

Original

Uso crónico de teofilina y mortalidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: un metaanálisis



Nobuyuki Horita^{a,b,*}, Naoki Miyazawa^{a,b}, Ryota Kojima^{a,b}, Miyo Inoue^{a,b}, Yoshiaki Ishigatsubo^a y Takeshi Kaneko^{a,c}

^a Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japón

^b Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital, Yokohama, Japón

^c Respiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japón

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2014

Aceptado el 11 de febrero de 2015

On-line el 21 de noviembre de 2015

Palabras clave:

Enfisema

Muerte

Efectos adversos

Toxicidad de los fármacos

Broncodilatador

R E S U M E N

Antecedentes: Se ha demostrado que la teofilina mejora la función respiratoria y la oxigenación en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, no está suficientemente evaluado el impacto de la teofilina sobre la mortalidad de los pacientes con EPOC.

Método: Dos investigadores buscaron de forma independiente artículos elegibles en 4 bases de datos. Los artículos seleccionados para el presente metaanálisis debían ser artículos de investigación originales que proporcionaran el cociente de riesgos instantáneos (HR) de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con EPOC tratados con teofilina. Se permitió incluir tanto ensayos controlados aleatorizados como estudios observacionales. Después de confirmar que la heterogeneidad no era significativa ($I^2 < 50\%$), para estimar el cociente de riesgos instantáneos del metaanálisis se empleó un modelo fijo con un método de varianza inversa genérica.

Resultados: Se seleccionaron 364 artículos potencialmente elegibles. De los 364 artículos, 259 fueron excluidos basándose en el título y el resumen, y 99 fueron excluidos después de considerar sus textos completos. Finalmente, nuestro análisis incluyó 6 estudios observacionales y ningún ensayo controlado aleatorizado. Un estudio estaba realizado con 2 cohortes. El número de pacientes en cada cohorte varió de 47 a 46.403. La heterogeneidad ($I^2 = 42\%$, $p = 0,11$) y el sesgo de publicación ($r = 0,21$, $p = 0,662$ en la prueba de Begg) no fueron significativos. El metaanálisis del modelo fijo arrojó un cociente de riesgos instantáneos combinado de mortalidad por cualquier causa con teofilina de 1,07 (intervalo de confianza del 95%: 1,2–1,13, $p = 0,003$).

Conclusión: El presente metaanálisis de 7 cohortes observacionales sugiere que la teofilina aumenta ligeramente la mortalidad por cualquier causa de los pacientes con EPOC.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Chronic Use of Theophylline and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis

A B S T R A C T

Background: Theophylline has been shown to improve respiratory function and oxygenation in patients with chronic obstruction pulmonary disease (COPD). However, the impact of theophylline on mortality in COPD patients has not been sufficiently evaluated.

Method: Two investigators independently searched for eligible articles in 4 databases. The eligibility criterion for this meta-analysis was an original research article that provided a hazard ratio for theophylline for all-cause mortality of COPD patients. Both randomized controlled trials and observational studies were accepted. After we confirmed no substantial heterogeneity ($I^2 < 50\%$), the fixed-model method with generic inverse variance was used for meta-analysis to estimate the pooled hazard ratio.

Keywords:

Emphysema

Death

Adverse effect

Drug toxicity

Bronchodilator

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nobuyuki_horita@yahoo.co.jp (N. Horita).

Results: We screened 364 potentially eligible articles. Of the 364 articles, 259 were excluded on the basis of title and abstract, and 99 were excluded after examination of the full text. Our final analysis included 6 observational studies and no randomized controlled trials. One study reported 2 cohorts. The number of patients in each cohort ranged from 47 to 46,403. Heterogeneity ($I^2 = 42\%$, $P = .11$) and publication bias (Begg's test $r = 0.21$, $P = .662$) were not substantial. Fixed-model meta-analysis yielded a pooled hazard ratio for theophylline for all-cause death of 1.07 (95% confidence interval: 1.02–1.13, $P = .003$).

Conclusion: This meta-analysis of 7 observational cohorts suggests that theophylline slightly increases all-cause death in COPD patients.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), actualmente la cuarta causa de muerte en todo el mundo, es una enfermedad sistémica cuya principal característica es la limitación crónica del flujo aéreo. Por lo tanto, es comprensible que los medicamentos broncodilatadores, como la teofilina, los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) y los beta-agonistas de acción prolongada (LABA) se utilicen como medicamentos esenciales para el tratamiento de enfermos con EPOC estable¹. Entre estas 3 subclases de broncodilatadores, los LAMA y los LABA han demostrado ser seguros y eficaces en repetidas ocasiones, tanto en ensayos controlados aleatorizados (ECA) como en estudios observacionales a gran escala¹⁻⁷. Por ello, los LAMA y los LABA se consideran en la actualidad medicamentos de primera línea para la EPOC estable¹. Por otra parte, la eficacia de la teofilina se ha demostrado en muchos estudios observacionales y en ECA de un tamaño relativamente pequeño⁸⁻¹⁸. En general, estos estudios han indicado que la teofilina mejora los resultados de las pruebas de función respiratoria y las gasometrías, y que la teofilina puede afectar al riesgo de exacerbaciones y de efectos colaterales. Aunque a los médicos normalmente les interesa el pronóstico vital del paciente, la variable principal de resultado en los estudios no era la muerte, sino otras variables alternativas como la oxigenación o la función respiratoria, ya que no observamos un número suficiente de muertes durante el período de seguimiento. Sin embargo, estos marcadores indirectos no siempre reflejan la mortalidad de las enfermedades respiratorias con obstrucción del flujo aéreo. Por ejemplo, los beta-agonistas de acción corta mejoran la obstrucción del flujo aéreo, la disnea y la calidad de vida de los pacientes con asma bronquial, pero el uso regular de beta-agonistas de acción corta aumenta el número de muertes por asma bronquial^{19,20}. Por lo tanto, el impacto de la teofilina sobre la mortalidad de los pacientes con EPOC es todavía una cuestión importante que se debe investigar.

