resultados de tres grandes estudios en curso en adultos y adolescentes; los mismos proporcionarán más información sobre la seguridad del tratamiento de combinación en condiciones menos supervisadas y presentarán los resultados por separado para los adolescentes incluidos.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Resumen de la seguridad del formoterol o salmeterol habitual en adultos con asma

Antecedentes

El asma es un trastorno común que afecta las vías respiratorias. Cuando un paciente con asma entra en contacto con un irritante, los músculos que rodean las paredes de las vías respiratorias se tensan y el recubrimiento de las vías respiratorias se inflama y comienza a hincharse. Esta situación da lugar a los síntomas del asma, que incluyen sibilancias, tos y dificultad para respirar. No se conoce una cura para el asma; sin embargo, hay fármacos que permiten a la mayoría de los pacientes controlar el asma para que puedan continuar con su vida cotidiana.

Los pacientes con asma pueden tener inflamación subyacente en los pulmones, y generalmente se les aconseja un tratamiento con corticosteroides inhalados para combatir esta inflamación. Si todavía se observa un control deficiente del asma, pueden utilizarse fármacos adicionales. Un tipo de medicación adicional son los agonistas beta₂ de acción prolongada, como formoterol y salmeterol, que funcionan al revertir el estrechamiento de las vías respiratorias que ocurre durante un crisis asmática. Estos fármacos mejoran la función pulmonar, los síntomas y la calidad de vida y reducen el número de ataques de asma. Sin embargo, hay inquietudes acerca de la seguridad de los agonistas beta₂ de acción prolongada, en particular, en los pacientes que no reciben corticosteroides al mismo tiempo. Este resumen se preparó para examinar más detenidamente la seguridad de los agonistas beta₂ de acción prolongada, administrados de forma aislada (monoterapia) o en combinación con corticosteroides (tratamiento de combinación), en adultos con asma.

Cómo se realizó el resumen

Se consideraron las revisiones Cochrane anteriores sobre los agonistas beta₂ de acción prolongada y se encontró un total de seis revisiones de alta calidad sobre la seguridad del formoterol o el salmeterol. Estas revisiones incluyen un total de 102 estudios con 70 980 adultos o adolescentes. La búsqueda más reciente de los estudios nuevos a través de todas las revisiones se realizó en septiembre de 2013, y se agregaron los resultados de tres estudios adicionales (1040 participantes); estos datos se han incorporado en el resumen.

Se comparó la monoterapia con formoterol o salmeterol versus placebo, y el tratamiento de combinación con formoterol o salmeterol versus corticosteroides solos. Luego se utilizaron los resultados de estas comparaciones para buscar las diferencias entre la monoterapia y el tratamiento de combinación. También se consideró el formoterol y el salmeterol por separado para observar si uno era más seguro que el otro, ya sea como monoterapia o como tratamiento de combinación. Para cada comparación, primero se consideraron los riesgos de muerte y de eventos adversos graves no mortales por cualquier causa, y luego los riesgos de muerte y de eventos adversos graves no mortales relacionados con el asma.

Lo que se encontró

El riesgo de eventos adversos graves mortales o no mortales fue inferior en general en los ensayos con adultos que recibieron corticosteroides inhalados asignados al azar, aunque no se encontró ninguna diferencia significativa entre la monoterapia y el tratamiento de combinación en cuanto al impacto del tratamiento sobre el riesgo de muerte o de eventos adversos graves.

No se observó ninguna diferencia entre la monoterapia con formoterol y salmeterol en el riesgo de muerte o de eventos adversos graves por cualquier causa ni en el riesgo de muerte o de eventos adversos graves relacionados con el asma. No se observó ninguna diferencia entre el tratamiento de combinación con formoterol y salmeterol en el número de muertes o eventos adversos graves por cualquier causa ni en el riesgo de muerte relacionada con el asma.

No se encontraron diferencias claras entre la seguridad de la monoterapia y la del tratamiento de combinación con agonistas beta₂ de acción prolongada, ni entre la seguridad del formoterol y la del salmeterol. Los cálculos inferiores del riesgo de los tratamientos de combinación apoyan las guías actuales, que aconsejan que los agonistas beta₂ de acción prolongada deben usarse sólo en combinación con esteroides inhalados para los adultos con asma. Esta revisión indica que el tratamiento de combinación probablemente es más seguro que la administración de agonistas beta₂ de acción prolongada solos, aunque no se conoce exactamente cuánto más seguro. Es importante continuar recopilando información sobre la seguridad de los agonistas beta₂ de acción prolongada. Tres grandes ensayos en curso podrían proporcionar más información.