Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil

MATERIAL METODOLÓGICO

NOTA:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y **su vigencia no ha sido revisada.**

Por este motivo, **se desconoce si sus recomendaciones continúan vigentes**, por lo que deben ser consideradas con precaución y aplicadas teniendo en cuenta **el juicio clínico y las circunstancias individuales de cada paciente.**

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO OSASUN SAILA DEPARTAMENTO DE SALUD

Descripción de la metodología de elaboración empleada en la Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Índice

1.- INTRODUCCIÓN

2.- METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA

3.- FICHAS DE RESPUESTA PARA CADA PREGUNTA CLÍNICA

4.- BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

Anexo I. Listado de preguntas clínicas que se abordan en la GPC sobre asma infantil

Anexo II. Estrategia general de búsqueda de GPC (Junio 2012)

Anexo III. Resultados de la valoración de la calidad de las GPC identificadas (Junio 2012)

Anexo IV. Fichas de elaboración de cada pregunta clínica

Anexo V. Recogida y respuesta a los comentarios de los revisores externos por parte de los autores de la GPC

Anexo VI. Recogida y respuesta a los comentarios de los revisores del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Anexo VII. Búsqueda de indicadores de calidad

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1.- INTRODUCCIÓN

En este documento se hace una descripción metodológica de las etapas y los procedimientos utilizados para elaborar la Guía de Práctica clínica (GPC) sobre asma infantil. Para ello se han utilizado los principios metodológicos del Programa de Guías de Práctica Clínica (GPC) en el Sistema Nacional de Salud, que se encuentran recogidos en el Manual Metodológico de elaboración de GPC de GuíaSalud (1).

En el caso de esta guía, se ha optado por utilizar el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para sintetizar y evaluar la evidencia disponible para cada pregunta clínica, así como para formular las recomendaciones. Los retos metodológicos que se han identificado al aplicar GRADE en la elaboración de esta guía se han descrito en un informe denominado ""*Aplicación del sistema GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil del Programa de guías del SNS*" (2), que estará disponible tanto en la página web de GuíaSalud como de Osteba.

El material donde se presenta de forma detallada la información sobre la estrategia de búsqueda utilizada para responder cada pregunta clínica, así como las tablas de perfil de evidencia GRADE o el proceso para pasar de la evidencia a la recomendación (EtR), se encuentra en el Anexo IV de este documento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2.- METODOLOGÍA

Para elaborar esta guía se decidió utilizar como base la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo del asma del País Vasco (3), publicada en 2005 e incluida en el Catálogo de Guías de GuíaSalud.

2.1 Constitución del grupo elaborador de la Guía

Para la constitución del grupo elaborador de la guía se ha contado con parte de los profesionales de la clínica que participaron en la elaboración de la GPC sobre asma del Servicio Vasco de Salud (Osakidetza) de 2005 (3).

El grupo elaborador de la guía lo han constituido 2 pediatras y 1 enfermera de atención primaria, 2 neumólogos pediatras y 1 enfermera de atención especializada, así como una farmacéutica y un médico de familia, estos últimos expertos en metodología de elaboración de GPC. Asimismo, se ha contado con la participación de dos metodólogas de Osteba para la realización del trabajo técnico (búsquedas bibliográficas, selección, evaluación y síntesis de la evidencia, coordinación del grupo elaborador de la guía y redacción de la misma), y de la ayuda de una gestora de proyectos para la gestión administrativa y la edición de la versión final de la guía.

Todas las personas que forman parte del grupo elaborador han declarado por escrito los posibles conflictos de interés antes del inicio de la elaboración de la guía.

2.2 Selección de preguntas clínicas a responder

El grupo seleccionó 21 preguntas clínicas relacionadas con el asma infantil (ver Anexo I).

2.3 Estrategia metodológica utilizada para responder a las preguntas

Los pasos que se han seguido para poder responder a las preguntas han sido los siguientes:

Formulación de las preguntas en formato PICO

Las preguntas clínicas fueron definidas en formato PICO (Paciente/ Intervención/Comparación/Resultados), y posteriormente se determinaron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios objeto de la búsqueda y el tipo de estudio más apropiado para responder a cada una de ellas.

Definición y valoración de los desenlaces críticos

Siguiendo la metodología GRADE, el grupo elaborador de la guía ha definido de forma previa cuáles son los desenlaces de interés para los niños con asma y ha valorado su importancia en una escala de 1 a 9 (de menos importante a más importante).

Para esta fase también se ha realizado un estudio piloto para conocer cuál es la importancia que les otorgan las madres y padres de niños con asma a estos desenlaces. Los resultados de este estudio se describen en el informe "*Aplicación del sistema GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil del Programa de guías del SNS*", que se encuentra disponible en las páginas web anteriormente citadas.

Horizonte temporal de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, tras el cual su vigencia no ha sido revisada.

Revisión y evaluación de la literatura

Para la búsqueda de la evidencia disponible, se utilizó una estrategia mixta escalonada (4), ya utilizada durante la elaboración de la guía del asma del 2005 (3) y descrita en el manual de actualización de GPC del SNS (5) . Esta estrategia consta de dos fases:
a) Búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) actuales y/o informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) que respondan a las preguntas planteadas y
b) Búsqueda de estudios originales cuando no se hayan encontrado estudios secundarios (GPC o RS) o cuando haya que analizar si se han publicado estudios posteriores a las revisiones o guías identificadas.

Por lo tanto, el tipo de abordaje utilizado depende de la pregunta planteada.

Tipo de abordaje	Situación
Adoptar GPC/Revisión sistemática	Abordado en guías, sin necesidad de actualización, coherencia, recomendación fuerte o Revisión Cochrane actualizada
Elaboración parcial:	
Actualización	La evidencia científica no está suficientemente actualizada (la inclusión de nuevas evidencias puede modificar el contenido o la fuerza de las recomendaciones)
Búsqueda y evaluación crítica abreviada	Abordado parcialmente (aspectos concretos de la preguntas que no están abordados en las guías)
Evaluación crítica	Incongruencias entre guías o entre la evidencia científica y las recomendaciones
Elaborar de novo	No abordado en guías
	Cuestiones novedosas con publicaciones muy recientes
	Abordado pero sólo de forma narrativa o como consenso (frecuente en cuestiones de diagnóstico, historia natural o pronóstico)

* Adaptación de la propuesta para decidir la estrategia a seguir con cada pregunta

La búsqueda de GPC se realizó en la *National Guideline Clearinghouse* (NGC), la *Guideline International Network* (GIN), Tripdatabase, Pubgle, la página web de GuíaSalud. La búsqueda de informes de evaluación y revisiones sistemáticas (RSs) se realizó en las bases de datos dela Cochrane Library, el *Centre for Reviews and Disseminations* (CRD) y en las bases de datos de Medline yEmbase (Ver Anexo II). La búsqueda se completó realizando búsquedas con texto libre en google para cada una de las preguntas.

Cuando ha sido necesario, se ha realizado una búsqueda de estudios originales en las bases de datos de Medline y Embase.
La estrategia específica utilizada para la búsqueda de estudios en cada pregunta se puede consultar de forma individual en la ficha metodológica de cada pregunta, que se incluyen en el Anexo IV.

Las búsquedas se cerraron con fecha de junio de 2013, y durante el desarrollo de la

Hay contenido más actual desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

guía se crearon alertas de tipo RSS (*Really Simple Syndication*) en Embase y Medline para identificar cualquier posible estudio que pudiera ser publicado de forma posterior a la búsqueda inicial realizada y hasta la última versión antes de la publicación de la guía.

Evaluación y síntesis de la evidencia

La calidad de las GPC identificadas fueron evaluadasmediante el instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research &Evaluation)*(6). Tras la evaluación (ver resultados en Anexo III), se seleccionaron las tres GPC de mayor calidad metodológica y en cada pregunta se valora si éstas responden a la misma.

La selección de RS y estudios originales se ha realizado teniendo en cuenta los componentes PICO de cada pregunta y el diseño de estudio necesario para responder a la misma. En cuanto al idioma, se han tenido en cuenta aquellos estudios publicados en inglés, español o francés.

La valoración de la calidad de los estudios se ha realizado con diferentes herramientas, según el tipo de estudio del que se trata (AMSTAR-*Assessment of Multiple Systematic Reviews*(7); "NOS"-*Newcastle-Ottawa Scale* (8); QUADAS II-*QUality Assessment of Diagnostic Accuracy studies* (9)).

Una vez seleccionados los estudios y valorada su calidad, se ha procedido a la síntesis y valoración de la evidencia según el sistema GRADE (10-15).Para ello se han elaborado las tablas de perfil de evidencia GRADE y se ha sintetizado y valorado la evidencia encontrada para cada desenlace de interés, siguiendo las recomendaciones publicadas por el grupo (16-29).

Formulación de las recomendaciones

La elaboración y formulación de las recomendaciones se realizó en sesiones de trabajo con la participación de los miembros del GEG (Grupo Elaborador de la Guía) y profesionales con perfil metodológico.

Para la elaboración de las recomendaciones, se han valorado los siguientes aspectos: Calidad global de la evidencia; Balance entre beneficios y riesgos; Valores y preferencias de los pacientes y costes y recursos. Todo esto se ha realizado dentro del marco estructurado de GRADE para la elaboración de GPC, denominado EtR-de la Evidencia a la Recomendación (30,31).

En relación a los valores y preferencias de los pacientes, se realizó un grupo focal con madres y padres de niños con asma en relación a las preguntas clínicas abordadas en esta guía, que se describe en mayor profundidad en el informe "*Aplicación del sistema GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil del Programa de guías del SNS*" (2), anteriormente citado.

2.4. Revisión externa del contenido de la GPC sobre asma infantil

La revisión externa del contenido de la GPC sobre asma infantil ha sido realizada por las y los expertos de diferentes especialidades y Sociedades Científicas relacionadas con el manejo del asma infantil.
Esta revisión se ha llevado a cabo en dos fases:

1. Revisión externa por pares de las fichas que contienen la información detallada del desarrollo de cada recomendación/pregunta incluida/abordada en la guía
2. Revisión externa de la GPC completa

Para transcurridos más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los cambios de formato, correcciones ortográficas etc señalados por los revisores externos han sido incorporados tanto en las fichas metodológicas de las preguntas como en la GPC completa.
En cuanto a los comentarios que implican cambios mayores, como los relacionados con la redacción de las recomendaciones, éstos han sido discutidos por el grupo elaborador de la guía, y la aceptación o no de dichos cambios, así como la respuesta del grupo, han sido recogidos en un documento Excel, que se incluyen en el Anexo V.

El contenido de la GPC ha sido revisado por la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Los cambios propuestos por los revisores y la respuesta del grupo han sido recogidos en un documento Excel que se incluye en el Anexo VI.

2.5. Diseño de los indicadores para valorar la implementación de la GPC

Para el diseño de los indicadores que podrían ser útiles para evaluar el posible impacto de la implementación de las recomendaciones de la guía, en primer lugar se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed (Ver Anexo VII) y por otro lado se han recogido las referencias bibliográficas sobre estudios de indicadores utilizados en el ámbito del SNS español, proporcionados por los profesionales clínicos miembros del GEG, así como los profesionales expertos colaboradores y revisores externos de esta GPC. De las referencias identificadas y relacionadas con indicadores de calidad del manejo de asma se han seleccionado solo aquellos indicadores directamente relacionados con las recomendaciones recogidas en esta GPC.

3.- FICHAS DE ELABORACIÓN PARA CADA PREGUNTA CLÍNICA

Como se ha comentado anteriormente, para cada una de las preguntas clínicas abordadas en esta guía se ha elaborado una ficha en la que se describe todo el proceso que se ha llevado a cabo desde la definición de la pregunta PICO hasta la formulación de las recomendaciones.

La estructura general de cada una de estas fichas se describe a continuación:

1. *Pregunta clínica en formato PICO*
   Para facilitar la organización de la búsqueda, se define cada componente de la pregunta en formato PICO.

2. *Introducción*
   En este punto se indica la justificación por la que se plantea la pregunta clínica.

3. Estrategia de elaboración seguida
   Aquí se describe si las guías base seleccionadas responden a la pregunta clínica concreta, si existen revisiones sistemáticas al respecto y en su caso, si es necesario realizar búsqueda de estudios individuales.

4. Resumen de la evidencia
   En este apartado se presenta, por un lado, el perfil de evidencia GRADE elaborado para responder a la pregunta y por otro lado, se realiza una descripción de los estudios identificados y utilizados para responder a la pregunta, así como los resultados o la estimación del efecto identificada para cada desenlace de interés, indicando en cada caso y de forma adyacente su calidad.

Documento válido hasta 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. *Paso de la evidencia a la recomendación*
   En este apartado se detallan los juicios realizados sobre cada uno de los factores que hay que tener en cuenta a la hora de formular las recomendaciones, así como la redacción de la recomendación y su justificación.

6. *Anexos*
   En cada ficha se incluyen como anexos la estrategia de búsqueda específica, los forest plot de los desenlaces de interés seleccionados, así como las tablas descriptivas de los estudios individuales e información de costes, cuando procede. En último lugar se incluyen las referencias que se han incluido o tenido en cuenta para responder a la pregunta.

Como se ha comentado anteriormente, el contenido completo de estas fichas se encuentra disponible en el Anexo IV de este documento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la SaludI+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/0I.
2. Ibargoyen-Roteta Nora, Etxeandia-Ikobaltzeta Itziar, Aldasoro-Arias Ane, Callén-Blecua Maite, Elorz-Lambarri J. Javier, Etxeberria-Agirre Arritxu, Galardi-Andonegui Elena, Lizarraga-Azparren Miguel Angel, Rotaeche-del-Campo Rafa, Villar-Alvarez Marian, Zaragoza-Gaynor Gustavo y Carrasco-Gimeno José Miguel. Aplicación del sistema GRADE en la GPC sobre asma infantil del Programa de guías del SNS. Ministerio de Sanidad, Servicos Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco 2014. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Osteba.
3. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005.
4. Etxeberria A, Rotache R, Lekue L, Callén B, Merino M, Villar Mea. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. 2005. Informe nº. Osteba D-05-03.
5. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. 2009.Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2007/02-01.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2010;182(18):E839-42. Pubmed Central PMCID: PMC3001530.
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC medical research methodology. 2007;7:10. Pubmed Central PMCID: PMC1810543.
8. Wells GA, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
9. Whiting PF, W; RA, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. . Annals of Internal Medicine. 2011;155(8):529-36. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25/table/T1
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-26.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group.Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?BMJ. 2008 May 3;336(7651):995-8.
12. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group.Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008 May 17;336(7653):1106-10.

Hasta transcurridos 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no haya sido revisada.

13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008 May 10;336(7652):1049-51.
15. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J; GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ. 2008 Jul 31;337:a744
16. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):380-2.
17. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):383-94.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):395-400.
19. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):401-6.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):407-15.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(12):1277-82.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(12):1283-93.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(12):1294-302.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(12):1303-10.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(12):1311-6.
26. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(2):140-50.
27. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(2):151-7.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(2):158-72.

Fecha límite de vigencia de esta Guía de Práctica Clínica y su versión revisada. Transcurridos 5 años desde la publicación, la GPC habrá sido revisada.

29. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(2):173-83.
30. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(7):719-25.
31. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(7):726-35.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ANEXOS

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ANEXO I.

LISTADO DE PREGUNTAS CLÍNICAS QUE SE ABORDAN EN LA GPC SOBRE ASMA INFANTIL

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

1. La utilización continuada de paracetamol durante el embarazo, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en el niño mayor?
2. La utilización continuada de paracetamol en niños pequeños, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en el niño mayor?
3. En niños con asma y PRICK/RAST positivo a la leche de vaca, ¿el consumo de leche de vaca puede provocar la aparición de síntomas o aumentar su gravedad?

PREDICCIÓN DE ASMA EN EDAD ESCOLAR

4. ¿Cuál es el índice predictivo más apropiado para predecir la evolución a asma en niños menores de 3 años con clínica de sibilancias?
5. ¿La frecuencia de episodios de sibilancias podría servir como índice predictivo de asma persistente en edad escolar?
6. ¿La medición de la FeNO en niños menores de cinco años con sibilancias ayuda a predecir la presencia de asma en edad escolar?

DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

7. ¿Cuál es la utilidad de la medición de la FeNO en niños mayores de cinco años con síntomas dudosos de asma?
8. ¿Cuál es la efectividad de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con glucocorticoides inhalados en niños mayores de 5 años con asma?

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

9. En niños preescolares con episodios de sibilancias/asma, ¿es eficaz el tratamientocon montelukast?
10. En niños mayores de 5 años con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento preventivo con glucocorticoides inhalados versus montelukast?
11. ¿Cuál es la eficacia de los macrólidos en el tratamiento, tanto en reagudizaciones como en prevención, de niños preescolares con asma/sibilancias?
12. ¿Cuál es la efectividad de los diferentes GCI para el tratamiento de mantenimiento de niños con asma?
13. En niños preescolares con episodios de sibilancias recurrentes y sin síntomas entre las crisis, ¿el tratamiento con glucocorticoides inhalados durante los catarros es eficaz para la prevención de exacerbaciones de asma?
14. En niños con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento con glucocorticoides inhalados utilizados de forma intermitente (durante las infecciones virales o de forma estacional) en comparación con el tratamiento continuo?
15. En niños con asma y tratamiento farmacológico, ¿cuándo se recomienda bajar de escalón y con qué estrategia?
16. ¿Cuál es el tratamiento de elección como terapia añadida en niños asmáticos?
17. ¿Cuál es la eficacia de la terapia SMART en niños asmáticos?

Vigente hasta cumplirse 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

INTERVENCIONES EDUCATIVAS

18. ¿Cuál es el mejor plan de acción escrito para niños con asma: el plan basado en síntomas o el plan basado en la medición de pico flujo?
19. ¿Cuál es el papel de las escuelas en la educación y control de los niños con asma?
20. ¿Es eficaz la tutoría entre iguales en adolescentes con asma para mejorar el control de la enfermedad?
21. ¿Es eficaz la intervención educativa en niños con alto riesgo de visita a urgencias o ingreso hospitalario?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ANEXO II.

ESTRATEGIA GENERAL DE BÚSQUEDAS DE GPC(Junio 2012)

National Guideline clearinghouse

#1 asthma

Methods Used to Analyze the Evidence: Meta-Analysis; Review; Systematic Review with Evidence Tables. Methods Used to Assess the Quality and Strength of the Evidence: Weighting According to a Rating Scheme (Scheme Given). Publication date listed in references: 2005; 2006; 2007; 2008; 2009; 2010; 2011;2012

Guideline international network

#1 By topic// Asthma

Tripdatabase:

#1 Asthma

Limits: Title, Start year (inclusive): 2005, End year (inclusive): 2012.

Seleccionando el tipo de documento: Guidelines

Pubgle:

#1 asthma

Guideline[ptyp] OR Practice+Guideline[ptyp] OR "Guidelines"[MeSH Terms] OR ("health planning guidelines"[MeSH Terms] OR HEALTH-PLANNING-GUIDELINES[Text Word]) OR Consensus+Development+Conference[Publication Type]

GuiaSalud:

#1 asma

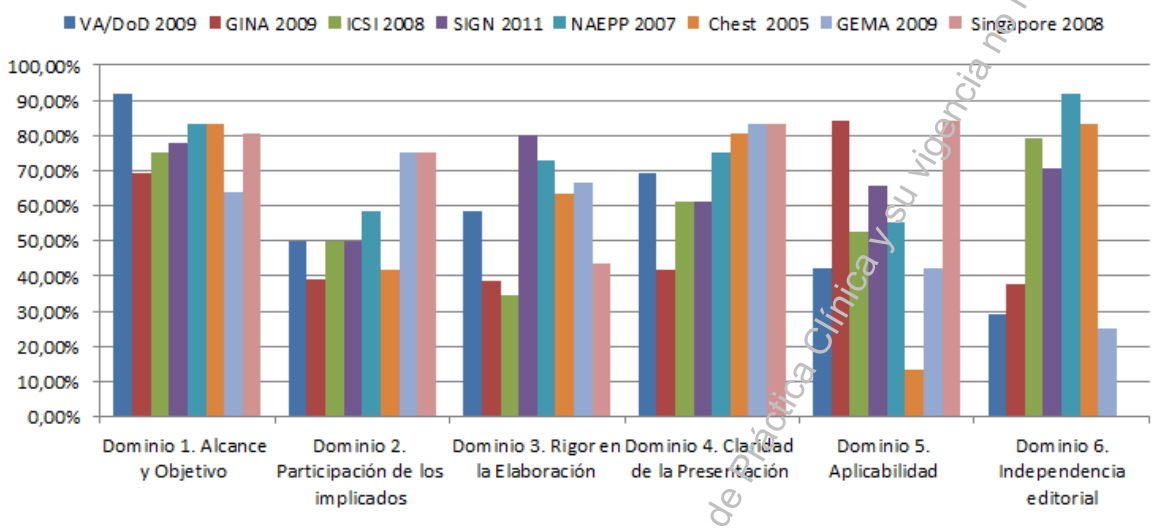
Fisterra:

#1 neumología // asma bronquial

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ANEXO III.

RESULTADOS DE LA VALORACIÓN DELA CALIDAD DE LAS GPC IDENTIFICADAS(Junio 2012)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ANEXO IV.

FICHAS DE ELABORACIÓN DE CADA PREGUNTA CLÍNICA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTAS CLÍNICAS Nº1 Y 2

LA UTILIZACIÓN CONTINUADA DE PARACETAMOL EN LACTANTES Y/O DURANTE EL EMBARAZO, ¿ES UN FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR ASMA EN EDAD ESCOLAR?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Subdividida en dos preguntas principales.

Pregunta 1: La utilización continuada de paracetamol durante el embarazo, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?

Pacientes	Mujeres embarazadas o niños en edad escolar
Intervención	Utilización materna de paracetamol durante el embarazo
Comparación	No utilización de paracetamol durante el embarazo
Resultados	Sibilancias o asma en los niños en edad escolar
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs, Metanálisis de estudios observacionales, cohortes

Pregunta 2: La utilización continuada de paracetamol en lactantes, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?

Pacientes	Niños pequeños (menores de 1 año de edad) o niños en edad escolar
Intervención	Utilización de paracetamol durante el primer año de vida
Comparación	No utilización de paracetamol durante el primer año de vida
Resultados	Sibilancias o asma en edad escolar
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs, Metanálisis de estudios observacionales, cohortes

2. Introducción.

Durante estos últimos años estudios observacionales han relacionado la exposición al paracetamol en distintas etapas de la vida con el desarrollo de asma y otras enfermedades atópicas.

Se ha descrito que el consumo de paracetamol disminuye los niveles de glutatión, un antioxidante endógeno que se encuentra en el tejido pulmonar, y que como consecuencia se puede producir un daño tisular por oxidación. Los niveles bajos de glutatión también provocan un estímulo de la vía Th2 y una disminución en la respuesta inmune a la infección por rinovirus. Estos hechos explicarían la hipótesis de que el consumo de paracetamol durante el embarazo y el primer año de vida del niño puede jugar un papel importante en la patogenia del asma.

La Guía de Práctica Clínica de Osakidetza (1) no incluía estas preguntas.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 (Act. 2011)	-	-	
GEMA 2009	-		Se menciona el paracetamol como alternativa para pacientes que no toleran AINEs

Resumen GPC Base:

Ninguna de las guías base (2, 3) considera estas preguntas.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta:

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		**X**
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	**X**	

Conclusión:

Se decide actualizar la búsqueda desde la fecha de búsqueda de las revisiones y meta-análisis identificadas.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	**X**
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Criterios selección estudios	Cohortes prospectivas
Período de búsqueda	Desde 2008 hasta enero 2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

GPC sobre asma infantil. Preguntas Nº 1 y 2.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Pregunta 1: La utilización continuada de paracetamol durante el embarazo, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?

Bibliografía: Shaheen SO 2005 (6); Rebordosa C 2008 (7); Kang EM 2009 (8); Bakkenhein E 2010 (9); Perzanowski MS 2010 (10); Goksör E 2011(11); Kreiner-Moller E 2012 (12).

Comparación: Paracetamol en el embarazo VS No paracetamol en el embarazo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Magnitud del efecto		
Asma en edad escolar										
7[1]	Estudios observacionales	Serio[2]	Seria[3]	No seria	Seria[4]	No serias	28.775	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA

[1] Shaheen SO 2005; Rebordosa C 2008; Kang EM 2009; Bakkenhein E 2010; Perzanowski MS 2010; Goksör E 2011; Kreiner-Moller E 2012; [2] La medición de la exposición al paracetamol se basa en haber estado expuesto o no durante el embarazo en seis de los estudios y sólo uno la mide por el número de días expuestos. Existe incertidumbre sobre otro tipo de sesgos, como por ejemplo, la definición de asma en algunos de los estudios; [3] Cuatro estudios encuentran asociación significativa y dos no, aunque el estudio de mejor calidad no encuentra asociación significativa. [4] el rango en el que oscila el OR es amplio, y el intervalo para el estudio de mejor calidad es impreciso.

Pregunta 2: La utilización continuada de paracetamol en lactantes ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?

Bibliografía: Shaheen SO 2010 (17); Wickens K 2010 (18); Lowe AJ 2010 (19); Bakkenhein E 2010 (9), Kreiner-Moller E 2012 (12)

Comparación: Paracetamol en el primer año de vida VS No paracetamol en el primer año de vida

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Magnitud del efecto		
Asma en edad escolar										
5[1]	Estudios observacionales	Serio[2]	Seria[3]	No seria	Seria[4]	No serias	10.806	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA

[1]Shaheen SO 2010; Wickens K 2010; Lowe AJ 2010; Bakkenhein E 2010, Kreiner-Moller E 2012; [2]La exposición al paracetamol no se mide de forma muy precisa (salvo por los estudios de Lowe AJ 2010 y Kreiner-Moller 2012, que miden los días de exposición a paracetamol) y existe incertidumbre sobre otros sesgos por diseño de los estudios. [3]Dos estudios no encuentran asociación y tres dicen que sí, aunque uno de éstos encuentra asociación sólo en niñas y en el otro el intervalo de confianza incluye al 1: además los estudios de mayor calidad no encuentran asociación; [4] Estimaciones imprecisas en cada estudio.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GPC de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

Se han encontrado dos revisiones sistemáticas con meta-análisis (4, 5). La primera revisión (4) estudia la asociación entre el consumo de paracetamol durante el embarazo, el primer año de vida y la actualidad y la aparición de sibilancias o asma en el niño (4), y la segunda analiza la asociación entre el consumo de paracetamol durante el embarazo y el riesgo de sibilancias en el niño mayor (5). Ambos meta-análisis encuentran una asociación significativa entre la exposición prenatal al paracetamol y el desarrollo de sibilancias en la infancia (4, 5), así como con la presencia de asma en la edad escolar (4). Además, el estudio de Etminan (4) también encuentra una asociación significativa entre la exposición en el primer año de vida y la presencia de sibilancias o asma a los 6-7 años de edad (4). *Utilización de paracetamol durante el embarazo* El metanálisis de Etminan (4) indica que la exposición prenatal a paracetamol se asocia con un OR de 1,51 (IC95% de 1,10 a 2,05) de tener sibilancias a los 6-7 años de edad. Sin embargo, Eyers (5) calcula un OR de 1,21 (IC95% de 1,02 a 1,44), encontrando además heterogeneidad (I^2=76%). Estas diferencias pueden deberse al número de estudios incluidos en los metanálisis y a la utilización de datos crudos para el cálculo del OR por parte de uno de ellos (5). Por ello, se han seleccionado los cuatro estudios de cohortes (6-9) incluidos en estos meta-análisis y tres estudios más que han sido identificados en la actualización de la evidencia (10-12). La mayoría de los estudios incluidos ajustan el cálculo del OR por historia materna de asma, aunque no todos lo hacen por consumo postnatal de paracetamol o por infecciones respiratorias en los primeros meses de vida. De los 7 estudios 3 (9-11) analizan el riesgo de tener sibilancias actuales, 2 el riesgo de tener asma (8-12) y los 2 últimos ambas variables (6, 7). Todos los estudios miden la exposición prenatal al paracetamol de forma "prospectiva", aunque la mayoría la clasifican como "sí" o "no" (uno (6) lo hace como "a veces", "la mayoría o "todos los días" y uno (12) mide el número de días de exposición). También hay estudios que miden la exposición a paracetamol por trimestres de embarazo (8-10) o por semanas de gestación (6). En el caso de la asociación entre el consumo prenatal de paracetamol y el riesgo de tener **asma en edad escolar**, de los siete estudios incluidos cuatro encuentran asociación significativa, siendo el rango de OR de 0,64(9) (exposición a paracetamol durante el 2º y 3er trimestre) a 2,4 (11) (consumo de paracetamol y sibilancias inducidas por múltiples desencadenantes). Sin embargo, el estudio de mayor calidad (12) (que mide la exposición a paracetamol por el número de días expuesto al mismo), concluye que doblar el número de días el consumo materno de paracetamol durante el tercer trimestre de embarazo no aumenta el *odds* de desarrollar asma a los 7 años de edad, OR 0,95 (IC95% de 0,66 a 1,37). Por lo tanto, la exposición a paracetamol durante el embarazo no se asocia al aumento de riesgo de desarrollar asma en edad escolar. *Exposición al paracetamol durante el primer año de vida* En la revisión de Etminan (4) cuatro estudios (13-16) miden la asociación entre la exposición al paracetamol en el primer año de vida y el riesgo de desarrollar asma o sibilancias en el niño mayor, calculándose un OR del 1,47 (IC95% de 1,36 a 1,56) para el asma y el 1,51 (IC95% de 1,24 a 1,83) para las sibilancias. El estudio de mayor peso que incluye esta revisión es un estudio transversal con datos de más de 200.000 niños (13). En la búsqueda de estudios posteriores se encontraron 5 cohortes de nacimiento (9, 12, 17-19) en los que se sigue de forma prospectiva a mujeres embarazadas y sus descendientes, con los que se vuelve a contactar a los 6-10 años de edad. Para contestar a la pregunta, finalmente se han seleccionado los cinco estudios de cohortes (9, 12, 17-19) encontrados en la actualización. Tres (9, 17, 18) de los cinco estudios definen la exposición a paracetamol de forma dicotómica ("sí" o "no") y concluyen diciendo que existe asociación significativa entre la exposición a paracetamol en el primer año de vida y la presencia de **asma en edad escolar** (rango de OR de 1,1(17) a 1,78 (18)), aunque los intervalos de confianza que presentan incluyen el 1 en dos de los casos. Los otros dos estudios (12-19), que definen la exposición por el "número de días expuestos a paracetamol" y ajustan el cálculo por infecciones respiratorias en el primer año de vida, no encuentran asociación significativa entre la exposición a paracetamol y el riesgo de desarrollar asma en niños con historia familiar de atopía, siendo el OR de un niño que toma paracetamol el doble de días que otro niño de	**Calidad muy baja** **Calidad muy baja**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y la evidencia no ha sido revisada.

1,08 (18) (IC95% de 0,91 a 1,29) y de 0,98 (12) (IC95% de 0,75 a 1,29) respectivamente. Además, en el estudio de Lowe (19) se observa que la mayoría de los niños que tomaron paracetamol lo hicieron por infecciones no respiratorias, y que aunque el uso general de paracetamol se asociaba con un riesgo mayor de tener asma en la infancia, la utilización de paracetamol con indicaciones no relacionadas con el tracto respiratorio no se asociaba con ninguna enfermedad alérgica (incluida el asma). Por lo tanto, estos resultados muestran que la asociación observada por estudios de peor calidad metodológica pueda deberse al sesgo de confusión y no a una relación causal.	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 1 : La utilización continuada de paracetamol durante el embarazo, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?

Población: *Mujeres embarazadas o niños en edad escolar*
Intervención*: Exposición a paracetamol durante el embarazo*
Comparación*: Sin exposición a paracetamol durante el embarazo*
Perspectiva: *clínica*

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Muy baja	*Desenlaces:* / *Calidad* 1. Asma en edad escolar / Muy baja	La calidad de la evidencia para la asociación entre la exposición prenatal al paracetamol y tener asma en edad escolar es muy baja. Se trata de estudios observacionales, con inconsistencia e imprecisión de las estimaciones	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes	*Desenlaces:* / *Magnitud del efecto* 1. Asma en edad escolar / Sin efecto	En referencia a la exposición al paracetamol durante el embarazo, no parece haber relación con la aparición de asma en edad escolar.	

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo		No se pudo obtener información al respecto en el grupo focal realizado.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	-	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	- -		No procede.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Pregunta Nº 2 : La utilización continuada de paracetamol en lactantes, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?

Población: *Niños pequeños (menores de 1 año de edad) o niños en edad escolar*
Intervención*: Uso de paracetamol en el primer año de vida*
Comparación*: No uso de paracetamol en el primer año de vida*
Perspectiva: *clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Muy baja	*Desenlaces:* — *Calidad* 1. Asma en edad escolar — Muy baja	La calidad de la evidencia para la exposición durante el primer año de vida y asma en edad escolar es muy baja.	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes	*Desenlaces:* — *Magnitud del efecto* 1. Asma en edad escolar — Sin efecto	En cuanto al primer año de vida, aunque estudios observacionales previos indicaban una posible asociación, los estudios de mayor calidad metodológica señalan que no parece existir relación dosis-respuesta entre el número de días expuesto y el OR de tener asma en edad escolar.	
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes — Parcialmente de acuerdo Opiniones probablemente similares — Parcialmente de acuerdo		No se pudo obtener información al respecto en el grupo focal realizado.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	-	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	- -		No procede.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
Pregunta 1: Paracetamol en embarazo vs No paracetamol en el embarazo	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
Pregunta 2: Paracetamol en el primer año vs No paracetamol en el primer año	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
Pregunta 1: Paracetamol en embarazo vs No paracetamol en el embarazo	**No se hace ninguna recomendación.**
Pregunta 2: Paracetamol en el primer año vs No paracetamol en el primer año	**No se hace ninguna recomendación.**

Redacción de la recomendación:

No se hace ninguna recomendación en contra del uso de paracetamol durante el embarazo o en el primer año de vida del niño por aumento del riesgo de desarrollar asma en la infancia.

√ Si bien el paracetamol es el antitérmico/analgésico más seguro, se recomienda limitar su uso en procesos leves autolimitados (al igual que para el resto de antipiréticos), y se recomienda seguir las indicaciones de uso aprobadas para la población general.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

No se hace ninguna recomendación en contra del uso de paracetamol durante el embarazo o en el primer año de vida del niño por aumento del riesgo de desarrollar asma en la infancia.

Los estudios que se han encontrado son observacionales y en su mayoría sujetos a numerosos sesgos, principalmente de memoria y de confusión por indicación. Este último sucedería si los niños que van a desarrollar asma fueran más propensos a desarrollar infecciones respiratorias superiores, con lo que serían medicados con más frecuencia con paracetamol y parecería que la toma de paracetamol se asocia con mayor riesgo de asma. En la revisión de Etminan et al, 2009 los estudios incluidos indicaban en general la existencia de una asociación entre la exposición y el riesgo de desarrollar asma. Sin embargo estudios posteriores (de mejor calidad que los anteriores), en el que se ajustan los resultados por las infecciones respiratorias en el niño, indican que no hay asociación. De hecho, se demuestra que no hay efecto dosis-respuesta. Además, en caso de que se demostrara una asociación entre el uso de paracetamol y el aumento del riesgo de desarrollar asma, tampoco se podría recomendar el uso de ibuprofeno u otros anti-inflamatorios porque no hay estudios comparativos, y la utilización de AINEs podría tener sus consecuencias negativas también. Por ello el grupo elaborador concluye que se necesitan más estudios de buena

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

calidad para ver cuál es la dirección de los resultados.

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

Estudios prospectivos de cohortes que estudien la asociación entre la exposición al paracetamol en el embarazo y en el primer año y el riesgo de tener asma en el niño, y en los que se tengan en cuenta: a) la historia de atopía materna-paterna; b) tipo de infecciones/otros por los que se toma paracetamol y c) relación dosis respuesta (medición más fiable de la exposición).

Estudios comparativos del uso de paracetamol frente a ibuprofeno y su relación con el riesgo de desarrollar asma en el niño mayor.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	Search ((cohort study) OR (case-control study) OR (case control study) OR (cross sectional study) OR (cross-sectional study) OR ("Epidemiologic Studies"[Mesh])) AND ((asthma) OR (wheeze*) OR (asthma[MeSH Terms]) OR (wheeze[MeSH Terms])) AND ((paracetamol) OR (paracetamol[MeSH Terms]) OR (acetaminophen)) Limits: Publication Date from 2008	2008 hasta marzo 2013
EMBASE (a través de Ovid)	1 *asthma/ 2 *wheezing/ 3 *paracetamol/ 4 acetaminophen.mp. 5 1 or 2 6 3 or 4 7 5 and 6 8 limit 7 to yr="2008 -Current"	2008 hasta marzo 2013

Anexo II. Forest Plot.

No aplicable.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales

Pregunta 1: La utilización continuada de paracetamol durante el embarazo, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Shaheen SO 2005	Diseño: Cohorte prospectiva (Avon longitudinal study of Parents and Children) Cuestionario durante el embarazo y luego cada año de vida del niño Objetivo: Estudiar asociación entre paracetamol y aspirina al final del embarazo (20-32 semanas) con asma, rinitis, eczema y sibilancias en el niño (69-81 meses) y a los 7 años	8.511 con información disponible (de 14.541) Padres y niños del Reino Unido de 6-7 años (69-81 meses)	Consumo paracetamol: nunca; a veces; mayoría de los días o todos los días, medido a las 18-20 asmanas, a las 32 semanas (por los tres meses previos) y a los 6 primeros meses de vida	Riesgo de asma y sibilancias (definido por preguntas de cuestionario) 1) Riesgo de asma: *0-20 semanas*: Paracetamol a veces: OR=1,09 (0,74;2,27) Mayoría/Todos los días: OR=1,29 (1,06;1,41) *20-32 semanas*: Paracetamol a veces: OR=1,22 (1,06;1,41) Mayoría/Todos los días: OR=1,62 (0,86;3,04) 2) Riesgo de sibilancias: *0-20 semanas*: Paracetamol a veces: OR=1,06 (0,91;1,24) Mayoría/Todos los días: OR=1,81 (1,05;3,13) *20-32 semanas*: Paracetamol a veces: OR=1,20 (1,02; 1,40) Mayoría/Todos los días: OR=1,86 (0,98;3,55)	La exposición a paracetamol en la fase final del embarazo puede causar asma, sibilancias e IgE elevada en niños en edad escolar.	Factores por los que se ajusta el OR: género del niño, edad de la madre, exposición al tabaco, nivel educativo, etnia, número de embarazos, asma, migraña, uso de antibióticos, mascotas. Ajuste por regresión logística
Rebordosa C 2008	Diseño: Cohorte danesa de nacimiento	90.549 (datos 18 meses: 66.445 hasta 7 años: 12.733)	No se recoge frecuencia de exposición, sólo si se usa o no en algún trimestre (cuestionario telefónico dos en embarazo, a los 6 y 18 meses de vida, y a los 7 años).	Cuestionario por asma diagnosticada y sibilancias por ISAAC.	El uso de paracetamol durante el embarazo se asoció con un aumento del riesgo de	Factores por los que ajusta el OR: asma parental, género del niño, clase social, edad gestacional, lactancia

Transcurrido más de 5 años desde su publicación esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	Objetivo: Estudiar si la exposición prenatal al paracetamol se asocia con el riesgo de asma o sibilancias en la infancia temprana	Se seleccionan aquellas que ya tienen respuesta al cuestionario de los 7 años de edad	Presentan los datos por cada trimestre y en general	1) Asma actual: -Paracetamol alguna vez embarazo: OR=1,15 (1,02;1,29) 2) Sibilancias actuales: - Paracetamol alguna vez embarazo: OR=1,16 (0,99;1,35)	asma y sibilancias en la infancia. Si esta asociación es causal, puede ser necesario revisar la práctica clínica en relación al uso de paracetamol en el embarazo.	materna, exposición al tabaco, uso antibióticos en embarazo
Bakkenhein E 2010	Diseño: Cohorte prospectiva de nacimiento. Objetivo: Investigar si el uso de paracetamol en el embarazo y en los primeros 6 meses se asocia con enfermedad alérgica en los niños escolares	1016 niños. Mujeres embarazadas y niños de 10 años	Uso materno de paracetamol o aspirina para cualquier dolor o fiebre en el primer o segundo y tercer trimestre de embarazo. A los 10 años, cuestionario ISAAC (cuestionario uso paracetamol a los 6 meses de vida). No está muy clara la definición de la exposición, porque explica que la variable medida es: uso de paracetamol o aspirina para la fiebre entre los 0 y 6 meses de vida.	Definición de asma: historia asma más síntomas o medicación para asma en los últimos 12 m. Exposición durante el embarazo: 1) Sibilancias actuales: - Paracetamol 1er trimestre (Sí): OR=1,53 (0,61;3,80) - Paracetamol 2º+3er trimestre (Sí): OR=0,64 (0,19;2,14) Exposición 0-6 meses de vida: 1) Asma: - Paracetamol sí: OR=1,43 (0,79;2,58)	La exposición a paracetamol en el embarazo se asocia con rinitis alérgica pero no con asma o sensibilización alérgica a los 10 años de edad. El uso de paracetamol hasta los 6 meses de edad se asoció con sensibilización alérgica y con historia de asma en niñas a los 10 años de edad, pero no con asma en la actualidad.	Para la exposición durante el embarazo: son OR crudos. No está muy claro el análisis que se hace Factores por los que ajusta la exposición a paracetamol de los 0 a 6 meses de vida: uso maternal de paracetamol o aspirina en embarazo, sexo, infecciones respiratorias altas 6m, infecciones respiratorias bajas 6m)
Perzanowski MS 2010 (relacionado con el abstract 2008)	Diseño: Cohorte prospectiva de nacimiento basada en la población Objetivo: Ver si la exposición prenatal al paracetamol puede predecir sibilancias a los 5 años en una cohorte	280 Madres dominicanas y afroamericanas de Nueva York y niños a 5 años de vida	Uso de paracetamol, ibuprofeno y aspirina en el tercer trimestre, registrándose el número de días de uso para cada uno, aunque luego lo dicotomiza: sí/no).	A los 5 años, sibilancias en los 12 meses previos según ISAAC. (También otras medidas) 1) Sibilancias actuales: - Paracetamol 1er trimestre: OR=1,41 (0,93;2,14) - Paracetamol 2º trimestre: OR=1,54 (1,06;2,25) - Paracetamol 3er trimestre: OR=1,55 (1,03;2,34)	La exposición prenatal a acetaminofeno se asociaba a la presencia de sibilancias a los 5 años en una cohorte minoritaria. El riesgo se modificaba por un polimorfismo en GSTP1, sugiriendo que el mecanismo incluye la vía del	Factores de ajuste: madre con asma, exposición tabaco, uso postnatal de paracetamol. Regresión binomial.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta evidencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	minoritaria de zonas urbanas deprimidas, y si la asociación se modifica por polimorfismos de genes relacionados con el glutatión				glutatión.	
Kang EM 2009	Diseño: Cohorte prospectiva (hasta 1er mes de edad) y luego estudio transversal a los 6 años. La exposición prenatal medida prospectivamente Objetivo: Estimar si la exposición prenatal al paracetamol se asocia con riesgo de diagnóstico de asma y síntomas de asma en los niños	Finalmente 1807 (con niños de 6 años) Madres embarazadas con/sin asma y sus descendientes hasta los 6 años	Se recogen los días en 5 categorías (nunca/ 1-7 días/mes; 8-14 días(mes/	Pregunta si tienen asma diagnosticado por un médico y si han tenido síntomas en el último año. Asma: - Paracetamol sólo1er trimestre: OR=0,68(0,39;1,20) - Paracetamol sólo 3er trimestre: OR=0,91 (0,48;1,69) - Paracetamol 1 y 3er trimestre: OR=0,59 (0,36;0,98)	Los resultados sugieren que el uso de acetaminofeno durante el embarazo no aumenta el riesgo de asma en niños.	Factores de ajuste del OR: etnia madre, asma, otras alergias, sibilancias padre, etnia niño, niño a urgencias por enfermedades respiratorias, antibióticos primer año, exposición tabaco del niño más de dos horas, uso de medicación alergia, alergia del niño, bronquitis, virus respiratorias virus sincitial, tonsilitis
Goksör E 2011	Diseño: Cohorte prospectiva de Suecia (Pero datos vía cuestionario: a los 6, 12 meses y 4.5 años de vida) Objetivo: Analizar la asociación entre la exposición prenatal al paracetamol y respiración sibilante en niños	Para el modelo: 4093 participantes Mujeres embarazadas y niños hasta los 4.5 años	Consumo de paracetamol: si/no (en el cuestionario a los 6 meses).	Sibilancias recurrentes, tratadas con GCI por múltiples desencadenantes (y no por virus) 1)Sibilancias tratadas con GCI: - Paracetamol sí: OR= 1,60 (1,01;2,6) 2)Sibilancias por múltiples desencadenantes: - Paracetamol (sí): OR 2,4 (IC95% de 1,2 a 4,8)	La exposición prenatal a paracetamol fue un factor de riesgo independiente para presentar sibilancias que requieren GCIs en niños en edad prescolar, especialmente en niños con sibilancias por múltiples desencadenantes. Aunque el análisis fue ajustado por asma materno y uso de antibióticos, podría	Factores de ajuste del OR: exposición prenatal al paracetamol, madre o padre con asma, eczema o rinoconjuntivitis, sexo masculino, antibiótico en embarazo, exposición humo embarazo, <37 semanas, cesárea, asfixia, tratamiento con antibióticos amplio espectro 1ª semana de vida, lactancia más de 4 meses, pescado antes de 9 meses, eccema o alergia alimentaría

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	preescolares				haber confusión adicional por indicación materna (enfermedad respiratoria).	primer año por médico y educación parental
Kreiner-Moller E 2012	Diseño: Cohorte prospectiva ($COPSAC_{2000}$) Objetivo: investigar la relación entre la exposición a acetaminofeno en el 3er trimestre de embarazo y 1er año de vida y el riesgo de asma ajustado por infecciones respiratorias bajas simultáneas.	411 niños nacidos de madres con asma. 384 niños con datos completos de uso médico e infecciones en el primer año de vida. A los 3 años datos de 345 niños. A los 7 años, datos de 336 niños.	El consumo de paracetamol medido por "número de días de exposición" en el primer año de vida y consumo materno durante el tercer trimestre de embarazo. Las visitas se dan cada 6 meses. Las visitas por síntomas se realizan de forma inmediata. Las infecciones respiratorias eran verificadas por un médico. Las variables finales son : TROLLS(*Troublesome lower lung symptoms*) a los 3 años de edad) y asma a los 7 años	Diagnóstico asma a los 7 años: niños con TROLLS recurrentes (más de 5 episodios en 6 meses) que responden al tratamiento con GCIs y recaen cuando este cesa. 1) TROLLS 0-3 años: Acetam. 3er trimestre: OR 0,98 (de 0,73 a 1,31) Acetam. 0-1 año OR 1,28 (de 1,03 a 1,58) 2) Asma a los 7 años: Acetam. 3er trimestre: OR 0,95 (de 0,66 a 1,37) Acetam. 0-1 año OR 0,98 (de 0,75 a 1,29)	No existe asociación entre el uso prenatal de paracetamol y sibilancias tempranas o asma a los 7 años de edad, pero el hecho de doblar el número de días de exposición a paracetamol durante el primer año de vida aumenta un 28% el odds de tener sibilancias tempranas, aunque no a los 7 años de edad.	Estudio realizado en una cohorte de alto riesgo de asma (madres asmáticas) Cálculo ajustado por LRTIs.

Pregunta 2: La utilización continuada de paracetamol en lactantes ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Bakkenhein E 2010	Diseño: Cohorte prospectiva de nacimiento. Objetivo: Investigar si el uso de paracetamol en el embarazo y en los primeros 6 meses se asocia con enfermedad alérgica en los niños	1016 niños. Mujeres embarazadas y niños de 10 años	Uso materno de paracetamol o aspirina para cualquier dolor o fiebre en el primer o segundo y tercer trimestre de embarazo. A los 10 años, cuestionario ISAAC (cuestionario uso paracetamol a los 6 meses de vida). No está muy clara la definición de la exposición, porque explica que la variable medida es: uso de paracetamol o aspirina para la fiebre entre los 0 y 6 meses de vida.	Definición de asma: historia asma más síntomas o medicación para asma en los últimos 12 m. Exposición durante el embarazo: 1) Sibilancias actuales: - Paracetamol 1er trimestre (Sí): OR=1,53 (0,61;3,80) - Paracetamol 2º+3er trimestre (Sí): OR=0,64 (0,19;2,14)	La exposición a paracetamol en el embarazo se asocia con rinitis alérgica pero no con asma o sensibilización alérgica a los 10 años de edad. El uso de paracetamol hasta los 6 meses de edad se asoció con	Para la exposición durante el embarazo: son OR crudos. No está muy claro el análisis que se hace Factores por los que ajusta la exposición a paracetamol de los 0 a 6 meses de vida: uso maternal de paracetamol o aspirina en embarazo, sexo,

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	escolares			Exposición 0-6 meses de vida: 2) Asma: - Paracetamol sí: OR=1,43 (0,79;2,58)	sensibilización alérgica y con historia de asma en niñas a los 10 años de edad, pero no con asma en la actualidad.	infecciones respiratorias altas 6m, infecciones respiratorias bajas 6m)
Shaheen SO 2010	Diseño: Cohorte prospectiva (Avon longitudinal study of Parents and Children) Cuestionario durante el embarazo y luego cada año de vida del niño Objetivo: explorar interacciones potenciales entre la exposición prenatal e infantil al paracetamol y genotipos antioxidantes de la madre y el niño en el desarrollo de asma	Para el modelo de asma: 7.929 participantes. Mujeres embarazadas y sus hijos hasta los 7 años de dad.	Consumo paracetamol: nunca; a veces; mayoría de los días o todos los días, medido a las 18-20 semanas, a las 32 semanas (por los tres meses previos) y a los 6 primeros meses de vida	Diagnóstico de asma y síntomas los últimos 12 m Sibilancias: síntomas últimos 12 m (preguntas a los padres) 1) Asma actual: - Paracetamol sí: OR=1,1 (1,00;1,23) 2) Sibilancias actuales: - Paracetamol sí: OR=1,12 (1,00;1,25)	Los polimorfismos maternos de los genes antioxidantes pueden modificar la relación entre la exposición prenatal a acetaminofeno y el asma infantil reforzando la evidencia de una asociación causal. En contraposición, la relación entre el uso infantil y el asma y la atopía no se asociaron a genotipo infantil, aunque puede existir confusión por sibilancias o alergia preexistente.	Factores de ajusta de OR: factores del embarazo (hábito fumador, infecciones, Score ansiedad, uso de acetaminofeno y antibióticos, alcohol), otros (nivel de educación, dificultades financieras, IMC, etnia, edad, paridad, historia de asma, eccema, rinoconjuntivitis …), sexo del niño, estación nacimiento, embarazo múltiple, edad gestacional, peso y longitud al nacer, perímetro craneal, factores postnatales (lactancia, animales, mohos y humedades, tabaco, nº hermanos menores, antibióticos infancia, IMC.
Wickens K 2010	Diseño: Cohorte de nacimiento Objetivo: investigar las asociaciones entre uso de paracetamol en la infancia y niñez con la atopía y enfermedad alérgica a los 5-6 años de edad	914 (82.7%) con datos a los 15 meses y 6 años. Mujeres embarazadas y sus hijos hasta los 6 años de edad.	Paracetamol en los primeros 15 meses de vida: Sí/ No	1) Asma en la actualidad Paracetamol sí; OR=1,78 (0,75;4,21) 2) Sibilancias actuales Paracetamol sí: OR= 2,15 (0,92;5,03)	Los resultados sugieren que el paracetamol tiene un papel en el desarrollo de atopía y en el mantenimiento de síntomas de asma. Se necesitan estudios aleatorizados para determinar si estas asociaciones son causales.	Factores por los que ajusta el OR (regresión logística): número de infecciones de pecho antes de los 15 meses (1, más de dos vs ninguna), uso sistemático de antibióticos antes de los 15 meses, género, historia familiar, paridad, peso al nacer, edad materna, hábito fumador en el embarazo, familiar fumador entre el

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
						nacimiento y los 15 meses, y "NZ Deprivation Index".
Lowe AJ 2010	Diseño: Cohorte prospectiva de nacimiento (Melbourne Atopy Cohort Study) Objetivo: determinar si el uso de paracetamol en la infancia temprana es un factor de riesgo independiente del asma infantil	620 niños con historia familiar de atopía.	Exposición medida 18 veces desde nacimiento hasta 2 años (cada 4 semanas hasta 64 y luego a 78 semanas y 3 años) y seguidos hasta 7 años (entrevista anual) Recogidas todas las enfermedades desde entrevista previa, exposición oral a alimentos y medicamentos, y número episodios, días uso y razón para administrar paracetamol	1) Childhood asthma (por cuestionario telefónico) Asma actual: OR=1,08 (0,91;1,29) (Riesgo al doblar el número de días que toma paracetamol)	En niños con historia familiar de enfermedad alérgica, no se encontró asociación entre el uso temprano de paracetamol y el riesgo de enfermedad alérgica posterior, tras ajustar por infecciones respiratorias o cuando el uso de paracetamol se restringía a infecciones no respiratorias. Estos resultados sugieren que el uso temprano de paracetamol no aumenta el riesgo de asma.	Factores por los que ajusta el OR: frecuencias de infecciones respiratorias, sexo del niño, historia de asma parental, presencia de hermanos mayores al nacer.
Kreiner-Moller E 2012	Diseño: Cohorte prospectiva ($COPSAC_{2000}$) Objetivo: investigar la relación entre la exposición a acetaminofeno en el 3er trimestre de embarazo y 1er año de vida y el riesgo de asma ajustado por infecciones respiratorias bajas simultáneas.	411 niños nacidos de madres con asma. 384 niños con datos completos de uso médico e infecciones en el primer año de vida. A los 3 años datos de 345 niños. A los 7 años, datos de 336 niños.	El consumo de paracetamol medido por "número de días de exposición" en el primer año de vida y consumo materno durante el tercer trimestre de embarazo. Las visitas se dan cada 6 meses. Las visitas por síntomas se realizan de forma inmediata. Las infecciones respiratorias eran verificadas por un médico. Las variables finales son : TROLLS(*Troublesome lower lung symptoms*) a los 3 años de edad) y asma a los 7 años	Diagnóstico asma a los 7 años: niños con TROLLS recurrentes (más de 5 episodios en 6 meses) que responden al tratamiento con GCIs y recaen cuando este cesa. 3) TROLLS 0-3 años: Acetam. 3er trimestre: OR 0,98 (de 0,73 a 1,31) Acetam. 0-1 año OR 1,28 (de 1,03 a 1,58) 4) Asma a los 7 años: Acetam. 3er trimestre: OR 0,95 (de 0,66 a 1,37) Acetam. 0-1 año OR 0,98 (de 0,75 a 1,29)	No existe asociación entre el uso prenatal de paracetamol y sibilancias tempranas o asma a los 7 años de edad, pero el hecho de doblar el número de días de exposición a paracetamol durante el primer año de vida aumenta un 28% el odds de tener sibilancias tempranas, aunque no a los 7 años de edad.	Estudio realizado en una cohorte de alto riesgo de asma (madres asmáticas) Cálculo ajustado por LRTIs.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
2. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
3. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
4. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. Chest. 1362009. p. 1316-23.
5. Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy. 2011;41(4):482-9.
6. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. Clin Exp Allergy. 2005;35(1):18-25.
7. Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. Int J Epidemiol. 2008;37(3):583-90.
8. Kang EM, Lundsberg LS, Illuzzi JL, Bracken MB. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. Obstet Gynecol. 2009;114(6):1295-306.
9. Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Håland G, Carlsen KC. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. Acta Paediatr. 2011;100(1):90-6.
10. Perzanowski MS, Miller RL, Tang D, Ali D, Garfinkel RS, Chew GL, et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. Thorax. 2010;65(2):118-23.
11. Goksör E, Thengilsdottir H, Alm B, Norvenius G, Wennergren G. Prenatal paracetamol exposure and risk of wheeze at preschool age. Acta Paediatr. 2011;100(12):1567-71.
12. Kreiner-Møller E, Sevelsted A, Vissing NH, Schoos AM, Bisgaard H. Infant acetaminophen use associates with early asthmatic symptoms independently of respiratory tract infections: the Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood 2000 (COPSAC(2000)) cohort. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(6):1434-6.
13. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. Lancet. 2008;372(9643):1039-48.
14. Cohet C, Cheng S, MacDonald C, Baker M, Foliaki S, Huntington N, et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. J Epidemiol Community Health. 2004;58(10):852-7.
15. Barragán-Meijueiro MM, Morfín-Maciel B, Nava-Ocampo AA. A Mexican population-based study on exposure to paracetamol and the risk of wheezing, rhinitis, and eeczema in childhood. J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16(4):247-52.
16. Karimi M, Mirzaei M, Ahmadieh MH. Acetaminophen use and the symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema in children. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2006;5(2):63-7.
17. Shaheen SO, Newson RB, Ring SM, Rose-Zerilli MJ, Holloway JW, Henderson AJ. Prenatal and infant acetaminophen exposure, antioxidant gene polymorphisms, and childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(6):1141-8.e7.
18. Wickens K, Beasley R, Town I, Epton M, Pattemore P, Ingham T, et al. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. Clin Exp Allergy. 2011;41(3):399-406.
19. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. BMJ. 2010;341:c4616.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 3

EN NIÑOS CON ASMA Y PRICK/RAST POSITIVO A LA LECHE DE VACA, ¿EL CONSUMO DE LECHE DE VACA PUEDE PROVOCAR LA APARICIÓN DE SÍNTOMAS O AUMENTAR SU GRAVEDAD?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Niños con asma y Prick/RAST positivo a la leche de vaca
Intervención	Dieta normal o consumo de leche de vaca
Comparación	Dieta que excluya la leche de vaca, placebo o consumo de bebidas no lácteas y/o derivados no lácteos
Resultados	Función pulmonar, exacerbaciones, gravedad, síntomas
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs o estudios observacionales

2. Introducción.

En la guía de Osakidetza (1) se indica que existen datos de estudios prospectivos que relacionan la sensibilización (positividad a pruebas especificas de alergia Prick/RAST) o alergia clínica a alergenos alimentarios (sobre todo huevo y leche) con el desarrollo posterior de asma. De hecho, los antecedentes de sensibilización alimentaria en los tres primeros años de vida suponen un aumento de riesgo para el futuro desarrollo de asma, aunque su presencia aislada no asegura el diagnóstico.

Sin embargo, no se puede recomendar el uso de fórmulas de leche modificada para prevenir la aparición de asma, ya que los estudios que tratan esta cuestión no cuentan con el suficiente tiempo de seguimiento y muestran además inconsistencias y problemas metodológicos (2). Tampoco se han encontraron efectos sobre la incidencia de asma u otras enfermedades alérgicas al utilizar fórmulas basadas en soja en niños con alto riesgo o con intolerancia a la leche de vaca (3).

Por otro lado, en algunos ámbitos existe la creencia de que el consumo de leche de vaca y sus derivados aumenta la producción de moco en el sistema respiratorio. Según varios estudios realizados en Australia, las personas que creían en esta teoría percibían que tras el consumo de leche se daba un cambio en la producción de moco. Sin embargo, también se ha descrito que estos efectos no son específicos de la leche de vaca, sino que los derivados de la soja también pueden producir cambios similares (4). Estudios realizados en pacientes con asma no han encontrado relación entre el consumo de leche y los síntomas de asma, aunque sí existe una serie de casos documentados en los que personas con alergia a la leche de vaca pueden presentar síntomas asmáticos cuando son expuestos a ella.

Como en la práctica habitual se está retirando la leche de vaca a niños con RAST positivo a la misma, se quiere conocer si existe evidencia que apoye dicha práctica.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 (Act. 2011)	El tiempo de seguimiento de los ensayos con fórmulas de leches modificadas para establecer el impacto de éstas sobre el asma es insuficiente.Hay inconsistencias en los resultados y fallos metodológicos, por lo no pueden recomendarse fórmulas hidrolizadas como parte de un programa de prevención de asma en niños pequeños (141). 1+ Una revisión sobre utilización de fórmulas de soja no encontró efectos significativos sobre el asma u otra enfermedad alérgica (142) 1+ En ausencia de evidencia acerca de los beneficios de la utilización de leche infantil modificada, no es posible recomendarla como una estrategia para prevenir el asma infantil	141. Osborn DA, 2006 (RS) 142. Osborn DA, 2006 (RS)	No se dice nada más en relación a la pregunta planteada.
GEMA 2009	-	-	-

Resumen GPC Base:

La guía SIGN (5) sólo valora el uso de fórmulas de leche modificadas y de soja para prevenir asma u otras enfermedades alérgicas en los lactantes. La guía GEMA (6) no trata esta pregunta.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		**X**
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		**X**

Conclusión:

Se decide realizar una búsqueda “de novo”.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	
Elaboración de novo	**X**

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs o estudios observacionales
Período de búsqueda	Sin límite hasta enero de 2013
Bibliografía de expertos	No

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Yusoff NAM 2004 (7); Murray MG 2012 (8)

Comparación: Consumo leche de vaca y/o derivados VS No consumo de leche de vaca y/o derivados

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo leche de vaca	Grupo sin leche de vaca	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Aparición de sibilancias tras ingesta de leche (% de niños) (tiempo de seguimiento: 1 hora tras última dosis del test de provocación oral)												
1[1]	Estudios observacionales	Serio[2]	No seria	No seria	No seria	No serias	32		5/32 (15,6%)		⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
% Cambio en PEFR (L/min) (tiempo de seguimiento: 8 semanas)												
1[3]	ECA	Muy serio[3]	No seria	No seria	Seria[4]	Poco probable	5	6	-	Dieta normal:-0,6% Dieta exclusión: 22%	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Diferencia en el cambio medio de peso (kg) (tiempo de seguimiento: 8 semanas)												
1[3]	ECA	Muy serio[5]	No seria	No seria	Seria[6]	Poco probable	9	13	-	Dieta normal: DM 0,34 (RIC de -0,6 a 1,2) Dieta exclusión: DM -0,16 (RIC de -1,2 a 1,15)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA

[1] Murray MG 2012; [2] Se trata de una serie de casos con 32 niños con asma y sospecha de alergia a la leche de vaca; [3] Yusoff NAM 2004; [3] Es un único estudio abierto y con muchas negativas a participar y además la PEFR se mide sólo en la mitad de los niños incluidos en el estudio (11 de 22); [4] Se dan los valores antes y después para cada grupo, pero no la diferencia entre ambos ni los intervalos de confianza, por lo que se disminuye la calidad. [5]Estudio abierto y con muchas negativas a participar; [6] Los intervalos de confianza son muy amplios e incluyen al 0 (miden diferencias antes y después en el peso).

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

4.1. Resumen de la evidencia.

Se han encontrado tres estudios realizados en adultos con asma (9-11) y dos en niños con asma (7, 8). Se trata de dos ECAs con un diseño crossover (9, 11), un estudio casos-control (8), un ensayo abierto (7) y una serie de casos (8).	
Los estudios realizados en adultos incluyen pacientes con asma pero sin alergia a la leche de vaca (9-11). En cambio, los realizados en niños incluyen a niños que o tienen una concentración de IgG específica mayor de 500 µg/ml (7) o síntomas sugestivos de alergia a la leche de vaca (8).	
En los estudios realizados en adultos se concluye que el consumo de leche de vaca no deteriora la función pulmonar (9), no aumenta la producción de moco (8) y no tiene efecto broncoconstrictor (11).	
En el estudio más reciente (8) realizado en 32 niños con asma y síntomas sugestivos de alergia a la leche de vaca (por sospecha clínica o resultado positivo de SPT o IgE), se observa que sólo 12 de los niños presentan un test de provocación oral positivo, y que de éstos sólo 5 presentaban al mismo tiempo **sibilancias tras la exposición a la leche de vaca** (un 15,6% del total de niños incluidos en el estudio). En los 20 niños restantes, en los que el test de provocación oral es negativo, no se presentaron sibilancias tras la exposición a la leche de vaca, por lo que podría decirse que la aparición de sibilancias en niños con asma tras el consumo de leche de vaca puede tener lugar sólo en algunos niños que tienen alergia a la misma.	**Calidad muy baja**
Por otro lado, en niños con concentraciones altas de IgG específica frente a ovoalbúmina y betalactoglobulina una dieta de exclusión de huevo y leche produce una **mejora en el PEFR** (aumenta un 22% en los niños que siguen la dieta y disminuye un 0,6% en el grupo control) (7), aunque esta prueba sólo se pudo realizar en 11 de los 22 niños incluidos en el estudio. Sin embargo, la **ganancia de peso** durante las 8 semanas que duró el estudio fue menor en los niños que siguieron la dieta de exclusión.	**Calidad baja** **Calidad muy baja**
Por lo tanto se podría concluir que no existe una relación entre el consumo de leche de vaca y aparición de síntomas en pacientes con asma sin alergia a la misma (estudios realizados en adultos) y que la aparición de estos síntomas tras el consumo de leche puede tener lugar sólo en algunos niños que tienen alergia demostrada a la leche de vaca (mediante test de provocación oral positivo).	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y aún no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 3: En niños con asma y PRICK/RAST positivo a la leche de vaca, ¿el consumo de leche de vaca puede provocar la aparición de síntomas o aumentar su gravedad?

Población: *Niños con asma y PRICK/RAST positivo a la leche de vaca*
Intervención*: Consumo de leche de vaca y/o derivados*
Comparación*: No consumo leche de vaca y/o derivados*
Perspectiva: *Clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Muy baja	*Desenlaces:* / *Calidad* 1. Síntomas de asma (% niños) — Muy baja 2. % Cambio en PEFR (L/min)" — Baja 3. Ganancia de peso (Kg) — Muy baja	En niños con concentraciones altas de IgG específica frente a ovoalbúmina y betalactoglobulina, una dieta de exclusión de huevo y leche produce un aumento del 22% del PEFR frente a una disminución del 0.6% en el grupo control. Sin embargo, ganan menos peso en comparación con el grupo control. En una serie de casos de niños con asma y síntomas sugestivos de alergia a la leche de vaca, el 15,6% del total presenta sibilancias asociadas a la misma.	

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

<table>
<tr>
<td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td>
<td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td>
<td>Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Magnitud del efecto</th></tr>
<tr><td>1. Síntomas de asma (% niños)</td><td>Pocos riesgos/inconvenientes</td></tr>
<tr><td>2. % Cambio en PEFR (L/min)”</td><td>Pocos riesgos/inconvenientes</td></tr>
<tr><td>3. Ganancia de peso (Kg)</td><td>Poco beneficio</td></tr>
</table>
</td>
<td>Aunque parece que los niños con asma y IgG específica alta presentan un mejor PEFR al seguir una dieta de exclusión de huevo y leche, la ganancia de peso es menor. Además, en la serie de casos solo el 15,6% del total de niños con asma y síntomas sugestivos de alergia a la leche de vaca presentaban sibilancias tras la prueba de provocación oral, por lo que se considera que eliminar de la dieta la leche de vaca a todos los niños con asma (incluso con RAST positivo) no tiene un balance positivo.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</td>
<td>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</td>
<td>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces</td>
<td>
<table>
<tr><td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</td><td>Parcialmente de acuerdo</td></tr>
<tr><td>Opiniones probablemente similares</td><td>Incierto</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
<td>Se cree que puede existir variabilidad en la opinión de los pacientes.</td>
</tr>
</table>

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente en desacuerdo Incierto		Los productos que no contienen leche de vaca son más caros.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
Consumo de leche de vaca y/o derivados VS no consumo de leche de vaca y/o derivados	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.

Recomendación:	
Consumo de leche de vaca y/o derivados VS no consumo de leche de vaca y/o derivados.	**No se recomienda la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda no suspender el consumo de leche y/o sus derivados en niños con asma salvo en aquellos casos en los que exista una alergia demostrada a la misma con sintomatología y clínica acompañante.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

La poca evidencia no es suficiente para apoyar dietas restrictivas de lácteos en niños asmáticos.

Consideraciones para la implementación:

En la práctica diaria se está retirando la leche de vaca en pacientes con RAST positivo a la misma.

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1. milk.m_titl. 2. dairy.m_titl. 3. "wheez*".m_titl. 4. "asthma*".m_titl. 5. 3 or 4 6. 1 or 2 7. 5 and 6 8. limit 7 to human	Sin límite a 11/01/2013
EMBASE (a través de Ovid)	1. milk.m_titl. 2. dairy.m_titl. 3. "wheez*".m_titl. 4. "asthma*".m_titl. 5. 3 or 4 6. 1 or 2 7. 5 and 6 8. limit 7 to human	Sin límite a 11/01/2013

Anexo II. Forest Plot.

No aplicable.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Nguyen MT 1991	Diseño: ECA crossover. Objetivo: determinar si la leche de vaca reduce el flujo de aire bronquial en pacientes asmáticos	25 adultos atópicos (18 mujeres/7 hombres), edad media de 36 años, todos IgE positiva a alérgeno inhalante, SPT negativo a leche de vaca con asma leve. FEV1≥80%	Los pacientes no toman corticoides inhalados un mes antes del estudio. 5 días antes, no toman leche ni derivados. 14 días de lavado para separar las pruebas Intervención: 10 g de polvo de leche entera disuelta en 60 ml de solución con sabor a fresa (Mocha Mix) Comparación: placebo (60 ml de solución con sabor a fresa (Mocha Mix)	1) % Cambio FEV1 (L): 30 min 1 h 7 h Leche: 3.3 1.8 1.8 Placebo: 2.7 2.8 0.6 2) % Cambio FEV1/FVC (%): 30 min 1 h 7 h Leche: 2.7 0,7 0,3 Placebo: 1,7 1,7 0.7 Disminución del FEV1 clínicamente significativa: ≥ 20% No hay rinorrea, tos, ni broncoespasmo en ningún caso.	Este estudio no demuestra síntomas tempranos o tardíos o deterioro de la función pulmonar tras tomar leche de vaca en un grupo de pacientes adultos atópicos con asma leve pero sin historia de alergia a la leche de vaca.	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, crossover. Estudio financiado por los Hospitales de la Fundación Kaiser.
Hass F 1991	Diseño: Casos controles Objetivo: estudiar cuál es el efecto del consumo de leche sobre la función pulmonar.	11 pacientes con asma sin alergia o intolerancia a la lactosa (de 23 a 58 años) y 10 no asmáticos (de 22 a 50 años)	Mediciones cada 30 min hasta 3 h. Dejan de tomar medicamentos 12h antes de las pruebas. Se realiza una prueba cada día. - 450 ml leche entera (16 g lípidos) - 450 ml de leche desnatada (2 g lípidos) - 450 ml de agua	1) FEV1: ns 2) V50: ns 3) DL50 a las 3 horas (disminución progresiva) - L. entera: 21 (±3.2%) - L. desnatada: 9.6 (±2.4%) - Agua: 10.0 (±4%)	Los datos no apoyan la creencia de que la leche de vaca aumenta la mucosidad. Sin embargo, sugiere que la ingestión de lípidos de la leche en asmáticos puede alterar el intercambio de gases que se da en las personas asmáticas.	Pobre diseño. No se menciona la financiación.
Woods RK 1998	Diseño: ECA crossover Objetivo: Determinar si las personas con asma independientemente	20 pacientes adultos asmáticos (de 18 a 65 años) con SPT negativo a leche de vaca. 10 de ellos decían que su asma empeoraba tras consumir	Intervención: 300 ml de leche de vaca Placebo: 300 ml de placebo (leche de arroz) Los dos productos tratados y suplementados con azúcar, café	Disminución del 15% del FEV1 y del PEF: 1 persona en la provocación con leche y no en placebo (duda sobre si el asma está estable la estabilidad de su asma en ese momento por probable infección respiratoria concominante.	No es posible demostrar de forma convincente que el consumo de leche tiene un efecto broncoconstrictor en este grupo de pacientes con asma.	Se deja tomar la medicación durante el estudio. Si durante la prueba de provocación se usa beta2 se

transcurrido mas de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	de la medicación tienen broncoconstricción tras provocación con leche de vaca	derivados de la leche. Se excluyen pacientes con historia previa de anafilaxis a productos lácteos o crisis de asma muy graves, embarazadas, pacientes con FEV1 ≤70% Clínicamente estables 4 semanas antes del estudio	descafeinado, ácido cítrico y el placebo con sirope de arroz). Los pacientes dejan de tomar leche y derivados un mínimo de 14 días antes del estudio.	Resultados no estadísticamente significativos entre los tratamientos, entre la secuencia de administración ni entre los que creen o no creen en el efecto negativo de la leche sobre su asma.		recoge el dato.
Yusoff NAM 2004	Diseño: Estudio piloto no aleatorizado (los padres deciden el grupo). Objetivo: examinar los efectos de la exclusión del huevo y la leche en la incidencia de síntomas en niños con asma Duración: 8 semanas	22 niños con asma (de 3 a 14 años) diagnosticados clínicamente con un asma leve o moderado. Con un nivel de IgG elevado.	De 71 niños, seleccionan a 43 por tener niveles anti-IgG ovoalbúmina >500 µg/ml El valor basal se obtuvo de 19 niños no atópicos, sin asma y sin historia personal o familiar de atopía o asma). Aceptan 22: 13 niños en experimental (dieta de exclusión de huevo y leche) y 9 en el control. 13 niños en el experimental 9 niños en el grupo control. Se evalúa la alimentación del niño 7 días antes, durante y al final de la intervención. Se obtiene muestra de sangre y se mide PEFR en el 50% (cuando se pudo). Se dan suplementos a los que siguen la dieta.	IgG anti ovalbúmina (mg/ml): Pre Post Exp: 2483 1447 Cont: 1846 1667 IgG anti-betalactoglobulina(mg/ml): Pre Post Exp: 223 399 Cont: 149 415 IgE total (Ku/ml): Pre Post Exp: 1603 851 Cont: 1610 694 PEFR (L/min): (p<0.05) Exp: aumenta 22% Cont: disminuye 0,6% También miran % de energía, talla y peso: menor toma de energía en experimental, y menor ganancia en peso vs grupo control (0.16 kg vs 0.34 kg).	Los resultados sugieren que incluso en un período de tiempo corto (8 semanas), una dieta liebre de huevo y leche puede reducir los síntomas atópicos y mejorar la función pulmonar en niños asmáticos.	No se dice cuál es el nivel de IgG que se considera como sensibilización No se dice si se ha realizado test de provocación oral para confirmar que son alérgicos a la leche de vaca. En la mitad de los niños no se consigue medir el pico flujo. Muchas negativas a participar. Simple ciego (profesional que valora no sabe la asignación) .
Murray MG 2012	Diseño: Serie de casos Objetivo: Explorar la	32 niños con asma (de 5 meses a 11 años, media de 34 meses) y	Se les hace SPT y IgE específica para leche de vaca, seguido de un test de	12/32 (37.5%) positivos al test de provocación Sibilancias al tiempo del test de	Este estudio demuestra que la leche de vaca puede causar sibilancias	

Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	frecuencia con la que se implica la leche de vaca en el asma infantil.	sospecha de alergia a la leche de vaca.	provocación oral a simple ciego.	provocación: 5/32 (15.6%) o 41.7% de los que tienen test oral positivo En 12 pacientes con test oral +: - 50% con SPT + - 33.3% con IgE + De los pacientes con SPT +, 33.3% tenían test oral + De los pacientes con IgE +, 26,7% tenían test oral +.	en niños con asma. Aunque el SPT parece ser más fiable que el test de IgE específica, ambos tienen una fiabilidad subóptima. Merece la pena considerar la posibilidad de alergia a leche de vaca en niños con asma, sobre todo cuando el control es pobre	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica la evidencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
2. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (4):CD003664.
3. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (4):CD003741.
4. Wüthrich B, Schmid A, Walther B, Sieber R. Milk Consumption Does Not Lead to Mucus Production or Occurrence of Asthma. Journal of the American College of Nutrition. 2005;24(6):547S-55S.
5. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
6. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
7. Yusoff NA, Hampton SM, Dickerson JW, Morgan JB. The effects of exclusion of dietary egg and milk in the management of asthmatic children: a pilot study. J R Soc Promot Health. 2004;124(2):74-80.
8. Murray MG, Kanuga J, Yee E, Bahna SL. Milk-induced wheezing in children with asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2013;41(5):310-4.
9. Nguyen MT. Effect of cow milk on pulmonary function in atopic asthmatic patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997;79(1):62-4.
10. Haas F, Bishop MC, Salazar-Schicchi J, Axen KV, Lieberman D, Axen K. Effect of milk ingestion on pulmonary function in healthy and asthmatic subjects. J Asthma. 1991;28(5):349-55.
11. Woods RK, Weiner JM, Abramson M, Thien F, Walters EH. Do dairy products induce bronchoconstriction in adults with asthma? J Allergy Clin Immunol. 1998;101(1 Pt 1):45-50.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su contenido no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 4 Y 5

¿CUÁL ES EL ÍNDICE PREDICTIVO MÁS APROPIADO PARA PREDECIR LA EVOLUCIÓN A ASMA EN NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS CON CLÍNICA DE SIBILANCIAS? ¿LA FRECUENCIA DE EPISODIOS DE SIBILANCIAS PODRÍA SERVIR COMO ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA PERSISTENTE EN EDAD ESCOLAR?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes preescolares con episodios recurrentes de sintomatología sugerente de asma
Intervención	Diferentes índices predictivos para medición de riesgo de asma en edad escolar (Índice de Predicción de Asma –IPA-, índices basados en frecuencias de sibilancias)
Comparación	Diagnóstico clínico de asma escolar
Resultados	VP, VN, FP, FN.
Tipo de estudio	Revisiones de estudios prospectivos observacionales, estudios prospectivos y retrospectivos observacionales

2. Introducción.

Las sibilancias recurrentes es un problema muy frecuente en los primeros años de vida. Hasta un 30 o 40% de los niños presentan síntomas “asmáticos” (sibilancias, disnea o tos persistente) en los primeros años de vida. Sin embargo, solo el 30% de los niños con sibilancias van a persistir con esa clínica a los 6 años de edad. Desde el punto de vista clínico sería muy útil disponer de un “índice de riesgo”, combinando antecedentes con hallazgos clínicos o de laboratorio, que permitiera identificar aquellos niños con mayor probabilidad de desarrollar un asma persistente en el tiempo. Ya que en niños de alto riesgo se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con el fin de disminuir la morbilidad debida a la enfermedad.

Con el objetivo de ayudar al clínico a identificar a los niños que continuarán con sibilancias en edad escolar, se han estudiado varios modelos de predicción o indicadores clínicos de riesgo. Estos modelos han empleado diversos factores de riesgo asociados con el desarrollo de asma en estudios epidemiológicos, tales como la historia familiar de la sensibilización alérgica y asma, la historia de sibilancias, enfermedad atópica en el niño, los niveles de inmunoglobulina E (IgE), y los perfiles de secreción de citosina.

Cuando se publico la guía de asma en el 2005 (1), se disponía de dos índices (2, 3) y un tercero que fue una modificación parcial del primero de ellos (4). Ambos índices mostraban problemas de aplicabilidad ya que no fueron validados en poblaciones diferentes a las originales (5) En el estudio inglés de Kurukulaaratchy et al.(4) la población presentaba una prevalencia de asma muy superior a la observada en nuestra comunidad. En el estudio de Castro-Rodríguez et al.(2) no se utilizó un análisis multivariante para la construcción de la regla de predicción.

En la GPC sobre asma (1) se recomendaba “hasta que se desarrollen nuevas escalas de mayor exactitud y que hayan sido validadas en nuestro entorno”, la utilización del índice de Castro-Rodriguez modificado (4).

En la presente revisión se pretende actualizar la evidencia referente a la utilización del índice predictivo propuesto en la guía, su validación y su posible aplicación en nuestro contexto.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observa-ciones
SIGN 2009 (Act. 2011) (6)	La base de todas las definiciones de asma se centra en la presencia de síntomas (más de un episodio de sibilancia, dificultad respiratoria, opresión torácica, tos) y obstrucción respiratoria variable. Hay muchas causas diferentes de las sibilancias en la infancia y se pueden reconocer diferentes patrones clínicos de sibilancias en los niños. En general, estos patrones ("fenotipos") se asignan a posteriori, no es posible distinguirlos en el primer episodio de sibilancia infantil. En un niño en particular el patrón de los síntomas puede cambiar a medida que crece. El patrón clínico más común, especialmente en niños en edad preescolar y escolar, son los episodios de sibilancias, tos y dificultad para respirar asociada con las infecciones virales de las vías respiratorias altas (resfriados), y no se acompañan de síntomas persistentes. La mayoría de estos niños dejan de tener síntomas respiratorios recurrentes en la edad escolar. Una minoría de los que presentan sibilancias con las infecciones virales en los primeros años de vida van a tener reagudizaciones con las infecciones virales y con otros factores desencadenantes. A estas edades ya presentan síntomas entre los episodios agudos (intervalo de síntomas) similares a los niños mayores con el clásico asma atópico. (2++) 5-9 Recomendación: B. Enfoque de la evaluación inicial en niños con sospecha de asma en: - presencia de las principales características (sibilancias, tos, dificultad respiratoria y opresión torácica) en la historia y el examen clínico. - una cuidadosa consideración de diagnósticos alternativos. √ Registre la base sobre la que se sospecha el diagnóstico de asma.	5. Dodge R, 1996 (Serie temporal) 6. Martinez FD, 1995 (E.Cohorte prospetivo) 7. Park ES, 1986 (Serie temporal) 8. Sporik R, 1991(Cohorte prospectiva) 9 Strachan DP, 1996(Serie temporal)	
GEMA 2009 (7)	En la actualidad se dispone de un Índice Predictivo para definir el riesgo de Asma (IPA). Se utiliza para predecir la posible evolución de un lactante con sibilancias recurrentes a un asma persistente atópica en la edad escolar (30-32)	30.- Martinez FD, 1995 (E.Cohorte prospetivo) 31. Castro-Rodríguez JA, 2000 (Serie temporal)	

Resumen GPC Base:

Las GPC seleccionadas (6, 7) definen los posibles factores predictivos implicados en la evolución a asma en épocas más tardías en los niños menores de 3 años, haciendo referencia a la presencia de más de un episodio de sibilancias, dificultad respiratoria opresión torácica y/o tos, y obstrucción respiratoria variable.

Además, la guía de SIGN (6) reconoce que en el primer episodio de sibilancia infantil no es posible distinguir entre los diferentes patrones clínicos ("fenotipo") que determinarán la persistencia de sibilancias y el desarrollo de asma posterior. La guía SIGN (6) recomienda la evaluación cuidadosa inicial del niño prestando especial atención a: sibilancias, tos, dificultad respiratoria y opresión torácica. La guía GEMA (7) recomienda la utilización del IPA

Guía transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

modificado recomendado en la guía de 2005 (1).

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		X
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión:

Dado que no hay consistencia entre las guías base, y además no incluyen estudios de validación de herramientas de predicción se decide actualizar la pregunta.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	RS , E. observacionales.
Período de búsqueda	01/2005 hasta 15/06/2012
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Coronel C, 2010 (8); Devupalalli 2008 (9), Leonardi NA, 2011(10), Rodriguez-Martinez CE, 2011(11);

Comparación1: Herramienta de predicción IPA estricto VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Efecto por 1000		
Sensibilidad: Desde 49% a 77,8%										
Verdaderos positivos										
4 estudios[1]	Estudio Observacional	Serio[2]	Seria[3]	Seria[4]	No seria[3]	Poco probable	C:312 pacientes D. 449 pacientes L: 646 pacientes R: 93 pacientes	Prev-C 34,6%: 269 Prev-D 21,7%: 122 Prev-L 25,3%: 124 Prev-R 22,6%: 97	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Falsos negativos										
4 estudios[1]	Estudio Observacional	Serio[2]	Seria[3]	Seria[4]	No seria[3]	Poco probable	C:312 pacientes D. 449 pacientes L: 646 pacientes R: 93 pacientes	Prev-C 34,6%: 77 Prev-D 21,7%: 93 Prev-L 25,3%: 128 Prev-R 22,6%: 129	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICA
Especificidad: Desde 18,6% a 83%										
Verdaderos negativos										
4 estudios[1]	Estudio Observacional	Serio[2]	Seria[3]	Seria[4]	No seria[3]	Poco probable	C: 312 pacientes D. 449 pacientes L: 646 pacientes R: 93 pacientes	Prev-C 34,6%:122 Prev-D 21,7%:651 Prev-L 25,3%: 605 Prev-R 22,6%:613	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Falsos positivos										
4 estudios[1]	Estudio Observacional	Serio[2]	Seria[3]	Seria[4]	No seria[3]	Poco probable	C:312 pacientes L: 646 pacientes R: 93 pacientes D. 449 pacientes	Prev-C 34,6%:532 Prev-D 21,7%:133 Prev-L 25,3%: 128 Prev-R 22,6%:142	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICA

[1]Coronel C, 2010; Devupalalli 2008, Leonardi NA, 2011, Rodriguez-Martinez CE, 2011;. 2. Tres de los estudios aportan resultados procedentes de respuestas de familiares, en un estudio hay perdidas no explicadas y en otros dos existe otras posibles causas de riesgo de sesgo. 3. Se observa heterogeneidad entre los estudios con rangos de estimación de sensibilidad entre 49% a 78% y especificidad 19% a 83%, debido sobre todo al estudio Cubano que se considera podría ser por que en él se incluyen a pacientes con sintomatología más grave. 4. Las poblaciones de validación son muy diferentes, en dos de los estudios la muestra es de base poblacional, en otro se trata de una muestra de población con sibilancias recurrentes y en el cuarto se incluyen a niños hospitalizados por cuadros de sibilancias. Se trata de un índice no validado en el contexto español, la prevalencia en los diferentes estudios que oscila entre un 22% a un 35%, aunque no muy alejada a la de nuestro ámbito (entorno al 28%)

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GPC en la Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Bibliografía: Coronel- Carvajal, C. "Predicción del futuro de un niño con sibilancias." Rev Mex Pediatr.2010; 77(3): 2 (8).

Comparación2: Herramienta Nueva-1 VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Efecto por 1000		
Sensibilidad: 54,5%										
Verdaderos positivos										
1 estudio[1]	Estudio Observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria[4]	Poco probable	312 pacientes	Prev 10%: 78 Prev 28%: 218 **Prev 34,6%: 317** Prev 40%: 312	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Falsos negativos										
1 estudio[1]	Estudio Observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria[4]	Poco probable	312 pacientes	Prev 10%: 22 Prev 28%: 62 **Prev 34,6%: 48** Prev 40%: 88	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Especificidad: 78,9%										
Verdaderos negativos										
1 estudio[1]	Estudio Observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria[4]	Poco probable	312 pacientes	Prev 10%: 176 Prev 28%: 141 **Prev 34,6%: 606** Prev 40%: 118	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Falsos positivos										
1 estudio[1]	Estudio Observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria[4]	Poco probable	312 pacientes	Prev 10%: 724 Prev 28%: 579 **Prev 34,6%: 29** Prev 40%: 482	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA

[1] Coronel C. 2010. Prevalencia sibilancias 34.6%. 2. índice no desarrollado mediante análisis multivariante y no validado. 3. Prevalencia similar, algo mayor, a la observada en nuestro contexto aunque se trata de un índice no validado en el contexto español 4. Pequeño tamaño muestral

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Bibliografía: Devulapalli, C. S., K. C. Carlsen, G. Haland, M. C. Munthe-Kaas, M. Pettersen, P. Mowinckel and K. H. Carlsen. "Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age." Thorax. 2008; 63(1): 8-13. (9).

Comparación3: Herramienta Nueva-2 VS. Diagnostico clínico (a los 10 años)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Efecto por 1000		
Sensibilidad: 51,5%										
Verdaderos positivos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria	Poco probable	449 pacientes	Prev 10%: 56 **Prev 21,6%:112** Prev 28%:158 Prev 40%: 226	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Falsos negativos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria	Poco probable	449 pacientes	Prev 10%:44 **Prev 21,6%: 105** Prev 28%:122 Prev 40%:174	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Especificidad: 88,1%										
Verdaderos negativos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria	Poco probable	449 pacientes	Prev 10%: 747 Prev 28%: 598 **Prev 21,6%: 690** Prev 40%: 498	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Falsos positivos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria	Poco probable	449 pacientes	Prev 10%: 153 Prev 28%: 122 **Prev 21,6%: 93** Prev 40%: 102	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA

[1]Devulapalli CS, 2008. [2] Estudio no prospectivo de casos y controles anidado a una cohorte de nacimiento, casos: confirmación médica de obstrucción bronquial. [3.] Prevalencia sibilancias 22%, similar a la observada en nuestro contexto, aunque se trata de un índice no validado en el contexto español

Ha transcurrido más de 5 años desde su publicación. Esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Bibliografía: Leonardi, N. A., B. D. Spycher, M. P. Strippoli, U. Frey, M. Silverman and C. E. Kuehni. "Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules." J Allergy Clin Immunol. 2011;127(6): 1466-1472 e1466. (10)

Comparación4: Herramienta Nueva-3 VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Efecto por 1000		
Sensibilidad: 55%										
Verdaderos positivos										
1 estudio[1]	Estudio Observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria	Poco probable	763 pacientes	Prev 10%: 55 **Prev 25%: 179** Prev 28%: 154 Prev 40%: 220	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Falsos negativos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria	Poco probable	763 pacientes	Prev 10%: 45 **Prev 25%: 145** Prev 28%: 126 Prev 40%: 180	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Especificidad: 74%										
Verdaderos negativos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria	Poco probable	763 pacientes	Prev 10%: 666 **Prev 25%: 501** Prev 28%: 533 Prev 40%: 444	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Falsos positivos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	Serio[2]	-	Seria [3]	No seria	Poco probable	763 pacientes	Prev 10%: 234 **Prev 25%: 176** Prev 28%: 187 Prev 40%: 156	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA

[1]. Leonardi NA. 2011. [2]. Datos obtenidos de respuesta de familiares, selección del predictor basado en evidencia ni en análisis estadístico y no validado en otra población[3]. Prevalencia sibilancias 25%, similar a la observada en nuestro contexto (28%), aunque se trata de un índice no validado en el contexto español

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Bibliografía: Rodriguez-Martinez, C. E., M. P. Sossa-Briceno and J. A. Castro-Rodriguez. "Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a sample of preschoolers with recurrent wheezing." Pediatr Pulmonol. 2011;46(12): 1175-1181(11).

