

Resúmenes epistemonikos

Medwave2015;15(Suppl 2):e6224 doi: 10.5867/medwave.2015.6224

¿Uso de dosis altas de corticoides inhalados o adicionar teofilina en pacientes con asma no controlada?

Autores: Patricio Zepeda[1,3], Carmen Rain[1,3], Paola Sepúlveda[2,3]

Filiación:

[1] Programa de Salud Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[3] Proyecto Epistemonikos

E-mail: pasepulveda@med.puc.cl

Citación: Zepeda P, Rain C, Sepúlveda P. What are the effects of hypertonic saline plus furosemide in acute heart failure?. *Medwave* 2015 Ago;15(Suppl 2):e6233 doi: 10.5867/medwave.2015.6233

Fecha de publicación: 27/8/2015

Resumen

En la búsqueda de nuevas terapias para resolver la resistencia a los diuréticos en insuficiencia cardiaca aguda se ha planteado la adición de suero hipertónico. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen nueve estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Se concluye que el suero hipertónico asociado a furosemida probablemente disminuye la mortalidad, estadía y reingreso hospitalario en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada.

Problema

Existen varias estrategias para el manejo de los pacientes con mal control sintomático del asma bronquial. Dentro de las alternativas terapéuticas se encuentran las xantinas, como por ejemplo teofilina, o utilizar dosis altas de corticoides inhalados. La teofilina ejerce su acción sobre la relajación del músculo liso bronquial, y además posee actividad antiinflamatoria y vasodilatadora. Dado que teofilina se asocia a importantes efectos adversos, se deben valorar sus potenciales beneficios en los pacientes que no logran control sintomático con terapia inicial.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Existe incertidumbre sobre si teofilina o el uso de dosis altas de corticoides inhalados logran un mejor control sintomático o reducción de las exacerbaciones en pacientes asmáticos no controlados porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

| | |
|--|--|
| <p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p> | <p>Encontramos una revisión sistemática [1] que incluye cuatro estudios controlados aleatorizados [2],[3],[4],[5].</p> |
| <p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p> | <p>Los cuatro estudios incluyeron pacientes mayores de 18 años que presentaban asma sintomática. Dos estudios incluyeron pacientes con volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1) > 50% [2],[4], un estudio con flujo espiratorio forzado máximo (PEF) > 50% [3] y un estudio no restringió por función pulmonar. En dos de los estudios se especifica que los pacientes incluidos no habían recibido corticoides orales en las tres semanas previas a la intervención [2],[5]. En todos los estudios la terapia de base correspondía a corticoides inhalados en dosis baja más beta agonistas inhalados de acción corta.</p> |
| <p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p> | <p>Todos los estudios constaban al menos de una rama de dosis bajas de corticoides inhalados asociados a uso de teofilina y una rama de corticoides en doble dosis sin teofilina. La dosis de teofilina usada varió entre 200 y 375 mg dos veces al día (dependiendo del peso corporal). Dos estudios reportaron la mediana de niveles plasmáticos de teofilina (8,7 – 10,1) [2],[4]. El aumento de la dosis de corticoides correspondió al doble de la dosis en todos los estudios. En tres de los estudios el corticoide usado basalmente correspondía a beclometasona en dosis de 400-500 µg/día [3],[4],[5] y en un estudio budesonida 400 µg/día [2].</p> |
| <p>Qué tipo de desenlaces midieron</p> | <p>En la revisión sistemática se metanalizó como desenlace el cambio en el PEF matutino, cambio en el PEF vespertino y el VEF1 predicho. Si bien en todos los estudios se reportan scores de síntomas, estos resultados no fueron considerados en la revisión sistemática identificada. No se reporta como desenlace mortalidad, exacerbaciones u hospitalizaciones.</p> |

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la adición de teofilina vía oral comparada con el uso de corticoides inhalados en dosis alta está basada en cuatro estudios aleatorizados que incluyen 318 pacientes. Todos los estudios midieron el desenlace síntomas, cambio en PEF matutino y vespertino y tres estudios midieron el desenlace cambio en el VEF1 predicho [1],[2],[4]. Ningún estudio midió exacerbaciones, hospitalizaciones ni mortalidad.

- Existe incertidumbre sobre si teofilina o el uso de dosis altas de corticoides inhalados logran un mejor control sintomático en pacientes asmáticos no controlados porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No se encontraron estudios que evaluaran el efecto de la teofilina comparada con el aumento de dosis de corticoides inhalados en la mortalidad.
- Los estudios identificados no reportaron efectos adversos.

| Adición de teofilina versus dosis alta de corticoides inhalados en asma mal controlada | | | | |
|--|---|---------------|--------------------------|----------------------------------|
| Pacientes | Adultos con asma sintomática pese a tratamiento con corticoides inhalados y beta agonistas de acción corta a demanda | | | |
| Intervención | Adición de teofilina oral | | | |
| Comparación | Corticoides inhalados en dosis alta | | | |
| Desenlaces | Efecto absoluto* | | Efecto relativo (IC 95%) | Certeza de la evidencia (GRADE) |
| | CON DOSIS ALTA DE CORTICOIDES | CON TEOFILINA | | |
| | Diferencia: pacientes por 1000 | | | |
| Síntomas o exacerbaciones | La única revisión sistemática identificada no analizó los síntomas, aunque los estudios individuales concluyen que no existen diferencias entre las dos alternativas. No hubo diferencias en el PEF vespertino matutino, ni en el cambio en el VEF1 predicho, los cuales pueden interpretarse como evidencia indirecta del efecto sobre este desenlace. | | -- | ⊕○○○ ¹²³⁴ Muy baja |
| Mortalidad | La revisión no menciona efectos adversos | | | No hay estudios |
| Efectos adversos | La revisión no menciona efectos adversos | | | No hay estudios |

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).