Algunos estudios observacionales han explorado el impacto del tratamiento con teofilina sobre la tasa de muerte de pacientes con EPOC²¹⁻²⁶. Sin embargo, existe una considerable variabilidad entre los resultados de estos estudios. La asociación entre la teofilina y el riesgo de mortalidad sigue siendo una cuestión importante para todos los clínicos, ya que la teofilina es un broncodilatador de uso habitual que se ha empleado durante décadas^{1,27}. Por consiguiente, el objetivo de la presente revisión sistemática y metaanálisis es evaluar el impacto de la teofilina sobre la mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC.

Métodos

Búsqueda del estudio

Dada la naturaleza del estudio y el anonimato de los pacientes, no fue necesaria la aprobación del comité de revisión institucional ni la obtención del consentimiento informado de los pacientes.

El criterio de selección para este metaanálisis fue que los trabajos fueran artículos de investigación original que proporcionasen el cociente de riesgos instantáneos (HR) de mortalidad por cualquier causa en pacientes con EPOC tratados con teofilina. Se admitieron tanto ensayos controlados aleatorizados (ECA) como estudios observacionales. Para los estudios observacionales, se prefirió el HR ajustado al no ajustado. La duración del seguimiento debía ser superior a 6 meses. Se eliminaron las duplicaciones de datos.

Dos investigadores buscaron de forma independiente artículos elegibles en las bases de datos MEDLINE, Web of Science, EMBASE y Cochrane a partir de enero de 2014. La fórmula de búsqueda en MEDLINE fue ((«COPD»[title] OR «chronic obstructive pulmonary disease»[title] OR «chronic obstructive airway disease»[title] OR «emphysema»[title] OR «chronic bronchitis»[title] OR «chronic airflow obstruction»[title]) OR ((«COPD» OR «chronic obstructive pulmonary disease» OR «chronic obstructive airway disease» OR «emphysema» OR «chronic bronchitis» OR «chronic airflow obstruction») AND («theophylline» OR «xanthine» OR «theophyllines» OR «xanthines» OR «aminophylline» OR «diprophylline» OR «proxiphylline» OR «diprophylline»))) AND («mortality» OR «prognosis» OR «death» OR «mortalities» OR «prognoses» OR «deaths») AND («hazard ratio» OR «HR» OR «hazard ratios»).

La calidad de los estudios elegibles se evaluó mediante una escala que comprendía 4 subescalas, con un máximo de 2 puntos para cada subescala²⁸. Las subescalas fueron definición de ingreso en la cohorte, definición de la exposición, resultados y evaluación de factores de confusión. Las puntuaciones oscilaron de 0 a 8, donde la puntuación más alta significó mejor calidad²⁸.

Estadística

Se extrajeron los HR de la mortalidad por todas las causas de cada estudio. El HR y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC) debían estar claramente mostrados en el texto, una tabla o una figura en cada uno de los artículos originales. Además, se extrajeron los datos relativos al número de pacientes, la administración concomitante de beta-estimulantes y anticolinérgicos y las covariables ajustadas para el modelo de Cox.

En el metaanálisis se empleó un modelo fijo con el método de la varianza inversa genérica para estimar el valor combinado, después de confirmar que la heterogeneidad no era significativa ($I^2 < 50\%$)²⁹⁻³¹. La heterogeneidad de los estudios originales, se evaluó con: a) la prueba de chi-cuadrado con una zona de rechazo de $p = 0,1$, y b) la prueba estadística de I^2 , donde $I^2 = 0\%$ indica ausencia de heterogeneidad, $I^2 = 25\%$ indica leve heterogeneidad, $I^2 = 50\%$ indica heterogeneidad moderada; $I^2 = 75\%$ indica una fuerte heterogeneidad^{30,31}. El sesgo de publicación se evaluó con un gráfico en embudo y con la prueba de Begg, usando la prueba de correlación de rangos de Spearman con una zona de rechazo de $p = 0,1$ ³². Todos los análisis se realizaron utilizando los programas informáticos Excel Toukei 2012 (SSRI, Tokio, Japón) y

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4202840>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4202840>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)