Comparación5: Herramienta Nueva-4 (PIAMA) VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Efecto por 1000		
Sensibilidad: 54,5%										
Verdaderos positivos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	No serio	-	Seria [3]	Seria[4]	No serio	123 pacientes	Prev 10%: 43 Prev28%: 120 **Prev 53,7%: 293** Prev 40%: 172	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Falsos negativos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	No serio	-	Seria [3]	Seria[4]	No serio	123 pacientes	Prev 10%: 57 Prev28%: 160 **Prev 53,7%: 244** Prev 40%: 228	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Especificidad: 78,9%										
Verdaderos negativos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	No serio	-	Seria [3]	Seria[4]	No serio	123 pacientes	Prev 10%: 713 Prev28%: 570 **Prev 53,7%: 366** Prev 40%: 475	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Falsos positivos										
1 estudio[1]	Estudio observacional	No serio	-	Seria [3]	Seria[4]	No serio	123 pacientes	Prev 10%: 187 Prev28%: 150 **Prev 53,7%: 97** Prev 40%: 125	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA

[1] Rodriguez-Martinez CE. 2011. [2] Prevalencia sibilancias 53,7%; [3] Prevalencia mucho mayor a la observada en nuestro contexto y se trata de un índice no validado en el contexto español; [4] Pequeño tamaño muestral.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

En la bibliografía se han identificado varios estudios que pretendían validar en nuevas poblaciones los índices predictivos existentes (IPA y PIAMA), y proponer nuevos índices en general más sencillos. Teniendo en cuenta que el test de referencia o estándar de estas herramientas predictivas es el diagnóstico clínico al de unos años, se ha considerado como criterio de inclusión la utilización en una misma población la nueva herramienta a estudio y el índice predictivo de asma (IPA) recomendado en la guía de asma (1). Así, se han seleccionado tres estudios (8, 10, 11) de cohorte longitudinal prospectiva y otro estudio de casos y controles anidados (9) de una cohorte poblacional; los estudios comparan los resultados de aplicación de nuevos índices predictivos en una población preescolar con los resultados de la aplicación del índice IPA propuesto por Castro-Rodríguez et al (2) en la misma población, utilizando como test de referencia o Gold Standard el diagnóstico clínico de asma en edad escolar. Se han excluido cuatro estudios (3, 12-14) que aún proponiendo nuevos índices predictivos no los comparan con la aplicación del índice de nuestro interés (IPA).

Ninguno de los estudios seleccionados se ha realizado en nuestro contexto, uno se ha realizado en Inglaterra (10), otro en Noruega (9) y los otros dos en Latinoamérica (Colombia (11) y Cuba (8)). Los estudios europeos se realizan a través de encuestas realizadas a padres de una base poblacional de niños, aunque también aportan datos de la subpoblación de mayor riesgo, de pacientes preescolares con sibilancias recurrentes. Los otros dos estudios validan el índice predictivo en población de riesgo con sibilancias recurrentes y el cuarto se incluyen a niños hospitalizados por cuadros de sibilancias. Ninguno de los estudios describe herramientas que hayan sido validadas en su diseño.

Para evaluar la **validez del IPA estricto**, recomendado en la guía del asma del 2005 (1) para la predecir el diagnóstico de asma en edad escolar de aquellos pacientes preescolares con sibilancias recurrentes que acuden a consulta, se han tenido en cuenta los resultados de su aplicación en los diferentes estudios. La gran heterogeneidad existente entre los estudios, debido a las diferencias de prevalencia de asma que oscila entre un 22% a un 35% y a las diferencias de poblaciones de validación con diferente severidad en los diferentes estudios (en dos de los estudios es de base poblacional, en otro se trata de una población con sibilancias recurrentes y en el cuarto se incluyen a niños hospitalizados por cuadros de sibilancias), habría impedido la combinación de resultados por lo que no se ha realizado el metanálisis de los mismos.

Los datos relacionados con la validez del IPA estricto de cada estudio se presentan en las tablas del anexo I y muestran una sensibilidad del IPA estricto que oscila entre el 43% y el 78% y valores de especificidad entre el 18% y 83% (Ver **Figura 1**).

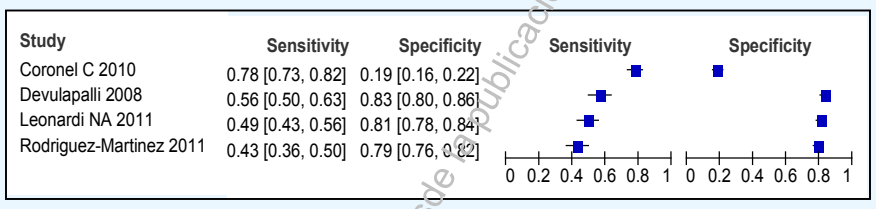


Figura 1: Valores de Sensibilidad y Especificidad de los estudios seleccionados

Los valores predictivos positivos (VPP) van desde el 34% hasta el 47% y los negativos (VPN) desde el 61% al 87%.

Esto supondría que en una población de 1000 pacientes (en cada uno de los estudios), desde un 22% hasta un 61% de la población será incorrectamente clasificado con el IPA estricto: desde un 13% hasta un 53% de los niños serán tratados de forma innecesaria con corticoides inhalados, **falsos positivos (FP)** y desde un 7% hasta un 13% de los niños se les retrasará el inicio del tratamiento **falsos negativos (FN)**. Nuestro interés se centra en resultados que minimicen el diagnóstico incorrecto y sobre todo que haya menos pacientes tratados entre los que no deberían haber sido tratados (FP). En los resultados se observa que cuanto mayor es la prevalencia de la enfermedad en población escolar peor se comporta el IPA, y éste muestra mejores resultados en muestras poblacionales, es decir en población similar en la que fue originalmente desarrollada.

Se observa heterogeneidad entre los estudios, debido sobre todo al estudio cubano donde se considera podría ser porque en él se incluyen a pacientes con sintomatología más grave, niños que han estado

Calidad Muy baja

Hasta cumplirse los 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y si vigencia no ha sido revisada.

ingresados en el hospital por cuadros de sibilancias. Posiblemente también explicada por las diferentes características poblacionales y la variabilidad de las prevalencia de asma (desde un 21% hasta un 35%) e incidencia de algunas de las enfermedades (dermatitis atópica) valoradas en el IPA. Además se trata de un índice no validado en el contexto español.

La capacidad predictiva del IPA en las poblaciones de los estudios no es para nada satisfactoria, en el mejor de los casos se ha observado un coeficiente de verosimilitud positivo (LR+) y negativo (LR-) de 3,34 y 0,72, respectivamente, en un estudio de base poblacional (9), resultados similares a los obtenidos en la muestra de base poblacional donde fue desarrollada.

Los resultados de validez del índice IPA siguen sin ser favorables y siguen siendo necesarios estudios que validen el índice propuesto en nuestro contexto, así como el desarrollo de nuevos índices con mayor capacidad predictiva.

En relación a la **validez de los nuevos índices** propuestos en los estudios seleccionados, cabe mencionar que dos de ellos (9, 10) son índices sencillos basados en la frecuencia de exacerbaciones. Los otros dos (8, 11) además de la frecuencia de sibilancias también incluyen otros factores de riesgo.

Rodríguez-Martínez et al (11) pretenden comparar el comportamiento de la también conocida **escala de puntuación PIAMA** en una población de preescolares con sibilancias recurrentes o con alguna sibilancia con el comportamiento del IPA. Para ello se aplican ambos índices en la misma población de edad preescolar y el diagnóstico clínico de dicha población en edad escolar. Por falta de datos no toda la muestra estudiada con el PIAMA pudo clasificarse con el IPA y la prevalencia de asma observada en la muestra analizada con PIAMA fue mucho mayor que en la muestra que pudo ser clasificada con IPA (53,7% frente a 22,6%). Los resultados mostraron que en dicha población un 34% de la población fueron mal clasificados con el PIAMA (9% de **FP** y 24% de **FN**) y un 29% con IPA (16% de FP y 12% de FN). Aún así, los valores de LR para ambos test fueron similares que el IPA (LR+ 2,59 para PIAMA frente a 2,06 para IPA y LR- 0,58 frente a 0,72 respectivamente)

Calidad Baja

Coronel C et al (8) por su parte proponen un **nuevo índice** no desarrollado mediante análisis multivariante y no validado, y comparan su aplicación con la aplicación del IPA en la misma población hospitalaria de 312 pacientes menores de 3 años ingresados por presentar 3 o más episodios de sibilancias en el último año, asociados o no a resfriados. Con una prevalencia de sibilancias del 34.6% el nuevo índice propuesto se comporta con exactitud mostrando un LR+ de 12,4 y un LR- de 0,09, con tan solo 8% de diagnósticos desacertados (5%de **FP** y 3% de **FN**). Por el contrario, el IPA muestra un LR+ de 0,95 y un LR- de 1,19, con un 60% de diagnósticos desacertados (53% de FP y 7% de FN), completamente inadecuado para dicha población. Se cree que estos resultados desfavorables puedan ser debidos a la población más severa incluida en este estudio, aunque se desconoce su razón real.

Calidad Baja

Dos de los estudios incluidos comparan el IPA estricto con **índices sencillos basados en la frecuencia de sibilancias**. En el primero de ellos (10) realiza una validación del índice IPA en una cohorte de base poblacional en Reino Unido comparándolo con el nuevo índice más sencillo (tabla a). El estudio evaluó el riesgo de asma en edad escolar mediante un índice basado en la frecuencia de sibilancias a los 3 años en 1.954 pacientes infantiles y comparó el riesgo con las tasas de asma a los 7 y 10 años.

Tabla a-Nuevo índice sobre frecuencias de sibilancias

- Sibilancias precoces **(EW):** algún episodio antes de los 2 o 3 años de edad
- Sibilancias persistentes **(Persistent EW):** episodios en el último año evaluado a los 2 y 3 años
- Sibilancias frecuentes precoces **(EFW):** ≥ 4 crisis en el último año evaluado a los 2 ó 3 años
- Sibilancias frecuentes persistentes **(Persistent EFW):** ≥ 4 crisis en el último año evaluado a los 2 y 3 añosLa validación mostró unos resultados similares sobre el riesgo de asma a los 7 años entre la aplicación de IPA en la cohorte de Tucson (utilizada para el desarrollo del índice) y la cohorte de Leicester (OR IPA estricto 9,8 y. OR 8,2 respectivamente) (los que son IPA + tienen 9,8 (en la muestra de Tucson) - 8,2 (en la muestra de Leicester) veces más probabilidad de ser asmáticos).

Cuando se analiza la cohorte del estudio con ambos índices (el nuevo propuesto y el IPA) se obtienen unos resultados comparables: Nuevo índice- EFW: S: 41(34-48)%, E: 91(89-92)%, VPP: 36%(30-42), VPN: 92 (91-93)%, LR+:4,56 (vs. IPA estricto: S: 37(30-44)% , E: 93 (92-95)%, VPP: 40 (32-48)%, VPN: 93 (91-94)%, LR+: 5,29).

En el estudio se realiza un análisis de sensibilidad, en la que se muestran los resultados de la validez de

Han transcurrido mas de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

los dos índices en una subpoblación de solo pacientes infantiles con sibilancias precoces a los tres años. Esta es una población más cercana a la de nuestro interés, que serían los niños que acuden a consulta por sibilancias, por eso nos hemos basado en la evaluación de los resultados de dicho subanálisis:

Seleccionando como punto de cohorte la existencia de ≥ 4 crisis en el último año evaluado a los 2 o 3 años, es decir la **categoría EFW del nuevo índice propuesto**, se observa una S: 55%, E: 74%, VPP: 36%, VPN: 86%, LR+:2,12 y LR- 0,61 (vs. IPA Estricto:: S:49% , E: 81%, VPP: 40%, VPN: 86%, LR+: 2,58 y LR- 0,63). Ambos índices obtienen un LR + insuficiente para confirmar el diagnóstico de asma. Esto supone que para la prevalencia del estudio, 32%: Un 32,1% de la población será incorrectamente clasificado con el nuevo índice propuesto, 14,5% de los niños serán tratados de forma innecesaria con corticoides inhalados (**FP**) y al 17,6% se les retrasará el inicio del tratamiento (**FN**). Para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto): habrá un 19% de FP y un 12,6% de FN.

Calidad moderada

El segundo de los estudios (9) pretende evaluar si la severidad de episodios de obstrucción de vías respiratorias (OVR) en los dos primeros años predice el asma a los diez años. Para ello propone un **índice o escala de riesgo basado en la frecuencia y persistencia de OVR y hospitalizaciones** durante los 2 primeros años (Tabla b). Selecciona una muestra de casos y controles de una cohorte poblacional de nacimiento y realiza análisis mediante regresión logística ajustado por sexo, atopia familiar y dermatitis atópica, así como por sensibilización alérgica a los 2 años.

Tabla b. Escala de severidad (0-12) como nuevo índice predictivo.

Episodios OVR y/o persistencia	Puntos		Nº hospitalización	Puntos
Ninguno	0		Ninguno	0
1-2 episodios o 1 mes de persistencia	1		1	2
3-4 episodios	2	+	2	4
2-3 meses de persistencia	3		>2	6
5-6 episodios	4			
4-6 meses de persistencia	5			
>6 episodios o >6 meses de persistencia	6			

Cuando se analiza la cohorte del estudio con el **nuevo índice propuesto** se obtienen mejores resultados que los obtenidos con el índice IPA en la misma población. Seleccionando como punto de cohorte una **puntuación >5 en la escala de severidad** el nuevo índice muestra una: S: 51%, E: 88%, VPP: 54%, VPN: 87% y LR+:4,33 y LR- de 0,55 (vs. IPA Estricto: S: 57%, E: 83%, VPP: 48%, VPN: 87%, LR+: 3,34 y LR- de 0,52). Esto supone que para la prevalencia del estudio, 21,3%: Un 20% de la población será incorrectamente clasificado, 9,8% de los niños serán tratados de forma innecesaria con corticoides inhalados (**FP**) y al 10,5% se les retrasará el inicio del tratamiento (**FN**). Para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto): habrá un 8,6% de FP y un 13,7% de FN.

Se trata de un solo estudio de casos y controles anidado a una cohorte prospectiva que evalúa este índice, con un numero discreto de pacientes, el índice no está validado en nuestra población lo que supone una incertidumbre sobre si su comportamiento será el mismo que el de la población original (evidencia indirecta) por ello se considera que la calidad de la evidencia es baja.

Calidad baja

En resumen, se considera que la escala de puntuación PIAMA (11) y el nuevo índice propuesto por Coronel et al (8) no aportan beneficios significativos frente al IPA y tampoco suponen una ventaja para su aplicación en nuestro medio de interés. En relación a los índices basados en sibilancias muestran resultados comparables al IPA. Los resultados del índice propuesto por Devulapalli et al (9) proceden de su aplicación en una muestra de casos y controles procedentes de una muestra poblacional; mientras que los resultados del índice propuesto por Leonardi et al (10) proceden de una población más similar al de nuestro interés y por ello se confía más en su aplicabilidad en la misma.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 4 y 5 : ¿Cuál es el índice predictivo más apropiado para predecir la evolución a asma en niños menores de 3 años con clínica de sibilancias? ¿La frecuencia de episodios de sibilancias podría servir como índice predictivo de asma persistente en edad escolar?

C1: Herramienta de predicción IPA estricto VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)
C2: Herramienta Nueva-1 (Coronel) VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)
C3: Herramienta Nueva-2 (Devulapalli) VS. Diagnostico clínico (a los 10 años)
C4: Herramienta Nueva-3 (Leonardi) VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)
C5: Herramienta Nueva-4 (PIAMA- Rodriguez) VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)

Población: *Pacientes preescolares con episodios recurrentes de sintomatología sugerente de asma (niños con alto riesgo)*
Intervención*: Diferentes índices predictivos para medición de riesgo de asma en edad escolar (IPA, índices basados en frecuencias de sibilancias,…)*
Comparación*: Diagnóstico clínico de asma escolar*
Perspectiva: *clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	C1 Muy Baja C2 Baja C3 Baja C4 Moderada C5 Baja	*Desenlaces:* / *C1* / *C2* / *C3* / *C4* / *C5* 1. VP: Muy baja / Baja / Baja / Moderada / Baja 2. FN: Muy baja / Baja / Baja / Moderada / Baja 3. VN: Muy baja / Baja / Baja / Moderada / Baja 4. FN: Muy baja / Baja / Baja / Moderada / Baja	Tres de los estudios aportan resultados procedentes de respuestas de familiares, en un estudio hay perdidas no explicadas y en otros dos existe otras posibles causas de riesgo de sesgo. Las poblaciones de validación son muy diferentes, en dos de los estudios de base poblacional, en otro se trata de una población con sibilancias recurrentes y en el cuarto se incluyen a niños hospitalizados Se trata índices no validados en el contexto español.	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

BENEFICIOS Y RIESGOS

¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?

C1 C3 C4 C5	Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados
C2	Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios

Desenlaces:	*Magnitud del efecto*
Comparación 1: IPA	
1. Verdaderos Positivos	Sin efecto
2. Falsos Negativos	Pocos riesgos/ inconv.
3. Verdaderos Negativos	Beneficio importante/Modest
4. Falsos Positivos	Pocos riesgos/ inconv
Comparación 2 : Coronel	
1. Verdaderos Positivos	Beneficio importante/Modest
2. Falsos Negativos	Sin efecto
3. Verdaderos Negativos	Riesgos/inconimportantes/Modestos
4. Falsos Positivos	Riesgos/inconimportantes/Modestos
Comparación 3 : Devulapalli	
1. Verdaderos Positivos	Poco beneficio
2. Falsos Negativos	Pocos riesgos/ inconv.
3. Verdaderos Negativos	Beneficio importante/Modest
4. Falsos Positivos	Pocos riesgos/ inconv.
Comparación 4 : Leonardi	
1. Verdaderos Positivos	Poco beneficio
2. Falsos Negativos	Pocos riesgos/ inconv.
3. Verdaderos Negativos	Beneficio importante/Modest
4. Falsos Positivos	Pocos riesgos/ inconv
Comparación 5 : Rodriguez	
1. Verdaderos Positivos	Poco beneficio
2. Falsos Negativos	Pocos riesgos/ inconv.
3. Verdaderos Negativos	Beneficio importante/Modest
4. Falsos Positivos	Pocos riesgos/ inconv.

Herramienta 1: Resultados IPA sin combinar:
En una población de 1000 pacientes con una prevalencia de enfermedad desde un 22% hasta un 35%:

Desde un 16% hasta un 66% de la población será incorrectamente clasificado. Desde un 14% hasta un 53% de los niños serán tratados de forma innecesaria con corticoides inhalados (FP) y desde un 2% hasta un 13% de los niños se les retrasará el inicio del tratamiento (FN).
Ver tablas en anexos

Herramienta 2: Para una prevalencia del 34,6%: un 8% de los niños fueron mal clasificados con un 5% de FP y 3% de FN.- para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto): 58% de FP y un 6% de FN.

Herramienta 3: Para una prevalencia de 21,3% un 20% de niños fueron mal clasificados: 9,8% de FP y 10,5 de FN.- para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto): 13,3% de FP y un 9,4% de FN.

Herramienta 4: A prevalencia del estudio: 32% : Para una prevalencia del estudio: 32% : El 32,1% de la población será incorrectamente clasificado, 14,5% de los niños serán tratados de forma innecesaria con corticoides inhalados y al 17,6% se les retrasará el inicio del tratamiento.- para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto): habrá un 18,7% de FP y un 12,6% de FN.

Herramienta 5: Para una prevalencia del 53% un 34% de la población fueron mal clasificados (9% de FP y 24% de FN)- para una prevalencia del 28%(estimada en nuestro contexto): 15% de FP y un 16% de

Nos interesa la validación del IPA y las herramientas 3 y 4, que son las basadas en la frecuencia de sibilancias.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica, su vigencia no ha sido revisada

				FN.	
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes — Incierto Opiniones probablemente similares — Incierto		- incertidumbre sobre si las implicaciones serán consideradas igual por clínicos o por pacientes, y si habrá variabilidad dentro de la población. - los índices que precisan extracción sanguínea pueden suponer una menor aceptabilidad por parte de los padres de los pacientes

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son bajos en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Incierto Parcialmente desacuerdo	Se trata de índices predictivos que necesitan de recursos y tiempo en consulta para la evaluación de los datos. Los exámenes complementarios y el prick test son más costosas en tiempo y recursos, mientras que la utilización del índices basados en sibilancias implicaría un menor uso de recursos y costes por tratarse de unas reglas predictivas muy sencillas de realizar con datos disponibles en el lugar de aplicación (tanto en cribado como en consulta), aunque con mayores resultados falsos que con el índice IPA en el caso del índice propuesto por Leonardi, lo que podría llevar a un consumo mayor de recursos por consultas médicas por asma mal controlado

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su contenido no ha sido revisado

Balance de las consecuencias:	
C1: Herramienta de predicción IPA estricto VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C2: Herramienta Nueva-1 (Coronel) VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C3: Herramienta Nueva-2 (Devulapalli) VS. Diagnostico clínico (a los 10 años)	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C4: Herramienta Nueva-3 (Leonardi) VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C5: Herramienta Nueva-4 (PIAMA- Rodriguez) VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas

Recomendación:	
C1: Herramienta de predicción IPA estricto VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)	**Se sugiere no considerar la opción.**
C2: Herramienta Nueva-1 (Coronel) VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)	**No se recomienda la opción**
C3: Herramienta Nueva-2 (Devulapalli) VS. Diagnostico clínico (a los 10 años)	**Se sugiere no considerar la opción.**
C4: Herramienta Nueva-3 (Leonardi) VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)	**Se sugiere no considerar la opción.**
C5: Herramienta Nueva-4 (PIAMA- Rodriguez) VS. Diagnostico clínico (a los 6 años)	**No se recomienda la opción**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Redacción de la recomendación:

Se sugiere no utilizar os índices de predicción clínica de asma en niños menores de 3 años con sibilancias la la hora de valorar la posibilidad de que éstos presenten asma en la edad escolar (6-13 años), debido a que aún no se dispone de herramientas validadas.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Herramienta IPA: IPA- La calidad global de las estimaciones de validez del IPA en los estudios evaluados se considera como muy baja. Estos muestran altas tasas de FP y un muy bajo valor predictivo. El índice no está validado en su diseño ni en nuestro contexto y además se tiene gran incertidumbre sobre el valor que otorgarían los padres de los niños asmáticos a la utilización de estos índices, los índices que precisan extracción sanguínea pueden suponer una menor aceptabilidad por parte de los padres de los pacientes.

Herramientas nuevas 2 y 3: Basadas en frecuencia de sibilancias- Se trata también de herramientas no validadas en su diseño, que aun no mostrando mejorías importantes respecto al IPA se trata de herramientas muy sencillas basados en la frecuencia de sibilancias. Su utilización implicaría un menor uso de recursos y costes por tratarse de reglas predictivas muy sencillas de realizar con datos disponibles en el lugar de aplicación (tanto en cribado como en consulta), aunque, en el caso del índice propuesto por Leonardi, con mayores resultados falsos que con el índice IPA lo que podría llevar a un consumo mayor de recursos por consultas médicas por asma mal controlada.

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

Es necesario trabajar en la elaboración de índices o escalas pronosticas o de riesgo validados en nuestra población que nos ayuden a identificar a aquellos pacientes con sibilancias en edades tempranas con mayor riesgo de desarrollar asma.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Resumen de resultados de los estudios incluidos

Índice Predictivo	Punto de corte	Problemas técnicos	SE	SP	VPP	VPN	LR+ // LR-	VP (n por 1000)	FP (n por 1000)	VN (n por 1000)	FN (n por 1000)	N y prevalen. %
Coronel C. 2010	Asma a 6 años . niños<3años atendidos en el hospital por presentar 3 o más episodios de sibilancias											
Índice nuevo: Basado en los siguientes criterios: más de tres episodios de sibilancias con o sin resfríos, en el último año, de tos, que la madre o padre tuviese una historia de asma o estigmas de atopia (rinitis, dermatitis atópica, ojeras, alergia alimentaria, conjuntivitis alérgica).												
Índice Nuevo:	**Positivo cuando se cumplieron cuatro criterios**	**NR**	**91,6%**	**92,6%**	**86,8%**	**97,4%**	**12.4// 0,09**	**317**	**48**	**606**	**29**	**Ntotal= 312 (34.6%)**
IPA												
IPA estricto:		**NR**	**77,8%**	**18,6%**	**33,6%**	**61,3%**	**0,95// 1,19**	**269**	**532**	**122**	**77**	**Ntotal= 312 (34.6%)**
Devulapalli CS, 2008	Asma a 10 años											
Índice nuevo: OAD Puntuación basada en frecuencia de obstrucción bronquial y hospitalizaciones												
OAD (OR ajustado 7.9 (4.1, 15.3)	**Puntuación >5 en la escala propuesta**	**NR**	**51,5%**	**88,1%**	**54,3%**	**86,8%**	**4,33//0,55**	**112**	**42 //93**	**690**	**105**	**Ntotal= 449 (21,6%)**
IPA												
Laxo (OR 5.6 (3.5–9.0))	alguna sibilancias a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	NR	59,8%	79,0%	43,9%	87,7%	2,85 //0,51	129	165	619	87	Ntotal= 449 (21,6%)
Estricto (OR 6.4 (3.9–10.4)))	**>= 3 (1 raramente-5 la mayoría de días) a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores**	**NR**	**56,7%**	**83,0%**	**47,8%**	**87,4%**	**3,34// 0,52**	**123**	**134**	**650**	**93**	**Ntotal=** 449 (21,6%)
Leonardi NA. 2011	Asma a 6 años. De (población con sibilancias <3años)											
Índice simple nueva: Basada en frecuencia de sibilancias												
a). EFW: (OR 3.4)	**EFW >= 4 ataques en el último año (2 o 3)**	**NR**	**55%**	**74%**	**36%**	**86%**	**2.12 //0.61**	**179**	**176**	**501**	**144**	**N total= 763 (32.4%)**
b) Persistent EW: (OR 3.4)	sibilancias en los últimos 12 meses a los 2 y 3 años	NR	58 %	71%	34%	87%	2.0//0.59	202	189	461	148	N total= 657 (35.0%)
c) Persistent EFW (OR 4.6)	EFW >= 4 ataques en el último año (2 y 3)	NR	16%	96%	51%	82%	4.00// 0.88	10	37	900	53	N total= 732 (6.4%)
IPA												
Laxo (OR 2.2)	alguna sibilancias a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	NR	74%	43%	26%	86%	1.30 //0.61	445	227	157	171	N total= 695 (60.1%)
Estricto (OR 3.9)	>= 3 (1 raramente-5 la mayoría de días) a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	NR	**49%**	**81%**	**40%**	**86%**	**2.58 //0.63**	**124**	**142**	**606**	**128**	**N total= 647 (25.3%)**
Rodriguez-M CE. 2011	Asma a 6 años . 1-3 años con sibilancias recurrentes y alguna vez que acuden al especializada (hospital)											
Índice nuevo: PIAMA: basado en sexo, parto post term, educación y medicacion parental, frecuencia de sibilancias e infecciones y diagnóstico de eczema												
PIAMA	**>= 20 puntos en puntuación PIAMA**		**54,5%**	**78,9%**	**75,0%**	**60,0%**	**2.59// 0.58**	**293**	**97**	**366**	**244**	**Ntotal= 123 (53.7%)**
IPA												
Laxo	alguna sibilancias a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	NR	71,4%	33,3%	23,8%	80%	1.07// 0.86	161	516	258	65	Ntotal= 93 (22.6%)
Estricto	**>= 3 (1 raramente-5 la mayoría de días) a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores**	**NR**	**42,9%**	**79,2%**	**37,5%**	**82,6%**	**2.06//** 0.72	**97**	**161**	**613**	**129**	**Ntotal= 93 (22.6%)**

Fuente negrita: hace referencia a los puntos de corte de las diferentes herramientas o categorías de interés escogidos como herramientas de predicción de asma en edad escolar.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo II. Estrategia de Búsqueda.

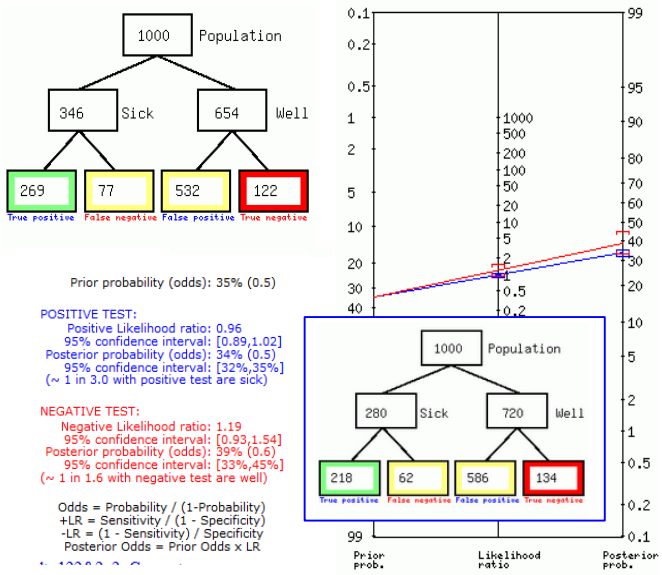
Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1. childhood.mp. 2. Child, Preschool/ 3. Respiratory Sounds/ 4. wheeze.mp. 5. childhood wheeze.mp. 6. Episodic wheeze.mp. 7. Preschool wheeze.mp. 8. Episodic viral wheeze.mp. 9. Multiple trigger wheeze.mp. 10. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 11. Asthma/cl, di, hi, pc [Classification, Diagnosis, History, Prevention & Control] 12. asthma.mp. or Asthma/ 13. 11 or 12 14. 10 and 13 15. limit 14 to (yr="2005 -Current" and "reviews (maximizes specificity)") (16. limit 14 to (yr="2005 -Current" and "prognosis (maximizes specificity)") 17. 10 and 11 18. limit 17 to (yr="2005" and ("prognosis (maximizes specificity)" or "causation-etiology (maximizes specificity)")) 19. 10 and 12 20. limit 19 to yr="2005" 21. limit 20 to "reviews (maximizes specificity)" 22. limit 20 to "diagnosis (maximizes specificity)" 23. limit 19 to yr="2005 -Current" 24. limit 23 to "reviews (maximizes specificity)"	De 01/2005 hasta /06/2012
EMBASE (a través de Ovid)	1. childhood.mp. or childhood/ 2. preschool child/ 3. wheezing/ 4. wheeze.mp. 5. childhood disease/ 6. childhood wheeze.mp. 7. Episodic wheeze.mp. 8. Preschool wheeze.mp. 9. Episodic viral wheeze.mp. 10. Multiple trigger wheeze.mp. 11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 12. asthma/ 13. Asthma.mp. 14. 12 or 13 15. 11 and 14 16. limit 15 to (embase and yr="2005 -Current") 17. limit 16 to "reviews (maximizes specificity)" 18. limit 16 to "diagnosis (maximizes specificity)" 19. limit 16 to "prognosis (maximizes specificity)" 20 limit 16 to "causation-etiology (maximizes specificity)"	De 01/2005 hasta /06/2012

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

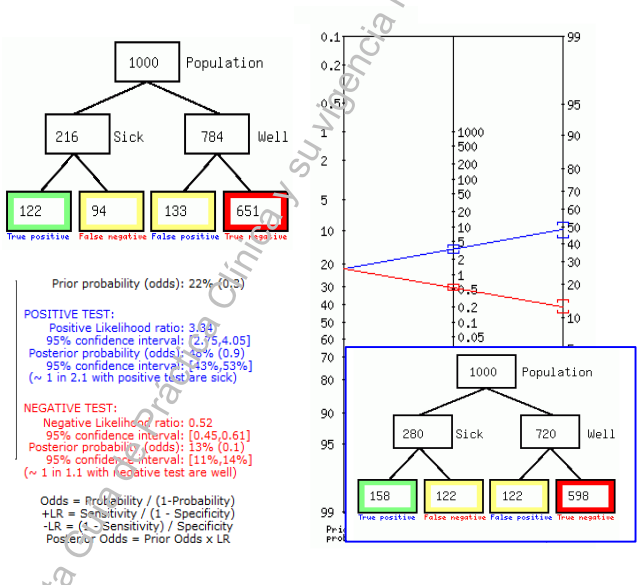
Anexo III. Resultados-Nomogramas.

Herramienta IPA

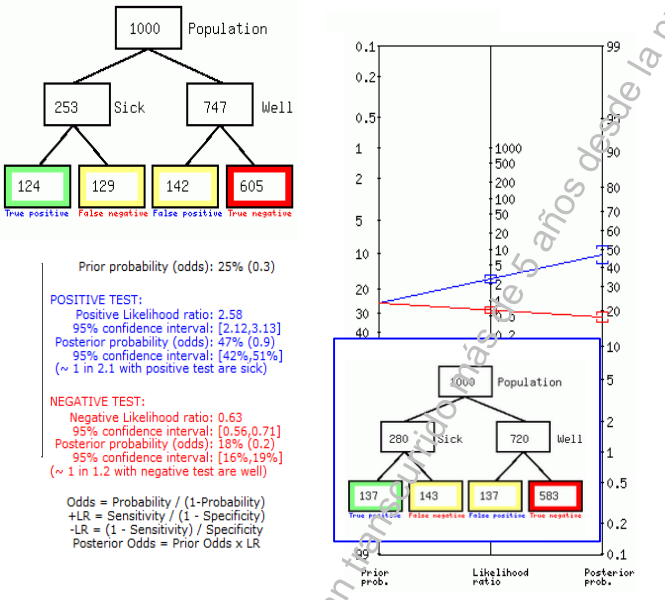
Coronel- IPA



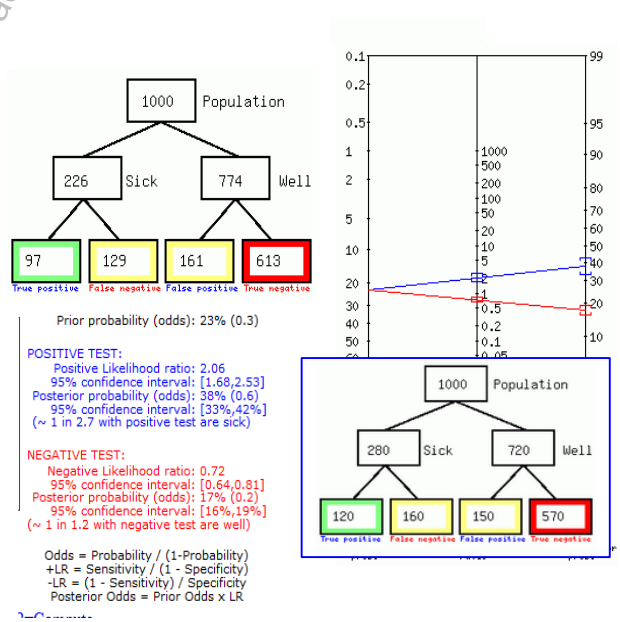
Devulapalli- IPA



Leonardi-IPA



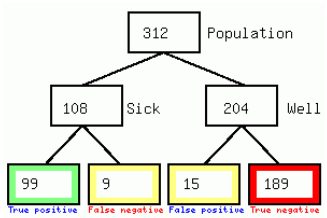
Rodriguez - IPA



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GPC de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Herramienta nueva-1

Coronel 2010

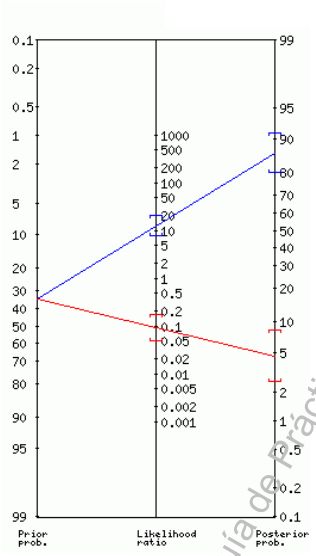


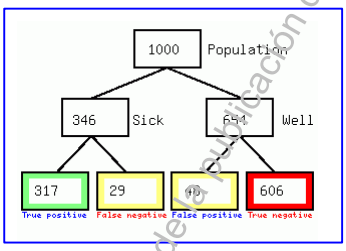
Prior probability (odds): 35% (0.5)

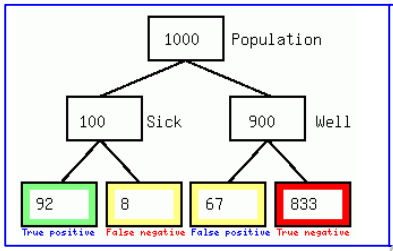
POSITIVE TEST:
Positive Likelihood ratio: 12
95% confidence interval: [7.59,20]
Posterior probability (odds): 86% (6.3)
95% confidence interval: [80%,91%]
(~ 1 in 1.2 with positive test are sick)

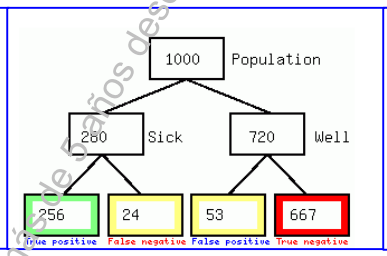
NEGATIVE TEST:
Negative Likelihood ratio: 0.09
95% confidence interval: [0.05,0.17]
Posterior probability (odds): 5% (0.0)
95% confidence interval: [3%,8%]
(~ 1 in 1.0 with negative test are well)

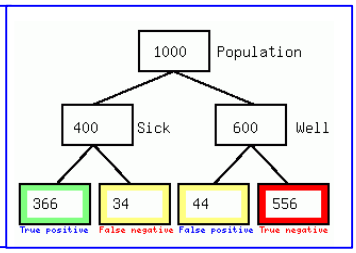
Odds = Probability / (1-Probability)
+LR = Sensitivity / (1 - Specificity)
-LR = (1 - Sensitivity) / Specificity
Posterior Odds = Prior Odds x LR







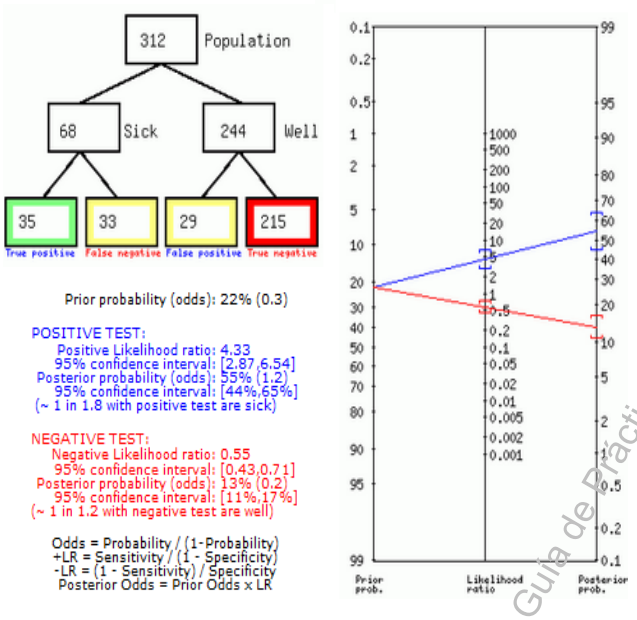


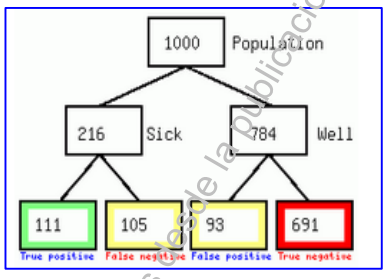


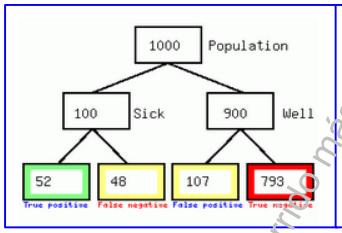
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

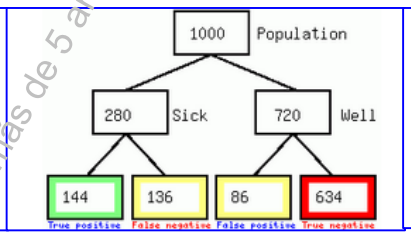
Herramienta nueva-2

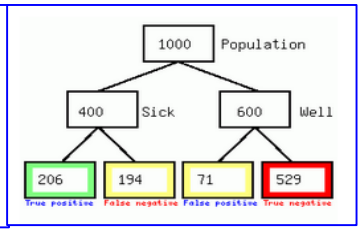
Devulapalli CS. 2008







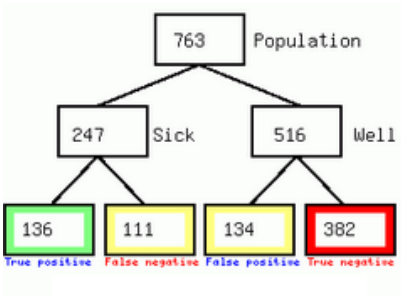




Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Herramienta nueva-3

Leonardi 2011

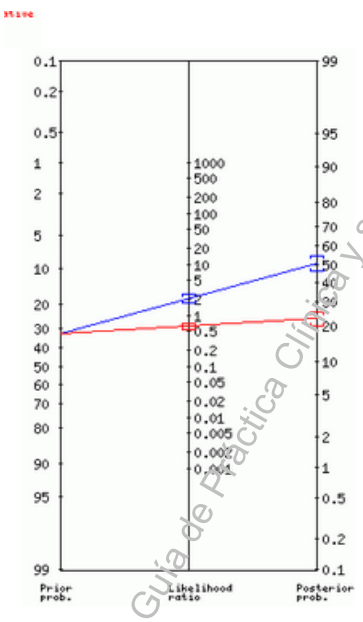


Prior probability (odds): 32% (0.5)

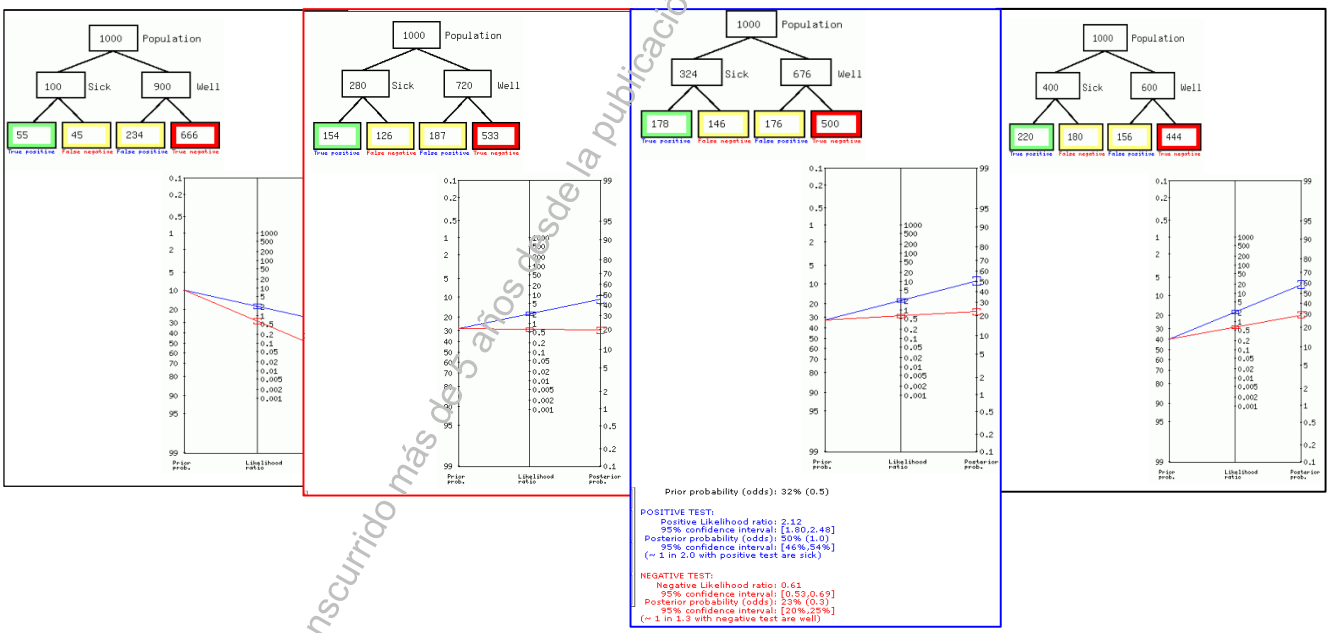
POSITIVE TEST:
Positive Likelihood ratio: 2.12
95% confidence interval: [1.76,2.54]
Posterior probability (odds): 50% (1.0)
95% confidence interval: [46%,55%]
(~ 1 in 2.0 with positive test are sick)

NEGATIVE TEST:
Negative Likelihood ratio: 0.61
95% confidence interval: [0.52,0.70]
Posterior probability (odds): 23% (0.3)
95% confidence interval: [20%,25%]
(~ 1 in 1.3 with negative test are well)

Odds = Probability / (1-Probability)
+LR = Sensitivity / (1 - Specificity)
-LR = (1 - Sensitivity) / Specificity
Posterior Odds = Prior Odds x LR



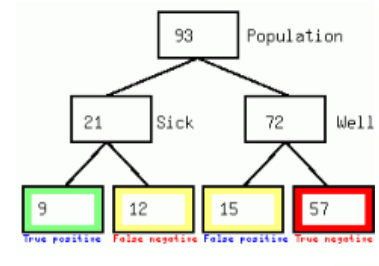
Prevalencia: 10% Prevalencia 28% Prevalencia32% Prevalencia 40%



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Herramienta nueva-4

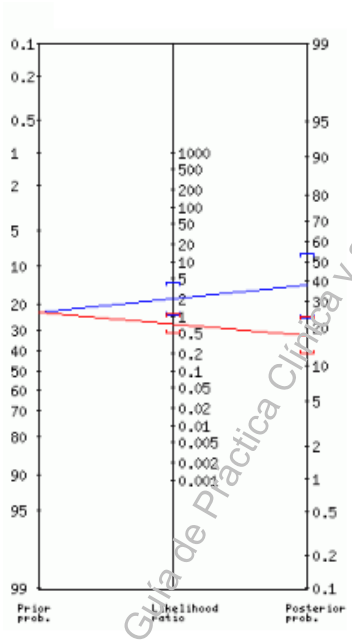
Rodriguez-Martinez 2011

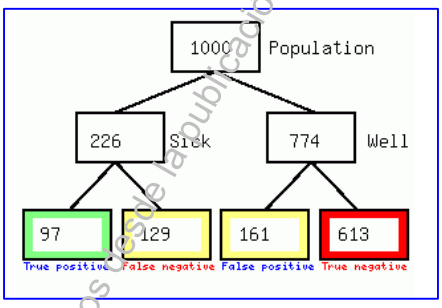


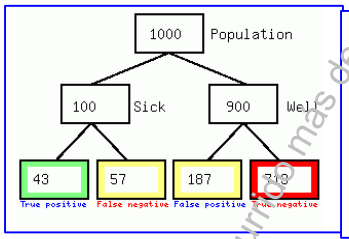
Prior probability (odds): 23% (0.3)

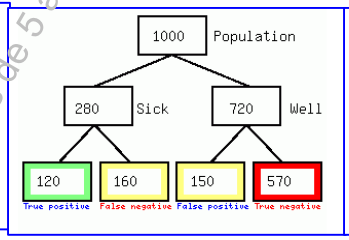
POSITIVE TEST:
Positive Likelihood ratio: 2.06
95% confidence interval: [1.05,4.01]
Posterior probability (odds): 38% (0.6)
95% confidence interval: [23%,54%]
(~ 1 in 2.7 with positive test are sick)

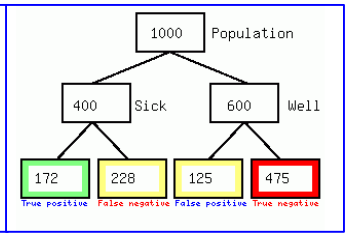
NEGATIVE TEST:
Negative Likelihood ratio: 0.72
95% confidence interval: [0.49,1.06]
Posterior probability (odds): 17% (0.2)
95% confidence interval: [13%,24%]
(~ 1 in 1.2 with negative test are well)











Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo IV. Tabla de estudios individuales

Estudio	Diseño del estudio	Objetivo	Población (n) y años en la predicción	Descripción población	Definición índice predictivo (método de desarrollo)	Definición variable final y años en la medición	Resultados	Comentarios (calidad)
Leonardi NA. 2011 (10) (IPA Validacion)	Cohorte prospectivo (encuestas realizadas a familiares a los 2,3,5,6,7 y 10 años)	1.- Validar el rendimiento de IPA en una población independiente y 2.- compararlo con una regla sencilla basada en las sibilancias.	1954 niños de un año de UK (leichester) N total: 647, Preva: 25.3%.	niños de base poblacional seguidos desde el año hasta los 10 años subanálisis de niños sibilantes precoces, es decir, que hayan tenido alguna sibilancia a los 2 o 3 años de edad.	Regla predictiva nueva: - Sibilancias Precoz (EW): alguna sibilanc. a los 2 o 3 años -Sibilancia Precoz persistente (persist. EW): sibilancias en los últimos 12 meses a los 2 y 3 años **- Sibilancia Precoz Frecuente (EFW)** >= 4 ataques en el último año, a los 2 o 3 años - sibilancia precoz frecuente persistente(persist. EFW): >= 4 ataques en el último año, a los 2 y 3 años IPA ligero alguna sibilancias a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores IPA estricto/riguroso >= 3 (1 raramente-5 la mayoría de días) a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	Asma activo a los 7 años (y 10 años) **Resultados: a los 7 años** **En la cohorte poblacional** **Regla simple nueva:** **a) EW: OR= 5.4,** S=75% Sp: 64% VPP:21%. VPN: 95% **b) EFW:** OR= 6.7, S=41% Sp:91% VPP:36%.VPN:92% **c) Persistent EW:** OR= 6.7, S=41% Sp:91% VPP:34%.VPN:93% **d) Persistent EFW:** OR= 4,6, S=12% Sp:99% VPP:51%.VPN:90% **IPA** IPA laxo OR= 5,2 S=57% Sp:80% VPP:26%.VPN:94% **IPA estricto** OR= 8.2, S=37% Sp: 93% VPP:40%. VPN: 93%	**En sibilantes precoces** **Regla simple nueva:** **b) EFW:** OR= 3,4, S=55% Sp:74% VPP:36%.VPN:86% **c) Persistent EW:** OR= 3,4 S=58% Sp:71% VPP:34%.VPN:87% **d) Persistent EFW:** OR= 9.5, S=16% Sp:96% VPP:51%.VPN:82% **IPA laxo** OR= 2,2 S=74% Sp:43% VPP:26%.VPN:86% **IPA estricto** OR= 3,9 S=49% Sp:81% VPP:40%.VPN:86%	Bien diseñado aunque se realiza mediante encuestas a los familiars ! resultados un poco subjetivos "sesgos de recuerdo" QUADAS-algún riesgo de sesgos (Q: MEDIA)

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Estudio	Diseño del estudio	Objetivo	Población (n) y años en la predicción	Descripción población	Definición índice predictivo (método de desarrollo)	Definición variable final y años en la medición	Resultados	Comentarios (calidad)
Rodríguez-Martínez CE. 2011 (11) PIAMA validación vs. IPA	Estudio cohorte prospectivo **T= 5-6 años**	Evaluar la capacidad discriminativa de IPA y PIAMA en un país de ingresos bajos o medios	N=130 Preescolares de 1 a 3 años - Colombia N total: 93, Preva: 22,6%.	Preescolares con sibilancias recurrentes, aunque también se incluyen a los que han tenido alguna vez la sibilancia.	**PIAMA**: genero+edad gestacional+ frecuencia de sibi (1-3/año>=4/año) + sibi sin resfriados + eczemas o alergias+infecciones ser ias + GCI) Vs. IPA: frecuencia de sibi (muy raro, raro, frecuente, muy frecuente, la mayoría del tiempo) + sibi sin resfriados + moquera + rinitis+ eczemas+ alergias+hº familiar de asma+ eosinofilia.	Asma: en los últimos 12 meses, presencia y número de sibilancias, dx médico de asma y tto con GCI	**PIAMA**: : a) ries medio **b) riesgo alto :** S=54.5 (42.6-66.0)% Sp: 78.9 (66.7–87.5)% VPP: 75.0 (61.2–85.1)%. VPN60.0 (48.7–70.3):% **IPA Indice** C:0.628 **IPA riesgo alto** S:42.9 (24.5–63.5)% Sp: 79.2 (68.4–86.9)% VPP: 37.5 (21.2–57.3)%. VPN: 82.6 (72.0–89.8)%	QUADAS - algún riesgo de sesgos (Q: MEDIA) un país de ingresos bajos o medios
Coronel C. 2010(8) IPA vs Martínez vs. Cuba en la misma cohorte	Cohorte longitudinal prospectivo	Valorar la presencia de sibilancias en niños como índice predictivo de asma. (comparar un nuevo índice más sencillo con 2 más antiguos (IPAs de Martinez y de Rodriguez)	312 niños - Cuba N total: 312, Preva: 34,6%.	niños<3años ingresados en el hospital por presentar 3 o más episodios de sibilancias en el último año, asociados o no a resfriados	**T: 6 años** Asma a los 6 años: * **IPA Nuevo**: - >3 sibilancias - tos asmatiforme - hª familiar de asma - estigma alergico VS. **IPA estricto**	Manifestaciones compatibles con la enfermedad	312 niños (108 asmáticos, 34,6%) IPA Nuevo: S:91,6% Sp:92, 6% VPP:12,4% VPN: 86,8% RPP:0.95 **IPA estricto** : S:77,8% Sp:18.6% VPP:33.6% VPN: 61.3% RPP:0.95 IPA Martinez: S:88.9% Sp:10.8% VPP:34.5% VPN: 64.7% RPP:0.99	QUADAS - -alto riesgo de sesgos (Q: BAJA) - no se sabe Porque se elijen esas variables predictivas, no hay cohor de desarrollo ¡! Solo validación. ¡
Devulapalli CS. 2008 (9) OAD	Estudio de casos y controles anidados (en	Evaluar si la severidad de episodios de obstrucción de	N= 3754 cohorte poblacional original E.Casos y	Niños de una cohorte poblacional de dos años con	Desarrollo de una escala de puntuación (12 puntos) basado en la frecuencia de	Asma actual (asma sintomática y/o medicación de asma durante el	**OAD >5** OR: 7,9; S: 51,5% Sp:88,1% VPP:54,3%	QUADAS - riesgo medio de sesgos (Q:

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica se ha sido revisada

original	un estudio de cohorte prospectiva)	vías respiratorias en los 2 primeros años predice asma a los diez años.	controles N=512 (265 rBO+ y 251 rBO- de 612 elegibles) Noruega	confirmación médica de obstrucción bronquial recurrente.	episodios de OB y/o su persistencia en el tiempo y en el nº de hospitalizaciones:	último año y/o positivo a la prueba de esfuerzo) a los 10 años	VPN:86,8% **IPA** **IPA estricto** OR= 6,4,%. S=56,7% Sp: 83% VPP: 47,8% VPN: 87,4%	MEDIA)

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Consecuencias de ser clasificado como VP, VN, FP o FN

Pregunta 4: ¿Cuál es el índice predictivo más apropiado para predecir la evolución a asma en niños menores de 3 años con clínica de sibilancias?	
Población	Niños preescolares con episodios recurrentes de sintomatología sugerente de asma (niños con alto riesgo, no población general)
Intervención:	Utilización de diferentes índices predictivos para medición de riesgo de asma en edad escolar
Comparación:	Índice predictivo recomendado (IPA Estricto)
Resultados:	
TP	Los verdaderos positivos se beneficiarían al comenzar un tratamiento con GCI y así poder alcanzar el control sintomatológico.
TN	Al sugerirse mayor probabilidad de sintomatología transitoria, en estos pacientes sintomáticos se evitará el tratamiento innecesario con CGI u otros tratamientos preventivos con potenciales efectos adversos,
FP	Algunos de los niños que son falsos positivos, serán tratados de forma innecesaria con corticoides inhalados e incluso con dosis altas al no tener respuesta a corticoides,
FN	A los niños que son falsos negativos se les retrasará el inicio del tratamiento o un seguimiento más exhaustivo aumentando el riesgo de sufrir exacerbaciones, además puede que se les someta a otras pruebas innecesarias
Resultados no concluyentes	La incapacidad de conseguir datos (poco probable ya que se trata de factores fácilmente obtenibles) nos podría llevar a datos inconclusivos
Complicaciones del test	No hay complicaciones
Utilización de recursos (costes)	Se trata de índices predictivos que necesitan de recursos de tiempo de consulta para valorar los datos. Las analíticas, prick son más costosos en tiempo y recursos.

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo V. Costes

No aplicable

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo VI. Bibliografía.

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
2. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
3. Caudri D, Wijga A, CM AS, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(5):903-10.e1-7.
4. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. Eur Respir J. 2003;22(5):767-71.
5. McGinn T WP, Wisnivesky J, Devereaux PJ, Stiell I, Richardson S, Guyatt G. . Clinical prediction rules. 2008 In: In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, eds Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill. 2nd. Available from: http://www.jamaevidence.com/content/3347345. Accessed 7/5/2013.
6. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
7. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
8. Coronel- Carvajal C. Predicción del futuro de un niño con sibilancias. Rev Mex Pediatr. 2010;77(3):2.
9. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. Thorax. 2008;63(1):8-13.
10. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(6):1466-72.e6.
11. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a sample of preschoolers with recurrent wheezing. Pediatr Pulmonol. 2011;46(12):1175-81.
12. Vial Dupuy A, Amat F, Pereira B, Labbe A, Just J. A simple tool to identify infants at high risk of mild to severe childhood asthma: the persistent asthma predictive score. J Asthma. 2011;48(10):1015-21.
13. Matricardi PM, Illi S, Keil T, Wagner P, Wahn U, Lau S. Predicting persistence of wheezing: one algorithm does not fit all. Eur Respir J. 352010. p. 701-3.
14. Matricardi PM, Illi S, Gruber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. Eur Respir J. 2008;32(3):585-92.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 6

¿LA MEDICIÓN DE LA FENO EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS CON SIBILANCIAS AYUDA A PREDECIR LA PRESENCIA DE ASMA EN EDAD ESCOLAR?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Niños preescolares con sibilancias recurrentes
Intervención	Medición del nivel de la FeNO junto a otros factores predictivos (presencia de sibilancias, historia familiar de atopía…) o índices predictivos
Comparación	Otros factores predictivos o índices predictivos de asma
Resultados	Asma en edad escolar
Tipo de estudio	RS de cohortes prospectivas o estudios de cohortes prospectivas.

2. Introducción.

Las sibilancias son un signo muy común que afectan al 30% de los niños pequeños. Estos síntomas pueden deberse a diferentes causas, entre las que se encuentran las infecciones virales y el asma con sus diferentes fenotipos. Estos síntomas sólo persisten en la edad escolar en una pequeña parte de los niños.

El principal reto médico está en distinguir qué niños preescolares presentan sibilancias transitorias y cuáles tienen realmente un asma persistente, ya que esto permitiría adecuar el tratamiento anti-inflamatorio de la mejor manera posible.

Se han propuesto diferentes índices de factores de riesgo epidemiológicos para ayudar a predecir la evolución a asma persistente en niños sibilantes; sin embargo, se trata de índices que presentan una baja sensibilidad y especificidad. Por ello, se piensa que añadir medidas objetivas, como el nivel de la FeNO a los algoritmos de predicción de asma puede mejorar la identificación de estos niños.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 (Act. 2011)	La inflamación eosinofílica en niños puede ser evaluada de forma no invasiva mediante la concentración de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}), que puede medirse sin sedación en niños a partir de los 3-4 años de edad (60). Una FE_{NO} elevada no es un marcador específico del asma (61). Además, está estrechamente vinculado con el estado atópico, la edad y la estatura del niño (62,63). En algunos estudios, el FE_{NO} correlaciona mejor con dermatitis atópica o rinitis alérgica que con asma. No está estrechamente vinculado con la función pulmonar. El FE_{NO} no podía diferenciar entre grupos una vez que se tiene en cuenta la atopía (64). Las mediciones casa del FE_{NO} tienen una relación muy variable con otras medidas de actividad de la enfermedad y varían mucho de un día para otro (65). **(2++)** **Recomendación** No hay suficiente evidencia para apoyar un papel de los marcadores de la inflamación eosinofílica en el diagnóstico del asma en niños. Estos pueden tener un papel en la valoración de la gravedad del asma o la respuesta al tratamiento.	60. Malmberg LP, 2005 61. Brussee JE, 2005 62. Barreto M, 2005 63. Malmberg LP, 2006 64. Prasad A, 2006 65. Pijnenburg MW, 2006	
GEMA 2009	La medida de la FE_{NO} en niños es útil para determinar el grado de inflamación eosinofílica bronquial en el niño (59). Un valor de FE_{NO} superior a 17 ppb proporciona una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para predecir asma de fenotipo eosinofílico (60). **(Nivel evidencia C)** Si se mide el óxido nítrico mediante analizadores electroquímicos, los valores de la FE_{NO} son discretamente superiores (rango 20-30 ppb). **Recomendaciones** **R2.** Considerar la medición de la FE_{NO} en el diagnóstico del asma en el niño. Una FE_{NO} elevada en un niño con síntomas sugestivos de asma hace más fiable el diagnóstico.	59. Cobos Barroso N, 2008 60. Warke TJ, 2002.	
ATS 2011	**FENO puede apoyar el diagnóstico de asma** Se indica que los valores predictivos de FENO (generalmente con puntos de corte de 25 ppb) eran lo suficientemente robustos (23, 61, 62). Además, los Valores Predictivos de FENO son mayores que otras mediciones convencionales como el pico flujo y la espirometría (23), y similares a aquellos asociados a pruebas de provocación bronquial (62). Sin embargo, en general, en los pacientes que presentan tos variable, sibilancias y falta de aire, un FENO elevado apoya, aunque no de forma concluyente, el diagnóstico de asma. La importancia del FENO recae en su papel para ayudar a identificar aquellos pacientes que van a responder a corticoides, más que a la hora de diagnosticar asma, información clínicamente mucho más relevante, porque evita ciclos de corticoides o tratamientos con corticoides innecesariamente largos. **FENO puede predecir AHR** Debido a las dificultades prácticas de medir la AHR, sobre	23. Smith AD, 2004 61. Deykin A, 2002 62. Berkman N, 2005. 63. Ihre E, 2006. 64. Meurs H, 2003. 9. Reid DW, 2003 65. Dupont LJ, 1998 66. Gronke L, 2002	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	todo en niños, se pensó que FENO podría ser utilizado como variable subrogada de la AHR. Cuando FENO se utilizaba para predecir la presencia de AHR, los estudios revelaban resultados inconsistentes, y las correlaciones eran generalmente bajas. La interpretación clínica de FENO en relación a AHR es incluso más problemática en pacientes que están tomando ICS (9, 65) y pacientes con asma de larga duración o de recién diagnóstico (66). Esto se demuestra en estudios diseñados para evaluar relaciones fisiopatológicas en el asma clínico utilizando el análisis factorial con AHR, inflamación de las vías aéreas y el FENO, que parecen pertenecer a dominios diferentes (66–68). En un estudio, la medición de la FENO ha sido utilizada como variable subrogada de AHR para apoyar el diagnóstico de asma en niños, y los datos parecen apoyar su uso en este contexto limitado (62). Se sugiere que el FENO puede ser utilizado para apoyar en el diagnóstico de asma en situaciones en las que se requiere evidencia objetiva (Recomendación débil, calidad evidencia moderada)	67. Lapperre TS, 2004 68. Rosi E, 1999	

Resumen GPC Base:

La guía SIGN (1) no hace ninguna recomendación en relación a la medición de la FeNO, mientras que la guía GEMA (2) y la guía ATS (3) sugieren la utilización de la medición de la FeNO para apoyar el diagnóstico de asma en situaciones en las que se requiere de evidencia objetiva.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	**X**	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		**X**

Conclusión:

Las guías no responden específicamente al uso de la medición de la FeNO en niños pequeños y no se han identificado revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta. Por ello, se decide realizar una búsqueda de novo.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	
Elaboración de novo	**X**

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	Estudios de cohortes prospectivas.
Período de búsqueda	Sin límite-25/02/2013
Bibliografía de expertos	No

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tabla de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Caudri D, Wijga A H, Hoekstra M O, Kerkhof M, Koppelman G H, Brunekreef B et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. Thorax. 2010 Sep; 65:801-7(4).

Comparación: Medición de la FeNO + otros factores predictivos VS. Otros factores o índices predictivos

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº total de participantes	Magnitud del efecto Relativa (IC 95%)		
Asma a los 8 años de edad										
1[1]	Estudio observacional	Serio[2]	No seria	No seria	Seria[3]	Poco probable	848	OR 1,57 (de 1,10 a 2,23)[4]	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA

[1] Caudri D 2010; [2] No se ha determinado si las pruebas de medición se hacían sin conocer los otros factores de riesgo de los niños y se han conseguido sólo los datos de 185 de los 848 niños.[3] Intervalo de confianza muy amplio [4] Mirar los comentarios de los resultados en la tabla resumen.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

En la búsqueda de estudios originales se preseleccionaron 5 estudios (4-8), aunque finalmente se seleccionó un único estudio (4). Entre los cuatro artículos excluidos se encuentran dos protocolos (5, 6), un estudio transversal (7) y otro artículo en el que se estudiaba la asociación de la medición de la FeNO a los 8 años con fenotipos sibilantes específicos (8).

El estudio seleccionado (4) es un estudio longitudinal y prospectivo en el que se analiza el valor añadido de la medición de la FeNO en niños pequeños para predecir asma en la edad escolar, junto con otros factores de riesgo, como la historia maternal de alergia, la presencia de IgE específica, el diagnóstico de eccema o la frecuencia de sibilancias a los cuatro años de edad.

Los autores concluyen que añadir la medición de la FeNO en niños que tienen una probabilidad pretest intermedia o alta de tener sibilancias a los 8 años de edad puede cambiar la probabilidad post-test de forma clínicamente relevante e independiente del nivel de IgE y la historia clínica del niño, y que el OR de **tener sibilancias a los 8 años de edad** es de 1,57 (IC95% de 1,10 a 2,23) cuando el nivel de la FeNO es 1,95 veces mayor que el valor de referencia (ver Figura 1).

Calidad baja

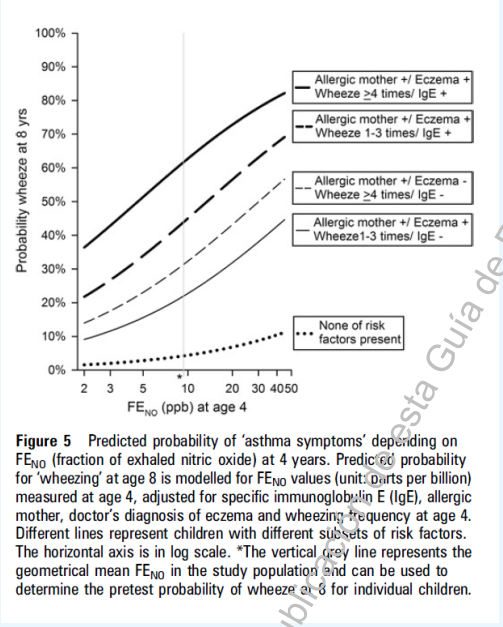


Figure 5 Predicted probability of 'asthma symptoms' depending on FE_{NO} (fraction of exhaled nitric oxide) at 4 years. Predicted probability for 'wheezing' at age 8 is modelled for FE_{NO} values (unit: parts per billion) measured at age 4, adjusted for specific immunoglobulin E (IgE), allergic mother, doctor's diagnosis of eczema and wheezing frequency at age 4. Different lines represent children with different subsets of risk factors. The horizontal axis is in log scale. *The vertical grey line represents the geometrical mean FE_{NO} in the study population and can be used to determine the pretest probability of wheeze at 8 for individual children.

Figura 1: probabilidad de asma según el valor de la FeNO, ajustado por diferentes factores

Sin embargo, sólo se consiguieron datos de la FeNO e IgE específica de 185 de los 848 niños incluidos, y los resultados que se presentan derivan de la imputación de datos a través de técnicas estadísticas complejas. En cuanto a la medición de la FeNO, de los 848 niños, 180 no consintieron hacer la prueba, 179 no pudieron realizarla porque no se disponía de un analizador, 140 niños no realizaron la prueba con éxito (miedo, incapacidad para hacerla…), hubo problemas técnicos en 33 casos y en 10 las mediciones fueron de mala calidad, por lo que finalmente sólo se consiguió medir el nivel de la FeNO en 306 de los 848 niños.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 6:¿La medición de la FeNO en niños menores de cinco años con sibilancias ayuda a predecir la presencia de asma en edad escolar?

Población: *Niños preescolares con sibilancias recurrentes*
Intervención*: Medición de la FeNO junto a otros factores o índices predictivos*
Comparación*: Otros factores o índices predictivos*
Perspectiva: *clínica*

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Baja	*Desenlaces* / *Calidad* 1. Asma en edad escolar / Baja	Añadir la FeNO en niños con una p pretest intermedia-alta de tener sibilancias a los 8 años de edad puede cambiar la probabilidad post-test de forma clínicamente relevante e independiente del nivel de IgE y a la historia clínica del niño. El OR de **tener sibilancias a los 8 años de edad** es de 1,57 (IC95% de 1,10 a 2,23) cuando el nivel de la FeNO es 1,95 veces mayor que el valor de referencia	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados	*Desenlaces* / *Magnitud del efecto* 1. Asma en edad escolar / Poco beneficio	No se ha validado un índice predicitvo que incluya la medición de la FeNO. Además, se señala en el estudio que la FeNO sólo se pudo medir en 306 de los 848 niños.	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente en desacuerdo		No se ha podido extraer información del grupo focal realizado. En principio se trata de una prueba fácil de realizar, aunque se necesita que los niños sean colaboradores, algo más difícil de conseguir en este grupo de edad.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente en desacuerdo Parcialmente en desacuerdo		Se trata de una prueba cara de realizar. Las unidades especializadas ya cuentan con equipos para medir el FeNO. No se considera necesario la implantación en AP

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
Medición de la FeNO + otros factores predictivos VS Otros factores o índices predictivos	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
Medición de la FeNO + otros factores predictivos VS Otros factores o índices predictivos	**Se recomienda no considerar la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda no utilizar de forma generalizada la medición de la FeNO en preescolares para apoyar el diagnóstico de asma.

√ Se sugiere que en esta población se puede utilizar la medición de la FeNO en el contexto de investigación.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Dado que no se ha validado un índice predictivo que incluya esta prueba así como las dificultades técnicas que conlleva, el precio y la falta de suficiente evidencia para apoyar su papel en el diagnóstico de asma en el niño, no consideramos adecuado su generalización, quedando de momento para estudios de investigación y áreas especializadas.

Además, determinar FeNO en niños prescolares es muy complicado y solo se puede realizar en centros de referencia, por lo que a día de hoy no se puede utilizar en niños prescolares de forma rutinaria.

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

Es importante validar índices predictivos que incluyan pruebas objetivas de inflamación bronquial.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1. (((((((("Nitric Oxide"[Majr])) OR (exhaled nitric oxide)) OR (nitric*)) OR (eno)) OR (Feno))) AND ((((((((((("Asthma"[Mesh])) OR ("Bronchial Spasm"[Mesh])) OR (asthma*)) OR (wheez*)) OR (bronchospas*)) OR (bronch* AND near spas*)) OR (bronch* AND near spas*)) OR (bronchoconstrict*)) OR (bronch* AND near constrict*)) OR (airway* AND inflammation*))) 2. limit 1 to "prognosis (maximizes specificity)" 3. limit 2 to "all child (0 to 18 years)"	Sin límite-25/02/2013
EMBASE (a través de Ovid)	1. exp asthma/ 2. exp bronchospasm/ 3. asthma.mp. 4. asthma*.mp. 5. wheez$.mp. 6. bronchospas$.mp. 7. bronchoconstrict$.mp. 8. airway$ inflammation$.mp. 9. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 10. exp nitric oxide/ 11. exhaled nitric oxide.mp. 12. nitric$.mp. 13. eno.mp. 14. feno.mp. 15. 10 or 11 or 12 or 13 16. 9 and 15 17. limit 16 to "prognosis (maximizes specificity)" 18. Limit 17 to “all child (0 to 18 years)”	Sín límite-25/02/2013

Anexo II. Forest Plot.

No aplicable

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Características individuales de los estudios incluidos

Referencia	Estudio	Población	FeNO (aparato, flujo y punto de corte)	Comparación	Resultados	Calidad Comentarios
Caudri D 2010	Cohorte prospectiva (PYAMA) Diseño estratificado por madre alérgica Objetivo: estudiar si la medición de la FeNO a los 4 años de edad tiene algún valor añadido para predecir sibilancias a los 8 años cuando ya se conoce la historia clínica y la IgE específica del paciente.	848 niños (Aunque sólo tienen datos tanto de IgE como de la FeNO en 185). Se reclutan madres embarazadas entre 1996 y 1997. De las 4146 que aceptan participar (53%), 1327 eran alérgicas y 2819 no alérgicas (datos obtenidos por cuestionario validado de screening). Sus hijos son seguidos 8 años, usando cuestionarios para padres basados parcialmente en el ISAAC (a los 5,6,7 y 8 años).	Se mide con una técnica offline, según las recomendaciones de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS)/Sociedad Americana torácica (ATS). Se hacen dos mediciones de la FeNO y del aire en globos Mylar, y lo analizan con un analizador de quimioluminiscencia (Sievers NOA 280B, Boulder, Colorado, USA).	Miden tres variables resultado a los 8 años de edad: -Sibilancias en los últimos 12m -Uso corticoides inhalados 12 meses -Diagnóstico médico de asma y síntomas en últimos 12 meses Aunque sólo dan los resultados para Sibilancias en los últimos 12 meses.	OR de la FeNO para sibilancias con 8 años:(ajustado por IgE y por historia clínica): - *Para 185 niños:* OR_{FeNO}: 1,65 (IC95% 0,94 a 2,89) - *Para 848 niños:* OR_{FeNO}: 1,57(IC95% 1,10 a 2,23) (Significado: OR para tener sibilancias a los 8 años por aumento de 0,29 ppb en el ^{10l}og(FeNO)) Incluyen gráfico con la p predictiva de síntomas asma según nivel de la FeNO en diferentes grupos de riesgo. La variación del nivel de la FeNO SIN otro factor de riesgo NO tiene ningún valor predictivo.	Se consiguieron datos de la FeNO e IgE específica de 185 de los 848 niños. Los resultados derivan de la imputación de datos a través de técnicas estadísticas complejas. De los 848 niños, 180 no consintieron hacer la prueba para medir la FeNO, 179 no pudieron realizarla, 140 niños no la realizaron con éxito (miedo, incapacidad para hacerla…), hubo problemas técnicos en 33 casos y en 10 las mediciones fueron de mala calidad, por lo que finalmente sólo se consiguió medir el nivel de la FeNO en 306 de los 848 niños.

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes.

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
2. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
3. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602-15.
4. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra MO, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreef B, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. Thorax. 2010;65(9):801-7.
5. van de Kant KD, Klaassen EM, Jöbsis Q, Nijhuis AJ, van Schayck OC, Dompeling E. Early diagnosis of asthma in young children by using non-invasive biomarkers of airway inflammation and early lung function measurements: study protocol of a case-control study. BMC Public Health. 2009;9:210.
6. van Wonderen KE, van der Mark LB, Mohrs J, Geskus RB, van der Wal WM, van Aalderen WM, et al. Prediction and treatment of asthma in preschool children at risk: study design and baseline data of a prospective cohort study in general practice (ARCADE). BMC Pulm Med. 2009;9:13.
7. Debley JS, Stamey DC, Cochrane ES, Gama KL, Redding GJ. Exhaled nitric oxide, lung function, and exacerbations in wheezy infants and toddlers. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1228-34.e13.
8. van der Valk RJ, Caudri D, Savenije O, Koppelman GH, Smit HA, Wijga AH, et al. Childhood wheezing phenotypes and FeNO in atopic children at age 8. Clin Exp Allergy. 2012;42(9):1329-36.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 7

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DE LA FENO EN NIÑOS MAYORES DE CINCO AÑOS CON SÍNTOMAS DUDOSOS DE ASMA?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Niños mayores de 5 años con síntomas dudosos de asma (o adultos en el caso de que no haya estudios en niños)
Intervención	Diagnóstico por síntomas y la FeNO
Comparación	Diagnóstico por síntomas, espirometría con prueba broncodilatadora o test de hiperrespuesta bronquial
Resultados	Falsos positivos, Falsos negativos, Verdaderos positivos y verdaderos negativos
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de estudios transversales con pacientes consecutivos o estudios transversales individuales con pacientes consecutivos.

2. Introducción.

La medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) evalúa de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas y su medición puede ser utilizada como apoyo en el diagnóstico diferencial del asma.

Las mediciones de la Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se pueden obtener en casi todos los adultos y niños mayores de 5 años. Además, se trata de una técnica cada vez más accesible en la asistencia especializada y cuyos resultados se obtienen de manera instantánea.

Sin embargo, la inflamación que tiene lugar en el asma es heterogénea y no siempre se asocia con el aumento de la FeNO (ej: inflamación neutrofílica). Además, en pacientes ya tratados con corticoides inhalados puede ser falsamente negativa.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita
SIGN 2009 (Act 2011)	La inflamación eosinofílica en niños puede ser evaluada de forma no invasiva mediante la concentración de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}). En la actualidad no hay suficiente evidencia para apoyar un papel de los marcadores de la inflamación eosinofílica en el diagnóstico del asma en niños. Estos pueden tener un papel en la valoración de la gravedad del asma o la respuesta al tratamiento	60. Malmberg LP, 2005 61. Brussee JE, 2005 62. Barreto M, 2005 63. Malmberg LP, 2006 64. Prasad A, 2006 65. Pijnenburg MW, 2006 71. Hunter CJ, 2002 79. Smith AD, 2004
GEMA 2009	La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías	46. ATS/ERS2005. 2005

	aéreas. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado (46) y su límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb (47). Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores sin tratamiento con GCIs (48), especialmente si se asocia a un FEV_1 reducido (49). Sin embargo, un valor normal de la FeNO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas(47). **(Nivel evidencia C)** En niños es útil para determinar el grado de inflamación eosinofílica bronquial (59). Un valor superior a 17 ppb proporciona una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para predecir asma de fenotipo eosinofílico (60). **(Nivel evidencia C)** **R2.** El **diagnóstico** de asma debe basarse en medidas objetivas de afectación funcional. La espirometría es la prueba de elección. **R2.**Considerar el diagnóstico de asma ante una **variabilidad** diaria del PEF (flujo espiratorio máximo) mayor del 20% o ante una fracción exhalada de óxido nítrico elevada **(FeNO)** en pacientes que no han utilizado glucocorticoides, especialmente si se asocia a un FEV_1 reducido. **R2.** Considerar la medición de la FeNO en el diagnóstico del asma en el niño. Una FeNO elevada en un niño con síntomas sugestivos de asma hace más fiable el diagnóstico.	47. Taylor DR, 2006 48. Dupont LJ, 2003 49. Smith AD, 2004 59. Cobos Barroso N, 2008 60. Warke TJ,2002
ATS 2011	Estudios iniciales en poblaciones con asma mayoritariamente eosinofílica, indican que los valores predictivos de la FENO (generalmente con puntos de corte de 25 ppb) son suficientemente robustos como para ser utilizados en este contexto (23, 61, 62). Los Valores Predictivos son mayores que los del pico flujo y la espirometría (23), y similares a aquellos asociados a pruebas de provocación bronquial (62). Las limitaciones se deben a que la inflamación que tiene lugar en el asma es heterogénea y no siempre se asocia con el aumento de la FeNO (ej: inflamación neutrofílica). Además, y que en pacientes ya tratados con corticoides inhalados puede ser falsamente negativa. Su importancia radica en ayudar a identificar aquellos pacientes que van a responder a corticoides, información clínicamente mucho más relevante. La FeNO ha sido utilizada como variable subrogada de AHR para apoyar el diagnóstico de asma en niños. Los datos parecen apoyar su uso en este contexto limitado (62). Recomendación: Se sugiere que la FeNO puede ser utilizado para apoyar en el diagnóstico de asma en situaciones en las que se requiere evidencia objetiva (**recomendación débil, calidad evidencia moderada**)	23. Smith AD, 2004 61. Deykin A, 2002 62. Berkman N, 2005

Resumen GPC Base:

Las guías seleccionadas no son consistentes. La guía SIGN (1) no hace una recomendación al respecto, y las guías GEMA (2) y de la ATS (3) recomiendan, aunque de forma débil, la medición de la FeNO en este contexto.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

GPC sobre asma infantil. Pregunta Nº 7.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión:
Se decide realizar una búsqueda completa.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	
Elaboración de novo	**X**

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	Estudios transversales con pacientes consecutivos
Período de búsqueda	Sin límite – Febrero 2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en: Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Smith AD 2004; Dupont LJ 2003; Sivan Y 2009; Schneider A 2009; Fukuhara A 2011; Cordeiro D 2011; Woo SII 2012 ; Berkman N 2005; Pedrosa M 2010; Fortuna AN 2007 (7-16).

Comparación: Diagnóstico por síntomas y FeNO VS Diagnóstico por síntomas, espirometría con prueba broncodilatadora o test de hiperrespuesta bronquial

Desenlaces	Nº de estudios (n)	Diseño	Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia					Calidad final	Efecto por 1000	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación			
Verdaderos positivos	10 estudios (1266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria[1]	Seria[2]	No seria	Poco probable	⊕⊕OO BAJA	Preval 20%=140 Preval 48%=336 Preval 80%=560	CRITICA
Verdaderos negativos	10 estudios (1266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria[1]	Seria[2]	No seria	Poco probable	⊕⊕OO BAJA	Preval 20%=674 Preval 48%=438 Preval 80%=168	CRITICA
Falsos positivos	10 estudios (1266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria[1]	Seria[2]	No seria	Poco probable	⊕⊕OO BAJA	Preval 20%=126 Preval 48%=82 Preval 80%=32	CRITICA
Falsos negativos	10 estudios (1266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria[1]	Seria[2]	No seria	Poco probable	⊕⊕OO BAJA	Preval 20%=60 Preval 48%=144 Preval 80%=240	CRITICA

1 Estudios principalmente realizados en adultos; [2]Heterogeneidad e imprecisión para sensibilidad y especificidad

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

Se han identificado dos informes de ETS (4, 5). El primer informe (4) concluye que la medición de la FeNO puede ser utilizada por los neumólogos en el diagnóstico y la monitorización del asma. El segundo informe considera que la medición de la FeNO se encuentra en fase experimental/en investigación y que sigue sin haber un punto de corte validado y estandarizado que permita su utilización en el diagnóstico de asma (5).

Se ha encontrado una revisión sistemática (6) que valora la precisión de la medición de la FeNO en el diagnóstico de broncoespasmo inducido por el ejercicio. En esta revisión, en la que se incluyen estudios con pacientes con asma así como pacientes con sospecha de asma, se concluye que la medición de la FeNO puede ser una herramienta importante para evitar la realización de un test del ejercicio cuando se obtiene un resultado negativo.

Se han identificado 10 estudios con pacientes consecutivos (7-16), 7 de los cuales (7-13) utilizaron como comparación el diagnóstico de asma basado en síntomas, junto con los resultados de las pruebas de broncodilatación e hiperrespuesta bronquial. En el estudio de Berkman et al, 2005 (14) se utiliza como comparador el diagnóstico realizado por síntomas junto con la variabilidad del FEV_1 en el seguimiento, tanto en respuesta a una prueba broncodilatadora o debido a la respuesta al tratamiento con corticoides y/u otros medicamentos. Otros estudios (15, 16) realizan el diagnóstico de asma mediante síntomas y prueba de hiperrespuesta bronquial. Por otro lado, sólo dos de los 10 estudios incluyen pacientes de entre 5 y 18 años (9, 13).

En la tabla 1 se presentan los datos de sensibilidad y especificidad obtenidos en cada uno de los 10 estudios. La sensibilidad oscila entre el 32% y el 88%, siendo mejores los valores de especificidad (entre el 64% y 92%). Los valores predictivos positivos (VPP) van desde el 54,2% hasta el 94,3% y los negativos (VPN) desde el 48,6% al 92%.

Tabla 1: Resultados de Sensibilidad y Especificidad de los estudios incluidos

Referencia	Punto corte	Problemas técnicos	n	P* (%)	VP (n)	VN (n)	FP (n)	FN (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+**	LR-**
Dupont 2003	13ppb	-	240	67	137	63	**16**	**24**	**85**	**80**	**89,5**	**89,5**	**4,25**	**0,19**
Smith 2004	20ppb	3	47	34	14	22	**6**	**2**	**88**	**79**	**70**	**92**	**4,09**	**0,16**
Berkman 2005	7ppb	No	85	47	33	41	**4**	**7**	**82,5**	**91,1**	**89,1**	**85,4**	**9,28**	**0,19**
Fortuna 2007	20ppb	No	50	44	17	18	**10**	**5**	**77**	**64**	**62**	**78**	**2,16**	**0,35**
Sivan 2009	19ppb	#	150	70,7	40	93	**11**	**6**	**86**	**89**	**92**	**80**	**7,82**	**0,16**
Scheider 2009	46ppb	-	160	46,9	24	51	**6**	**51**	**32**	**93**	**80**	**61**	**4,53**	**0,73**
Pedrosa 2010	40ppb	-	114	30,7	26	57	**22**	**9**	**74,3**	**72,5**	**54,2**	**86,6**	**2,70**	**0,35**
Fukuara 2011	40ppb	-	61	69	33	17	**2**	**9**	**78,6**	**89,5**	**94,3**	**65,4**	**7,46**	**0,24**
Cordeiro 2011	27ppb	-	114	37	33	66	**6**	**9**	**78**	**92**	**86**	**87**	**9,43**	**0,23**
Woo 2012	22ppb	-	245	68	95	68	**10**	**72**	**56.9**	**87.2**	**90.5**	**48.6**	**4,44**	**0,50**

#Incluyen sólo niños colaboradores; *P=Prevalencia; **LR+: 1-2 inútil; 2-5 moderado; 5-10 bueno; 10-50 excelente; LR-: 1-0,5: inútil; 0,5-0,1: moderado; 0,1-0,02: bueno; 0,02: excelente.

Si la medición de la FeNO se aplica en pacientes con una probabilidad pretest del 48% (lo que supone que haya 480 casos por cada 1000), habrá 336 **verdaderos positivos** y 144 **falsos negativos**, es decir 144 pacientes con asma por cada 1000 pacientes que la prueba no ha sido capaz de clasificar como asmáticos. De los 520 pacientes que no tienen asma y a los que se les ha aplicado la prueba, 82 serán **falsos positivos**, es decir, 82 pacientes de 1000 habrán recibido un falso diagnóstico de asma, mientras que 438 habrán sido bien clasificados como **verdaderos negativos**.

Calidad baja

En cuanto a utilizar la medición de la FeNO para evitar pruebas de hiperrespuesta bronquial, la guía de ATS identifica un estudio realizado en adultos (14) que utiliza la medición de la FeNO como variable subrogada de hiperrespuesta bronquial (3). Los autores concluyen que se puede utilizar la medición de la FeNO para el diagnóstico de asma en pacientes con síntomas respiratorios no específicos, ya que se trata de un test seguro, sencillo y con un valor diagnóstico comparable al de las pruebas convencionales de provocación bronquial. En este estudio se define como punto de corte óptimo para diferenciar asmáticos de no asmáticos un nivel de la FeNO de 7ppb, de forma independiente al criterio utilizado para definir el diagnóstico de asma (PC_{20} para metacolina ≤ 3mg/ml, PC_{20} para adenosin monofosfato de 150 mg/ml o variación de FEV_1 >10% para el test del ejercicio). Sin embargo, el flujo utilizado para medir la FeNO fue de 250 ml/s y no de 50 ml/s, como es lo

Calidad baja

Hay nuevas evidencias desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

habitual. Además, los autores señalan que el punto de corte óptimo de la FeNO para el diagnóstico de asma dependerá de la población de estudio, indicando que en este caso se ha realizado en una población de alta prevalencia (47%).

En otro estudio en pacientes con síntomas de asma en los que no se ha demostrado reversibilidad bronquial, un valor mayor de 34 ppb tiene un alto valor predictivo de asma (17); sin embargo, un valor menor o igual a 34 ppb no descarta la presencia de hiperrespuesta bronquial (definida como PC_{20}< 16 de metacolina), por lo que en esos casos se tendría que pedir una prueba de provocación para confirmar el diagnóstico de asma. Otro estudio realizado en adultos con síntomas de enfermedad obstructiva respiratoria, concluye que se puede confirmar y descartar el diagnóstico de asma utilizando como puntos de corte valores mayores que 46 ppb y menores que 12 ppb, respectivamente, lo que supone que para evitar una prueba de provocación bronquial en un paciente se deben realizar mediciones del nivel de la FeNO en 3 pacientes con síntomas y con resultados espirométricos no sospechosos (10) (hiperrespuesta bronquial a metacolina definida como PC_{20} ≤16mg/ml).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 7: ¿Cuál es la utilidad de la medición de la FeNO en niños mayores de cinco años con síntomas dudosos de asma?

Población: *Niños mayores de 5 años con síntomas de asma*
Intervención*: Diagnóstico por síntomas y FeNO*
Comparación*: Diagnóstico por espirometría y prueba broncodilatadora o hiperrespuesta bronquial*
Perspectiva: *clínica*

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Baja	*Desenlaces:* / *Calidad* 1. Verdaderos positivos — Baja 2. Verdaderos negativos — Baja 3. Falsos positivos — Baja 4. Falsos negativos — Baja	En pacientes con probabilidad pretest del 48%, habrá 336 **verdaderos positivos** y 144 **falsos negativos**, es decir 144 pacientes con asma por cada 1000 pacientes que la prueba no ha sido capaz de clasificar como asmáticos. De los 520 pacientes que no tienen asma y a los que se les ha aplicado la prueba, 82 serán **falsos positivos**, es decir, 82 pacientes de 1000 habrán recibido un falso diagnóstico de asma, mientras que 438 habrán sido bien clasificados como **verdaderos negativos**.	

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

<table>
<tr>
<td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td>
<td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td>
<td>Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Balance</th></tr>
<tr><td>1. Verdaderos positivos</td><td>Poco beneficio</td></tr>
<tr><td>2. Verdaderos negativos</td><td>Poco beneficio</td></tr>
<tr><td>3. Falsos positivos</td><td>Pocos riesgos</td></tr>
<tr><td>4. Falsos negativos</td><td>Pocos riesgos</td></tr>
</table>
</td>
<td>La definición de asma en los diferentes estudios es heterogénea, las poblaciones y los valores de corte considerados para el diagnóstico también lo son.

No hay homogeneidad en los aparatos de medida de FeNO y en el flujo espiratorio adecuado para medirlo. Hay un excesivo número de falsos positivos y negativos ya que hay mucha incertidumbre en los valores normales del FeNO y que dependen de la edad, talla, del uso de GCi y del estado atópico entre otros.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</td>
<td>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</td>
<td>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces</td>
<td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes

Opiniones probablemente similares</td>
<td>Parcialmente de acuerdo

Parcialmente en desacuerdo</td>
<td></td>
<td>No se ha podido extraer información de utilidad del grupo focal realizado. Sin embargo, como se trata de una prueba sencilla de realizar y que no tiene efectos adversos, se piensa que las preferencias son similares para todos los pacientes.</td>
</tr>
</table>

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente en desacuerdo Parcialmente en desacuerdo		Se trata de una prueba cara de realizar. Las unidades de asma ya cuentan con equipos para medir el FeNO. No se considera necesario la implantación en AP.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
Diagnóstico por síntomas y FeNO vs. Diagnóstico por espirometría y prueba broncodilatadora o hiperrespuesta bronquial	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
Diagnóstico por síntomas y FeNO vs. Diagnóstico por espirometría y prueba broncodilatadora o hiperrespuesta bronquial	**Se recomienda no considerar la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda no utilizar de forma generalizada la medición de la FeNO para el apoyo en el diagnóstico de asma en niños mayores de 5 años.