*Los riesgos **CON DOSIS ALTAS DE CORTICOIDES** están basados en los riesgos del grupo de comparación en los estudios. El riesgo **CON TEOFILINA** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

1 Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por tratarse de un desenlace sustituto, es decir evidencia muy indirecta del efecto sobre el desenlace crítico para la toma de decisión.
 2 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por la posibilidad de sesgo de publicación, dado que la búsqueda de la revisión sistemática tiene 5 años de antigüedad y podrían existir nuevos estudios.
 3 Se disminuyó la certeza en dos niveles por inconsistencia, ya que el efecto sobre los desenlaces sustitutos en los distintos estudios es altamente heterogéneo.
 4 Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión ya que el intervalo de confianza incluye tanto superioridad como inferioridad de la intervención.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia expuesta en este resumen proviene de pacientes adultos con asma en tratamiento con corticoides inhalatorios y beta agonistas inhalatorios de acción corta a demanda que persisten sintomáticos.
 - La mayoría de los pacientes con estas características reciben en la actualidad beta agonistas de acción larga, por lo que es discutible extrapolar esta evidencia a este grupo.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- La revisión sistemática solo evaluó desenlaces de función pulmonar como medida de efectividad. Dichos desenlaces debe ser considerados como sustitutos de aquellos críticos para la toma de decisión como el control sintomático, las exacerbaciones, hospitalizaciones o mortalidad, que sí nos llevarían a preferir una terapia u otra.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Resulta difícil hacer un análisis riesgo/beneficio sobre el uso de teofilina en asma sintomática dado la muy baja certeza que existe sobre los beneficios. Sin embargo, si el beneficio fuese poco relevante o no existiese, parecería razonable inclinarse por el uso de corticoides inhalatorios en una dosis mayor, dado que existe información acerca de los efectos adversos del uso de teofilina (gastrointestinales, neurológicos y cardiovasculares) que podrían limitar su uso.
-

Consideraciones de recursos

- No hay mayor diferencia en el costo entre teofilina y el uso del doble de dosis de corticoides inhalatorios. Sin embargo, no es posible realizar un balance entre costos y beneficios/riesgos, debido a la muy baja certeza de la evidencia.
-

Factibilidad

- Ambas terapias son de fácil acceso, sin embargo el uso de teofilina debiese ser monitorizado con niveles plasmáticos para permitir su uso seguro, lo que implica mayores dificultades en su aplicación práctica.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- El mensaje clave de este resumen es parcialmente consistente con la conclusión de la revisión sistemática, siendo esta última más optimista respecto a la efectividad de la teofilina en el control sintomático del asma, sin reflexionar acerca de la baja certeza de la evidencia.
 - Las conclusiones de este resumen son concordantes con las guías clínicas disponibles sobre asma [6],[7] que plantean otras alternativas terapéuticas antes de sugerir la adición de teofilina a la terapia, como doblar la dosis de corticoides, agregar beta agonistas de acción larga, uso de antagonistas de receptor de leucotrienos o combinaciones de los anteriores, quedando sugerida la teofilina en escalón 3 o más avanzado.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- Dada la baja certeza de la evidencia, es muy probable que esta información cambie en el futuro si aparecieran nuevos estudios.
 - No existen estudios en curso o nuevos respecto a esta materia, al menos de acuerdo a los registros de la International Controlled Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos. El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta. Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Aumento de dosis de corticoides o agregar teofilina en asma que no responde a tratamiento](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida. Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org). Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Wang Y, Lin K, Wang C, Liao X. Addition of theophylline or increasing the dose of inhaled corticosteroid in

symptomatic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Yonsei Med J.* 2011 Mar;52(2):268-75. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

2. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med.* 1997 Nov 13;337(20):1412-8. | [PubMed](#) |

3. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, Macdonald C, Chung KF, Barnes PJ. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax.* 2000 Oct;55(10):837-41. | [PubMed](#) |

4. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, Leichtl S, Rathgeb F, Keller A, Steinijans VW. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J.* 1997 Dec;10(12):2754-60. | [PubMed](#) |

5. Wang Y, Wang CZ, Lin KX, Qian GS, Zhuo WL, Li SP, et al. Comparison of inhaled corticosteroid combined with theophylline and double-dose inhaled corticosteroid in moderate to severe asthma. *Respirology.* 2005 Mar;10(2):189-95. | [PubMed](#) |

6. Executive Committee GEMA 2009. GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20 Suppl 1:1-59. | [PubMed](#) |

7. GINA. Global strategy for asthma management and prevention 2015. ginasthma.org [on line]. | [Link](#) |

Correspondencia a:
[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.