√ Se sugiere la utilización de la medición de la FeNO para apoyar el diagnóstico de asma, sólo en atención especializada, en niños con síntomas dudosos de asma y resultados no concluyentes en las pruebas de función pulmonar.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Debido a la baja calidad de la evidencia disponible y a la falta de estandarización y validación en el punto de corte, así como su validez exclusivamente para asma eosinofílica, no podemos recomendar en el momento actual el uso generalizado de esta prueba

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

Es importante la realización de estudios en niños para poder establecer puntos de corte para el diagnóstico de asma con esta prueba.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Pubmed)	1. (((((((("Nitric Oxide"[Majr])) OR (exhaled nitric oxide)) OR (nitric*)) OR (eno)) OR (Feno))) AND ((((((((((("Asthma"[Mesh])) OR ("Bronchial Spasm"[Mesh])) OR (asthma*)) OR (wheez*)) OR (bronchospas*)) OR (bronch* AND near spas*)) OR (bronch* AND near spas*)) OR (bronchoconstrict*)) OR (bronch* AND near constrict*)) OR (airway* AND inflammation*))) 2. limit 1 to "diagnosis (maximizes specificity)"	Sín límite-25/02/2013
EMBASE (a través de Ovid)	1. exp asthma/ 2. exp bronchospasm/ 3. asthma.mp. 4. asthma*.mp. 5. wheez$.mp. 6. bronchospas$.mp. 7. bronchoconstrict$.mp. 8. airway$ inflammation$.mp. 9. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 10. exp nitric oxide/ 11. exhaled nitric oxide.mp. 12. nitric$.mp. 13. eno.mp. 14. feno.mp. 15. 10 or 11 or 12 or 13 16. 9 and 15 17. limit 16 to "diagnosis (maximizes specificity)"	Sín límite-25/02/2013
Cochrane (A través de ovid)	Exhaled nitric oxide.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw] nitric oxide.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw] FeNO.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw] eNO.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw] 1 or 2 or 3 or 4 asthma.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw] wheez*.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw] 6 or 7 5 and 8	

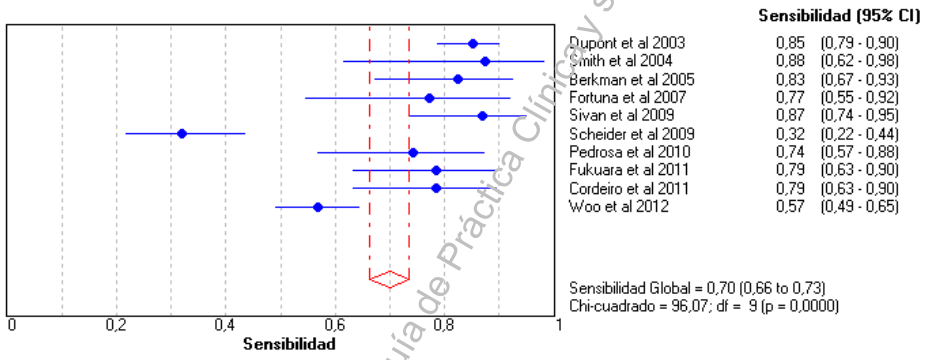
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo II. Forest Plot.

Resultados de Sensibilidad

Estudio	Sensibilidad	[95% Iterval. Conf.]	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Dupont et al, 2003	0,851	0,786 - 0,902	137/161	63/79
Smith et al, 2004	0,875	0,617 - 0,984	14/16	22/28
Berkman et al, 2005	0,825	0,672 - 0,927	33/40	41/45
Fortuna et al, 2007	0,773	0,546- 0,922	17/22	18/28
Sivan et al, 2009	0,870	0,737 - 0,951	40/46	93/104
Scheider et al, 2009	0,320	0,217 - 0,438	24/75	51/57
Pedrosa et al, 2010	0,743	0,567 - 0,875	26/35	57/79
Fukuara et al, 2011	0,786	0,632 - 0,897	33/42	17/19
Cordeiro et al, 2011	0,786	0,632 - 0,897	33/42	66/72
Woo et al, 2012	0,569	0,490 - 0,645	95/167	68/78
Sensibilidad Global |	**0,700**	**0,663 - 0,735**		

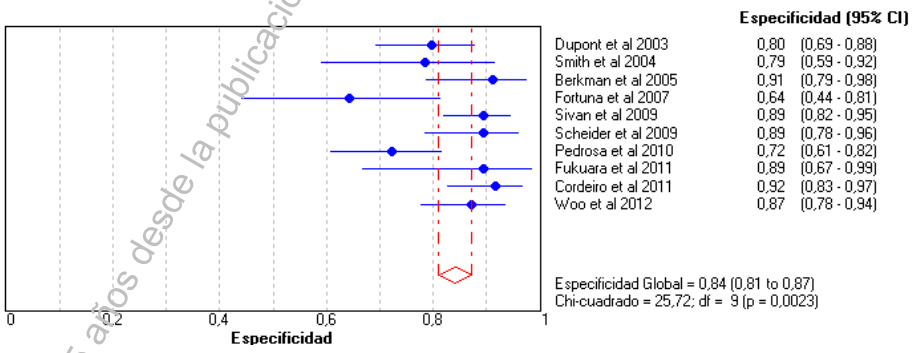
Heterogeneidad chi-cuadrado = 96,07 (d.f.= 9) p = 0,000
No. estudios = 10.



Resultados de Especificidad

Estudio	Especificidad	[[95% Iterval. Conf.]	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Dupont et al, 2003	0,797	0,692- 0,880	137/161	63/79
Smith et al, 2004	0,786	0,590- 0,917	14/16	22/28
Berkman et al, 2005	0,911	0,788- 0,975	33/40	41/45
Fortuna et al, 2007	0,643	0,441- 0,814	17/22	18/28
Sivan et al, 2009	0,894	0,819- 0,946	40/46	93/104
Scheider et al, 2009	0,895	0,785- 0,960	24/75	51/57
Pedrosa et al, 2010	0,722	0,609- 0,817	26/35	57/79
Fukuara et al, 2011	0,895	0,669- 0,987	33/42	17/19
Cordeiro et al, 2011	0,917	0,827- 0,969	33/42	66/72
Woo et al, 2012	0,872	0,777- 0,937	95/167	68/78
Especificidad global |	**0,842**	**0,810 - 0,871**		

Heterogeneidad chi-cuadrado = 25,72 (d.f.= 9) p = 0,002
No. estudios = 10.



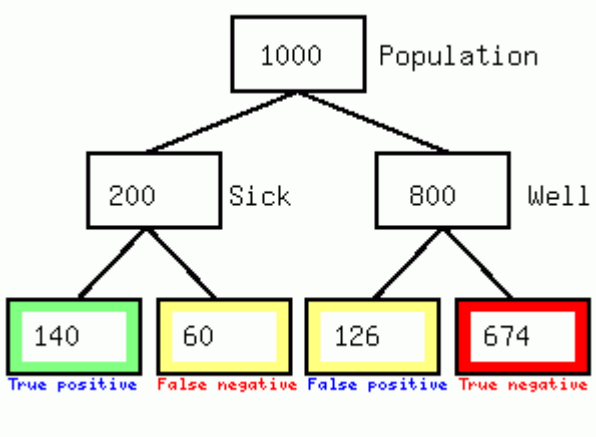
transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

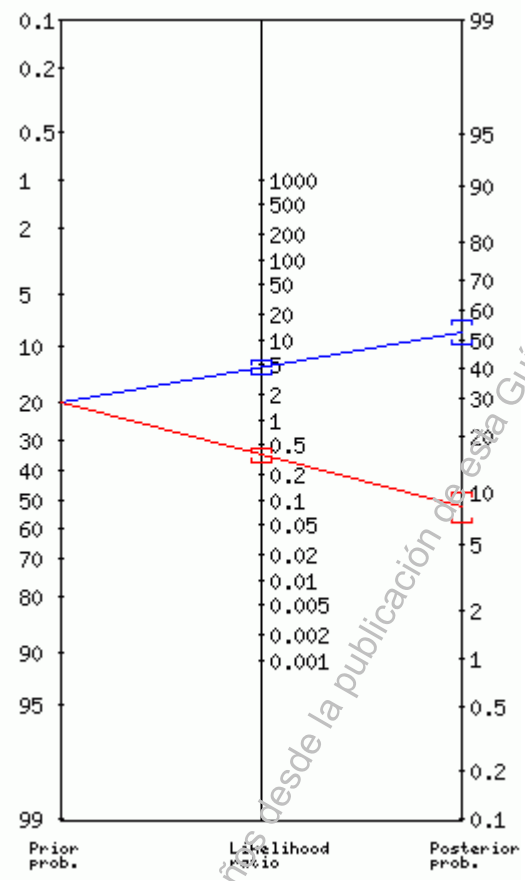
Anexo III. Nomogramas (prevalencias del 20%, 48,5% y 80%)

Probabilidad pretest 20%

Disease prevalence, test sensitivity, and test specificity and sample size:

Prevalence (e.g. 0.10):	0.200000
Sensitivity (e.g. 0.80):	0.700
Specificity (e.g. 0.80):	0.842
Total sample size:	1000





POSITIVE TEST:
Positive Likelihood ratio: 4.43
95% confidence interval: [3.69,5.32]
Posterior probability (odds): 53% (1.1)
95% confidence interval: [48%,57%]
(~ 1 in 1.9 with positive test are sick)

NEGATIVE TEST:
Negative Likelihood ratio: 0.36
95% confidence interval: [0.29,0.44]
Posterior probability (odds): 8% (0.1)
95% confidence interval: [7%,10%]
(~ 1 in 1.1 with negative test are well)

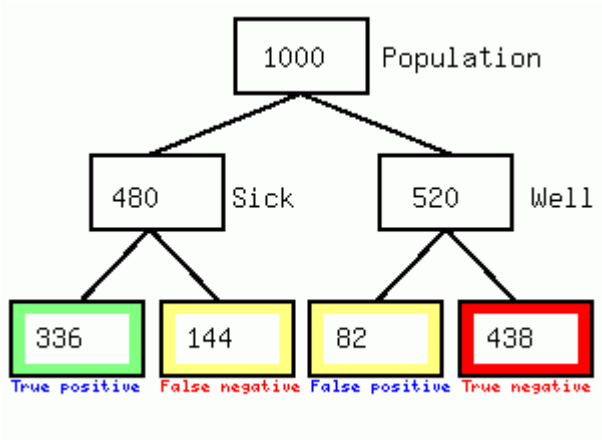
(Continuación)

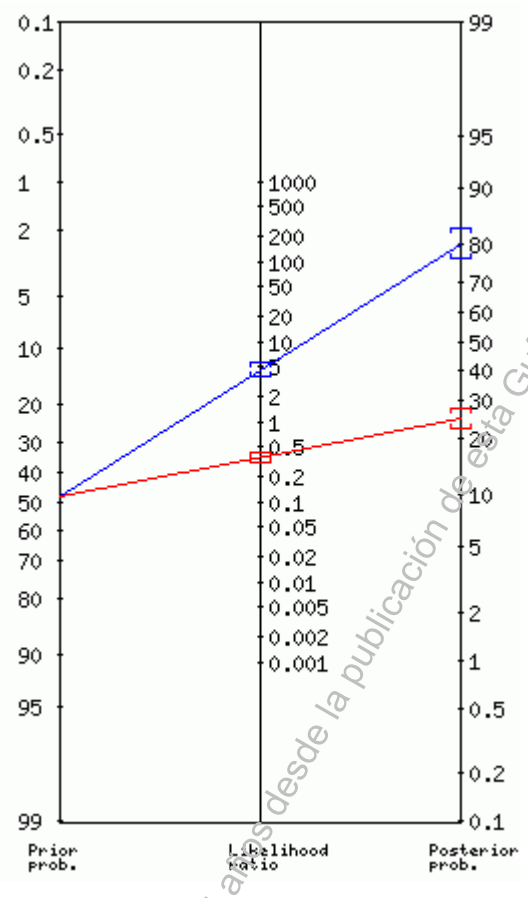
Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Probabilidad pretest 48%

Disease prevalence, test sensitivity, and test specificity and sample size:

Prevalence (e.g. 0.10):	0.480000
Sensitivity (e.g. 0.80):	0.700
Specificity (e.g. 0.80):	0.842
Total sample size:	1000





POSITIVE TEST:

Positive Likelihood ratio:	4.43
95% confidence interval:	[3.60,5.45]
Posterior probability (odds):	80% (4.1)
95% confidence interval:	[77%,83%]
(~ 1 in 1.2 with positive test	are sick)

NEGATIVE TEST:

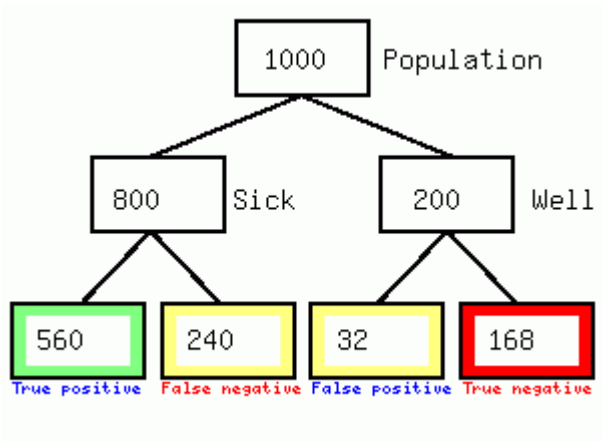
Negative Likelihood ratio:	0.36
95% confidence interval:	[0.31,0.41]
Posterior probability (odds):	25% (0.3)
95% confidence interval:	[22%,27%]
(~ 1 in 1.3 with negative test	are well)

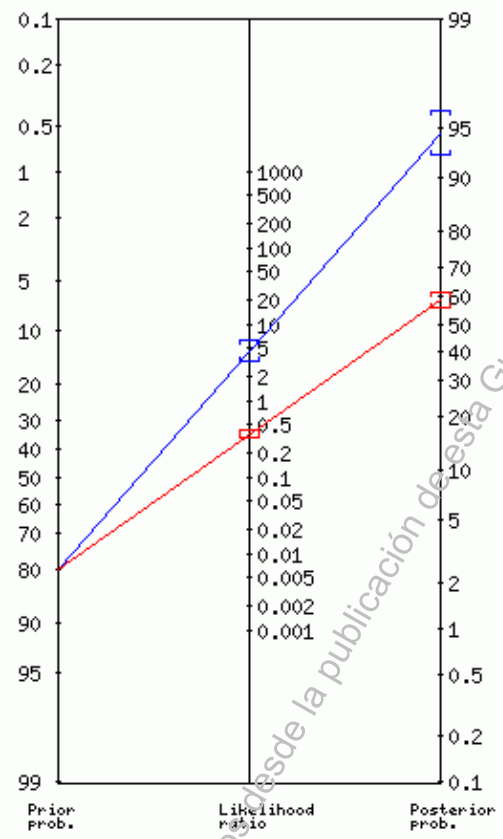
Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Probabilidad pretest del 80%

Disease prevalence, test sensitivity, and test specificity and sample size:

Prevalence (e.g. 0.10):	0.800000
Sensitivity (e.g. 0.80):	0.700
Specificity (e.g. 0.80):	0.842
Total sample size:	1000





POSITIVE TEST:
Positive Likelihood ratio: 4.43
95% confidence interval: [3.21,6.12]
Posterior probability (odds): 95% (17.7)
95% confidence interval: [93%,96%]
(~ 1 in 1.1 with positive test are sick)

NEGATIVE TEST:
Negative Likelihood ratio: 0.36
95% confidence interval: [0.32,0.40]
Posterior probability (odds): 59% (1.4)
95% confidence interval: [56%,62%]
(~ 1 in 2.4 with negative test are well)

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Anexo III. Características individuales de los estudios incluidos

Referencia	Estudio	Población	Definición de asma	FeNO (aparato, flujo y punto de corte)	Comparación	Calidad (QUADAS) Comentarios
Dupont LJ 2003	Estudio longitudinal, reclutamiento consecutivo de pacientes adultos con síntomas de enfermedad obstructiva respiratoria. Criterios inclusión: Síntomas como sibilancias tos, disnea episódica…) Criterios exclusión: uso de corticoides u otra medicación antiinflamatoria, hábito fumador actual (en las últimas 6 semanas) y otras condiciones médicas.	240 pacientes de años, referidos desde AP para investigar posible asma bronquial (síntomas leves en general). Los que tienen asma: FEV1% predicted=101% (14) Sin asma: FEV1% predicted=109%(15) Edades: Con asma=41 (12-75) Sin asma= 43 (16-72)	Historia síntomas relevantes junto con prueba de hiperrespuesta positiva y/o prueba broncodilatadora positiva.	Flujo de 200 ml/s. Aparato: EcoPhysics CLD 700 AL MED. Se hacen tres mediciones reproducibles, tomando para el análisis la más alta de las tres.	"Gold estándar": diagnóstico de asma definido por test de función pulmonar y provocación bronquial con histamina (concentración de Histamina que procova una caída del 20% del FEV1. El diagnóstico se hace por neumólogo especializado cegado a los niveles de la FeNO de los pacientes. Criterios diagnóstico de asma: reversibilidad a B2 agonistas ≥12% del FEV1 y/o PC20 ≤8mg/mL.	13/14
Smith AD 2004	Estudio longitudinal y prospectivo, reclutamiento	47 pacientes de 8 a 75 años, referidos desde AP para investigar posible	Historia síntomas relevantes junto con prueba de hiperrespuesta positiva y/o prueba broncodilatadora	Flujo de 50 y 250ml/s, pero se reportan los resultados de las mediciones a 50ml/s.	"Gold estándar": diagnóstico de asma, definido por síntomas, HRB y	11/14

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Referencia	Estudio	Población	Definición de asma	FeNO (aparato, flujo y punto de corte)	Comparación	Calidad (QUADAS) Comentarios
	consecutivo de pacientes Criterios inclusión: Síntomas al menos durante 6 semanas. Se permitieron B2 y anticolinérgicos durante el estudio, pero no 6 horas antes de las mediciones. Criterios exclusión: pacientes con corticoides orales o inhalados 4 semanas antes o con infección respiratoria típica 6 semanas antes. 3 visitas con intervalos entre visitas de 2 semanas. Entre las visitas 2 y 3 se hace un ensayo con corticoides orales.	asma bronquial (síntomas leves en general). Los que tienen asma: FEV1% predicted=90,5% (18,4) FEV1/FVC=77,3% Variación pico flujo: 8,3% (5,4) Edades: Con asma=41,6 (9-72) Sin asma= 31,8 (9-64)	positiva.	No se sabe qué aparato se usa. Personal técnico que mide la FENO cegado (no sabe nada más sobre el paciente). Se mide la FENO en las 3 visitas. Punto corte=20ppb	PBD. HRB: definida como dosis de solución salina hipertónica que produce una caída del 15% en FEV1, o menos de 20 ml PBD: aumento de 12% o más del FEV1 desde labase15minutos después de haber inhalado albuterol. También otros tests: Variación pico flujo, eosinófilos en esputo…	
Berkman N 2005	Pacientes con síntomas	Adultos jóvenes (edades: 21,9 años	Variabilidad FEV1 mayor o igual al 12% en cualquier momento	Chemiluminescent (LR 2000)	Diagnóstico de forma cegada por un	14/14

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Definición de asma	FeNO (aparato, flujo y punto de corte)	Comparación	Calidad (QUADAS) Comentarios
	respiratorios no específicos, 3 meses de duración, referidos a neumología. Criterios exclusión. Pacientes con diagnóstico alternativo CLARO, diagnóstico previo de asma, o evidencia de obstrucción por espirometría (FEV1>75% o FEV1/FVC <70%) o reversibilidad >12% y pacientes tratados con cualquier medicación de asma Pacientes con infecciones respiratorias vías altas se les pide que vuelvan 4 semanas tras la resolución de los síntomas.	(1,6) en grupo asma y 29,3 años (2,4) en el de no asma Valores FEV1%=91,9 en asma y 98% en no asma FEV1/FVC=79% en asma y 82,9% en no asma Por ejercicio: variación 11,5% frente a 2%	del seguimiento, tanto en respuesta a test de broncodilatación o determinado en el tiempo por tratamiento con corticoides y/u otros medicamentos para asma. Pacientes en los que no se diagnostica asma en esos 2 años se consideran no asmáticos.	Flujo:250ml/s Valor medio de tres mediciones Se mide al inicio, seguido de test de provocación bronquial como MCH, ejercicio y AMP. Los test de provocación se hacen de forma aleatoria y cegada (los resultados de los test previos y de la FENO cegados al que hace la prueba). 4 h de lavado entre pruebas. Punto corte **≥7ppb**	neumólogo, que no sabía los resultados de las pruebas de provocación bronquial. Para el análisis se excluyen los pacientes perdidos en el seguimiento.	
Fortuna AN 2007	Pacientes consecutivos	57 pacientes (edades: 38 (18-64)	Síntomas de asma y prueba de hiperrespuesta bronquial con	Analizador quimioluminiscencia (SIR	Diagnóstico por miembros	12/14

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Definición de asma	FeNO (aparato, flujo y punto de corte)	Comparación	Calidad (QUADAS) Comentarios
	referidos al hospital para diagnóstico con clínica sugestiva de asma. Criterios de exclusión: pacientes con infección respiratoria 6 semanas antes, manifestaciones sistémicas atopía o con tt corticoide inhalado u oral en las 4 semanas previas.	para los no asmáticos y 37 (18-68) para los asmáticos	metacolina positiva.	N-6008, Madrid). Técnica de respiración única, flujo 50ml/s durante 10 segundos. Valor medio de 3 mediciones válidas. Punto de corte: **20ppb**	cualificados del laboratorio de función pulmonar. Se compara frente a diagnóstico por síntomas e hiperrespuesta bronquial, frente a espirometría, prueba broncodilatadora. También se estudia el aumento de la precisión al tener en cuenta también el Eos%.	
Sivan Y 2009	Reclutamiento de pacientes consecutivos en el "outpatient pediatric pulmonary clinic" de TelAviv. Criterios de inclusión: pacientes con síntomas respiratorios no específicos de asma al menos durante 3 meses (tos sibiliancias y dificultad para respirar, con o sin	Niños (n=150) -Grupo sin asma: 12 años (7-18) -Grupo con asma sin corticoide= 12,6 años (5-18) -Grupo con asma y ICS: 12,3 años (6-18)	Diagnóstico basado en síntomas y espirometría y en prueba broncodilatadora cuando ésta se encuentra disponible. .	Medición online mediante EcoPhysiscs CLD 88, Duernten, Switzerland), y el módulo Denox 88 Free suplier, a respiración única. La maniobra se repite hasta que se obtienen tres valores reproducibles. No se indica flujo etc. Mejor punto de corte: 18ppb	Diagnóstico convencional: historia clínica de 2 o más exacerbaciones clínicas con sibilancias documentadas por médico, disnea o tos que se alivia con broncodilatadores, variabilidad documentada de FEV1 ≥15% en respuesta a broncodilatadores (reversibilidad) o variabilidad de FEV1≥15% con o sin medicación control	10/14

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Definición de asma	FeNO (aparato, flujo y punto de corte)	Comparación	Calidad (QUADAS) Comentarios
	ciclos de prueba con broncodilatadores o glucocorticoides. Se incluyen sólo los niños que son colaboradores y completan los tres test (medición de la FeNO, eosinofilia y espirometría) y con un seguimiento de al menos 1 año.				(corticoides o montelukast). Los resultados de provocación bronquial se incluyeron cuando fue posible. Neumólogo cegado a los valores de la FeNO	
Scheneider A 2009	Estudio longitudinal prospectivo, con pacientes consecutivos que van por primera vez al médico de atención primaria con síntomas (como disnea, tos, expectoración durante más de 2 meses) sugestivos de enfermedad obstructiva crónica. Se excluyen pacientes con infección respiratoria de	160 pacientes (43,9 años de media).	Diagnóstico de asma realizado por un neumólogo cegado a los resultados de la FeNO y que tiene en cuenta la historia médica, el examen físico, la WBP y los resultados de provocación bronquial.	Medición de la FeNO con el analizador NioxMino® a un flujo de 50 ml/s sobre 10 segundos y una presión de 10 cm de H2O. Se considera un valor de más de 20ppb como indicativo de inflamación intemedia y de más de 35ppb como claro indicador de inflamación eosinofílica en pacientes adultos. En el estudio se define el mejor punto de corte como 46ppb.	Pacientes con FEV1< 80% siguen test de broncodilatación con WBP ("Bodyplethystomography") 20 min antes de inhalar salbutamol . Se diagnostica como obstrucción a FEV1/VC ≤0.70 y/o FEV1 <80%. Se considera asma cuando AFEV1 era ≤12% (en comparación al basal). Si no hay obstrucción, se hace test de hiperrespuesta	11/14

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Definición de asma	FeNO (aparato, flujo y punto de corte)	Comparación	Calidad (QUADAS) Comentarios
	menos de 6 semanas. También pacientes con diagnóstico previo de Enfermedad Obstructiva Respiratoria. No se evalúa rinitis y estado atópico por el contexto. Si los síntomas son severos, se inicia tratamiento antes de estudio de función pulmonar.				bronquial (Positivo cuando el FEV1 cae un 20% en FEV1 del valor basal (PC20), tras inhalar metacolina hasta una concentración máxima de 16mg/ml. Como segundo objetivo del estudio: analizar si la FeNO ayuda a identificar asmáticos entre los que tienen espirometría no sospechosa (n=101). La probabilidad pretest fue de 48,5%. El mejor punto de corte también es 46ppb. También dan los valores de S, E, VPP, VPN etc.	
Pedrosa M 2010	Reclutamiento de pacientes consecutivos entre los que reportan síntomas persistentes consistentes con asma (dificultad para respirar, sibilancias y/o tos), sin tener en cuenta su estado	114 pacientes mayores de 14 años (34 años ±13) La mitad de los pacientes tenían síntoas concominantes de rinitis. De los asmáticos, el 97,1% son atópicos, y de los	Diagnóstico definitivo de asma mediante presencia consistente de síntomas y test de provocación bronquial con metacolina positivo.	Medición de la FeNO mediante NIOX MINO™(Aerocrine, Solna, Sweeden), a un flujo de 50 ml/s. Se define un punto de corte de 40ppb como el que mejor sensibilidad y especificidad tiene (VPP 54,2% y VPN del 86,6%).	Síntomas consistentes con asma y prueba de hiperrespuesta bronquial positiva. Se considera positiva la prueba de metacolina cuando el FEV1 disminuye un 20% o más del valor	8/14

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Definición de asma	FeNO (aparato, flujo y punto de corte)	Comparación	Calidad (QUADAS) Comentarios
	atópico y que muestran resultados espirométricos normales y test de broncodilatación negativo. No se excluyen los que han sido tratados anteriormente con corticoides etc. Criterios de exclusión: previamente descritos.	no asmáticos el 82,5%. La p pretest de asma es de 30,4%.			basal.	
Fukuhara A 2011	Reclutamiento de pacientes en consulta de neumología con al menos uno de los síntomas de tos recurrente, sibilancias o disnea. Criterios exclusión: pacientes con historia previa de asma que tomaban corticoides orales o inhalados o Antileucotrienos.	Pacientes adultos, edades (grupo con asma=54,8 años (50-59,7); en no asmáticos=57,4 años (48,5; 66,2)	Al menos un síntoma subjetivo de asma, nivel de la F**eNO > 40ppb** y otras enfermedades descartadas por radiografía, CT y otras pruebas. Chemoluminiscence analyser (NA623N, Chest MI, Tokyo, Japan) (dan las equivalencias con otros aparatos) Flujo=50ml/s	Diagnóstico basado en la FeNO: Tos recurrente, sibilancias o disnea, la FeNO >40ppb y otras enfermedades descartadas	Diagnóstico convencional: al menos un tipo de síntoma subjetivo, al menos 2 de tres de los siguientes: eosinofilia en esputo, hiper-respuesta, y respuesta broncodilatadora y otras eliminadas por radiografía, CT y otros. BD=Cambio mayor o igual de12% tras inhalar b2 agonistas de corta duración o tras tratamiento con corticoides inhlalados	8/14

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Referencia	Estudio	Población	Definición de asma	FeNO (aparato, flujo y punto de corte)	Comparación	Calidad (QUADAS) Comentarios
					o broncodilatadores. HRB=Con metacolina, dosis menor de 12,5U.	
Cordeiro D 2011	Pacientes referidos a clínica general desde enero a septiembre de 2007. Criterios exclusión: pacientes que utilizan ICSs o corticoides orales 6 semanas antes de la primera visita Diseño: observacional y transversal A todos se les hace también SPT o determinación de IGe. Se hace análisis con subgrupo de pacientes para ver si se puede distinguir asma alérgica de otras enfermedades atópicas.	114 pacientes (rango de edad de 7 a 87 años).	Medición online a flujo constante de 50 ml/segundo, Niox-Flex (Aerocrine AB, Solna, Sweeden) La medición se realiza antes de las demás pruebas. Punto de corte:27ppb	FeNO y síntomas Punto de corte 27ppb	Diagnóstico por síntomas, prueba broncodilatadora y prueba hiperrespuesta bronquial con histamina (según GINA).	10/14

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Definición de asma	FeNO (aparato, flujo y punto de corte)	Comparación	Calidad (QUADAS) Comentarios
Woo SII 2012	La persona que realiza el diagn´sotico está debada a los resultados de la FENO y SPT.	245 pacientes que nunca han sido tratados con corticoides 8-16 años con síntomas sugestivos de asma	Medición por chemoluminiscence utilizando un monitor online de óxido nítrico (NIOX MINO; Aerocrine AB, Solna, Sweden). Flujo: 50 ml/s	Utilización de la FENO (punto de corte 22ppb).	Diagnóstico por síntomas, con BD positiva o con hiperrespueta bronqueial por metacolina .	11/14

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Anexo IV. Valoración de la calidad de los estudios incluidos mediante QUADAS

Preguntas	Dupont LJ 2003	Smith AD 2004	Berkman N 2005	Fortuna AN 2007	Sivan Y 2009	Schneider A 2009	Pedrosa M 2010	Cordeiro D 2011	Fukuhara A 2011	Woo SII 2012
1. Was the spectrum of participants representative of the patients who will receive the test in practice?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. Were selection criteria clearly described?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. Was the reference standard likely to classify the target condition correctly?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
4. Was the period between performance of the reference standard and the index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
5. Did the whole sample or a random selection of the sample receive verification using the reference standard?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6. Did participants receive the same reference standard regardless of the index test result?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
7. Was the reference standard independent of the index test? (that is, the index test did not form part of the reference standard)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí
8. Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit its replication?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí
9. Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
10. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	No claro	No claro	No	No claro	No claro
11. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Sí	No claro	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	No	Sí	No claro
12. Were the same clinical data available when the test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí
13. Were uninterpretable, indeterminate or intermediate test results reported?	No aplicable	No claro	Sí	Sí	No	No claro	No claro	No claro	No claro	No claro
14. Were withdrawals from the study explained?	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	No claro	No claro	No claro	Sí

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Anexo V. Consecuencias de ser clasificado como VP, VN, FP o FN

Pregunta 7: ¿Cuál es la utilidad de la medición de la FeNO en niños mayores de cinco años con síntomas dudosos de asma?	
Población	Niños con síntomas sugerentes de asma
Intervención:	Medición de la FeNO junto a valoración de los síntomas con o sin prueba broncodilatadora
Comparación:	Valoración síntomas y Espirometría con Prueba BD o test de hiper-respuesta bronquial
Resultados:	
TP	Los verdaderos positivos serán tratados con corticoides inhalados con mayor seguridad de que vayan a responder.
TN	Seguirán siendo tratados con corticoides, sólo que se le informa al paciente de que probablemente habrá que tratarlo con una mayor dosis de corticoides porque puede que no respondan a dosis más bajas.
FP	Los niños que son falsos positivos serán tratados con corticoides inhalados de la misma forma. Como puede que no respondan, se les acabará aumentando la dosis o ante la falta de respuesta, se les cambiará el tratamiento
FN	Los niños que sean falsos negativos seguirán siendo tratados con corticoides, aunque podría ocurrir que al subestimarse el valor de la FeNO al principio sean tratados con dosis de corticoides mayores de lo que realmente necesitan.
Resultados no concluyentes	Los niños en los que la prueba no haya salido bien seguirán siendo tratados igualmente con corticoides
Complicaciones del test	No hay complicaciones
Utilización de recursos (costes)	Se trata de una prueba cara

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo VI. Costes

No aplicable.

Anexo VII. Bibliografía

1. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
2. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
3. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602-15.
4. Sabirin J, Krishnasamy M. Health Technology Assessment Report: Exhaled nitric oxide measurement using niox or niox mino. 2008.
5. Policies BM. Measurement of Exhaled Nitric Oxide and Exhaled Breath Condensate in the Diagnosis and Management of Asthma and Other Respiratory Disorders. Current Procedural Terminology. March 2012.
6. Feitosa LA, Dornelas de Andrade A, Reinaux CM, Britto MC. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in exercise-induced bronchospasm: Systematic review. Rev Port Pneumol. 2012;18(4):198-204.
7. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(4):473-8.
8. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. Chest. 2003;123(3):751-6.
9. Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. J Pediatr. 2009;155(2):211-6.
10. Schneider A, Tilemann L, Schermer T, Gindner L, Laux G, Szecsenyi J, et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement--results of a prospective diagnostic study: FENO < or = 16 ppb better than FENO < or =12 ppb to rule out mild and moderate to severe asthma [added]. Respir Res. 2009;10:15.
11. Fukuhara A, Saito J, Sato S, Sato Y, Nikaido T, Saito K, et al. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;107(6):480-6.
12. Cordeiro D, Rudolphus A, Snoey E, Braunstahl GJ. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population. Allergy Asthma Proc. 2011;32(2):119-26.
13. Woo SI, Lee JH, Kim H, Kang JW, Sun YH, Hahn YS. Utility of fractional exhaled nitric oxide (F(E)NO) measurements in diagnosing asthma. Respir Med. 2012;106(8):1103-9.
14. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. Thorax. 2005;60(5):383-8.
15. Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P, López-Carrasco V, Quirce S. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma. J Asthma. 2010;47(7):817-21.
16. Fortuna AM, Feixas T, González M, Casan P. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. Respir Med. 2007;101(11):2416-21.
17. Schleich FN, Asandei R, Manise M, Sele J, Seidel L, Louis R. Is FENO50 useful diagnostic tool in suspected asthma? Int J Clin Pract. 2012;66(2):158-65.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 8

¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD DE LA MEDICIÓN DE LA FENO PARA GUIAR EL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES INHALADOS EN NIÑOS MAYORES DE CINCO AÑOS CON ASMA?

Fecha de edición: Octubre 2013

No ratificado para uso en niños de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Niños mayores de 5 años con asma
Intervención	Determinación de nivel de la FeNO con o sin valoración de síntomas
Comparación	Valoración de síntomas con o sin espirometría/pico flujo
Resultados	Control de síntomas, dosis de corticoides, exacerbaciones
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

Cada vez hay mayor evidencia de que la respuesta a tratamiento con esteroides es más probable en pacientes que presentan inflamación eosinofílica, y una forma indirecta de valorar este tipo de inflamación es midiendo la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO). A este respecto, se ha demostrado que los niveles de la FeNO disminuyen de forma dosis dependiente con el tratamiento corticoideo y que aumentan cuando dicho tratamiento se retira (1) .

Debido a esa relación, se ha propuesto que el nivel de FeNO podría utilizarse para guiar el tratamiento con corticoides de pacientes con asma, y que podría tratarse de una estrategia más eficaz a la hora de adaptar las intervenciones en asma en comparación con las estrategias que tienen en cuenta sólo los síntomas clínicos (acompañados o no de espirometría/pico flujo).

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 (Act. 2011)	**Monitorización del asma en niños** Estudios en niños han demostrado que la medida de PEF (834-836), hiperreactividad bronquial (837) o Oxido nitrico exhalado (FeNO) (838-841) no suponen un beneficio adicional cuando se añaden a una estrategia de manejo basado en síntomas. Sin embargo, un ensayo clínico señalaba que una reducción del pico flujo del 5% en una media de 90 días se asociaba con un aumento del 22% del riesgo de exacerbación (p=0.01) (842). En un estudio adicional con niños con asma que no tomaban corticoides inhalados, aquellos con un FEV1 del 80% al 99%, del 60% a 79%, y <60% tenían una probabilidad 1.3, 1.8, y 4.8 veces	834. Wensley D, 2004 835. Burkhart PV, 2007 836. McCoy K, 2006 837. Nuijsink M,2007	

	mayor respectivamente de tener una exacerbación grave de asma en los cuatro meses siguientes en comparación con los niños con un FEV1 ≥100% (843). En un estudio observacional prospectivo con 40 niños, se sugería que la medición consecutiva de FeNO y/o eosinofilia en esputo podían guiar la disminución del tratamiento con GCIs (844). En otro estudio pequeño se demostró que un FENO en aumento predecía la recaída tras la retirada de GCIs (840). Sin embargo, los resultados de estos estudios deberían interpretarse con precaución porque éstos deberían demostrarse en muestras de mayor tamaño. **Conclusión** Se necesitan más estudios para establecer si se pueden identificar subgrupos de pacientes con asma en los que el tratamiento guiado por biomarcadores sea efectivo.	838. de Jongste JC, 2009 839. Fritsch M, 2006 840. Pijnenburg MW, 2005 841. Szefler SJ, 2008. 842. Covar RA, 2008 843. Fuhlbrigge AL, 2006 844. Zacharasiewicz A, 2005	
GEMA 2009	**Monitorización del asma en niños** El tratamiento con GCIs reduce la concentración de FeNO y su medición tras el tratamiento ayuda a valorar el grado de cumplimiento. Una FeNO <49 ppb, a las cuatro semanas de retirar los GCIs, muestra una sensibilidad del 71% y una especificidad del 93% para estimar que el asma está en remisión; un valor superior aumenta la probabilidad de recaída (61). La utilidad en niños no colaboradores está aún en investigación. Es imprescindible que las mediciones se realice siguiendo una metodología correctamente estandarizada (46) **(Nivel Evidencia B).** **Recomendación (R2)** Considerar la medición de la FENO en el diagnóstico y seguimiento del asma en el niño. Una FENO elevada en un niño con síntomas sugestivos de asma hace más fiable el diagnóstico. Una FENO elevada en un niño en tratamiento con glucocorticoides inhalados debe hacer sospechar falta de cumplimiento. La elevación de la FENO por encima de 49 ppb en un niño al que se ha retirado el tratamiento debe hacer sospechar una probable recaída.	61. Pijnenburg MW, 2005 46.ATS/ERS2005. 2005	
ATS 2011	La variación del nivel de FeNO tras el tratamiento puede ser más útil que el valor absoluto de FeNO. Sin embargo, sigue sin definirse lo que se entiende por un cambio clínicamente significativo de FeNO. **Monitorización de la inflamación de las vías aéreas en el asma** La obtención de mediciones seriadas cuando el paciente con asma está estable como cuando no lo está, permite que cada paciente actúe como su propio control al valorar posteriores mediciones, pudiéndose utilizarse también como el “mejor valor personal” (92). Tanto niveles altos como bajos de FeNO proporcionan información sobre la etiología de los síntomas actuales (60), particularmente en pacientes con asma difícil. La realización de medidas secuenciales puede ser importante a la hora de determinar estas tendencias. Se	87. Pijnenburg MW, 2005 94. Gelb AF, 2006 95. Szefler SJ, 2008 75. Kharitonov SA, 2003 96. Ekroos H, 2002. 97. Pijnenburg MW, 2006 98. Massaro	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	piensa que el rápido cambio en el nivel de FeNO en respuesta a GCI puede ayudar a monitorizar la adherencia y la respuesta a dicho tratamiento (93). Sin embargo, la medición de FeNO como predictor de asma no es mejor que otros tests de función pulmonar (51, 87, 94, 95). Los valores predictivos de una única medición de FENO para la pérdida del control de asma no son suficientemente sensibles o específicos para justificar su utilización en este caso específico (51, 94, 95). **Diferencias minimamente importantes, y significado pronóstico de FeNO.** El coeficiente de variación intra-sujeto para el nivel de FENO en individuos sanos es aproximadamente de un 10%, o hasta 4ppb (75, 96). La variación aumenta hasta aproximadamente un 20% en pacientes con asma (75, 96, 97). En un estudio se encontró que los niveles de FeNO eran un 50% más altos en el asma agudo en comparación al asma estable (98). Datos obtenidos en estudios sobre retirada de corticoides demuestran que el aumento medio de FENO asociado con la pérdida de control se sitúa entre los 16 (99) y los 25 ppb (50), el ultimo representando un aumento del 60% del nivel basal. Michils y colaboradores han reportado que la transición de un buen control a un asma no controlado se asocia probablemente a un aumento de FeNO del 40% o más (100), aunque este aumento puede darse también tras infección o exposición a un alérgeno al que el paciente está sensibilizado. Los ECAs han fallado en demostrar beneficios de la utilización de la FeNO (51, 87, 95, 101, 102), aunque en un estudio la disminución de la dosis de corticoides tuvo lugar sin comprometer el control del asma (103). Una evaluación sistemática reciente concluye que esto se debe al diseño y el método que podrían haber llevado a conclusiones incorrectas (104). En un estudio más reciente, en el que los investigadores querían evaluar la precisión de la FeNO basal para reconocer individuos con asma de difícil tratamiento, (105), un valor de FeNO mayor o igual a 30 ppb demostró una sensibilidad del 88% y una especificidad del 91% para identificar pacientes con asma que respondían al tratamiento. Un valor menor o igual a 30ppb tenía un valor predictivo negativo de una respuesta a esteroides de 92% (105). **Recomendaciones** Se recomienda el uso de FeNO para monitorizar la inflamación aérea en pacientes con asma (Recomendación fuerte, calidad baja de evidencia). Se sugiere utilizar los siguientes valores para determinar un aumento significativo en FeNO: mayor del 20% para valores ≥ 50ppb o más de 10 ppb para valores menores de 50 ppb de una vista a la siguiente (Recomendación débil, nivel de evidencia baja). Se sugiere utilizar una reducción de al menos el 20% de FeNO para valores de más de 50 ppb o más de 10 ppb para valores menores de 50 ppb como punto de corte para indicar una respuesta significativa al tratamiento antiinflamatorio (Recomendación débil, nivel de evidencia baja).	AF, 1995 99. Beck-Ripp J, 2002 50. Jones SL, 2001 100. Michils A, 2008 101. de Jongste JC, 2009 102. Petsky HL, 2012 103. Smith AD, 2005 104. Gibson PG, 2009 105. Perez-de-Llano LA, J 2010	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen GPC Base:

La guía del SIGN (2) señala que se necesitan más estudios para establecer si se pueden identificar subgrupos de pacientes con asma en los que el tratamiento guiado por biomarcadores sea efectivo. Sin embargo, las guías GEMA (3) y ATS(4) sí la recomiendan (GEMA de forma débil y ATS de forma fuerte).

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	**X**	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	**X**	

Conclusión:

Se decide realizar una actualización desde 2009 para identificar si se han publicado nuevos estudios al respecto.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	**X**
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs
Período de búsqueda	Desde 2009 hasta 25/02/2013.
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

GPC sobre asma infantil. Pregunta Nº 8.

4. Resumen de la evidencia

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults [Data only. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD006340. doi: 10.1002/14651858.CD006340.pub3 (5).

Comparación: Determinación de la FeNO con o sin valoración de síntomas VS Valoración de síntomas con o sin espirometría/pico flujo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Número de pacientes con una o más exacerbaciones en el periodo de estudio (tiempo medio de seguimiento: 41 semanas)												
3[1]	ECAs	Serio[2,3,4]	No seria	No seria	No seria	Poco probable	118/393 (30%)	140/389 (36%)	OR 0,75 (de 0,55 a 1,01)	63 menos por 1000 (de 124 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Dosis de GCIs al final de la visita mg/µg ¿?? (tiempo medio de seguimiento: 41 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)												
3[1]	ECAs	Serio[2,3,4]	No seria	No seria	Seria[5]	Poco probable[6]	390	387	-	DM 140,18 más (de 28,94 a 251,43 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
FEV1 % predicho en la visita final (tiempo medio de seguimiento: 41 semanas; Mejor indicado por valores más altos)												
3[1]	ECAs	Serio[2,3,4]	No seria	No seria	Seria[7]	Poco probable[8]	390	388	-	DM 1,81más (de 0,64 menos a 4,25 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
"Score" de síntomas (tiempo medio de seguimiento: 47 o 41 ¿? semanas; Mejor indicado por menores valores)												
2[10]	ECAs	Serio[3,4]	No seria	No seria	No seria	Poco probable[11]	315	316	-	DEM 0,04 más (de 0,11 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

[1]Pijnenbug et al, 2005; Szefler et al, 2008; de Jongste et al, 2009. [2] El diseño de uno de los estudios (de Jongste 2008) era abierto, lo que ha podido introducir sesgos a favor de la estrategia basada en la FeNO; [3] Los estudios reportaron dificultades técnicas con los analizadores de la FeNO, como se explica en la tabla de riesgo de sesgos realizado en la revisión; [4] Se aumenta la medicación antes de comenzar el estudio; [5] La dosis final de corticoides inhalados eran bastante variadas, con un estudio con una dosis particularmente alta. [6] En la variable dosis de corticoides inhalados final, tampoco se pudieron añadir los datos de Fritsch, porque daban los datos de mediana y RIC. [7] El intervalo de confianza es demasiado amplio (-0.64; 4.25). [8] No se pudieron tener en cuenta los datos de FEV1% del estudio de Fritsch, aunque reportaban que la diferencia no era significativa. [9] De Jongste 2009, Szefler 2008. [10] Pijnenburg 2005, Szefler 2008. [11] Para el "Symptoms Score", no se pudieron añadir los resultados de de Jongste ni los de Fritsch, aunque en estos se describía que las diferencias no eran estadísticamente significativas.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

Se ha encontrado una revisión Cochrane (5) y otra revisión más reciente para la Pregunta 2.2 basada en los mismos resultados de la revisión cochrane, aunque centrada en los ensayos realizados en niños (6).	
En la tabla GRADE se presentan los resultados de los cuatro estudios en niños (7-10) incluidos en la revisión Cochrane (5), ya que posteriormente no se han identificado nuevos estudios al respecto.	
Según los autores, estos estudios difieren de forma significativa en la definición de lo que se considera como exacerbación de asma, los puntos de corte utilizados para la FeNO y en las estrategias seguidas para ajustar la medicación. De Jongste et al, 2009 (9) define "exacerbación de asma" como "visitas a urgencias, hospitalizaciones o "curso de prednisolona oral"; Fritsch et al, 2006 (10) la define como uso oral de corticoides, visita no programada por síntomas de asma en las últimas cuatro semanas y/o aumento de los síntomas de asma y/o disminución de más de 10% del FEV_1 (L). Pjinenburg et al, 2005 (7) define una exacerbación como deterioro de los síntomas que requiere un curso de prednisolona oral, y Szefler et al, 2008 (8) combina el ingreso hospitalario, las visitas no programadas y el uso oral de prednisona. La comparación frente a la que se estudia la medición de la FeNO también difiere en los cuatro estudios. De Jongste et al, 2009 (9) se basan en la puntuación de los síntomas, que es enviado vía electrónica cada tres semanas. Fritsch et al (10) basaban su decisión de tratamiento en síntomas, uso de β-2 de corta duración y la función pulmonar. Pijnenburg et al (7) usaban las escalas de síntomas de los diarios y Szefler (8) tenía en cuenta la estrategia de la NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*).	
En cuanto a la edad y el tipo de pacientes incluidos en los estudios, Pijnenburg et al, 2005 incluye niños de 6 a 18 años de edad con asma atópico; Szeffler et al, 2008 incluye pacientes con asma persistente de 12 a 20 años, de Jongste et al, 2009, pacientes de 6 a 18 años con asma leve o moderada y por último, Fritsch et al, 2006, incluye a niños de 6 a 18 años con asma leve-moderada persistente, todos con un prick test o RAST positivo al menos a uno de los 7 aeroalérgenos comunes.	
En lo que a resultados se refiere, se observa que con la estrategia para guiar el tratamiento con GCIs que añade la medición de la FeNO disminuye el **número de pacientes con una o más exacerbaciones** (DR de-0,063 (IC95% de -0,124 a 0,002)) en comparación a la estrategia basada en síntomas con o sin espirometría o pico flujo. Sin embargo, esto lo hace a expensas de una mayor **dosis de corticoides inhalados final** (DM de 140,18 µg (IC95% de 28.94 a 251.43).	**Calidad moderada** **Calidad baja**
Además, no se observan diferencias significativas en el **% predicho del FEV_1%** (DM de 1,81 (IC95% de 0,64 menos a 4,25 más)) y ni en la **escala de síntomas** (DEM de 0,04 más (IC95% de 0,11 menos a 0,2 más)).	**Calidad baja-moderada**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº8 : ¿Cuál es la efectividad de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con glucocorticoides inhalados en niños mayores de cinco años con asma?

Población: *Niños mayores de 5 años con asma*
Intervención*: FeNO con o sin valoración de síntomas*
Comparación*: Valoración de síntomas con o sin espirometría/pico flujo*
Perspectiva: *clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr><td>CALIDAD</td><td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td><td>Moderada</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr><tr><td>1. Nº de pacientes con una o más exacerbaciones</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>2. Dosis de GCIs final</td><td>Baja</td></tr><tr><td>3. % FEV1 predicho</td><td>Baja</td></tr><tr><td>4. “Score” síntomas</td><td>Moderada</td></tr></table></td><td>Teniendo en cuenta los posibles sesgos y la imprecisión en la estimación de la dosis de GCIs final , se considera que la evidencia que existe es de baja calidad</td><td></td></tr>
<tr><td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td><td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes ?</td><td>Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Magnitud del efecto</th></tr><tr><td>1. Nº de pacientes con una o más exacerbaciones</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr><tr><td>2. Dosis de GCIs final</td><td>Riesgos/inconv. importantes</td></tr><tr><td>3. % FEV1 predicho</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>4. “Score” síntomas</td><td>Sin efecto</td></tr></table></td><td>La estrategia de medir la FeNO para guiar el tratamiento con GCIs disminuye el número de pacientes con una o más exacerbaciones (DR de-0,063 (IC95% de -0,124 a 0,002)), pero a expensas de utilizar una mayor dosis de corticoides inhalados final (DM de 140,18 µg (IC95% de 28,94 a 251,43).</td><td></td></tr>
</table>

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo		No se pudo obtener información al respecto en el grupo focal realizado.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo En desacuerdo		

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
FeNO con o sin valoración de síntomas texto VS. Valoración de síntomas con o sin espirometría/pico.	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*.

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
FeNO con o sin valoración de síntomas texto VS. Valoración de síntomas con o sin espirometría/pico.	**No se recomienda la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda no utilizar la medición de la FeNO de forma generalizada para guiar el tratamiento con corticoides de niños con asma.

√ Se sugiere la posibilidad de utilizar la medición de la FeNO en el ámbito de la atención especializada en casos seleccionados para poder predecir una posible reagudización en aquellos niños con asma a los que se retira o disminuye el tratamiento con corticoides inhalados.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Dada la incertidumbre de la evidencia actual, el coste de la prueba y a la espera de nuevos estudios, en el momento actual no se recomienda el uso generalizado de la prueba.

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

Estudios bien diseñados que valoren el beneficio del manejo del tratamiento con corticoides inhalados con la medición de la FeNO.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1. (((((((("Nitric Oxide"[Majr])) OR (exhaled nitric oxide)) OR (nitric*)) OR (eno)) OR (Feno))) AND ((((((((((("Asthma"[Mesh])) OR ("Bronchial Spasm"[Mesh])) OR (asthma*)) OR (wheez*)) OR (bronchospas*)) OR (bronch* AND near spas*)) OR (bronch* AND near spas*)) OR (bronchoconstrict*)) OR (bronch* AND near constrict*)) OR (airway* AND inflammation*))) 2. limit 1 to (yr="2009 -Current" and randomized controlled trial)	De 2009 a 25/02/2013
EMBASE (a través de Ovid)	1.exp asthma/ 2.exp bronchospasm/ 3.asthma.mp. 4.asthma*.mp. 5.wheez$.mp. 6.bronchospas$.mp. 7.bronchoconstrict$.mp. 8.airway$ inflammation$.mp. 9.1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 10.exp nitric oxide/ 11.exhaled nitric oxide.mp. 12.nitric$.mp. 13.eno.mp. 14.feno.mp. 15.10 or 11 or 12 or 13 or 14 16.9 and 15 17.limit 16 to randomized controlled trial 18.limit 17 to yr="2009-Current"	De 2009 a 25/02/2013

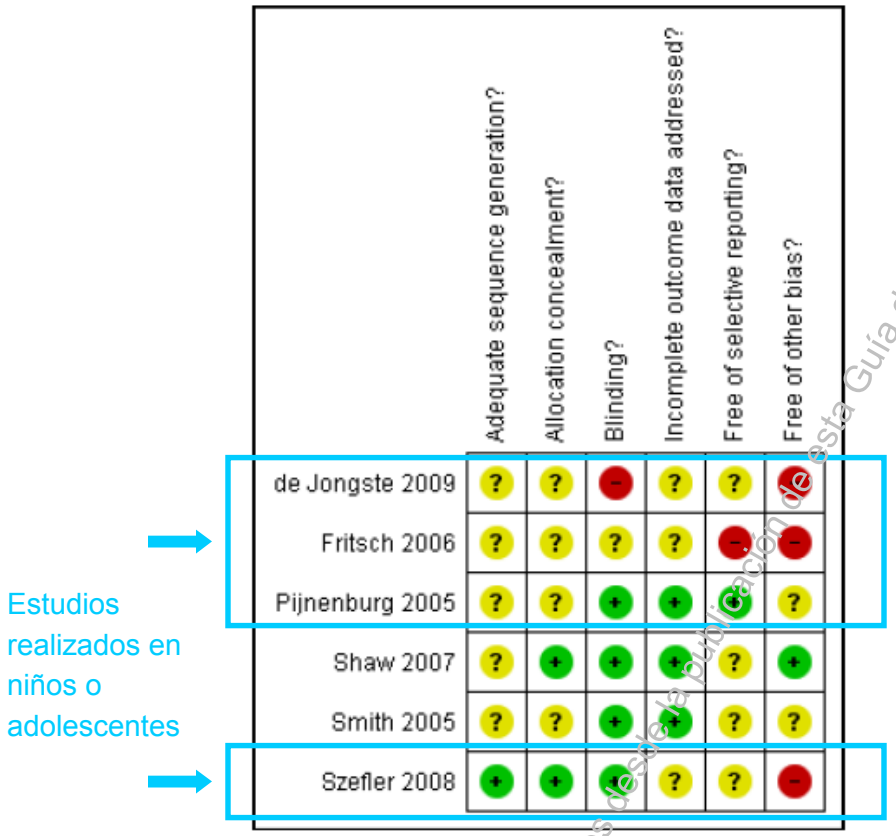
Anexo II. Forest Plot.

No aplicable.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Valoración de la calidad de los estudios incluidos (Obtenido de Petsky et al , 2009)

Figure 1. Methodological quality summary: review authors' judgements about each methodological quality item for each included study.



Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(4):453-9.
2. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
3. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
4. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602-15.
5. Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (4):CD006340.
6. Jartti T, Wendelin-Saarenhovi M, Heinonen I, Hartiala J, Vanto T. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: a meta-analysis. Paediatr Respir Rev. 2012;13(3):178-83.
7. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(7):831-6.
8. Szefler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. Lancet. 2008;372(9643):1065-72.
9. de Jongste JC, Carraro S, Hop WC, Baraldi E, Group CS. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(2):93-7.
10. Fritsch M, Uxa S, Horak F, Putschoegl B, Dehlink E, Szepfalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. Pediatr Pulmonol. 2006;41(9):855-62.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 9

EN NIÑOS PREESCOLARES CON EPISODIOS DE SIBILANCIAS/ASMA, ¿ES EFICAZ EL TRATAMIENTO CON MONTELUKAST?

Fecha de edición: Octubre 2013

Por transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Niños preescolares (menores de 5 años) con episodios de sibilancias/asma
Intervención	Tratamiento preventivo con montelukast
Comparación	Tratamiento preventivo con placebo; tratamiento preventivo con GCIs
Resultados	Número de exacerbaciones, gravedad, síntomas
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

A pesar de que la mayoría de las guías recomiendan los glucocorticoides inhalados (GCIs) como tratamiento de elección para niños con asma, de cualquier gravedad y de todas las edades, en el caso de niños preescolares con sibilancias/asma desencadenadas por infecciones víricas algunas guías proponen los antileucotrienos como tratamiento de elección, (1) ya que existe controversia sobre la eficacia del tratamiento con GCI en estos niños.

En la guía de Osakidetza de 2005 (2) se recomiendan los GCIs como tratamiento preventivo de elección tanto en niños como en adultos al considerarse que son más eficaces que las cromonas y los antileucotrienos e indicándose además que no se recomienda el uso de antileucotrienos en monoterapia de mantenimiento en niños y adultos con asma.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2011	-	-	-
GEMA 2009	Eficacia demostrada en el control del asma infantil, aunque su capacidad antiinflamatoria y eficacia clínica son menores que para los GCIs (A). Su asociación con los GCIs mejora el control de los síntomas y podrían ser útiles para reducir el número de exacerbaciones inducidas por virus en niños con asma intermitente (B). En un estudio realizado en niños menores de 3 años atópicos y con clínica de sibilancias recurrentes se han mostrado efectivos para reducir el número de episodios, mejorar la función pulmonar y disminuir el óxido nítrico	Szefler SJ, 2005 (ECA) Ducharme FM, 2002 (RS) Simons FE, 2001 (ECA) Bisgaard H, 2005 (ECA)	Los estudios de Bisgaard y Straub comparan montelukast frente a placebo y no frente a corticoides.

	exhalado (C). Se recomienda el empleo de los GCIs como primera línea de tratamiento para el control del asma persistente del niño de cualquier edad (R1).	Straub DA, 2005 (ECA)	

Resumen GPC Base:

La guía SIGN (3) no considera la utilización de montelukast en niños preescolares con asma. La guía GEMA (4) indica que los antileucotrienos son eficaces aunque en menor medida que los GCIs para el control del asma infantil. En la guía de Osakidetza (2) no se recomienda la utilización de antileucotrienos en monoterapia tanto en niños como en adultos.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión:

Se decide actualizar la pregunta.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	
Elaboración de novo	**X**

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs
Período de búsqueda	Desde 2005 hasta 01/01/2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile

Pacientes con sibilancias/asma intermitente

Bibliografía: Bisgaard H, 2005 (5); Robertson CF, 2007(6); Valovirta E, 2011(7).

Comparación 1: Montelukast vs. Placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Montelukast	Grupo placebo	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Nº de pacientes con ≥1 exacerbaciones que requieren corticoides orales (tiempo de seguimiento medio: 12 meses)												
2[1]	ECA	Serio[2]	No seria	No seria	Seria[3]	Serio[4]	362	362	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Nº de pacientes hospitalizados (tiempo medio de seguimiento: semanas)												
2[1]	ECA	Serio[2]	No seria	No seria	Seria[5]	Serio[4]	362	362	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Síntomas de asma (Score de síntomas diurnos, nocturnos, diarios y % días con o sin síntomas) (tiempo medio de seguimiento: 12 meses)												
2[4]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[3]	Serio[4]	685	690	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Uso de β_2-agonista (% de días con β_2-agonista, nº de puffs al día…) (tiempo medio de seguimiento: 12 meses)												
2[4]	ECA	No serio	Seria[6]	No seria	No seria	Serio[4]	685	690	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Abandono por efectos adversos "clínicos" (tiempo de seguimiento: 12 meses)												
1[7]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[8]	Serio[4]	1/278(0,4%)	10/271 (3,7%)	OR 0,094 (de 0,01 a 0,72)	33 menos por 1000 (de 10 menos a 37 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Bisgaard H 2005, Robertson CF 2007; [2] Diferencias en tipo de pauta (tratamiento intermitente o continuo); [3]Intervalos amplios; [4]Financiados por Merck; [4] Robertson CF 2007, Valovirta E 2011; [5] Pocos eventos; [6]Resultados inconsistentes; [7]Bisgaard H 2005; [8]Muy pocos eventos y resultados imprecisos.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Bibliografía: Bacharier LB, 2008 (8).

Comparación 2: Montelukast vs. GCIs

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Montelukast	Grupo GCIs	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
% de días sin síntomas (tiempo medio de seguimiento: 12 meses)												
1[1]	ECA	Serio[2]	No seria	No seria	Seria[3]	Serio[4]	95	96	-	DM 3 menos (de 12.1 menos a 6.1 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Nº de pacientes hospitalizados (%) (tiempo medio de seguimiento: 12 meses)												
1[1]	ECA	Serio[2]	No seria	No seria	Seria[3]	Serio[4]	6/95 (6.3%)	2/96 (2.1%)	OR 3.17 (de 0.62 a 16.11)	42 más por 1000 (de 8 menos a 234 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Nº de pacientes con ≥1 exacerbaciones que requieren corticoides orales (tiempo medio de seguimiento: 12 meses)												
1[1]	ECA	Serio[2]	No seria	No seria	Seria[3]	Serio[4]	44/95 (46%)	37/96 (38,5%)	RR 1.21 (de 0.87 a 1.69)	81 más por 1000 (de 50 menos a 266 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Aumento de la calidad de vida (Cuestionario PedsQL) (tiempo medio de seguimiento: 12 meses)												
1[1]	ECA	Serio[2]	No seria	No seria	Seria[3]	Serio[4]	95	96	Montelukast 0,88 (de -2,31 a 4,08) GCIs 0,49 (de -3,07 a 4,04)		⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Aumento de talla (en cm) (tiempo medio de seguimiento: 12 meses)												
1[1]	ECA	Serio[2]	No seria	No seria	No seria	Serio[4]	95	96	Montelukast 7,9 cm (de 7,4 a 8,3) GCIs 7,8 cm (de 7,4 a 8,1)		⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Bacharier LB 2008; [2]GCI vía nebulizador y a altas dosis; [3] Intervalo de confianza amplio y/o pocos eventos; [4] Financiado por la industria.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pacientes con asma persistente

Bibliografía: Knorr B, 2001 (9); van Adelsberg J, 2005 (10); Straub DA, 2005 (11).

Comparación 1: Montelukast vs. Placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Montelukast	Grupo placebo	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Nº de pacientes con ≥1 exacerbaciones que requieren corticoides orales (tiempo de seguimiento medio: 9 semanas)												
2[1]	ECA	Serio[2]	Seria[3]	No seria	No seria	Serio[4]	636	309	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Síntomas de asma (Score de síntomas diurnos, nocturnos, diarios y % días con o sin síntomas) (tiempo medio de seguimiento: 8 semanas)												
2[5]	ECA	Serio[6]	No seria	No seria	Seria[7]	Serio[4]	461[8]	228[8]	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Uso de β_2-agonista (% de días con β_2-agonista, nº de puffs al día…) (tiempo medio de seguimiento: 9 semanas)												
2[1]	ECA	Serio[2]	No seria	No seria	Seria[9]	Serio[4]	636	309	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Aumento de la calidad de vida del cuidador (tiempo de seguimiento: 12 semanas)												
1[10]	ECA	Serio[2]	No seria	No seria	No seria	Serio[4]	461	228	-	DM 0,10 (de -0,10 a 0,29)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Abandono por efectos adversos (tiempo de seguimiento: 12 semanas)												
1[10]	ECA	Serio[11]	No seria	No seria	Seria[12]	Serio[4]	16/461(3,5%)	7/228 (3,1%)	OR 1,14 (de 0,46 a 2,81)	4 más por 1000 (de 16 menos a 51 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA

[1] Knorr B 2001, van Adelsberg J 2005; [2] Diseñados para evaluar seguridad, e incluyen niños de 6 meses a 5 años; [3] Uno dice que hay diferencias y el otro no; [4] Financiados por Merck; [5] Knorr B 2001, Straub DA 2005; [6] El de Knorr está diseñado para evaluar seguridad y el de Straub tiene riesgo de sesgos; [7] Intervalos amplios; [8] No se han incluido las n del estudio de Straub DA 2005; [9] Faltan datos; [10] Knorr B 2001; [11] Posibles sesgos en el diseño; [12] Muy pocos eventos e intervalos de confianza amplio.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Bibliografía: Szeffler SJ, 2007((12); Kooi EMW, 2008 (13).

Comparación 2: Montelukast vs. GCIs

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Montelukast	Grupo placebo	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
% de días sin síntomas (tiempo medio de seguimiento: 32 semanas)												
2[1]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria[3]	Seria[4]	Serio[5]	215	118	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Nº de pacientes con ≥1 exacerbaciones que requieren corticoides orales (tiempo medio de seguimiento: 52 semanas)												
1[6]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria[3]	No seria	Serio[5]	63/198 (32%)	50/197 (25%)	RR 1.25 (de 0.92 a 1.72)	63 más por 1000 (de 20 menos a 183 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Aumento de talla (cm) (tiempo medio de seguimiento: 52 semanas)												
1[6]	ECA	Serio[7]	No seria	Seria[3]	Seria[4]	Serio[5]	134	146	Montelukast de 110,1 a 116,6 cm GCIs de 110,3 a 117,1cm[7]		⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Calidad de vida (medido con PACQLQ) (tiempo medio de seguimiento: 52 semanas)												
1[6]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria[3]	No seria	Serio[5]	156	155	Montelukast 0,92 (DE 0,07) GCIs 0,91 (DE 0,07)		⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Abandonos por efectos adversos (tiempo medio de seguimiento: 52 semanas)												
1[6]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria[3]	Seria[8]	Serio[5]	5/198(2,5%)	2/197(1%)	OR 2,53 (de 0,48 a 16,18)	15 más por 1000 (de 5 menos a 132 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA

[1] Szeffler SJ 2007, Kooi EMW 2008; [2] Incertidumbre sobre varios riesgos de sesgo y un alto porcentaje de pérdidas en el seguimiento; [3] Niños con síntomas leves [4] Faltan datos; [5]Coautores de la industria o estudios esponsorizados por la industria; [6]Szeffler SJ 2007; [7]Sólo hay datos de 134 niños de Montelukast y de 146 pacientes de budesonida. [8]Pocos eventos e intervalo de confianza amplio.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

4.2. Resumen de la evidencia.

Montelukast versus placebo Se han encontrado dos tipos de estudios: 3 ECAs en los que se valora la eficacia del tratamiento con montelukast en niños con episodios de sibilancias/ asma intermitente desencadenados por infecciones respiratorias (5-7) y 3 ECAs en niños con asma persistente (9-11) en los que se valora la utilización de montelukast de forma continuada como tratamiento preventivo de exacerbaciones de asma. En todos los casos se trata de estudios que están financiados por la industria.	
En el caso de sibilancias/asma intermitente, y en relación al número de **pacientes con exacerbaciones que requieren corticoides orales,** Bisgaard et al (5) señalan un *Relative Rate* (ratio de eventos por año) de 0,82 (IC95% de 0,54 a 1,25) para los niños tratados con montelukast diario frente a placebo y Robertson et al (6) un OR de 0,81 (IC95% de 0,56 a 1,17) para los niños tratados con montelukast intermitente. El estudio de mayor calidad (7), que define la variable principal número de ataques de asma como número de episodios que requieren utilización de recursos (no sólo corticoides orales), tampoco encuentra diferencias significativas entre los niños tratados de forma diaria o episódica con montelukast frente a placebo. En el estudio de Bisgaard (5), que define la exacerbación como el aumento de síntomas y uso de β_2-agonista 2 veces/día como mínimo, uso de corticoide oral o inhalado como rescate uno o más días u hospitalización por asma, se señala que montelukast reduce las exacerbaciones frente a placebo en un 31,9% de los casos.	**Calidad muy baja**
En cuanto a las **hospitalizaciones,** no se encuentran diferencias significativas en ninguno de los estudios que reportan datos al respecto (5, 6), tanto en el porcentaje de pacientes hospitalizados (5) (4,2% en el grupo tratado con montelukast frente al 5,8% en el grupo placebo) como en el porcentaje de episodios que acaban en hospitalización (6) (2,9% vs 3,9%, respectivamente).	**Calidad muy baja**
En relación a la **presencia o gravedad de los síntomas en los episodios**, no se encuentran diferencias en el porcentaje de días sin síntomas (7), pero sí en la puntuación total o media de los síntomas durante los episodios de asma entre ambos grupos de tratamiento. En uno de los estudios (6) la puntuación total de todos los episodios fue menor para el grupo montelukast (mediana 37; RIC de 19 a 62) que para el placebo (mediana 43; RIC de 22 a 73) (6) y en el segundo, la media diaria de síntomas durante los 12 días de tratamiento del episodio también fue menor para el grupo tratado con montelukast de forma intermitente (7).	**Calidad baja**
En referencia al **uso de β_2-agonistas**, en uno de los estudios (7) se produce una reducción significativa del número de pulsaciones diarias durante el episodio (0,31 pulsaciones menos al día (IC95% de -0,54 a -0,03) en el grupo tratado con montelukast de forma intermitente frente a placebo), pero no así en el segundo estudio (mediana de 36 pulsaciones en ambos grupos de tratamiento) (6).	**Calidad baja**
Por último, un único estudio recoge un menor **número de abandonos por efectos adversos clínicos** en el grupo tratado con montelukast frente a placebo (OR 0,094 (IC95% de 0,01 a 0,72) (5).	**Calidad baja**
El estudio de Valovirta (7) incluye niños con enfermedad leve, lo que explica que sólo el 50% de los episodios culminen en un ataque de asma. Además incluyen aproximadamente un 16% de niños menores de 2 años, grupo de edad excluido en el estudio de Bisgaard (5). En este último estudio el 15% de los pacientes tenían síntomas consistentes de asma persistente y no intermitente.	
En el caso del asma persistente se han encontrado tres estudios (9-11), dos de los cuales fueron diseñados para evaluar la seguridad y tolerabilidad de montelukast, uno en niños de entre 2 y 5 años (9) y el segundo en menores de 2 años de edad (10).	
En relación al **porcentaje de pacientes con exacerbaciones que requieren corticoides orales**, en el estudio de Knorr et al (9) es menor en el grupo tratado con montelukast frente a placebo (19% versus 28%, respectivamente), aunque en el de Adelsberg et al (10) no se encuentran diferencias significativas, lo que se atribuye a que el diseño del estudio se hizo para evaluar seguridad y no la eficacia del tratamiento.	**Calidad muy baja**
En cuanto a los **síntomas de asma**, en uno de los estudios montelukast reduce el número de días con síntomas (9) y en otro estudio produce una reducción significativa de la puntuación total obtenida frente a placebo (Mediana puntuación montelukast de 5,5 (RIC de 0 a 9) a 1,5 (RIC de 0 a 6); del grupo placebo de 3 (RIC de 1 a 8) a 4 (de 1 a 8)) (11).	**Calidad muy baja**
En cuanto al **uso de β_2-agonistas**, uno de los dos estudios señala un menor número de días de uso (p=0,001) (9), mientras que el otro indica que el uso disminuye sólo en los niños menores de 2 años con rinitis alérgica o dermatitis atópica (10).	**Calidad muy baja**

Hamilton Fairhurst Biblioteca de Ciencias de la Salud. La publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su Versión ha sido revisada.

El único estudio (9) que mide la diferencia en la puntuación obtenida para la **calidad de vida** así como el **número de abandonos por efectos adversos** no encuentra diferencias significativas entre el grupo tratado con montelukast y el grupo placebo.	**Calidad baja-muy baja**
Montelukast versus corticoides inhalados En cuanto a la eficacia y seguridad de montelukast frente a los corticoides inhalados en niños preescolares, se ha encontrado un artículo que valora esta pregunta mediante el sistema GRADE(1). Sin embargo, este artículo no indica la estrategia de búsqueda utilizada, por lo que se decide realizar una búsqueda de estudios originales desde 2005, encontrándose otro estudio realizado en preescolares (13) en el que se compara el uso de montelukast, fluticasona y placebo en niños que presenten síntomas que "justifiquen" el tratamiento.	
Uno de los tres artículos considerados (8) analiza la eficacia de montelukast, budesonida y placebo en el tratamiento episódico del asma intermitente, no encontrando diferencias en el número de **pacientes que requieren ciclos de corticoide oral,** en la proporción de **días sin síntomas** ni en **la calidad de vida** de los niños. El **número de pacientes hospitalizados** es mayor en el grupo montelukast frente al grupo de GCIs (6,3% vs 2,1%, respectivamente), pero la diferencia no es significativa.	**Calidad muy baja**
Tampoco se encuentran diferencias significativas en el **aumento de talla a los 12 meses de seguimiento.**	**Calidad baja**
Los dos estudios (12, 13) restantes incluyen niños con asma persistente. En relación al **porcentaje de niños que requiere corticoides orales o medicación adicional** para el asma, el estudio de Szeffler et al (12) concluye que éste es significativamente menor en el grupo tratado con budesonida, aunque la diferencia deja de ser significativa a las 52 semanas de seguimiento (RR 1,25 (IC95% de 0,92 a 1,72)).	**Calidad muy baja**
En relación al efecto sobre los **síntomas**, uno de los estudios no encuentra diferencias, aunque el estudio de Kooi et al (13) sugiere un efecto beneficioso de la fluticasona en comparación con placebo pero no frente montelukast.	**Calidad muy baja**
En cuanto a la diferencia en la **calidad de vida** o **abandonos por efectos adversos** (12), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.	**Calidad muy baja**
Los autores de la revisión GRADE encontrada concluyen que en niños preescolares con sibilancias recurrentes, los anti-leucotrienos no son más efectivos o seguros que los glucocorticoides inhalados, aunque la calidad de la evidencia encontrada es muy baja.	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 9: En niños preescolares con episodios de sibilancias/asma, ¿es eficaz el tratamiento con montelukast?

C1: Montelukast vs. Placebo
C2: Montelukast vs. GCIs

Población: *Niños preescolares con episodios de sibilancias recurrentes*
Intervención*: Montelukast como tratamiento preventivo*
Comparación*: Placebo o GCIs*
Perspectiva: *clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr>
<td>CALIDAD</td>
<td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td>
<td>
Sibilancias/Asma intermitente
C1 MB
C2 MB

B: Baja
MB: Muy Baja

Asma persistente
C1 MB
C2 MB

B: Baja
MB: Muy Baja
</td>
<td>
Sibilancias/Asma intermitente
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>C1</th><th>C2</th></tr>
<tr><td>1. Exacerbaciones que requieren corticoide oral</td><td>MB</td><td>MB</td></tr>
<tr><td>2. Hospitalizaciones</td><td>MB</td><td>MB</td></tr>
<tr><td>3. Síntomas</td><td>B</td><td>MB</td></tr>
<tr><td>4. Uso de β_2-agonistas</td><td>B</td><td>-</td></tr>
<tr><td>5. Abandono por efectos adversos</td><td>B</td><td>-</td></tr>
<tr><td>6. Calidad de vida</td><td>-</td><td>MB</td></tr>
<tr><td>7. Aumento de talla</td><td>-</td><td>B</td></tr>
</table>
Asma persistente
<table>
<tr><th>Desenlace :</th><th>C1</th><th>C2</th></tr>
<tr><td>1. Exacerbaciones que requieren corticoide oral</td><td>MB</td><td>MB</td></tr>
<tr><td>3. Síntomas</td><td>MB</td><td>MB</td></tr>
<tr><td>4. Uso de β_2-agonistas</td><td>MB</td><td>-</td></tr>
<tr><td>5. Abandono por efectos adversos</td><td>MB</td><td>MB</td></tr>
<tr><td>6. Calidad de vida</td><td>B</td><td>MB</td></tr>
<tr><td>7. Aumento de talla</td><td>-</td><td>MB</td></tr>
</table>
</td>
<td>
En preescolares con sibilancias/asma intermitente, montelukast administrado al comienzo de una IRS de etiología viral o de forma continua no disminuye el número de pacientes que requieren corticoide oral, aunque hay evidencia controvertida sobre la severidad de los síntomas y el uso de β_2-agonistas.
En preescolares con asma intermitente con episodios moderado o graves, el uso episódico de budesonida al comienzo de una IRS no aumenta el % de días sin síntomas ni disminuye el uso de corticoide oral.

En niños de 2 a 5 años con asma persistente, la administración diaria de montelukast sí disminuye el uso de corticoide oral, número de días sin síntomas y severidad frente a placebo.
En asma persistente, el % de pacientes que requieren corticoides orales es menor en el grupo tratado con budesonida que en el grupo tratado con montelukast.
</td>
<td></td>
</tr>
</table>

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

BENEFICIOS Y RIESGOS

¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?

Sibilancias/Asma intermitente

C1	B=R
C2	B=R

Asma persistente

C1	B>R
C2	B<R

B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes

B=R: Los beneficios y riesgos están equilibrados

B<R:Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios

Asma intermitente

Desenlaces:	C1	C2
1. Exacerbaciones que requieren corticoide oral	SE	SE
2. Hospitalizaciones	SE	SE
3. Síntomas	P-B	SE
4. Uso de β_2-agonistas	P-B	-
5. Abandono por efectos adversos	B-IM	-
6. Calidad de vida		SE
7. Aumento de talla		SE

Asma persistente

Desenlaces:	C1	C2
1. Exacerbaciones que requieren corticoide oral	P-B	P-R
3. Síntomas	B-I/M	SE
4. Uso de β_2-agonistas	P-B	-
5. Abandono por efectos adversos	SE	SE
6. Calidad de vida	SE	SE
7. Aumento de talla	-	-

B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv; R-I/M: Riesgos/incon importantes/Modestos

Usar tanto montelukast como budesonida de forma intermitente en los episodios de infecciones respiratorias de etiología viral no aporta beneficios.
En el asma persistente el uso de montelukast puede tener algún efecto beneficioso versus placebo, pero el uso de budesonida disminuye el número de pacientes que requieren corticoides orales en comparación a montelukast.

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES

¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?

Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces

Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes	Parcialmente de acuerdo
Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo

De los datos del estudio cualitativo realizado en nuestro contexto con madres de niños con asma, se señaló la dificultad de utilizar los inhaladores/nebulizadores en niños pequeños, y que disponer de un tratamiento administrado vía oral sería más sencillo para ellos. Sin embargo,

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

					la elección no es tan clara si la eficacia de ambos no fuera similar.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente en desacuerdo Parcialmente en desacuerdo		El uso de montelukast tiene un mayor coste que el corticoide inhalado, más aún si se tiene en cuenta que los GCIs disminuyen el número de pacientes con exacerbaciones que requieren corticoide oral.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
Asma intermitente/sibilancias recurrentes	
Montelukast vs. Placebo Montelukast vs. GCIs	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
Asma persistente	
Montelukast vs. Placebo	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
Montelukast vs. GCIs	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
Asma intermitente/sibilancias recurrentes	
Montelukast vs. Placebo Montelukast vs. GCIs	**No se sugiere la opción**
Asma persistente	
Montelukast vs. Placebo	**Se recomienda la opción**
Montelukast vs. GCIs	**No se recomienda la opción**

Redacción de la recomendación:

En preescolares con sibilancias/asma leve intermitente se sugiere no comenzar ninguna medicación.

En niños preescolares con asma leve persistente se sugiere comenzar tratamiento diario con GCIs a dosis bajas como tratamiento de elección.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

La evidencia indica que tanto el uso de forma intermitente de montelukast como de budesonida en los episodios de sibilancias por infecciones respiratorias de etiología viral no aporta beneficios. En el asma persistente parece que es el tratamiento con budesonida el que mejora los síntomas y disminuye el número de pacientes que requieren corticoides orales en comparación a placebo y no montelukast. Sin embargo, montelukast puede tener algún efecto beneficioso versus placebo. Puede haber variabilidad en

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

los valores y preferencias de los pacientes debido a la facilidad de administración de los tratamientos, pero la evidencia y los costes favorecen el uso de los GCIs, por ello se llega a esas recomendaciones.
Consideraciones para la implementación: -
Factibilidad: -
Evaluación y prioridades de investigación: -

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1. asthma.mp. or exp Asthma/ 2. exp Respiratory Sounds/ 3. wheez*.mp. 4. 2 or 3 5. 1 or 4 6. montelukast.mp. or exp Leukotriene Antagonists/ 7. limit 6 to (("all infant (birth to 23 months)" or "preschool child (2 to 5 years)") and randomized controlled trial)	De 2005 a 01/01/2013
EMBASE (a través de Ovid)	1. exp asthma/ 2. exp wheezing/ 3. wheez*.mp. 4. montelukast.mp. or exp montelukast/ 5. asthma*.mp. 6. exp leukotriene receptor blocking agent/ 7. antileukotrien*.mp. 8. 1 or 2 or 3 or 5 9. 4 or 6 or 7 10. 8 and 9 11. limit 10 to (embase and randomized controlled trial and (infant or preschool child <1 to 6 years>)	De 2005 a 01/01/2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo II. Forest Plot.

No aplicable.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales.

Comparación 1: Monteluktas vs Placebo

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Knorr B 2001	Diseño: ECA Objetivo: Evaluar la seguridad de montelukast en niños menores de 5 años con asma persistente. De forma secundaria, evaluar el efecto de montelukast en el control del asma. Duración: 14 semanas (12 de tratamiento)	93 centros (56 en USA y 21 en Europa). 689 pacientes de 2-5 años con diagnóstico médico de asma (al menos 3 episodios de síntomas durante el año anterior), que requieren uso de β2-agonistas y tienen un Score de síntomas de ≥ 1 (puntuación máx 24) al menos durante 8 días en las 2 semanas previas al estudio.	Intervención (n=461): Montelukast 4mg 1 vez/día por 12 semanas Comparación (n=228): Placebo misma pauta. 50% de los pacientes se les permite utilizar corticoides inhalados o nebulizados o cromolyn a una dosis constante, tt que haya comenzado al menos un mes antes del estudio También se permite inmunoterapia. .	1) Variables continuas (Diferencia (LS Mean) e IC95%) entre Montelukast versus placebo: - Síntomas diurnos: -0.12 (de -0.20 a -0.04) p=0.003 - Síntomas nocturnos: -0.11(de -0.21 a -0.01) p=0.026 - Calidad de vida cuidadores: 0.10 (de -0.10 a 0.29) p=0.325 - Días con síntomas asma: diferencia -5,57 (de -9,91 a -1,23) p=0.012 - Días con uso de b-agonista: -6.25 (de -10.06 a -2.43) p=0.001 2) % ataques de asma: 30% vs 38% (Diferencia de 8% (de 0.18 a 16.36)) 3) Abandonos por efectos adversos: 16 (3,5%) vs 7 (3.1%) 4) Medicación de rescate (ns) 5) % niños con corticoides orales 19% vs 28% (p=0,008)	La administración de montelukast oral (tabletas de 4 mg) una vez al día es un tratamiento efectivo para el asma en niños de 2 a 5 años y bien tolerado en general, sin efectos adversos clínicamente importantes.	Durante las 2 semanas previas, los pacientes tenían síntomas de asma una media de 6.1 días a la semana y usaban β_2-agonistas 6 días por semana. No se especifica método de aleatorización ni OSA. Doble ciego (investigador y pacientes/cuidadores) Análisis por intención de tratar. Incluyen en el análisis a los paciente si tienen una medición basal y al menos una medición tras la aleatorización. 71 de los niños (10%) no concluyen el estudio. Ajustado por centro y estrato (uso de corticoides inhalados, cromolin o ninguno. Financiados por Merck. JADAD=1+0+1+0+1=3
Adelsberg J 2005	Diseño: ECA Objetivo: Evaluar la	65 centros. 256 pacientes con asma persistente. 3 episodios de síntomas desde 8 semanas de vida,	Montelukast (n=175) 4mg/día por 6 semanas Placebo (n=81)	1) Incidencia de efectos adversos similar entre los dos grupos. 2) Datos exploratorios (ns): - Visitas no programadas,	Montelukast, en gránulos orales de 4 mg, fue bien tolerado durante 6 semanas de tratamiento en niños	Aleatorización por ordenador, “inhouse blinding procedure”, aunque OSA no está clara, y se explican las pérdidas.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	seguridad y tolerabilidad de montelukast vs placebo en niños de 6 a 24 meses de edad con asma persistente Duración: 6 semanas	al menos uno 6 meses antes del estudio, y necesidad de terapia de mantenimiento, β_2-agonista ≥2 veces/ semana el mes anterior al inicio del estudio. Excluyen los que necesitaron corticoides orales/parenterales 2 semanas antes.	Se permite tomar corticoides (50% de los niños) o nedocromil (10% de los niños) inhalados o nebulizados si los tomaba ya dos semanas antes del estudio (50%)	urgencias u hospitalizaciones (p=0,289) - Días sin β_2-agonistas (p=0.081) - Uso b-agonista/día (p=0.218) - Ciclos corticoide oral (p=0.106) - Abandono por empeoramiento asma (p=0.594) - Ataques de asma (visitas no programadas u corticoide oral (p=0.724) 3) Análisis subgrupos: niños con rinitis alérgica o dermatitis atópica mejoran con montelukast.	con edades comprendidas entre los 6 y 24 meses.	ITT modificado: pacientes que al menos tenían una medición post-tratamiento. JADAD: 1+0+1+1+1=4
Straub DA 2005	Diseño: ECA Objetivo: Investigar el efecto de montelukast en niños con asma Duración: 4 semanas de tratamiento	24 niños de 17 meses de mediana (rango 10-26 meses) Niños con sibilancias recurrentes, alergia e historia familiar de atopia consistente con diagnóstico de asma infantil y FENO >15ppb. (13 ya estaban con tt broncodilatador).	Intervención (n=¿?): Montelukast 4mg 1 vez/día Comparación (n=¿?): Placebo misma pauta.	Todas las variables resultado medidas antes y después. 1) $FEV_{0,5}$ (ml): medida por: "Raised Volume Rapid Thoracic Compression Technique": Mont: 189±37,8 a 219,4±44,9 (p=0.038) Plac: 161±44 a 166,6±36 (p=0.26) 2) FeNO (single breath positive expiratory pressure technique): Mont: 29,8±10,0 a 19±8.5ppb (p=0.001) Plac: 33.4±9,4 a 34,5±8.3ppb (p=0.25) 3) Symptom Score (máx 18 puntos) (Mediana y RIC): Mont: de 5,5(0-9) a 1.5 (0-6) (p=0.04) Plac: de 3 (1-8) a 4(1-8) (p=0.35)	Montelukast tiene un efecto positivo sobre la función pulmonar, la inflamación de las vías aéreas y los Scores de síntomas en niños muy pequeños con asma infantil temprano.	No se explica aleatorización, OSA, cegamiento etc. Financiado por Merck (principal investigador trabaja en Merck. Los tratados con montelukast tuvieron más rescates con corticoides orales 1 mes antes (4% vs 0%) y 1 año antes (11.4% vs 7.4%) del estudio que los niños del grupo placebo. Aleatorización 2:1 para tener más pacientes que evaluar seguridad JADAD=1+0+1+0+1=3
Bisgaard H 2005 (PREVIA study)	Diseño: ECA	68 centros, 23 países. Niños entre 2 y 5	Intervención (n=278; ITT=265): Montelukast 4mg 1 vez/día por 12	Definición exacerbación: 3 días con síntomas diarios (al menos 4 preg con una	Montelukast reduce de forma efectiva las exacerbaciones de	Aleatorizado y doble ciego, no se especifica método de

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	Objetivo: Investigar el papel de montelukast en la prevención de exacerbaciones inducidas por infecciones virales en niños de 2-5 años con historia de síntomas de asma intermitente. Duración: 12 meses (48 semanas tratamiento).	años, con historia clínica de síntomas de asma intermitente. Ausencia de síntomas y β_2-agonistas en semana normal 3 meses antes del inicio.	meses Comparación (n=271; ITT=257)): Placebo misma pauta. 1 semana de screening y 2 semanas run-in. Cumplimiento de tratamiento: 98,2% vs 97,9%.	puntuación de 1) y uso de β_2-agonista mínimo 2 veces/día; o corticoide oral/inhalado con rescate en 1 o más días, u hospitalización por asma: 1) nº episodios con exacerbaciones (ratios de eventos por año): Mont: 1.60(de 1.35 a 1.88) Plac: 2.34(de 1.97 a 2,79) (Reducción del 31.9%: RR (Rate reduction) 0.68 (de 0.56 a 0.83) (p=0.027) 2) % de pacientes con exacerbación: Mont (45%) vs Plac (56%) (p=0,008) 3) Ciclos de corticoides inhalados: (Relative Rate):0.60 (de 0.38 a 0.94) (Reducción del 39,8%(p=0,027)). 4) Curso corticoides orales (ns) : RR 0.82 (de 0.54 a 1.25) (p=0.360) 5) Abandono por efectos adversos clínicos: Mont 1/278(0,4%) vs Plac 10/271 (3,7%) 6) Hospitalizaciónes: Mont (4,2%) vs Plac (5,8%) 7) Visitas no programadas: Mont (37%) vs Plac (42,4%). 8) Absentismo escolar (ns)	asma en niños de 2 a 5 años de edad con asma intermitente durante 12 meses de tratamiento y fue bien tolerado en general. Pero no reduce el nº de ciclos de corticoide oral.	aleatorización ni OSA ni cegamiento. No hay diferencias clínicas entre ambos grupos. En el análisis por ITT no se incluyen a todos los pacientes aleatorizados. (modified ITT), sino a aquellos tratados al menos 1 día y con datos al menos para un día. Financiado por Merck Se desglosa conflicto de interés (hay trabajadores de Merck como autores). JADAD=1+0+1+0+1=3
Robertson CF 2007	Diseño: ECA	Niños de 2-14 años (80% de 2 a 5 años) con asma	Montelukast (4/5mg) (n=97) Total de episodios tratados con montelukast: 345	1) Variable principal: Nº de HRU: Nº de episodios de utilización de asistencia	Un ciclo corto de montelukast, administrado ante los	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	Objetivo: Determinar si un ciclo corto de montelukast en niños con asma intermitente modificaría la severidad de un episodio de asma. Duración: 12 meses	intermitente diagnosticada por médico, asintomática entre episodios y sin medicación para asma entre episodios. Se requiere haber tenido entre 3 y 6 episodios en los 12 meses previos que requieren hospitalización, una visita a urgencias y dos al médico de atención primaria, o tres visitas al médico de atención primaria. En el análisis por ITT no se incluyen a todos los pacientes aleatorizados. (modified ITT). Pacientes tratados al menos 1 día y que han llenado el diario a menos un día.	Placebo (n=105) Total de episodios tratados con placebo: 333 El tratamiento comienza al inicio de síntomas de infección respiratoria o de síntomas de asma por mínimo de 7 días o hasta la resolución de los síntomas en 48 horas (máx 20 días) Uso de β_2-agonista a demanda.	sanitaria aguda (visitas no programadas, urgencias y hospitalización (ajustado por cluster, nº días en estudio e historia de rinitis): Mont (163) vs Plac (228) Rate Reduction (RR): 0.65 (de 0.47 a 0.89) p=0,007 (Reducción del 24,6% en episodios que requieren utilización de recursos)) 2) Nº visitas Atenc Prim: Mont 114 (33%) vs Plac 139 (41.5%); (OR 0.70 (de 0.51 a 0.95) 3) Nº Visitas Atenc Espec: Mont 14 (4.1%) vs Plac 21 (6.3%) (OR 0.63 (de 0.32 a 1.27) 4) Hospitalización: 10 (2.9%) vs 13(3.9%) (OR=0.74 (0.32-1.71) 5) Duración episodio (hasta no usar β_2-agonista): Mont 6.5 días (RIQ 4-10) vs Plac 7 días (RIQ 4-10)(p=0.3) 6) Score total de síntomas diarios: Mont 37 (RIC 19-62) vs Plac 43 (RIC=22-73) (p=0.049) 7) Nº puffs β_2-agonistas /episodio): 36 puffs en cada grupo (ns) 8) Uso prednisolona oral: Mont en 20,5% de los episodios Plac en 24,3% de los episodios OR 0.81 (de 0.56 a 1.17) (p=0.25). 9) Absentismo escolar: reducción del 37% (Mont vs Plac)	primeros signos de IRS o de un episodio de asma, resulta en una reducción modesta en la utilización de recursos de primeros auxilios, absentismo escolar y absentismo laborar por parte de los padres de niños con asma intermitente.	Análisis por intención de tratar, incluyen si reciben al menos una dosis de la medicación en estudio. No está clara la aleatorización, ni la OSA ni el cegamiento. No hay diferencias en el uso de corticoides orales, hospitalizaciones ni uso de β_2-agonistas. Ligera significación en síntomas durante los episodios y reducción en el uso de recursos sanitarios (visitas no programadas y urgencias). Los resultados no son sobre el número de pacientes, sino sobre el número de episodios. JADAD=1+0+1+0+1=3

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Valovirta E 2011	Diseño: ECA Objetivo: Evaluar el uso diario y por episodios (que comienzan con síntomas consistentes con un catarro inminente o problemas respiratorios) de montelukast versus placebo en niños preescolares con asma episódica Duración: 52 semanas	Niños de 6 meses a 5 años de edad, con síntomas de asma el pasado año (2-4 para <2 años; 3-6 para ≥2 años), incluyendo 1 en los últimos 12 m, que durasen al menos 3 días y que requirieran de β_2-agonistas, con períodos asintomáticos entre episodios. Además, los pacientes tuvieron al menos 1 tt con corticoide (cualquier tipo) o hospitalización por asma el año anterior al estudio.	Intervenciones: 1) Montelukast 4mg diario + placebo en 12 días de tratamiento episódico (n= 584) 2) Placebo diario + Montelukast 4 mg tt episódico 12 dias (n=588) 3) Placebo diario + Placebo tt episódico 12 días (n=585) Todos β_2-agonista a demanda.	1) Variable principal: Nº de ataques de asma (episodios de síntomas que requieren utilización de recursos: tt con corticoides, visitas no programadas, visitas a urgencias u hospitalización): Nº ataques (Tasa anual ajustada): -Mont. diario 0.99 (de 0.86 a 1.14) -Mont. epis. 1.06(de 0.92 a 1.22) -Plac:1.05(de 0.92 a 1.20) 2) Síntomas durante los 12 días de tt episódico (máx. 15 puntos)(LS mean; IC 95%): -Mont. diario (n=365) 1.08 (de 1.00 a 1.16) (p=0.045) -Mont. Epis. (n=387) 1.09 (de 1.01 a 1.17) (p=0.061) -Plac (n=368):1.20 (de 1.12 a 1.28) 3) Uso β_2-agonista (nº veces/día en pacientes con episodio de asma): -Mont. diario (n=365): 2.14(1.94,2.34) (P=0.048) -Mont. Epis. (n=387) 2.11(de 1.92 a 2.31) (p=0.028) -Plac (n=368) 2.42 (de 2.22 a 2.62) 4) % de días sin síntomas: ns 5) N de episodios de asma: ns	Montelukast administrado de forma diaria o intermitente no reduce el número de episodios de asma que culminan en un ataque en el período de un año en niños de 6 meses a 5 años de edad, aunque hubo mejoras numéricas en algunas de las variables resultado.	ECA, aleatorizado, se explica la OSA, el método de aleatorización y se calcula el tamaño muestral etc. ITT: se incluyen todos aquellos que al menos recibieron una dosis de trata miento. Hacen análisis post-hoc del subgrupo de niños mayores de 2 años. Los resultados pueden verse influidos por incluir niños <2 años (como en Bacharier 2008); el % de niños con eccema y API+ es menor que otros estudios, como PRE-EMP; en la inclusión no era necesario tener un episodio diagnosticado por un médico y al diseñar el estudio se estimó que habría 2 ataques al año al menos en el grupo placebo. Financiado por Merck JADAD=1+1+1+1+1=5

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, la vigencia no ha sido revisada

Comparación 2: Montelukast vs GCIs

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Kooi EMW 2008	Diseño: ECA Objetivo: Evaluar y comparar el efecto de la fluticasona y montelukast versus placebo en niños preescolares con síntomas de asma Duración: 3 meses	63 niños de 2 a 5 años de edad con síntomas similares a asma (sibilancias, tos o dificultad para respirar), de suficiente severidad como para justificar el uso de tratamiento, reclutados en atención especializada. Se excluyen niños con síntomas durante menos de 4 días en las 2 semanas de "run-in period" o niños que usaron medicación antiinflamatoria en este período.	Montelukast (Mont): 4mg (n_0 =18;n_{final}=17) Fluticasona (Fl): 100mcgx2=200mcg (n_0=25; n_{final}=21) Placebo (Plac): (n_0=20; n_{final}=15) El seguimiento se realiza a uno, dos y tres meses tras la aleatorización.	1) Variable principal: Score diario de síntomas (máx. 18 puntos): Disminución significativa antes y después en los tres, y de dos en dos: Fl. vs Plac. (p=0.021), Mont. vs Plac (ns) 2) % días sin medicación de rescate: disminución significativa dentro de cada grupo; no entre grupos. Además, alta variabilidad basal dentro de cada grupo. 3) Función pulmonar (Rint en 51 pacientes y FOT en 38): Menor Resistencia en grupo Fl frente Mont tras 3 meses de tt. 4) Efectos adversos: Infecciones más frecuentes en Mont. y Fl que en el grupo Plac (6 vs 6 vs 1).	A pesar de la falta del poder estadístico, los resultados sugieren que la Fl tiene efectos beneficiosos sobre los síntomas y Mont. sobre el nivel de eosinófilos en sangre, en comparación a placebo. Excepto en el caso de un parámetro de función pulmonar a favor del grupo de Fl, este estudio revela que no hay diferencias entre Fl y Mont.	ECA multicéntrico, doble ciego, doble dummy, aleatorizado. (Investigadores, cuidadores y niños participantes cegados a la intervención). Análisis por ITT. Se explican las pérdidas (10 pacientes) Figuras pero no datos numéricos. Tamaño muestral necesario: 66 niños/grupo (potencia 90%) para una diferencia de 0.9 puntos en síntomas entre Fl. o Mont. y placebo. Niños del grupo montelukast con síntomas basales más leves que los otros grupos, lo que puede haber enmascarado el efecto. Definición pacientes no clara. Financiado por Merck Sharp and Dohme. JADAD: 1+0+1+0+1=3
Bacharier LB 2008	Diseño: ECA Objetivo: Examinar la efectividad del uso	Niños de 12 a 59 meses con al menos 2 episodios de sibilancias en el contexto de un RTI el pasado año. Uno de los episodios	Montelukast (Mont) (n=94) 4 mg/día + plac bd Budesonida (Bd) (n=96) 1mg dos veces/día + plac mont	1) Variable principal : proprorción de días sin síntomas (ns): Bd 0.76 (de :0.70 a 0.81) Mont 0.73 (de 0.66 a 0.79) Plac 0.74 (de 0.65 a 0.81)	El uso episódico de budesonida o montelukast en niños preescolares con sibilancias intermitentes moderadas-severas no aumenta la proporción	ECA multicéntrico, doble ciego, doble dummy, aleatorizado. (Investigadores, cuidadores y niños participantes cegados

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	episódico de corticoides inhalados y antileucotrienos en preescolares con sibilancias intermitentes. Duración: 12 meses	debe haber ocurrido 6 meses antes de la intervención. Y uno documentado por un médico. Para incluir niños con sibilancias moderadas severas, se requiere 2 visitas a urgencias último año, 2 episodios con corticoides orales o uno y uno. 2 semanas de observación: se excluyen entre otros los que tienen síntomas que interfieren con actividad más de 1 punto o si la puntuación para tos diaria era más de 2 una media de 4 o más días a la semana.	Placebo (n=47): Plac mont + plac budesonida La duración del tratamiento ha sido de 7 días de budesonida, montelukast o placebo en adición a albuterol con cada RTI (Respiratory Tract Illness).	2) % pacientes con más de un ciclo corticoide oral: Bd 38,5 (de 28.8 a 49) Mont 46.8(de 36,4 a 57,4) Plac 55,3 (de 40,1 a 69,8) 3) Calidad de vida (Cambio en PedsQL(aumento mejora)): Bd 0.49 (de -3.07a 4.04) Mont 0.88 (de -2.31 a 4.08) Plac -2.79 (de -7.02 a -1,45) 4) Crecimiento 12 m: Bd 7.8 (de 7.4 a 8.1) Mont 7.9 (de 7.4 a 8.3) Plac 7.5 (de 7.0 a 8.1) 5) Días sin colegio o “day care”: Bd 2.1 (de 1.4 a 3.2) Mont 2.9 (de 2.00 a 4.3) Plac 2.6 (de 1.7 a 4.1) 6) Severidad síntomas medido por dificultad para respirar e interferencia actividades (sig para ambos frente placebo) 7) % Hospitalizaciones: Bd:2/ 86 vs Mont: 6/88 vs Plac:4/42	de EFDs (días sin episodios) pero disminuye la severidad de los síntomas durante infecciones respiratorias agudas.	a la intervención). Análisis por ITT. Se explican las pérdidas. Aleatorización y OSA correctas (ver material online). Explican explícitamente cuál ha sido el papel de la industria. Se educa a los padres para identificar inicio de episodios. El número de RTI por paciente es similar entre grupos (Bd=3,7;Mon=3,4;Plac=3,6) La variable principal está ajustada por grupo de edad (12-23 meses, 24-59 meses). JADAD:1+1+1+1+1=5

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Szeffler SJ 2007	Diseño: ECA Objetivo: Comparar la eficacia a largo plazo y la seguridad de budesonida frente a montelukast con síntomas de asma leves o sibilancias recurrentes. Duración: 52 semanas	Niños de 2 a 8 años de edad (4.6 años (SD=2) y 4.7 (SD=1.9) en budesonida y montelukast, respectivamente), con síntomas de asma leve persistente o con 3 o más episodios de sibilancias que duraron más de un día y afectaron al sueño durante el año anterior. Tener una puntuación acumulada de síntomas (diurnos y nocturnos) de 2 o más en 3 o más días consecutivos a la semana y uso de β_2-agonistas 3 o más días durante 7 días consecutivos durante el run-in period.	Montelukast (Mont) (n=198): 4 o 5 mg/día + plac Bd Budesonida (Bd) (n=197) (PARI pro Neb compressor and PARI LC plus nebulizer): 0.5 mg una vez/día Placebo (Plac) (n=47)	1) Variable principal Tiempo hasta la introducción de medicación adicional para asma a las 52 semanas (ns). 2) % pacientes que aumentan dosis de Bd o de corticoides orales en la semana 52: Mont (56,9%) vs Bd (52%) 3) % pacientes a la semana 52 con exacerbaciones que requiere corticoide oral: Mont 50/196(25,5%) vs Bd 63/197(32%) 4) Abandonos por efectos adversos tras 52 semanas: Mont (5/198) vs Bd (2/197). 5) Aumento de talla desde el inicio a la semana 52: Mont (de 110,1 a 116,6 cm) vs Bd (de 110,3 a 117,1 cm) 6) PACQLQ (Overall score 52 semanas) Mont (0,92 (DE 0,07)) vs Bd (0,91 (DE 0,07)) 6) Resultados sobre variables de los diarios: PEF y otros (tasas exacerbaciones…)	Ambos tratamientos producían un control del asma aceptable. Sin embargo, las medidas globales favorecen la suspensión inhalada de budesonida sobre montelukast. Las implicaciones clínicas de estos resultados son consistentes con los estudios en niños más mayores, demostrando mejores resultados con el uso de corticoides inhalados frente a montelukast.	ECA aleatorizado pero no cegado. Análisis por ITT. Se explican las pérdidas. Financiado por Astra Zeneca. De 395 niños, 115 no completan el estudio. Se definen exacerbaciones leves (0.5 mg Bd inhalado más) y severas (que requieren corticoides orales). El porcentaje que cumple disminuye con el tiempo, siendo del 68.5% y del 67.5% en Bd y Mont, respectivamente a las 52 semanas. Se han tenido en cuenta los datos a 52 semanas. JADAD:1+0+0+0+1=2

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes.

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Boluyt N, Rottier BL, de Jongste JC, Riemsma R, Vrijlandt EJ, Brand PL. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. Pediatrics. 2012;130(3):e658-68.
2. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
3. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
4. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
5. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):315-22.
6. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):323-9.
7. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, Verbruggen N, Smugar SS, Nelsen LM, et al. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106(6):518-26.
8. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefler SJ, Martinez FD, Lemanske RF, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(6):1127-35.e8.
9. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics. 2001;108(3):E48.
10. van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, Knorr B, Reiss TF. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. Curr Med Res Opin. 2005;21(6):971-9.
11. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. Eur Respir J. 2005;25(2):289-94.
12. Szefler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5):1043-50.
13. Kooi EM, Schokker S, Marike Boezen H, de Vries TW, Vaessen-Verberne AA, van der Molen T, et al. Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: Randomized controlled trial. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(5):798-804.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y subyacencia no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 10

EN NIÑOS MAYORES DE CINCO AÑOS CON ASMA LEVE PERSISTENTE, ¿CUÁL ES LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO CON GLUCOCORTICOIDES INHALADOS VERSUS MONTELUKAST?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Niños mayores de 5 años con asma leve persistente
Intervención	Tratamiento preventivo con Montelukast
Comparación	Tratamiento preventivo con GCIs
Resultados	Función pulmonar, exacerbaciones, gravedad, síntomas
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

La Guía de Práctica Clínica de Osakidetza (1) recomienda como tratamiento de primera elección para la prevención de exacerbaciones asmáticas en niños con asma leve persistente la utilización de corticoides inhalados. Sin embargo, sus posibles efectos adversos sobre el crecimiento y el tipo de vía por la que éstos se administran han favorecido el aumento del uso de montelukast.

En la ficha técnica se indica que montelukast no debe sustituir a los corticoides inhalados. Sin embargo, sí se señala que está indicado como terapia adicional en los pacientes de 2 a 5 años con asma persistente de leve a moderado, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los β-agonistas de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma.

Por este motivo se ha decidido actualizar esta pregunta, para ver si hay nuevos estudios que puedan aportar nueva evidencia para recomendar o no su uso en monoterapia

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 (Act. 2011)	Evidencia 1++ Los antagonistas de receptores de leucotrienos tienen algún efecto clínico beneficioso. Recomendación A. Los corticoides inhalados son los fármacos preventivos recomendados para alcanzar los objetivos generales del tratamiento en adultos y niños.	279. SIGN, 2002 309. SIGN, 2002 310. Ducharme FM 2003	No se contempla montelukast como monoterapia en el tt. preventivo (Step2)

		(RS)	
GEMA 2009	Evidencia A. En este nivel también pueden utilizarse como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos o antileucotrienos (montelukast y zafirlukast), aunque en el tratamiento a largo plazo son superiores los glucocorticoides inhalados. Los pacientes que están bien controlados con una dosis baja de glucocorticoides inhalados no consiguen mantener el mismo grado de control con montelukast. B. Los antileucotrienos estarían especialmente indicados como alternativa en pacientes que no pueden o no desean recibir glucocorticoides inhalados, que tienen miedo de los posibles efectos adversos con los mismos, que tienen dificultades con la técnica de inhalación, se presupone un mal cumplimiento o que presentan rinitis alérgica concomitante. Recomendación R1. El tratamiento de elección en el asma persistente leve es un glucocorticoide inhalado a dosis bajas utilizado de forma regular. Se pueden considerar como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos.	100. Zeiger RS, 2005 (ECA) 101. Barnes NC, 2000 (ECA) 102. Peters SP, 2007 (ECA) 103. Busse WW, 2006 (ECA) 104. Price DB, 2006 (ECA)	

Resumen GPC Base:

En la guía GEMA de 2009 (2) se considera que el tratamiento de elección en el asma leve persistente son los GCIs a dosis bajas utilizado de forma regular, aunque también se señala que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puede considerarse como tratamiento alternativo. En la guía SIGN (3) se recomiendan los corticoides inhalados como los fármacos para alcanzar los objetivos del tratamiento de prevención, tanto para adultos como niños con asma.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	**Si**	**No**
Las guías base responden a la pregunta	**X**	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	**X**	

Conclusión:

Se decide realizar una actualización para identificar si se han publicado nuevos estudios al respecto.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	**X**
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs
Período de búsqueda	Desde 2004 hasta 15/02/2012

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Castro-Rodríguez 2010 (5), Maspero 2001(7), Williams 2001(14), Stelmach 2002 (15), Stelmach 2004 (16). Karaman 2004 (17), Szefler 2005 (9), Stelmach 2005 (18). Ostrom 2005 (8), García 2005 (10), Becker 2006 (11), Zeiger 2006 (19), Kumar 2007 (20), Szefler 2007 (12), Sorkness 2007 (13), Stelmach 2007 (21), Gradman 2010 (22).

Comparación: Tratamiento preventivo con GCIs VS Tratamiento preventivo con Montelukast

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Número de pacientes con exacerbaciones (tiempo de seguimiento: mediana de 48 semanas)												
7[1]	ECA	No seria	No seria[2]	No seria[3]	No seria[4]	Poco probable[5]	255/1195 (21,3%)	316/1234 (25,6%)	RR 0,83 (de 0,72 a 0,96)	43 menos por 1000 (de 9 a 76 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Disminución del "Symptoms Score" (En desviaciones estándar) (tiempo de seguimiento: mediana de 8 semanas; mejor indicado por valores más altos)												
4[1]	ECA	No seria	No seria[6]	No seria	No seria	Poco probable[7]	284	280	-	DEM 0,18 más (de 0,01a 0,33 más)[8]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Disminución de los síntomas nocturnos (tiempo de seguimiento medio: mediana de 32 semanas; medido con: Escala de 1 a 3; Mejor indicado por valores más altos)												
2[9]	ECA	No seria[10]	No seria[11]	No seria	No seria	Poco probable[2]	363	363		DM 0,14 menos (de 0,26 a 0,01 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Número de pacientes hospitalizados (tiempo de seguimiento: mediana de 30 semanas)												
2[1]	ECA	No seria[13]	No seria	No seria	Seria[14]	Poco probable[15]	0/268 (0%)	2/265 (0,8%)	RR 0,33 (de 0.03 a 3.15)	10 menos por 1000 (de 20 menos a 10 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Aumento de la Calidad de vida (tiempo de seguimiento: mediana de 52 semanas; medido con: Escala del 1 al 7 (PAQLQ); Mejor indicado por valores más altos)												
3[16]	ECA	No seria[17]	No seria	No seria	No seria	Poco probable[18]	466	584	-	DM 0,08 más (de 0,3 menos a 0,18 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Función pulmonar (valor final del FEV1% predicho) (Tiempo de seguimiento: mediana de 19 semanas; mejor indicado por valores más altos)												
12[1]	ECA	No seria	No seria[19]	No seria	No seria	Poco probable	1256	1437	-	DM 2,07 más (de 1,2 a 2,94 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Disminución del uso de beta-2 o salbutamol (En desviaciones estándar) (tiempo de seguimiento: mediana de 12 semanas; mejor indicado por valores más altos)												
6[1]	ECA	No seria	serious[21]	No seria	No seria	Poco probable	915	908	-	DEM 0.34 más (de 0.16 a 0.53 más)[8]	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Hiperreactividad bronquial (En desviaciones estándar) (tiempo de seguimiento: mediana de 23 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)												
2[22]	ECA	No seria[23]	No seria[24]	No seria	Seria[25]	Poco probable[26]	167	161	-	DEM 1.02 menos (de 1.25 menos a 0.79 menos)[8]	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Abandonos por efectos adversos (nº de pacientes) (tiempo medio de seguimiento: mediana de 52 semanas)												
6[27]	ECA	No seria	No seria[28]	No seria	Seria[29]	Poco probable	9/1197 (0,9%)	23/1032 (1,9%)	RR 0,58 (de 0,26 a 1,28)	10 menos por 1000 (de 20 a 0 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Crecimiento en un año (tiempo de seguimiento: mediana de 50 semanas; medido por: cm/año; Mejor indicado por valores más altos)												
4[30]	ECA	No seria	No seria	No seria	No seria	Poco probable [31]	685	678	-	DM 0,56 menos (de 0,79 a 0,32 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

[1] Castro-Rodríguez 2010. [2] No hay problemas de heterogeneidad (I^2=35%).[3] Niños con asma leve persistente, aunque en algunos estudios incluyen niños con asma moderado. [4] El intervalo de confianza del tamaño del efecto parece preciso; se basa en un n de 1234 pacientes para montelukast y de 1195 para corticoides. [5] En Castro-Rodríguez 2010 se calcula el índice de tolerancia a resultados nulos que indica que no hay sesgo de publicación.[6] Parece que no hay heterogeneidad (I^2=0,38). [7] Son 4 estudios. Uno financiado por Glaxo Smith Kline (Ostrom 2005). [8] Esta es una Diferencia Estandarizada de Medias: según la interpretación de Cohen sobre el tamaño del efecto, una desviación de 0,2 representa una pequeña diferencia entre grupos; 0,5 representa una diferencia moderada y 0,8 una diferencia grande. [9] Ostrom 2005, Szefler 2007. [10] Dos estudios, uno con JADAD de 2 (Szefler 2007). [11] I^2=0,51. [12] 2 estudios financiados por la industria. [13] Dos estudios con JADAD de 4. [14] No hay eventos en grupo control, y en el grupo montelukast son solo 2. [15] 2 estudios, uno financiado por Glaxo Smith Kline. El resto no se indica. [16] Williams 2001, García 2005 y Szefler 2007. [17] Uno de los estudios (Szefler 2007) con JADAD de 2 (según mi valoración). Castro-Rodríguez le da un 3. [18] Tres estudios pequeños financiados por la industria. [19] No hay heterogenenidad (I^2=0,35). [20] Hay heterogeneidad (I^2=0.67). [21] Hay heterogeneidad (I^2=0,62). [22] Stelmach 2004 y Sorkness 2007. [23] Los dos estudios tienen un JADAD de 2 y 3. [24] I^2 es de 47%. [25] Son pocos pacientes (menos de 400). [26] Dos estudios, uno financiado por la industria.[27] Máspero 2001, Williams 2001, Karaman 2004, Ostrom 2005, Máspero 2001, García 2005, Becker 2006 y Szefler 2007. [28] No hay heterogeneidad (I^2=0,17). [29] Son muy pocos eventos y IC95% es muy amplio. [30] García 2005, Becker 2006, Sorkness 2007 y Gradman 2010. [31] Dos estudios financiados por industria.

* Efectos adversos específicos de montelukast y GCIs

Bibliografía: Philip G 2009 (25)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Alteraciones del comportamiento en niños (evaluado por: Número de pacientes con efectos adversos relacionados con el comportamiento)												
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No seria	No seria	Sesgo de publicación[2]	33/1885 (1,8%)	18/1658 (1,1%)	OR 1,65 (de 0,93 a 2,95)	7 más por 1000 (de 1 a 20 más)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1] Datos de niños de 6 a 17 años del registro de efectos adversos de 46 ensayos clínicos (35 en ≥15 años y 11 en ≤ 15 años), no solo asmáticos, sino todos los tratados con montelukast. [2] Datos del registro de efectos adversos de ECAs realizados por MERK.

Bibliografía: O'Byrne PM 2010 (27)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Casos de neumonía con budesonida (tiempo medio de seguimiento: 3 meses)												
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No seria	No seria	Sesgo de publicación[2]	25/2185 (1,1%)	38/1474 (2,6%)	HR 0,54 (de 0,33 a 0,9)	14 menos por 1000 (de 24 a 5 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1] Estudio retrospectivo que recoge los datos de 26 ensayos realizados con diferentes formulaciones de budesonida, incluyendo pacientes desde los 4 años de edad. En el estudio presentan los resultados separados por grupos de edad. En la tabla GRADE se presentan los datos de los pacientes de 4 a 11 años; [2] Se trata de un registro de efectos adversos; [3] Son datos que han sido provistos por AstraZeneca.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

Se han encontrado 3 revisiones sistemáticas que respondían a la pregunta clínica (4-6). La revisión de Cochrane está desactualizada (búsqueda hasta el año 2003) (6). La revisión de Miceli Sopo (4) es narrativa y la búsqueda de literatura se realiza hasta 2008. La última revisión identificada (5), además de incluir la búsqueda más reciente, es en niños y meta-analiza los datos de las variables exacerbaciones, función pulmonar final (FEV_1% predicho), cambio de la función pulmonar (FEV_1), del uso medio de albuterol, cambio en la media de síntomas respecto al basal y hospitalizaciones por exacerbaciones del asma.	
Como en esta revisión no se contemplaban las variables calidad de vida, disminución de los síntomas nocturnos, hiperreactividad bronquial, abandonos por efectos adversos, variación del crecimiento en un año, casos de neumonía y número de pacientes con alteraciones en el comportamiento, se ha vuelto a los estudios originales y, cuando ha sido posible, se han meta-analizado los datos.	
En el estudio de Castro-Rodríguez se identificaron siete ECAs (7-13) en los que se comparaba la eficacia de los corticoides inhalados en niños con asma frente a montelukast. En esta revisión se define como exacerbación al uso de corticoides sistémicos, aunque no todos los estudios incluidos en la revisión lo definen de la misma manera.	
En cuanto al tipo de paciente asmático, 3 estudios incluyen pacientes con asma leve (10-12) y los 4 restantes pacientes con asma leve-moderado (7-9, 13).	
Los resultados del meta-análisis muestran que los pacientes tratados con ICS presentan una disminución significativa del **riesgo de sufrir una exacerbación** en comparación a aquellos pacientes que son tratados con montelukast (RR= 0.83; IC95% de 0,72 a 0,96). Además, tras un análisis de subgrupos post-hoc, los autores demuestran que factores como la duración del tratamiento, la calidad de los estudios o el patrocinio no influyen en el tamaño del efecto. Se observa que el estudio con más peso (10) incluye pacientes con asma leve, aunque define exacerbación como síntomas que requieren visita a urgencias u hospitalización, uso adicional de corticoides inhalados, corticoide oral o parenteral o más de 10 pulsaciones de albuterol en 24 horas.	**Calidad alta**
En cuanto al resto de variables, los pacientes tratados con corticoides presentaban un **FEV_1% predicho** significativamente mayor que aquellos pacientes tratados con montelukast. Los niños tratados con corticoides presentaban una disminución significativa del **uso de salbutamol** que los niños tratados con montelukast. En este último caso, la diferencia era 0,34 veces la desviación estándar (IC95% de 0,16 a 0,53), aunque los estudios eran heterogéneos. En cuanto al **número de pacientes hospitalizados por presencia de exacerbaciones**, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos.	**Calidad alta** **Calidad moderada** **Calidad moderada**
En lo que corresponde a las variables meta-analizadas para esta pregunta, para lo que también se ha tenido en cuenta 9 ECAs adicionales (14-22), se han encontrado diferencias significativas en la **disminución de los síntomas nocturnos** (MD=0,14; IC95%=0,01;0,26) y en la **mejora de la hiperreactividad bronquial** (SMD=-1,02;IC95%=-1,25;-0,79) para los pacientes tratados con corticoides inhalados frente a los pacientes tratados con montelukast. En cuanto a la **calidad de vida**, no se observan diferencias.	**Calidad alta-moderada** **Calidad alta**
No hay diferencias significativas en el número de pacientes que **abandona el tratamiento por efectos adversos** entre los pacientes tratados con corticoides frente a los tratados con montelukast. Sin embargo, sí parece que la **velocidad de crecimiento** se ve disminuida de forma significativa para aquellos pacientes tratados con corticoides inhalados, ya que los pacientes tratados con montelukast crecen 0,56 centímetros más (IC 95%=0,32;0,79). Sin embargo, queda por conocer cuál es el efecto a largo plazo sobre la talla final que alcanza el niño. La mejor evidencia sobre el efecto de los corticoides inhalados en el crecimiento a largo plazo viene del estudio CAMP (Childhood Asthma Management Program), un ECA de buena calidad con una media de seguimiento de 4,3 años. En este estudio, se aleatorizaban 1.041 niños asmáticos con budesonida y nedocromil o placebo. El incremento medio de la altura era significativamente menor en los pacientes tratados con budesonida que en los pacientes con placebo (-1,1cm; 22,7cm en comparación con 23,8cm; p=0.005) (23).	**Calidad moderada** **Calidad alta**
Recientemente, se ha publicado una cohorte prospectiva en la que se han seguido 82 niños asmáticos que usaban beclometasona en una media diaria de 351,8 mcg (rango 137,3-1140 mcg). El seguimiento duró una media de 5,2 años (rango 2,3-6,1) y se observó que los parámetros de crecimiento no se veían afectados por la duración del tratamiento o dosis de beclometasona de 500 mcg, 750 mcg y más (p<0,17) (24).	
Para el resto de variables de seguridad relacionadas con los corticoides (talla final, crisis adrenales y	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

casos de neumonía) y con montelukast (alteraciones del comportamiento) no se han encontrado suficientes datos en los ensayos clínicos incluidos en la revisión. Por ello, se han realizado búsquedas específicas de estudios y revisiones sobre estos efectos adversos y, cuando ha sido posible, se ha trasladado la información a una tabla GRADE. En relación a montelukast, en un estudio sobre los posibles BRAES (*Behaviour Related Adverse Experiences* o **Alteraciones del comportamiento**) asociados a su utilización se indica que no hay diferencias en los niños de 6 a 17 años tratados con montelukast frente a placebo (25). En otro estudio publicado en Suecia, en el que se analizaron todos los reportes de desórdenes psiquiátricos durante el tratamiento con montelukast en niños durante el período 1998-2007, se concluye que los efectos adversos psiquiátricos pueden ocurrir durante el mismo, indicando que se necesitan más estudios para establecer la magnitud del problema (26).	**Calidad muy baja**
También se ha encontrado un estudio retrospectivo que recoge los casos de neumonía registrados en ensayos clínicos con budesonida y pacientes con asma, en el que se concluye que el **riesgo de tener neumonía** en pacientes asmáticos tratados con budesonida o con budesonida y formoterol no aumenta; de hecho, parece que este es menor en comparación con los pacientes que reciben placebo o sólo formoterol (27). En lo que a las **crisis adrenales** se refiere, en una revisión reciente sobre efectividad comparada y perfiles de seguridad de fármacos para el control del asma se indica que el uso de corticoides inhalados puede alterar el eje hipotalámico-hipofisario y producir una supresión adrenal (23). Los ensayos publicados utilizan resultados intermediarios para medir este efecto como los niveles urinarios o séricos de cortisol y resultados de test de estimulación. No está claro hasta qué punto se pueden extrapolar estos resultados para evaluar el riesgo de tener una supresión adrenal clínicamente significativa. Varios estudios de casos indican que la crisis aguda adrenal es un efecto adverso raro del tratamiento con ICS, señalando que su aparición parece asociarse a la utilización de dosis altas de corticoides. En la revisión de Ahmet A, 2011 (28), se indica que la mayor serie de casos viene de un estudio nacional realizado en el Reino Unido, en el que se identificaron 33 casos de supresión adrenal (28 niños y 5 adultos). Todos estaba siendo tratados con altas dosis de corticoides inhalados (500-2000 mcg/día), fluticasona en su mayoría.	**Calidad muy baja**
Resultados de las alertas bibliográficas (desde el 17/11/2012) Se ha encontrado una revisión Cochrane publicada en el 2012 (29) en la que si bien los datos sobre los pacientes con exacerbaciones que requieren corticoide oral no coinciden exactamente con los de la revisión de Castro-Rodriguez (5), la conclusión a la que se llega es similar. Los autores concluyen que en niños y adultos con asma leve o moderado persistente los antileucotrienos son menos efectivos para prevenir la aparición de exacerbaciones y alcanzar el control de la enfermedad que los corticoides inhalados a una dosis mediana de 200 HFA-BDP o equivalente. Según los autores, la utilización de anti-leucotrienos se asocia con un aumento del riesgo en un 51% de sufrir una exacerbación que requiera el tratamiento con corticoides sistémicos, una tasa de hospitalizaciones tres veces mayor y una tasa de abandonos por falta de control del asma dos veces mayor en comparación con el uso de corticoides inhalados. También se ha encontrado una publicación del estudio CAMPS de 2012 en el que se observa que la talla final a los 24,9 (±2,79) años en el grupo tratado con budesonida es 1,2 centímetros menor (IC95%:-1,9;-0,5) en comparación con el grupo placebo (p=0,001). En este estudio se concluye que la disminución inicial en la talla que se asocia al uso de glucocorticoides inhalados en niños prepuberales persiste como una reducción de la talla en la edad adulta, aunque ésta no es ni progresiva ni acumulativa, sino que se da en los dos primeros años de tratamiento (30).	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 10: En niños mayores de cinco años con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento preventivo con glucocorticoides inhalados versus montelukast?

Población: *Niños mayores de 5 años con asma leve persistente*
Intervención*: GCIs como tratamiento preventivo*
Comparación*: Montelukast como tratamiento preventivo*
Perspectiva: *clínica*

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Alta	*Desenlaces:* / *Calidad* 1. Nº pacientes con exacerbaciones: Alta 2. Disminución "*Symtoms Score*": Alta 3. Disminución síntomas nocturnos: Alta 4. Nº pacientes hospitalizados: Moderada 5. Aumento calidad de vida: Alta 6. FEV1% predicho: Alta 7. Disminución b-2 o salbutamol: Moderada 8. Hiperreactividad bronquial: Moderada 9. Abandonos efectos adversos: Moderada 10. Crecimiento en un año: Alta		

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

<table>
<tr>
<td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td>
<td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td>
<td>Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Magnitud del efecto</th></tr>
<tr><td>1. Nº pacientes con exacerbaciones</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr>
<tr><td>2. Disminución “Symtoms Score”</td><td>Poco beneficio</td></tr>
<tr><td>3. Disminución síntomas nocturnos</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr>
<tr><td>4. Nº pacientes hospitalizados</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>5. Aumento calidad de vida</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>6. FEV1% predicho</td><td>Poco beneficio</td></tr>
<tr><td>7. Disminución b-2 o salbutamol</td><td>Beneficio importante/Modesto</td></tr>
<tr><td>8. Hiperreactividad bronquial</td><td>Poco beneficio</td></tr>
<tr><td>9. Abandonos efectos adversos</td><td>Pocos riesgos/incovenientes</td></tr>
<tr><td>10. Crecimiento en un año</td><td>Pocos riesgos/incovenientes</td></tr>
</table>
</td>
<td>Los corticoides inhalados son mejores que los anti-leucotrienos a la hora de disminuir las exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos en el asma leve persistente, aunque la diferencia encontrada es menor que la que el grupo elaborador esperaba.
El estudio que más peso tiene es el de García et al, 2005 que favorece a los corticoides inhalados, está financiado por la industria (Merk) y presentan la variable “asthma rescue free days” como variable principal. El mayor inconveniente que puede haber es la posible reducción en la talla final de los niños tratados con GCIs, aunque parece que esta no es superior al centímetro.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</td>
<td>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</td>
<td>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces</td>
<td>
<table>
<tr><td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</td><td>Parcialmente de acuerdo</td></tr>
<tr><td>Opiniones probablemente similares</td><td>Parcialmente de acuerdo</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
<td>En el grupo focal realizado, se observa que las madres prefieren un tratamiento oral a un inhalador.
Las madres de niños con asma más grave muestran una mayor preocupación por los efectos adversos de los corticoides. Sin embargo, las madres de niños con asma más leve, estaban satisfechas en este caso con los resultados obtenidos</td>
</tr>
</table>

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GPC en la Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son bajos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo		Los corticoides son más baratos, más aún si se tiene en cuenta que su uso disminuye el número de exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos, entre otros aspectos.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
GCIs como tratamiento preventivo VS. montelukast.	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.

Recomendación:	
GCIs como tratamiento preventivo VS. montelukast.	**Se recomienda la opción.**

Redacción de la recomendación:

En escolares con asma leve persistente se recomienda la utilización de los corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento frente a montelukast.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Los GCIs parecen ser más eficaces en el tratamiento de niños con asma leve persistente, y la mayor preocupación podría estar en los efectos de los corticoides en la talla final de los niños tratados con los mismos, aunque parece que el efecto es menor (1cm sobre la talla final).

Consideraciones para la implementación:

Es muy importante que los profesionales sanitarios incidan en enseñar cómo utilizar los inhaladores con camara, la importancia de la técnica y de su cumplimiento. tanto a los niños como a los padres, y que se aseguren de que éstos lo hacen correctamente.

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

Mirar lo que ocurre con el FEV1% a largo plazo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1. "asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] 2. ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) AND ("child, preschool"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms:noexp] OR "adolescent"[MeSH Terms]) 3. "montelukast"[Supplementary Concept] OR "montelukast"[All Fields] 4. "glucocorticoids"[MeSH Terms] OR "glucocorticoids"[All Fields] OR "glucocorticoid"[All Fields] OR "glucocorticoids"[Pharmacological Action] 5. #3 AND #4 AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) 6. #2 AND #5 Para efectos adversos: (((glucocorticoid[Title/Abstract] OR corticoid[Title/Abstract] OR corticosteroid[Title/Abstract OR steroid[Title/Abstract] OR beclomethasone[Title/Abstract] OR budesonide[Title/Abstract] OR fluticasone[Title/Abstract]) AND ((final[Title/Abstract] AND height[Title/Abstract]) OR (adult[Title/Abstract] AND height[Title/Abstract]) OR (body[Title/Abstract] AND height[Title/Abstract])) AND asthma[Title/Abstract]) ((glucocorticoid[Title/Abstract] OR corticoid[Title/Abstract] OR corticosteroid[Title/Abstract OR steroid[Title/Abstract] OR beclomethasone[Title/Abstract] OR budesonide[Title/Abstract] OR fluticasone[Title/Abstract]) AND (adrenal crisis[Title/Abstract] OR adrenal insufficiency[Title/Abstract] OR adrenal suppression[Title/Abstract]) ((glucocorticoid[Title/Abstract] OR corticoid[Title/Abstract] OR corticosteroid[Title/Abstract OR steroid[Title/Abstract] OR beclomethasone[Title/Abstract] OR budesonide[Title/Abstract] OR fluticasone[Title/Abstract]) AND (pneumonia[Title/Abstract] OR pneumonia[Mesh]) AND asthma[Title/Abstract]) (("leukotriene antagonists"[MeSH Terms] OR ("leukotriene"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields]) OR "leukotriene antagonists"[All Fields] OR "antileukotrienes"[All Fields] OR "leukotriene antagonists"[Pharmacological Action]) OR ("montelukast"[Supplementary Concept] OR "montelukast"[All Fields]) OR ("zafirlukast"[Supplementary Concept] OR "zafirlukast"[All Fields])) AND (("child behavior disorders"[MeSH Terms] OR ("child"[All Fields] AND "behavior"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "child behavior disorders"[All Fields] OR ("child"[All Fields] AND "behaviour"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "child behaviour disorder"[All Fields]) OR (behaviour-related[All Fields] AND adverse[All Fields] AND experience[All Fields]) OR (("behaviour"[All Fields] OR "behavior"[MeSH Terms] OR "behavior"[All Fields]) AND related[All Fields] AND adverse[All Fields] AND experience[All Fields]) OR "behavioral symptoms/chemically induced"[Mesh Terms] OR "behavioral symptoms/epidemiology"[Mesh Terms] OR "mental disorders/epidemiology"[Mesh Terms] OR "mental disorders/chemically induced"[Mesh Terms])	De 2004 a 15/02/2012
EMBASE (a través de Ovid)	1. montelukast.mp. or montelukast/ 2. glucocorticoid.mp. or glucocorticoid/ 3. 1 and 2 4. limit 3 to meta analysis 5. limit 3 to (clinical trial or randomized controlled trial) 6. 4 or 5 7. asthma.mp. or asthma/	De 2004 a 15/02/2012

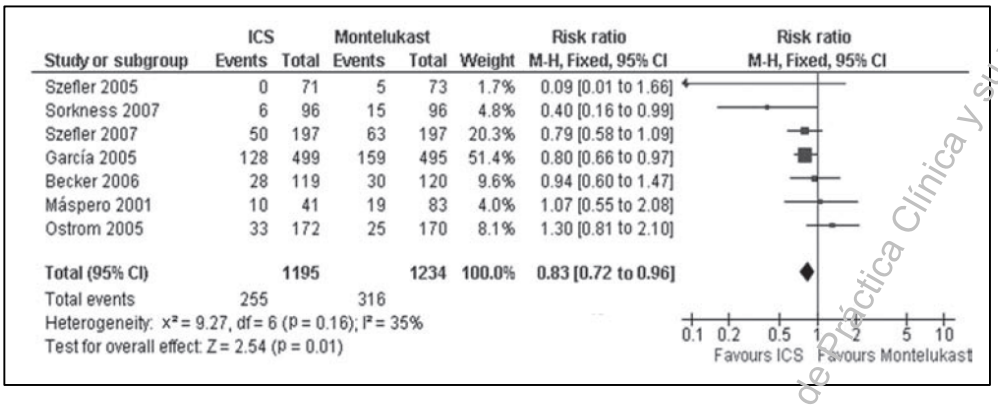
Hantransundomas le Salas Sena a modificación le esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	8. limit 7 to (child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child 9. <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>) 9. 6 and 8 Para efectos adversos (estrategia adaptada de Medline)	

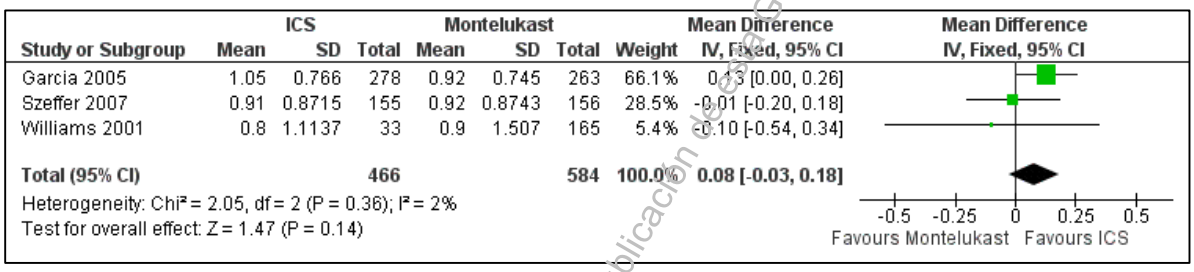
Anexo II. Forest Plot.

Resultados de eficacia

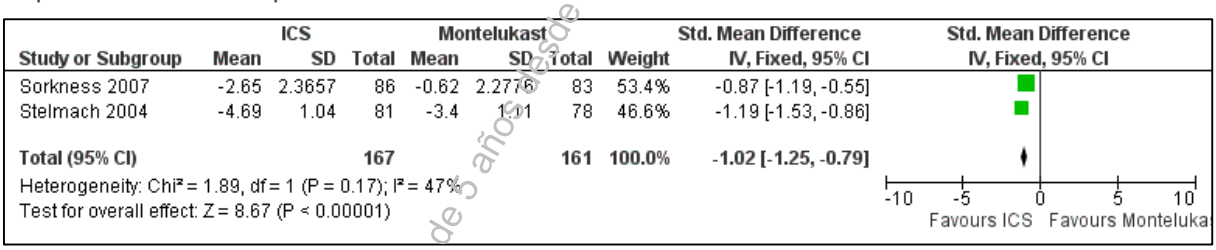
Exacerbaciones (de Castro-Rodríguez 2010)



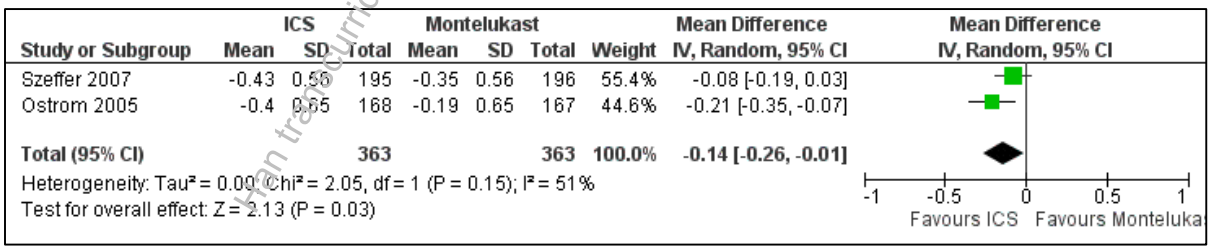
Aumento de la calidad de vida



Hiperreactividad bronquial



Síntomas nocturnos



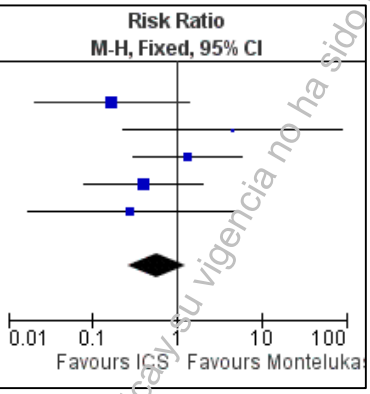
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resultados de seguridad

Abandonos por efectos adversos

Study or Subgroup	ICS Events	ICS Total	Montelukast Events	Montelukast Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Becker 2006	0	119	0	120		Not estimable
Garcia 2005	1	484	6	482	34.3%	0.17 [0.02, 1.37]
Karaman 2004	2	22	0	20	3.0%	4.57 [0.23, 89.72]
Ostrom 2005	4	172	3	170	17.2%	1.32 [0.30, 5.80]
Szeffer 2007	2	197	5	198	28.4%	0.40 [0.08, 2.05]
Williams 2001	0	38	9	207	17.1%	0.28 [0.02, 4.72]
Total (95% CI)		**1032**		**1197**	**100.0%**	**0.58 [0.26, 1.28]**
Total events	9		23			

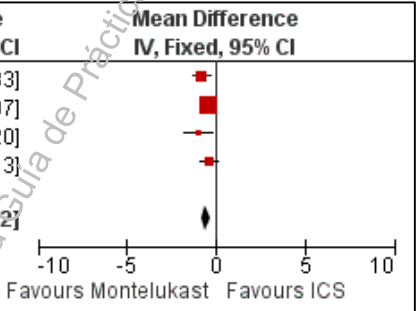
Heterogeneity: Chi² = 4.81, df = 4 (P = 0.31); I² = 17%
Test for overall effect: Z = 1.35 (P = 0.18)



Velocidad de crecimiento

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Becker 2006	-0.81	0.243	24.2%	-0.81 [-1.29, -0.33]
Garcia 2005	-0.41	0.173	47.7%	-0.41 [-0.75, -0.07]
Gradman 2010	-1	0.408	8.6%	-1.00 [-1.80, -0.20]
Sorkness 2007	-0.4	0.27	19.6%	-0.40 [-0.93, 0.13]
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.56 [-0.79, -0.32]**

Heterogeneity: Chi² = 3.32, df = 3 (P = 0.34); I² = 10%
Test for overall effect: Z = 4.65 (P < 0.00001)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Maspero 2001	ECA (Seguimiento de 6 meses de un ECA) Objetivo: Investigar los efectos a largo plazo de montelukast Duración: 6 meses (24 semanas+o-)	6-11 años de edad. Asma leve y moderada. n_{total}=124 (niños con historia de asma, FEV_1% ≥60 y ≤ 85 del valor predictivo con mejora de >12% en FEV_1% tras ß2, y síntomas que requieren tratamiento con ß2.	Montelukast 5 mg (n=83) Beclometasona 300mcg (n=41)	- Incidencia de efectos adversos - Adherencia: % de días de adherencia total - FEV1% predicho (cambio medio desde el basal) - Satisfacción de padres y pacientes con el tratamiento (cuestionarios validados) - Utilización de recursos medicos relacionados con asma - Absentismo escolar - Pérdida de trabajo parental	La terapia con montelukast oral resultó en una mayor satisfacción tanto de los padres como de los pacientes, una mayor adherencia al tratamiento, en comparación con beclometasona inhalada, y resultados similares en seguridad, absentismo escolar y otras variables.	Todos los pacientes incluidos para efectos adversos (ITT?) 116 de los 124 completan el estudio (94% en monte y 93% en corticoides). Explica causas de pérdidas pero no en qué grupos se dan Dan % pacientes que necesitan corticoides orales y % pacientes con al menos un evento de emergencia (en la revisión escogen ésta como variable "Exacerbación") No se conoce la financiación.
Williams 2001	ECA Objetivo: Describir los efectos a largo plazo de montelukast en comparación con corticoides inhalados tanto en pacientes adultos como pediátricos con asma crónico. Duración: 64 semanas 112 semanas	6-14 años FEV_1 de 50-85% del valor predictivo y obstrucción reversible como aumento de 15% del FEV_1 tras administrar ß2 Inclusión en los resultados de todo paciente con datos basales y al menos una medición durante el seguimiento	Montelukast 5 mg (n=207 (92 finalizan) Beclometasona 300mcg (n=38 (19 finalizan)	Variables principales: - FEV_1% predicho (medido en semana 64 del estudio de extensión) - Calidad de vida con cuestionario específico para asma (sólo niños 9-14 años); medido en semana 24 (luego dice: datos a semana 16, 165 y 33 pac en mont y corticoides inhalados - Datos de seguridad	Ambos tratamientos son efectivos en controlar asma leve-moderada. La efectividad fue similar en este estudio sin cegamiento. En futuros ensayos clínicos se debería testar la hipótesis de que las condiciones clínicas (por ejemplo la adherencia) podrían tener un impacto significativo en la efectividad de estas terapias.	No se hacen test porque se consideran estudios exploratorios Algunos pacientes del grupo corticoides inhalados utilizaron éstos como tt concominante en el estudio primario y se les permitió utilizar la misma dosis en la extensión. Financiado por MERCK

Transcurrido más de 5 años desde la elaboración de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Stelmach 2002	ECA Objetivo: Definir el efecto del tratamiento con triamcinolona, montelukast y formoterol en el nivel sérico de IL-10, eosinófilos en sangre, proteína catiónica del eosinófilo y parámetros clínicos (Puntuación de síntomas, FEV_1 y $PC_{20}H$ en niños con asma moderado. Duración: Son 8 semanas, pero sólo 4 con tratamiento	Niños con asma moderado y atópico sensibilizados sa ácaros	Cuatro grupos: Triamcinolona, Formoterol y montelukast placebos (n=19) (400mcg) Montelukast, triamcinolona y formoterol placebos (n=18) (5 mg) Formoterol, triamcinolona y montelukast placebos (n=18) Triamcinolona, formoterol y montelukast placebos (n=36)	- Cuestionario para screenning de asma (máx 9 puntos): Síntomas nocturnos y diurnos y uso de b-agonista. - FEV1 - $PC_{20}H$. - Pruebas de laboratorio	El estudio demuestra que una posible vía por la que la triamcinolona y montelukast contribuyen a la inhibición de la inflamación es por medio del aumento de los niveles de IL10.	No se especifica la financiación.
Stelmach 2004	ECA Objetivo: Comparar el efecto de la monoterapia durante 4 semanas con dosis bajas de triamcinolona, montelukast y nedocromil en el control de asma, función pulmonar, contaje de eosinófilos e hiperrespuesta bronquial en niños con asma alérgica a los ácaros del polvo leve-moderada.	256 pacientes con asma atópico sensible a ácaros. Asma de leve a moderado y estable. Sin exacerbaciones en 6 meses y sin hospitalización en 6 meses anteriores.	Triamcinolona (n=83, al final 81) (400mcg) Montelukast (n=80, al final 78) (5-10 mg) Nedocromil (n=87; al final: 87) (2x0,002g/puff)	- Puntuación clínica - FEV1% - PC20H - Contaje eosinófilos en sangre	El estudio demuestra el mayor efecto de corticoides inhalados a dosis bajas en los síntomas clínicos, función pulmonar, hiperrespuesta bronquial y contaje eosinofílico en comparación a otros tratamientos para el asma.	No se especifica la financiación.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	Duración: 4 semanas de tratamiento					
Karaman 2004	ECA Objetivo: Determinar la efectividad clínica, tolerabilidad y fiabilidad de montelukast y comparar este fármaco con los GCIs. Duración: 12 semanas tratamiento	8-14 años (n=63) Asma leve persistente (valor predictivo de FEV1% ≥ 80%) estables clínicamente. Criterio exclusión: hospitalización un mes antes)	Montelukast (n=20, final 19) (5-10 mg) Budesonida (n=22, final 20) (400mcgx2=800mcg) Budesonida + montelukast (n=21, final 18)	- Síntomas diurnos de asma - Mediciones de PEF - Uso de B2 agonistas - Uso corticoids orales - Hospitalización o visita medica debida a empeoramiento de asma - Capacidad de hacer ejercicio, estado de ánimo… - Cambio en el asma (escala de 7 puntos) - Despertares nocturnos - Discontinuación de tratamiento (ver pg 33 del artículo) - Pruebas de laboratorio - % cambio del FEV1	Montelukast puede ser una opción terapéutica bien tolerada y efectiva en pacientes de 8 a 14 años de edad con asma leve persistente.	Faltan los datos de muchas de las variables que dicen que miden: symptom scores, disconitunuations (dice que las diferencias no son significativas), efectos adversos (dice que no hay diferencias…) No se especifica la financiación.
Szeffer 2005	ECA cruzado Objetivo: Comparar la eficacia a largo plazo y la seguridad de budesonida inhalada y montelukast. Duración: 4 semanas para cada tratamiento	6-17 años, asma leve-moderada persistente (excluidos niños con FEV1%<70%). Con síntomas de asma de 3 o más días 1 mes antes, y mejora del FEV1 del 12% o más tras máx broncodilatación o PC20 de 12,5mg/ml o menos	Fluticasona (100mcg x2) Montelukast (5-10mg) **Secuencia 1: n=73** **Secuencia 2: n=71** (Pero fluticasona=133 y montelukast=130)	- Metacolina PC20 - Días sin asma/semana - Broncodilatador/semana - Eosinófilos totales en sangre - Exacerbaciones, definidas como fracaso del tratamiento que requiere corticoides sistémicos	Ambos tratamientos producen un control aceptable del asma; sin embargo, los resultados favorecen la budesonida inhalada sobre montelukast.	¿Cómo se tiene en cuenta el tamaño muestral de cada grupo en estos casos? No financiado por empresas farmacéuticas. Además se explica detalladamente el conflicto de interés.
Stelmach 2005	ECA Objetivo: Determinar el efecto de un tratamiento de 6 meses de duración	6-18 años, recién diagnosticados con asma y sensibilizados a ácaros Mejora del FEV1% ≥	Budesonida 400mcg (montelukast placebo), n=16, final 15 Budesonida 800mcg	- Puntuación clínica (9 puntos) (síntomas diarios, síntomas nocturnos y uso ß2 agonistas) - FEV1 - Pruebas de laboratorio	Los niveles de IgE sérica solo disminuyeron con altas dosis de GCIs y montelukast. Puede que el tratamiento con montelukast a largo	No se especifica la financiación.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y si vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	con diferentes dosis de budesonida y montelukast en niños con asma atópico de diagnóstico reciente. Duración: 6 meses	15% tras uso salbutamol (200µg)	(Montelukast placebo) n=18, n final 18 Montelukast 5-10mg (budeonside placebo) n=17, n final 16		plazo sea beneficioso a pacientes con asma al disminuir los niveles de IgE.	
Ostrom 2005	ECA Objetivo: Evaluar la eficacia, seguridad, resultados en salud y coste-efectividad del propionato de fluticasona frente a montelukast en 342 niños con asma persistente. Duración: 12 semanas	6-12 años, con asma desde 6 meses antes del estudio al menos FEV1%:60-85% (no son sólo asma leve!)	Fluticasona 50mcg x2 (100mcg) (n=172) Montelukast 5-10 mg (n=170)	- % cambio en el FEV1 del momento previo a la dosis de la mañana y al final - Uso de albuterol y síntomas de asma - Exacerbaciones/abanodonos - Severidad asma - Seguridad (Efectos adv y cortisol orina) - Uso recursos (cost-efficacy) - Satisfacción profesional / paciente	La fluticasona fue significativamente más efectiva que montelukast en mejorar la función pulmonar, los síntomas asmáticos y el uso de albuterol de rescate. Ambos tratamientos tuvieron un perfil de seguridad similar. La satisfacción tanto de padres como médicos fueron mayor con fluticasona, y los costes fueron menores.	Se pueden usar los resultados sobre costes en el balance riesgo-beneficio del GRADE (Valorar) Se define exacerbación como síntomas que requieren visita a urgencias u hospitalización, uso adicional de corticoides inhalados, corticoide oral o parenteral o más de 10 puffs de albuterol en 24 horas Financiado por GlaxoSmith Keunk Inc. Pero se hace un conflicto de intereses en el que los autores declaran toda su relación con la industria.
García 2005 (MOSAIC study)	ECA Objetivo: demostrar la NO INFERIORIDAD de montelukast con corticoides inhalados Duración:	6-14 años, asma al menos 12 meses antes del estudio, asma leve persistente como step 2 guía GINA. FEV1%≥80% del valor predictivo. Diagnóstico de asma si aumento FEV1 ≥12% tras	Fluticasona 100mcg x2 (200mcg) + placebo montelukast (n=499), ITT=484, al final 466 Montelukast 5-10 mg + placebo Fluticasona (n=495), ITT=482; al final=459	Resultado principal:: - % de días sin tratamiento de rescate Secundarios: - FEV1% Predicho - FEV1, l - Días con uso de ß2, % - Exacerbaciones	Montelukast no es inferior a fluticasona en aumentar el % de días sin tratamiento de rescate. Otras variables mejoraron en ambos grupos pero fueron significativamente mejores en el grupo tratado con	Las exacerbaciones se definen como empeoramiento del asma que requiere visita no programada al médico, a emergencias o al hospital para el tratamiento de asma o tratamiento con corticoides sistémicos.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	12 meses	ß2… Síntomas asma 2-6 veces/semana 2 semanas antes de inicio estudio.		- Calidad de vida - Eosinófilos, 10^3 cels/µl Variables terciarias: - Dominios cuestionario de calidad de vida - Compliance Seguridad - Abandono por efecto adverso - Crecimiento	fluticasona.	Financiado por MERCK
Becker 2006	ECA Objetivo: Estudiar el crecimiento linear en niños prepuberales tratados con montelukast, beclometasona o placebo Duración: Periodo 1: 16 semanas (run in period) Periodo 2: 56 semanas tratamiento	Prepubertad (6-10 años), con asma leve persistente n=360 En estadío, Tunner I Asma leve persistente, step 2 de GINA. Asma al menos de 6 meses FEV1 predicted de ≥75%	Montelukast 5 mg (budeonside placebo) n=120, n final 109) Beclometasona 400mcg (montelukast placebo), n=119, n final 108) Matching image placebo for each drug (n=120), completed n=108	Resultado principal: - Tasa de crecimiento lineal Otros: - Cambio desde la base del FEV1 - % días sin ß2 - Discontinuación por empeoramiento asma/efectos adversos - Rescate con corticosteroide oral para empeoramiento de asma - Marcadores del metabolismo óseo	En niños asmáticos prepuberales, montelukast no afectó al crecimiento, mientras que la velocidad de crecimiento con beclometasona disminuyó de forma significativa tras un año de tratamiento.	Financiado por MERCK Research Laboratories
Zeiger 2006 (Mismo que Szeffer 2005)	ECA cruzado Objetivo: determinar los perfiles de respuesta intra e inter individual y los predictores de respuesta a los ICS y montelukast Duración: 4 semanas para	6-17 años con asma leve-moderada (FEV1≥ 70%). De los 144 iniciales, completan el estudio 127.	Fluticasona (100mgcX2=200mcg) Montelukast 5-10mg **Secuencia 1: n=73** **Secuencia 2: n=71** (Pero fluticasona=133 y montelukast=130)!!	- Media de días con asma controlado - Puntuación total del cuestionario de control de asma - Uso de albuterol (n=120 - FEV1/FVC (%) (n=126) - Pico flujo - PEF diurno - Mediciones biomarcadores	Los mejores resultados obtenidos con GCIs que con LTRA proveen de evidencia basada en el grupo pediátrico para apoyar el uso de GCIs como el tratamiento de preferencia de primera línea para asma leve-moderado persistente.	No parece financiación privada. Además el conflicto de interés está explicado de forma detallada.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	cada tratamiento					
Kumar 2007	ECA Objetivo: Determinar si montelukast es tan efectivo como budesonida en controlar el asma leve persistente en función del FEV_1. Duración 12 semanas	5-15 años, con asma leve persistente. Síntomas de asma más de 2 veces/semana. PEFR igual o más del 80% predictivo. Recientemente diagnosticados??	Montelukast (n=30, final 26) (5-10 mg) Budesonida (n=32, final 30) (400mcg)	- Cambio en el FEV1(%) - Puntuación media de síntomas para tos, sibilancias y estornudos - Necesidad de tt de rescate - Días sin síntomas - Efectos adversos	Montelukast es tan efectivo como budesonida en el tratamiento de asma leve persistente en niños de 5 a 15 años de edad. Montelukast puede ser utilizado como una alternativa a los GCIs en el manejo de asma leve persistente.	No se especfica la financiación.
Szeffer 2007 (Estudio DX-RES-2103).	ECA Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad a largo plazo de la budesonida inhalada y monteukast. Duración: 52 semanas	2-8 años Síntomas de asma leve persistente definido por NAEPP 2002, o con ≥ 3 episodios sibilancias que duran más de 1 día y afectan el sueño en el año previo al estudio, además de una puntuación de síntomas de asma ≥2 en ≥3 de 7 días consecutivos en el run-in-period.	Montelukast (n=198, final) (4-5 mg) Budesonida (n=197, final) (500mcg)	*Resultados principales:* Tiempo hasta añadir tratamiento para asma (52 semanas) *Secundarios* Tiempo hasta la primera exacerbación de asma. (12, 26,52 semanas) Tasas de exacerbaciones (leves y severas) en 52 semanas. *Variables diarias* PEF/ resultados pacientes/ valoración global física y de los cuidadores *Seguridad* Abandonos por efectos adversos Talla	Ambos tratamientos proporcionan un control de asma aceptable. Sin embargo, los resultados favorecen la suspensión inhalada de budesonida frente a montelukast.	Distingue dos tipos de exacerbaciones según gravedad Muchas pérdidas (29,1%) en el seguimiento. Se toma como variable exacerbación a la exacerbación severa (% pacientes que reciben corticoides orales) Financiado por AstraZenecaLP. Se hace desglose de los potenciales conflictos de interés.
Sorkness 2007 (PACT Trial)	ECA Objetivo:	6-14 años, diagnóstico de asma, habilidad para realizar	- Mañana: Fluticasona 100mcg, Tarde: Flut100mcg + placebo oral - Mañana: fluticasona 100mcg +50 salbut; Tarde: salb50 + placebo	*Variables principales* - % de días con asma controlado	La fluticasona fue superior a montelukast para el número de días de	No dan datos sobre los efectos adversos.

transcurrido más de 5 años desde su publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	Comparar la efectividad de tres tratamientos para alcanzar el control del asma. Duración: 48 semanas de tratamiento.	espirometría. FEV1 ≥ 80% del valor predictivo normal en el screening y ≥ 70% en la aleatorización, Metacolina PC20 ≤12,5mg/ml. (asma leve-moderado)	oral - Mañana: Placebo Fluticasona; Tarde: Placebo fluticasona + Montelukast 5mg	- % días sin episodios - Nº exacerbaciones que requieren corticoides - Cuestionario sobre control de asma de 7 items *Variables secundarias* - Función pulmonar - Crecimiento	asma controlado y otras variables. El crecimiento en 48 semanas no fue estadísticamente significativo.	Financiación pública Desglosamiento de los posibles conflictos de interés.
Stelmach 2007	ECA Objetivo: determinar los efectos del tratamiento del asma en FEV1, FEF25-75%, Rint y SRaw en niños con asma moderado atópico. Duración: 4 semanas	6-18 años Niños con asma moderado atópico Mejora de los síntomas y más de 15% FEV1 tras salbutamol 200mcg.	Budesonida200mcg + placebos (n=29) Montelukast + placebos (n=29) Budesonida + Montelukast + placebos (n=29) Budesonida+formoterol 8mcg + placebos (n=29) Placebo (n=27)	FEV1 FEF25-75 SRaw Rint	Usar una combinación de técnicas de función pulmonar provee una mejor valoración del tratamiento. El mejor efecto en las vías respiratorias pequeñas y grandes se alcanzó con una terapia antiinflamatoria combinada.	No se especifica la financiación.
Gradman 2010	ECA Objetivo: Valorar la relación entre el crecimiento de la extermidad inferior a corto plazo y el crecimento en altura en un año en niños con asma tratados con budesonida inhalada o montelukast.	5-11 años, con asma leve persistente	Budesonida 200mcg (n=25) Montelukast 5 mg (n=27)	- Variación en crecimiento - FEV1 - FENo - Adherencia - Utilización de otros medicamentos - Efectos adversos	Se observa que la kemometría a corto plazo es capaz de predecir la supresión del crecimiento en un año por tratamiento con GCIs. Se debería realizar knemometría a corto plazo como parte de valoración de la seguridad de nuevos GCIs y dispositivos de inhaladción en niños con asma antes de evaluar el efecto en el	Financiación por MERCK SHARP and DOHME, entre otros.

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

GPC sobre asma infantil. Pregunta Nº 10.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	Duración: 52 semanas				crecimiento a largo plazo.	

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
2. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
3. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
4. Miceli Sopo S, Onesimo R, Radzik D, Scala G, Cardinale F. Montelukast versus inhaled corticosteroids as monotherapy for prevention of asthma: which one is best? Allergol Immunopathol (Madr). 2009;37(1):26-30.
5. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child. 2010 May;95(5):365-70. PubMed PMID: 19946008. eng.
6. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2004 (2):CD002314.
7. Maspero JF, Dueñas-Meza E, Volovitz B, Pinacho Daza C, Kosa L, Vrijens F, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. Curr Med Res Opin. 2001;17(2):96-104.
8. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza Rosenzweig JR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. J Pediatr. 2005;147(2):213-20.
9. Szefler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(2):233-42.
10. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. Pediatrics. 2005;116(2):360-9.
11. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(6):800-7.
12. Szefler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5):1043-50.
13. Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(1):64-72.
14. Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. Clin Exp Allergy. 2001;31(6):845-54.
15. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of glucocorticoid, antileukotriene and beta-agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma. Clin Exp Allergy. 2002;32(2):264-9.
16. Stelmach I, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Comparative effect of triamcinolone, nedocromil and montelukast on asthma control in children: A randomized pragmatic study. Pediatr Allergy Immunol. 2004;15(4):359-64.
17. Karaman O, Sünneli L, Uzuner N, Islekel H, Turgut CS, Köse S, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. Allergol Immunopathol (Madr). 2004;32(1):21-7.
18. Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Majak P, Stelmach W, Kuna P. The effect of montelukast and different doses of budesonide on IgE serum levels and clinical parameters in children with newly diagnosed asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2005;18(5):374-80.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

19. Zeiger RS, Szefler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(1):45-52.
20. Kumar V, Ramesh P, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK. Montelukast vs. inhaled low-dose budesonide as monotherapy in the treatment of mild persistent asthma: a randomized double blind controlled trial. J Trop Pediatr. 2007;53(5):325-30.
21. Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20(6):691-700.
22. Gradman J, Wolthers OD. A randomized trial of lower leg and height growth in children with asthma treated with inhaled budesonide from a new dry powder inhaler. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21(1 Pt 2):e206-12.
23. Jonas D, Wines R, DelMonte M, Amick H, Wilkins T, Einerson B, et al. Drug Class Review: Controller Medications for Asthma: Final Update 1 Report. 2011.
24. Camargos PA, Lasmar LM. Effects of beclomethasone and factors related to asthma on the growth of prepubertal children. Respir Med. 2010;104(7):951-6.
25. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(4):699-706.e8.
26. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18(9):858-64.
27. O'Byrne PM, Pedersen S, Carlsson LG, Radner F, Thorén A, Peterson S, et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(5):589-95.
28. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7:13.
29. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD002314.
30. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Engl J Med. 2012;367(10):904-12.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia se ha dado por revisada

PREGUNTA CLÍNICA Nº 11

¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LOS MACRÓLIDOS EN EL TRATAMIENTO, TANTO EN REAGUDIZACIONES COMO EN PREVENCIÓN, DE NIÑOS PREESCOLARES CON SIBILANCIAS/ASMA?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Niños preescolares con asma/sibilancias
Intervención	Tratamiento con macrólidos (tanto en reagudizaciones como en prevención) como terapia añadida
Comparación	Otros tratamientos (placebo, corticoides inhalados, montelukast)
Resultados	Función pulmonar, exacerbaciones, gravedad, síntomas
Tipo de estudio	RS de ECAs o ECAs

2. Introducción.

El asma en el niño pequeño se caracteriza con frecuencia por presentar reagudizaciones asociadas a cuadros catarrales o virales y por estar prácticamente asintomáticos entre los episodios.

En lactantes y preescolares es más frecuente que en los lavados broncoalveolares (BAL) y las biopsias bronquiales el infiltrado sea neutrofílico y no esonofílico. Tanto el asma viral como el neutrofílico pueden mejorar con el tratamiento continuo con corticoides inhalados o con montelukast, pero muchos precisan dosis elevadas de corticoide inhalado u oral para su control, lo que se asocia a efectos secundarios a corto y largo plazo.

Se ha descrito que los macrólidos son capaces de mejorar la inmunidad inespecífica, la secreción glandular y sobre todo, de disminuir la expresión de receptores ICAM e inhibir, por lo tanto, la adhesión de los rinovirus. Además, también se ha observado in vitro que los macrólidos son capaces de inhibir la activación de los neutrófilos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el uso de macrólidos, sobre todo en lactantes y preescolares, podría ser efectivo en este tipo de asma, que no mejora con la medicación habitual y que tiene un claro desencadenante viral, con episodios autolimitados y escasa sintomatología entre los mismos

Los macrólidos han demostrado ser eficaces en patologías como el asma corticorresistente, la fibrosis quística, la EPOC y la sinusitis crónica, entre otras enfermedades respiratorias, y aunque en la población de adultos con procesos comórbidos en los que se emplean otras medicaciones aumenta el riesgo cardiaco, la azitromicina ha demostrado ser una medicación segura en pacientes con Fibrosis Quística y EPOC (1-5).

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009	-	-	-

(Act. 2011)			
GEMA 2009	-	-	-

Resumen GPC Base:

Ninguna de las dos guías base (6, 7) trata esta pregunta.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		**X**
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	**X**	

Conclusión:

Se decide realizar una búsqueda desde 2007.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	**X**
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs
Período de búsqueda	2007- Mayo 2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (Forest plots en el Anexo II y tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Ball BD1990 (10); Kamada AK 1993 (11); Piacentini GL 2007(12); Strunk RC 2008(13); Koutsobari I 2012(14).

Comparación: Macrólidos como terapia añadida VS Otros tratamientos (placebo, GCIs, montelukast)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Macrólidos	Otros tratamientos	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Exacerbaciones que requieren corticoides orales (tiempo medio de seguimiento: 26 semanas)												
2[1]	ECA	Serio[2]	Seria[3]	Seria[4]	Seria[5]	Poco probable	17/35 (48,6%)	17/41(41,5%)	OR 1,79 (0.54 to 5,93)	144 más por 1000 (de 138 menos a 393 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
% de pacientes hospitalizados (tiempo medio de seguimiento: 3 meses)												
1[6]	ECA	Serio[7]	No seria	Seria[4]	Seria[5]	Poco probable	0/18 (0%)	0/22(0%)	-	-	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Score de síntomas (mejor indicado por valores más altos) (tiempo medio de seguimiento: 12 semanas)												
2[9]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria[4]	Seria[5]	Poco probable	24	27	Ver resumen de evidencia y tabla de estudios		⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Días sin síntomas (mejor indicado por valores más altos) (tiempo medio de seguimiento: 12 semanas)												
1[6]	ECA	Serio[7]	No seria	Seria[4]	No seria	Poco probable	18	22	-	DM 9 más (de 6,33 a 11,67más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Función pulmonar (tiempo medio de seguimiento: 10 semanas)												
3[10]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria[4]	No seria	Poco probable	26	28	Ver resumen de evidencia y tabla de estudios		⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Hiperrespuesta bronquial (tiempo medio de seguimiento: 7 semanas)												
3[11]	ECA	Serio[2]	Seria[12]	Seria[4]	No seria	Poco probable	23	27	Ver resumen de evidencia y tabla de estudios		⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Reducción de la dosis de corticoides (tiempo medio de seguimiento: 7 semanas)												
2[13]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria[4]	No seria	Poco probable	11	10	-	DEM 0.7 menos (de 1,63 menos a 0,23 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Abandonos por efectos adversos (tiempo de seguimiento: 16 semanas)												
1[14]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria[4]	Seria[5]	Poco probable	1/17 (5,9%)	0/19(0%)	OR 3,55 (de 0,14 a 93,01)	0 más por 1000 (de 0 menos a 0 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA

[1]Strunk RC 2008, Koutsobari I 2012 ; [2]Incertidumbre sobre posibles sesgos; [3] Heterogeneidad en los resultados (I^2=68%);[4]Realizado en niños mayores de 6 años, y un estudio incluye pacientes con asma leve; [5]Muy pocos eventos, pocos pacientes o intervalos muy amplios; [6]Koutsobari I 2012; [7]Estudio no cegado y riesgo de otros sesgos; [8]No se registra ningún evento; [9]Kamada AK 1993, Koutsobari I 2012; [10]Kamada AK 1993, Piacentini GL 2007, Koutsobari I 2012; [11]Ball BD 1990; Kamada AK 1993, Piacentini GL 2007; [12]No van en la misma dirección; [13]Ball BD 1990, Kamada AK 1993 (Obtenido de Evans DJ 2010); [14]Strunk RC 2008.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

Se han encontrado dos revisiones (8, 9) que estudian si los macrólidos son efectivos como tratamiento añadido en el manejo de pacientes con asma crónica (8) y si troleandromicina ayuda a reducir la dosis de corticoides en pacientes con asma estable corticodependiente (9). La primera revisión incluye 7 ECAs (uno de ellos en niños (10) y concluye que no hay suficiente evidencia para apoyar o descartar la utilización de macrólidos en pacientes con asma crónico. La segunda revisión incluye tres estudios (dos de ellos en niños (10, 11)) y concluye que no hay suficiente evidencia para apoyar el uso de troleandomicina en el tratamiento de asma corticodependiente y que ésta no ayuda a disminuir la dosis de corticoides en estos pacientes. En la actualización de la búsqueda se han encontrado 6 estudios más, aunque sólo tres de ellos incluyen niños de 6 a 18 años de edad (12-14). Para responder a esta pregunta se han seleccionado los dos estudios en niños incluidos en las revisiones anteriores (10, 11) y los tres estudios en niños identificados en la actualización (12-14). Se trata de cinco estudios muy pequeños, cuatro de los cuales incluyen niños con asma moderado-severo (15) y uno niños con asma intermitente o leve persistente (14). Dos de los estudios utilizan troleandromicina 250mg/día (10, 11), otros dos azitromicina (250 o 500 mg/día (según peso del niño) durante 24 semanas (12) o una dosis de 10 mg/kg/día durante 8 semanas (13)) y el último utiliza claritromicina 15 mg/kg/día durante 3 semanas con o sin medicación adicional (14). Los tiempos de tratamiento oscilan entre 2 semanas y 3 meses, siendo tres los estudios que valoran la eficacia del macrólido para disminuir la dosis de corticoides inhalados y dos los que valoran sus efectos sobre la función pulmonar y los síntomas o la gravedad durante las exacerbaciones.	
En cuanto al **número de pacientes con exacerbaciones que requieren corticoides orales**, no se han encontrado diferencias, OR de 1,79 (IC95% de 0,54 a 5,93) (16). La adición de azitromicina en asma moderado-severo tampoco disminuye de forma significativa la **dosis de corticoides** en pacientes con asma moderada-severa corticodependiente (DEM -0,7 (IC95% de -1,63 a 0,23)) (10, 11).	**Calidad muy baja**
En niños con asma intermitente o leve persistente, la adición de claritromicina durante 3 semanas al tratamiento habitual se asocia con una diferencia de 9 **días** más **sin síntomas** (IC95% de 6,33 a 11,67) y con la disminución de la duración y gravedad durante el primer período de pérdida de control (14). En asma moderado-severo sólo un estudio recoge **mejora** significativa **en los síntomas** tras añadir troleandromicina al tratamiento estándar con metilprednisolona (reducción del 50% de la puntuación) (10).	**Calidad baja** **Calidad muy baja**
En cuanto a la **hiperrespuesta bronquial,** un estudio señala que la PC_{20} disminuye en los dos grupos que llevan metilprednisolona pero no en el grupo tratado con Troleandromicina y prednisona (10); el segundo indica que el % de caída del FEV_1 es mayor en el grupo tratado con azitromicina (de 2,75%(DT=2,12) a 1,42%(DT=1,54)) que en el grupo con placebo (de 1,48%(DT=1,75) a 1,01%(DT=1,38)) (12). Y el tercer estudio señala que la respuesta mejora (aunque no de forma significativa) en más pacientes del grupo tratado con TAO/MP (11) que en los demás grupos.	**Calidad muy baja**
La **función pulmonar** no mejora de forma significativa al añadir un macrólido. La revisión Cochrane de Evans (9), que incluye los resultados de Ba y Kamada (10, 11), indica que la DEM es de 0,06 veces más (de 0,8 menos a 0,92 más) y el tercer estudio encuentra que no hay diferencias significativas en la mejora del FEV_1 en los que llevan tratamiento con azitromicina.	**Calidad baja**
Tampoco hay más **abandonos por efectos adversos** en niños a los que se les añade macrólidos al tratamiento habitual (12, 14).	**Calidad muy baja**
En cuanto a la **hospitalización**, sólo un estudio menciona que no ha habido ningún evento en ninguno de los grupos de tratamiento. Además de los estudios evaluados se han encontrado dos ensayos clínicos en marcha (ver tabla 1) sobre la utilización de macrólidos en niños con asma, uno de ellos en niños preescolares. Sin embargo, todavía no se dispone de resultados.	
Resistencia a antibióticos Uno de los inconvenientes para utilizar macrólidos en el tratamiento de asma a dosis subbactericidas	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y la evidencia no ha sido revisada.

es el papel que puede tener en el aumento de la resistencia a estos antibióticos. En un estudio realizado en Gipuzkoa entre 2005 y 2007 (15) se observa una disminución de las resistencias del neumococo atribuida a una mejor prescripción y a la utilización de la vacuna conjugada en pediatría. Por eso se insiste en su uso adecuado, a dosis altas y por períodos de tiempo reducidos. En este estudio se indica que las cepas más resistentes se aislaron en niños menores de 5 años con otitis media. Además, más del 90% de las cepas presentaban resistencia cruzada, resistencia de alto nivel que no se supera por mucho que se eleve las dosis de antibióticos. En cuanto a Streptococcus *pyogenes*, los macrólidos son la alternativa de elección en caso de alergia a penicilina, aunque hay una tasa elevada de resistencia disociada a los mismos (15) . En el estudio SAUCE sobre resistencia antibiótica de patógenos respiratorios en España (16) se describe que aunque ha habido un descenso de la resistencia a diferentes antibióticos, la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a eritromicina, claritromicina y azitromicina sigue siendo del 20%, y de *Streptococcus pyogenes* de 19% a eritromicina y 11,6% a azitromicina, repectivamente. Sin embargo, cabe mencionar que en la actualidad se han publicado dos estudios sobre macrólidos sin efecto antibacteriano, uno en Fase I y otro en Fase II (17) nuevos fármacos que podrían suponer la superación el problema de las resistencias en el futuro.

Recruiting	Antibiotic Treatment of Recurrent Episodes of Asthma in Children	
	Condition:	Childhood Asthma With Acute Exacerbation
	Interventions:	Drug: Azithromycin; Other: Placebo mixture
Recruiting	Trial for the Treatment of Acute Asthma in Wheezy Pre-school Aged Children	
	Condition:	Asthma
	Interventions:	Drug: Azithromycin;Drug: Suspension Placebo

Tabla 1: estudios en marcha sobre macrólidos en niños con asma

Resultados de alertas bibliográficas

Recientemente se ha publicado un meta-análisis (18) (sobre la utilización de macrólidos para el manejo de asma a largo plazo, en la que se incluyen estudios realizados tanto en niños como en adultos, entre los que se encuentran dos de los estudios ya incluidos en la pregunta. Los autores concluyen que la administración de tres o más semanas de macrólidos para el asma no mejora el FEV_1 pero sí el flujo espiratorio máximo, los síntomas, la calidad de vida y la hiperrespuesta bronquial, por lo que concluyen que el tratamiento añadido con macrólidos en el asma puede ser beneficioso, aunque se necesitan estudios sobre seguridad y efectividad a largo plazo que utilicen protocolos y resultados estandarizados.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 11: ¿Cuál es la eficacia de los macrólidos en el tratamiento, tanto en reagudizaciones como en prevención, de niños preescolares con sibilancias/asma?

Población: *Niños con asma*
Intervención*: Macrólidos*
Comparación*: Placebo, GCIs o montelukast*
Perspectiva: *Clínica*

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Muy baja	*Desenlaces:* / *Calidad* 1. Corticoides orales: Muy baja 2. Hospitalizaciones: Muy baja 3. Score de síntomas: Muy baja 4. % de días sin síntomas: Baja 5. Función pulmonar: Baja 6. Hiperrespuesta bronquial: Muy baja 7. Reducción dosis corticoides: Baja 8. Abandono por efectos adversos: Muy baja	Gran heterogeneidad en las pautas y en el tipo de pacientes. Además no hay estudios publicados con niños preescolares, aunque si se han identificado dos estudios en marcha que todavía no han publicado sus resultados.	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

<table>
<tr>
<td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td>
<td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td>
<td>Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Magnitud del efecto</th></tr>
<tr><td>1. Corticoides orales</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>2. Hospitalizaciones</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>3. Score de síntomas</td><td>Poco beneficio</td></tr>
<tr><td>4. % de días sin síntomas</td><td>Poco beneficio</td></tr>
<tr><td>5. Función pulmonar</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>6. Hiperrespuesta bronquial</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>7. Reducción dosis corticoides</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>8. Abandono por efectos adversos</td><td>Sin efecto</td></tr>
</table>
</td>
<td>No hay beneficios demostrados para la utilización de macrólidos en el tratamiento de niños con asma.
Puede que la utilización de macrólidos a dosis bajas con otro propósito diferente al tratamiento de infecciones bacterianas produzca un aumento de la resistencia a macrólidos. Habría que tener esto en cuenta a la hora de valorar su utilización, sobre todo teniendo en cuenta que la calidad de la evidencia en relación a la eficacia en el tratamiento de niños con asma es muy baja.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</td>
<td>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</td>
<td>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces</td>
<td>
<table>
<tr><td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</td><td>Parcialmente de acuerdo</td></tr>
<tr><td>Opiniones probablemente similares</td><td>Incierto</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
<td>No tenemos datos.</td>
</tr>
</table>

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes están en el límite en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente en desacuerdo Incierto		No tenemos datos.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
Macrólidos como terapia añadida VS Otros tratamientos (placebo, GCIs, montelukast)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*.

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
Macrólidos como terapia añadida VS Otros tratamientos (placebo, GCIs, montelukast)	**No se recomienda la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda no utilizar macrólidos en el tratamiento de preescolares con sibilancias/asma en la práctica clínica habitual.

√ En ausencia de evidencia se debería limitar el uso de macrólidos al contexto de investigación y en lactantes-preescolares con asma de difícil control (que no hayan respondido a la medicación habitual o la requieran a dosis asociadas a importantes efectos secundarios), y exclusivamente en atención especializada.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Se han encontrado pocos estudios y de diseño muy heterogéneo que no demuestran beneficio a la hora de utilizar macrólidos en el tratamiento de niños preescolares con asma/sibilancias en la práctica habitual. Además, su uso crónico o por largas temporadas puede llevar a la aparición de resistencias bacterianas, efecto secundario poblacional que debería ser sopesado con los efectos secundarios que sobre estos pacientes tienen las dosis altas de corticoides inhalados y el uso de corticoide oral como tratamiento de las crisis o como tratamiento de fondo.

Dada la heterogeneidad y la escasa calidad de los estudios, en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar su uso en el asma del niño. Su uso debería estar limitado a pacientes seguidos en consulta hospitalaria y que presentan asmas corticoresistentes y en las que por la ausencia de atopia y la nula mejoría con la medicación habitual se sospecha un asma neutrofílica.

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

GPC sobre asma infantil. Pregunta Nº 11.

Se requieren estudios que evalúen:

1) tratamiento con macrólidos como tratamiento preventivo en niños preescolares

2) tratamiento con macrólidos en episodios agudos o reagudizaciones en niños preescolares

3) tratamiento con macrólidos en niños preescolares con asma/sibilancias moderada/severa que no responden a tratamiento habitual

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

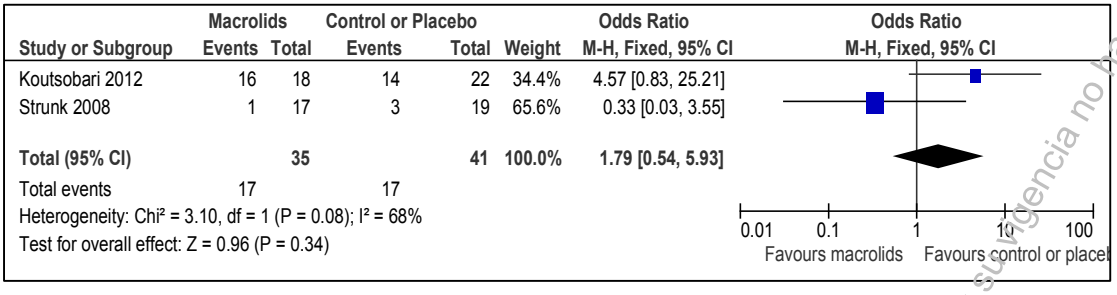
Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1 exp macrolides/ or exp erythromycin/ 2 exp azithromycin/ or exp clarithromycin/ or exp roxithromycin/ 3 1 or 2 4 azithromycin.mp. 5 clarithromycin.mp. 6 erythromycin.mp. 7 roxithromycin.mp. 8 spiramycin.mp. 9 macrolide*.mp. 10 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 11 exp Asthma/ 12 asthma*.mp. 13 exp Respiratory Sounds/ 14 wheez*.mp. 15 11 or 12 or 13 or 14 16 10 and 15 17 limit 16 to (("newborn infant (birth to 1 month)" or "infant (1 to 23 months)" or "preschool child (2 to 5 years)") and "therapy (maximizes sensitivity)") 18 limit 16 to "therapy (maximizes sensitivity)" 19 limit 16 to randomized controlled trial 20 limit 16 to systematic reviews 21 limit 16 to (yr="2007 -Current" and "therapy (maximizes sensitivity)")	2007 a Mayo 2013
EMBASE (a través de Ovid)	1 exp azithromycin/ or azithromycin.mp. 2 exp clarithromycin/ or clarithromycin.mp. 3 exp erythromycin/ or erythromycin.mp. 4 roxithromycin.mp. or exp roxithromycin/ 5 spiramycin.mp. or exp spiramycin/ 6 macrolide.mp. or exp macrolide/ 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 8 asthma.mp. or exp asthma/ 9 exp wheezing/ or wheez*.mp. 10 8 or 9 11 7 and 10 12 limit 11 to ("therapy (maximizes sensitivity)" and yr="2007 -Current")	2007a Mayo 2013

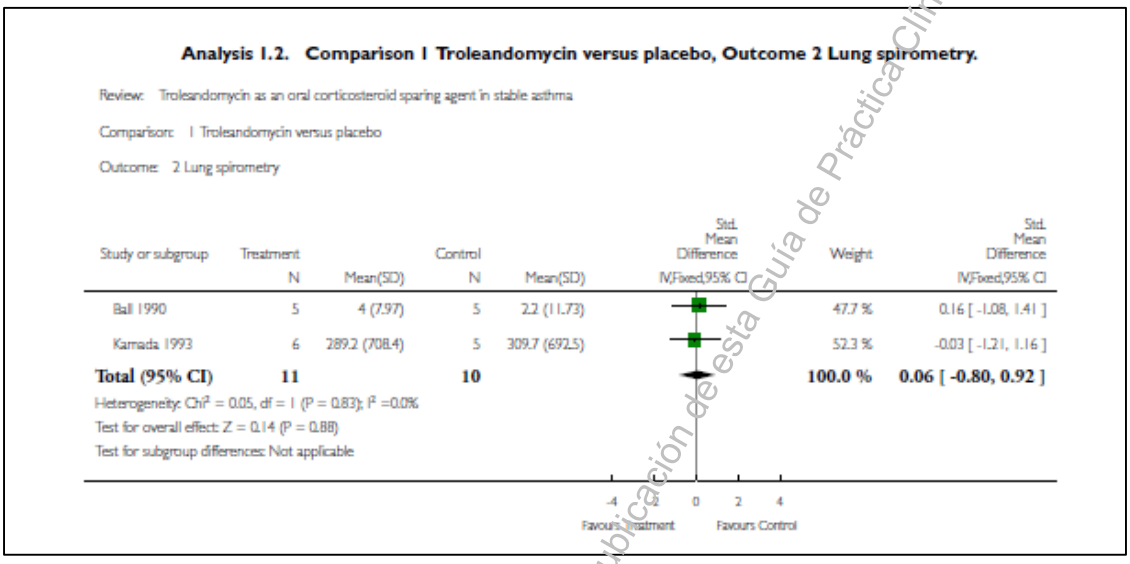
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo II. Forest Plot.

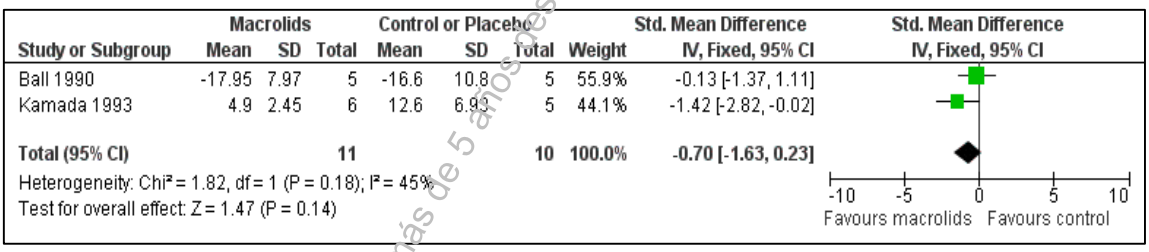
Nº de pacientes con exacerbaciones que requieren corticoides orales



Función pulmonar (obtenido de Evans et al, 2010)



Reducción de la dosis de corticoides (obtenido de Evans et al, 2010)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Ball BD 1990	Diseño: ECA Objetivo: Evaluar la eficacia a corto plazo de la combinación troleandromicina (TAO) a bajas dosis y Metilprednisolona (MP) en niños asmáticos que requieren corticoides, identificar efectos adversos al tratamiento, definir el grado de inhibición de MP durante el tratamiento a bajas dosis de TAO, y valorar los efectos de la combinación en la respuesta bronquial a metacolina. Duración:2 semanas	18 niños hospitalizados, entre 8 y 18 años (13,5 años de media) (al final 15). Todos los pacientes corticodependientes al menos 3 años. No responden a un ciclo de tratamiento agresivo (teofilina, b-agonistas 4veces/día, 20mg prednisona oral. Asma mal controlado, definido por FEV1< 65% al menos 1 vez /día o necesidad de 2 tratamientos extra de b-agonista al día o ciclo de prednisona mensual adicional además del tt de mantenimiento con corticoides.	Tres grupos de tratamiento: 1)Metilprednisolona (MP) + Placebo TAO diario 2)TAO 250mg+Metilprednisolona (MP) diario 3)TAO 250mg + Prednisolona diario El primero sirve como control al grupo TAO 250mg +MP diario. Como TAO no tiene efectos sobre la eliminación de Prednisolona, permite la evaluación de los potenciales efectos independientes de TAO en el tratamiento de asma severo. TAO-MP da información sobre el efecto y seguridad a corto plazo de TAO-MP en niños. El protocolo de reducción de corticoides es el siguiente: - Días 1 y 2: dosis normal corticoides - Del día 3 al 14: ir bajando la dosis un 20% por días alternos. Ejm (dosis inicial de 40mg: 40, 40, 32, 40, 24, 40, 16…	1) Reducción dosis corticoides: todos los pacientes toleran un 50% de reducción de la dosis sin empeoramiento de síntomas en ningún caso (2 semanas de seguimiento) 2) $FEV_{1:}$ la mayor mejora se da en el grupo de TAO-MPn 3) Respuesta a metacolina mejora de 3 a 30 veces en: -TAO/MPmejora en 4/5; -TAO/Pred en 2/5 -Placebo 0/5 (no significativo, p=0,26)	El tratamiento diario con bajas dosis de TAO, 250mg, tiene un efecto significativo en la elminación de MP en niños, un efecto equivalente al reportado con mayores dosis de TAO. Además, este estudio preliminar sugiere que puede disminuir la hiperrespuesta bronquial a metacolina en niños con asma severo.	Datos insuficientes para calcular el SD para control de asma o exacerbaciones. Se identifica un umbral de la dosis de corticoides requerida para mantener la estabilidad pulmonar para cada paciente. No hay información suficiente sobre la OSA.
Kamada AK 1993	Diseño: ECA Objetivo: Valorar la eficacia y la seguridad de baja dosis de troleandromicina en niños con asma severo corticodependiente	19 pacientes (6 a 17 años) con enf. obstruct. reversible, prednisona 20mg/día, con teofilina y previo fracaso con cromoglicato. Asma severo persistente (según GINA 2002).	Tres grupos: Intervenciones: ○ Troleandromicina(250mg)+metilp redisolona 1vez/día (n=6) ○ Troleandromicina (250mg) + prednisolona 1vez/día (n=8) Control:	1) Dosis esteroides: reducción máxima tolerada de 80% (DT 6), 55% (DT 8) y 44%(DT 14) para TAO-Mp,, TAO-Pred y Mp (entre grupos, sólo significativo entre TAO-MP y MP) 2) PC20 metacolina: disminuye la PC20 en TAO-MP y MP, pero no en el grupo TAO-Pred.	El tratamiento debería basarse en alcanzar el objetivo propuesto (reducir la dosis de corticoides, mejorar la función pulmonar con monitorización apropiada). TAO es seguro y puede ser un tratamiento	La aleatorización estratificada en 2 niveles según severidad del asma. Tras un run in de 1 semana, pacientes aleatorizados a los 3 (doble ciego, cápsulas idénticas). Reducción corticoides 50% en las 2 primeras

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	del tratamiento con macrólido Duración: 12 semanas	Diferencias entre grupos en altura, symptoms scores y necesidad de esteroides basales, probablemente por procedimiento estratificado de aleatorización.	▪ Placebo+metilprednosolona 1vez/día (n=5)	3) Síntomas: redución 50% en TAO-MP. Basal: MP TAO Pred TAO Sólo MP 0,69±0,27 0,36±0,14 0,31±0,08 12 semanas MP TAO Pred TAO Sólo MP 0,37±0,24 0,33±0,09 0,43±0,24 4) Dos pacientes con abnormalidades en función hepática, 1 en TAO-MP y otro en TAO-Pred.	alternativo en pacientes que no pueden disminuir la dosis de corticoides.	semanas.Los investigadores no cegados Un paciente que no es finalmente incluido en el análisis. Diferencias en las características basales de los pacientes.
Piacentini GL 2007	Diseño: ECA Objetivo: Evaluar los efectos del tratamiento con azitromicina de corta duración sobre la función pulmonar y la hiperrespuesta bronquial en niños asmáticos sin síntomas clínicos de infección de vías aéreas. Duración: 8 semanas	16 niños con asma: - Grupo azitromicina:13,87 años (SD=2,41) - Grupo placebo:12,87 años (SD=2,64) No se especifica severidad, pero dan datos de FEV1% basal media de los 2 grupos: - Grupo Azytromicina: FEV1(%)=73,5 (SE=12,90) - Grupo placebo: FEV1%= 84,25 (SE=9,58)	Intervención (n=8): Azytromicina 1 vez/día por tres días seguidos (Dosis:10mg por kg peso) durante 8 semanas Comparación (n=8): Placebo misma pauta. Siguen tt basal con fluticasona 100-200µg/día o beclometasona 200-400 µg/día. Albuterol permitido, no 12 h antes de cualquier evaluación. No corticoides orales 3 meses antes del estudio ni durante el estudio.	Variables: 1) Función pulmonar (ns) ○ Azitromicina (p=0,02): De 73,5(DT=12,90) a 74,62(DT=9,76) ○ Placebo (ns): De 84,25(DT=9,58) a 86,00(DT=9,85) 2) Provocación HS ("Hypertonic saline"): reducción DRS ("% fall FEV1/ml") antes y después del tratamiento: ○ Azitromicina (p=0,02): De 2,75(DT 2,12) a 1,42(DT 1,52) ○ Placebo (ns): De 1,48(DT=1,75) a 1,01(DT=1,38) 3) Reducción sig de % PMN en esputo: ○ Azitromicina(p<0,01): De 10(SD 5,3) a 2,2(SD 2,4) ○ Placebo (ns): De 7,2(SD 4,2) a 3,3(SD 3,6)	Un ciclo corto de acitromicina se asocia con una mejora de la hiperrespuesta bronquial y la reducción de la infiltración neutrofílica de las vías aéreas en algunos niños con asma.	Se escoje aazitromicina por tener mejor tolerabilidad gastrointestinal y penetración en comparación con eritromicina, y menor riesgo de interacción con otros fármacos metabolizados por Citocromo P450. Dicen que la Curva de dosis respuesta es mejor que PC20 en niños para medir HRB. ECA, aleatorización por ordenador. Parece que hay OSA porque el fármaco lo dan enfermeras que no son del estudio… No dicen nada de pérdidas, aunque parece que no ha habido.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Strunk RC 2008 (MARS trial)	Diseño: ECA Objetivo: Analizar si el tratamiento concomitante con azitromicina o montelukast ayuda a retirar corticoides inhalados en pacientes con asma. Duración: 30 semanas (6 sems ICS control y salmeterol 2 veces/día + 3 períodos de 6 sems con reducción de corticoides + 6 sems cambiando azitromicina por placebo (cegado paciente) El estudio finaliza antes de tiempo (15,9 semanas (RIC=2,4-23,4)	292 niños de 6 a 17 años (aunque finalmente aleatorizan 55) con diagnóstico médico de asma moderada-severa, con uso actual de medicación, con FEV1% ≥80% si están ya en "step down", o ≥ 50% con síntomas mal controlados y se planteaba un "step up". Excluyen los más severos: intubados en último año o con más de 3 hospitalizaciones. Edad: 11,2 años media (SD=2,6).	Tras 6 semanas tt con ICS y luego 3 grupos: Intervenciones: - Budesonida + Azitromicina (250-500 mg + Placebo Montelukast (n=17) - Bud + Mont (5-10 mg) + Plac Azitr (n=19). Comparación (n=19): Budesonida + Placebo Mont y placebo Azitr. Reducción dosis ICS: 75% dosis; 50% dosis; 25% dosis; con tt concominante salmeterol 2 veces/día.	Variable principal: 1) Tiempo desde aleatorización a la recaída tras reducción secuencial de la dosis de corticoides (logRank=0,49, por lo que diferencia ns entre grupos) Otras: 2) PCR a infección por Micoplasma y Clamidea (nasal): Todos PCR- 3) Abandonos por efectos adversos (diferencia ns. entre grupos) 4) Fallo de tratamiento: 35 pacientes no alcanzan control adecuado tras quitar corticoides: 5) Toman corticoide oral: ○ Azatioprina: 1/17 ○ Placebo: 3/19	Ni la azitromicina ni montelukast son alternativas eficaces para la reducción de corticoides en niños con asma moderada-persistente.	Run in period de 9 semanas. En la aleatorización se hacen estratos por centro y por dosis control de Budesonida (800 µg o 1000 µg). Las dosis de azitromicina dependen del peso del niño (de ahí que sean una o dos pastillas al día). Doble ciego, paralelo, multicéntrico. Causas exclusión: no adherencia y mejora tras supervisión médica más cercana. Estudio que termina antes de tiempo, aunque el análisis de futilidad fue negativo.
Koutsobari I 2012	Objetivo: Estudiar el efecto de la claritromicina en las exacerbaciones agudas de asma en niños: estudio abierto aleatorizado. Duración:	Niños de 6 a 14 años, con asma intermitente o leve persistente, según GINA 2005. Edad media: grupo claritromicina 9,09 (DT 2,67) y grupo control 8,44 (DT 2,47). Exacerbaciones	Intervención (n=18): Claritromicina 15mg/kg diaria por 3 semanas + tt habitual. Comparación (n=22): Sin claritromicina Los pacientes recibieron el tratamiento estándar para la exacerbación (oxigeno, b2 agonistas, anticolinérgicos y	Variable principal: 1) Días sin síntomas (tras 12 semanas): 78 (SD=2) vs 69días (SD=6) p<0,0001 Otras variables: 2) Nº y severidad períodos sin control según GINA 2008: 9 vs19 (p=0,013, favorable a claritromicina). 3) Hospitalización: ninguno	Añadir un ciclo de claritromicina de 3 semanas de duración al tratamiento habitual se asocia con un aumento del nº de días sin síntomas, reducción del nº y severidad de días con pérdida de control y un descenso en la duración de la	Visitas a las 3, 6 y 12 semanas No influye el uso de corticosteroides orales en los resultados. Pocos pacientes con bacteria + para hacer el análisis subgrupos. Se hizo una tabla de

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	Seguimiento de 3 meses post-exacerbación.	comprobadas clínicamente. Se toman muestra nasal y de sangre (detección de viruses comunes y/o bacterias atípicas.	esteroides sistémicos), y fueron dados de alta u hospitalizados según juicio clínico. Luego se hizo la aleatorización.	4) Duración episodio: más corto para claritromicina (5(1) vs 7,5 (1) días); p<0.001. 5) Corticoides orales: claritromicina 16/18 vs control 14/22 (p=0,067) 6) Función pulmonar (semanas 3 y 12 tras aleatorización): ns	exacerbación.	aleatorización por ordenador, y con OSA a pacientes y médicos, se usa para colocar los pacientes. Se planean análisis subgrupos entre pacientes con y sin infección por bacteria atípica y entre niños atópicos y no atópicos

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Kovaleva A, Remmelts HH, Rijkers GT, Hoepelman AI, Biesma DH, Oosterheert JJ. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review. J Antimicrob Chemother. 2012;67(3):530-40.
2. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax. 2013;68(4):322-9.
3. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(1):48-59.
4. Gibson PG. Macrolides for yet another chronic airway disease: severe asthma? Thorax. 2013;68(4):313-4.
5. Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, de Benedictis F, et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? Eur Respir J. 2011;38(4):947-58.
6. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
7. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
8. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2005 (4):CD002997.
9. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Troleandomycin as an oral corticosteroid steroid sparing agent in stable asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2001 (2):CD002987.
10. Ball B, Hill M, Brenner M, Sanks R, Szefler S. Effect of low-dose troleandromycin on glucocorticoid pharmacokinetics and airway hyperresponsiveness in severily asthmatic children. Annals of Allergy. 1990;65:37-45.
11. Kamada AK, Hill MR, Iklé DN, Brenner AM, Szefler SJ. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. J Allergy Clin Immunol. 1993;91(4):873-82.
12. Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Pigozzi R, Costella S, Loiacono A, et al. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report. Allergy Asthma Proc. 2007;28(2):194-8.
13. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szefler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(6):1138-44.e4.
14. Koutsoubari I, Papaevangelou V, Konstantinou GN, Makrinioti H, Xepapadaki P, Kafetzis D, et al. Effect of clarithromycin on acute asthma exacerbations in children: an open randomized study. Pediatr Allergy Immunol. 2012;23(4):385-90.
15. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(7):2953-9.
16. Donostia. SdMdH. Información de la resistencia a antibióticos de los microorganismos en las infecciones respiratorias extra-hospitalarias. Diciembre 2007.
17. Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, Takagi D, Charron C, Barnes PJ, et al. A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition. Br J Pharmacol. 2013;169(5):1024-34.
18. Reiter J, Demirel N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Colin AA, et al. Macrolides for the long-term management of asthma - a meta-analysis of randomized clinical trials. Allergy. 2013 Aug;68(8):1040-9.

Han transcurrido mas de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 12

¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD DE LOS DIFERENTES GCI PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE NIÑOS CON ASMA?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes pediátricos con asma
Intervención	GCI: Budesonida, beclometasona, Fluticasona, mometasona, ciclesonida
Comparación	GCI: Budesonida, beclometasona, Fluticasona, mometasona, ciclesonida
Resultados	Reducción del número de exacerbaciones y su gravedad, mejora de síntomas, hospitalizaciones, control de síntomas, utilización de corticoides orales, crecimiento, efectos adversos graves
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

En la guía sobre asma de Osakidetza, se recoge evidencia de alta calidad que define a los GCI como el tratamiento preventivo más efectivo para el asma de distintos niveles de gravedad, tanto en adultos como en niños de todas las edades (1-3). En lactantes y niños preescolares con diagnóstico médico de asma los GCI mejoran el control del asma, en lo que se refiere a síntomas, disminución del riesgo de exacerbaciones y el uso de medicación de rescate (4-6) y en niños de 2-5 años mejoraron la HRB y la función pulmonar a corto plazo pero no a largo plazo.

Se recomienda que todos los niños y adultos con asma leve persistente reciban glucocorticoides inhalados (GCI). En niños con asma leve persistente se recomienda su introducción precoz y en el niño de cualquier edad que presenta episodios frecuentes de sibilancias (aunque no presente síntomas entre las crisis) se recomienda la valoración de la introducción de GCI.

Con una creciente gama de GCI para elegir, es importante establecer su eficacia y seguridad. Por ello, el objetivo de esta revisión es comparar los resultados de eficacia y seguridad relativa de los diferentes GCI comercializados en nuestro entorno (budesonida, beclometasona, Fluticasona, ciclesonida y mometasona) para el tratamiento del asma crónico en niños.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 (Act. 2011) (7)	BECLOMETASONA y BUDESONIDA son aproximadamente equivalentes en la práctica clínica, aunque puede haber variaciones con diferentes dispositivos de administración. Existen pruebas limitadas a partir de dos estudios abiertos que la budesonida a través del Turbuhaler es clínicamente más effectiva (295) Sin embargo, en la actualidad cuando se cambia entre BDP y budesonida se debe asumir una proporción de 1:1. FLUTICASONA proporciona actividad clínica igual a BDP y BUDESONIDA a la mitad de la dosis. La evidencia de que causa menos efectos secundarios con efecto clínico a igual dosis es limitada. MOMETASONA parece proporcionar una actividad clínica igual al BDP y la BUDESONIDA a la mitad de la dosis (296). La relativa seguridad de mometasona no está completamente establecida. CICLESONIDA es un nuevo GCI. La evidencia de ensayos clínicos sugiere que tiene menos actividad sistémica y menos efectos secundarios orofaríngeos locales que inhaladores convencionales de GCI (297-301). El beneficio clínico de éste no está claro, ya que la razón beneficio/seguridad en comparación con otros GCI-s no se ha establecido completamente. NO-CFC BECLOMETASONA-CFC está disponible en más de una preparación, y la potencia relativa de beclometasona CFC no es coherente entre ellos (ver sección 5.4). Utilización de dosis mínima necesaria para mantener el control (771) (GPP) Monitorización anual del crecimiento de la población infantil con asma tratada con GCI. debido a su efecto en la disminución del crecimiento (292) (GPP)	295. y 296. Evidence tables SIGN;2002. 297. Boulet LP, 2006 (ECA). 298. Buhl 2006 (ECA) 299. Niphadkar P, 2005 (ECA) 300. Pearlman DS, 2005(2ECAs) 301. Szefler S, 2005 (ECA) 292. Sharek PJ, 2000 (RS) 771. Kelly A, 2008 (E.Transversal).	Búsquedas de tratamiento actualizado en junio-2009
GEMA 2009 (8)	Escalón 2: El tratamiento de elección en este nivel es un glucocorticoide inhalado (beclometasona, budesónida, Fluticasona o mometasona) a dosis bajas de forma regular (95-98). Este escalón suele ser el inicial para la mayoría de los pacientes con asma persistente que no han recibido tratamiento previo (R1)	5. Adams NP, 2005a (RS) 96. Adams NP, 2005b (RS) 97. Koh MS, 2007 (Revisión) 98. Reddel HK, 2008 (ECA)	

Resumen GPC Base:

La guía SIGN actualizada a 2011 (7), a pesar de que comenta la existencia de una serie de revisiones Cochrane que comparan diferentes esteroides inhalados, puntualiza que no las han incluido en la actualización, debido a que estas revisiones han llegado a sus mismas conclusiones, aunque utilizando una metodología distinta. En la revisión de la evidencia realizada por la guía SIGN, se excluyen además muchos estudios que comparan diferentes GCI por tener diseños inadecuados. GEMA 2009 (8) incluye dos RS en 2005, aunque no se comparan los diferentes fármacos, sino que se compara la efectividad de diferentes GCI frente a placebo. En resumen las dos guías son consistentes en

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

recomendar los GCI inhalados como tratamiento de elección, sin especificar prioridad entre ellos.

En relación a resultados de seguridad, la guía de SIGN remarca la importancia de la evaluación individual del equilibrio entre beneficios y riesgos en cada caso, particularmente en pacientes infantiles con altas dosis de GC. Resultados de un metanálisis muestran que las dosis de GCI por encima de 400 microgramos de BUD o dosis equivalentes, pueden estar asociados a efectos adversos sistémicos, tales como la falta de crecimiento y supresión adrenal (9). Aunque éste último efecto secundario ha sido identificado en un pequeño número de niños tratados mayoritariamente con altas dosis. La dosis del tratamiento con CGI requerida para provocar a un niño una situación de riesgo de insuficiencia suprarrenal clínica es desconocido, aun así se considera probable que se produzca en dosis ≥ 800 microgramos de BDP por día o equivalente. Se considera que con ajustes adecuados de dosificación de GCI los efectos adversos son compensados por su capacidad de disminución de necesidad de tratamiento esteroideo oral por exacerbaciones (10). En la guía SIGN por tanto, se recomienda la utilización de dosis mínima necesaria para mantener el control y la monitorización anual del crecimiento de la población infantil con asma.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X	

Conclusión:

Se decide realizar una actualización desde 2009 para identificar si se ha publicado nuevos estudios al respecto.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs
Período de búsqueda	Hasta 15/03/2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Adams NP, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones P. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children [Data only] Cochrane Database of Systematic Reviews [2007], Issue [4] (9) + Altintas DU, Karakoc GB, Can S, Yilmaz M, Kendirli SG. The effects of long term use of inhaled corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. Allergol Immunopathol 2005;33:204–9 (10) (Modificado: solo estudios realizados en niños) (10).

Comparación 1 y 2: Fluticasona (FP) VS Beclometasona (BDP) o budesonida (BUD) a dosis 1:2 por fármaco

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Fluticasona	Grupo Control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Comparación 3: FP versus BDP												
FEV_1 -(L) (seguimiento- 36-52 semanas)												
3[1]	ECA	Serio[2]	Seria[3]	No seria	No seria	Poco probable	274	289	-	DM 0,06 más (de 0,01 a 0,1 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
PEFR matutino (seguimiento-36-52 semanas)												
2[4]	ECA	Serio[5]	No seria	No seria	No seria	Serio [9]	326	333	-	DM 6,9 más (de 2,39 a 11,41 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
PEF clínico (seguimiento36-52 semanas)												
2[4]	ECA	Serio[5]	No seria	No seria	No seria	Serio [6]	305	321	-	DM 10,99 más (de 4,46 a 17,52 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Comparación 4: FP versus BUD												
FEV_1 (L) (seguimiento- 8 semanas)												
1[7]	ECA	no serio	No seria	No seria	Seria[8]	Serio [9]	98	83	-	DM 0,02 más (de 0,04 menos a 0,08 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
FEV_1 predicho (%)(seguimiento- 8 semanas)												
1[7]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[8]	Serio [9]	98	83	-	DM 1,00 más (de 2,92 menos a 4,92 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
PEFR matutino (seguimiento-8 semanas)												
1[7]	ECA	No serio	No seria	No seria	No seria	Serio [9]	119	110	-	DM 7 más (de 0,5 a 13,5 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
PEF clínico (seguimiento-8 semanas)												
1[7]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[8]	Serio [9]	109	102	-	DM 5 más (de 4,8 más a 14,8 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

[1] de Benedictis 2001, FLTB3013, Ahmadiafshar 2010 [2] OSA y aleatorizaciones no claras en dos estudios y un estudio abierto (sus datos no han sido incluidos en el subtotal de las estimación), [3] estimaciones inconsistentes entre los dos estudios metanalizados, heterogeneidad I2: 74% [4] de Benedictis 2001, FLTB3013 [5] OSA y aleatorización no claras [6] Pocos estudios pequeños y promovidos por la industria en su mayoría [7] Hoelkx 1996 [8] tamaño muestral pequeño que genera estimaciones que incluyen resultados favorables y desfavorables [9] solo un ECA promovido por los fabricantes en la industria farmacéutica.

Comparación 3 y 4: Fluticasona (FP) VS Beclometasona (BDP) o budesonida (BUD) a dosis 1:1 por fármaco

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Fluticasona	Grupo Control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Comparación 1: FP versus BDP												
FEV_1 -(L)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[2]	Serio [3]	190	193	-	DM 0,07 menos (de 0,17 menos a 0,03 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
FEV_1 – predicho (%)												
2[4]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[2]	Poco probable	201	205	-	DM 0,10 más (de 2,82 menos a 3,03 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Cambio medio en PEF matutino (seguimiento-hasta 6 semanas)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[2]	Serio [3]	185	195	-	DM 5 más (de 3,11 menos a 13,11 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
PEF clínico - (seguimiento-hasta 6 semanas)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[2]	Serio [3]	193	195	-	-	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Comparación 2: FP versus BUD												
FEV_1 (L)												
1[5]	ECA	No serio	No seria	No seria[6]	Seria[2]	Serio [3]	148	148	-	DM 0,08 más (de 0,03 menos a 0,19 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Cambio medio en PEF matutino (seguimiento-4- 6 semanas)												
2[7]	ECA	no serio	No seria	No seria [8]	Seria[2]	Serio [9]	253	256	-	DM 8,06 más (de 2,74 a 13,39 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
PEF clínico - (seguimiento-hasta 20 semanas)												
1[5]	ECA	no serio	no serio	No seria [6]	Seria[2]	Serio [2]	157	160	-	DM 16 más (de 1,09 menos a 33,09 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1] Gustafsson 1993, [2] Intervalos de confianza que incluye tanto resultado beneficiosos como desfavorables, [3]solo un ECA promovido por los fabricantes en la industria farmacéutica, [4] Gustafsson 1993, Rao 1999 , [5] Fergusson 1999, [6] dosis altas (FLU:400 y BDP:800 microgramos), [7] Fergusson 2006, Williams 1997, [8]un estudio a dosis bajas y el otro a altas dosis (FLU:200 vs. BDP:400 microgramos y FLU:400 vs. BDP:800 microgramos respectivamente) [9] promovidos por la industria farmacéutica

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Bibliografía: Bisgaard H, Damkjaer H, Nielsen MD, Andersen B, Andersen P, Foged N, Fuglsang G, et al, Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide, J Allergy Clin Immunol 1988;81:1088–95 (11).

Comparación 5: Beclometasona (BDP) VS Budesonida (BUD) a dosis 1:1

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Beclometasona	Grupo Control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Comparación 5: BDP versus BUD												
PEFR , (seguimiento- 3 meses)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[2]	Serio[3]	--	--	No estimable	No estimable[4]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Función adrenal (seguimiento- 3 meses)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[2]	Serio[3]	--	--	No estimable	No estimable[4]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1] Bisgaard 1998, [2] No aporta datos suficientes para el cálculo [3] solo un estudio [4] los resultados de función pulmonar y función adrenal general no mostraron diferencias entre los grupos según los autores.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Bibliografía: Kramer S, Rottier BL, Scholten RJPM, Boluyt N, Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children [Data only, When citing this record quote "Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1",] (12).

Comparación 6 y 7: Ciclesonida VS Fluticasona (FP) o budesonida (BUD) a dosis 1:2 por fármaco

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Ciclesonida	Grupo Control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Comparación 6: Ciclesonida versus FP												
Pacientes con exacerbaciones (seguimiento: 12 semanas)												
1[1]	ECA	Serio [2,3]	No seria	No seria	Seria[4]	Serio[3]	18/252 (7,1%)	5/250 (2%)	RR 3,57 (de 1,35 a 9,47)	51 más por 1000 (de 7 a 169 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Síntomas asmáticos (medido con escala: 0-4 cuanto menor mejor) (seguimiento: 12 semanas)												
1[1]	ECA	Serio[5]	No seria	No seria	No seria[6]	Serio[7]	242	240	-	DM 0,07 más (de 014 a 029 más)[8]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
FEV_1 (L) (seguimiento: 12 semanas)												
1[1]	ECA	Serio[5]	No seria	No seria	No seria	Serio[3]	249	250	-	DM 0,05 menos (de 0,11 menos a 0,01 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Numero de pacientes con e,a (seguimiento: 12 semanas)												
1[1]	ECA	Muy serios [2,3,5]	No seria	No seria	No seria	Serio[3]	117/252 (46,4%)	119/250 (47,6%)	RR 0,98 (de 0,81 a 1,17)	10 menos por 1000 (de 90 menos a 81 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Comparación 7 : Ciclesonida versus BUD												
Pacientes con exacerbaciones (seguimiento: 12 semanas)												
2[9]	ECA	No serio	No seria	Seria[10]	Seria[11]	Serio [7]	18/688 (2,6%)	4/336 (1,2%)	RR 2,2 (de 0,75 a 6,43)	14 más por 1000 (de 3 menos a 65 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Calidad de vida (medido con: PAQLQ (S) escala: 1-7 cuanto mayor mejor) (seguimiento: 12 semanas)												
2[9]	ECA	No serio	No seria	Seria[10]	No seria	Serio [7]	678	332	-	DM 0,00 menos (de 0,09 menos a 0,09 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Síntomas asmáticos (medido con escala: 0-4 cuanto menor mejor) (seguimiento: 12 semanas)												
2[9]	ECA	No serio	No seria	Seria[10]	No seria [6]	Serio [7]	-	-	-	-[5]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
FEV_1 (L) (seguimiento-12 semanas)												
2[9]	ECA	No serio	No seria	Seria[10]	No seria	Serio [7]	686	335	-	DM 0,02 menos (de 0,1 menos a 0,05 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1] Pedersen 2009, [2] El periodo de intervención de 12 semanas es demasiado corta para esperar ningún cambio importante en este resultado, [3] El estudio fue patrocinado por el fabricante y por lo menos uno de los autores fue trabajador de la empresa que patrocinadora, [4] bajo numero de eventos [5] Estudio sin el poder suficiente para un ensayo de no

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

inferioridad, [6] datos insuficientes [7] Ambos estudios fueron patrocinados por el fabricante y por lo menos uno de los autores de cada estudio fue trabajador de la empresa que patrocinadora, [8] 2 estudios utilizaron una escala de 5 puntos y 1 estudio no proporcionaron detalles cómo se midieron los síntomas del asma, Los datos no se pudieron combinar debido a la diversidad de escalas [9] Vermeulen 2007,von Berg 2007 [10] En un estudio, la dosis de budesonida (800 µg) y ciclesonida (400 µg) era mucho mayor que lo que se prescribe comúnmente en la práctica clínica, [11] Los intervalos de confianza de efecto estimado incluyen el no efecto y superan una reducción relativa de riesgo del 25%, [12] datos insuficientes que permitan metanalizar

Comparación 8: Ciclesonida VS Fluticasona (FP) a dosis 1:1

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Ciclesonida	Grupo Control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Comparación 8: Ciclesonida versus FP												
Pacientes con exacerbaciones (seguimiento: 12 semanas)												
2[1]	ECA	Serio [2]	No seria	No seria	Seria [3]	Serio [4]	12/496 (2,4%)	9/507 (1,8%)	RR 1,37 (0,58 a 3,21)	7 más por 1000 (de 7 menos a 39 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Síntomas asmáticos (medido con escala: 0-4 cuanto menor mejor) (seguimiento: 12 semanas)												
2[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	No seria[5]	Serio [4]	0/688 (0%)	0/336 (0%)0%	-[6]	-	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
FEV_1 (L) (seguimiento: 12 semanas)												
2[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	No seria	Serio [4]	493	507	-	DM 0,01 menos(de 0,4 menos a 0,02 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Numero de pacientes con e,a (seguimiento: 12 semanas)												
1[7]	ECA	Serio [2]	No seria	No seria	No seria	Serio [4]	101/242 (41,7%)	119/250 (47,6%)	RR 0,88 (0,72 a 1,07)	57 menos por 1000 (133 menos a 33 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Pedersen 2006, Pedersen 2009, [2] El período de intervención de 12 semanas es demasiado corta para esperar ningún cambio importante en este resultado, [3] Los intervalos de confianza de efecto estimado incluyen el no efecto y superan una reducción relativa de riesgo del 25%, [4] Ambos estudios fueron patrocinados por el fabricante y por lo menos uno de los autores de cada estudio fue trabajador de la empresa que patrocinadora [5] datos insuficientes [6] 2 estudios utilizaron una escala de 5 puntos y 1 estudio no proporciona detalles de cómo se midieron los síntomas asmáticos, Los datos no se pudieron combinar debido a la diversidad de escalas [7] Pedersen 2009 8 El estudio fue patrocinado por el fabricante y por lo menos uno de los autores del mismo fue trabajador de la empresa que patrocinadora.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Bibliografía: Yang D, Wang J, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y, Zhao J, Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis, Asian Pacific journal of allergy and immunology / launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand, 2013 Mar;31(1):26-35, Epub 2013/03/23 (13).

Comparación 9 y 10: Mometasona VS Fluticasona (FP) o budesonida (BUD) a dose 1:2 por fármaco

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Mometasona	Grupo Control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Comparación 9: Mometasona versus FP												
Efectos adversos debidos al tratamiento (seguimiento 12 semanas)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	Seria [2]	Seria [3]	Poco probable	36/182 (19,8%)	53/184 (28,8%)	RR 0,69 (de 0,47 a 0,99)	89 menos por 1000 (de 179 menos a 0 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Abandono por e,a (seguimiento 12 semanas)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	Seria [2]	Seria [3]	Poco probable	9/182 (4,9%)	8/184 (4,4%)	RR 1,14 (de 0,45 a 2,88)	6 más por 1000 (de 40 menos a 51 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Cambio en el FEV_1 (seguimiento 12 semanas)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	Seria [2]	No seria	Poco probable	182	184	-	DM 0,09 menos (de 0,2 menos a 0,02 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Cambio en PEFR a,m (seguimiento 12 semanas)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	Seria[1]	No seria	Poco probable	182	184	-	DM 17 menos (30,86 a 3,14 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Comparación 10 : Mometasona versus BUD												
Abandono por e,a (seguimiento 12 semanas)												
1[5]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	No seria	Poco probable	1/176 (0,57%)	7/181 (3,9%)	RR 0,15 (de 0,025 a 1,18)	33 menos por 1000 (de 60 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Cambio en el FEV_1 (seguimiento 12 semanas)												
1[5]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	No seria	Poco probable	176	181	-	DM 0,1 más (de 0,02 a 0,18 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Cambio en PEFR a,m (seguimiento 12 semanas)												
1[5]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	No seria	Poco probable	176	181	-	DM 13,09 más (de 1,46 menos a 27,64 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

[1] O'Connor 2001 [2] estudio realizado en adultos [3] pocos eventos [4] Corren 2003 [5] Bousquet 2000 [6] el IC incluye no beneficio clínico y beneficio,

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GPC de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Comparación 11, 12 y 13: Mometasona VS Fluticasona (FP) o Beclometasona (BDP) a dosis 1:1 por fármaco

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Mometasona	Grupo Control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Comparación 11: Mometasona versus FP												
Efectos adversos debidos al tratamiento (seguimiento 12 semanas)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	Seria [2]	Seria[3]	Poco probable	47/182 (25,8%)	53/184 (28,8%)	RR 0,90 (0,64 a 1,25)	29 menos por 1000 (de 121 menos a 60 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Abandono por e,a (seguimiento 12 semanas)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	Seria [2]	Seria[3]	Poco probable	6/182 (3,3%)	8/184 (4,3%)	RR 0,76 (0,27 a 2,14)	10 menos por 1000 (de 50 menos a 30 más	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Cambio en el FEV_1 (seguimiento 12 semanas)												
ECA	ECA	No serio	No seria	Seria [2]	No seria [4]	Poco probable	182	184	-	DM 0 más (0,11 menos a 0,11 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Cambio en PEFR a,m (seguimiento 12 semanas)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	Seria [2]	No seria [4]	Poco probable	182	184	-	DM 3 menos (18,3 menos a 12,3 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Comparación 12 : Mometasona versus BDP												
Efectos adversos debidos al tratamiento												
1[5]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[3]	Poco probable	18/70 (25,7%)	15/71 (21,1%)	RR 1,22 (0,67 a 2,22)	46 más por 1000 (de 91 menos a 190 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Abandono por e,a												
3[6]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[3]	Poco probable	5/201 (2,5%)	7/206 (1,8%)	RR 0,73 (0,24 a 2,27)	1 menos por 1000 (de 11 menos a 11 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Cambio en el FEV_1												
2[8]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	No seria	Poco probable	134	134	-	DM 0,18 más (0,08 a 0,29 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Cambio en PEFR a,m												
2[8]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[4]	Poco probable	134	134	-	DM 20,51 más (8,75 a 32,27 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Cambio en el uso de medicación de rescate (puff/día)												
2[8]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[4]	Poco probable	134	134	-	DM 0,41 más (de menos 0,24 a 1,06 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Comparación 13 : Mometasona versus BUD												
Efectos adversos debidos al tratamiento (seguimiento 8 semanas)												
1[9]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[3]	Poco probable	8/104 (7,7%)	8/104 (8,5%)	RR 0,91 (de 0,36 a 2,26)	8 menos por 1000 (de 80 menos a 70 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Abandono por e,a (seguimiento 8 semanas)												
1[9]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[3]	Poco probable	1/104 (0,96%)	2/106 (1,9%)	RR 0,51 (de 0,05 a 5,53)	9 menos por 1000 (de 40 menos a 20 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Cambio en el FEV_1 (seguimiento 8 semanas)												
1[9]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	No seria	Poco probable	104	106	-	DM 0,15 más (de 0,04 a 0,26 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Cambio en PEFR a,m												
1[9]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	No seria	Poco probable	104	106	-	DM 19,42 más (de 18,16 a 20,68 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Cambio en el uso de medicación de rescate (puff/día)												
1[9]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[4]	Poco probable	104	106	-	DM 0,70 más (de 0,06 a 1,34 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1] O'Connor 2001; [2] Estudios realizado en niños mayores de 12 años y adultos [3] pocos eventos [4] amplio IC [5] Bernstein 1999 [6] Bernstein 1999, Chevinsky 2001, Nathan 2001 [7] Estimaciones a ambas direcciones, [8] Chevinsky 2001, Nathan 2001 [9] Corren 2003

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

Para dar respuesta a la pregunta sobre selección de GCI en el tratamiento de niños asmáticos hemos considerado los estudios comparativos entre los diferentes GCI comercializados en España (budesonida, beclometasona, Fluticasona, mometasona y ciclesonida), no se han considerado estudios que evalúan la eficacia de GCI frente a placebo. En primer lugar se ha decidido utilizar evidencia procedente de estudios realizados en niños y en el caso de no disponer de los mismos, se ha utilizado la evidencia procedente de la población adulta, considerándola indirecta y de menor calidad.

En la búsqueda bibliográfica se han identificado dos informes de evaluación de tecnologías sanitarias de NICE, elaborados en 2007 y actualizados en 2012, que evalúan la efectividad comparada de los diferentes GCI en pacientes ≥ 12 años (14) y en niños menores de 12 años (15). También se ha identificado una RS del 2013 (12) que evalúa la eficacia y los efectos adversos de ciclesonida frente a otros GCI en niños asmáticos, así como otra RS del 2013 que incluye estudios que evalúan la eficacia de mometasona frente a otros GCI (13), aunque en este caso los estudios incluidos se realizaron en pacientes niños ≥ 15 años y adultos.

Siguiendo la base de la RS Cochrane del 2007 (9), incluido narrativamente en la actualización de los informes de ETS de la NICE (14, 15), se ha seleccionado y resumido la evidencia de estudios realizados solo en niños y se ha organizado por subgrupos de comparaciones. En el caso en el que no se disponga de ningún estudio para alguna comparación se ha resumido la evidencia procedente de estudios realizados en adultos.

La siguiente tabla resume las comparaciones evaluadas en los ECA incluidos en esta revisión:

Tabla 1- Número de ECAs con comparaciones de GCI cara a cara (dosis 1:2 / 1:1)

Intervención / Comparador	**Fluticasona**	**Beclometasona**	**Ciclesonida**	**Mometasona**
Fluticasona		---	3 ECAS (1 /2)	1 ECA (1 = 1)
Beclometasona	5 ECAS (2 /3)		---	3 ECAS (0 /3)
Budesonida	6 ECAS (5/1)	1 ECA (1/0)	2 ECAS (2 /0)	2 ECAS (1 /1)

En total se incluyen 23 ECAS que evalúan la eficacia de 13 diferentes comparaciones a dosis 1:2 y 11 a dosis 1:1. De entre los estudios incluidos solo 17 fueron realizados en niños. No se han identificado estudios realizados en niños que evalúen la eficacia de mometasona. En total se ha identificado 23 ECAs (Tabla 2) .

Tabla 2- Resumen de las comparaciones cara a cara y estudios incluidos

Dosis 1:2	Dosis 1:1
Fluticasona vs. Beclometasona (2 ECA) Gustafsson 1993 (16), Rao 1999 (17)	**Fluticasona vs. Beclometasona** (3 ECAs) de Benedictis 2001 (18), FLTB3013 (19), Ahmadiafshar 2010 (20)
Fluticasona vs. Budesonida (5 ECAs) Fergusson 1999 (21), Altintas 2005 (10), Kannistro 2002 (22), Fergusson 2006 (23), Williams 2001 (24)	**Fluticasona vs. Budesonida** (1 ECA) Hoelkx 1996 (25)
Beclometasona vs. Budesonida (1 ECA) *Bisgaard* 1998 (11)	
Ciclesonida vs. Fluticasona (1 ECA) Pedersen 2009 (26)	**Ciclesonida vs. Fluticasona** (2 ECA, 1duplicado) Pedersen 2006 (27), Pedersen 2009 (26)
Ciclesonida vs. Budesonida (2 ECsA) Vermeulen 2007 (28),von Berg 2007 (29)	
Mometasona vs. Fluticasona (1 ECA) O'Connor 2001 (30)	**Mometasona vs. Fluticasona** (1 ECA duplicado) O'Connor 2001(30)
	Mometasona vs. Beclometasona (3 ECAs) Bernstein 1999 (31), Chevinsky 2001 (32), Nathan 2001 (33)
Mometasona vs. Budesonida (1 ECA) Bousquet 2000 (34)	**Mometasona vs. Budesonida** (1 ECA) Corren 2003 (35)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

FLUTICASONA VS. BECLOMETASONA O BUDESONIDA

Los informes de ETS de la NICE (14, 15) resumen la evidencia de forma narrativa, y su actualización del 2012 incluye una RS Cochrane publicada en el 2007 (12). Dicha revisión compara la efectividad de tres GCI, comparando Fluticasona con beclometasona o budesonida en el tratamiento de adultos y niños con asma, donde se presentan los resultados meta-analizados de los estudios incluidos en el informe de ETS de NICE y algún otro ECA.

La RS (12) presenta datos del análisis de subgrupos por edades, por lo que hemos podido utilizar los datos de resultados independientes para los niños. En dichos estudios la efectividad relativa a dosis 1:2 y 1:1 se ha valorado sobre resultados de función pulmonar (FEV_1, PEF, PEF%), no obteniéndose resultados sobre exacerbaciones, síntomas o eventos adversos, resultados priorizados para esta evaluación. En la actualización de los informes en el 2012 también se menciona 2 nuevos (10, 20) estudios no incluidos en las revisiones previas.

Comparación 1 y 3: (FP) vs. Beclometasona (BDP)

Dos ECAs (16, 17) compararon la eficacia y la seguridad de FP frente a BDP en población infantil, a dosis 1:2 (FP: 200 µg/día vs. BDP: 400 µg/día) y otros tres estudios (18-20) a dosis 1:1 (FP: 400 µg/día vs. BDP: 400 µg/día),

Los estudios a *dosis 1:2* diferían en su tamaño muestral (398 vs. 23) y en la población de pacientes. En uno (17) se incluían pacientes no tratados previamente con GCI y el otro ECA (16) incluía pacientes tratados previamente y con un mal control. Los resultados sobre la **función pulmonar** no se muestran diferencias estadísticamente significativas, y respecto a los **síntomas, uso de medicación de rescate, exacerbaciones y eventos adversos** no fueron recuperables. Se trata de estudios con un tamaño muestral pequeño y uno de ellos promovido por la industria, por lo que se considera que los resultados son de calidad baja.

Calidad baja

En los estudios a *dosis 1:1*, se compararon dosis de 400 µg/día de ambos fármacos. Uno de los tres estudios ha identificado en las búsquedas realizadas para esta revisión, se trata de un pequeño estudio abierto (N=50 niños) del 2010 (20) en el que la efectividad se evalúa mediante mediciones de FP durante 3 meses, que no se ha podido incluir en la estimación global del efecto, En ambos grupos de este estudio se observaron mejoras estadísticamente significativas en las **mediciones de función pulmonar** a lo largo de los 3 meses. Se observó además una diferencia estadísticamente significativa en la mejora de **FEV_1** (P < 0,005) y **FEV_1/FVC, FEF_{25-75}** (P < 0,005) a favor del grupo con Fluticasona. La mejora de los **síntomas nocturnos** al primer mes y al segundo los **diurnos**, también mostraron diferencias significativas respecto al tratamiento con beclometasona.

En los datos metanalizados de los otros dos estudios (18, 19) los a resultados sobre **función pulmonar** muestran diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con FP, con mejores resultados de **FEV_1 y PEFR matutino**. Se trata de estudios con un tamaño muestral relativamente pequeño, en algún caso promovido por la industria farmacéutica, y por lo general con OSA y aleatorizaciones no muy claras; por ello se considera que los resultados son de baja calidad.

Calidad baja

Comparación 2 y 4: Fluticasona (FP) vs. Budesonida (BUD)

Cinco estudios (10, 21-24) compararon la eficacia y la seguridad de FP frente a BUD en población infantil a dosis 1:2 (2 estudios a FP: 200 µg/día vs. BUD: 400 µg/día, y otros tres estudios a FP:400 µg/día vs. BUD: 800 µg/día), un único estudio (25) a dosis 1:1 (FP: 400 µg/día vs. BUD: 400 µg/día).

Los estudios a dosis 1:2 (10, 21-24) diferían en la dosificación utilizada. En relación a resultados sobre **función pulmonar** solo se observan diferencias estadísticamente significativas en **el cambio de PEFR**

Calidad

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

matutino a favor del grupo tratado con FP, Resultados de **FEV_1 y PEF clínico** fueron similares en ambos grupos. Se trata de estudios en algún caso promovido por la industria farmacéutica, uno de ellos abierto y por lo general con OSA y aleatorizaciones no muy claras; por ello se considera que los resultados son de calidad baja.	**baja**
El estudio (25) a dosis 1:1 también muestra resultados similares de **función pulmonar** en ambos grupos y una diferenta significativa a favor de FP solo observado en resultados de **PEF matutino**. Se trata de un estudio mediano bien realizado, con resultados con intervalos de confianza amplios y promovido por la industria por eso se considera que los resultados son de calidad baja.	**Calidad baja**
En resumen se considera que estos estudios no parecen apoyar la superioridad de ninguno de estos fármacos frente al otro. A pesar de que FP muestra mejores resultados pulmonares a dosis 1:1 no se han demostrado mejorías en resultados clínicamente relevantes, por tanto, podrían considerarse clínicamente equivalentes.	
BECLOMETASONA VS: BUDESONIDA **Comparación 5: Beclometasona (BDP) vs. Budesonida (BUD)** Un pequeño ECA (11) multicéntrico (n=41) realizado en niños asmáticos evalúa la eficacia del tratamiento con incremento de dosis de BDP (200, 400 y 800 microgramos/día) en relación al tratamiento a dosis estables de BUD (400 microgramos/día). Los dos tercios de la duración del tratamiento se realizó a bajas dosis, por lo que la comparación de lo dos fármacos a lo largo de los tres meses de estudio se considera a dosis 1:1.	
La función adrenal mostró un deterioro significativo con el tratamiento de incremento de dosis de BDP, pero el efecto global sobre la **función adrenal** no difirió significativamente entre los dos grupos de tratamiento. Los resultados de función **pulmonar (PEFR), uso de medicación de rescate y seguridad** fueron similares según los autores. Los datos aportados en el estudio son difíciles de interpretar por lo que no se han podido realizar las estimaciones oportunas, Se considera que la evidencia procedente de este ECA es de muy baja calidad de evidencia para los resultados de nuestro interés, por sus limitaciones de diseño (aleatorización no clara, OSA desconocido, análisis por protocolo) pequeño tamaño muestral e imprecisión de resultados.	**Calidad baja**
En resumen existe una muy limitada evidencia con estudios que incluyen a población menor de 12 años y no hay evidencia con menores de cinco años. La calidad metodológica de los ECA incluidos varió y hubo variabilidad en la forma en que se midieron y se reportaron los resultados, En general hubo pocas diferencias estadísticamente significativas entre los tres GCI (FP, BDP y BUD) cuando se evaluó por pares.	
CICLESONIDA vs. FLUTICASONA O BUDESONIDA En relación a la efectividad comparada de ciclesonida, la RS publicada en 2013 (12) incluye seis estudios que comparaban el tratamiento de ciclesonida con budesonida o Fluticasona durante 3 meses en 3,256 niños (de cuatro a 17 años) con asma crónica. Todos los estudios incluidos en esta revisión (12) fueron diseñados como ensayos de no inferioridad. Los pacientes incluidos en los estudios publicados tenían entre cuatro y 15 años y diagnosticados con asma moderada a severa crónica, con un FEV_1 relativamente pobre como requisito al inicio del estudio, en la mayoría de los estudios incluidos. Se usaron diferentes sistemas de administración y dosificaciones diferentes, tanto de ciclesonida como de los otros GCI comparadores (ciclesonida de 80 a 320 µg, budesonida 400 a 800 µg, y Fluticasona de 88 a 176 µg), aunque las dosis de partida en los estudios estaban dentro de los rangos aceptados para	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

los niños con asma de distinta gravedad.

Comparaciones 6 y 8: Ciclesonida (CLI) versus Fluticasona (FP)

Uno de los estudios (n=502) (26) que evaluó ciclesonida frente a Fluticasona, a dosis 1:2, muestra que los niños tratados con ciclesonida presentaron más **exacerbaciones** que los tratados con Fluticasona RR 3,57 IC95% (1,35 a 9,47), sin observarse diferencias en los **efectos adversos** y los **síntomas**. La calidad de la evidencia de los resultados se considera baja o muy baja, debido a bajo tamaño muestral, resultados imprecisos y patrocinado por la industria.

Calidad muy baja

Calidad baja

El tratamiento de ciclesonida frente a Fluticasona (a dosis 1:1) se ha evaluado en dos ECAS (n=1.048) (26, 27) y no se han mostrado diferencias relevantes en resultados de **exacerbaciones**, **síntomas asmáticos** y **efectos adversos.** Las estimaciones son de muy baja a baja calidad debido a la evidencia indirecta procedente de utilización de dosis mayores a las habituales en la práctica clínica, estimaciones imprecisas por bajo número de eventos y pocos estudios que fueron además patrocinados por la industria.

Calidad muy baja

Calidad Moderada-baja

Comparación 7: Ciclesonida (CLI) versus Budesonida (BUD)

El tratamiento de ciclesonida frente a budesonida (a dosis 1:2) en dos ECAS (n=1.024) (28, 29) no han mostrado diferencias relevantes en **exacerbaciones**, **síntomas asmáticos** y **calidad de vida**. Las estimaciones son de muy baja a baja calidad debido a la evidencia indirecta procedente de utilización de dosis mayores a las habituales en la práctica clínica, estimaciones imprecisas por bajo número de eventos y pocos estudios que fueron además patrocinados por la industria.

Calidad muy baja-baja-baja

No se dispone de evidencia de la efectividad comparada de ciclesonida frente a beclometasona en niños asmáticos.

En resumen, no se ha podido demostrar ni rechazar un efecto relativo beneficioso sobre los síntomas asmáticos, exacerbaciones y efectos secundarios. Ciclesonida no se muestra inferior en comparación con budesonida o Fluticasona en términos de función pulmonar. Por tanto, los resultados sobre la eficacia y seguridad relativa de la ciclesonida en comparación con otros budesonida o Fluticasona no son concluyentes, ya que en general se encontraron relativamente pocos estudios, se compararon diferentes inhaladores y el tiempo de tratamiento y de seguimiento (12 semanas) de los estudios fue demasiado corto para la evaluación de los resultados clave como número de exacerbaciones y retraso del crecimiento.

MOMETASONA vs. FLUTICASONA O BECLOMETASONA O BUDESONIDA

En la revisión de la bibliografía se ha identificado el único estudio realizado en niños entre 4 y 11 años de edad (36). Se trata de un ensayo abierto y financiado por los productores de mometasona, que evaluaba la seguridad a largo plazo (52 semanas) de dos dosificaciones diferentes de mometasona inhalada (100µg/dos veces al día y 200µg/día) en niños con asma leve a moderada frente a beclometasona (168 µg/día). Sin embargo los datos aportados en la publicación no han sido suficientes para extraer las estimaciones de efecto. Por ello, se ha optado por describir este estudio solo narrativamente y sintetizar la evidencia procedente de ensayos realizados en niños mayores y adultos en su mayoría.

Los ensayos sintetizados realizados en adultos y seleccionados para responder a esta pregunta, proceden del informe de ETS de la NICE (14) actualizada en 2012 y de la RS de 2013 (13) que evalúa la eficacia y seguridad de mometasona en relación a cualquier GCIs con dosis diarias equipolentes, en pacientes con asma moderada a severa con tratamiento previo de GCI.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Para mantener la consistencia en la síntesis de la evidencia se ha procedido a seguir el esquema de presentar los resultados por subgrupos de comparación, por eso no se han utilizado los resultados agrupados presentados en la revisión del 2013, si no que se han extraído los resultados de los estudios individuales para organizar la evidencia por subgrupos de fármacos comparadores.

Comparaciones 9 y 11: Mometasona (MF) vs. Fluticasona (FP)

Un ECAs (30) paralelo multicéntrico, publicado en 2001 y que incluía 733 pacientes comparó la eficacia y la seguridad de mometasona frente a Fluticasona. El estudio contenía cuatro brazos de tratamiento en los que se compararon 3 dosis diferentes de mometasona (200, 400 y 800 µg/día) con una dosis estable de FP (500 µg/día) Hemos resumido los comparaciones obtenidos en las dosificaciones bajas (MF 200 µg/día y 400 µg/día, 1:2 y 1:1; respectivamente).

A dosis 1:2 (MF 200 µg/día vs. FP 500 µg/día), en el grupo de mometasona se observaron menos **efectos adversos debidos al tratamiento** (20%) que en grupo de Fluticasona (29%), sin observarse diferencias estadísticamente claras aunque tiene su relevancia clínica, Los **abandonos debidos al tratamiento** fueron similares en ambos grupos**.** En relación a resultados de función pulmonar a pesar de no observarse diferencias significativas en el **cambio del FEV_1 matutino**, el **cambio en el PEFR matutino** fue significativamente mayor, y por tanto mejor, en el grupo de Fluticasona.

Calidad baja
Calidad baja
Calidad moderada

A dosis 1:1 (MF 400 µg/día vs. FP 500 µg/día), los grupos de tratamiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de ningún fármaco. Los **efectos adversos y abandonos debidos al tratamiento**, **cambio del FEV_1 matutino** y el **cambio en el PEFR matutino** fueron similares para ambos grupos.

Calidad baja
Calidad moderada

Los datos proceden de un estudio paralelo bien diseñado (30) y ejecutado, aunque con una OSA no clara, que incluye pacientes >12 años con mayoría de adultos, por lo que se considera que la evidencia es indirecta, no probada en población pediátrica. Además, el bajo número de eventos sobre ciertos resultados, acarrea resultados imprecisos. Por todo ello se considera una baja calidad de evidencia de los resultados críticos de nuestro interés.

Comparaciones 12: Mometasona (MF) vs. Beclometasona (BDP)

El estudio prospectivo abierto multicéntrico, el único realizado en niños (36) pretendía evaluar la seguridad de utilización de mometasona e incluía a 233 pacientes de 4 a 11 años de edad con diagnostico de asma persistente de al menos 6 meses de duración. En este estudio que solo se presenta narrativamente y no ha sido sintetizada en las tablas de evidencia por falta de datos, los pacientes fueron aleatorizados a tres brazos de tratamiento mometasona 100µg/dos veces al día, mometasona 200µg/día (el doble de dosificación de la aprobada por la FDA) o beclometasona 168 µg/ dos veces al día, durante un periodo de 52 semanas. Los resultadoS de seguridad evaluados en el niño fueron, eventos adversos, signos vitales, examen físico y pruebas de laboratorio.

En resumen, de mometasona y beclometasona la incidencia de efectos adversos fue similar en los 3 grupos de tratamiento de niños. El **evento adverso** más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, 47% -49% de los pacientes con tratamiento de mometasona y el 51% de los pacientes tratados con beclometasona. La mayoría de los eventos adversos se consideraron no relacionados con el fármaco del estudio, Los eventos más frecuentes fueron dolor de cabeza (MF- 200µg: 8%; MF- 100 µg dos veces al día: el 4%; beclometasona -MDI 168 µg dos veces al día: 2%) y la candidiasis oral (4% en cada tratamiento grupo). No hubo cambios clínicamente relevantes en las pruebas de laboratorio, como el cortisol plasmático, signos vitales o los exámenes físicos se observaron en ningún grupo de tratamiento. Y **el tiempo para la primera exacerbación** asmáticas fue similar en los tres brazos de estudio (31, 35 y 17 semanas p=0,370). Por tanto, se considera que la mometasona es bien tolerada por la población infantil y que muestra un perfil de seguridad similar a la beclometasona.

Calidad muy baja

Calidad muy baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Se considera que los resultados son de baja a muy baja calidad debido al pequeño tamaño muestral en cada brazo de tratamiento y bajo número de eventos que hacen que las estimaciones sean imprecisas. Además, se sugiere la existencia riesgo de sesgo por utilización de dosis no recomendadas y el hecho de que el estudio haya sido patrocinado por los fabricantes del fármaco en estudio.	
Los estudios resumidos en las tablas de evidencia y realizados en adultos fueron tres pequeños ECAs (31-33) publicados en 1999 y 2001 (n=416) que evaluaron la efectividad de mometasona frente a beclometasona a dosis 1:1 (400 µg/día vs. BDP 336 µg/día). En relación a resultados de función pulmonar el grupo tratado con mometasona se observo un mayor **cambio en el FEV_1 y PEFR matutino,** que en el grupo de beclometasona. Los resultados sobre **efectos adversos y abandonos debidos al tratamiento** fueron sin embargo, similares en ambos grupos. Se considera una calidad baja de los resultados más críticos debido a que los datos proceden de estudios realizados en población adulta y no pediátrica, con bajo número de pacientes y número de eventos que derivan en estimaciones imprecisas con amplios intervalos de confianza.	**Calidad moderada y baja**
Comparación 10 y 13: Mometasona (MF) vs. Budesonida (BUD) Dos ECA (34, 35) multicéntricos realizados en niños mayores de doce años y adultos. El ECA publicado en el 2000 (34) evalúa la efectividad comparada de diferentes dosis de mometasona (200, 400 y 800 µg/día) frente a dosis altas mantenidas de budesonida (800 µg/día). Los datos derivados de la comparación mometasona 400 µg/día vs. Budesonida 800 µg/día, se han resumido como valoración de la efectividad de mometasona a dosis 1:2.	
Se observa que en el grupo tratado con mometasona hubo un menor número **de abandonos debidos al tratamiento** que en el grupo tratado con budesonida, y además el **cambio en el FEV_1** también fue significativamente algo mejor. Las estimaciones proceden de un estudio realizado en adultos, con pequeño tamaño muestral y a veces bajo número de eventos con estimaciones imprecisas por lo que se considera una moderada calidad de la evidencia.	**Calidad moderada**
El ECA publicado en el 2003 (35), compara la efectividad relativa de mometasona (400 µg/día) frente a budesonida (400 µg/día) o placebo. Los resultados de la comparación a dosis 1:1, no muestran diferencias estadísticamente significativas en los resultados sobre número de pacientes con **efectos adversos y abandonos debidos al tratamiento**. Sin embargo, los resultados sobre **cambio en la necesidad de medicación de rescate** muestra una ligera mejoría significativa frente al tratamiento con budesonida, así como resultados de función pulmonar en el **cambio matutino de FEV_1 y PEFR** a favor del grupo tratado con mometasona.	**Calidad baja** **Calidad moderada**
En resumen, la evidencia indirecta procedente de estudios realizados en niños mayores de 12 años y adultos, muestra que mometasona podría proporcionar unos peores resultados de función pulmonar en comparación con fluticasona (a dosis 1:2) y mejores resultados en comparación con beclometasona (a dosis 1:1) y budesonida (a dosis 1:2 y 1:1). Por otro lado, en relación a resultados más críticos, se ha observado que mometasona podría ser más segura, por su menor tasa de efectos adversos, que la Fluticasona (a dosis 1:2) y que la budesonida (a dosis 1:2), por su menor tasa de abandonos debidos al tratamiento y menor necesidad de medicación de rescate.	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 12 : ¿Cuál es la efectividad de los diferentes GCI para el tratamiento de mantenimiento de niños con asma?

Población: *Pacientes pediátricos con asma*
Intervención*: GCI: Budesonida, beclometasona, fluticasona, mometasona, ciclesonida*
Comparación*: GCI: Budesonida, beclometasona, fluticasona, mometasona, ciclesonida*
Perspectiva: *clínica*

C-1: Fluticasona vs. Beclometasona (1:2)
C-2: Fluticasona vs. Budesonida (1:2)
C-3: Fluticasona vs. Beclometasona (1:1)
C-4: Fluticasona vs. Budesonida (1:1)
C-5: Beclometasona vs. Budesonida (1:1)
C-6: Ciclesonida vs. Fluticasona (1:2)
C-7: Ciclesonida Vs. Budesonida (1:2)
C-8: Ciclesonida vs. Fluticasona (1:1)
C-9: Mometasona vs. Fluticasona (1:2)
C-10: Mometasona vs. Budesonida (1:2)
C-11: Mometasona vs. Fluticasona (1:1)
C-12:Mometasonavs.Beclometasona (1:1)
C-13: Mometasona vs. Budesonida (1:1)

Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?			

C1	Muy Baja
C2	Baja
C3	Baja
C4	Baja
C5	Baja
C6	Muy Baja
C7	Muy Baja
C8	Muy Baja
C9	Baja
C10	Baja
C11	Baja
C12	Baja
C13	Baja

	Calidad						
Desenlaces:	*C1*	*C2*	*C3*	*C4*	*C5*	*C6*	-
1, Pacientes con exacerbaciones						Muy Baja	-
2, Calidad de vida							-
3, Sintomas asmáticos						Baja	-
4, FEV_1 (L)	Baja	Baja	Baja	Baja		Baja	-
5, , Cambio medio en el PEFR matutino	Baja	Baja	Baja	Muy Baja	Muy Baja		-
6, Numero de pacientes con e,a,						Muy Baja	-
7, Abandonos por efectos adversos							-
Desenlaces:	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
1, Pacientes con exacerbaciones	Muy Baja	Muy Baja		Muy Baja			
2, Calidad de vida	Baja						
3, Sintomas asmáticos	Baja	Moderada	Muy Baja				
4, FEV_1 (L)	Baja	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
5, , Cambio medio en el PEFR matutino			Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Baja
6, Numero de pacientes con e,a,		Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja
7, Abandonos por efectos adversos			Baja	Baja	Baja	Baja	Moderada
8, cambio en el uso de medicacion de rescate						Baja	Baja

Transcurrido más de 5 años desde su publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

BENEFICIOS Y RIESGOS

¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?

C1 C2 C3 C4 C5	Los beneficios y riesgos/ están equilibrados
C6	Los riesgos/ inconvenientes superan ligeram los beneficios
C7 C8	Los beneficios y riesgos/ están equilibrados
C9 C10	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes
C11 C12	Los beneficios y riesgos/ están equilibrados
C13	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes

	Magnitud del efecto						
Desenlaces:	*C1*	*C2*	*C3*	*C4*	*C5*	*C6*	-
1, Pacientes con exacerbaciones				Sin efecto		Riesgos/incon importantes/Mo destos	-
2, Calidad de vida							-
3, Sintomas asmáticos						Pocos riesgos/ inconv	-
4, FEV_1 (L)	Sin efecto	Sin efecto	Poco beneficio	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto	-
5, , Cambio medio en el PEFR matutino	Sin efecto	Poco beneficio	Poco beneficio	Poco beneficio	Sin efecto		-
6, Numero de pacientes con e,a,					Sin efecto		-
7, Abandonos por efectos adversos							-
Desenlaces:	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
1, Pacientes con exacerbaciones	Sin efecto	Sin efecto					
2, Calidad de vida	Sin efecto						
3, Sintomas asmáticos	Sin efecto						
4, FEV_1 (L)		Sin efecto	Sin efecto	Poco beneficio	Sin efecto	Poco beneficio	Poco beneficio
5, , Cambio medio en el PEFR matutino			Pocos riesgos/ inconv	Sin efecto	Sin efecto	Poco beneficio	Poco beneficio
6, Numero de pacientes con e,a,		Sin efecto	Poco beneficio		Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
7, Abandonos por efectos adversos			Sin efecto	Poco beneficio	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
8, Cambio en el uso de medicacion de rescate						Sin efecto	Poco beneficio

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES

¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?

Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces

Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes	Parcialmente de acuerdo
Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo

La gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difería sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes. (ejercicio Grade: clínicos vs. Pacientes) Ciclesonida y mometasona tienen la ventaja de admnistrarse una vez al día, mientras que budesonida y fluticasona

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

					dos veces diariamente, esto podría incrementar el cumplimiento terapéutico
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes están en el límite en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente desacuerdo Parcialmente desacuerdo	los fármacos más nuevo s en general son más caros . Ver tablas de coste tratamiento día más abajo. CTD de menor a mayor: beclometasona < budesonida<Fluticasona< mometasona < ciclesonida

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
C-1: Fluticasona vs. Beclometasona (1:2)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C-2: Fluticasona vs. Budesonida (1:2)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C-3: Fluticasona vs. Beclometasona (1:1)	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C-4: Fluticasona vs. Budesonida (1:1)	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C-5: Beclometasona vs. Budesonida (1:1)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C-6: Ciclesonida vs. Fluticasona (1:2)	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C-7: Ciclesonida Vs. Budesonida (1:2)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C-8: Ciclesonida vs. Fluticasona (1:1)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C-9: Mometasona vs. Fluticasona (1:2)	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C-10: Mometasona vs. Budesonida (1:2)	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C-11: Mometasona vs. Fluticasona (1:1)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C-12: Mometasona vs. Beclometasona (1:1)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C-13: Mometasona vs. Budesonida (1:1)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendación:	
C-1: Fluticasona vs. Beclometasona (1:2) C-3: Fluticasona vs. Beclometasona (1:1)	**Se sugiere considerar la opción**
C-2: Fluticasona vs. Budesonida (1:2) C-4: Fluticasona vs. Budesonida (1:1)	**Se sugiere considerar la opción**
C-5: Beclometasona vs. Budesonida (1:1)	**Se sugiere considerar la opción**
C-6: Ciclesonida vs. Fluticasona (1:2) C-8: Ciclesonida vs. Fluticasona (1:1)	**Se sugiere no considerar la opción**
C-7: Ciclesonida Vs. Budesonida (1:2)	**Se sugiere no considerar la opción**
C-9: Mometasona vs. Fluticasona (1:2) C-11: Mometasona vs. Fluticasona (1:1)	**Se sugiere no considerar la opción**
C-12: Mometasona vs. Beclometasona (1:1)	**Se sugiere no considerar la opción**
C-10: Mometasona vs. Budesonida (1:2 C-13: Mometasona vs. Budesonida (1:1))	**Se sugiere no considerar la opción**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Redacción de la recomendación:

Se sugiere considerar el glucocortioide inhalado más adecuado en función de la edad, el coste, el tipo de dispositivo de inhalación y las preferencias de los niños con asma y/o sus cuidadores. Mometasona y ciclesonida son fármacos no indicados en niños menores de 12 años, por lo que no se puede recomendar su utilización en dicha población.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Existe una muy limitada evidencia con estudios que incluyen a población menor de 12 años y no hay evidencia con menores de cinco años:

La calidad metodológica de los ECA que evalúan la Fluticasona frente a beclometasona o budesonida varió y hubo variabilidad en la forma en que se midieron y se reportaron los resultados, No se dispone de evidencia sobre resultados importantes para pacientes y en relación a desenlaces de función pulmonar, en general hubo pocas diferencias significativas entre los tres GCI (FP, BDP y BUD) cuando se evaluó por pares,

En relación a la eficacia de ciclesonida no se ha podido demostrar ni rechazar un efecto relativo beneficioso sobre los síntomas asmáticos, exacerbaciones y efectos secundarios, ciclesonida no se muestra inferior en comparación con budesonida o Fluticasona en términos de función pulmonar, Por tanto, los resultados no son concluyentes, ya que en general se encontraron relativamente pocos estudios, se compararon diferentes inhaladores y el tiempo de tratamiento y de seguimiento (12 semanas) de los estudios fue demasiado corto para la evaluación de los resultados clave como número de exacerbaciones y retraso del crecimiento,

En cuanto a mometasona cabe destacar que solo se dispone de evidencia indirecta procedente de estudios realizados en niños mayores de 12 años y adultos, donde en uno de los ECAs se observa que mometasona podría ser más segura, por su menor tasa de efectos adversos que la Fluticasona (a dosis 1:2) y que la budesonida (a dosis 1:2) por su menor tasa de abandonos debidos al tratamiento, En relación a desenlaces de función pulmonar podría proporcionar unos peores resultados en comparación con Fluticasona (a dosis 1:2) y mejores resultados en comparación con beclometasona (a dosis 1:1) y budesonida (a dosis 1:2 y 1:1), también parece ser algo beneficioso con menor necesidad de tratamiento de rescate que con budesonida (a dosis 1:1), Sin embargo, son necesarios estudios que puedan confirmar estos resultados en población adulta y pediátrica con más datos acerca de variables de resultado importantes para los pacientes,

La confianza en la estimación de la importancia de los desenlaces para los pacientes se fundamenta en el ejercicio de gradación realizado con los pacientes y en la opinión de los clínicos, por lo que se considera una probable incertidumbre y variabilidad en la opinión de la población sobre los mismos.

A pesar de no haberse realizado una evaluación económica se sabe que la ciclesonida como fármaco más nuevo es más caro que budesonida y Fluticasona, Además, su utilización en niños pequeños no ha demostrado mejoras que disminuirían la utilización de los recursos, por ello se considera que los costes de este fármaco son altos en relación a los beneficios,

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Consideraciones para la implementación:

Ciclesonida y mometasona son fármacos no indicados en niños menores de 12 años por lo que no se puede recomendar su utilización para dicha población,

Factibilidad:

Evaluación y prioridades de investigación:

Se requieren nuevos ensayos realizado en niños que recojan resultados a largo plazo, para poder definir el perfil de seguridad de cada uno de los GCI,

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1 steroid*,mp, 2 Steroids/ 3 glucocorticoid*,mp, 4 Glucocorticoids/ 5 Adrenal Cortex Hormones/ 6 corticosteroid*,mp, 7 Beclomethasone/ or beclomethason*,mp, 8 Budesonide/ or budesonid*,mp, 9 mometason*,mp, 10 fluticason*,mp, 11 Triamcinolone/ or triamcinolone*,mp, 12 flunisolid*,mp, 13 Becotide*,mp, 14 Ciclesonid*,mp, 15 Pulmicort*,mp, 16 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 17 Asthma,mp, or Asthma/ 18 Pediatrics/ 19 Pediatric*,mp, 20 child*,mp, 21 infant*,mp, or Infant/ 22 18 or 19 or 20 or 21 23 16 and 17 24 22 and 23 25 limit 24 to yr="2009 -Current" 26 limit 52 to "reviews (maximizes specificity)" 27 limit 52 to "therapy (maximizes specificity)"	2009 - 2013
EMBASE (a través de Ovid)	1 steroid*,mp, 2 Steroids/ 3 glucocorticoid*,mp, 4 Glucocorticoids/ 5 Adrenal Cortex Hormones/ 6 corticosteroid*,mp, 7 Beclomethasone/ or beclomethason*,mp, 8 Budesonide/ or budesonid*,mp 9 mometason*,mp, 10 fluticason*,mp, 11 Triamcinolone/ or triamcinolone*,mp, 12 flunisolid*,mp, 13 Becotide*,mp, 14 Ciclesonid*,mp, 15 Pulmicort*,mp, 16 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 17 Asthma,mp, or Asthma/ 18 Pediatrics/ 19 Pediatric*,mp, 20 child*,mp, 21 infant*,mp, or Infant/ 22 18 or 19 or 20 or 21 23 16 and 17 24 22 and 23 25 limit 24 to yr="2009 -Current" 26 limit 25 to "reviews (maximizes specificity)" (27 limit 25 to "therapy (maximizes specificity)" 28 limit 27 to embase (29 limit 26 to embase	2009 - 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

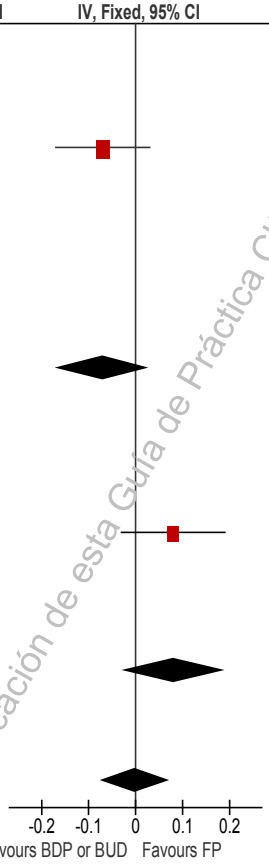
Anexo II. Forest Plot.

RESULTADOS DE EFICACIA,

FP vs BDP or BUD, estudios de grupos paralelos: dosis 1:2 por fármaco

FEV_1 (L)

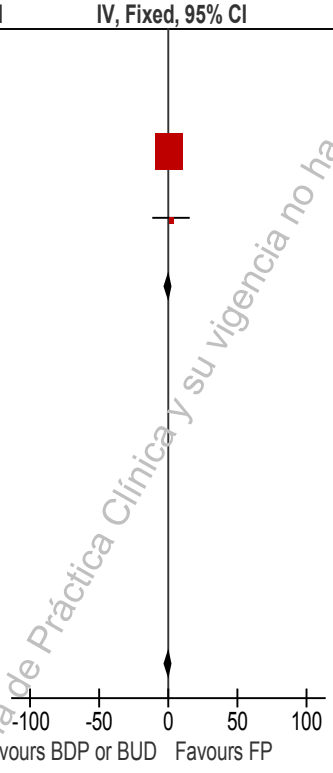
Study or Subgroup	Litres	SE	FP Total	BDP or BUD Total	Weight	Litres IV, Fixed, 95% CI
3.1.1 BDP						
Barnes 1993	0.06	0.0663	68	68		Not estimable
Dahl 1993	-0.01	0.0433	124	119		Not estimable
Egan 1999	-0.54	0.408	15	9		Not estimable
Gustafsson 1993	-0.07	0.051	190	193	54.8%	-0.07 [-0.17, 0.03]
Ige 2002	0.96	0.168	10	10		Not estimable
Leblanc 1994	0.04	0.043	123	132		Not estimable
Lorentzen 1996	-0.01	0.066	159	54		Not estimable
Lundback 1993	0.09	0.081	176	182		Not estimable
Szefler 2002	0.12	0.26	13	12		Not estimable
Wolfe 2000 ICS	-0.13	0.1479	65	72		Not estimable
Wolfe 2000 SABA	0.06	0.1326	73	76		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**190**	**193**	**54.8%**	**-0.07 [-0.17, 0.03]**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.37 (P = 0.17)						
3.1.2 BUD						
Backman 2001	-0.02	0.1122	135	138		Not estimable
Ferguson 1999	0.08	0.0561	148	148	45.2%	0.08 [-0.03, 0.19]
Langdon 1994b	-0.03	0.128	81	76		Not estimable
Parakh 2004	0.25	0.4	11	10		Not estimable
Ringdal 1996	0.11	0.067	256	262		Not estimable
Steinmetz 1997	0.16	0.0816	223	209		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**148**	**148**	**45.2%**	**0.08 [-0.03, 0.19]**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)						
Total (95% CI)			**338**	**341**	**100.0%**	**-0.00 [-0.08, 0.07]**
Heterogeneity: Chi² = 3.91, df = 1 (P = 0.05); I² = 74%						
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.96)						
Test for subgroup differences: Chi² = 3.91, df = 1 (P = 0.05), I² = 74.5%						



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

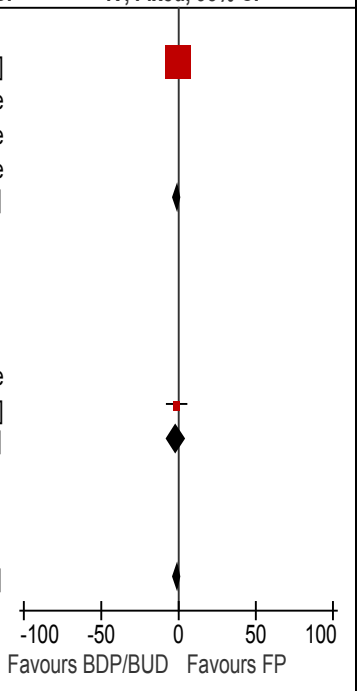
FEV_1 predicho

Study or Subgroup	%	SE	FP Total	BDP ro BUD Total	Weight	% IV, Fixed, 95% CI
3.3.1 BDP						
Barnes 1993	2	2.041	68	68		Not estimable
Dahl 1993	-2.8	3.09	124	119		Not estimable
Gustafsson 1993	0	1.531	190	193	94.8%	0.00 [-3.00, 3.00]
Leblanc 1994	1	1.28	123	132		Not estimable
Rao 1999	2	6.567	15	8	5.2%	2.00 [-10.87, 14.87]
Wolfe 2000 SABA	0.79	2.1428	73	76		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**205**	**201**	**100.0%**	**0.10 [-2.82, 3.03]**
Heterogeneity: Chi² = 0.09, df = 1 (P = 0.77); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.94)						
3.3.2 BUD						
Altintas 2005	0	0	0	0		Not estimable
Backman 2001	-1	2.07	122	133		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**0**	**0**		**Not estimable**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
Total (95% CI)			**205**	**201**	**100.0%**	**0.10 [-2.82, 3.03]**
Heterogeneity: Chi² = 0.09, df = 1 (P = 0.77); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.94)						
Test for subgroup differences: Not applicable						



Cambio en FEV_1 predicho - BDP (seguimiento 6 semanas)

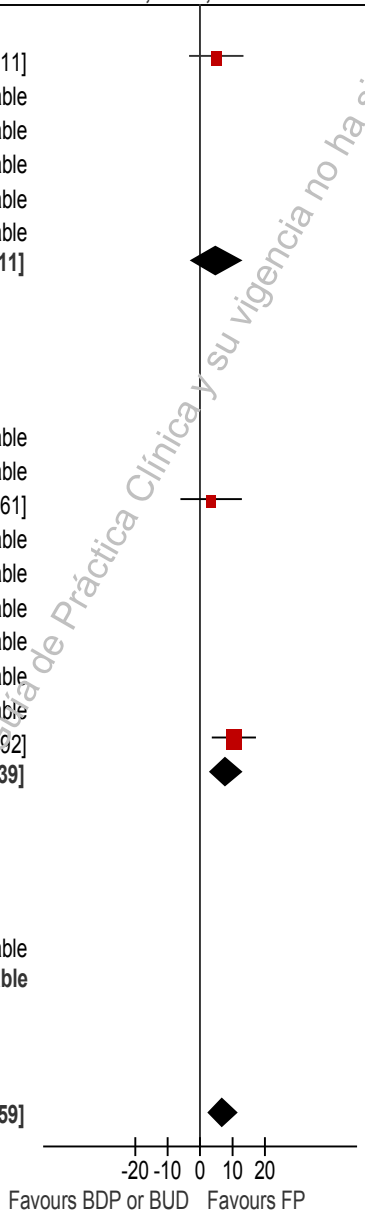
Study or Subgroup	%	SE	FP Total	BDP or BUD Total	Weight	% IV, Fixed, 95% CI
3.4.1 BDP						
Gustafsson 1993	-0.7	1.326	196	201	85.7%	-0.70 [-3.30, 1.90]
Lundback 1993	0	1.0204	183	189		Not estimable
Prasad 2004	-2.24	7.55	37	37		Not estimable
Wolfe 2000 SABA	0.44	1.93	73	76		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**196**	**201**	**85.7%**	**-0.70 [-3.30, 1.90]**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.60)						
3.4.2 BUD						
Backman 2001	-1	1.39	121	133		Not estimable
Kannisto 2002	-1.25	3.244	30	30	14.3%	-1.25 [-7.61, 5.11]
Subtotal (95% CI)			**30**	**30**	**14.3%**	**-1.25 [-7.61, 5.11]**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.39 (P = 0.70)						
Total (95% CI)			**226**	**231**	**100.0%**	**-0.78 [-3.18, 1.63]**
Heterogeneity: Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.88); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.88), I² = 0%						



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cambio medio en PEF matutino - BDP (seguimiento 6 semanas)

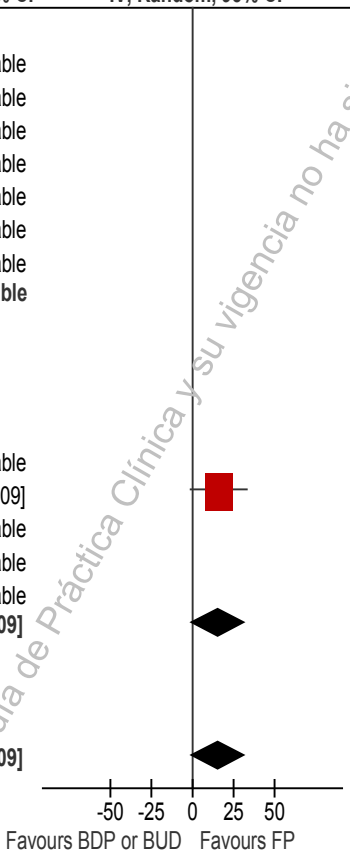
Study or Subgroup	L/min	SE	FP Total	BDP or BUD Total	Weight	L/min IV, Fixed, 95% CI
3.8.1 BDP						
Gustafsson 1993	5	4.1377	185	195	30.1%	5.00 [-3.11, 13.11]
Lundback 1993	5	4.434	164	169		Not estimable
Raphael 1999a	15.1	6.494	99	104		Not estimable
Raphael 1999b	15.6	5.928	101	95		Not estimable
Wolfe 2000 ICS	5	7.81	64	72		Not estimable
Wolfe 2000 SABA	0	8.6	72	75		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**185**	**195**	**30.1%**	**5.00 [-3.11, 13.11]**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.21 (P = 0.23)						
3.8.2 BUD						
Backman 2001	4	4.423	135	138		Not estimable
Connolly 1995	13.6	7.85	80	76		Not estimable
Ferguson 2006	3.4	4.7	114	119	23.3%	3.40 [-5.81, 12.61]
Langdon 1994a	12	6.09	139	136		Not estimable
Langdon 1994b	8	8.775	81	76		Not estimable
Nielsen 2000	-13.5	10.34	33	33		Not estimable
Ringdal 1996	8.5	3.224	256	262		Not estimable
Steinmetz 1997	15	5.8	235	222		Not estimable
Ställberg 2007	1.2	6.4336	113	105		Not estimable
Williams 1997	10.4	3.327	139	137	46.6%	10.40 [3.88, 16.92]
Subtotal (95% CI)			**253**	**256**	**69.9%**	**8.06 [2.74, 13.39]**
Heterogeneity: Chi² = 1.48, df = 1 (P = 0.22); I² = 32%						
Test for overall effect: Z = 2.97 (P = 0.003)						
3.8.3 Either						
Berend 2001	12.14	7.33	65	55		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**0**	**0**		**Not estimable**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
Total (95% CI)			**438**	**451**	**100.0%**	**7.14 [2.69, 11.59]**
Heterogeneity: Chi² = 1.86, df = 2 (P = 0.39); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.15 (P = 0.002)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.38, df = 1 (P = 0.54), I² = 0%						



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PEF clínico - BDP (seguimiento 6 semanas))

Study or Subgroup	L/min	SE	FP Total	BDP or BUD Total	Weight	L/min IV, Random, 95% CI
3.11.1 BDP						
Barnes 1993	27	14.7959	68	68		Not estimable
Dahl 1993	6	7.142	122	118		Not estimable
Egan 1999	-81.74	45.64	15	9		Not estimable
Gustafsson 1993	-7	0	193	195		Not estimable
Ige 2002	159	23.02	10	10		Not estimable
Leblanc 1994	10	8.1633	123	132		Not estimable
Lorentzen 1996	-13	11.73	159	54		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**193**	**195**		**Not estimable**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
3.11.2 BUD						
Backman 2001	-7	13.77	122	134		Not estimable
Ferguson 1999	16	8.72	157	160	100.0%	16.00 [-1.09, 33.09]
Langdon 1994b	8	18.6	81	76		Not estimable
Parakh 2004	26	47.4	11	10		Not estimable
Ringdal 1996	20.2	9.65	256	262		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**157**	**160**	**100.0%**	**16.00 [-1.09, 33.09]**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.83 (P = 0.07)						
Total (95% CI)			**350**	**355**	**100.0%**	**16.00 [-1.09, 33.09]**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.83 (P = 0.07)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

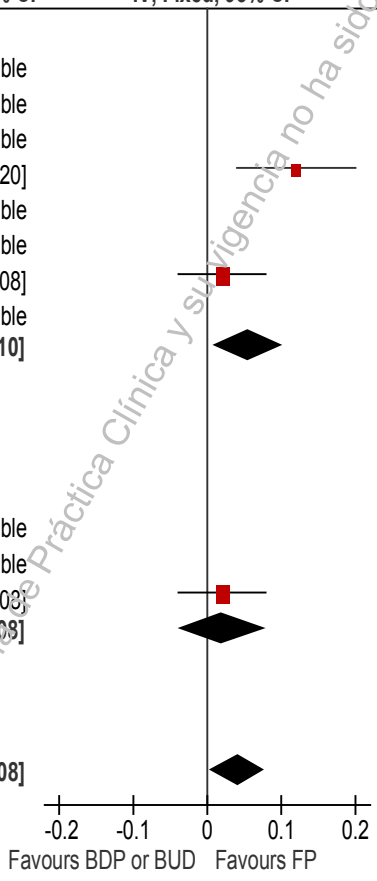


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

FP vs BDP or BUD, estudios de grupos paralelos: dosis 1:1 por fármaco

FEV_1 (L)

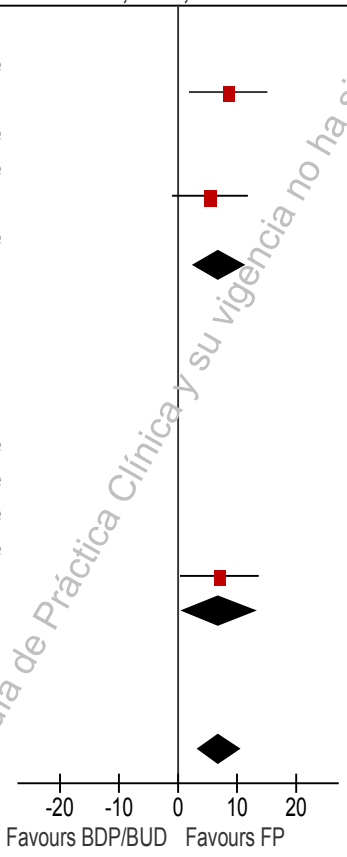
Study or Subgroup	Litres	SE	FP Total	BDP or BUD Total	Weight	Litres IV, Fixed, 95% CI
4.1.1 Ahmadiafshar 2010BDP						
Ahmadiafshar 2010	0	0	0	0		Not estimable
Boe 1994	0.07	0.168	65	51		Not estimable
Dahl 1993	0.02	0.0433	123	119		Not estimable
de Benedictis 2001	0.12	0.0408	93	104	21.3%	0.12 [0.04, 0.20]
Fabbri 1993	0.12	0.0484	128	126		Not estimable
FLIT37	0.01	0.1377	47	47		Not estimable
FLTB3013	0.02	0.03	156	160	39.4%	0.02 [-0.04, 0.08]
FLUTI/AH89/J78	-0.16	0.117	95	99		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**249**	**264**	**60.6%**	**0.06 [0.01, 0.10]**
Heterogeneity: Chi² = 3.90, df = 1 (P = 0.05); I² = 74%						
Test for overall effect: Z = 2.28 (P = 0.02)						
4.1.2 BUD						
Harrison 2001	-0.1	0.244	16	15		Not estimable
Heinig 1999	0	0.0969	168	164		Not estimable
Hoekx 1996	0.02	0.03	98	83	39.4%	0.02 [-0.04, 0.08]
Subtotal (95% CI)			**98**	**83**	**39.4%**	**0.02 [-0.04, 0.08]**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)						
Total (95% CI)			**347**	**347**	**100.0%**	**0.04 [0.00, 0.08]**
Heterogeneity: Chi² = 4.73, df = 2 (P = 0.09); I² = 58%						
Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.83, df = 1 (P = 0.36), I² = 0%						



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

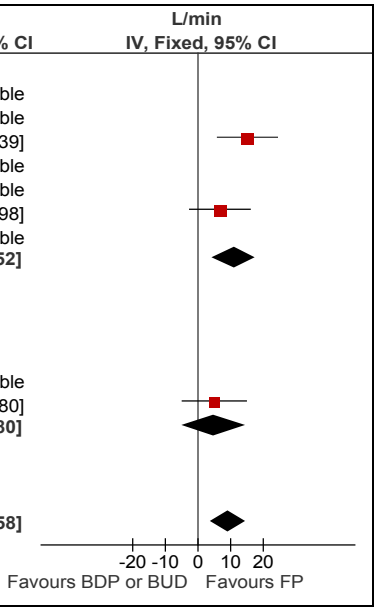
PEFR matutino

Study or Subgroup	L/min	SE	FP Total	BUD/BDP Total	Weight	L/min IV, Fixed, 95% CI
4.3.1 BDP						
Dahl 1993	20	13.5051	132	126		Not estimable
de Benedictis 2001	8.5	3.31	170	173	32.6%	8.50 [2.01, 14.99]
Fabbri 1993	15	4.84	142	132		Not estimable
FLIP01	52	20.181	14	14		Not estimable
FLTB3013	5.4	3.2	156	160	34.9%	5.40 [-0.87, 11.67]
FLUTI/AH89/J78	6.2	15.38	95	99		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**326**	**333**	**67.5%**	**6.90 [2.39, 11.41]**
Heterogeneity: Chi² = 0.45, df = 1 (P = 0.50); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.00 (P = 0.003)						
4.3.2 BUD						
Agertoft 1997	-1.66	29.67	8	8		Not estimable
Basran 1997	4.8	17.5357	92	79		Not estimable
Harrison 2001	-16	32.85	16	15		Not estimable
Heinig 1999	6.9	4.23	168	164		Not estimable
Hoekx 1996	7	3.3163	119	110	32.5%	7.00 [0.50, 13.50]
Subtotal (95% CI)			**119**	**110**	**32.5%**	**7.00 [0.50, 13.50]**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)						
Total (95% CI)			**445**	**443**	**100.0%**	**6.93 [3.23, 10.64]**
Heterogeneity: Chi² = 0.45, df = 2 (P = 0.80); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.67 (P = 0.0002)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.98), I² = 0%						



PEF clínico

Study or Subgroup	L/min	SE	FP Total	BDP or BUD Total	Weight	L/min IV, Fixed, 95% CI
4.4.1 BDP						
Boe 1994	9.1	9.1	65	51		Not estimable
Dahl 1993	6	7.1428	122	118		Not estimable
de Benedictis 2001	15.2	4.69	149	161	34.9%	15.20 [6.01, 24.39]
Fabbri 1993	27	8.9289	129	126		Not estimable
FLIT37	-4	10.714	54	57		Not estimable
FLTB3013	6.71	4.729	156	160	34.3%	6.71 [-2.56, 15.98]
FLUTI/AH89/J78	-3.84	19.44	80	83		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**305**	**321**	**69.3%**	**10.99 [4.46, 17.52]**
Heterogeneity: Chi² = 1.62, df = 1 (P = 0.20); I² = 38%						
Test for overall effect: Z = 3.30 (P = 0.0010)						
4.4.2 BUD						
Heinig 1999	-1	12.459	168	164		Not estimable
Hoekx 1996	5	5	109	102	30.7%	5.00 [-4.80, 14.80]
Subtotal (95% CI)			**109**	**102**	**30.7%**	**5.00 [-4.80, 14.80]**
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.00 (P = 0.32)						
Total (95% CI)			**414**	**423**	**100.0%**	**9.15 [3.72, 14.58]**
Heterogeneity: Chi² = 2.62, df = 2 (P = 0.27); I² = 24%						
Test for overall effect: Z = 3.30 (P = 0.0010)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.99, df = 1 (P = 0.32), I² = 0%						

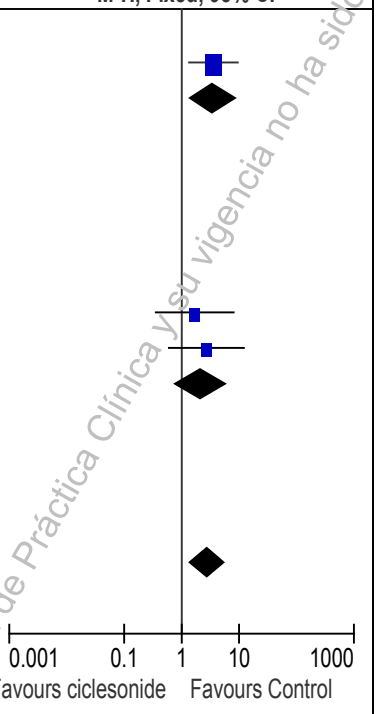


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Ciclesonide vs FP or BU: dosis 1:2 por fármaco

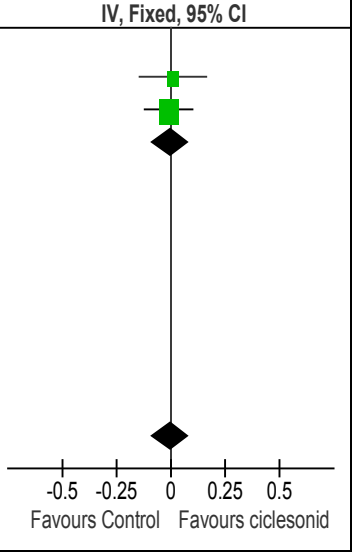
Pacientes con exacerbaciones

Study or Subgroup	Ciclesonide Events	Total	FP or BU Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
3.1.1 CLI versus FP						
Pedersen 2009	18	252	5	250	48.3%	3.57 [1.35, 9.47]
Subtotal (95% CI)		**252**		**250**	**48.3%**	**3.57 [1.35, 9.47]**
Total events	18		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.56 (P = 0.01)						
3.1.2 CLI versus BU						
Vermeulen 2007	7	272	2	131	26.0%	1.69 [0.36, 8.00]
von Berg 2007	11	416	2	205	25.8%	2.71 [0.61, 12.11]
Subtotal (95% CI)		**688**		**336**	**51.7%**	**2.20 [0.75, 6.43]**
Total events	18		4			
Heterogeneity: Chi² = 0.19, df = 1 (P = 0.67); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)						
Total (95% CI)		**940**		**586**	**100.0%**	**2.86 [1.40, 5.86]**
Total events	36		9			
Heterogeneity: Chi² = 0.65, df = 2 (P = 0.72); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.87 (P = 0.004)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.43, df = 1 (P = 0.51), I² = 0%						



Calidad de vida

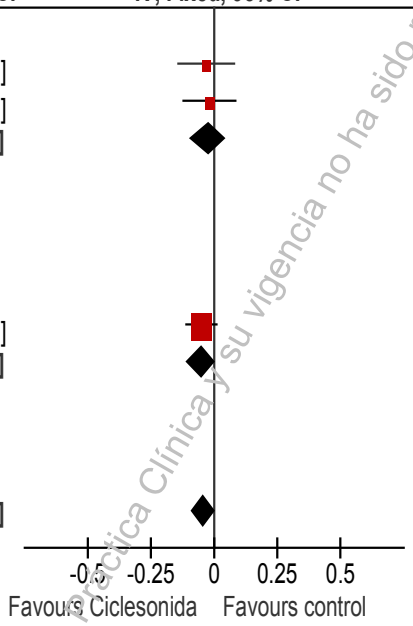
Study or Subgroup	Ciclesonide Mean	SD	Total	FP or BU Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
3.2.1 CLI versus BU								
Vermeulen 2007	0.19	0.8093	262	0.18	0.6762	127	34.1%	0.01 [-0.14, 0.16]
von Berg 2007	0.69	0.6577	416	0.7	0.6577	205	65.9%	-0.01 [-0.12, 0.10]
Subtotal (95% CI)			**678**			**332**	**100.0%**	**-0.00 [-0.09, 0.09]**
Heterogeneity: Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.84); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.94)								
3.2.2 CLI versus FP								
Subtotal (95% CI)			**0**			**0**		**Not estimable**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Not applicable								
Total (95% CI)			**678**			**332**	**100.0%**	**-0.00 [-0.09, 0.09]**
Heterogeneity: Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.84); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.94)								
Test for subgroup differences: Not applicable								



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

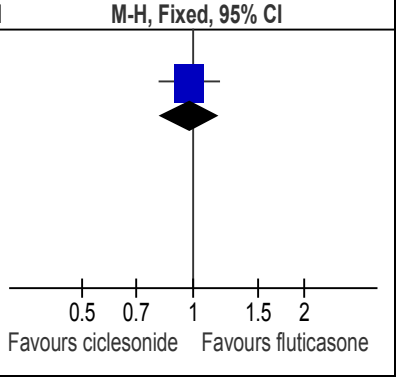
FEV_1 (L)

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
3.3.1 CLI versus BU				
Vermeulen 2007	-0.031	0.0564	18.0%	-0.03 [-0.14, 0.08]
von Berg 2007	-0.018	0.0523	20.9%	-0.02 [-0.12, 0.08]
Subtotal (95% CI)			**38.9%**	**-0.02 [-0.10, 0.05]**
Heterogeneity: Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.87); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)				
3.3.2 CLI versus FP				
Pedersen 2009	-0.05	0.0306	61.1%	-0.05 [-0.11, 0.01]
Subtotal (95% CI)			**61.1%**	**-0.05 [-0.11, 0.01]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 1.63 (P = 0.10)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.04 [-0.09, 0.01]**
Heterogeneity: Chi² = 0.31, df = 2 (P = 0.86); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 1.67 (P = 0.10)				
Test for subgroup differences: Chi² = 0.28, df = 1 (P = 0.60), I² = 0%				



Numero de pacientes con efectos adversos

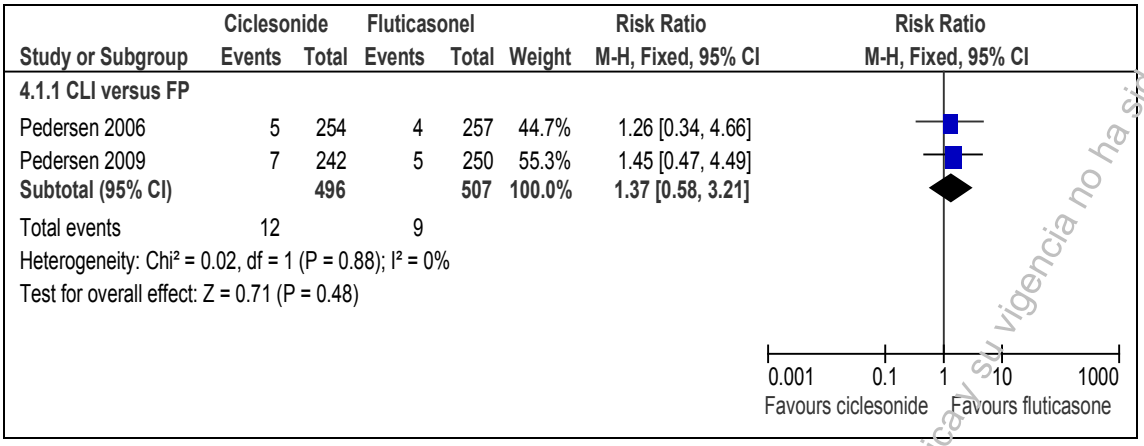
Study or Subgroup	Ciclesonide Events	Ciclesonide Total	Fluticasone Events	Fluticasone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
3.4.2 CLI versus FP						
Pedersen 2009	117	252	119	250	100.0%	0.98 [0.81, 1.17]
Subtotal (95% CI)		**252**		**250**	**100.0%**	**0.98 [0.81, 1.17]**
Total events	117		119			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.26 (P = 0.79)						



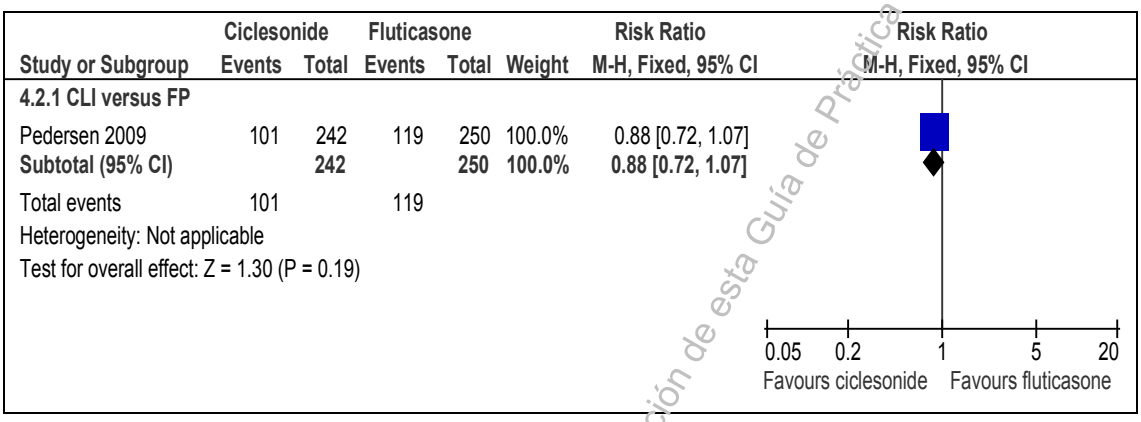
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Ciclesonide vs FP or BU: dosis 1:1

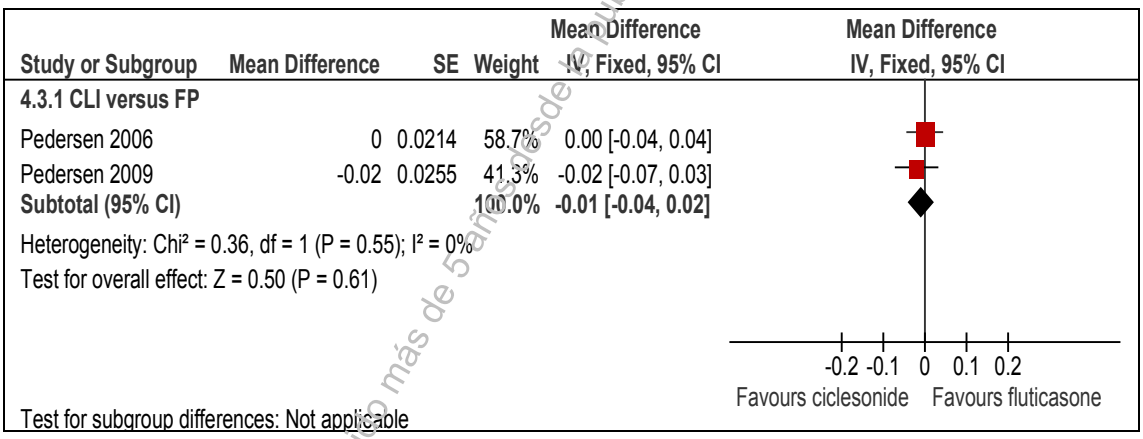
Pacientes con exacerbaciones



Numero de pacientes con efectos adversos,

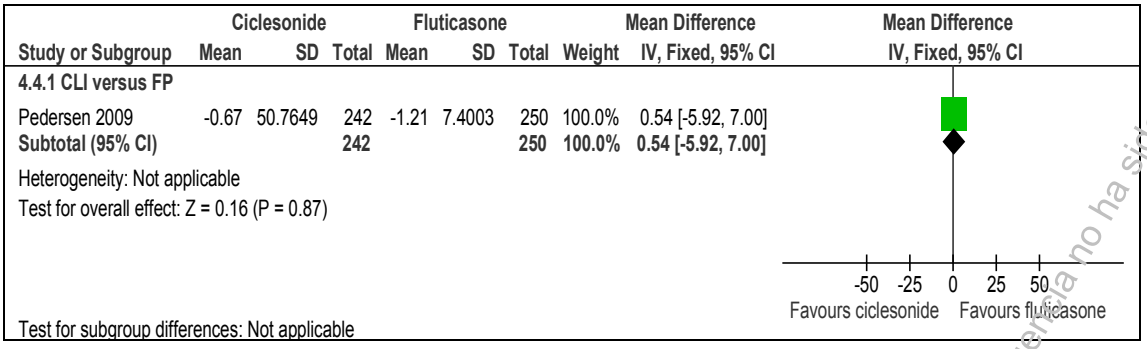


FEV_1 (L)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

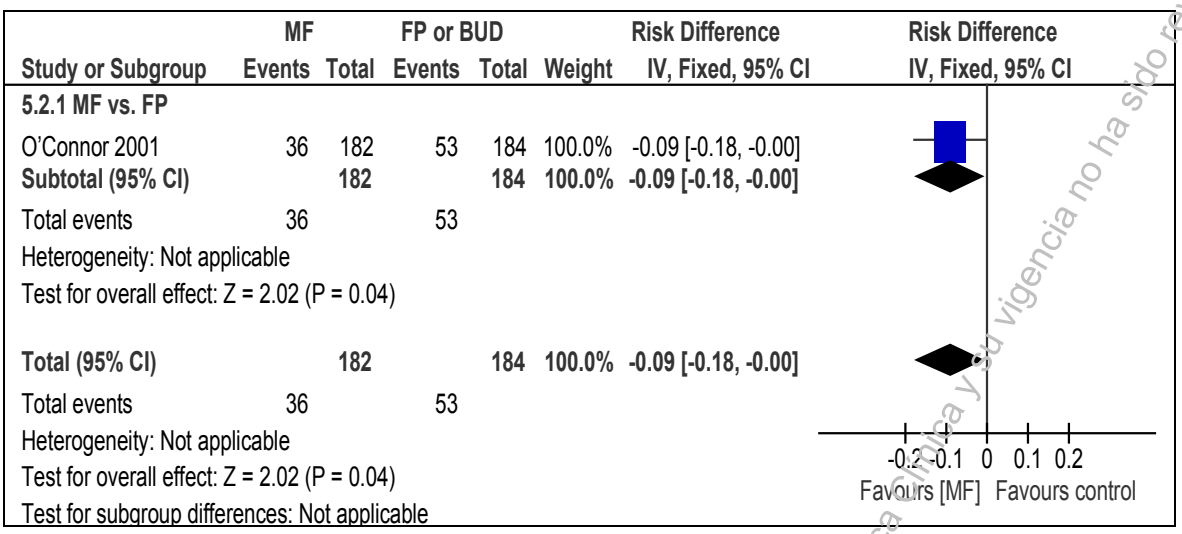
Cortisol libre en orina de 24h ajustado por creatinina (nmol)



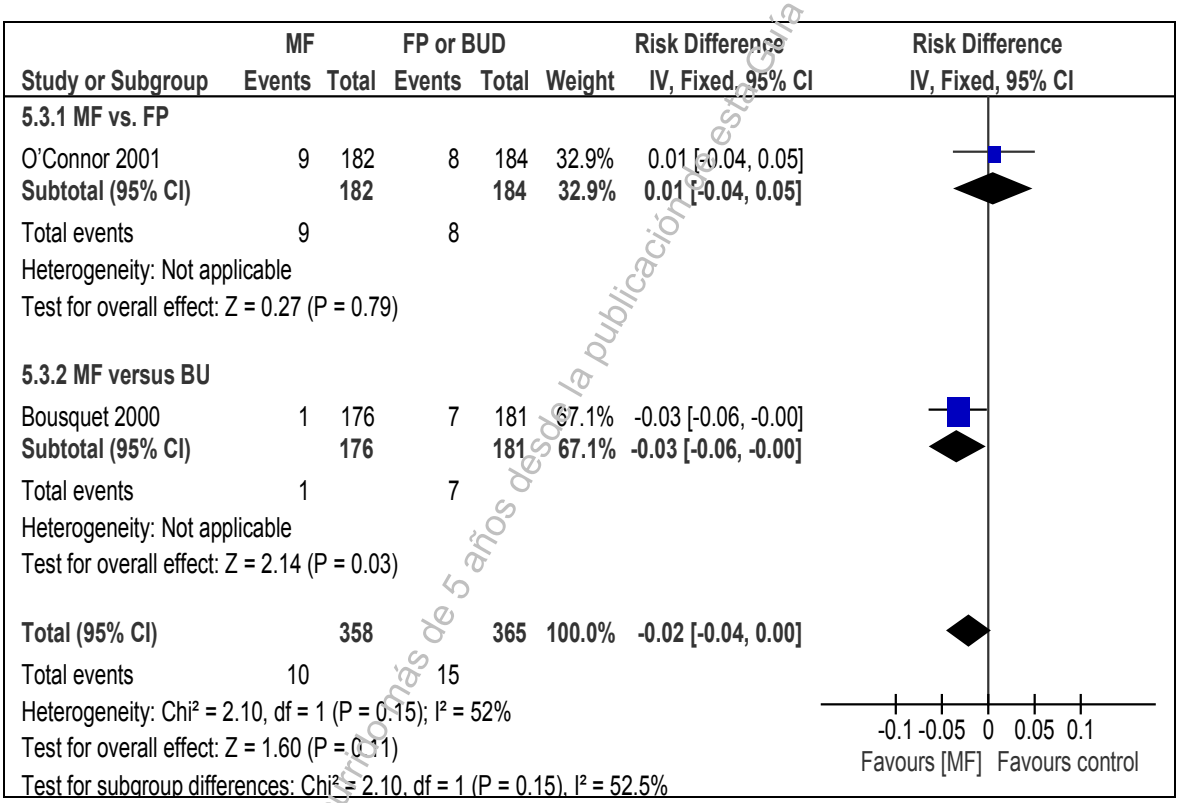
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

MF vs. FP or BUD, estudios de grupos paralelos: dosis 1:2 por fármaco

Efectos adversos debidos al tratamiento,

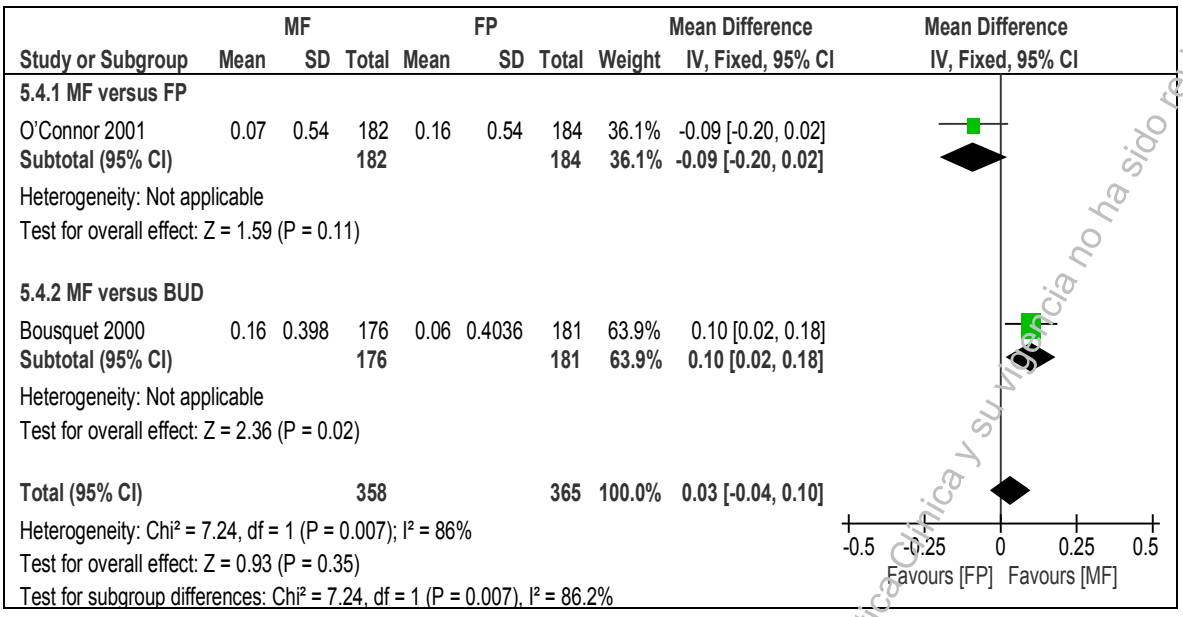


Abandono por efecto adversos,

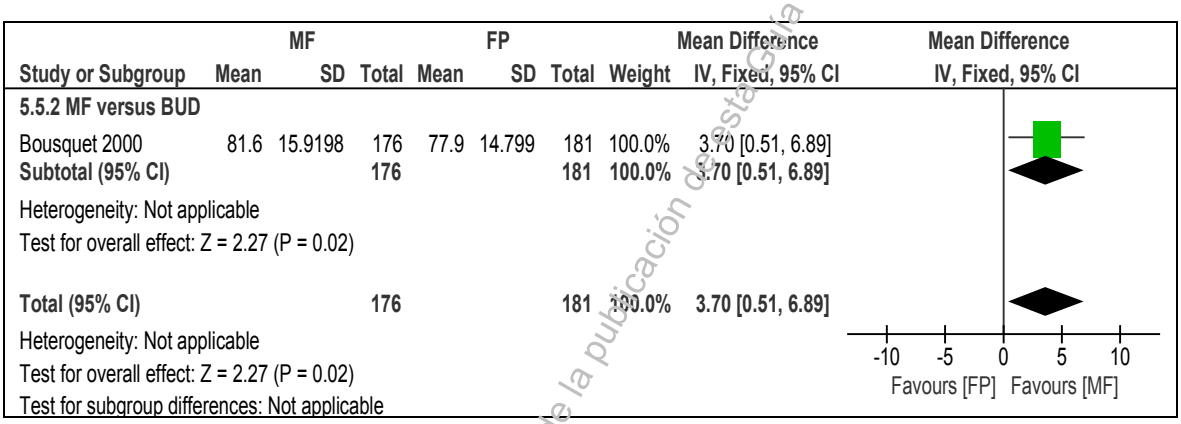


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cambio en el FEV_1 (L)



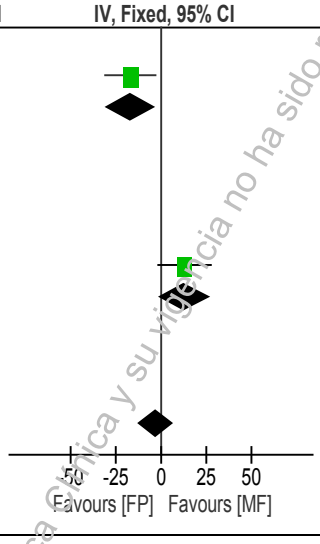
Cambio en FEV1 predicho



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cambio en PEFR matutino,

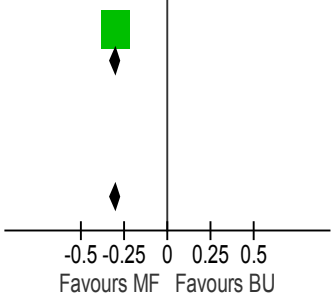
Study or Subgroup	MF Mean	MF SD	MF Total	FP Mean	FP SD	FP Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
5.6.1 MF versus FP								
O'Connor 2001	15	67.5	182	32	67.82	184	52.4%	-17.00 [-30.86, -3.14]
Subtotal (95% CI)			**182**			**184**	**52.4%**	**-17.00 [-30.86, -3.14]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.40 (P = 0.02)								
5.6.2 MF versus BUD								
Bousquet 2000	37.84	68.9858	176	24.75	71.3042	181	47.6%	13.09 [-1.46, 27.64]
Subtotal (95% CI)			**176**			**181**	**47.6%**	**13.09 [-1.46, 27.64]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.76 (P = 0.08)								
Total (95% CI)			**358**			**365**	**100.0%**	**-2.68 [-12.72, 7.35]**
Heterogeneity: Chi² = 8.61, df = 1 (P = 0.003); I² = 88%								
Test for overall effect: Z = 0.52 (P = 0.60)								
Test for subgroup differences: Chi² = 8.61, df = 1 (P = 0.003), I² = 88.4%								



MF vs FP or BUD, estudios de grupos paralelos: dosis 1:1 por fármaco

Síntomas

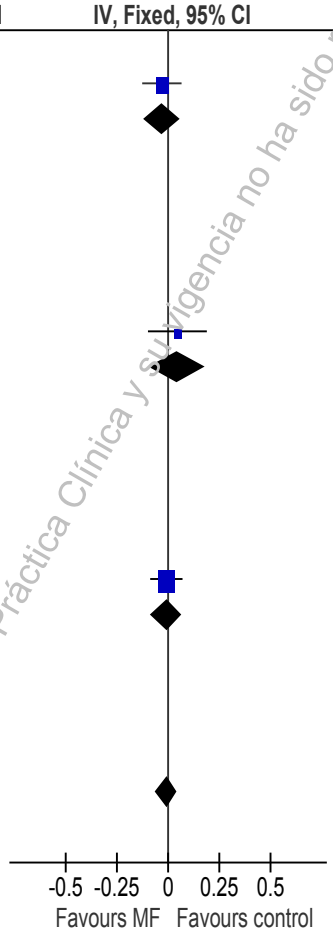
Study or Subgroup	MF Mean	MF SD	MF Total	BU Mean	BU SD	BU Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
6.1.2 MF versus BU								
Corren 2003	-0.42	0.12	104	-0.12	0.11	106	100.0%	-0.30 [-0.33, -0.27]
Subtotal (95% CI)			**104**			**106**	**100.0%**	**-0.30 [-0.33, -0.27]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 18.88 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			**104**			**106**	**100.0%**	**-0.30 [-0.33, -0.27]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 18.88 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Not applicable								



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Efectos adversos debidos al tratamiento,

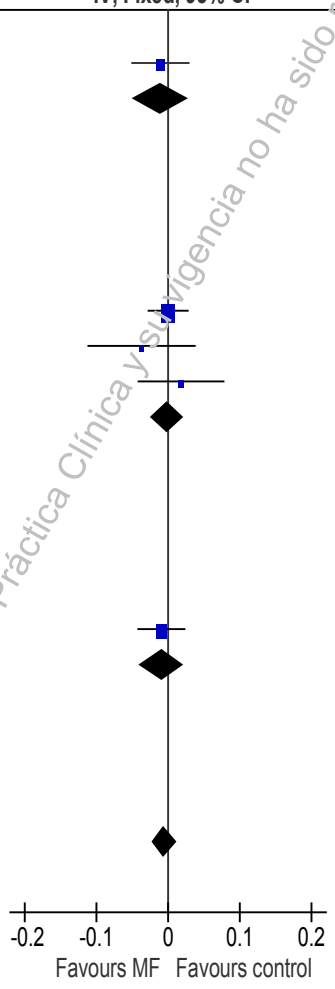
Study or Subgroup	MF Events	MF Total	FP or BDP or BUD Events	FP or BDP or BUD Total	Weight	Risk Difference IV, Fixed, 95% CI
6.2.1 MF vs. FP						
O'Connor 2001	47	182	53	184	33.8%	-0.03 [-0.12, 0.06]
Subtotal (95% CI)		**182**		**184**	**33.8%**	**-0.03 [-0.12, 0.06]**
Total events	47		53			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)						
6.2.2 MF versus BDP						
Bernstein 1999	18	70	15	71	14.4%	0.05 [-0.09, 0.19]
Subtotal (95% CI)		**70**		**71**	**14.4%**	**0.05 [-0.09, 0.19]**
Total events	18		15			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)						
6.2.3 MF versus BU						
Corren 2003	8	104	9	106	51.8%	-0.01 [-0.08, 0.07]
Subtotal (95% CI)		**104**		**106**	**51.8%**	**-0.01 [-0.08, 0.07]**
Total events	8		9			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.21 (P = 0.83)						
Total (95% CI)		**356**		**361**	**100.0%**	**-0.01 [-0.06, 0.05]**
Total events	73		77			
Heterogeneity: Chi² = 0.79, df = 2 (P = 0.67); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.79, df = 2 (P = 0.67), I² = 0%						



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

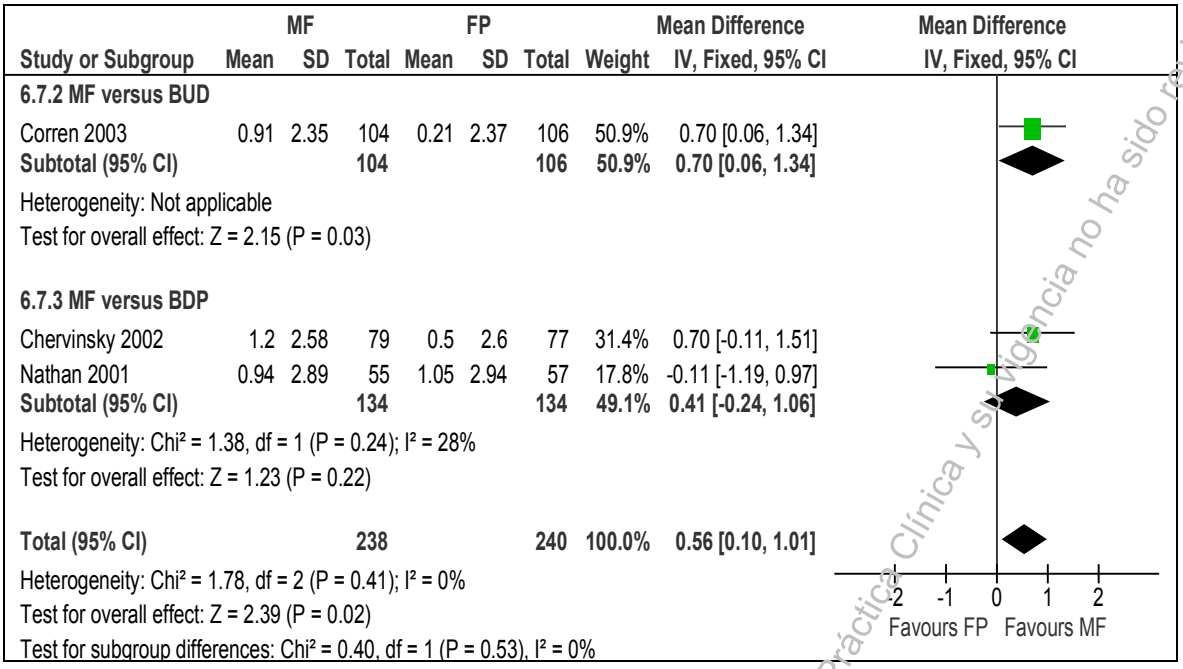
Abandono por efectos adversos,

Study or Subgroup	MF Events	MF Total	FP or BDP or BUD Events	FP or BDP or BUD Total	Weight	Risk Difference IV, Fixed, 95% CI
6.3.1 MF vs. FP						
O'Connor 2001	6	182	8	184	18.9%	-0.01 [-0.05, 0.03]
Subtotal (95% CI)		**182**		**184**	**18.9%**	**-0.01 [-0.05, 0.03]**
Total events	6		8			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.52 (P = 0.60)						
6.3.2 MF versus BDP						
Bernstein 1999	0	70	0	71	39.0%	0.00 [-0.03, 0.03]
Chervinsky 2002	3	75	6	78	5.3%	-0.04 [-0.11, 0.04]
Nathan 2001	2	56	1	57	8.3%	0.02 [-0.04, 0.08]
Subtotal (95% CI)		**201**		**206**	**52.6%**	**-0.00 [-0.02, 0.02]**
Total events	5		7			
Heterogeneity: Chi² = 1.31, df = 2 (P = 0.52); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.94)						
6.3.3 MF versus BU						
Corren 2003	1	104	2	106	28.5%	-0.01 [-0.04, 0.02]
Subtotal (95% CI)		**104**		**106**	**28.5%**	**-0.01 [-0.04, 0.02]**
Total events	1		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)						
Total (95% CI)		**487**		**496**	**100.0%**	**-0.01 [-0.02, 0.01]**
Total events	12		17			
Heterogeneity: Chi² = 1.57, df = 4 (P = 0.81); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.26, df = 2 (P = 0.88), I² = 0%						

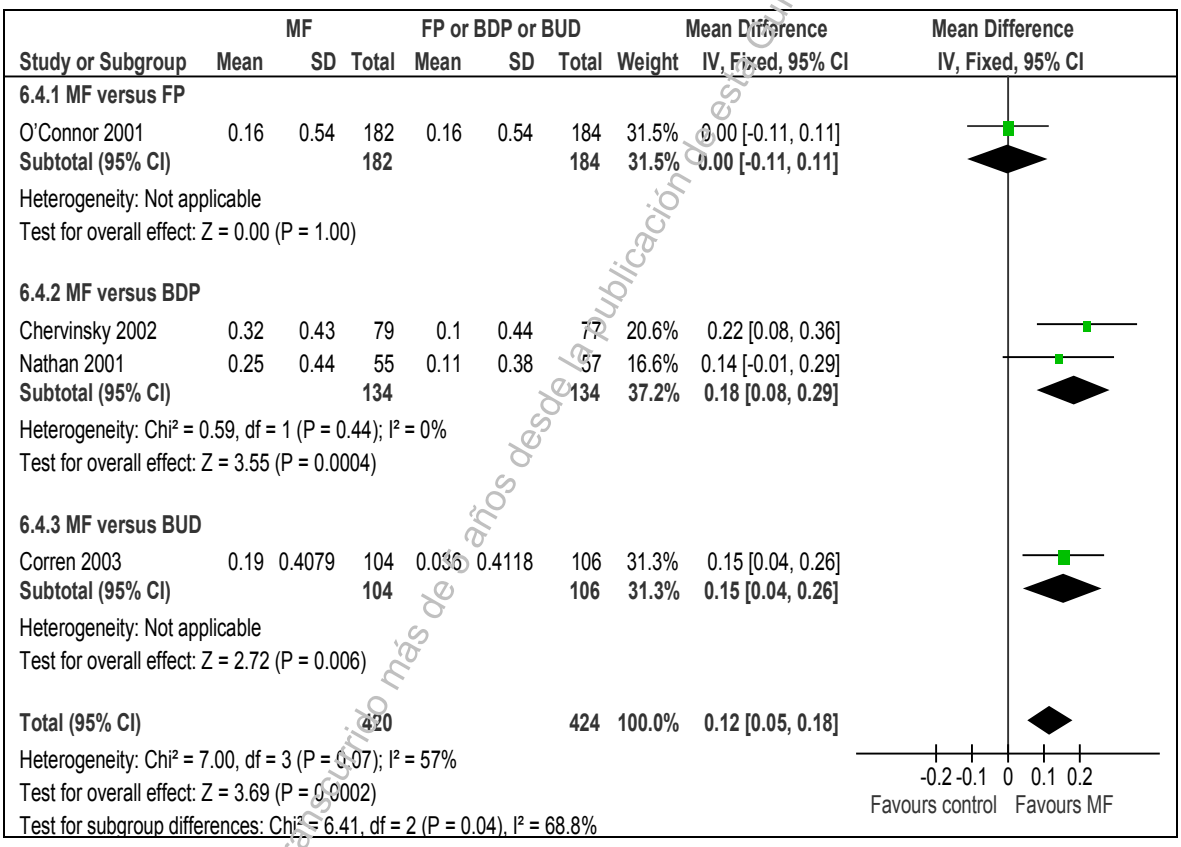


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cambio en el uso de medicación de rescate

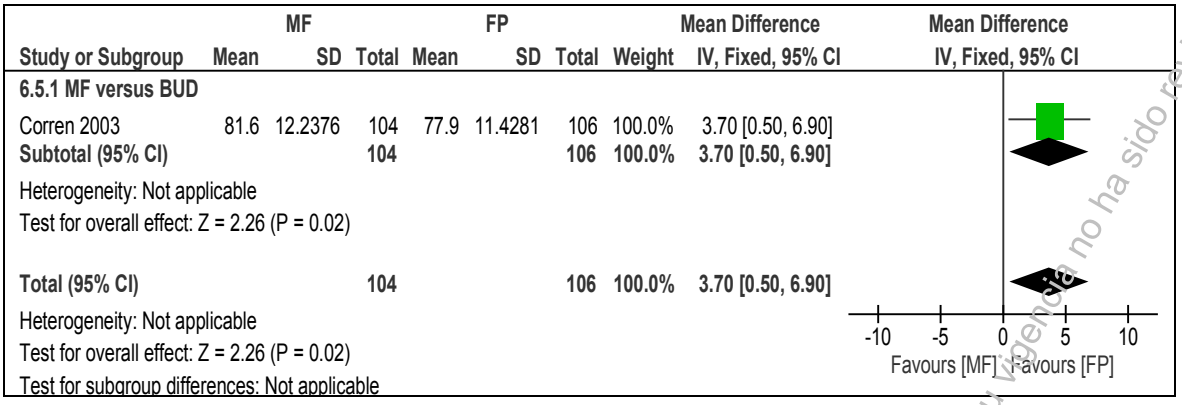


Cambio en el FEV_1

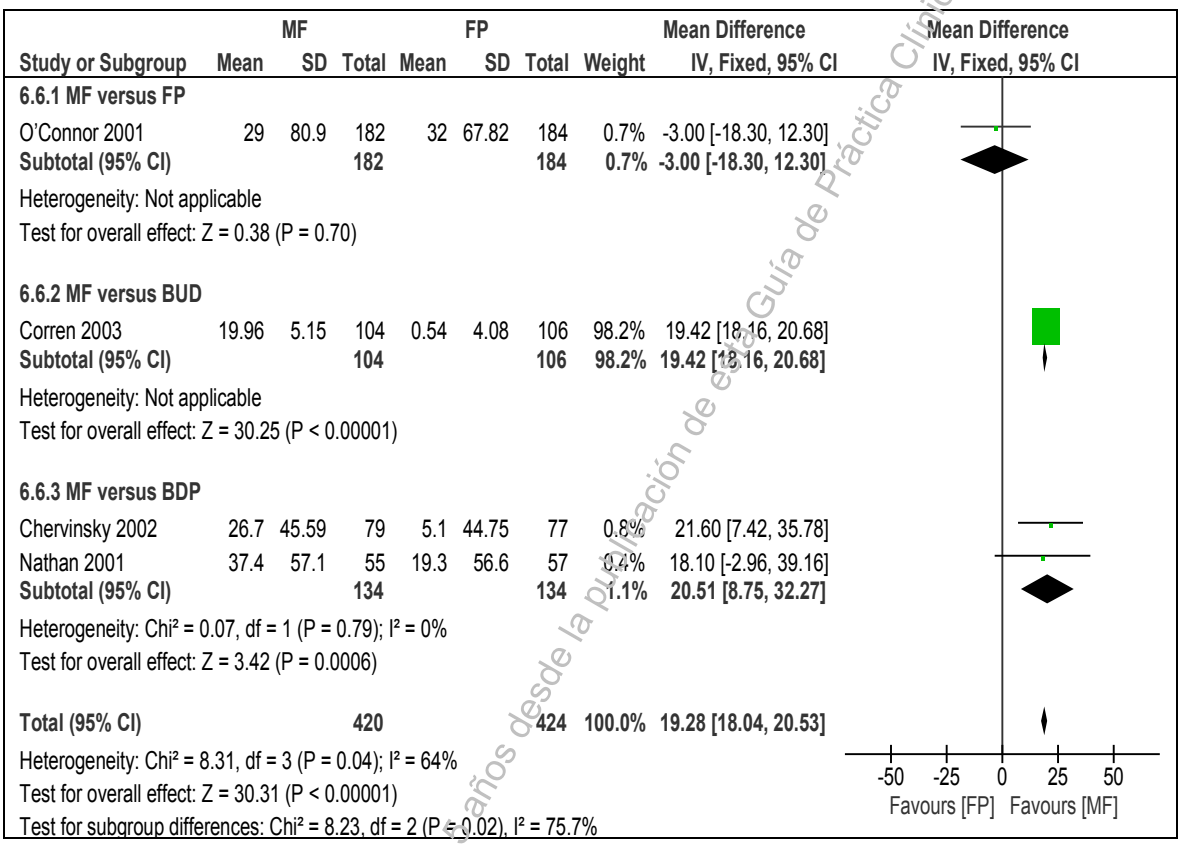


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cambio en FEV_1 predicho



Cambio en PEFR matutino



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
FP vs. BDP o BUD						
Adams 2007	RS Cochrane Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de Fluticasona frente a beclametasona o budesonida en el tratamiento de asma crónico,	ECAs (N=71) paralelos o cruzados realizados en niños > 2 años y adultos (N= 14,602) con asma crónico de moderado a severo	Fluticasona frente a : Beclometasona o budesonida a dosis 1:1 y 1:2,	Resultados primarios: Mediciones de función pulmonar: FEV_1, PEF clínico y anotaciones en diarios, variabilidad del PEF diurno Resultados secundarios Síntomas,uso de medicación de rescate, Calidad de vida relacionado con la salud (HRQOL), tasa de exacerbaciones: con visita médica, hospitalización o días perdidos de trabajo/escuela, Evaluación seguridad: marcadores de función hipotalamo –pitutaria adrenal (en plasma y mediciones de cortisol urinaria), efectos adversos orofaringeos, efectos adversos de la piel,	Fluticasona a media dosis diaria de belometasona o budesonida produce una ligera mejoría del calibre de las vías aéreas, pero parece tener un mayor riesgo de causar un dolor de garganta y cuando se administra en la misma dosis diaria conduce a un aumento de ronquera. Existen dudas acerca de la supresión adrenal con fluticasona dado a los niños en dosis superiores a 400 µg / día, pero los ECAs incluidos en esta revisión no proporcionaron datos suficientes para abordar esta cuestión.	Solo se han utilizado resultados de estudios realizados en niños, RS bien realizado con ECAs de moderada a alta calidad
Ahmadiafsha 2010	ECA Objetivo Comparar la efectividad de Fluticasona frente a beclometasona para el tratamiento de asma infantil moderado persistente Duración: 12 semanas	N= 50 niños con asma moderado persistente al menos durante los 6 meses previos al comienzo del estudio, Características basales comparables	Grupo1: Fluticasona 500 µg (250 µg dos veces al día) Grupo2: Beclometasona 600 µg (200 µg tres veces al día)	Mediciones de función pulmonar al principio del estudio y mensualmente, tras tratamiento, Síntomas diurnos y nocturnos Consistencia en la medicación,	Aunque los síntomas y pruebas de función pulmonar se mejoraron en ambos grupos que recibieron Fluticasona o beclometasona, este estudio sugiere que el Fluticasona fue más eficaz que beclometasona en el control del asma moderada en los niños	Aleatorización: Si, pero método no claro, OSA: no claro Cegamiento: No, estudio abierto, Pacientes excluidos y abandonos no reportados, Jadad score: 3

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
BDP vs. BUD						
Bisgaard et al, 1998 ECA	Comparar la efectividad de beclometasona (a dosis escalonados) frente a budesonida (a dosis escalonados) para el tratamiento de asma infantil moderado, Duración: 12 semanas	*N= 41 pacientes de entre 7 a 15 años, que no fueron tratados con GCI durante los 6 meses previos al estudio*	1, BDP escalonado: incremento de dosis: 200, 400, 800µg/diarios 2, BUD escalonado: incremento de dosis: 200, 400, 800µg/ diarios Dosis sucesivas administradas cada 4 semanas sin lavado entre las dosis,	*- funció adrenal: secreción urinaria libre de cortisol en 24h, metabolitos de cortisol y en sangre* PEFR predicho % diurno y nocturno, Utilización de medicación de rescate (SABA) Efectos adversos Resultados no explicitamente reportados	Son necesarios estudios adicionales con el fin de determinar si la budesonida ofrece una relación mejorada entre el efecto antiinflamatorio beneficioso y actividad sistémica no deseada.	Aleatorización: Si, pero método no claro, OSA: no claro Cegamiento: doble Pacientes excluidos y abandonos no reportados, Jadad score: 3
CLIC vs. FP o BUD						
Kramer 2013 RS Cochrane	Evaluar la eficacia y efectos adversos de ciclesonida comparado con otros GCI en el manejo del niño asmático	Seis estudios que incluyen niños (n= 3256) asmáticos de 4 17 años	Ciclesonida Vs. Otros GCI en dosis nominales equivantes o menores de ciclesonida	1, Calidad de vida 2, adherenia 3, cambio en function pulmonar (FEV_1, PEF 25-75%) 4, inflamación de vías aereas medido por biopsia, lavado, o FeNO	Los resultados sobre la eficacia y seguridad de la ciclesonida en comparación con otros ICS no son concluyentes. se encontraron relativamente pocos estudios, se compararon diferentes inhaladores y el tiempo de tratamiento y de seguimiento (12 semanas) fue demasiado corto para la evaluación de los resultados pertinentes, como las exacerbaciones y retraso del crecimiento. Son necesarios estudios futuros que presten atención a esos aspectos.	En general los resultados muestran de baja a muy baja calidad (pocos estudios, patrocinados y con poco tamaño y eventos)

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
MF vs. FP o BDP o BUD						
Yan 2013	RS-MA Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad comparada de mometasona frente a otros GCI en el manejo pacientes asmáticos, Estudios de al menos 4 semanas de duración	ECAs paralelos o cruzados (N= 6 ECAs) que incluyen a pacientes >12 años y adultos con asma moderado a severo (N= 1,354) con tratamiento de GCI durante al menos 30 días previo al comienzo del estudio,,	Mometasona Frente a otros GCI a dosis diarias equivalentes	Mediciones de función pulmonar (FEV_1 (L) FVC (L) FEF25%-75% (L/sec PEF matutino (L/min)) Uso de medicación de rescate Síntomas diurnas y nocturnos Efectos adversos y efectos adversos severos debidos al tratamiento, Abandonos por efectos adversos	En adultos con asma moderado o severo y tratamiento previo con GCI, Mometasona fue superior que otros GCI a dosis equipolentes, mejorando la función pulmonar y disminuyendo la frecuencia de uso de medicación de rescate. Fue similar en incidencia de efectos adversos-. Los resultados muestran la prioridad de mometasona en la terapia antiasmática en adultos.	RS bien realizado con ECAs de moderada a alta calidad
Noonan-2009	ECA Objetivo: Evaluar la seguridad comparada de mometasona frente a beclometasona	N= 233 niños con asma persistente al menos durante los 6 meses previos al comienzo del estudio, Características basales comparables	Grupo1: MF 200 µg / día Grupo2: MF 100 µg / dos veces al día Grupo3: BDP 168 µg / dos veces al día	Mediciones de efectos adversos: Alergias, fiebre, dolor de cabeza, infección viral, congestión nasal, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de vías respiratorias altas, Niveles plasmáticos de cortisol, Tiempo hasta la primera exacerbación,	Las os dosis de mometasona-DPI fueron bien tolerados, sin efectos adversos inesperados o seguridad y mostraron un perfil de efectos adversos similares a beclometasona-MID 168 µg.	Aleatorización: Si, pero método no claro, OSA: no claro Cegamiento: No, estudio abierto, Pacientes excluidos y abandonos reportados, Jadad score: 4

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Tabla de equivalencias de dosis diarias de GCIs para niños asmáticos

	Niños menores de 12 años				
	Budesonida	**Fluticasona**	**Beclometasona**	**Ciclesonida***	**Mometasona***
Rango de dosis recomendada en asma leve a moderada	100-400 µg	100-200 µg	100-500 µg	--	--
Dosis de inicio y mantenimiento orientativo en asma leve a moderada	200 µg	100 µg	200 µg	--	--
Dosis altas en asma grave (dosis máximas recomendadas)	>400 µg (800 µg)	>200 µg (500 µg)	>500 µg (1000 µg)	--	--
	Niños a partir de 12 años y adultos				
	Budesonida	**Fluticasona**	**Beclometasona**	**Ciclesonida***	**Mometasona***
Rango de dosis recomendada en asma leve a moderada	200-800 µg	100-500 µg	200-1000 µg	160-320 µg	200-400 µg
Dosis de inicio y mantenimiento orientativo en asma leve a moderada	400 µg	200 µg	400-500 µg	160 µg	200 µg
Dosis altas en asma grave (dosis máximas recomendadas)	>800 µg (1600 µg)	>500 µg (1000 µg)	>500 µg (2000 µg)	>320 µg (640 µg)	>400 µg (800 µg)

* Ciclesonida y mometasona solo autorizados en adolescentes >12 años y adultos, dosis propuestas basados en estudios revisados, fichas técnicas de sus productos e indicaciones del FDA,

Anexo V. Costes

Coste tratamiento /día (CTD)

	Beclometasona 500 µg	**Budesonida 400 µg**	**Fluticasona 200 µg**	**Mometasona 200 µg ***	**Ciclesonida 160 µg ***
CTD	0,17 €	0,22-0,31 €	0,54 €	0,48 €	0,55 €

Precios calculados en base a las presentaciones que más se aproximan a las dosis indicadas, Fuente de datos: Nomenclátor del Ministerio de Sanidad, agosto 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo VI. Bibliografía.

1. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
2. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2003;361(9363):1071-6.
3. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med. 2000;343(15):1054-63.
4. Enting D, Schokker S, Duiverman EJ, Van der Molen T. The effectiveness of inhaled corticosteroid therapy in preschool children with asthma: a systematic review of literature. Primary Care Respiratory Journal. 2003; 12(2):52-7.
5. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. Pediatrics. 2004;113(2):e87-94.
6. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(4 Pt 1):1500-6.
7. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
8. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
9. Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (4):Cd002310.
10. Altintas DU, Karakoc GB, Can S, Yilmaz M, Kendirli SG. The effects of long term use of inhaled corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. Allergol Immunopathol (Madr). 2005;33(4):204-9.
11. Bisgaard H, Damkjaer Nielsen M, Andersen B, Andersen P, Foged N, Fuglsang G, et al. Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide. J Allergy Clin Immunol. 1988;81(6):1088-95.
12. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:Cd010352.
13. Yang D, Wang J, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y, Zhao J. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. Asian Pac J Allergy Immunol. 2013;31(1):26-35.
14. guidance. N. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. . 2007. Actualizado en Noviembre 2012.
15. guidance N. Corticosteroids for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years. 2007. Actualizado en Noviembre 2012. .
16. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 micrograms/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in mild and moderate asthma. Arch Dis Child. 1993;69(2):206-11.
17. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. Eur Respir J. 1999;13(1):87-94.
18. de Benedictis FM, Teper A, Green RJ, Boner AL, Williams L, Medley H. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155(11):1248-54.
19. FLTB3013. . A multi-centre, randomised, double-blind,parallel-group clinical trial to compare the safety and efficacy of the dry powder formulation of fluticasone propionate 400µg/day administered for 12 weeks to paediatric patients with chronic asthma. 2005.
20. Ahmadiafshar A, Hadji MM, Rezaei N. Comparison of Effectiveness between Beclomethasone Dipropionate and Fluticasone Propionate in Treatment of Children with Moderate Asthma. World Allergy Organ J. 2010;3(10):250-2.
21. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. J Pediatr. 1999;134(4):422-7.
22. Kannisto S, Voutilainen R, Remes K, Korppi M. Efficacy and safety of inhaled steroid and cromone treatment in school-age children: a randomized pragmatic pilot study. Pediatr Allergy Immunol. 2002;13(1):24-30.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

23. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. Respir Med. 2007;101(1):118-29.
24. Williams J, Richards KA. Ease of handling and clinical efficacy of fluticasone propionate Accuhaler/Diskus inhaler compared with the Turbohaler inhaler in paediatric patients. UK Study Group. Br J Clin Pract. 1997;51(3):147-53.
25. Hoekx JC, Hedlin G, Pedersen W, Sorva R, Hollingworth K, Efthimiou J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day(-1). Eur Respir J. 1996;9(11):2263-72.
26. Pedersen S, Engelstatter R, Weber HJ, Hirsch S, Barkai L, Emeryk A, et al. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2009;22(3):214-20.
27. Pedersen S, Garcia Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstatter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. Pediatr Pulmonol. 2006;41(10):954-61.
28. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstatter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. Respir Med. 2007;101(10):2182-91.
29. von Berg A, Engelstatter R, Minic P, Sreckovic M, Garcia Garcia ML, Latos T, et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18(5):391-400.
30. O'Connor B, Bonnaud G, Haahtela T, Luna JM, Querfurt H, Wegener T, et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86(4):397-404.
31. Bernstein DI, Berkowitz RB, Chervinsky P, Dvorin DJ, Finn AF, Gross GN, et al. Dose-ranging study of a new steroid for asthma: mometasone furoate dry powder inhaler. Respir Med. 1999;93(9):603-12.
32. Chervinsky P, Nelson HS, Bernstein DI, Berkowitz RA, Siegel SC. Comparison of mometasone furoate administered by metered dose inhaler with beclomethasone dipropionate. Int J Clin Pract. 2002;56(6):419-25.
33. Nathan RA, Nayak AS, Graft DF, Lawrence M, Picone FJ, Ahmed T, et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86(2):203-10.
34. Bousquet J, D'Urzo A, Hebert J, Barraza CH, Boulet LP, Suarez-Chacon R, et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler. Eur Respir J. 2000;16(5):808-16.
35. Corren J, Berkowitz R, Murray JJ, Prenner B. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. Int J Clin Pract. 2003;57(7):567-72.
36. Noonan M, Leflein J, Corren J, Staudinger H. Long-term safety of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler in children: Results of an open-label study comparing mometasone furoate with beclomethasone dipropionate in children with persistent asthma. BMC Pediatr. 2009;9:43.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y del vigencia no ha sido revisada

PREGUNTA CLÍNICA Nº 13

EN NIÑOS PREESCOLARES CON EPISODIOS DE SIBILANCIAS RECURRENTES Y SIN SÍNTOMAS ENTRE LAS CRISIS ¿EL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES INHALADOS DURANTE LOS CATARROS ES EFICAZ PARA LA PREVENCIÓN DE EXACERBACIONES DE ASMA?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes preescolares con sibilancias recurrentes, sólo en el curso de infecciones virales y sin factores de riesgo
Intervención	Tratamiento intermitente (en periodos de crisis o de forma estacional) con GCI
Comparación	Sin tratamiento farmacológico con GCI
Resultados	Reducción del número de exacerbaciones y su gravedad, mejora de síntomas, hospitalizaciones, control de síntomas, utilización de corticoides orales
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

Las infecciones del tracto respiratorio son responsables de más del 80% de los episodios de sibilancias en niños (1, 2) que en ocasiones progresan a exacerbaciones graves que requieren tratamiento con glucocorticoides sistémicos y con más de 30 visitas a unidades de urgencias por 1000 habitantes, una tasa tres veces mayor que los niños en edad escolar y adultos (3, 4).

La mayoría de los niños preescolares que presentan sibilancias solo cuando sufren una infección del tracto respiratorio suelen ser, por lo general, no atópicos y suelen superar los síntomas a los 6 años de edad (5, 6). Por eso, se considera que la mayoría no requieren tratamiento con esteroides inhalados regulares.

En esta pregunta se pretende evaluar la efectividad del tratamiento intermitente con GCI solo durante los catarros en el grupo de pacientes preescolares con sibilancias recurrentes y con bajo riesgo de asma.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 (Act. 2011) (7)	Muchos niños, no atópicos con episodios recurrentes de sibilancias inducidas por virus, de entre los menores de cinco años no van a tener asma atópica crónica. La mayoría no requieren tratamiento con esteroides inhalados regulares. NE: 1++ (<5 Years) Los GCI son el tratamiento preventivo recomendado para adultos y niños, para alcanzar los objetivos generales del tratamiento.(A).	283. Carlsen KCL, 2005 (ECA) 284. Teper AM,2004 (ECA) 285. Teper AM, 2005 (ECA) 286. Bisgaard H 2004(ECA) ---------- 848. Castro-Rodriguez JA, 2009 (RS) 852. Papi A,2009(ECA) 853. Rachelefsky ,2009(RS) 854. de Blic J, 2009 (ECA) ---------- --851. Kooi EMW, 2008 (ECA) 847. Busse W, 2008(ECA)	Búsquedas de tratamiento actualizado en junio-2009
GEMA 2009 (8)	A. Los preescolares con episodios intermitentes de sibilancias relacionados con infecciones virales presentan una respuesta escasa al tratamiento (230). A. El tratamiento intermitente con glucocorticoides inhalados no mejora el control ni la evolución de la enfermedad (231). R1-Se recomienda el empleo de los glucocorticoides inhalados como primera línea de tratamiento para el control del asma persistente del niño de cualquier edad previo (R1)	230. McKean M, ,2000 (RS) 231. Bisgaard H,. 2006 (ECA)	

Resumen GPC Base:

En relación a población preescolar con episodios recurrentes de sibilancias, la guía de SIGN 2011(7) refleja que la mayoría de los niños de esta población no requieren tratamiento GCI, basándose en la evidencia que confirma que muchos pacientes de entre los menores de cinco años, no atópicos con episodios recurrentes de sibilancias inducidas por virus, no van a tener asma atópica crónica. La guía GEMA (8) recoge evidencia que confirma la escasa respuesta al tratamiento con GCI de esta población y también observa que el tratamiento intermitente con GCI no mejora ni el control ni la evolución de la enfermedad, aunque no realiza ninguna recomendación.

Ha transcurrido más de 5 años desde la elaboración de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión:
Se decide realizar una actualización desde 2009 para identificar si se han publicado nuevos estudios al respecto.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs
Período de búsqueda	Desde 2009 hasta 15/05/2012
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Ducharme FM, 2009 (9); Bacharier LB, 2008 (10)
Comparación: Tratamiento con GCIs VS placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Número de pacientes con una o mas exacerbaciones , por infección, que requieren corticoides orales (seguimiento 6-12 meses)												
2[1]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[3]	Poco probable	61/148 (4,2 %)	69/114 (60,5%)	RR 0,65 (de 0,50 a 0,83)[4,]	212 menos por 1000 (de 103 a 303 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Exacerbaciones con sintomatología asmática, por infección												
1[5]	ECA	No serio	No seria	Muy Seria[2,6]	No seria	Poco probable	466 exacerbaciones en 521 infecciones (89,4%)	488 exacerbaciones en 526 infecciones (92,8%)	RR 0,64 (de 0,36 a 1,13)	334 menos por 1000 infecciones (de 594 menos a 121 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Calidad de vida (PACQ) (seguimiento 6-12 meses; medido con: Puntuación media (PACQ-QL)8; rango de puntuación: 1-7; mejor indicado con valores más bajos)												
2[1]	ECA	No serio	Seria[7]	Seria[2]	No seria	Poco probable	158	114	-	DM 0,17 más (de 0,06 menos a 0,40 más) [9]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Días libre de episodios (proporción) (seguimiento 12 meses)												
1[9]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[3]	Poco probable	96	47	-	DM 0,2 más (de 0,09 menos a 0,13 más) [10]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Necesidad de rescate con beta2 por infección: Mediana de puffs diarios por infección durante el seguimiento 6-12 meses												
1[1]	ECA	No serio	No seria	Muy Seria[2,11]	No seria	Poco probable	4 dosis diarias de media en 433 infecciones	6 dosis diarias en 451 infecciones	Razón de tasa 0,80 (de 0,68 a 0,94)	-	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Número de hospitalizaciones (seguimiento 6-12 meses) (niños con una o más hospitalizaciones y porcentaje de hospitalizaciones por participante)												
2[1]	ECA	No serio	No seria	Seria[2,]	Seria[3]	Poco probable	12/158 (7,6 %)	19/114 (16,7 %)	OR 0,53 (de 0,24 a 1,17)	71 menos por 1000 infecciones (desde 121 menos a 23 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Cambio en altura (cm) (seguimiento 6-12 months)												
2[1]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[3]	Poco probable	154	109	-	DM 0,12 mayor (desde 0,41 menos a 0,65 mayor) [12]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Ducharme FM, 2009, Bacharier LB, 2008. [2] Las dosis de Fluticasona y budesonida utilizadas en los estudios (750mcg en el primer estudio y 1mg en el otro, 2 veces al día) representa un tratamiento de altas dosis fuera de indicación (Indicación en preescolares: 100mcg 2 veces al día). [3] Pocos eventos, y a veces con tamaño muestral pequeño-mediano. [4] en Ducharme la estimación (RR 0,6 (IC 95% 0,43 a 0,87) viene ajustada por la agrupación de pacientes individuales con infecciones de vías respiratorias altas. [5] Ducharme FM, 2009 [6] resultados medidos por nº de infecciones (521 en grupo intervención, 526 en grupo control) y no por participantes (62 en intervención y 67 control). [7] I2=75%, diferencias en la magnitud de estimación [8] Diferencia minima importante = puntuación de 0.5. [9]Bacharier LB, 2008 [10] ajustado por grupos de edad (12-23 meses; 24-59 meses), IPA (positivo o negativo) y centro de salud [11] resultados medidos por nº de infecciones (433 en grupo intervención, 451 en grupo control) y no por participantes (62 en intervención y 67 control). [12] Las estimaciones en diferencia de cm desde el principio a final de estudio no fueron anualizados en Ducharme y tampoco ajustado por sexo y edad.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

Se han seleccionado dos ECAs (9, 11) El primer ECA (10) publicado en 2008 incluía a 238 preescolares de entre 12 a 59 meses con sibilancias intermitentes de moderadas o graves que recibieron en cada infección respiratoria identificada por los padres, un tratamiento de 7 días de budesonida (1 mg dos veces al día), montelukast (4 mg/día),o placebo, según el grupo de aleatorización. Los familiares de los niños con asma recibieron previamente educación para que fueran capaces de realizar una identificación objetiva de los primeros síntomas respiratorios de la infección respiratoria. Para nuestra revisión solo nos interesan los resultados provenientes del grupo que recibe budesonida vs. Placebo (los resultados de la comparación budesonida vs. Placebo y vs. Montelukast se han tenido en cuenta en otra de las preguntas actualizadas). El segundo ECAs (10) seleccionados incluye a 126 niños de edades comprendidas entre uno y seis años. Los aleatorizados al grupo de tratamiento recibieron fluticasona 750 µg dos veces al día durante 10 días comenzando cuando los familiares detectaron los primeros síntomas. Los del grupo control recibieron placebo. Los familiares de los niños con asma fueron previamente educados para que fueran capaces de realizar una identificación objetiva de los primeros síntomas respiratorios.	
En cuanto a resultados relacionados con la eficacia del tratamiento, se observó que el **número de pacientes** uno o más exacerbaciones por infección, que requirieron **tratamiento con GC orales por** fue menor en el grupo de tratamiento intermitente RR 0,65 (IC 95% de 0,50 a 0,83), así como las **exacerbaciones con sintomatología asmática, por infección** OR 0,66 (IC 95%de 0,43 a 1,02).	**Calidad baja**
La **calidad de vida de los familiares** del grupo tratamiento, medido mediante el cuestionario PACQ-QL, no muestra diferencias entre grupos DM -0,01 (IC 95% de -0,30 a 0,28) en la estimación agrupada de los resultados de los dos estudios; Sin embargo, en uno de los estudios (9) la calidad de vida fue significativamente superior en el grupo con fluticasona, DM 0,49 (IC 95%de 0,1 a 0,89). No obstante, está diferencia no es clínicamente relevante (ya que la diferencia mínima importante es de 0,5 puntos). La proporción de **días libre de episodios** no fue diferente en los dos grupo DM 0,02 (IC 95% de -0,09 a 0,13) y los preescolares asignados al grupo de fluticasona en el estudio publicado en 2009 (9) tuvieron una menor **necesidad de rescate con ß2 agonistas de acción corta por infección**, Razón de tasa de 0,80 (IC 95% de 0,68 a 0,94).	**Calidad baja**
Los resultados más relacionados con la seguridad como el **cambio en la media de altura** (ajustado por edad y sexo en uno de los estudios) DM 0,12 (IC 95% de -0,41 a 0,65), y como el **número de hospitalizaciones**, OR 0,53 (IC 95% de 0,24 a 1,17) no mostraron diferencias entre los grupos.	**Calidad baja**
La calidad de la evidencia evaluada se considera baja, los resultados muestran riesgo de sesgo por evidencia indirecta ya que las dosis de GCI utilizada en el estudio (fluticasona 750 mcg 2 veces al día y budesonida 1mg 2 veces al día) representa un tratamiento de altas dosis fuera de indicación actual (Indicación en preescolares: 100 mcg 2 veces al día) y porque la mayoría de las estimaciones se reportan por número de infecciones respiratorias en lugar de datos individuales de pacientes. Además, muchos de los resultados son imprecisos por tratarse de un estudio con un tamaño muestral pequeño y en ocasiones con pocos eventos.	
En resumen, con la utilización de altas dosis de GCI durante los catarros se observa un beneficio en el ahorro de utilización de corticoides orales, con un menor número de pacientes que requirieron más de un curso del tratamiento por infección respiratoria en el grupo de tratamiento intermitente, y un menor número de rescates con β2 agonistas por infecciones respiratorias, a cambio de recibir un número alto de ciclos de GCI a muy altas dosis durante una media de 10 meses (aproximadamente 50 cursos menos de tratamiento oral con GC frente a 521 ciclos de tratamiento inhalado en unos 60 niños). Además, finalmente la frecuencia de exacerbaciones, infecciones observadas con sintomatología asmática, no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento. Por otro lado, las diferencias en la calidad de vida de los familiares tampoco mostraron relevancia clínica, y en relación a los efectos secundarios de la medicación sobre el crecimiento se observo que los pacientes del grupo tratamiento crecieron algo menos.	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 13: En niños preescolares con episodios de sibilancias recurrentes y sin síntomas entre las crisis ¿El tratamiento con glucocorticoides inhalados durante los catarros es eficaz para la prevención de exacerbaciones de asma?

Población: *Pacientes preescolares con sibilancias recurrentes, sólo en el curso de infecciones virales y sin factores de riesgo*
Intervención*: Tratamiento intermitente (en periodos de crisis o de forma estacional) con GCI*
Comparación*: sin tratamiento farmacológico con GCI*
Perspectiva: *clínica*

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Baja	*Desenlaces:* / *Calidad* 1. . Número de pacientes con una o mas exacerbaciones , por infección, que requieren corticoides orales: Baja 2. Exacerbaciones por infección: Baja 3. Calidad de vida (PACQ): Baja 4. Días libre de episodios (proporción): Baja 5. Necesidad de rescate con b2 por infección: Baja 6. nº hospitalizaciones: Baja 7. cambio en altura: Baja	Disminución de la calidad por problemas de imprecisión por bajo numero de eventos y evidencia indirecta por utilización de altas dosis de medicación y aportar resultados en relación al número de infecciones, no en relación al número de pacientes	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes	*Desenlaces:* / *Magnitud del efecto* 1. . Número de pacientes con una o mas exacerbaciones , por infección, que requieren corticoides orales: Beneficio importante/modesto 2. Exacerbaciones por infección: Sin efecto 3. Calidad de vida (PACQ): Sin efecto 4. Días libre de episodios (proporción): Sin efecto 5. Necesidad de rescate con beta2 por infección: Poco beneficios 6. nº hospitalizaciones: Sin efecto 7. cambio en altura: Sin efecto	Se observa un efecto beneficiosos a favor del tratamiento intermitente a altas dosis de GCI durante siete-diez días con tasas menores de exacerbaciones graves, sin diferencias relevantes en la frecuencia de exacerbaciones y calidad de vida crecimiento y hospitalizaciones, aunque con una ligera mejoría con menores tasas de rescate con agosnistas beta-dos , a cambio de recibir un número muy alto de ciclos de GCI a muy altas dosis durante una media de 10 meses	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Incierto Incierto	La gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difería sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes. (ejercicio Grade: clínicos vs. Pacientes)	Con alta incertidumbre: - se espera que los pacientes den una importancia alta a una menor dosis acumulada de corticoides administrados, por su mayor riesgo acumulado de sufrir los efectos secundario.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes están en el límite en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Incierto Parcialmente desacuerdo		No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante el tratamiento durante las crisis, aunque de corta duración, per se supone un mayor coste que el no tratamiento, aunque evita intervenciones de rescate (GC orales y β2 agonistas) debidas a infecciones respiratorias. La administración del tratamiento intermitente a las dosis del estudio requiere de nebulizadores no disponibles en nuestro medio, La implementación de las mismas supondría un una inversión importante debido a su alto coste (Ficha técnica)

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
Tratamiento intermitente con GCIs vs. Placebo	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.

Recomendación:	
Tratamiento intermitente con GCIs vs. Placebo.	**No se recomienda la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda no utilizar dosis altas de glucocorticoides inhalados de forma intermitente para prevenir las exacerbaciones durante las infecciones respiratorias de vías altas en preescolares con episodios de sibilancias recurrentes.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

La evidencia de baja calidad, por ser indirecta e imprecisa muestra que con la utilización de altas dosis de GCI durante los catarros existe un beneficio en el ahorro de utilización de corticoides orales, con un menor número de pacientes que requirieron más de un curso del tratamiento por infección respiratoria en el grupo de tratamiento intermitente, y un menor número de rescates con β2 agonistas por infecciones respiratorias, a cambio de recibir un número muy alto de ciclos de GCI a muy altas dosis durante una media de 10 meses. No se observan diferencias relevantes en la frecuencia de exacerbaciones, ni en la calidad de vida de los familiares y se observo que los pacientes del grupo tratamiento crecieron algo menos. Se desconocen las posibles preferencias de los pacientes aunque se considera que la mayoría daría una importancia alta a una menor dosis acumulada de corticoides administrados, por su mayor riesgo acumulado de sufrir los efectos secundario. No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante el tratamiento durante las crisis per se supone un menor coste.

Inconveniente: Las dosis de glucocorticoides utilizada en los estudios (fluticasona 750 mcg 2 veces al día y budesonida 1mg dos veces al día) representan un tratamiento de altas dosis fuera de indicación actual (Indicación en preescolares: 100 mcg 2 veces al día).(Ver Ficha técnica).)

Consideraciones para la implementación:

Es muy importante que los profesionales sanitarios incidan en enseñar cómo utilizar los inhaladores, nebulizadores…etc…tanto a los niños como a los padres, y que se aseguren de que éstos lo hacen correctamente.

Factibilidad:

- Las dosis de glucocorticoides utilizada en los estudios (fluticasona 750 mcg 2 veces al día y budesonida 1mg dos veces al día) representan un tratamiento de altas dosis fuera de indicación actual (ver Ficha técnica).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- La administración del tratamiento intermitente a las dosis del estudio requiere de nebulizadores no disponibles en nuestro medio, La implementación de las mismas supondría un una inversión importante debido a su alto coste (ficha técnica)
Evaluación y prioridades de investigación: -

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1 Respiratory Sounds/ 2 recurrent wheez$.mp. 3 exp Glucocorticoids/ (163009) 4 (budesonide or fluticasone or Beclomethasone).mp. 5 (continuous or diary or discontinu$ or intermittent or interval or episodic or as need).mp. 6 Respiratory Tract Infections/ 7 1 or 2 or 6 8 3 or 4 or 5 9 7 and 8 10 limit 9 to yr="2008 -Current" 11 limit 10 to "reviews (maximizes specificity)" 12 limit 10 to "therapy (maximizes specificity)"	De 2009 a 15/05/2012
EMBASE (a través de Ovid)	1 Respiratory Sounds/ 2 recurrent wheez$.mp. 3 exp Glucocorticoids/ 4 (budesonide or fluticasone or Beclomethasone).mp. 5 (continuous or diary or discontinu$ or intermittent or interval or episodic or as need).mp. 6 Respiratory Tract Infections/ 7 1 or 2 or 6 8 3 or 4 or 5 9 7 and 8 10 limit 9 to yr="2008 -Current" 11 limit 10 to "reviews (maximizes specificity)" 12 limit 10 to "therapy (maximizes specificity)")	De 2009 a 15/05/2012

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

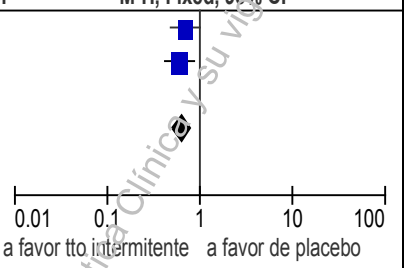
Anexo II. Forest Plot.

RESULTADOS DE EFICACIA.

1.- Número de pacientes con una o mas exacerbaciones, por infección, que requieren corticoides orales (seguimiento 6-12 meses)

Study or Subgroup	tto intermitente Events	Total	placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Bacharier 2008	37	96	26	47	45.8%	0.70 [0.49, 1.00]
Ducharme FM, 2009	24	62	43	67	54.2%	0.60 [0.42, 0.87]
Total (95% CI)		**158**		**114**	**100.0%**	**0.65 [0.50, 0.83]**
Total events	61		69			

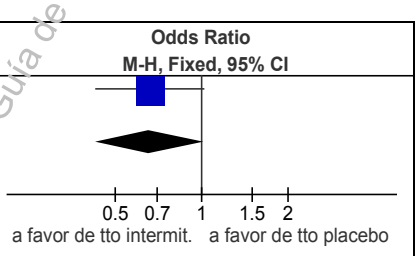
Heterogeneity: Chi² = 0.31, df = 1 (P = 0.58); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.36 (P = 0.0008)



2.- Exacerbaciones de asma (con sintomatología asmática) (follow-up 6-12 months)*

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Ducharme FM, 2009	466	521	488	526	100.0%	0.66 [0.43, 1.02]
Total (95% CI)		**521**		**526**	**100.0%**	**0.66 [0.43, 1.02]**
Total events	466		488			

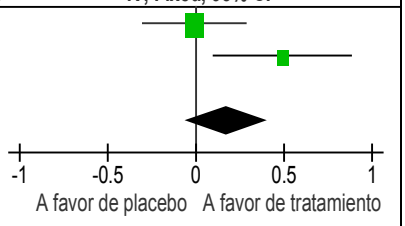
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)



3.- Calidad de vida (PACQ) (follow-up 6-12 months; measured with: Puntuación media (PACQ-QL)

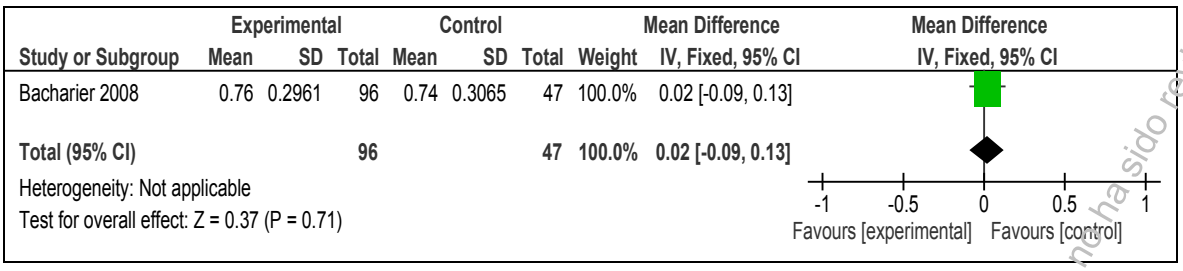
Study or Subgroup	Experimental Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Bacharier 2008	-0.04	0.9871	96	-0.03	0.7493	47	64.2%	-0.01 [-0.30, 0.28]
Ducharme FM, 2009	6.758	1.1292	62	6.268	1.1292	67	35.8%	0.49 [0.10, 0.88]
Total (95% CI)			**158**			**114**	**100.0%**	**0.17 [-0.06, 0.40]**

Heterogeneity: Chi² = 4.05, df = 1 (P = 0.04); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)



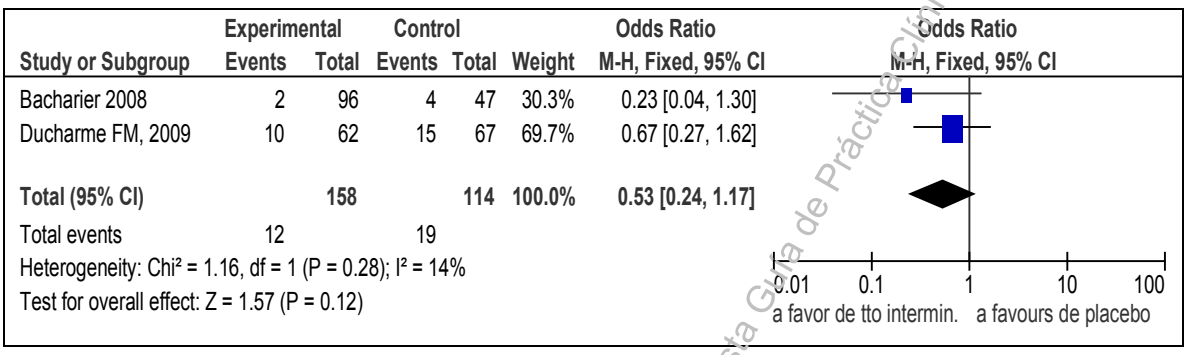
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.- Proporción de días libre de episodios *

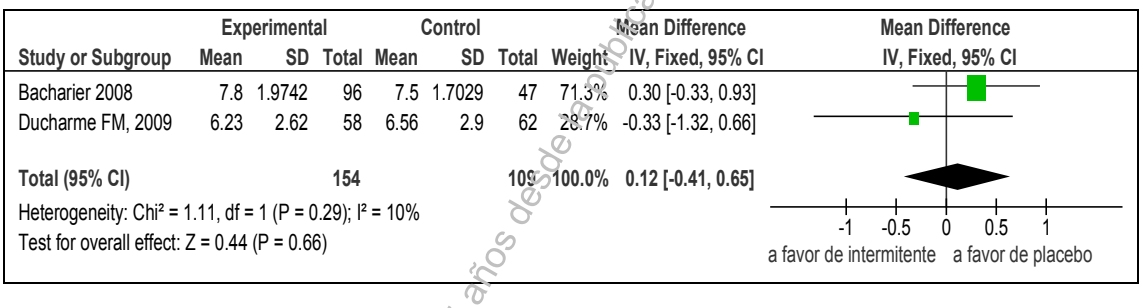


RESULTADOS DE SEGURIDAD

6. Nº de hospitalizaciones (follow-up 6-12 months)



7. Cambio en altura (cm) (follow-up 6-12 months; measured with no ajustado por edad y sexo en base a valores de referencia en pediatria



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Ducharme FM 2009 (9)	ECA Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad de tratamiento preventivo con altas dosis de fluticasona en la disminución de la severidad de sibilancias inducidas por virus en niños. Duración: 6 -12 meses)	129 niños de 1 a 6 años, con tres o mas episodios de sibilancias, sin síntomas entre episodios y con al menos un curso de tratamiento de rescate en los últimos 6 meses	- fluticasona 750 µg / 2 veces día, durante las crisis (en 48h) - Placebo 2 veces día, durante las crisis (en 48h) Si los síntomas no remitían hasta 10 días con 2 a 4 inhalaciones de salbutamol 100mg a demanda cada 4 h. T= 10 días	1ª: - rescate con corticoides orales, OR 0,49 (IC 95% 0,30 a 0,83) a (intervención 8% vs. placebo18%) 2º: -síntomas - uso de β2 agonistas - visita a urgencias - hospitalización - interrupción del tto de estudio - cambio en el crecimiento DM −0,24 (IC 95% −0,40 a −0,08) a (6,23±2,62 cm y densidad ósea - niveles basales de cortisol - efectos adversos	Debido al potencial de sobre-utilización, esta estrategia preventiva no debería ser adoptado en la clínica práctica hasta que sean clarificados los efectos adversos a largo tiempo.	- Jadad: 5 Sponsors -GlasoSmithKline - Réseau en Santé Respiratoire du Fonds de la Recherche en Santé du Québec - Se comentan que los sponsor no han influido ni en el diseño, ni desarrollo del estudio, ni en la preparación de publicaciones
Bacharier, LB 2008 (10)	ECA Objetivo: Examinar la efectividad de la utlización episodica de un GCI y un antileukotrieno en preescolares con sibilancias intermitentes Duración 12-meses	238 preescolares de entre 12 a 59 meses con sibilancias intermitentes de moderadas a severa	Recibieron 7 días de: 1.budesonida (1 mg dos veces al día), + Placebo antileukotrienos diarios). 2. montelukast (4 mg / dia), + placebo GCI dos al día 3. placebo GCI dos al día + Placebo antileukotrienos diarios. Junto a salbutamol en cada infección respiratoria identificada.	- días libres de episodios - utilización de Corticoides orales - uso de SS - QoL - crecimiento - reducción en la dificultad respiratoria	el uso episódico de budesonida o montelukast junto a salbutamol a principios de la infección respiratoria se, no aumentó la proporción de días libres de episodios, ni disminuye el uso de corticosteroides orales en un periodo de 12 meses. Sin embargo, los indicadores de gravedad de las enfermedades aguda se redujeron, en particular en los niños con asma índices predictivos positivos.	Jadad: 3 (aunque existe enmascaramiento adecuado no está descrito el cegamiento) - Para nuestra revisión solo nos interesan los resultados provenientes de GCI vs. Placebo (grupo1 vs. Grupo3) - Los autores han sido consultores y han recibido incentivos por docencia y apoyo para invetigaciones de AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Aventis, Genentech, Merck y Pfizer, y Ross Pharmaceuticals, becas de investigación; apoyo para la investigación del National Institutes of Health (NIH), the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI),

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y la vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. BMJ. 1995;310(6989):1225-9.
2. Wilson NM. Virus infections, wheeze and asthma. Paediatr Respir Rev. 2003;4(3):184-92.
3. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. Pediatrics. 2002;110(2 Pt 1):315-22.
4. Lougheed MD, Garvey N, Chapman KR, Cicutto L, Dales R, Day AG, et al. The Ontario Asthma Regional Variation Study: emergency department visit rates and the relation to hospitalization rates. Chest. 2006;129(4):909-17.
5. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA).2012.
6. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995;332(3):133-8.
7. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
8. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
9. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med. 2009;360(4):339-53.
10. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefler SJ, Martinez FD, Lemanske RF, Jr., et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(6):1127-35.e8.
11. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefler SJ, Martinez FD, Lemanske RF, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(6):1127-35.e8.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 14

EN NIÑOS CON ASMA LEVE PERSISTENTE ¿CUAL ES LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES INHALADOS UTILIZADO DE FORMA INTERMITENTE (DURANTE LAS INFECCIONES VIRALES O DE FORMA ESTACIONAL) EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO CONTINUO?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes preescolares con alto riesgo de asma y/o niños escolares con diagnóstico de asma persistente
Intervención	Tratamiento intermitente (durante las infecciones virales o de forma estacional) con GCI.
Comparación	Tratamiento continuo con GCI
Resultados	Reducción del número de exacerbaciones y su gravedad, mejora de síntomas, hospitalizaciones, control de síntomas, utilización de corticoides orales, crecimiento, e.a graves
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

Las infecciones virales del tracto respiratorio superior (URI o resfriados) son una importante, y probablemente la más común de las causas del aumento de síntomas pulmonares en niños y adultos con asma persistente leve (1-7).

A pesar de que numerosas guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento diario con corticoides inhalados para el tratamiento de asma persistente leve de pacientes infantiles, muchos pacientes y sus familiares no siguen estas recomendaciones. En su lugar, muchos utilizan terapia de control y broncodilatadora en periodos cortos e intermitentemente durante los episodios sintomáticos. Este tratamiento intermitente podría representar dos ventajas adicionales en niños con asma persistente: la mejora del cumplimiento terapéutico y la disminución de efectos adversos por la posible utilización de menores dosis de corticoides.

En nuestro contexto existe además una tendencia de tratar a los niños de forma estacional, tratándolos en periodos de más riesgo con una proporción importante de reagudizaciones, desde el final del verano hasta el comienzo del invierno.

En esta pregunta pretendemos evaluar la posibilidad de tratar de forma intermitente el asma persistente, y por tanto comparar el tratamiento intermitente con GCI frente al tratamiento continuo (que es lo que recomiendan las GPC en este escalón).

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 (Act. 2011) (8)	-	-	-
GEMA 2009 (9)	-	-	-

Resumen GPC Base:

Ninguna de las guías seleccionadas realiza recomendaciones sobre tratamiento intermitente con glucorticoides en niños con alto riesgo de asma o diagnóstico de asma.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		X
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión:

Se decide realizar una actualización desde 2009 para identificar si se han publicado nuevos estudios al respecto.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	
Elaboración de novo	X

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs
Período de búsqueda	hasta 15/10/2012
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:Cd009611 (10).

Comparación: Tratamiento intermitente con GCIs VS tratamiento diario con GCI

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Pacientes con uno o mas exacerbaciones que requieren GC orales												
4[1]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[3]	Poco probable	85/342 (24,9%)	85/378 (22,5%)	RR 1,14 (de 0,9 a 1,44)	31 más por 1000 (de 22 menos a 99 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Proporción de días de asma controlada												
2[4]	ECA	No serio	No seria	Serious[2]	Seria[5]	Poco probable	342	379	-	DM 0,09 menos (de 0,16 a 0,02 menor)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Pacientes con al menos una exacerbación con hospitalización												
4[1]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[6]	Poco probable	6/342 (1,8%)	7/378 (1,9%)	RR 0,85 (de 0,29 a 2,49)	3 menos por 1000 (de 13 menos a 28 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Pacientes con efectos adversos serios												
4[1]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[6]	Poco probable	6/342 (1,8%)	8/378 (2,1%)	RR 0,83 (de 0,3 a 2,29)	4 menos por 1000 (de 15 menos a 27 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Cambio en la altura (cm)												
3[7]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[3]	Poco probable	193	232		DM 0,4 más (de 0,11 a 0,7 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Abandono debido a mal control/exacerbaciones												
4[1]	ECA	No serio	No seria	Seria[2]	Seria[3,6]	Poco probable	17/342 (5%)	15/380 (3,9%)	RR 1,32 (de 0,69 a 2,52)	13 más por 1000 (de 12 menos a 60 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Cambio en el uso medio de rescate con ß2 (pulsaciones/día)												
1[9]	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[10]	Poco probable	35	72	-	DM 0,14 más (de 0,07 menos a 0,35 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

[1] Turpenein 2008 y Martinez 2011b (escolares), Papi 2009 y Zeig 2011 (preescolares) [2] Dos estudios con pacientes preescolares y 2 con escolares hasta los 18 años. el GC de la intervención en 2 estudios es (beclometasona) a demanda y en otras 2 dosis establecidas (Budesonida), uno por cada subgrupo. En un estudio las dosis de GCI en el grupo intermitente son muy altas. [3] resultados que pueden ser tanto beneficiosos como dañinos o clínicamente irrelevante [4] Turpenein 2008 y Martinez 2011b (escolares). [5] pequeño tamaño muestral [6] pocos eventos [7] Turpenein 2008 y Martinez 2011b (escolares),Zeig 2011 (preescolares) [8] Se observan resultados contrapuestas en los subgrupos de preescolares y escolares, estudios con pocos eventos que pueden explicar la heterogeneidad observada entre los subgrupos de la edad [9] Martinez 2011b(escolares) [10] pequeño tamaño muestral.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

Se ha encontrado una RS Cochrane publicada en el 2012 (10) y actualizada en el 2013 (11) (actualización detectada en las alertas bibliográficas) que pretendía comparar la eficacia y seguridad del tratamiento GCI intermitente frente al continuo en niños y adultos con asma persistente y preescolares con sospecha de asma persistente. En la actualización del 2013 se realiza un metaanalisis de 7 ECAs, y un análisis diferenciado de subgrupos de las poblaciones de preescolares (de 1 a 5 años), escolares (hasta los 18 años) y adultos. Mediante las alertas también se ha identificado otra revisión sistemática (12) con el mismo objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento diario con CGI frente al intermitente en preescolares escolares y adultos con sibilancias persistentes y asma persistente leve a moderado y donde se incluían los mismos 7 ensayos incluidos en la revisión Cochrane. Para responder a nuestra pregunta se han seleccionado los cuatro estudios que fueron realizados en población infantil hasta los 18 años (13-16) y se han utilizado los resultados presentados en la revisión Cochrane, (11) por ser más exhaustivos. De los cuatro estudios, dos incluyeron población preescolar (14, 16) hasta los cuatro años y con episodios frecuentes de sibilancias con y sin otros factores como IPA positivo o exacerbaciones en el último año. Los otros dos estudios incluían a pacientes escolares (13, 15) con asma recientemente detectada en uno (13) y asmáticos persistentes leves bien controlados durante dos años en el otro (15). El tratamiento de intervención (el tratamiento intermitente) en dos de los estudios fue beclometasona a demanda (14, 15), mientras que en los otros dos budesonida a dosis establecidas (13, 16). Los resultados muestran que en los dos tipos de tratamientos no existen diferencias significativas en el **número de pacientes** con uno o más exacerbaciones que requerían **GC orales de rescate** (RR 1,14 (IC 95% de 0,9 a 1,44)), siendo los resultados consistentes en ambas subpoblaciones (preescolares y escolares). La proporción de **días de asma controlada,** con datos para la subpoblación infantil más mayor, fue ligeramente menor en el grupo de tratamiento intermitente (DM -0,09 (IC 95% -0,16 a -0,02), aunque la diferencia fue muy poco relevante.	**Calidad baja**
En relación a resultados de seguridad los dos grupos de tratamiento mostraron similares efectos sobre el número de **pacientes hospitalizados** (RR 0,85 (IC 95% de 0,29 a 2,49) o sobre el número pacientes con **efectos adversos graves** (RR 0,83 (IC 95% de 0,3 a 2,29), sin diferencias relevantes entre las estimaciones para cada subpoblación diferente. El tratamiento intermitente mostró mejores resultados sobre el **crecimiento o cambio de altura** que el tratamiento continuo (DM 0,40 (IC 95% de 0,11 a 0,70) cm), aunque de nuevo sin ser clínicamente relevantes, solo medio centímetro mayor en un año y con la misma tendencia en ambas subpoblaciones. En cuanto a los **abandonos del tratamiento debidos a un mal control asmático o exacerbaciones**, se observaron resultados en conjunto no concluyentes sin diferencias significativas ni clínicas entre los grupos de tratamiento (RR 1,32 (IC 95% 0,69 a 2,52), aunque con una tendencia contraria en las subpoblaciones donde los preescolares se beneficiarían más del tratamiento intermitente y los escolares del diario. Por último, el **uso de medicación de rescate** en escolares tampoco mostró diferencias en el cambio de media de pulsaciones diarios utilizados en ambos grupos (DM 0,14 (IC 95% de - 0,07 a 0,35).	**Calidad baja** **Calidad baja** **Calidad moderada**
La evidencia incluida en esta revisión, a pesar de basarse en estudios bien diseñados y realizados, es considerada de de baja calidad debido a limitaciones de evidencia indirecta donde se incluyen pacientes con diferentes perfiles de riesgo, diferentes tratamientos de intervención y en uno de los estudios se utilizan dosis mucho mayores a las autorizadas para la utilización en población pediátrica. En general los estudios son de pequeño tamaño y en muchos casos con bajo número de eventos que hacen que los resultados sean imprecisos.	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 14 : En niños con asma leve persistente ¿Cuál es la eficacia del tratamiento con glucocorticoides inhalados utilizados de forma intermitente (durante las infecciones virales o de forma estacional) en comparación con el tratamiento continuo?

Población: *Pacientes preescolares con alto riesgo de asma y/o niños escolares con diagnóstico de asma persistente*
Intervención*: Tratamiento intermitente con GCI*
Comparación*: Tratamiento diario con GCI*
Perspectiva: *clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Baja	*Desenlaces:* / *Calidad* 1. Pacientes con exacerbacion con GCo — Baja 2. Proporción de . días con control asmático — Baja 3. Pacientes con >=1 hospitalizacionb2 — Baja 4. Pacientes con e.a. graves — Baja 5. Cambio en altura — Baja 6. Abandono debido a mal control — Baja 7. Uso medicación b2 de rescate — Moderada	La evidencia es considerada de baja calidad debido a limitaciones de evidencia indirecta donde se incluyen pacientes con diferentes perfiles de riesgo, diferentes tratamientos de intervención y en uno de los estudios se utilizan dosis mucho mayores a las autorizadas para la utilización en población pediatrica. En general los estudios son de pequeño tamaño y en muchos casos con bajo número de eventos que hacen que los resultados sean imprecisos	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía en la Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

<table>
<tr>
<td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td>
<td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td>
<td>Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Magnitud del efecto</th></tr>
<tr><td>1. . Pacientes con exacerbacion con GCo</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>2. Proporción de . días con control asmático</td><td>Poco riesgo</td></tr>
<tr><td>3. Pacientes con >=1 hospitalizacionb2</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>4. Pacientes con e.a. graves</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>5. cambio en altura</td><td>Poco beneficios</td></tr>
<tr><td>6. abandono debido a mal control</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>7. uso medicación b2 de rescate</td><td>Sin efecto</td></tr>
</table>
</td>
<td>No hay diferenias en el número de pacientes con exacerbaciones que requerían GC orales de rescate, en las hospitalizaciones, e.a graves, abandonos de tratamiento por mal control asmático y uso de b2 de rescate. la proporción de días con control asmático fue ligermente inferior en el grupo de tratamiento intermitente y el crecimiento a un año fue ligeramente superior en este grupo.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</td>
<td>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</td>
<td>Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces</td>
<td>
<table>
<tr><td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</td><td>Incierto</td></tr>
<tr><td>Opiniones probablemente similares</td><td>Incierto</td></tr>
</table>
</td>
<td>La gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difería sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes. (ejercicio Grade: clínicos vs. Pacientes)</td>
<td>No evidencia se cree que la mayoría de los pacientes puedan preferir un tratamiento menos intensivo por su mayor comodidad y potencialidad de adherencia y con menores eventos adversos, como la disminución del crecimiento,. Sin embargo, se considera que algunos de los ellos se posicionaría a favor del tratamiento continuo por sus mejores resultados sobre una mayor proporción de días con control asmático.</td>
</tr>
</table>

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes están en el límite en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Incierto Parcialmente desacuerdo		No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante el tratamiento durante las crisis, per se supone un menor coste que el tratamiento diario, aunque podría aumentar intervenciones de rescate (GC orales y a ß2 agonistas) debidas a un mal control asmático

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y sin haberse sido revisada

Balance de las consecuencias:	
Tratamiento intermitente con GCIs vs. Tratamiento diario con GCIs	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
Tratamiento intermitente con GCIs vs. Tratamiento diario con GCIs	**Se sugiere no considerar la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se sugiere la utilización de tratamiento continuado con GCI frente al tratamiento intermitente en niños en los que el tratamiento está indicado.

Con la evidencia disponible no se puede hacer una recomendación a favor del uso del tratamiento intermitente en niños con asma estacional sin reagudizaciones graves y asintomáticos entre crisis.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

La evidencia de baja calidad, por ser indirecta, e imprecisa en muchos casos, muestra que con la utilización GCI de forma intermitente no difiere demasiado de la utilización del tratamiento diario, en resumen se sugieren peores tasas de control asmático y mejores resultados en el crecimiento de los niños. Se desconocen las posibles preferencias de los pacientes, aunque se cree que la mayoría de los pacientes preferiría un tratamiento menos intensivo por su mayor comodidad y potencialidad de adherencia y con menores eventos adversos, como la disminución del crecimiento. Sin embargo, se considera que algunos de los ellos se posicionarían a favor del tratamiento continuo por sus mejores resultados sobre una mayor proporción de días con control asmático. Tampoco se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante se cree que el tratamiento intermitente *per se* supondría un menor coste. Aún así, debido a la baja calidad de la evidencia, por ahora hasta que se acumule evidencia de mayor calidad se sugiere seguir manteniendo las pautas diarias de tratamiento en niños en los que el tratamiento esté indicado.

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

Son necesarios estudios mayores que evalúen la eficacia del tratamiento intermitente en pacientes infantiles con una

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

duración suficiente para observar efectos tardíos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

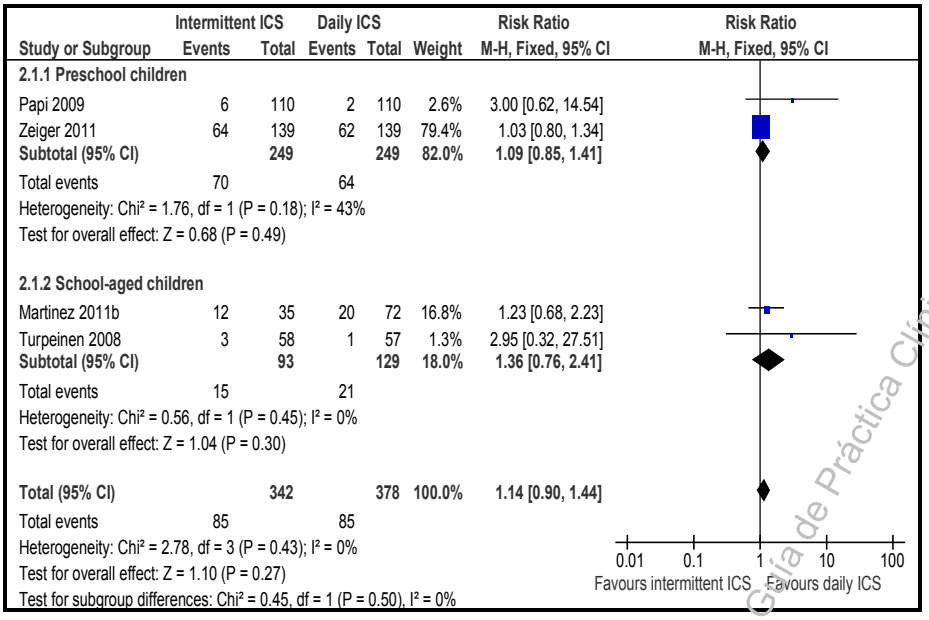
Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	("Asthma/drug therapy"[Mesh] OR "Asthma/therapy"[Mesh]) AND ((glucocorticoid OR IGC OR inhaled glucocorticoid) AND (continuous* OR discontinu* OR intermittent* OR interval*)) AND ((infant[MeSH:noexp] OR child, preschool[MeSH] OR child[MeSH:noexp] OR adolescent[MeSH])) AND (("Follow-Up Studies"[Mesh]) OR (systematic[sb]) OR (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp])) --> 282 referencias	hasta 15/05/2012
EMBASE (a través de Ovid)	1. (mild persistent asthma or asthma).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] 2. asthma/ 3. wheezing/ 4. 1 or 2 or 3 5. glucocorticoid/ih [Inhalational Drug Administration] 6. (continuous* or discontinu* or intermittent* or interval*).mp. 7. 5 or 6 8. 4 and 7 9. limit 8 to (embase and ("reviews (maximizes specificity)" or "therapy (maximizes specificity)") and yr="1965 -Current") 10. limit 9 to (infant or child or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years>)--> 556 referencias	hasta 15/05/2012

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

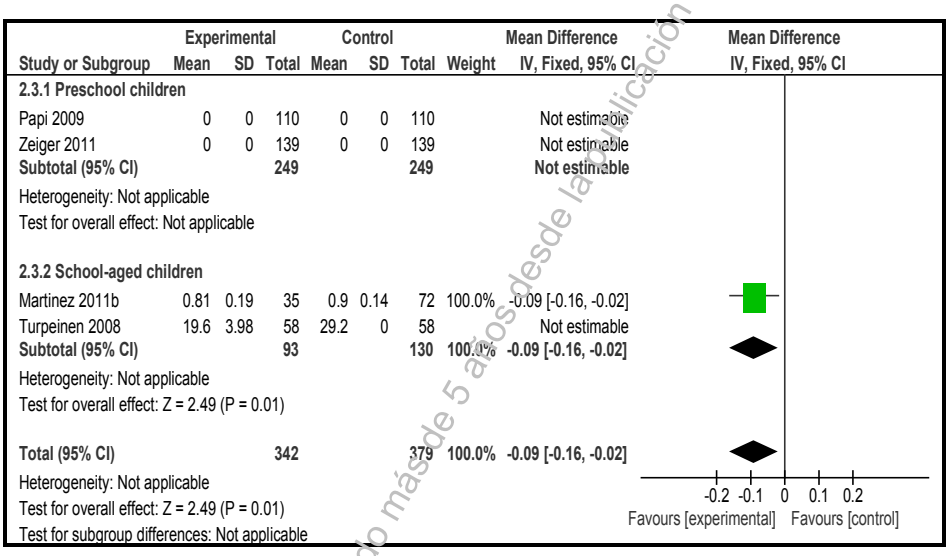
Anexo II. Forest Plot.

RESULTADOS DE EFICACIA,

Nº de pacientes con una exacerbación al menos que requiere GC orales persona

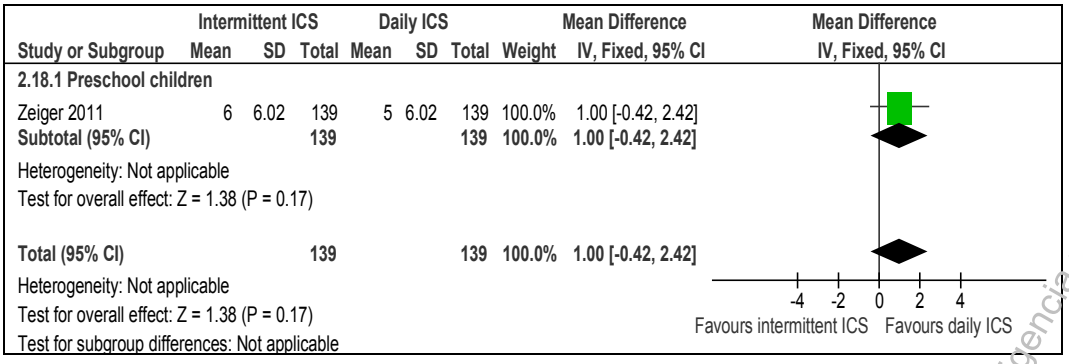


Proporción de días con asma controlada



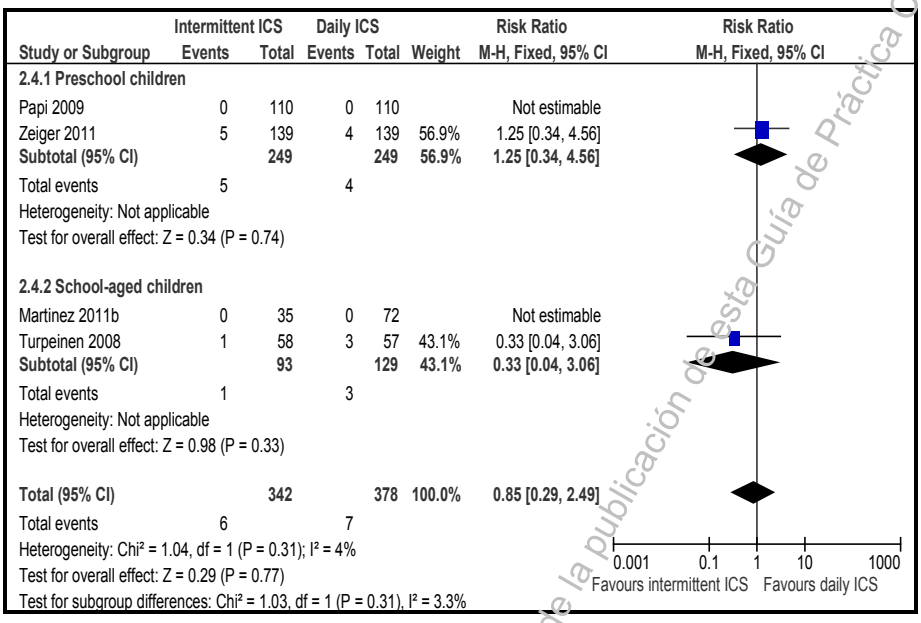
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cambio en el uso medio de rescate con b2 (pulsaciones/día)



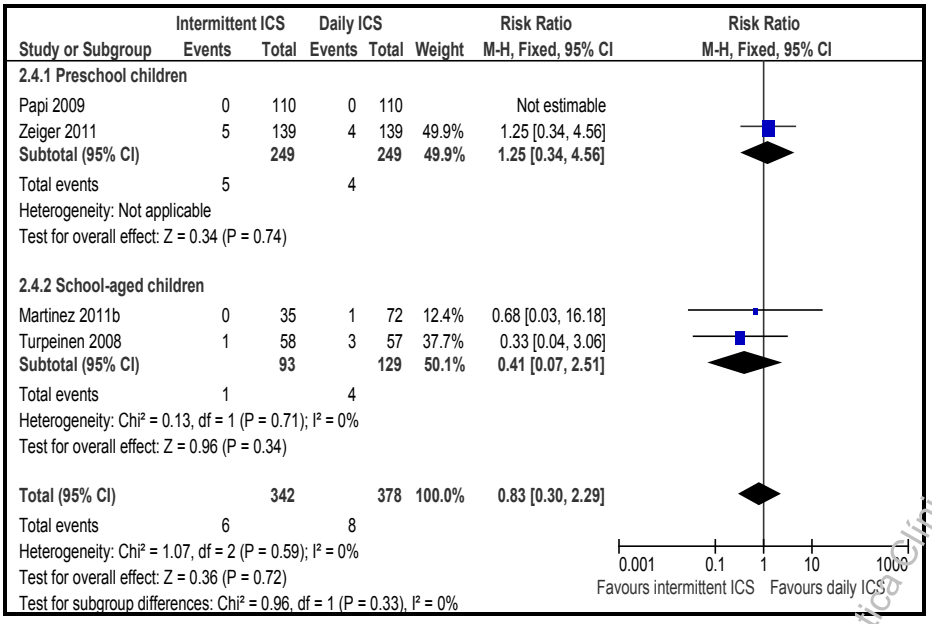
RESULTADOS DE SEGURIDAD

Pacientes con al menos una exacerbación con hospitalización

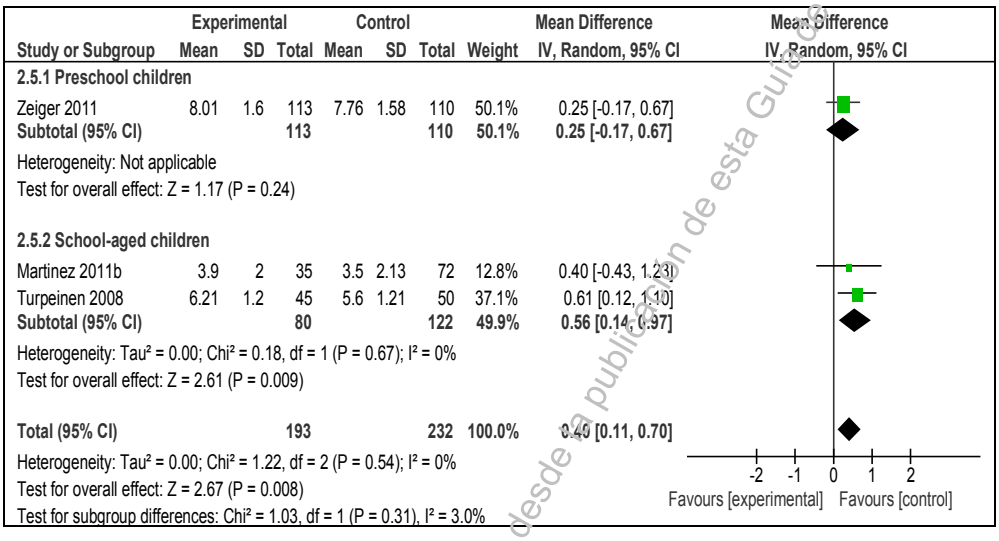


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Pacientes con e.a. serios

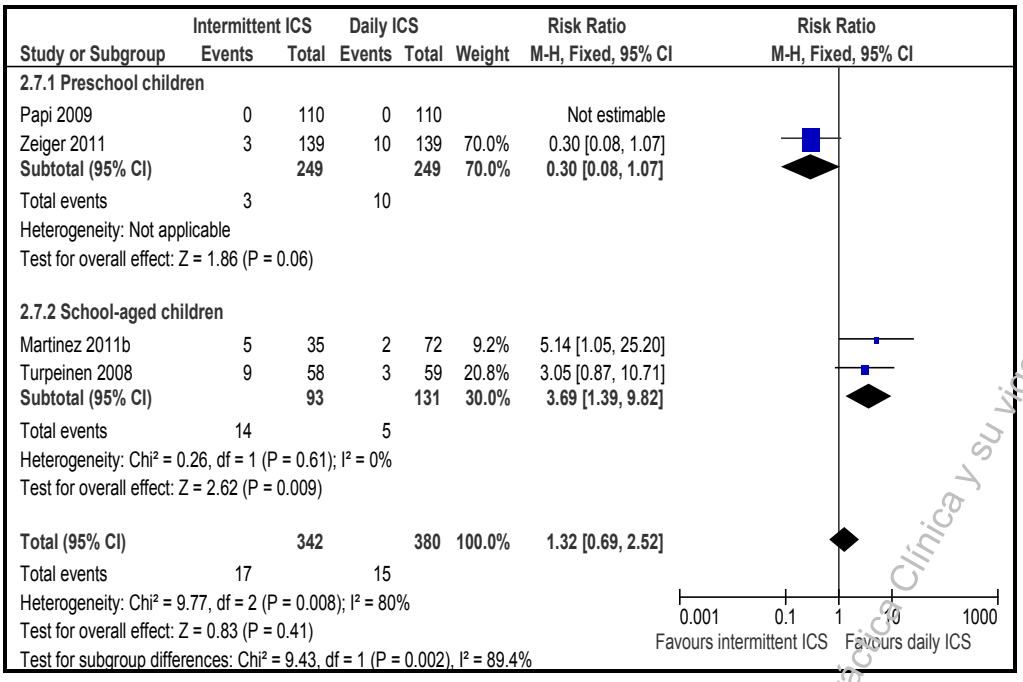


Cambio en la altura (cm)

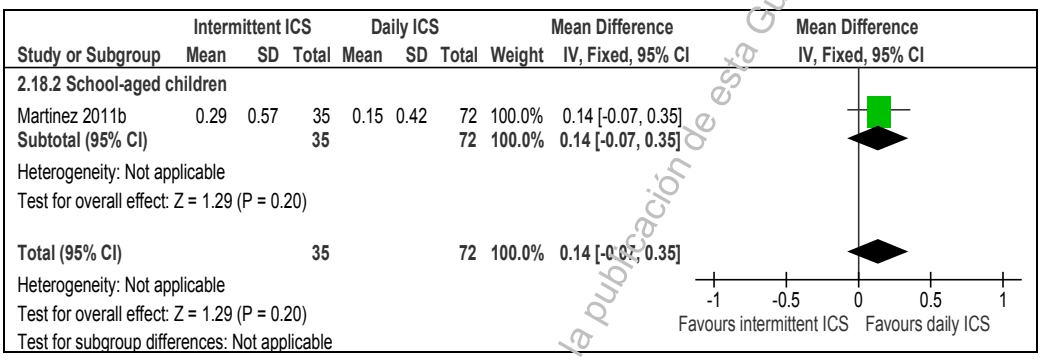


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Abandonos debidos a mal control / exacerbaciones



Cambio en el uso medio de medicación b2 de rescate (pulsacioness/día)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Chauhan BF, 2012 (10, 11)	RS Cochrane Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento con GCI intermitente frente al diario en el manejo de niños y adultos con asma persistente y preescolares con sospecha de asma persistente. Duración: Desde 12 semanas hasta 52 semanas	6 ECAs N: 1211 (2 en niños escolares (N:401) y 2 en preescolares (N:498))	budesonida o beclometasona inhalada de forma continua o intermitente: durante las exacerbaciones: 1) incremento de GCI hasta 800-1600µg en ambos grupos 2) incremento de GCI hasta 800-1600µg solo en intermitente 3) GCI+SABA a demanda en ambos grupos 4) GCI+SABA a demanda solo en intermitente	- Pacientes con una o más exacerbaciones que requieren corticoides orales RR 1,07 (IC95% 0,87 a 1,32). Resultado no influido por la edad, severidad, tipo de tto. - Pacientes con efectos adversos graves : RR 0,82 (IC95% 0,33 a 2,03) - tto intermitente: menor mejora del PEF, menos días libres de síntomas y días de control del asma. Mayor uso de ß2 agonistas e incremento en NO exhalado. - sin diferencias en: FEV1, calidad de vida, hiperrespuesta bronquial, efectos adversos, hospitalización. - En pediatría: mayor incremento de talla con tratamiento intermitente DM: 0,41 cm (IC95% 0,13 a 0,69)	El tratamiento diario fue superior al intermitente en resultados de función pulmonar, inflamación aérea, control asmático y uso de rescate. Ambos tratamientos parecen seguros, aunque con el tratamiento diario produce un menor crecimiento. Los clínicos deberían sobrepasar cuidadosamente los potenciales beneficios y riesgos de cada tratamiento teniendo en cuenta que el impacto a largo plazo de l tratamiento intermitente en el crecimiento y función pulmonar es aun desconocido..	RS de calidad alta, que incluye en su mayoría ECAs de alta calidad.
Turpeneinen M. 2008 (13, 17, 18)	ECA Objetivo: comparar la efectividad y seguridad de la budesonida inhalada administrada diariamente o cuando sea necesario-en el asma persistente leve de la infancia comparar el efecto sobre la densidad mineral osea y sobre el grosor de la piel. Duración: 18	176 niños de 5-10 años con asma recientemente detectada	-(1)mantenimiento continua budesonida (400 ug dos veces al día durante 1 mes + 200 ug dos veces al día durante los meses 2-6) + 100 microgramos dos veces al día durante 12 meses + durante las exacerbaciones budesonida 400 ug dos veces al día durante 2 semanas. - (2) mantenimiento budesonida intermitente,(= grupo 1 durante los meses de 1-6) + placebo durante 12 meses + durante las exacerbaciones budesonida 400 ug dos veces al día durante 2 semanas. - (3) mantenimiento cromoglicato disódico (DSCG) 10 mg tres veces al día durante los meses 1 – 18 + durante las exacerbaciones	1º: - función pulmonar, mejoría PEF matutino NS A los 6 meses: -bude 6,6% vs. DSCG 6,1% A los 18 meses: - budecontin. 10,3 % vs. budeiter. 10,0 % vs. DSCG 12,5% 2º: -FEV1, - número de exacerbaciones - días sin asma, - medicación de rescate,- crecimiento.,- densidad mineral osea (g/m2)- grosor de la piel de ambos antebrazos (µm)	El uso regular de budesonida proporciona un mejor control asmático pero mayores efectos sistemáticos que el uso de budesonida a demanda. La dosis de GCI podría reducirse tan pronto como se alcanzase el control. Algunos niños parecen no necesitar tratamiento continuado con GCI	NE= 1+ Jadad: 5 El estudio fue financiado por la Helsinki University Central Hospital (subvención TYH 2303) y AstraZeneca, Lund Suecia. (No se comenta su papel) Reporta no tener Ningún conflicto de interés.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	meses(6meses + 12 meses)		budesonida 400 ug dos veces al día durante 2 semanas. En todos los grupos durante las exacerbaciones la medicación se sustituyo por budesonida 400 ug dos veces al día durante 2 semanas.			
Martinez FD, 2011 TREXA (15)	ECA Objetivo: evaluar la eficacia de dipropionato de beclometasona (Qvar) como tratamiento de rescate en niños con asma persistente leve. Duración: 44 semanas	288 finalmente aleatorizados. Pacientes infantiles y adolescentes de entre 6-18 años. Con asma persistente leve bien controlados durante 2 años.	Durante las 1as 4 semanas: manten: beclometasona 2 veces día + resca: placeb + albuterol. 4 brazos: 1) mante: beclometasona o 2 veces día + resc: beclometasona +SABA (n=71) **2) mante: beclometasona 2 veces día 100 µg HFA /día + resc: placebo+SABA(n=72)** **3) mante: placebo 2 veces día + resc: beclometasona 100 µg HFA-beclomethasone +SABA(n=71)** 4) mante: placebo 2 veces día + resc: placebo+SABA(n=74)	- tiempo para la 1era *exacerbación que requiere prednisona *exacerbaciones: uso de >12pulsaciones salbutamol, PEF<70%,, sintomas nocturnos o diurnos discapacitantes durante >2 días consecutivos, PEF<50% a pesar de tratamiento de alivio, visita a urgencia o uso excesivo de GCI. -fallo del tto -2ºs: FEV1,FENO,control de sintomas, Calidad de vida, crecimiento	El tratamiento más efectivo para la prevención de las exacerbaciones es el tratamiento diario con GCI. GCI como tratamiento de rescate junto a salbutamol podría ser una estrategia efectiva de disminución de escalón el niños bien controlados con asma moderado, porque es más efectivo reduciendo exacerbaciones que el solo uso de salbutamol como rescate. debería evitarse el uso del tratamiento con GCI diario y los e.a relacionados	- el análisis finalmente realizado difería del planteado en el diseño, problemas de suficiente potencia estadística. -resultados sugestivos no concluyentes para tratamiento de bajada de escalón - Financiado por el Institu Nacional del corazón, pulmón y sangre. TEVA pharmaceutical Industries, aportaron los placebos. Declaran independencia de los investigadores, pero varios autores recibieron honorarios por consultoría, becas de investigación
Zeiger R.S. 2011 (16)	ECA Objetivo: Determinar si el régimen de suspensión de budesonida inhalada diaria a bajas/medias dosis (0,5mg) durante enfermedad respiratoria es superior a un régimen intermitente de	278 niños/as de 12 a 53 meses (1-4 años) con valores positivos para API, episodios recurrentes de sibilancias y con al menos una exacerbación en el año anterior. Se excluyen los que recibieron mas de 6 ursos de GCorales y/o con más de 2 hospitalizaciones debida a exacerbaciones en el	Tto. Intermitente(dosis altas): -manten: Placebo noches + durante enfermedad respiratoria o rescate: budesonida 1mg/ mañana y noche, durante 7 días Tto. Diario (dosis medias): - manten: budesonida 0,5 mg noches + rescate: budesonida 0,5 mg noches, , durante 7 días run in: 2 semanas + intervención 12 meses	1º: - Frecuencia de exacerbaciones que requieren GC orales. RR 0,99 (IC95% 0,71 a 1,35) 2º: Riesgos: - Exposición media a budesonida: DM: -104mg (IC 95% -116 a -92. - Tiempo para que ocurra la exacerbación: NS - Tasa de tratamientos fallidos - Utilización de SS relacionado con las sibilancias: hospitalización □ I: 5/139 vs. C: I:	La baja dosis diaria de budesonida no fue superior a la alta dosis de GCI intermitente en la disminución de exacerbaciones. El tratamiento diario daba lugar a una mayor exposición anual al fármaco.	- Jadad: 4 - Adecuados: aleatorizaion OSA, doble ciego. No buena descripción de perdidas pero se realiza análisis por ITT. Se comenta que el patrocinador realiza una revisión del protocolo con

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	altas dosis (2mg/dia durante 7 dias). Duración: 1 año (52 semanas)	último año .		5/139 - efectos en el crecimiento: cambio desde el inici: MD: 0,26 (−0,17 a 0,68) □ I: 8,01 (7,71 a 8,30) vs. C: 7,76 (7,45 a 8,07) Impedimentos/discacidaes/daños - días sin episodios : DM ajustado (por centro y edad) −0,7 (−4,0 a 2,0) □ I: 78 (75 a 80) vs. C: 78 (76 a 81) - severidad de síntomas durante enfe.respiratoria - ausencia de síntomas respiratorios - uso de albuterol: Medicación de rescate RR: 0,4 (−1,0 a 2,0)□ I: 6 (5 a 7) vs. C: 5 (4 a 6) - calidad de vida - niveles de FeNO		comentarios mínimos y sin comentarios para la revisión del manuscrito. Sin haber tomado más parte en la investigación.
Papi A 2009 (14)	ECA Objetivo: Determinar si la utilización de GCI regularmente más un broncodilatador a demanda o la sola utilización de un broncodilatador combinado con GCI es más efectivo comparado con la sola utilización de broncodilatadores a demanda Duración: 12 semanas	220 niños/as de 12 a 53 meses (1-4 años) con episodios frecuentes de sibilancias, con y sin factores de riesgo (remitidos a centros pediátricos en el 4 º episodio de sibilancias	2 semanas abierto con salbutamol 2500 a demanda **1) Tto. regular: mantenimiento: beclometas 400 µg/ día + rescat: 2500 µg/ salbutamol a demanda** **2) Tto. intermitente: mantenimiento: placebo + rescat: beclometasona 800 µg/ 1600 µg/ salbutamol a demanda** 3) Tto placebo : mantenimiento: placebo 400 µg/ día + rescat: 2500 µg salbutamol a demanda Tto 12 meses	- pt con exacerbaciones que requerían CGorales (tb, admisión hospitalaria, cuidados agudos) - pt con e.a. serios -medicación de rescate, días libres de síntomas, puntuaciones sintomatología, sibilancias y catarros diurnos y nocturnos, cortisol salivar.	El tratamiento diario con GCI es el tratamiento más efectivo para preescolares sibilantes frecuentes. De todos modos la combinación BD/GCI podría ser una alternativa opcional, pero más estudios son necesarios.	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Stark JM, Busse WW. Respiratory virus infection and airway hyperreactivity in children. Pediatr Allergy Immunol 1991;2:95.
2. Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10(2):133-8.
3. Bardin PG, Johnston SL, Pattemore PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms. II. Physiology and mechanisms. Clin Exp Allergy. 1992;22(9):809-22.
4. Sterk PJ. Virus-induced airway hyperresponsiveness in man. Eur Respir J. 1993;6(6):894-902.
5. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. Pediatrics. 1993;92(4):535-40.
6. Tan WC, Xiang X, Qiu D, Ng TP, Lam SF, Hegele RG. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med. 2003;115(4):272-7.
7. Johnston SL, Bardin PG, Pattemore PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms. III. Rhinoviruses: molecular biology and prospects for future intervention. Clin Exp Allergy. 1993;23(4):237-46.
8. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
9. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
10. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:Cd009611.
11. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:Cd009611.
12. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: a systematic review with meta-analysis. Respir Med. 2013;107(8):1133-40.
13. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). Arch Dis Child. 2008;93(8):654-9.
14. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner AL, Cutrera R, Rossi GA, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. Allergy. 2009;64(10):1463-71.
15. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377(9766):650-7.
16. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF, Jr., et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med. 2011;365(21):1990-2001.
17. Turpeinen M, Pelkonen AS, Nikander K, Sorva R, Selroos O, Juntunen-Backman K, et al. Bone mineral density in children treated with daily or periodical inhaled budesonide: the Helsinki Early Intervention Childhood Asthma study. Pediatric research. 2010 Aug;68(2):169-73.
18. Turpeinen M, Raitio H, Pelkonen AS, Nikander K, Sorva R, Selroos O, et al. Skin thickness in children treated with daily or periodical inhaled budesonide for mild persistent asthma. The Helsinki early intervention childhood asthma study. Pediatric research. 2010 Feb;67(2):221-5.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 15

EN NIÑOS CON ASMA Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO, ¿CUÁNDO SE RECOMIENDA BAJAR DE ESCALÓN Y CON QUÉ ESTRATEGIA?

Fecha de edición: Octubre 2013

Vista anticipada más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Niños y adolescentes con asma
Intervención	Bajada de escalón en el tratamiento.
Comparación	Mantenimiento del tratamiento
Resultados	Reducción del número de exacerbaciones y su gravedad, mejora de síntomas, hospitalizaciones, control de síntomas, utilización de corticoides orales, crecimiento, e.a graves
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

Existe amplia literatura sobre la efectividad de distintos fármacos para subir de escalón de tratamiento en el asma no controlado y también ensayos que valoran el efecto ahorrador de corticoide a través de la introducción de otros fármacos (LABA, antileucotrienos). Sin embargo, los ensayos clínicos que valoran cómo bajar de escalón cuando el asma está bien controlado son muy escasos, más aún los realizados entre la población infantil.

En la guía sobre asma del 2005 de Osakidetza (1) se recomienda en pacientes con asma estable tratados con dosis moderadas-altas de GCI, una reducción gradual del tratamiento para mantener un control adecuado con la mínima medicación efectiva, con un seguimiento de control trimestral. Dichas recomendaciones se fundamentan principalmente en un ECA (2) de alta calidad que evalúa la efectividad de la estrategia de disminución del 50% del GCI y en otros tres ECAs (3-5) de menor calidad, alguno realizado en adultos, en la que se evidencia que el cese del tratamiento con GCI frecuentemente se asocia al empeoramiento del control del asma.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 (Act. 2011) (6)	Se recomienda bajar la terapia una vez que el asma está controlada, pero a menudo no se han aplicado dejando algunos pacientes sobre-tratados. Son pocos los estudios que han investigado la forma más adecuada a disminuir el tratamiento. Un estudio realizado en adultos en por lo menos 900 microgramos al día de los esteroides inhalados han demostrado que los pacientes que son estables, es razonable intentar reducir a la mitad la dosis de los	334. Hawkins G, 2003 (ECA)	

	esteroides inhalados cada tres meses (334) algunos niños con asma leve y un claro patrón estacional para sus síntomas pueden tener una reducción de la dosis más rápido durante su "buena" temporada. - GPP. la revisión periódica de los pacientes durante la disminución del escalón terapéutico es importante. Para decidir qué fármaco disminuir primero y en qué proporción durante la bajada de escalón, debe tenerse en cuenta, la gravedad del asma, los efectos secundarios del tratamiento, el tiempo de la dosis actual, el efecto beneficioso alcanzado, y la preferencia del paciente. -GPP Los pacientes deben mantenerse con la menor dosis posible de esteroides inhalados. La reducción de la dosis de esteroides inhalados debe ser lento ya que los pacientes se deterioran a diferentes velocidades. La reducción se debe considerar cada tres meses, disminuyendo la dosis en aproximadamente un 25-50% cada vez. Algunos niños con asma leve y un patrón estacional claro de sus síntomas, pueden tener una más rápida reducción de la dosis durante su temporada de 'bueno'.		
GEMA 2009 (7)	Si el asma ha estado controlada durante al menos tres meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas que son necesarias para mantener el control (92). (La evidencia proviene de estudios no aleatorizados, observacionales o no controlados.)	92. Bateman ED, 2006 (ECA)	
GINA 2012 (8)	- En el paciente tratado con GCI a dosis medias-altas, habría que intentar disminuir la dosificación en un 50% cada 3 meses (B) - Cuando se alcanza el control con CGI solos a bajas dosis, en la mayoría de los pacientes habría que cambiar el regimen a dosificación única diaria. (A) - Cuando se alcanza el control con tratamiento combinado de GCI y LABA, la opción de elección es comenzar reduciendo el GCI a un 50%, mientras se mantiene la dosis de LABA (B). Si se mantiene el control, habría que intentar seguir reduciendo la dosis de GCI hasta alcanzar la dosis mínima necesaria, y entonces poder suspender el LABA.(D). Una alternativa es cambiar el tratamiento combinado por una dosificación única diaria. Una segunda alternativa es suspender LABA en una fase más precoz, y sustituir la terapia combinada por monoterapia de GCI a la misma dosis. De todos modos, en esta opción la perdida del control del asma es más probable (B) * Cuando se alcanza el control con tratamiento combinado de GCI y otros medicamentos que no son LABA, se recomienda la primera opción descrita arriba (D) *El tratamiento de mantenimiento debería suspenderse si el asma se mantiene controlado con la dosis mínima del controlador y no se produce sintomatología recurrente durante un año.(D)	189. Hawkins G 2003 (ECA) 190. Powell H, 2004 (a) (RS) 191. Powell H, (b) 2004 (RS). 192. Boulet LP, 2006; (ECA) 193. Masoli M, 2004 (RS) 150- Deleted 137. Lemanske RF, 2001(ECA) 368. Godard P, 2008 (ECA)	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen GPC Base:

Tanto la guía SIGN ((6) como la guía GEMA (7) siguen recomendando la utilización de la dosis de mantenimiento mínima necesaria de GCI y una disminución paulatina de la misma y con un control de 3 meses entre cada nueva fase de disminución, basándose en estudios de moderada calidad (2, 9), realizando recomendaciones débiles. Además la guía SIGN (6) sugiere que pacientes infantiles con asma leve y con patrón estacional la disminución de la medicación de mantenimiento puede realizarse con mayor progresión durante las etapas sin sintomatología. La Guía GINA 2012 (8), que incluye otros ECAs (10, 11), con moderada calidad no tenidos en cuenta en la otras GPC, mantiene las recomendaciones de las otras dos guías y además especifica la forma de disminuir el escalón terapéutico tanto para los pacientes controlados con monoterapia, mediante la disminución del 50% de la dosificación

del GCI cada vez trimestralmente, como en casos más severos que precisan terapia combinada con ß2 agonistas de larga duración, donde se recomienda como primera línea la disminución del GCI hasta alcanzar la dosis mínima necesaria para mantener el control y después suspender BALDs

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X	

Conclusión:

Dado que la mejor opción de disminución de escalón del tratamiento terapéutico no está del todo claro entre las guías base, se decide actualizar la pregunta desde la publicación de la guía de osakidetza.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs
Período de búsqueda	Desde 01/2005 hasta 15/10/2012
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Martinez, F. D, V. M. Chinchilli, W. J. Morgan, S. J. Boehmer, R. F. Lemanske, R. C. Strunk, R. S. Zeiger, K. P, L. B. Bacharier, E. Bade, R. A. Covar, D. N. J. Friedman, T. W. Guilbert, H. Heidarian-Raissy, H. W. Kelly, C. A. Sorkness, L. Taussig and D. "Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." The Lancet 2011; 377(9766): 650-657(12).

Comparación 1: GCI diario + rescate con placebo +SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo+SABA

Comparación 2: Placebo diario + rescate con GCI +SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo+SABA

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados							Calidad	Importancia
							Nº de pacientes			Magnitud del efecto					
										C1		C2			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	GCI diario + resc plac-SABA	Placebo diario + resc GCI-SABA	Placebo diario + resc plac-SABA	Relativa (95% CI)	Absoluta	Relativa (95% CI)	Absoluta		
Frecuencia de exacerbaciones (seguimiento 44 semanas) (frecuencia acumulada y HR para la primera exacerbación)															
1[1]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria [3]	Seria[4]	Poco probable	20/72 28%	25/71 35%	36/74 49%	HR 0,49 (de 0,28 a 0,85)[5]	-	HR 0,62 (0,37 a 1,05)[5]	-	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Frecuencia de fallo de tratamiento															
1[1]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria [3]	Seria[4]	Poco probable	2/72 2.8%	6/71 8.5%	17/74 23%	RR 0,12 (de 0,03 a 0,5)	-	RR 0,37 (de 0,15 a 0,88)	-	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Control de asma (% de días ; seguimiento 44 semanas)															
1[1]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria [3]	Seria[6]	Poco probable	-	-	-	NS	-	NS	-	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Utilización de GCI diario (media de puff diarios)															
1[1]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria [3]	Seria[6]	Poco probable	De 2,0 a 2,2	De 0,3 a 0,5	0	-	NS	Ver resumen de evidencia	NS	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Crecimiento (% de días ; seguimiento 44 semanas)															
1[1]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria [3]	Seria[6]	Poco probable	-	-	-		DM 1,1 cm		DM 0,3 cm NS	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA

[1] Martinez 2011. [2] - Riesgo por poco poder estadístico (efecto subaditivo de la combinacion CGI en tto de mantenimiento y diario --> no análisis factorial 2X2) al final 1x1(siempre placebo): 1/2/3x4(siempre placebo) !! [3] Comparación indirecta 1vs.3 y 2vs.3 en lugar de 1 vs.2 [4] bajo número de eventos y tamaño en cada grupo [5]HR (frente a grupo placebo) calculado por ajuste de Hochberg para comparaciones múltiples. [6]imprecisión no valorable.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Bajada de escalón desde tratamiento combinado con GCI+LABA

Bibliografía: Brozek, J. L. M., PhD, M. M. Kraft, J. A. M. Krishnan, PhD, M. M. M. Cloutier, S. C. M. Lazarus, J. T. M. Li, PhD, N. R. Santesso, MLIS, R. C. M. Strunk and T. B. Casale (). "Long-Acting [beta]2-Agonist Step-off in Patients With Controlled Asthma: Systematic Review With Meta-analysis." Archives of Internal Medicine. 2012;172(18): 1365-1375 (13).

Comparación 3: tratamiento con GCI y discontinuación del LABA vs. Tratamiento con GCI+LABA

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Utilización de GC sistémicos (seguimiento 12-24 semanas)												
4[1]	ECA	No serio[2]	No seria	Seria[3]	Seria[4]	Poco probable	20/618 (3,2%)	12/639 (1,9%)	RR 1,68 (0,84 a 3,38)	13 más de 1000 (de 3 menos a 45 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Control de asma (seguimiento: 12 semanas. Cuestionario ACQ; escala 0-6. mejor valores más bajos)												
3[5]	ECA	serio[2]	No seria	Seria[3]	No seria	Poco probable	330	330	-	MD 0,24 más (de 0,13 a 0,35 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Calidad de vida (Cuestionario AQLQ; mejor valores más altos)												
2[6]	ECA	serio[2]	No seria	Seria[3]	Seria[7]	Poco probable	171	188	-	MD 0,32 menos (de 0,14 a 0,51 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Algún efecto adverso grave (seguimiento 12-24 semanas)												
5[8]	ECA	No serio	No seria	Seria[3]	Seria[4,7]	Poco probable	7/660	9/582	RR 0,79 (0,29 a 2,12)	3 menos de 1000 (de 11 menos a 17 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Deterioro de síntomas (% días libre de síntomas , seguimiento 12-16 semanas; mejor valores más altos)												
4[1]	ECA	No serio	No seria [9]	Seria[3]	Seria[7]	Poco probable	608	622	-	MD 9,15 menos (de 16,69 a 1,62 menos)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Abandono por perdida de eficacia o control												
4[1]	ECA	No serio[2]	Seria	Seria[3]	No seria [4]	Poco probable	87/618 (14,1%)	27/629 (4,2%)	RR 3,27 (2,16 a 4,96)	96 más de 1000 (de 49 a 167 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1] Berger 2010, Godard, 2008, Koening 2008 SAS40037 2005. [2] 13% a 29% de los pacientes abandonaron el tratamiento y no se sabe como se trataron los datos en el análisis [3] Todos los estudios realizado en adultos [4]por bajo número de eventos [5] Berger 2010, Godard, 2008, Koening 2008 Redel 2010. [6] Berger 2010, Redel [7] los resultados no excluyen un daño apreciable o no diferencias [8]Berger 2010, Godard, 2008, Koening 2008 SAS40037 2005. Redel 2010. [9] I2= 80%, por uno de los estudios con un mayor deterioro que el resto, calidad disminuida en otros factores. [10]Algo de inconsistencia entre los estudios y algo imprecisión por bajo número de eventos.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

Se han seleccionado dos estudios que evalúan diferentes estrategias de descenso de escalón: un ECA (12) realizado en niños (5-8 años) asmáticos controlados con monoterapia y una RS (13) que incluye 5 ECAs realizados en adultos y adolescentes mayores de 15 años con asma y controlados mediante terapia combinada de GCI con LABA.	
<u>Descenso de escalón desde tratamiento de mantenimiento con monoterapia de GCI y SABA como tratamiento de rescate</u> El ECA (12) seleccionado incluía a niños de 5 a 8 años con asma moderado persistente controlado con medicación de mantenimiento de dosis medias de GCI y medicación de rescate con SABA. Su doble objetivo fue evaluar la efectividad de añadir GCI a la terapia de rescate y también la estrategia de eliminación del tratamiento de mantenimiento con GCI, en un periodo de 44 semanas. Tras un periodo de iniciación de 4 semanas en la que todos los participantes tomaban dosis medias de GCI diarios de mantenimiento y ß2 agonistas de corta duración a demanda como rescate, los participantes fueron aleatorizados a cuatro brazos de tratamiento: a) grupo con tratamiento diario de mantenimiento con GCI y tratamiento de rescate con GCI junto a SABA (subida de escalón), b) grupo con tratamiento diario de GCI y tratamiento de rescate con solo SABA (mantenimiento del tratamiento), c) grupo con tratamiento de mantenimiento placebo y rescate combinado con GCI y SABA (disminución de dosis GCI ó eliminación del tratamiento diario con GCI) d) grupo con mantenimiento placebo y rescate solo con SABA (grupo control con eliminación de GCI del mantenimiento diario). A pesar de que el estudio fue diseñado para realizar un análisis factorial 2x2 a partir de los 4 brazos de tratamiento, finalmente se compararon 3 de los grupos de intervención con el cuarto que representaba al grupo control. Este hecho afecta a la potencia estadística del estudio y por tanto aumenta la incertidumbre sobre sus estimaciones, por lo que se considera una disminución en la calidad del estudio. Para evaluar el efecto del descenso a un tratamiento con dosis disminuidas de GCI, solo se han considerado las diferencias indirectas entre el grupo con GCI solo en el mantenimiento (y rescate con SABA) (b) y el grupo con GCI solo en rescate (junto al SABA) (c) frente al mismo grupo control (solo tratamiento de rescate con SABA) (d). El estudio muestra que comparado con el tratamiento único de rescate con SABA, tanto el tratamiento diario con GCI, como el administrado solo como tratamiento de rescate, disminuyen **la frecuencia de exacerbaciones**, en un 50% y 40% respectivamente, aunque en el último caso la diferencia no es estadísticamente significativa. La **frecuencia del fallo del tratamiento** si mostró una diferencia significativa en ambos grupos. El porcentaje de **días con sintomatología controlada** fue similar en los 3 grupos, sin embargo el grupo con tratamiento diario mostró un aumento significativo en el **uso diario de GCI**, no observándose tal diferencia en el caso del grupo con **rescate con GCI**. Además en este último grupo tampoco se observó una diferencia en el **crecimiento** mientras que en el grupo con tratamiento diario los niños crecieron una media de 1,1cm menos en las 44 semanas del estudio. Los resultados resumidos proceden de un estudio con una moderada calidad y que además nos aportan estimaciones indirectas para responder a nuestra pregunta. El tamaño del estudio tiene riesgos de no ser suficiente y la mayoría de las variables de resultado muestran un número pequeño de eventos, por todo ello se considera que la calidad global del la evidencia es muy baja. **<u>Descenso de escalón desde tratamiento combinado con GCI+LABA</u>** La RS (13) de alta calidad incluye 5 ECAs de moderada-alta calidad con pacientes adultos y en alguno adolescentes >15 años. El metanálisis realizado pretende evaluar la eficacia de la terapia de discontinuación del ß2 agonistas de larga duración (LABA), una vez alcanzado el control de los síntomas con la terapia combinada de GCI+LABA, en comparación con el tratamiento combinado de GCI+LABA. El régimen de discontinuación de LABA aumentó el deterioro del asma, con peores resultados en la	**Calidad muy baja para todas**

Han transcurrido menos de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

puntuación del cuestionario de **calidad de vida**: DM -0,32 (IC95% -0,12 a -0,51) y en el cuestionario de **control del asma**: DM 0,24 (IC95% 0,13 a 0,35), además de un mayor riesgo de **retirada del estudio debido a la falta de eficacia o pérdida de control del asma** RR 3,27 (IC95% 2,16 a 4,96) y un menor **número de días libres de síntomas** DR -9,15% (IC95% -1,62% a -16,69%). La **utilización de GC sistémicos** y **la existencia de algún efecto adverso grave** fueron similares en ambos grupos. Por otro lado, el **riesgo de exacerbaciones** y **muertes** después de la discontinuación de LABA no pudieron ser evaluados debido al pequeño número de eventos y la corta duración del seguimiento. La revisión concluye que en adultos y niños mayores con asma controlada con tratamiento combinado de GCI y LABA, la interrupción de la terapia con LABA, sugiere un aumento del deterioro asociado al asma. Los estudios incluyen población de adultos y altas dosis de GCI+LABA no utilizadas en poblaciones infantiles, por lo que los resultados no son inferibles a la población de nuestro interés. Por otro lado, los estudios tienen una duración limitada y no queda claro si se mantuvo el control del asma tras la eliminación del tratamiento con LABA. Además, no todos los estudios comprobaron que los pacientes fueron tratados de acuerdo con las recomendaciones actuales para el uso de los LABA.	**Calidad muy baja** **Calidad baja** **Calidad baja**

Cabe mencionar que sigue existiendo controversia no aclarado aun, en relación a la seguridad de los LABA. Desde que se publicaron varios estudios que relacionaban la utilización de los LABA como monoterapia con un mayor riesgo de morbi-mortalidad relacionada con el asma (14) existe un acuerdo generalizado de no utilizarlos como monoterapia, sobre todo hasta tener disponibles los resultados de los grandes estudios promovidos por la FDA. Sin embargo, sigue existiendo debate acerca de su uso en combinación con GCI:

Por un lado, la FDA, realiza su propio meta-análisis que muestra que los beneficios de la administración conjunta de BALDs y GCIs, utilizadas de manera adecuada, siguen siendo superiores a los riesgos, por lo que considera que dichos medicamentos deberían estar disponibles para el tratamiento del asma. Sin embargo, apuesta por tratamientos no prolongados cuando se utilizan BALDs con GCI y recomienda como estrategia de descenso de escalón la interrupción de los LABA tan pronto como se logra el control del asma (15). Además, también emite recomendaciones para la consecución de grandes estudios prospectivos que evalúen con mayor precisión la seguridad de los LABA junto al GCI, frente a estrategias de GCI en monoterapia (16).

Por otro lado, las GPC evaluadas que se pronuncian respecto a este asunto (6, 8, 17), así como la revisión de la agencia reguladora de medicamentos de Gran Bretaña (MHCPRA) (18) que evalúa la seguridad de los LABA en terapia combinada en niños menores de 12 años, interpretan los datos de manera diferente y no apoyan este enfoque, sino que recomiendan preferentemente la estrategia disminución paulatina del GCI, hasta alcanzar dosis mínimas necesarias para el control, manteniendo la dosificación de los LABA, para discontinuar al alcanzar el mantenimiento del control. Ya que consideran que los beneficios de estos medicamentos cuando se usan en combinación con GCI para el control de los síntomas del asma superan cualquier riesgo aparente.

En resumen en los pacientes tratados con **monoterapia de GCI y un buen control de asma** la evidencia actualizada sigue apoyando la disminución paulatina del 50% del GCI controlado durante 3 meses, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento mínima necesaria. Se ha incluido un ECA en la que se sugiere un enfoque novedoso de disminuir la dosis de GCI mediante su administración intermitente, utilizado en el tratamiento de rescate junto a SABA. El mantenimiento del tratamiento diario con GCI muestra mayores beneficios que la administración de GCI solo como rescate, aun así, ésta última opción sugiere mayores beneficios que el tratamiento único con rescate con solo SABA. Las estimaciones de baja calidad, de estudios pequeños de una duración menor a la establecida en las recomendaciones, justifican la necesidad de nuevos estudios que comparen estas dos estrategias diferentes como estrategias de descenso en el tratamiento del asma moderado a severo.

En los casos más severos de asma infantil que precisan **terapia combinada de GCI + LABA** el método óptimo de qué agente disminuir en el descenso de escalón, la interrupción de un LABA frente a la disminución de la dosis de ICS, sigue siendo un problema sin resolver y no existen estudios que hayan abordado de manera directa está comparación. Sin embargo, los datos disponibles en la actualidad, solo aplicables en adultos, no apoyan la retirada de LABA como el primer paso y sugieren que la estrategia preferida es la reducción de la dosis de GCI antes de discontinuar el LABA.

Por ello siguen siendo necesarios nuevos estudios confirmatorios con suficiente duración que comparen diferentes estrategias, en varios niveles de gravedad del asma es, en todos los grupos de edad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 15: En niños con asma y tratamiento farmacológico, ¿cuándo se recomienda bajar de escalón y con qué estrategia?

Población: *Niños y adolescentes con asma*
Intervención*: Bajada de escalón en el tratamiento*
Comparación*: Mantenimiento del tratamiento*
Perspectiva: *clínica*

C1: GCI diario + rescate: placebo +SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo+SABA
C2: Placebo diario + rescate: GCI +SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo+SABA
C3: tratamiento con GCI y discontinuación del LABA vs. Tratamiento con GCI+LABA

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	C1 Muy Baja C2 Muy Baja C3 Baja	*Desenlaces:* / *Calidad* — *C1* / *C2* / *C3* 1. Frecuencia de exacerbaciones: Muy Baja / Baja 2. fallo de tratamiento: Muy Baja / Muy Baja 3. dias con control asmatico: Muy Baja / Muy Baja 4. utilizacion diaria de GCI: Muy Baja / Muy Baja 5. Crecimiento: Muy Baja / Muy Baja 6. abandono debido a mal control: Muy Baja / Muy Baja 7. uso de GCsistémicos: Baja 8. puntuación control de asma: Baja 9. puntuación calidad de vida: Muy Baja 10. algun efecto adverso: Baja 11. % días libre de sintomas: Baja 12. abandonos por e.a o por mal control: Baja	C1: Riesgo de insuficiente potencia estadística para las comparaciones realizadas, poco número de eventos en grupos de tratamiento de pequeño tamaño. comparación indirecta, para nuestro interés, frente a grupo control C2: Riesgo de insuficiente potencia estadística para las comparaciones realizadas, poco número de eventos en grupos de tratamiento de pequeño tamaño. comparación indirecta, para nuestro interés, frente a grupo control C3: Estudios de duración limitada realizado en adultos y a dosis altas, no admisibles en niños. Dudas sobre la decuaión de los criterios clínicos de selección de participantes	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

BENEFICIOS Y RIESGOS

¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?

C1	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes
C2	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes
C3	Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios

Desenlaces:	*Balance*		
	C1	*C2*	*C3*
1. frecuencia de exacerbaciones	Beneficio importante/ Modesto	Sin efecto	
2. fallo de tratamiento	Beneficio importante/ Modesto	Pocos Beneficio	
3. dias con control asmatico	Sin efecto	Sin efecto	
4. utilizacion diaria de GCI		Sin efecto	
5. Crecimiento		Sin efecto	
6. abandono debido a mal control			
7. uso de GCsistémicos			Sin efecto
8. puntuación control de asma			Pocos riesgos/ inconv
9. puntuación calidad de vida			Pocos riesgos/ inconv
10. algun efecto adverso			Sin efecto
11. % días libre de sintomas			Pocos riesgos/ inconv
12. abandonos por e.a o por mal control			Riesgos iimportantes/Modestos

C1: En comparación con el grupo placebo, el riesgo para las exacerbaciones del asma (HR), la frecuencia de fallos y el crecimiento fueron menores. El uso de GCI diario fue el doble y no hubo diferencias en los dias libres de sintomas.
C2: En comparación con el grupo placebo, el riesgo para las exacerbaciones del asma (HR) fue menor, pero no alcanzó significación. la frecuencia de fallos de tratamiento fue menor y no hubo diferencias en la utilización diaria de GCI ni en el crecimiento.
C3: El regimen de discontinuación de LABA aumentó el deterioro del asma en adultos, con peores resultados en la puntuación del cuestionario de calidad de vida, y en el cuestionario de control del asma, además de un mayor riesgo de retirada del estudio debido a la falta de eficacia o pérdida de control del asma y un menor número de días libres de síntomas.

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES

¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?

Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces

Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes

Opiniones probablemente similares

Parcialmente desacuerdo

Incierto

La gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difería sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes. (ejercicio Grade: clínicos vs. Pacientes)

Existe icentidumbre sobre las preferencias de los pacientes en relación a tratamientos con dosis más bajas a cambio de posible incremento de exacerbaciones, así como en relación a la variabilidad de preferencias en nuestro contexto.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes están en el límite en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo		La disminución de escalón de tratamiento puede incluir una reducción en los costos de medicamentos mediante el uso de agentes menos costosos y una simplificación de los regímenes de tratamiento, tales como la dosificación medicación una vez al día

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
C1: GCI diario + rescate: placebo +SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo+SABA	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C2: Placebo diario + rescate: GCI +SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo+SABA	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C3: tratamiento con GCI y discontinuación del LABA vs. Tratamiento con GCI+LABA	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
<u>Bajada desde el segundo escalón:</u> C1: GCI diario + rescate: placebo +SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo+SABA	**Se recomienda la opción**
C2: Placebo diario + rescate: GCI +SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo+SABA	**Se sugiere considerar la opción**
C3: tratamiento con GCI y discontinuación del LABA vs. Tratamiento con GCI+LABA	**No se recomienda la opción**

Redacción de la recomendación:

<u>Descenso de escalón desde el segundo escalón</u>:

No hay suficiente evidencia para recomendar una estrategia específica para discontinuar el tratamiento con GCI en escolares con asma leve persistente bajo control.

√ Se sugiere como posible estrategia de descenso de escalón de tratamiento en escolares con asma leve persistente bajo control la iterrupción del tratamiento diario con mantenimiento con GCI y la sustitución de éste por GCI a demanda, es decir, utilizado solo durante las crisis junto a los β2 agonistas.

<u>Descenso de escalón desde el tercer escalón</u>:

En escolares con asma moderada-severa persistente bien controlada con GCI y LABA no existe evidencia sobre cómo disminuir de escalón terapéutico. En base a resultdos observados en población adulta, se sugiere reducir la dosis de GCIs como primer paso en la disminución de escalón terapéutico y no la retirada del LABA.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

* En niños con asma leve persistente bien controlado con GCI: El mantenimiento del tratamiento diario muestra mayores beneficios que la administración de GCI solo como rescate, aun así, ésta última opción sugiere mayores beneficios que el tratamiento único con rescate con SABA y sin GCI. Las estimaciones de baja calidad, de estudios pequeños de una duración menor a la establecida en las recomendaciones, justifican la necesidad de nuevos estudios que comparen directamente estrategias diferentes propuestas para el descenso en la terapia del asma moderado a severo.

*En niños con asma moderada-severa persistente bien controlada con GC+LABA: los estudios incluyen poblaciones de pacientes adultos con tratamientos a altas dosis no utilizados en niños, por lo que los resultados no son aplicables en la población de nuestro interés.

Consideraciones para la implementación:

La recomendación podría cambiar cuando se publiquen estudios prospectivos que evalúen la seguridad de los LABA

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Son necesarios nuevos estudios confirmatorios con suficiente duración que comparen diferentes estrategias de bajada de escalón terapéutico, en varios niveles de gravedad del asma y en todos los grupos de edad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

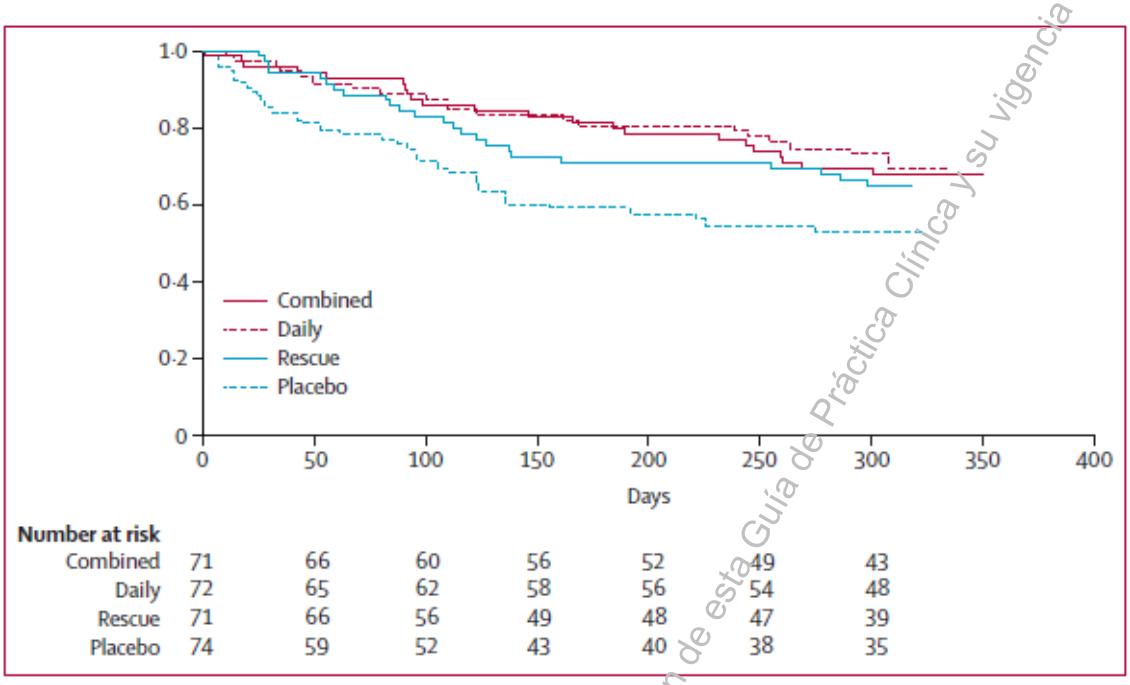
Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1 asthma/dt [Drug Therapy] 2 child/ 3 (children or infant or pediatri$).mp. 4 2 or 3 5 step down.mp. 6 Glucocorticoids/du, tu [Diagnostic Use, Therapeutic Use] 7 1 and 5 and 6 8 1 and 4 and 5 9 limit 8 to yr="2008 -Current"	01/01/2008 - 15/10/2012
EMBASE (a través de Ovid)	1 asthma/dt [Drug Therapy] 2 child/ 3 (children or infant or pediatri$).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] 4 corticosteroid/ad, cb, cm, do, dt, ih, po, th [Drug Administration, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Dose, Drug Therapy, Inhalational Drug Administration, Oral Drug Administration, Therapy] 5 step down 6 4 and 5 7 limit 6 to yr="2008 -Current"	01/01/2008 - 15/10/2012

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo II. Gráficos y Forest Plot.

Bajada de escalón desde tratamiento con GCI (2º escalón)

Frecuencia de exacerbaciones



	Hazard ratio* (95% CI)	Unadjusted p value	Hochberg adjusted p value
Daily beclomethasone main effect	0·66 (0·44–0·99)	0·033	..
Rescue beclomethasone main effect	0·84 (0·56–1·26)	0·280	..
Combined *vs* placebo	0·56 (0·32–0·96)	0·033	0·066
Daily beclomethasone *vs* placebo	0·49 (0·28–0·85)	0·011	0·033
Rescue beclomethasone *vs* placebo	0·67 (0·37–1·05)	0·073	0·073

*For pairwise comparisons, the hazard ratio is the group receiving beclomethasone compared with placebo. Hochberg adjusted p values are for comparison with the placebo group.

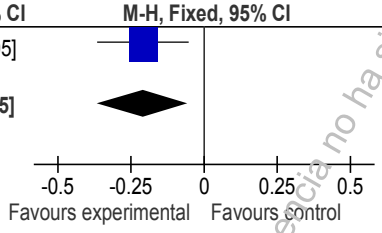
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Frecuencia de exacerbaciones

C1: Diario vs. Placebo

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
Martinez 2011	20	72	36	74	100.0%	-0.21 [-0.36, -0.05]
Total (95% CI)		**72**		**74**	**100.0%**	**-0.21 [-0.36, -0.05]**
Total events	20		36			

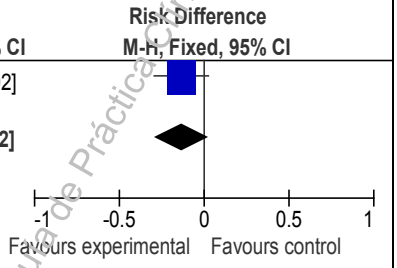
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.66 (P = 0.008)



C2: Rescate vs. Placebo

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
Martinez 2011	25	71	36	74	100.0%	-0.13 [-0.29, 0.02]
Total (95% CI)		**71**		**74**	**100.0%**	**-0.13 [-0.29, 0.02]**
Total events	25		36			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.66 (P = 0.10)

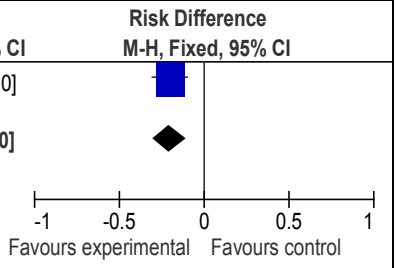


Frecuencia de fallo de tratamiento

C1: Diario vs. Placebo

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
Martinez 2011	2	72	17	74	100.0%	-0.20 [-0.31, -0.10]
Total (95% CI)		**72**		**74**	**100.0%**	**-0.20 [-0.31, -0.10]**
Total events	2		17			

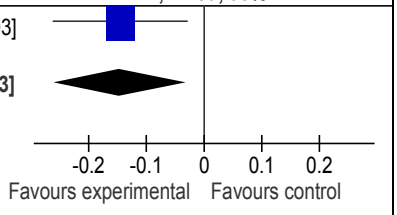
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.84 (P = 0.0001)



C2: Rescate vs. Placebo

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
Martinez 2011	6	71	17	74	100.0%	-0.15 [-0.26, -0.03]
Total (95% CI)		**71**		**74**	**100.0%**	**-0.15 [-0.26, -0.03]**
Total events	6		17			

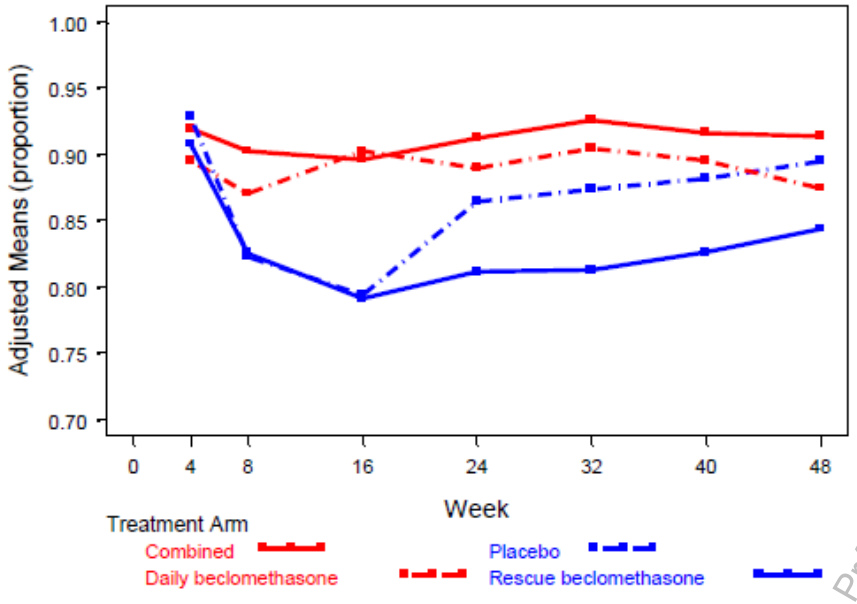
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.46 (P = 0.01)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

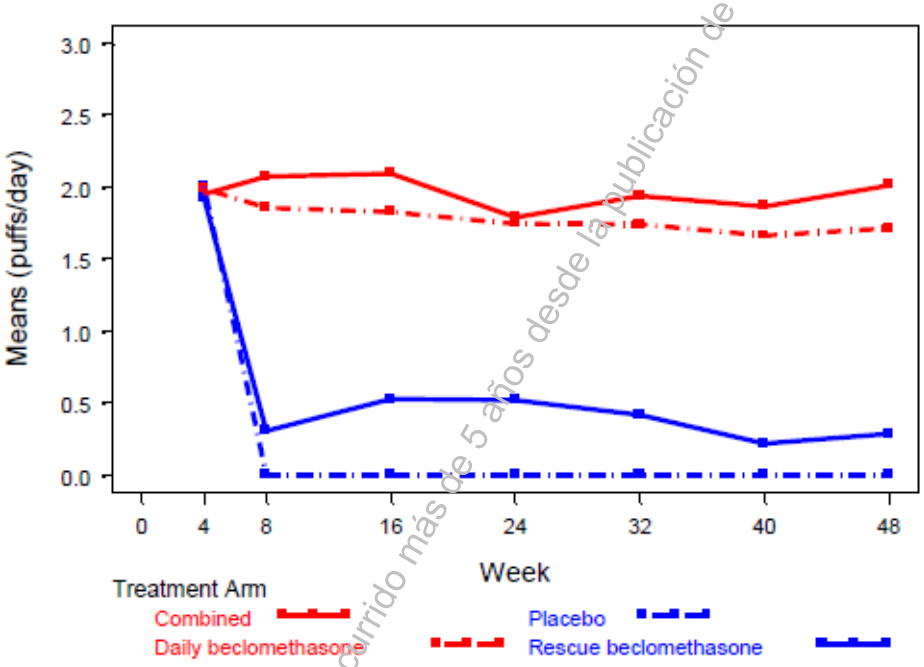
Control de asma (medido en % de días)

C1: Diario vs. Placebo y C2: Rescate vs. Placebo



Utilización de GCI diario

C1: Diario vs. Placebo y C2: Rescate vs. Placebo



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Crecimiento

C1: Diario vs. Placebo y C2: Rescate vs. Placebo

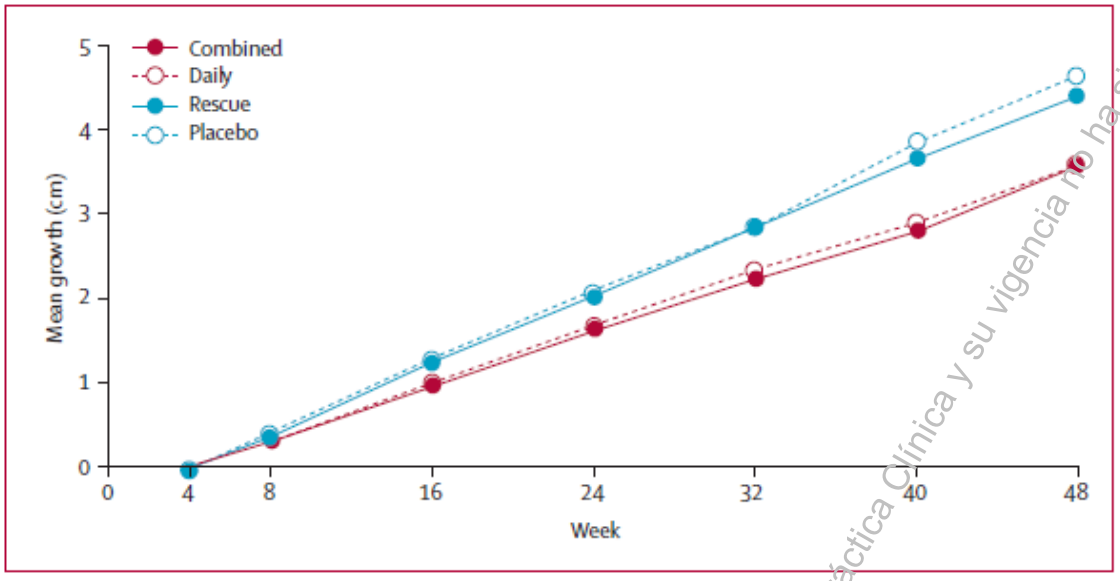


***Figure 4*: Linear growth by treatment group**
Randomisation took place at week 4.

Calidad de vida

C1: Diario vs. Placebo y C2: Rescate vs. Placebo

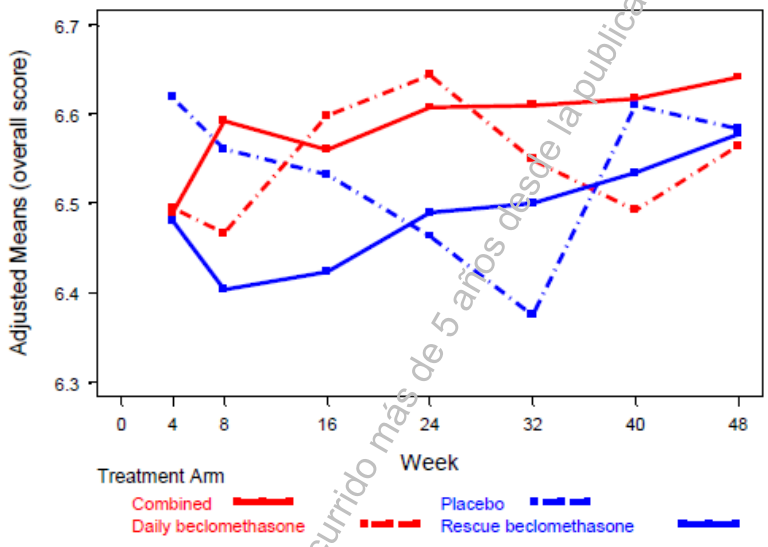


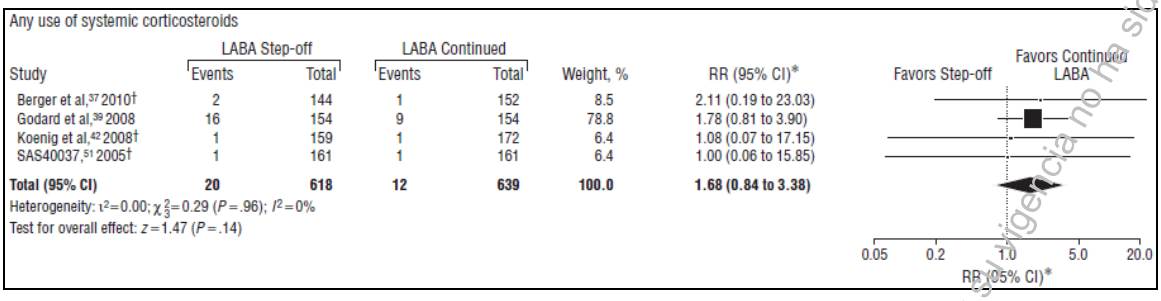
Figure 7s Pediatric Asthma Caregivers Quality of Life Questionnaire-Standardize (PACQLQS) scores by treatment arm during the trial. Randomization occurred at week 4.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

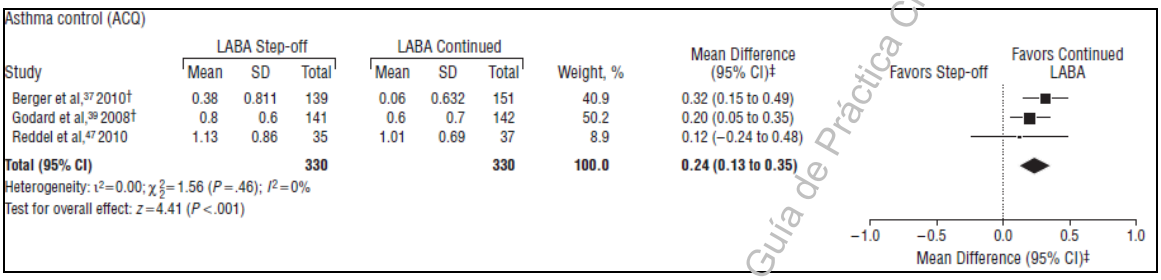
Bajada de escalón desde tratamiento combinado con GCI+LABA (3º escalón)

C3: Tratamiento con GCI y discontinuación del LABA vs. Tratamiento con GCI+LABA

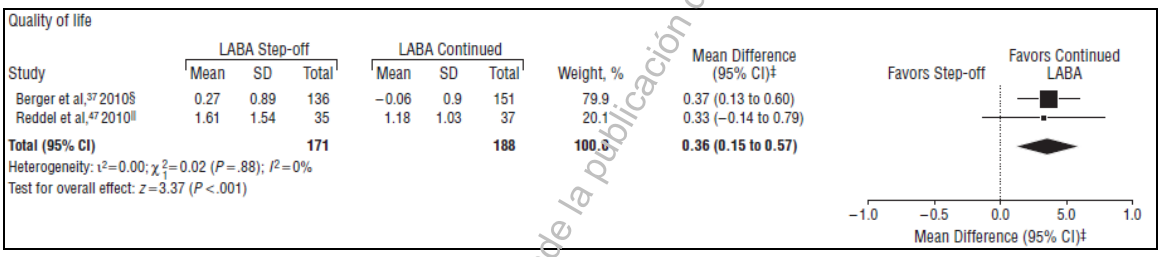
Uso de GC sistémicos



Puntuación control de asma



Puntuación calidad de vida



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resultados de seguridad:

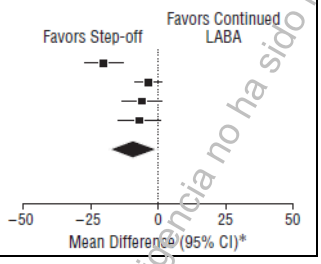
% días libre de síntomas

Deterioration of symptoms (proportion of symptom-free days, %)

Study	LABA Step-off Mean	SD	Total	LABA Continued Mean	SD	Total	Weight, %	Mean Difference (95% CI)*
Berger et al,[37] 2010†‡	−16.2	34.746	144	4.08	26.661	152	24.8	−20.28 (−27.36 to −13.20)
Godard et al,[39] 2008‡§	85.8	24	153	89.4	20.7	149	27.8	−3.60 (−8.65 to 1.45)
Koenig et al,[42] 2008†	−0.5	33.51	154	5.7	34.89	167	24.2	−6.20 (−13.68 to 1.28)
SAS40037,[51] 2005†	−1.9	36.34	157	5.1	35.99	154	23.3	−7.00 (−15.04 to 1.04)
Total (95% CI)			**608**			**622**	**100.0**	**−9.15 (−16.69 to −1.62)**

Heterogeneity: $\tau^2=46.57$; $\chi^2_3=14.72$ ($P=.002$); $I^2=80\%$

Test for overall effect: $z=2.38$ ($P=.02$)



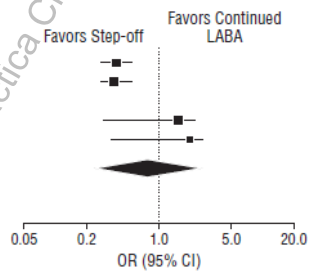
Algún efecto adverso

Any serious adverse effect

Study	LABA Step-off Events	Total	LABA Continued Events	Total	Weight, %	OR (95% CI)
Berger et al,[37] 2010‖	1	145	3	154	25.3	0.39 (0.05 to 2.77)
Godard et al,[39] 2008¶	1	154	3	154	25.3	0.36 (0.05 to 2.61)
Koenig et al,[42] 2008	0	159	0	172		Not estimable
Reddel et al,[47] 2010#	3	41	2	41	30.4	1.52 (0.25 to 9.20)
SAS40037,[51] 2005**	2	161	1	161	19.0	1.96 (0.20 to 18.94)
Total (95% CI)	**7**	**660**	**9**	**682**	**100.0**	**0.79 (0.29 to 2.12)**

Heterogeneity: $\chi^2_3=2.22$ ($P=.53$); $I^2=0\%$

Test for overall effect: $z=0.48$ ($P=.63$)

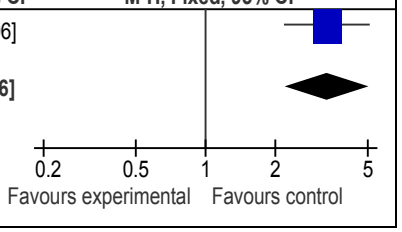


Abandono por efecto adverso o perdida de control.

Study or Subgroup	Favours experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
SAS	87	618	27	639	100.0%	3.33 [2.19, 5.06]
Total (95% CI)		**618**		**639**	**100.0%**	**3.33 [2.19, 5.06]**
Total events	87		27			

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 5.65 (P < 0.00001)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Martinez FD, 2011 TREXA (12)	ECA Objetivo: evaluar la eficacia de dipropionato de beclometasona (Qvar) como tratamiento de rescate en niños con asma persistente leve. Duración: 44 semanas	288 finalmente aleatorizados. Pacientes infantiles y adolescentes de entre 6-18 años. Con asma leve persistente bien controlados durante 2 años.	Durante las 1as 4 semanas: manten: beclometasona 2 veces día + resca: placeb + albuterol. 4 brazos: 1) mantenimiento con beclometasona 2 veces día + rescate con beclometasona +SABA (n=71) **2) mantenimiento con beclometasona 2 veces día 100 µg HFA /día + rescate con placebo+SABA(n=72)** **3) mantenimiento con placebo 2 veces día + rescate con beclometasona 100 µg HFA-+ SABA(n=71)** 4) mantenimiento con placebo 2 veces día + rescate con placebo+SABA(n=74) Las dosis son las equivalencias a beclometasona tradicional.	- tiempo para la 1era *exacerbación que requiere prednisona *exacerbaciones(uso de >12puff salbutamol, PEF<70%,, sintomas nocturnos o diurnos discapacitante durante >2 días consecutivos, PEF<50% a pesar de tratamiento de alivio, visita a urgencia o uso excesivo de GCI.) -fallo del tratamiento -2ºs: FEV1,FENO,control de síntomas, Calidad de vida, crecimiento	El tratamiento más efectivo para la prevención de las exacerbaciones es el tratamiento diario con GCI. GCI como tratamiento de rescate junto a salbutamol podría ser una estrategia efectiva de disminución de escalón el niños bien controlados con asma moderado, porque es más efectivo reduciendo exacerbaciones que el solo uso de salbutamol como rescate.	- el análisis finalmente realizado difería del planteado en el diseño, problemas de suficiente potencia estadística. -resultados sugestivos no concluyentes para tratamiento de bajada de escalón - Financiado por el NHLBI - Instituto Nacional del corazón, pulmón y sangre. TEVA pharmaceutical Industries, aportaron los placebos. Declaran independencia de los investigadores, pero varios autores recibieron honorarios por consultoría, becas de investigación
Bozek JanL 2012 (13)	RS Objetivo: la evaluar la evidencia sobre la discontinuación de la terapia con LABA, una vez alcanzado el control de los síntomas con la terapia combinada de GCI+LABA Duración:	Estudios que incluyen adultos y en alguno adolescentes >15 años tratados con terapia combinada de GCI+LABA 5 ECAs	I: discontinuación de LABA vs. C: mantenimiento terapia combinada de GCI+LABA	- Puntuacion CVL: DM -0,32 (IC95% -0,12 a -0,51) - Puntuación sintomas: DM 0,24 (IC95% 0,13 a 0,35) -días libres de síntoma: DR 9,15% (IC95% 1,62% a 16,69%) - Abandono por perdida de control o falta de eficacia: RR 3,27 (IC95% 2,16 a 4,96)	L a evidencia sugiere que la discontinuación de LABA en adultos y niños mayores con asma controlada con tratamiento combinado de GCI y BALDs aumenta la discapacidad asociada al asma. Son necesarios estudios adicionales a largo plazo que tengan en cuenta resultados importantes para los pacientes.	RS de alta calidad con ECAs de moderada-alta calidad. En 4 estudios no se sabe si los pacientes incluidos realmente cumplían las indicaciones para un tratamiento combinado GCI+LABA y la duración de todos los estudios no alcanzo los 3 meses recomendados en el seguimiento de bajadas de escalón terapéutico

Transcurrido más de 5 años desde publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
2. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. BMJ. 2003;326(7399):1115.
3. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med. 2000;343(15):1054-63.
4. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N Engl J Med. 1994;331(11):700-5.
5. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. Am Rev Respir Dis. 1993;148(5):1252-7.
6. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
7. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
8. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA).2012.
9. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):563-70.
10. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. Jama. 2001;285(20):2594-603.
11. Godard P, Greillier P, Pigearias B, Nachbaur G, Desfougeres JL, Attali V. Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. Respir Med. 2008;102(8):1124-31.
12. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377(9766):650-7.
13. Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, Cloutier MM, Lazarus SC, Li JT, et al. Long-acting beta2-agonist step-off in patients with controlled asthma. Arch Intern Med. 2012;172(18):1365-75.
14. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest. 2006 Jan;129(1):15-26.
15. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. N Engl J Med. 2010;362(13):1169-71.
16. Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS. Assessing the safety of adding LABAs to inhaled corticosteroids for treating asthma. N Engl J Med. 2011;364(26):2473-5.
17. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5 Suppl):S94-138.
18. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) wmgu, info@mhra.gsi.gov.uk. Long-acting β: reminder for use in children and adults 2010. Available from: http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON093845.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 16

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN COMO TERAPIA AÑADIDA EN NIÑOS ASMÁTICOS?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Niños con asma mal controlada con dosis bajas-medias de GCIs
Intervención	Añadir LABA (Intervención 1) o AL (Intervención 2) a una dosis baja- media de GCIs
Comparación	Doblar la dosis de GCIs (frente a Intervención 1 y 2) o añadir AL a una dosis baja-media de GCIs (sólo frente a intervención 1)
Resultados	Número de exacerbaciones, gravedad, síntomas
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

En la guía de Osakidetza de 2005 (1) se recomienda que en niños con asma mal controlada con dosis bajas o medias de GCIs, antes de doblar la dosis de GCIs se añada un β2 agonista de acción prolongada (LABA). En el caso de niños menores de 4 años, al no estar aprobado el uso de LABA a esta edad, se indica que se puede considerar el uso de antileucotrienos, a pesar de que no haya estudios sobre su eficacia como terapia añadida.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2011	Se indica que son más los pacientes que se beneficiarán de una terapia añadida que de doblar la dosis de corticiodes. La guía SIGN recomienda los LABA como primera opción de terapia añadida en niños de 5 a 12 años, antes de doblar la dosis de corticoides inhalados (B). En niños menores de 5 años, recomiendan añadir antileucotrienos antes de doblar dosis de corticoides (B).	De Blic J, 2009 (ECA) Gappa M, 2009 (ECA) Morice AH, 2008 (ECA) Pearlman 2009 (ECA)	
GEMA 2009	La eficacia de los b-2 adrenérgicos de larga duración no está tan contrastada como en adultos. Un estudio ha demostrado la disminución de las exacerbaciones y la necesidad de glucocorticoides sistémicos en niños con formoterol/budesonida administrados en un solo inhalador,	Bisgaard H, 2003(ECA) Bisgaard H, 2006(ECA)	

	tanto en el mantenimiento como en el alivio. Los niños con asma moderada persistente deben iniciar el tratamiento con dosis medias de glucocorticoides inhalados hasta lograr el control y luego reducirlas. Como alternativa, se puede iniciar el tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis bajas más un antileucotrieno en menores de 4 años, o un agonista b-2 adrenérgico de acción larga en mayores de 4 años (R1).		
Canadie-nse 2012	En niños, no se encuentran diferencias significativas entre la combinación GCIs/LABA vs dosis medias de GCIs, y se ha demostrado que la eficacia de GCIs/LABA no es inferior al aumento de la dosis de corticoides. En el único estudio que comparan GCIs/AL con GCIs/LABA y dosis medias de GCIs se valora el control actual y se calculan modelos de predicción con una variable compuesta. En niños con asma no controlado, a pesar de adherencia al tratamiento con dosis bajas de GCIs, se recomienda el aumento de la dosis de GCIs a una dosis media (GRADO 1A). Si no se controla el asma, se sugiere la adición de LABA o AL (GRADO 2B).	Ducharme FM, 2004 (RS) Ducharme FM, 2010 (RS) Ni Chroinin M, 2009 (RS) de Blic J, 2009 (ECA) Gappa M, 2009 (ECA) Ducharme FM, 2011 (RS) Lemanske RFJr, 2010 (ECA)	

Resumen GPC Base:

La guía SIGN (2) recomienda la utilización de LABA como terapia añadida en niños mayores de 5 años. Sin embargo, la guía GEMA (3) y la guía de la *Canadian Thoracic Society* (4) recomiendan doblar la dosis de corticoides antes de añadir LABA o AL al tratamiento con GCIs a dosis bajas.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	**Si**	**No**
Las guías base responden a la pregunta	**X**	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	**X**	

Conclusión:

Las guías son inconsistentes y se han identificado varias RS que responden a la pregunta. Se decide actualizar la búsqueda desde la fecha en la que finalizan las búsquedas de las revisiones encontradas.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	**X**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs
Período de búsqueda	Desde 2012 hasta Enero 2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeche R, Urkue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Gappa M 2009 (12); de Blic J 2009 (13); Vaessen-Verberne AA 2009 (5).

Comparación 1: LABA + GCIs a dosis bajas-medias vs. Doblar dosis de GCIs (Ver en ANEXO III la tabla de estudios incluidos)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo LABA+GCIs	Grupo GCIs (doblar dosis)	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Nº de pacientes con ≥1 exacerbaciones que requieren corticoides orales (media de seguimiento: 19 semanas)												
2[1]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria[3]	Seria[4]	Serio[5]	8/228 (3,5%)	5/233 (2,1%)	OR 1,68 (de 0,53 a 5,29)	14 más por 1000 (de 10 menos a 82 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Nº de pacientes hospitalizados (media de seguimiento: 17 semanas)												
2[6]	ECA	Serio[7]	No seria	Seria[3]	No seria	Serio[5]	3/108 (2,8%)	0/113 (0%)	OR 4,16(de 0,46 a 37,49)	-	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
% días sin síntomas o % pacientes sin síntomas (media de seguimiento: 15 semanas)												
3[8]	ECA	Serio[2]	Seria[9]	Seria[3]	Seria[10]	Serio[5]	366	378	Rango de DM de 0,4% a 8,7%[11]	-	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Uso de b-agonista (mediana del % de días sin tratamiento de rescate) (media de seguimiento: 10 semanas)												
2[12]	ECA	Serio[7]	No seria	Seria[3]	Seria[10]	Serio[5]	288	298	Rango de DM de 1,4% a 8%	-	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Cambio en PEF diurno (L/min) o PEFR% (media de seguimiento: 15 semanas)												
3[8]	ECA	Serio[2]	Seria[13]	Seria[3]	No seria	Serio[5]	366	378	Rango de DM de 7,6L/min a 8,6L/min[14]	-	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
FEV1% o FEV1 (media de seguimiento: 15 semanas)												
3[8]	ECA	Serio[2]	No seria	Seria[3]	Seria[10]	Serio[5]	366	378	Rango de DM de -1% a 1,94%[15]	-	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Crecimiento (cm) (media de seguimiento:26 semanas)												
1[15]	ECA	No serio	No seria	Seria[3]	Seria[4]	No serio	78	80	DM 0,0 (de -0,04 a 0,05)	-	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1]de Blic J 2009 , Vaessen-Verberne AA 2009; [2] Riesgo de sesgos y seguimiento corto; [3]Niños que no se asemejan a la práctica clínica (asma leve, reversibilidad de las vías aéreas), [4] Pocos eventos e intervalos muy amplios; [5]Financiados por GlaxoSmith; [6]Gappa M 2009, Vaessen-Verberne AA 2009; [7]Además del tiempo de duración, el de Gappa fue parado de forma prematura. [8]de Blic J 2009, Vaessen-Verberne AA 2009, Gappa M 2009. [9]dos estudios no significativos y el tercero sí; [10]Rango amplio;[11]de Blic J 2009, aunque no da datos, dice que no hay diferencias entre grupos;[12]de Blic J 2009, Gappa M 2009; [13] Dos estudios significativos y el tercero no;[14] Vaessen-Verberne da la DM en el PEFR%, que no es significativa (-2,7(de -6,7 a 1,4)); [15] Vaessen-Verberne AA 2009

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Bibliografía: Jat GC 2006 (25); Simons FE 2001 (26). (6, 7)

Comparación 2: AL + GCIs a dosis bajas-medias vs. Doblar dosis de GCIs (Ver en ANEXO III la tabla de estudios incluidos)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo AL+GCIs	Grupo GCIs (doblar dosis)	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Nº de pacientes con exacerbación que requieren corticoides orales (media de seguimiento:12 semanas)												
1[1]	ECA	Serio[2]	No serio	Seria[3]	Seria[4]	Poco probable	33,3% (10/30)	9,1% (3/33)	OR 5,00 (de 1,22 a 20,46)	364 más por 1000 (de 20 a 1000 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Cambio en el FEV1 (%) (media de seguimiento:8 semanas)												
2[1,5]	ECA	Serio[2]	No serio	Seria[6]	No seria	Poco probable	281	284	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Cambio en el PEF diurno o PEFR% (media de seguimiento:8 semanas)												
2[1,5]	ECA	Serio[2]	Seria[7]	Seria[6]	No seria	Poco probable	281	284	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Uso de ß-2 (puffs/día) (media de seguimiento:4 semanas)												
1[7]	ECA[8]	Serio[2]	No seria	Seria[6]	Seria[9]	Poco probable	205	205	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios		⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1] Jat GC 2006; [2] Incertidumbre sobre varios riesgos de sesgo; [3] Se refieren a exacerbaciones leves en su mayoría; [4] Pocos eventos e intervalos demasiado imprecisos; [5]Simons FE 2001; [7] En Simons FE 2001, no se dobla la dosis de GCIs en el grupo comparación; [7] Un estudio a favor y otro que no encuentra diferencias; [6 7]Simons FE 2001; [8]Estudio Crossover; [9]No se dan los intervalos de confianza.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

4.2. Resumen de la evidencia.

Se han encontrado 7 revisiones (8-14). Tres evalúan la eficacia de los LABA como terapia añadida a bajas dosis de GCIs frente a doblar la dosis de GCIs (9, 10, 13), dos la eficacia de añadir AL frente a utilizar sólo GCIs (8, 11), una la utilización de AL como terapia añadida AL versus LABA (12) y la última las tres opciones (14). *LABA como terapia añadida versus doblar la dosis de GCIs* Tres de las cuatro revisiones que responden a esta pregunta indican que ambas estrategias son efectivas para el tratamiento de niños con asma mal controlado (6,10,11). La revisión Cochrane de 2009 (6) añade que no hay un aumento significativo del riesgo de exacerbaciones que requieren corticoides orales, aunque señala un posible mayor riesgo de uso de corticoides orales y hospitalizaciones con LABA. De hecho, la revisión Cochrane de 2010 (7) indica que añadir LABA como terapia añadida se asocia con una tendencia al aumento de riesgo de exacerbaciones que requieren corticoides orales y hospitalizaciones, por lo que concluyen que en vista a la modesta mejora en niños menores de 12 años, se debe examinar la seguridad de estas terapias. De todos los estudios considerados en las 4 revisiones (9, 10, 13) se han seleccionado sólo tres estudios que son los que analizan específicamente los LABA como terapia añadida versus doblar la dosis de GCIs en niños con asma moderada no controlada (5, 15, 16). Dos de los tres ensayos son de corta duración (de 8 y 12 semanas respectivamente) (15, 16), terminando además uno de ellos de forma prematura (12). Ambos estudios incluyen niños con prueba broncodilatadora positiva, por lo que la probabilidad de que la función pulmonar mejore con la adición de LABA es mayor. El tercer estudio (5) no se limita a niños con broncodilatación positiva y tiene una duración de 26 semanas.	
En cuanto a las **exacerbaciones que requieren corticoides orales**, a pesar de que hay más en el grupo tratado con LABA como terapia añadida que en el que lleva sólo GCIs la diferencia no es significativa, siendo el OR de 1,68 (IC95% de 0,53 a 5,29).	**Calidad muy baja**
En cuanto a las **hospitalizaciones**, en el grupo con LABA son hospitalizados 3 pacientes frente a ninguno en el grupo tratado con dosis mayores de GCIs.	**Calidad muy baja**
Dos de los estudios indican que no hay diferencias tanto en el % de niños sin síntomas como en el **% de días sin síntomas**, aunque el tercer estudio (12) encuentra una DM significativa favorable al grupo LABA de 8,7% (IC95% de 1,2 a 16,3).	**Calidad muy baja**
En cuanto al **% de días sin uso de β2-agonistas**, los dos estudios que analizan esta variable muestran un aumento significativo a favor de la adición de LABA (15, 16) del 1,4% y 8% en el porcentaje de días sin tratamiento de rescate.	**Calidad muy baja**
En relación al **cambio en el PEF diurno**, dos estudios señalan un aumento significativo en los niños tratados con LABA como terapia añadida frente a doblar la dosis de GCIs (DM de 7,6 L/min (IC95% de 1,7 a 13,5) y de 8,6 L/min (IC95% de 1,3 a 15,9), respectivamente). Sin embargo el estudio de Vaessen-Verberne (5) no encontró diferencias significativas en el porcentaje del PEFR (DM de -2,7% (IC95% de -6,7 a 1,4).	**Calidad muy baja**
En cuanto al aumento del **FEV_1%** (o FEV1) ninguno de los tres estudios encuentra diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.	**Calidad muy baja**
Sólo uno de estos ensayos (5) evalúa el efecto de estos tratamientos sobre el **crecimiento** tras 26 semanas de tratamiento, encontrando que no hay diferencias entre los dos grupos (DM de -0,01cm (IC95% de -0,05 a 0,04)).	**Calidad muy baja**
Por otro lado, sigue existiendo controversia en relación a la **seguridad** de los LABA. Los riesgos observados en monoterapia con LABAs han servido para aceptar de forma generalizada la recomendación de no utilizar dichos fármacos en monoterapia, tanto en niños como en adultos (17, 18). Por otro lado, aún no se ha aclarado cuál es la seguridad a largo plazo de la terapia combinada LABA/GCI. Una reciente revisión de revisiones con metanálisis (19) de estudios realizados en niños con asma concluye que a pesar de sugerir que la terapia de combinación es más segura que la monoterapia en niños, la seguridad en términos de **mortalidad** de la terapia de combinación con formoterol o salmeterol en niños sigue siendo incierta. Por lo que en esta revisión se sugiere esperar a	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

los resultados de nuevos estudios (20-23) en marcha para clarificar los riesgos de la terapia combinada en niños y adolescentes con asma.

AL como terapia añadida versus doblar la dosis de GCIs.

Se han encontrado dos revisiones (8, 11). En la revisión más actual (8) se identificaron 5 estudios sobre la eficacia de los AL como terapia frente al tratamiento con GCIs (6, 7, 24-26).

La revisión más actual (8) concluye que no hay diferencias significativas en el número de pacientes con exacerbaciones que requieren corticoides orales entre los niños tratados con GCIs versus los tratados con GCIs y AL (RR=0.53; IC95%:0,10-2,74), aunque se basa en dos de los cinco estudios (6, 7) incluidos en la revisión, uno de los cuales (26) no dobla la dosis de GCIs en el grupo control, y existe heterogeneidad (I^2=86%).

De los cinco estudios incluidos en esa revisión, uno incluye pacientes con asma leve persistente y estable (24), otro estudio incluye pacientes *steroid naïve* (25)sin síntomas y mide como resultado los niveles de FeNO, y el estudio de Stelmach 2007 (26) incluye pacientes con asma estable. De los cinco estudios sólo dos (6, 7) incluyen niños con asma moderada no controlada: se trata de un estudio cruzado que evalúa los resultados a 2 semanas de tratamiento y en el que se compara la adición de AL a 400µg de budesonida frente al tratamiento con 400µg de budesonida (26) y un ECA en el que se compara la adición de montelukast a 200µg de budesonida frente al tratamiento con 400µg de budesonida (6).

Uno de los estudios encuentra diferencias significativas en el **número de pacientes con exacerbaciones**, siendo el riesgo mayor para el grupo tratado con AL como terapia añadida, OR de 5 (IC95% de 1,22 a 20,46), aunque se trata en su mayoría de exacerbaciones leves. **Calidad muy baja**

La variable principal de ambos estudios es el **% de cambio del FEV_1**, para la que los autores no encuentran diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. **Calidad baja**

El estudio cruzado (7) sí encuentra diferencias significativas en el **PEF diurno y nocturno**, DM de 9,7L/min (IC95% de 1,4 a 18,1) y 10,7L/min (IC95% de 2,4 a 19), respectivamente. **Calidad muy baja**

También encuentra diferencias significativas en el **uso de β-2-agonistas**, con una disminución del uso en el grupo con montelukast de 3,01 a 1,65 pulsaciones/día y de 1,98 a 1,03 pulsaciones/día en el grupo tratado sólo con GCIs. **Calidad muy baja**

LABA versus AL como terapia añadida al tratamiento con corticoides

Las dos revisiones encontradas (12, 14) identifican el mismo estudio crossover (27) en el que los autores utilizan la regresión logística ordinal para predecir cuál es la terapia añadida con mayor probabilidad de obtener el mejor resultado.

Los autores utilizan una variable compuesta que tiene en cuenta las exacerbaciones que requieren corticoides orales, el número de días sin síntomas y el FEV_1, y consideraron que la adición de un tratamiento era mejor que otro si la cantidad total de prednisona recibida durante el tratamiento era al menos 180 mg menor, si el número anual de días de control de asma durante las 12 semanas de tratamiento se incrementaba al menos en 31 días o si el FEV_1 final era al menos un 5% mayor. Si no se cumplía ninguno de estos criterios se le daba el mismo rango a cada periodo de tratamiento y se consideraba que el paciente no tenía una respuesta diferencial.

Así se encontró una respuesta diferencial en 161 de los 165 pacientes evaluados, siendo mayor la proporción de pacientes que respondieron mejor a los LABA que a AL (52% vs 34%) o GCIs (54% vs 32%).

En este ensayo se indica que de los 120 ciclos de corticoides orales que se administraron 30 tuvieron lugar en el período de tratamiento con LABA, 47 en el período de tratamiento con GCIs y 43 en el tratamiento con AL. Sin embargo, no se indica el número de pacientes que tuvo al menos una exacerbación que requirió corticoide oral.

Resultados de las alertas bibliográficas

Se ha identificado una actualización de la revisión Cochrane sobre la eficacia y seguridad de los antileucotrienos como terapia añadida a los GCIs frente al uso de GCIs en la misma dosis, a una

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y se sugiere que la evidencia haya sido revisada.

dosis mayor o una dosis decreciente, en niños y adolescentes con asma persistente y síntomas a pesar de tratamiento de mantenimiento con GCIs (28).

Este meta-análisis, que no incluye exactamente los estudios considerados en nuestra revisión, concluye que añadir antileucotrienos al tratamiento con GCIs versus utilizar una dosis de GCIs igual o superior no reduce de forma significativa el uso de corticoide oral o las hospitalizaciones. Por ello, los autores consideran que los antileucotrienos no son una opción eficaz y segura como terapia añadida en niños y adolescentes con asma leve o moderada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 16 : ¿Cuál es el tratamiento de elección como terapia añadida en niños asmáticos?

Población: *Niños con asma no controlada con GCIs*
Intervención*: LABA + GCIs o AL+ GCIs*
Comparación*: Doblar dosis de GCIs o AL+GCIs*
Perspectiva: *clínica*

C-1: LABA + GCIs a dosis bajas-medias vs. Doblar dosis GCIs
C-2: AL + GCIs a dosis bajas-medias vs. Doblar dosis GCIs
C-3: LABA + GCIs vs. AL + GCIs

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	C1 MB C2 MB C3 MB B: Baja MB: Muy Baja	*Calidad*	**C1:** Existe evidencia sobre la no inferioridad de los LABA como terapia añadida versus dosis altas de GCIs (mejora el PEF diurno) pero parece que no las exacerbaciones, aunque la evidencia es muybaja. **C2:** Parece que el riesgo de exacerbaciones es mayor con los AL, aunque la calidad es muy baja, en FEV1 no hay diferencias y para PEF hay inconsistencia. **C3**:Sólo hay un estudio que no permite valorar los resultados de forma binaria	

Desenlaces	*C1*	*C2*	*C3*
1. Exacerbaciones con corticoides orales	MB	MB	-
2. Hospitalizaciones	MB	-	-
3. % días sin síntomas	MB	-	-
4. Uso de b2-agonistas	MB	MB	-
5. Cambio en el PEF diurno	MB	MB	-
6. FEV1% o FEV1	MB	B	-
7. Crecimiento	MB	-	-

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

BENEFICIOS Y RIESGOS

¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?

C1	B<R
C2	B<R
C3	-

B<R:Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios

Desenlaces	*Magnitud del efecto*		
	C1	*C2*	*C3*
1. Exacerbaciones con corticoides orales	SE	P-R	-
2. Hospitalizaciones	P-R	-	-
3. % días sin síntomas	SE	-	-
4. Uso de b2-agonistas	P-B	P-B	-
5. Cambio en el PEF diurno	SE	P-B	-
6. FEV1% o FEV1	SE	SE	-
7. Crecimiento	SE	-	-

B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv; R-I/M: Riesgos/incon importantes/Modestos

C1: Dos de los tres estudios utilizaron el PEF como variable principal, pero en exacerbaciones puede que con LABA el riesgo sea mayor, y parece que no hay diferencias en el crecimiento frente a dosis más altas de GCIs (evidencia de muy baja calidad).
C2: No hay diferencias en el FEV_1, contradicción en el PEF, pero puede haber más riesgo de exacerbaciones con los que son tratados con AL.
C3 No se puede valorar.

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES

¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?

Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces

Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes	Parcialmente de acuerdo
Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo

De los datos del estudio cualitativo realizado en nuestro contexto, se extrajo la dificultad de utilizar los inhaladores/nebulizadores en niños pequeños, y que disponer de un tratamiento administrado vía oral sería más sencillo. También está la preocupación por el crecimiento. Sin embargo, no está tan clara la elección si la eficacia no fuera similar.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente en desacuerdo Parcialmente en desacuerdo		El coste de doblar la dosisde corticoides frente a utilizar LABA + GCIs sería menor. Además está la incertidumbre sobre la seguridad de los LABA.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
C-1: LABA+GCIs dosis bajas-medias vs. Doblar dosis de GCIs	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C-2: AL+GCIs dosis bajas-medias vs.Doblar dosis GCIs	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C-3: LABA+GCIs vs. AL+GCIs	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación*

Recomendación:	
C-1: LABA+GCIs dosis bajas-medias vs. Doblar dosis de GCIs	**No se recomienda la opción**
C-2: AL+GCIs dosis bajas-medias vs. Doblar dosis GCIs	**No se recomienda la opción**
C-3: LABA+GCIs vs. AL+GCIs	**-**

Redacción de la recomendación:

En escolares menores de 12 años con asma no controlada con dosis bajas o medias de glucocorticoide inhalado se sugiere doblar la dosis de glucocorticoide inhalado frente a la adición de LABA mientras continue la incertidumbre sobre la seguridad de añadir formoterol o salmeterol.

Se sugiere la adición de LABA si persiste el mal control en los escolares menores de 12 años a los que se haya doblado previamente la dosis de glucocorticoide inhalado.

No hay suficiente evidencia sobre la efectividad de añadir montelukast como terapia añadida en escolares menores de 12 años con asma no controlada con dosis bajas o medias de glucocorticoide inhalado.

En niños menores de 4 años de edad no controlados con dosis bajas o medias de glucocorticoide inhalado se recomienda doblar la dosis de glucocorticoide inhalado.

√ Se sugiere añadir antileucotrienos al tratamiento si persiste el mal control en los niños menores de 4 años a los que se haya doblado previamente la dosis de glucocorticoide inhalado.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La evidencia que existe sobre la eficacia de los LABA y los AL como terapia añadida frente a doblar la dosis de corticoides inhalados es de muy baja calidad y no apoya su utilización. Además, parece que no hay diferencias en el crecimiento al doblar la dosis de corticoides frente a la utilización de los LABA como terapia añadida.

Además, según ficha técnica, los LABA se pueden utilizar en pacientes pediátricos que sean mayores de 4 años.

En cuanto al estudio cualitativo realizado para esta guía, se extrajo la dificultad de utilizar los inhaladores/nebulizadores en niños pequeños y que disponer de un tratamiento oral sería más sencillo, aunque la elección no era tan clara si la eficacia no fuera similar.

Por último, el coste de doblar la dosis de corticoides frente a utilizar LABA y GCIs sería menor.

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

Se necesitan estudios de mayor calidad sobre la eficacia y seguridad de la utilización de LABA y AL como terapia añadida frente a doblar la dosis de corticoides inhalados

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed o Ovid)	1. *Adrenergic beta-Agonists/ 2. long-acting beta-2-agonist.mp. 3. salmeterol.mp. 4. formoterol.mp. 5. indacaterol.mp. 6. corticosteroids.mp. or Adrenal Cortex Hormones/ 7. fluticasone.mp. 8. budesonide.mp. or *Budesonide/ 9. ciclesonide.mp. 10. mometasone.mp. 11. beclomethasone.mp. or *Beclomethasone/ 12. tramcinolone.mp. 13. flunisolide.mp. 14. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 15. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 16. asthma*.mp. 17. wheez*.mp. 18. 16 or 17 19. 14 and 15 and 18 20. limit 19 to (yr="2012 -Current" and "all child (0 to 18 years)" and randomized controlled trial)	2012–Enero 2013
Embase (Ovid)	1. *formoterol/ or *beta adrenergic receptor stimulating agent/ or *salmeterol/ or long-acting beta-agonist.mp. 2. indacaterol.mp. or indacaterol/ 3. corticosteroids.mp. or *corticosteroid/ 4. fluticasone.mp. or *fluticasone/ 5. budesonide.mp. or *budesonide/ 6. ciclesonide.mp. or ciclesonide/ 7. mometasone.mp. or mometasone furoate/ 8. beclomethasone.mp. or beclometasone/ 9. flunisolide/ or flunisolide.mp. 10. triamcinolone.mp. or triamcinolone/ 11. asthma*.mp. 12. wheez*.mp. 13. 1 or 2 14. 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	2012–Enero 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	15. 11 or 12 16. 13 and 14 and 15 17. limit 16 to (embase and randomized controlled trial and yr="2012 - Current" and child)	

Anexo II. Forest Plot.

No aplicable.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales

Comparación 1: LABA+GCIs vs Doblar dosis GCIs

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
de Blic J 2009	Diseño: ECA Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de salmeterol/fluticasona(SFC) versus fluticasona(FC) y testar la hipótesis de que SFC puede ser al menos tan bueno como una mayor dosis de FC en niños no controlados con bajas dosis de GCIs. Tiempo de seguimiento: 12 semanas (+4 semanas de run-in).	Niños de 4 a 11 años de edad, con historia clínica de asma y reversibilidad del FEV1 o PEF de ≥15%, y tratados con GCIs. Se incluyen los niños valorados como "no controlados" al menos 2 de las 4 semanas del run-in period. Edades: SFC: 8,1(4-11) vs FC: 8(4-11)	Intervención: SFC: (n=150 (de n inicial de 160)) Salmeterol/Fluticasona 50/100µg 2 veces/día Comparación: FC=(n=153 (de n inicial de161)) Fluticasona 200µg 2 veces/día	1) Cambio en PEF(L/min) diurno: SFC: 26,9(SD=2,13) FC: 19,3 (SD=2,12) DM de 7.6(SD=3,1) (IC95% de 1,7 a 13,5) (ITT) Se demuestra la no inferioridad y límite inferior mayor que 0, por ello hay evidencia de superioridad. 2) Pacientes sin tt. de rescate: SFC: 43(29%) vs FC:29(19%) 3) Función pulmonar y síntomas: similares entre grupos (ns): - FEV1(L) final DM 0,0(-0,04;0,05) SFC:0,10(SD 0,017)vsFC:0,10(SD 0,016) - Asma bien controlado (ns): SFC, 65 de 140 y FC, 61 de 142 OR=1,16(IC95%:0,7;1,9) - Pacientes sin síntomas: SFC:13(9%) vs FC:12(8%) 4) MEF_{50}l(s): DM 0,17(0,04;0,29) p=0,011 5) Exacerbación con corticoide oral: SFC: 2 vs FC:1 6) Hospitalizaciones: SFC:1 vs FC:0	El tratamiento con SFC 50/100 lg bd en comparación con dosis doble de FP(200 lg bd), es al menos tan eficaz para mejorar los resultados clínicos individuales y el control general del asma, en niños asmáticos no controlados con bajas dosis de GCIs.	Financiado por GlaxoSmith Kline. Alto nivel de cumplimiento medicación prescrita Al menos igual de efectivo en mejorar resultados clínicos y control de asma en niños asmáticos no controlados con dosis bajas de GCIs. Niños con prueba broncodilatadora +. Seguimiento corto para valorar exacerbaciones que requieren corticoides orales. Aleatorización sistema RANDALL de GSK. Doble ciego y doble dummy. JADAD:1+1+1+1+1=5
Vaessen-Verberne AAPH 2010	Diseño: ECA Objetivo: Evaluar la	158 niños que ya usaban fluticasona 200 µg. Se considera que son sintomáticos cuando	Intervención: Salmenterol/fluticasona propionato 50/100µg dos	1) Variable principal: % de días sin síntomas en las últimas10 semanas de tratamiento	La combinación de LABA y GCIs es igualmente eficaz que el doblar la dosis de GCIs	La altura se recoge al principo del run-in, al inicio y al final del tratamiento.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	no-inferioridad de salmeterol/fluticasona versus fluticasona (400µg) en niños con asma sintomático Duración: 26 semanas	tienen un score acumulado de síntomas igual o mayor a 14 (máx 18) para los últimos 14 días del run-in period. Edades: 9,3 años (SD=1,9) en FP vs 9,4 años (SD=1,8) en SFP	veces día (n=78) Comparación: Fluticasona propionato, 200µg dos veces al día (n=80)	DM 0.4%(IC95%:-9.1%;9.9%) (ITT) 2) Exacerbaciones de asma: -Totales (incluyendo leves, definidas por visitas adicionales al médico por síntomas): 13 vs 9 -Moderadas(cort. Orales): 6 vs 4 -Severas (hospitalización): 2 vs 0 3) Función pulmonar: . No hay diferencias en ninguno (ejm a 26 semanas): - FEV1% predicted: DM: -1 (-4,1;2,2) p=0,54; - PEFR%: DM:-2.7(-6.7;1.4); p=0,20)) 4) Altura (26 semanas) DM=-0.0, cm (IC95%:-0.05;0.04)	para el control de síntomas y función pulmonar de niños mal controlados con dosis moderadas de GCIs.	Diferencia significativa del 15% o más. Financiado por beca de GlaxoSmithKline Pharma Europe. Es estudio de NO INFERIORIDAD. No son solo niños con prueba broncodilatadora positiva. Se indica la aleatorización, el cegamiento, las pérdidas… los médicos que tratan están cegados. JADAD: 1+1+1+1+1=5
Gappa M 2009 (VIAPAED)	Diseño: ECA Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de doblar la dosis de GCI (FP 200 Mg 2 veces/día) con añadir un b-agonista de larga duración al GCIs (50/100µg 2 veces/día Duración: 8 semanas de tratamiento	Se incluyen sólo niños con síntomas a pesar de ser tratados con 200µg FP/día- 283 pacientes de 4 a 16 años de edad (media_9.5 años), y con reversibilidad (aumento del 10% del FEV1 tras salbutamol). Se incluyen si a pesar de tt con corticoide el "asthma symptoms score" era □2 (suma de día y noche) más de 7 de los 14 días del screening, y si 4 de esos días fueron en los 7 días	SFC: (n=138) FP: (n=145) Aunque en realidad sólo incluyen al final al 50% de los pacientes…	1) Variable principal: Cambio en el PEF diurno: SFC:24,6±39,8 vs FC:16,0±33,3 Diferencia (LSMean):8,6(1,3-15,9) Se confirma no inferioridad, y la superioridad de la SFP vs FP (p>0,0003 en el análisis por ITT). Variables secundarias: 2) FEV1% predicted: SFC: 9,7±16,2 vs FC:7,9±13,8 Diferencia (LSMean):1,94(-1,15;5,04) 3) % dias sin síntomas	En niños con asma persitente no controlados con dosis bajas de GCIs, añadir un LABA al corticoide en un solo inhalador fue más efectivo que doblar la dosis de GCIs. Estos resultados apoyan la recomendación de escoger como tratamiento de elección los LABA en niños mayores de 4 años con asma sintomático.	Financiado por Glaxo Smith Kline. Como el reclutamiento fue muy lento, hiceron un "Adaptative Iterim Analysis" (AIA). No se dan los datos basales de los pacientes en los que se basan los análisis por AIA. Niños con prueba broncodilatadora positiva.

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
		anteriores a la aleatorización. Predicted morning PEF 86,2%. La espirometría revela valores de FEV1 y FVC en los rangos normales, aunque algunos niños tenían resultados anómalos.		41,5±34,5 vs 33,3±31,4 DM: 8,7(1,2;16,3) 4) % días sin salbutamol: 39,9±33,3 vs 32,4±30,7 DM: 8(0,6;15,3) 5) Hospitalización 1 (SFP) vs 0(FP).		Se obtiene mejor pico flujo, menos síntomas de asma y mejor control del asma

Comparación 2: AL+GCIs vs GCIs

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Simons FE 2001	Diseño: ECA crossover Objetivo: testar la hipótesis de que añadir montelukast a budesonida mejoraría el control del asma en niños con asma persistente corticodependiente. Duración: 3 períodos de 4 semanas (12 semanas en total). Los tratamientos se dan en los períodos 2 y 3. (Cada tratamiento tiene una duración de 4 semanas).	251 niños de 5 a 15 años (media: 10,4 años) (para el análisis per protocol, se cuentan 205 niños). Se exige que hayan sido tratados al menos durante 6 semanas con GCIs, y que en el run-in period tengan un FEV1 entre ≥60% y ≤85%, una mejora en FEV1 ≥12% tras b-2 agonista, y síntomas en los 14 días antes de aleatorización que requieren b-2 agonistas al menos 2 veces/día	Montelukast + Budesonida: 5mg 1 vez al día + 200 µg budesonida/2 veces/día 4 semanas Placebo + Budesonida: Placebo + 200 µg budesonida/2 veces/día	1) Variable principal: % de cambio en el FEV1: (ns): Montelukast: 4,6% Placebo: 3,3% DM: 1,3%(IC95%:-0,1;2,7) 2) Mejoras significativas en el PEF diurno y nocturno: PEF diurno: DM: 9,7L/min (IC95%:1,4;18,1) PEF nocturno: DM: 10,7L/min (IC95%:2,4;19) 3) Uso de b-2 agonistas (puffs/día): Disminución media mayor para Montelukast (p=0,013). De 3,01 a 1,65 vs 1,98 a 1,03) 4) No hay diferencias en calidad de vida. Dicen que no hay diferencias en la evaluación global o ataques de asma (pero no se dan los datos).	Añadir 5 mg de montelukast al tratamiento con budesonida mejora el control de asma de forma significativa (mejora aditiva sobre la función pulmonar y disminución clínicamente relevante en días con exacerbaciones de asma.	No hubo lavado entre los períodos. No se explica cómo se hace la aleatorización. Se dice que hay placebo, pero del doble cegamiento no se habla. Los resultados se miden sólo durante las últimas 2 semanas de cada período de tratamiento activo. La dosis de budesonida que reciben ambos grupos es igual (400µg/día). Financiado por Merck & Co, Inc
Jat GC 2006	Diseño: ECA Objetivo: evaluar si la combinación de	71 niños aleatorizados, incluidos 63 (per protocol)	Grupo intervención (n=30): 200mc budesonida+5mg montelukast Grupo control (n=33): 400 mcg de	1) Variable principal: Diferencia final FEV1 (ns) Diferencia final PEFR (ns)	El control de asma con 5mg de montelukast oral y 200 µg de budesonida es inferior al control por tratamiento con 400 µg de	No se especifica la financiación. Se explica aleatorización,

Transcurrido más de 5 años desde su publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
	montelukast con 200 mcg de budesonida tiene efectos comparables a 400mcg de budesonida sola en asma moderado persistente. Duración: 12 semanas	Dicen que son niños con asma moderada persistente (en las características basales los pacientes tienen un Score medio de 9,20(2,82) y 8,36(3,19) de los posibles 42 puntos, y un FEV1% de media de 64,17 y 63,3 respectivamente).	budesonida.	2) Asthma Symptom Score (ns) 3) Frecuencia y severidad de exacerbaciones: - Nº de exacerbaciones: 10 niños vs 3 niños. -Casi todas leves menos 2 moderadas de las 13 exacerbaciones que se dieron en el grupo A (aunque no se define qué se considera una exacerbación),	budesonida en niños con asma moderada persistente.	OSA, pero no se especifica si al grupo control se le da un placebo para el montelukast ni si al grupo de intervención se le da un inhalador placebo. JADAD: 1+1+0+0+1=3 (dicen que es ciego, no doble ciego, y no se comenta el placebo.

Comparación 3: LABA+GCIs vs AL+GCIs

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Lemanske RF 2010 BADGER Trial	Diseño: ECA triple crossover Objetivo: conocer si existe respuesta diferencial entre las distintas opciones como terapia añadida en el asma en niños con asma . Duración: Cada período son 16 semanas (48 semanas)	Pacientes de 6 a 17 años de edad con asma no controlado, definido como la presencia de al menos uno de los siguientes más de dos días por semana durante un período de 2 semanas: síntomas, tt de rescate con 2 o más puffs/día o PEF por debajo de 80% del valor de referencia predeterminado.	Durante cada período de 16 semanas, los pacientes reciben 250 µg de fluticasona dos veces/día, 100 µg de fluticasona + 50 µg de salmeterol dos veces/día o 100 µg de fluticasona dos veces/día + 5 o 10 mg de montelukast. Las primeras 4 semanas de cada período de 16 semanas de tratamiento son de lavado del período anterior. Respuesta diferencial: la adición de un tratamiento es mejor que otro si la cantidad total de prednisona recibida	1) Respuesta diferencial en 161 de los 165 pacientes evaluados. 2) Proporción de pacientes que respondieron mejor a los LABA que a AL (52% vs 34%) o GCIs (54% vs 32%). 3) En este ensayo se indica que de los 120 ciclos de corticoides orales que se administraron 30 tuvieron lugar en el período de tratamiento con LABA, 47 en el período de tratamiento con GCIs y 43 en el tratamiento con AL. Sin embargo, no se indica el número de pacientes que tuvo al menos una exacerbación que requirió corticoide oral.	Casi todos los pacientes tienen respuesta diferencial. La adición de LABA era con mayor probabilidad el tt con el que mejor resultado se obtiene. Sin embargo muchos niños tenían una mejor respuesta a GCIs o AL, lo que manifiesta la necesidad de una monitorización regular y el ajuste de la forma apropiada de tratamiento del niño con asma.	Enmascaramiento de la asignación de los fármacos con placebo. No se explican las pérdidas (de 182 De de De los 182 los pacientes que se aleatorizan 157 tienen datos de los tres períodos. Dicen que es doble ciego, pero no se explica OSA etc.

transcurrido más de 5 años desde su publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

GPC sobre asma infantil. Pregunta Nº 16.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
			durante el tratamiento es al menos 180 mg menor, el nº anual de días control asma aumenta al menos en 31 días o si el FEV1 final es al menos un 5% mayor. Si no se cumplía ninguno de estos criterios se le daba el mismo rango a cada periodo de tratamiento y se consideraba que el paciente no tenía una respuesta diferencial.			

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
2. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
3. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
4. Lougheed MD, Leniere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. Can Respir J. 2012;19(6):e81-8.
5. Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(10):1221-7.
6. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97(3):397-401.
7. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. J Pediatr. 2001;138(5):694-8.
8. Ducharme Francine M. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2004; (1). Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003133/frame.html.
9. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson Toby J, Ducharme Francine M. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2009; (4). Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005307/frame.html.
10. Ducharme Francine M, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson Toby J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010; (4). Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005533/frame.html.
11. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child. 952010. p. 365-70.
12. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2011 (5):CD003137.
13. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting β2-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. Pediatrics. 2012;130(3):e650-7.
14. Boluyt N, Rottier BL, de Jongste JC, Riemsma R, Vrijlandt EJ, Brand PL. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. Pediatrics. 2012;130(3):e658-68.
15. Gappa M, Zachgo W, von Berg A, Kamin W, Stern-Sträter C, Steinkamp G, et al. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAED). Pediatr Pulmonol. 2009;44(11):1132-42.
16. de Blic J, Ogorodova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hofman J, et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. Pediatr Allergy Immunol. 2009;20(8):763-71.
17. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. BMJ. 1993;306(6884):1034-7.
18. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, Group SS. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest. 2006;129(1):15-26.
19. Cates CJ, Stovold E, Wieland S, Oleszczuk M, Thomson D, Becker L. *The Cochrane Library* and safety of regular long-acting $beta_2$- agonists in children with asthma: an overview of reviews. Evid-Based Child Health 2012;7:1798–1806. 2012;7:1798-806.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

20. AstraZeneca. A 6 Month Safety Study Comparing Symbicort With Inhaled Corticosteroid Only in Asthmatic Adults and Adolescents - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01444430.
21. GlaxoSmithKline. SAS115359: A 6-month Study to Assess the Safety and Benefit of Inhaled Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination Compared With Inhaled Fluticasone Propionate in the Treatment of Adolescents and Adults (12 Years of Age and Older) With Asthma. - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01475721.
22. GlaxoSmithKline. 6-month Safety and Benefit Study of ADVAIR in Children 4-11 Years Old - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01462344.
23. Merck. A Serious Asthma Outcome Study With Mometasone Furoate/Formoterol Versus Mometasone Furoate in Asthmatics 12 Years and Over (P06241 AM3) - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01471340.
24. Karaman O, Sünneli L, Uzuner N, Islekel H, Turgut CS, Köse S, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. Allergol Immunopathol (Madr). 2004;32(1):21-7.
25. Miraglia del Giudice M, Piacentini GL, Capasso M, Capristo C, Maiello N, Boner AL, et al. Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide. Respir Med. 2007;101(8):1809-13.
26. Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20(6):691-700.
27. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med. 2010;362(11):975-85.
28. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD009585.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada

PREGUNTA CLÍNICA Nº 17

¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LA TERAPIA SMART EN NIÑOS ASMÁTICOS?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes asmáticos de 6 a 12 años
Intervención	Terapia de SMART o SiT (budesonida y formoterol en único inhalador utilizado como mantenimiento y rescate)
Comparación	Budesonida y formoterol ó mayores dosis de GCI como mantenimiento y SABA como rescate
Resultados	Reducción del número de exacerbaciones y su gravedad, mejora de síntomas, hospitalizaciones, control de síntomas, utilización de corticoides orales, crecimiento, e.a graves
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

La terapia de asociación de budesonida y formoterol como tratamiento de mantenimiento y rescate se conoce como la terapia SMART (*Single manteinance and reliever therapy*) o SiT (*Single inhaler Therapy*) de asma.

En relación a su utilización en niños asmáticos cabe mencionar que en nuestro medio, según la ficha técnica, formoterol no está recomendado en niños menores de 6 años y salmeterol tampoco está recomendado en menores de 4 años. La combinación de un corticoide inhalado más un ß2 agonistas adrenérgico de acción larga están indicados en la terapia de mantenimiento del asma cuando no hay un control adecuado con escalones de tratamiento previos.

En la guía de asma del 2005 (1) se recoge un ensayo clínico doble ciego (2) que comparó durante un año, en 2.760 niños y adultos (4-80 años) con asma leve a moderada, la efectividad de la asociación budesonida/formoterol (80/4,5) como tratamiento de mantenimiento y rescate (SMART) frente al tratamiento con iguales dosis de asociación de budesonida/formoterol de mantenimiento más un SABA de rescate y frente al tratamiento con GCI a dosis moderadas y SABA. El estudio mostró resultados favorables al tratamiento SMART, con un menor riesgo de sufrir exacerbaciones graves que en los otros tratamientos, y sin una sobreutilización de la asociación farmacológica como rescate. En la guía no se realiza recomendaciones de la utilización de la terapia en niños, ya que cuando se publicó aún no estaban disponibles los resultados del subgrupo de los niños.

A fecha de noviembre de 2011 la Agencia Española del Medicamento (AEM), en la ficha técnica de Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos en polvo para inhalación, refleja la recomendación de no utilización en niños menores de 18 años de la asociación como terapia de mantenimiento y rescate (SMART).

A pesar de de estas indicaciones existentes en la ficha técnica y dado el valor que podría tener este tipo de tratamiento por su mayor simplicidad en el manejo del asma mal controlado en niños pretendemos identificar si ha habido nueva evidencia sobre la utilización de la terapia SMART en población infantil.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 (Act. 2011) (3)	El uso de un inhalador combinado individual (SMART) En adultos seleccionados en el 3º escalón terapéutico y que están mal controlados o en adultos seleccionados del 2º escalón (más de 400 microgramos BDP / día y mal controlados), el uso de budesonida / formoterol en un solo inhalador como medicación de rescate en lugar de un fármaco β2 agonista de acción corta, además de su uso regular como terapia de mantenimiento, ha demostrado ser un regimen tratamiento eficaz.(323-327) Cuando se introduce este régimen terapéutico la dosis diaria total del GCI no debe ser disminuido. La dosis de mantenimiento habitual de GCI puede ser budesonida 200 microgramos dos veces al día o 400 microgramos de budesonida dos veces al día. Los tratamientos de pacientes que utilizan como rescate budesonida / formoterol una vez al día o más de forma regular deben ser revisados. Se requiere una educación cuidadosa de los pacientes sobre los aspectos específicos en torno a esta estrategia terapéutica. Sin Recomendación.-	323. Kuna P, 2007(ECA) 324. O'Byrne PM , 2005(ECA) 325. Rabe KF, 2006(ECA)	
GEMA 2009 (4)	-Los β2 agonistas adrenérgicos de acción larga son un tratamiento que se debe considerar en niños solo si se asocian a un glucocorticoide inhalado, nunca como monoterapia(114-120,126,241). - Asociación de β2 agonistas adrenérgicos de acción larga y glucocorticoides inhalados. Su uso está autorizado por encima de los 4 años de edad, pero su eficacia en niños no está tan contrastada como en adultos 239. - Un estudio ha demostrado una disminución de las exacerbaciones y la necesidad de glucocorticoides sistémicos en niños con formoterol/budesónida administrados en un solo inhalador, tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (estrategia SMART)240.	115. O´Byrne PM, 2005 (ECA) 116. Rabe KF, 2006 (ECA) 117. Rabe KF, 2006 (ECA) 120. Kuna P, 2007 (ECA) 126. Ni Chroinin M, 2003 (RS). 241. Rodrigo GJ, 2009 (RS) 239. Bisgaard H 2003(ECA) 240. Bisgaard H, 2006(ECA)	

Resumen GPC Base:

En relación a la terapia SMART, las guías SIGN (3) y GEMA (4) recogen evidencia procedente de ensayos posteriores al año 2005 (año en que se publicaron los primeros resultados del primer estudio multicéntrico de gran tamaño), que incluían en su mayoría adultos (5-10). Los resultados en niños (2) y en adultos (6-10) con asma, de moderado a grave, no controlado con dosis medias de GCI, mostraron consistentemente que la terapia SMART reduce exacerbaciones graves que requieren intervención médica y la exposición a los esteroides orales, así como una mejora de la función pulmonar, cuando se compara con la asociación de LABA/GCI o dosis altas de GCI como terapia de mantenimiento junto a SABA como tratamiento de rescate. Solo la guía de GEMA recoge evidencia sobre la utilización de SMART en niños asmáticos mayores de 4 años. Ambas guías sugieren la necesidad de contrastar más su efectividad en el uso de niños. Ninguna de las guías realiza recomendaciones específicas en relación a la utilización de esta estrategia terapéutica en adultos o niños.

Transcurridos más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X	

Conclusión:
Se decide realizar una actualización desde 2009 para identificar si se han publicado nuevos estudios al respecto.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales

Criterios selección estudios	ECAs
Período de búsqueda	01/2013 hasta 15/11/2012
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD007313. DOI: 10.1002/14651858.CD007313.pub3 (11).

Comparación: Terapia SMART VS Altas dosis de GCI + SABA

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Exacerbaciones que causan hospitalizaciones												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Serio[2]	Serio [3]	0/118 (0%)	1/107 (0,93%)	OR 0,12 (de 0 a 6,18)	8 menos por 1000 (de 9 menos a 46 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Pacientes con exacerbaciones que requieren aumento de GCI u otros tratamientos.												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Serio [2]	Serio [3]	9/118 (7,6%)	21/106 (19,8%)	OR 0,33 (de 0,15 a 0,77)	123 menos por 1000 (de 38 a 162 menos)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Eventos Adversos -fatales												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Serio [2]	Serio [3]	0/118 (0%)	0/106 (0%)	-	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Eventos Adversos serios no -fatales												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Serio [2]	Serio [3]	2/118 (1,7%)	5/106 (4,7%)	OR 0,35 (de 0,07 a 1,83)	30 menos por 1000 (de 44 menos a 36 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Crecimiento anual (cm)												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	No seria	Serio [3]	118	106	-	DM 1 más (de 0,29 a 1,71 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
utilización de medicación de rescate durante más de 24 horas.												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Serio [3]	Serio [3]	118	106	-	DM 0,20 menos (de 0,44 menos a 0,04 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Número de despertares nocturnos por noche												
1[1]	ECA	No serio	No seria	No seria	Serio[3]	Serio [3]	118	106	-	DM 2,00 menos (de 3,33 a 0,67 menos)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

1 Bisgaard H 2006 2 Bajo numero de eventos 3 solo un estudio y patrocinado por la industria.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

En la búsqueda realizada en diciembre de 2012, se identificaron cuatro RS (12-15) publicadas entre 2009 y 2012 que sintetizan la evidencia sobre la eficacia de la terapia SMART. Todos las RS incluyen los mismos estudios, que son los recogidos en las guías de SIGN y GEMA. Una de ellas es la que reporta los resultados del subgrupo de niños (12) y por tanto es la que ha sido tenida en cuenta en esta revisión.	
La revisión seleccionada era una RS Cochrane de 2009, y las alertas han identificado su actualización publicado en 2013 (11). La revisión evalúa los datos publicados y no publicados de estudios que comparan la terapia SMART con otras alternativas de tratamiento en adultos y niños. Se realizan dos comparaciones, una frente al mejor tratamiento habitual (que también incluye el uso de los LABA) y otra frente a aumento de dosis del CGI utilizado como tratamiento de mantenimiento junto a terbutalina para alivio sintomático. Solamente uno de los ECAs (5) incluye a 224 niños de entre 4 y 11 años con asma no controlado a dosis de 200-500 µg/día de GCI, comparando la terapia SMART frente al aumento de la dosis de GCI de mantenimiento.	
En el grupo de niños con tratamiento SMART no hubo **hospitalizaciones** y solo hubo una en el otro grupo. Con SMART se observó una disminución significativa de **exacerbaciones que necesitaban aumento de dosis de GCI y/o tratamientos adicionales:** OR 0,33 (IC 95% de 0,15 a 0,77) y ésta fue consistente en todas las edades. A pesar de que los niños de este grupo consumieron en el último año una media diaria menor de GCI u orales (126 µg/día vs. 320 µg/día), los autores no han aportado datos sobre la proporción de la **utilización de GC orales**. No hubo diferencias significativas frente a **efectos adversos graves fatales**, sin eventos en ninguno de los grupos y **no fatales**: OR 0,35 (IC 95% de 0,07 a 1,83). Los niños tratados con la terapia SMART tuvieron un mayor **crecimiento** que los tratados con dosis más altas de budesonida: DM 1cm (IC 95% de 0,29 a 1,71 cm).	**Calidad baja** **Calidad baja** **Calidad moderada**
Los resultados sobre la eficacia de la terapia SMART en niños son considerados de baja calidad debido al pequeño tamaño de la subpoblación de niños, resultados imprecisos por pocos o ningún evento en alguno de los casos, datos incompletos y patrocinio de la industria. Se considera que son necesarios nuevos estudios que evalúen la efectividad de la terapia SMART en niños.	
En relación a los resultados de la eficacia de la terapia SMART en adultos, la actualización del 2013 incluye nuevos datos sobre cinco ECAs que producen un cambio en las conclusiones de la primera publicación (11). En total se incluyen 13 ECAs (n=13.152 adultos).	
En adultos con asma no controlado con GCI, el tratamiento SMART frente al mejor tratamiento habitual no mostró diferencias significativas en las **hospitalizaciones** OR 0,81 (IC95% de 0,45 a 1,44) (8 estudios n=8.841), aunque la incidencia de la misma fue muy baja en ambos grupos (entre 0,3-0,8% vs 0,6%). La probabilidad de sufrir **exacerbaciones que requieren tratamiento con GC oral** fue menor en el grupo de terapia SMART OR 0,83 (IC95% de 0,70 a 0,98) (8 estudios n=8.841). En cambio, en relación a las exacerbaciones que requirieron intervención médica (en cuatro estudios con 5.378 pacientes) no se han demostrado ventajas o diferencias significativas: HR 0,94 (IC95% de 0,85 a 1,04) (5 estudios n=7.355). También se observó una disminución en la **utilización media de GCI** con la terapia SMART DM (IC95% 107 µg/día a 385 µg/día.) En resultados de **efectos adversos serios** no se encontraron diferencias significativas OR 1,20; (IC95% de 0,90 a 1,60) y los **efectos adversos fatales** fueron muy raros. Sin embargo los **abandonos debido a los efectos adversos** fueron más frecuentes en el grupo con tratamiento SMART OR 2,85 (IC95% de 0,89 a 4,30).	**Calidad baja** **Calidad moderada** **Calidad baja** **Calidad moderada**
Por otro lado, cuando se compara la terapia SMART con dosis mayores de mantenimiento de budesonida y terbutalina como tratamiento de alivio de síntomas, tres estudios que incluían a 4.209 pacientes, que en general tenían pocos riesgos de sesgo aunque incluían pacientes en los que se les suspendió el tratamiento con BALDs durante el periodo pre-ensayo, los resultados no mostraron diferencias en las **hospitalizaciones**: OR 0,56; (IC95% de 0,28 a 1,09). Se observó una reducción significativa de **exacerbaciones que requieren GC orales**: OR 0,54; (IC95% de 0,45 a 0,64) En resultados de **efectos adversos serios** no se encontraron diferencias significativas OR 0,97 (IC95% de 0,73 a 1,29) y los efectos adversos fatales fueron muy raros. Los **abandonos debido a los efectos adversos** también fueron más frecuentes en el grupo con tratamiento SMART OR 0,57 (IC95% de 0,35 a 0,93).	**Calidad alta y moderada** **Calidad alta**
En resumen los datos adicionales incluidos en la actualización de la RS (11) muestran que la terapia SMART en adultos asmáticos, en comparación con el mejor tratamiento habitual, reduce las	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

exacerbaciones que requieren corticoides orales (DR: del 7% en mejor tratamiento a un 6% (entre 5% y 7%) con SMART), aunque la reducción absoluta es menor que la encontrada cuando se compara grupo de corticoides inhalados de mantenimiento (DR: del 18% con GCI de mantenimiento a un 12% (entre 9% y 12%) con SMART). La evidencia sobre su efecto en la disminución de hospitalizaciones es muy débil. En el grupo con tratamiento SMART comparado con el mejor tratamiento, hubo más abandonos por efectos adversos, aunque sin diferencias significativas en efectos adversos serios.

Cuando se consideran los resultados de estos estudios hay que tener en cuenta ciertas limitaciones observadas: en primer lugar se trata de estudios dirigidos por la industria con cegamientos inadecuados (abiertos) que dificultan la interpretación de ciertos resultados y algunos muestran alto riesgo de sesgo de detección. En segundo lugar, en los estudios que se comparan regímenes fijos o flexibles (a demanda) de la terapia SMART no se han utilizado sistemas electrónicos de seguimiento de la utilización del inhalador, por lo que no se dispone de datos sobre la adherencia a los tratamientos.

Por último, cabe mencionar que sigue existiendo controversia no aclarada aun, en relación a la seguridad de los LABA. Los riesgos observados con la monoterapia de BALDs han servido para la aceptación generalizada de la recomendación de no utilización de dichos fármacos en monoterapia, ni en niños ni en adultos (16, 17). Por otro lado, aún no se ha aclarado la seguridad a largo plazo de la terapia combinada LABA/GCI. Una reciente revisión de revisiones con metanálisis (18) de estudios realizados en niños con asma concluye que a pesar de sugerirse que la terapia de combinación es más segura que la monoterapia en niños, la seguridad en términos de mortalidad de la terapia de combinación con formoterol o salmeterol en niños sigue siendo incierta. Por lo qué, se sugiere esperar a los resultados de nuevos estudios (19-22) en marcha para clarificar los riesgos de la terapia combinada en niños y adolescentes con asma.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 17: ¿Cuál es la eficacia de la terapia SMART en niños asmáticos?

Población: *Pacientes asmáticos de 6 a 12 años*
Intervención*: Terapia de SMART o SiT (budesonida y formoterol en único inhalador utilizado como mantenimiento y rescate)*
Comparación*: Budesonida y formoterol ó mayores dosis de GCI como mantenimiento y SABA como rescate*
Perspectiva: *clínica*

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Baja	*Desenlaces:* / *Calidad* 1. Exacerbaciones que causan hospitalizaciones — Baja 2. Pacientes con exacerbaciones que requieren aumento de GCI u otro tratamientos — Baja 3. Eventos Adversos -fatales — Baja 4. Eventos Adversos Serios no -fatales — Baja 5. Crecimiento anual. — Moderada 6. utilización de medicación de rescate más de 24 horas — Baja 7. Síntomas nocturnos- awakenings — Baja	Baja calidad debido al pequeño tamaño de la subpoblación de niños, resultados imprecisos por pocos o ningún evento en alguno de los casos un solo estudio financiado por la industria	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados	*Desenlaces:* / *Magnitud del efecto* 1. Exacerbaciones que causan hospitalizaciones — Sin efecto 2. Pacientes con exacerbaciones que requieren aumento de GCI u otro tratamientos — Beneficio importante/Modesto 3. Eventos Adversos -fatales — - 4. Eventos Adversos Serios no -fatales — Sin efecto 5. Crecimiento anual. — Poco beneficio 6. Utilización de medicación de rescate durante más de 24 horas — Sin efecto 7. Síntomas nocturnos- awakenings — Poco beneficio	El balance beneficio/riesgo final se muestra incierta, a pesar de sugerirse resultado de eficacia favorables a la terapia SMART; ya que no se tiene suficiente certidumbre de los resultados de sus el riesgo. En el grupo de niños con tratamiento SMART no hubo hospitalizaciones (solo hubo una en el otro grupo), los autores no han aportado datos sobre la proporción de la utilización de GC orales para las exacerbaciones. No hubo diferencias significativas frente a efectos adversos graves fatales y no fatales. Los tratados con SMART tuvieron un mayor crecimiento que los tratados con dosis más altas de budesonida:	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente desacuerdo	La gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difería sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes. (ejercicio Grade: clínicos vs. Pacientes) De los datos del estudio cualitativo realizado en nuestro contexto con madres de niños con asma, se señaló como respuesta unánime la preferencia por la utilización de un único inhalador frente a varios, por su comodidad y ventajas para una correta adherencia, también denotan razones de ahorro económico que justifican sus preferencias.	Se considera que las preferencias de los pacientes iría a favor de la terapia SMART.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes están en el límite en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente de acuerdo Incierto	Estudios económios identificados muestran que los costes totales de Symbicort fueron menores que con inhaladores separados que contienen budesonida y formoterol. La dosificaciones flexibles se asocian a costes de tratamiento inferiores, reduciendo costes directos e indirectos en comparación con dosificaciones fijas, tanto de la terapia SMART como en la terapia combinada (23, 24)	- No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante el tratamiento durante las crisis, per se supone: a) un menor coste que el tratamiento diario, aunque podría aumentar intervenciones de rescate (GC orales y ß2 agonistas) debidas a un mal control asmático

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
Terapia de SMART VS Budesonida y formoterol o mayores dosis de GCI como mantenimiento y SABA como rescate	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
Terapia de SMART VS Budesonida y formoterol o mayores dosis de GCI como mantenimiento y SABA como rescate	**Se sugiere no considerar la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda no utilizar la terapia SMART en el tratamiento de niños asmáticos.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

En población infantil se considera que el la terapia SMART muestra un balance beneficio/riesgo final incierto. A pesar de sugerir resultados de favorables (como mayor crecimiento con SMART), con estimaciones de baja calidad (solo se dispone de un ECA con pequeño tamaño muestral, financiado por la industria y con resultados imprecisos por pocos o ningún evento en alguno de los casos) su eficacia en la disminución de exacerbaciones que requiere GC orales, hospitalizaciones o efectos adversos serios es incierta. Se considera que las preferencias de los pacientes irían a favor de la terapia SMART y que los costes de utilización de un único inhalador disminuirían respecto a la utilización de los otros regímenes que requieren de varios inhaladores. Los resultados de estudios realizados en adultos muestran algunos beneficios de la terapia SMART, aunque no se consideran generalizables a población infantil.

Consideraciones para la implementación:

La terapia SMART no está autorizada en menores de 12 años

Factibilidad:

A pesar de sugerirse que la terapia de combinación es más segura que la monoterapia en niños, la seguridad en términos de mortalidad de la terapia de combinación con formoterol o salmeterol en niños sigue siendo incierta.

Evaluación y prioridades de investigación:

Existen nuevos estudios en marcha para clarificar los riesgos de la terapia combinada en niños y adolescentes con asma, que ayudaran a dilucidar la eficacia de dicha terapia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Se requieren estudios que evalúen la efectividad de la terapia SMART.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

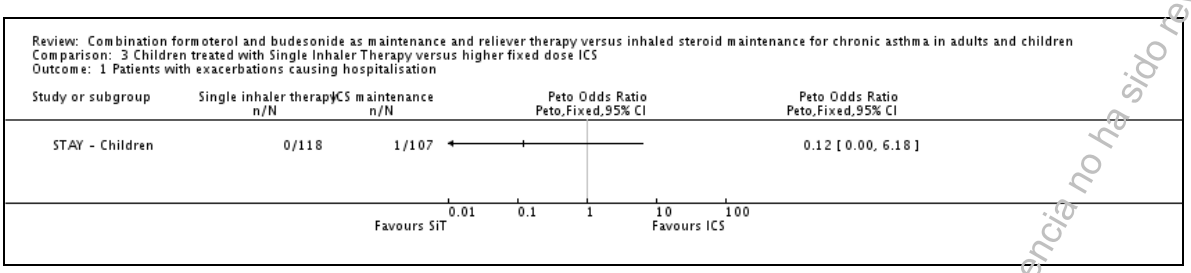
Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1 asthma.mp. or Asthma/ 2 mild persistent asthma.mp. 3 Respiratory Sounds/ or wheeze.mp. 4 1 or 2 or 3 5 child.mp. or Child/ 6 budesonide.mp. or Budesonide/ 7 formoterol.mp. 8 6 and 7 9 Anti-Asthmatic Agents.mp. or Anti-Asthmatic Agents/ 10 Bronchodilator Agents.mp. or Bronchodilator Agents/ 11 9 or 10 12 4 and 5 and 8 and 11 13 limit 12 to yr="2005 - 2013" (14. limit 13to "reviews (maximizes specificity)" 15. limit 13 to "therapy(maximizes specificity))"	De 01/2005 hasta /11/2012
EMBASE (a través de Ovid)	1 asthma.mp. or Asthma/ 2 mild persistent asthma.mp. 3 Respiratory Sounds/ or wheeze.mp. 4 1 or 2 or 3 5 child.mp. or Child/ 6 budesonide.mp. or Budesonide/ 7 formoterol.mp. 8 6 and 7 9 Anti-Asthmatic Agents.mp. or Anti-Asthmatic Agents/ 10 Bronchodilator Agents.mp. or Bronchodilator Agents/ 11 9 or 10 12 4 and 5 and 8 and 11 13 limit 12 to yr="2005 - 2013" (14. limit 13 to "reviews (maximizes specificity)" 15. limit 13 to "therapy(maximizes specificity)")	De 01/2005 hasta /11/2012

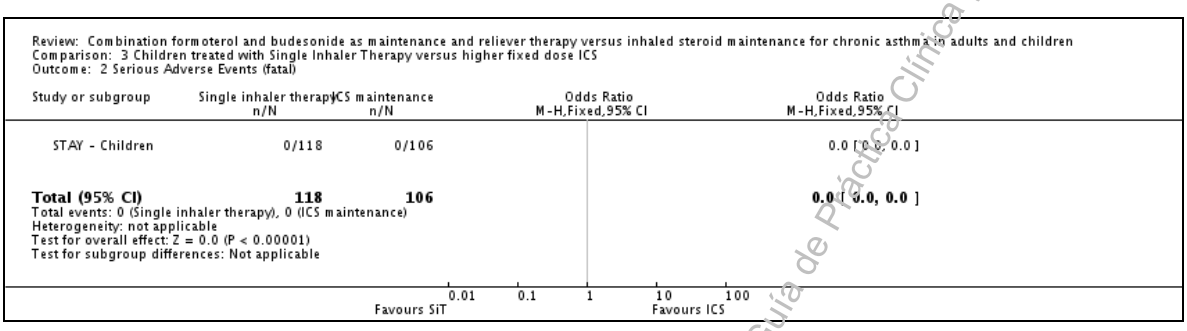
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo II. Forest Plot.

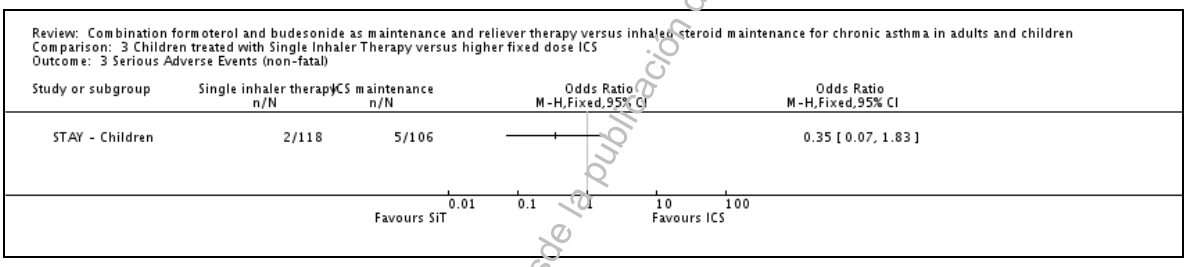
Exacerbaciones que causan hospitalizaciones



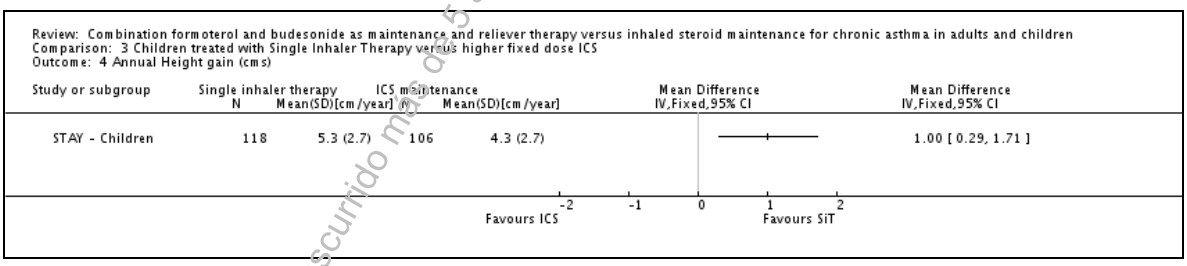
Eventos Adversos -fatales



Eventos Adversos no -fatales Serios

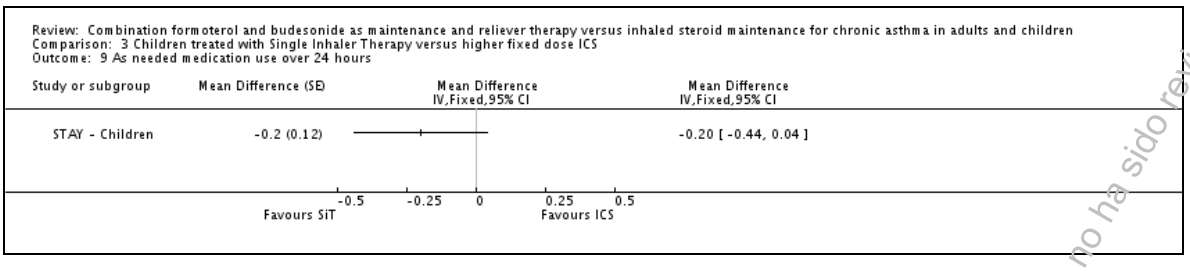


Crecimiento anual

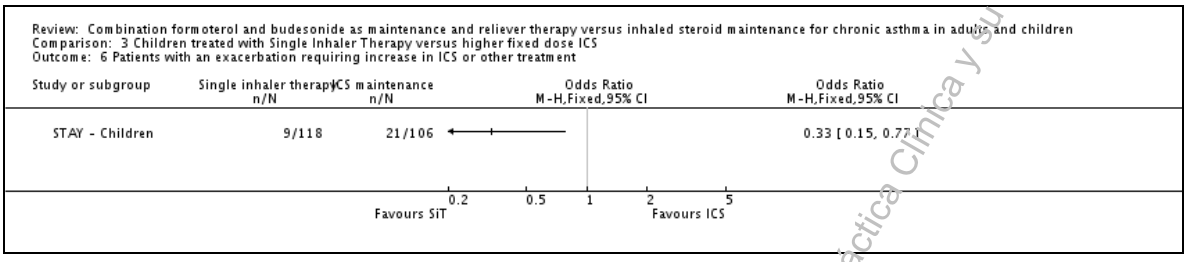


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

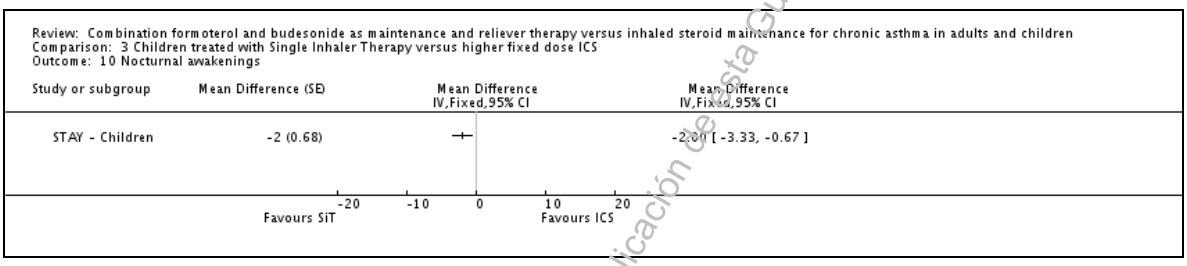
Utilización de medicación de rescate durante más de 24 horas.



Pacientes con exacerbaciones que requieren aumento de GCI u otros tratamientos



Síntomas nocturnos- nº de despertares nocturnos por noche



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Cates CJ 2013 (11)	RS Cochrane Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad de de budesonida/formoterol en un único inhalador para el mantenimiento y el alivio de los síntomas comparado con el mantenimiento con GCI (solo o como parte de mejor tratamiento actual) junto a cualquier tratamiento de rescate. Duración: Igual o mayor de 12 semanas	Adultos y niños con asma controlada a dosis bajas, que había reducido su tratamiento de mantenimiento convirtiéndose en sintomático	I: GCI/LABA en dispositivo único para mantenimiento y alivio Vs. C: GCI para el mantenimiento y un inhalador de alivio independiente	- hospitalizaciones por exacerbaciones y - tratamiento con GC orales por exacerbaciones . E.a. serios fatales - E.a. serios no fatales	En relación a resultados en niños: la terapia SMART no está actualmente autorizado en RU y actualmente existe muy poca evidencia para esta estrategia en niños o adolescentes.	- solo uno de los estudios incluye niños
BIsgaard 2006 (2)	ECA Objetivo: Duración: mayor de 12 semanas	Pt 341 niños asmáticos con edades de 4-11 años con asma no controlada en ICS (200-500 mcg / día) y un historial de al menos una exacerbación "clínicamente importante" en el último año.	Budesonida 80 mcg / Formoterol 4.5 mcg mantenimiento y alivio (a demanda) Vs. Budesonida 80 mcg / Formoterol 4.5 mcg mantenimiento y alivio con Terbutalina a demanda Vs. Budesonida 360 mcg / mantenimiento y alivio con Terbutalina a demanda	- V. Primarios: • Tiempo para primera exacerbaciones graves - V. secundarios • El número de exacerbaciones graves • Tiempo de exacerbaciones leves • El número de exacerbaciones leves • Días sin síntomas • CDV	La terapia SMART reduce la tasa exacerbaciones comparado con la terapia de combinación y con dosis altas fijas de GCI solos en niños con asma.	OSA no claro aleatorización Si Doble ciego paralelo con un periodo de adaptación de 14-18 días Estudio llevado acabo por AstraZeneca -sin datos de niños con tto GC orales - proporción desconocida de ingreso hospitalario por asma en el último año. - Ninguna variable para evaluar la seguridad. esteroides orales para el asma en el último año: proporción desconocida

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
2. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(2):129-36.
3. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
4. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
5. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest. 2006;130(6):1733-43.
6. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur Respir J. 2005;26(5):819-28.
7. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. Lancet. 2006;368(9537):744-53.
8. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest. 2006;129(2):246-56.
9. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respir Med. 2007;101(12):2437-46.
10. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract. 2007;61(5):725-36.
11. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;4:Cd007313.
12. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. Respir Res. 2011;12:38.
13. Edwards SJ, von Maltzahn R, Naya IP, Harrison T. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2010;64(5):619-27.
14. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Gupta D. Is the SMART approach better than other treatment approaches for prevention of asthma exacerbations? A meta-analysis. Monaldi Arch Chest Dis. 2009;71(4):161-9.
15. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (2):Cd007313.
16. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. BMJ. 1993;306(6884):1034-7.
17. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest. 2006 Jan;129(1):15-26.
18. Cates CJ, Oleszczuk M, Stovold E, Wieland LS. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:Cd010005.
19. AstraZeneca. A 6 Month Safety Study Comparing Symbicort With Inhaled Corticosteroid Only in Asthmatic Adults and Adolescents - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01444430.
20. GlaxoSmithKline. SAS115359: A 6-month Study to Assess the Safety and Benefit of Inhaled Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination Compared With Inhaled Fluticasone Propionate in the Treatment of Adolescents and Adults (12 Years of Age and Older) With Asthma. - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01475721.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

21. GlaxoSmithKline. 6-month Safety and Benefit Study of ADVAIR in Children 4-11 Years Old - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01462344.

22. Merck. A Serious Asthma Outcome Study With Mometasone Furoate/Formoterol Versus Mometasone Furoate in Asthmatics 12 Years and Over (P06241 AM3) - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01471340.

23. Halpin DM. Symbicort: a pharmacoeconomic review. J Med Econ. 2008;11(2):345-62.

24. Miller E, Sears MR, McIvor A, Liovas A. Canadian economic evaluation of budesonide-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with moderate to severe asthma. Can Respir J. 2007;14(5):269-75.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREGUNTAS CLÍNICAS Nº 18,19,20 Y 21

¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LOS PROGRAMAS DE EDUCACIÓN (AUTOMANEJO Y PLANES DE ACCIÓN) EN NIÑOS CON ASMA DE DISTINTOS NIVELES DE GRAVEDAD?

Fecha de edición: Octubre 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Subdividida en cuatro preguntas principales.

Pregunta 18: ¿Cuál es el mejor plan de acción escrito para niños con asma: el plan basado en síntomas o el plan basado en la medición de pico flujo?

Pacientes	Niños con asma (distintas edades, distintos grados de gravedad del asma)
Intervención	Planes de acción escrito basados en síntomas
Comparación	Planes de acción escrito basados en medición de pico flujo
Resultados	Exacerbaciones que requieren corticoides, ingresos hospitalarios, síntomas, función pulmonar, calidad de vida
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de ECAs, ECAs

Pregunta 19: ¿Cuál es el papel de los centros educativos en la educación y control de niños con asma?

Pacientes	Niños y adolescentes con asma, padres, educadores… (distintas edades, distintos grados de gravedad del asma)
Intervención	Intervenciones educativas para el automanejo del asma en las escuelas además del manejo habitual
Comparación	Manejo habitual
Resultados	Exacerbaciones que requieren corticoides, ingresos hospitalarios, síntomas, función pulmonar, calidad de vida, conocimientos, habilidad en el automanejo
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de ECAs, ECAs

Pregunta 20: ¿Es eficaz la tutoría entre iguales en adolescentes con asma para mejorar el control de la enfermedad?

Pacientes	Adolescentes con asma
Intervención	Tutoría entre iguales
Comparación	Con o sin otro tipo de intervenciones educativas
Resultados	Exacerbaciones que requieren corticoides, ingresos hospitalarios, síntomas, función pulmonar, calidad de vida, conocimientos, habilidad en el automanejo
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

Pregunta 21: ¿Es eficaz la intervención educativa en niños con alto riesgo de visita a urgencias o ingreso hospitalario?

Pacientes	Niños con asma y alto riesgo (ingresos/ visitas a urgencias)
Intervención	Intervenciones educativas tras la visita a urgencias, antes del alta, en la consulta posterior en primaria…)
Comparación	Atención habitual
Resultados	Exacerbaciones que requieren corticoides, ingresos hospitalarios, síntomas, función pulmonar, calidad de vida
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2. Introducción.

La educación terapéutica es un componente esencial para el manejo de las enfermedades crónicas como el asma, ya que puede ayudar al paciente y a la familia y/o tutores a conocer su enfermedad y a saber porqué, cómo y cuándo debe utilizar el tratamiento correspondiente.

Recientemente se ha publicado en la literatura una revisión de revisiones (umbrella review) que identifica las intervenciones en salud pública que pueden mejorar el manejo y control del asma (1). En esta revisión se incluyeron 42 revisiones sistemáticas que fueron clasificadas en las siguientes categorías: a) educación o automanejo en asma (19 revisiones), b) reducción de factores interiores desencadenantes (9 revisiones), c) intervenciones para mejorar la provisión de la asistencia sanitaria (9 revisiones) y d) otro tipo de intervenciones relacionadas con la salud pública y asma (5 revisiones).

Educación y automanejo

Se identificaron 19 revisiones que valoran algunos o varios de los siguientes aspectos: educación general sobre asma, educación para el automanejo (o instrucciones individuales para saber cómo modificar el tratamiento cuando se dan los síntomas), auto-monitorización (vías para comprobar que el asma está bajo control) y/o planes de acción escritos.

5 de las 19 revisiones analizan el papel de la educación para el automanejo del asma, aunque solo tres incluyen niños con asma. La primera revisión no encontraba beneficio con el automanejo (2), pero una revisión Cochrane posterior sí reporta beneficio en la función pulmonar, los síntomas, el absentismo escolar y las visitas a urgencias (3). La tercera y última revisión encuentra mejoras en el número de hospitalizaciones y visitas a urgencias (4).

También se identificaron dos revisiones, clasificadas en la categoría de intervenciones para mejorar la provisión de la

asistencia sanitaria (5, 6) , que también valoran la automonitorización y la educación sobre asma, señalando mejoras en los síntomas y absentismo escolar en niños (5) y en la función pulmonar en niños y adultos (6).

En general, las revisiones incluidas combinan estudios que representan un proceso continuo desde la educación general de asma a la automonitorización y al automanejo. Dos de estas revisiones tratan sobre la educación del asma tras visitar urgencias, encontrando una reducción en el número de hospitalizaciones y visitas posteriores a urgencias en niños (7) y una reducción del número de hospitalizaciones en adultos (8).

Se ha encontrado una única revisión que valora la eficacia de las intervenciones educativas que se limitan a dar información sobre el asma, sus causas y su tratamiento (9) que incluye 12 estudios. De éstos sólo dos indican una mejora en los síntomas y otro estudio señala un ahorro de costes y una disminución del número de visitas a urgencias.

Educación en los colegios

Puede que la consulta de atención primaria sea el lugar más adecuado y en el que recae la mayor responsabilidad en la educación del niño asmático, pero no es el único. Se han encontrado revisiones que indican que las intervenciones educativas en los colegios y la utilización de los ordenadores en el proceso de la educación mejoran el conocimiento, la autoeficacia y los síntomas, aunque no los resultados clínicos (10, 11).

Los alumnos que presentan enfermedades crónicas, como el asma, pueden presentar síntomas durante el horario escolar y necesitar, por tanto, de asistencia adecuada. Puesto que en nuestro país la mayoría de centros educativos no dispone en plantilla de profesionales sanitarios, es lógico pensar que habrán de ser los profesores los encargados de asistir y atender al alumno enfermo. Estas decisiones pueden verse dificultadas por la falta de normativa o planes de actuación adecuados, por una escasa información sobre la enfermedad o el propio niño, o por la falta de accesibilidad a los recursos necesarios. Por tanto, los centros escolares tienen que disponer de recursos materiales y organizativos, además de personal con formación adecuada, para satisfacer las necesidades específicas de los niños que presentan la enfermedad (12).

En A Coruña surgió la iniciativa de realizar un estudio para analizar los conocimientos, las actitudes y las creencias de los docentes, la transmisión de información entre familias y profesores, así como la disponibilidad de recursos organizativos y mate riales en relación al cuidado de los niños con asma en los centros escolares. Entre marzo de 2009 y junio de 2010 se desarrolló en nueve comunidades españolas un estudio descriptivo de prevalencia en el medio escolar, a través de un cuestionario autocumplimentado dirigido a profesores del segundo ciclo de educación infantil, primaria y secundaria obligatoria (estudio sobre el asma en los centros escolares españoles (EACEE)). Los resultados obtenidos confirman que el nivel de conocimiento de los profesores sobre asma es bajo y que existe una muy deficiente comunicación entre las familias y los profesores, así como una notable falta de recursos organizativos y materiales para el cuidado de estos niños en los centros escolares (12).

Planes de acción

En cuanto a la utilización de planes de acción escritos, se han encontrado 7 revisiones, en tres de las cuales se compara la efectividad de utilizar un plan de acción escrito frente a no utilizarlo. La primera revisión (13) señala algunos resultados positivos de los planes de acción escritos en niños, aunque se basa en un sólo estudio. Las otras dos (en adultos) (14, 15) identifican pocos estudios y no encuentran beneficios.

En cuanto al tipo de plan de acción utilizado, se han encontrado 5 revisiones (13-17) que comparan la utilización de planes de acción basados en síntomas frente a planes basados en pico flujo, encontrando resultados similares, aunque también se señala que los niños prefieren planes de acción basados en síntomas. Otra revisión(18) encontró que los planes que especifican cuándo y cómo se debe modificar el tratamiento se asocian con una mejora de la función pulmonar, la reducción de hospitalizaciones y visitas a urgencias y el aumento del número de días sin asma.

Para concluir, los autores (1) afirman que la evidencia más fuerte es a favor de la educación en el automanejo en niños (2-4). No obstante, la educación en el automanejo (SME) puede ser muy variable en cuanto a sus componentes (si bien la mayoría incluyen medidas preventivas de evitación de alergenos y planes de acción para las crisis), los métodos (educación individual, grupal, juegos, etc.), el contexto de la intervención y el perfil del educador o la duración e intensidad de los programas educativos, entre otros.

Los autores señalan también que la evidencia acerca de la efectividad de programas concretos, como el WAAP de la NAEPP, es insuficiente, puesto que hay pocos estudios y éstos son de baja calidad.

En la guía de Osakidetza de 2005 (19) se recomendaba ofrecer a los niños y adolescentes un programa educativo que incluya un plan de acción escrito, automonitorización y examen médico regular. También se señalaba que en niños podía ser preferible utilizar planes de acción basados en la medición de síntomas o síntomas y pico flujo, que constaran de 2 a 4 niveles y que incluyeran recomendaciones para el tratamiento de las exacerbaciones. También se incidía en que se debía priorizar a aquellos pacientes con mal control de asma, asma más grave o aquellos que han sufrido ingresos hospitalarios.

En esta guía no se valoró la eficacia de la telemonitorización ni el papel del adolescente como paciente activo para la

Hay diagnósticos de asma en los que la aplicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

mejora del control de adolescentes con asma.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2009 **(Act. 2011)**	1) Las escuelas como lugar para educar y proveer atención sanitaria en asma: 1+ La atención sanitaria en las escuelas por enfermeras consigue que el 91% de los adolescentes con asma se haya hecho una revisión frente al 51% que lo hacen en la práctica habitual (925), aumenta conocimiento de asma y de las técnicas de inhalación; la mayoría de adolescentes prefieren el contexto escolar, aunque no hay mejoras en los resultados clínicos. 1+ La "tutoría entre iguales" en colegios mejora calidad de vida, control de asma y absentismo escolar en adolescentes con asma (926). En un programa de educación basado en Internet utilizando ordenadores del colegio, tras 12 meses los estudiantes reportaban menos síntomas, absentismo escolar, actividades restringidas y hospitalizaciones (927). 2) Automanejo en el asma: Evidencia sobre el automanejo de adolescentes con asma es cualitativa, y trata sobre sus preocupaciones y su manejo. Evidencia buena para pacientes de atención especializada con enfermedad moderada-severa o con exacerbaciones recientes (reduce hospitalizaciones y visitas a urgencias en personas con asma severa) (682,705,711,712). 2.1) Componentes de un programa de automanejo 1+. Necesidad de educación a pacientes para el apoyo de planes de acción personalizados (728,731). Los programas con éxito varían. Estos agrupan: 1) Educación estructurada, reforzada con planes de acción personalizados escritos (690,729). 2) Consejos específicos para reconocer la pérdida de control del asma (valorado por síntomas, pico flujo o ambos). 3) Acciones resumidas en dos o tres puntos para saber qué hacer si el asma se deteriora (buscar ayuda de emergencia, comienzo de tratamiento con corticoides orales, aumento dosis corticoides inhalados… (730)). 1+. Algunos estudios señalan que los mejores programas son aquellos que son largos e intensivos, pero los programas cortos también son efectivos (679,739) y la atención general puede incorporar elementos clave de los extensos (740,741). 2.2) Programa de automanejo en grupos específicos Mejores resultados en pacientes de atención especializada. La utilización de técnicas innovadoras en educación de adolescentes en automanejo (Internet, tutorías con iguales) tienen más éxito que los programas tradicionales. Los niños preescolares podrían necesitar otro tipo de aproximación (683,745,746). Los programas de automanejo sólo serán efectivos si el tratamiento prescrito es el apropiado. Toda consulta de asma es una oportunidad para revisar,	925. Salisbury C, 2002 (ECA) 926. Shah S, 2001 (ECA). 927. Joseph CL, 2007 (ECA). 682. Osman LM, 2002 (ECA) 705. Griffiths C, 2004 (ECA) 711. Osman LM, 1994 (ECA?) 712. Yoon R, 1993 (ECA) 728.Lefevre F, 2002 (RS) 731. Toelle BG, 2004 (RS) 690. Charlton I, 1991 729.Sudre P, 1999(RS) 730. Gibson PG, 2004 (RS) 679.Wesseldine LJ,1999 (ECA) 739. Ronchetti R, 1997 740. Bailey	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	reforzar y extender el conocimiento y las habilidades, tanto si el paciente es visto en atención primaria como en urgencias o en otros escenarios. Y hay que reconocer que la educación es un proceso y no un único evento. A. Considerar "School based clinics" para adolescentes con asma para mejorar asistencia. A. Considerar intervenciones en colegios con tutoría entre iguales para adolescentes. D. El diseño de las sesiones para adolescentes debe incluir sus necesidades. A. Ofrecer educación para el automanejo a pacientes con asma que se focalice en sus necesidades individuales y se refuerce con un plan de acción escrito. A. Antes del alta, los pacientes deberían recibir planes de acción escritos por medicos con experiencia en el manejo de asma. B. Deberían emplearse iniciativas que fomenten revisiones regulares estructuradas que incorporen explícitamente la educación para el automanejo para reforzar los planes personalizados.	WC, 1999 741. Glasgow NJ, 2003 (ECA) 683. Stevens CA, 2002 (ECA) 745.Haby MM, 2001 (RS) 746. Klinnert MD, 2005 (ECA)	
GEMA 2009	A. La educación del paciente asmático reduce el riesgo de exacerbación, aumenta calidad de vida y reduce los costes (77,177). La educación debe contemplar dos grandes aspectos (183): transmisión de conocimientos y adquisición de habilidades Considerar necesidades, conocimientos previos, creencias, edad, gravedad del asma etc para dar información. Se le adiestrará y monitorizará en la técnica de inhalación, en el reconocimiento de las reagudizaciones y su actuación y en evitar los desencadenantes alergénicos (184,185). A. Establecer una relación de confianza entre el equipo sanitario y el paciente, y un lenguaje comprensible aclarando conceptos. Establecer con el paciente objetivos comunes, siempre con planes escritos e individualizados. El plan debe constar de dos partes básicas (190-192): el tratamiento habitual para situaciones de estabilidad clínica y las acciones que se deben realizar en caso de deterioro. Éste se revisará siempre en cada visita, programada o no programada, así como durante el ingreso hospitalario o visita en el Servicio de Urgencias. Tener en cuenta que cuando en el proceso educativo se reduce la intensidad de la intervención también disminuye la efectividad, ya que las intervenciones exclusivamente informativas no son eficaces (182). B. El personal de enfermería, tras su formación previa, debe participar activamente en la administración y gestión de este tipo de programas educativos (193,194). R1. Los pacientes con asma deberían seguir un programa de educación formal de su enfermedad. Las acciones únicamente informativas no se han mostrado eficaces. R1. Se recomienda proporcionar a los pacientes con asma un plan de acción por escrito, con el objetivo de detectar precozmente el agravamiento del asma y poder instaurar acciones para su rápida remisión.	77. Bateman ED, 2004 177. Johnston NW, 2006 183. Partridge MR. 1995. 184. Haynes RB, 2001. 185. Creer TL. 1993 190. Lahdensuo A. 1999 191. Côté J, 2001 192. Gibson PG, 2003 182.Powell H, 2008 (RS) 193.Castro M, 2003 194. Borgmeyer A, 2008	

Resumen GPC Base:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La guía SIGN (20) recomienda que se debería ofrecer una educación de automanejo enfocada a las necesidades individuales del paciente y que debería reforzarse con un plan de acción personalizado, puesto que en pacientes con asma severa se ha encontrado una reducción en el número de hospitalizaciones y visitas a urgencias (evidencia buena para pacientes de atención especializada con enfermedad moderada-severa y para los que han tenido exacerbaciones recientes). También se señala que los pacientes deberían recibir planes de acción personalizados por parte de los médicos que tienen experiencia en el manejo del asma.

Por otro lado, se describe el contenido que debería incluir un programa de educación/discusión.

La guía GEMA (21) recomienda que los pacientes con asma deben seguir un programa de educación formal, señalando las actividades que el médico debe realizar en cada visita médica.

Ninguna de las guías especifica si es mejor utilizar un plan basado en síntomas o en medición de pico flujo.

En cuanto al papel de las escuelas en la educación y el control de niños con asma, la guía SIGN indica que para adolescentes con asma, los *school based clinics* pueden mejorar el cumplimiento de las revisiones, aunque la integración de éstos con la atención primaria es esencial. También se señala que en el caso de adolescentes con asma deberían considerarse las "tutorías entre iguales".

Por último, en relación a las intervenciones educativas en niños con alto riesgo de visita a urgencias, la guía SIGN indica que la evidencia es particularmente buena para pacientes de atención especializada con enfermedad moderada-severa y para los que han tenido exacerbaciones recientes.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	**X**	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	**X***	

** Existen revisiones sistemáticas para todas las preguntas salvo para la pregunta 20*

Conclusión:

Se decide actualizar la búsqueda para las preguntas.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	**X***
Elaboración de novo	X**

** Las preguntas 18,19 y 21; ** La pregunta 20*

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

Criterios selección estudios	ECAs, estudios observacionales
Período de búsqueda*	Depende de la pregunta (**Ver Anexo I**)
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	**Ver Anexo I**

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4. Resumen de la evidencia (Forest plots en el Anexo II y tablas de estudios individuales en el Anexo III).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Pregunta 18: ¿Cuál es el mejor plan de acción escrito para niños con asma: el plan basado en síntomas o el plan basado en la medición de pico flujo?

Bibliografía: Bhogal SK, Zemek RL, Ducharme F. Written action plans for asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005306 (17)

Comparación: Plan basado en síntomas vs. Plan basado en la medición de pico flujo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Plan con síntomas	Plan con pico flujo	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Número de pacientes con al menos una visita a urgencias (% pacientes) (tiempo medio de seguimiento: mediana de 3 meses)												
5	ECA	No serio	No seria	No seria	No seria	Poco probable	42/153 (27,5%)	79/200 (39,5%)	RR 0,73 (de 0,55 a 0,99)	107 menos por 1000 (de 4 menos a 178 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								47,3%		128 menos por 1000 (de 5 menos a 213 menos)		
Número de pacientes que requieren al menos un curso sistémico de corticoides en un año (tiempo medio de seguimiento: mediana de 3 meses)												
3	ECA	No serio	Seria[1]	No seria	Seria[2]	Poco probable	6/97 (6,2%)	15/88 (17%)	RR 0,4 (de 0,05 a 3,4)	102 menos por 1000 (de 162 menos a 409 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
								11,4%		68 menos por 1000 (de 108 menos a 274 más)		
Número de pacientes hospitalizados (tiempo medio de seguimiento: mediana de 3 meses)												
4	ECA	No serio	Seria[3]	No seria	Seria[4]	Poco probable	2/122 (1,6%)	2/174 (1,1%)	RR 1,51 (de 0,35 a 6,65)	6 más por 1000 (de 7 menos a 65 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
								0,9%		5 más por 1000 (de 6 menos a 51 más)		
Número de pacientes con absentismo escolar (tiempo medio de seguimiento: mediana de 24 meses)												
3	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[2,4]	Poco probable	34/97 (35,1%)	68/148 (45,9%)	RR 0,81 (de 0,58 a 1,12)	87 menos por 1000 (de 193 menos a 55 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
								48%		91 menos por 1000 (de 202 menos a 58 más)		
Cambio en FEV1% predicho (tiempo medio de seguimiento: 3 meses)												
2	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[2,4]	Poco probable	54	112	-	MD 3,46 menos (de 7,56 menos a 0,63 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Score de síntomas un año tras la intervención (tiempo medio de seguimiento: un año)												
2	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[2,4]	Poco probable	56	112	-	MD 0,06 menos (de 0,22 menos a 0,09 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Cambio en la calidad de vida del niño en un año (tiempo medio de seguimiento: un año)												

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

2	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria[2,4]	Poco probable	56	12		MD 0,83 más (de 0,27 menos a 1,93 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Abandonos por cualquier razón (tiempo medio de seguimiento: mediana de 3 meses)												
5	ECA	No serio	Seria[3]	No seria	Seria[2,4]	Poco probable	5/154 (3,2%)	9/201 (4,5%)	RR 1 (de 0,37 a 2,7)	0 menos por 1000 (de 28 menos a 76 más)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
								3,9%		0 menos por 1000 (de 25 menos a 66 más)		

[1] En dos estudios no es significativo y en el tercero sí; [2] El intervalo de confianza es muy amplio; [3] Cada estudio dice una cosa; [4] Tamaño muy pequeño de los estudios.

Pregunta 19: ¿Cuál es el papel de los centros educativos en la educación y control de niños con asma?

Bibliografía: Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes? Pediatrics 2009; 124(2):729–42 (11).

Comparación: Intervenciones educativas para el automanejo del asma en las escuelas + manejo habitual vs. manejo habitual

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Nº de pacientes	Magnitud del efecto		
Conocimientos sobre asma (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
5	ECA	Serio[1]	No seria	No seria	Seria[2]	Poco probable	4.235	Ver resumen de evidencia	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Autoeficacia (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
6	ECA	Serio[1]	No seria	No seria	Seria[2]	Poco probable	1.270	Ver resumen de evidencia	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Automanejo (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
6	ECA	Serio[1]	No seria	No seria	Seria[2]	Poco probable	1.147	Ver resumen de evidencia	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Calidad de vida (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
6	ECA	Serio[1]	No seria	No seria	Seria[2]	Poco probable	4.500	Ver resumen de evidencia	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Días con síntomas (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
8	ECA	Serio[1]	Seria[3]	No seria	Seria[2]	Poco probable	2.134	Ver resumen de evidencia	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Noches con síntomas (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
3	ECA	Serio[1]	Seria[3]	No seria	Seria[2]	Poco probable	1.011	Ver resumen de evidencia	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Absentismo escolar (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
13	ECA	Serio[1]	Seria[3]	No seria	Seria[2]	Poco probable	3.859	Ver resumen de evidencia	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1] Gran heterogeneidad en el diseño de los estudios incluidos; [2] No se ha podido valorar; [3] Más o menos, la mitad de los estudios encuentran beneficio, otros no
* En la revisión se describe que la duración se reporta en 16 de los estudios incluidos, siendo la mediana de 6 semanas, aunque la duración oscila entre 2 semanas y 1 año)

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Pregunta 20: ¿Es eficaz la tutoría entre iguales en adolescentes con asma para mejorar el control de la enfermedad?

Bibliografía: Shah S 2001(27); Al-sheyab N 2012(28); Rhee H 2012(22).

Comparación: Tutoría entre iguales vs. Con o sin otro tipo de intervenciones educativas

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Plan con síntomas	Plan con pico flujo	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Calidad de vida (Diferencia de medias puntuaciones o % de pacientes con DM clínicamente importante) (tiempo medio de seguimiento: 5 meses)												
3[1]	ECA	Serias[2]	No seria	No seria	Seria[3]	Poco probable	298	309	Ver resumen de evidencia		⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Visitas a urgencias *(Incidence Rate Ratio)* (tiempo medio de seguimiento: 9 meses)												
1[4]	ECA	Serias[5]	No seria	No seria	Seria[6]	Poco probable	59	53	IRR 0,20 (EE 0,20)	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Ataques de asma (nº pacientes) (tiempo medio de seguimiento: 3 meses)												
1[7]	ECA	Serias[8]	No seria	No seria	Seria[6]	Poco probable	66	67	Ver resumen de evidencia		⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Absentismo escolar (tiempo medio de seguimiento: 3 meses)												
1[7]	ECA	Serias[8]	No seria	No seria	Seria[6]	Poco probable	66	67	Ver resumen de evidencia		⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Autmoanejo (tiempo medio de seguimiento: 3 meses)												
1[9]	ECA	Serias[10]	No seria	No seria	Seria[6]	Poco probable	59	53	-	DM 1,6 (de 1,15 a 2,19)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Autoeficacia (tiempo medio de seguimiento: 3 meses)												
1[9]	ECA	Serias[10]	No seria	No seria	Seria[6]	Poco probable	59	53	-	DM 4,63 (de 2,93 a 6,35)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]Shah et al 2001; Al-Sheyab 2012; Rhee et al, 2012; [2]Dos estudios realizados en niños de 10 años o menos con grupo control sin intervención, y el tercero con problemas de representatividad; [3] No valorada; [4] Rhee et al, 2012; [5]Problemas de representatividad y datos proporcionados por los adolescentes de forma retrospectiva cada tres meses; [6]Un único estudio y pocos pacientes; [7]Shah et al 2001; [8]Problemas en el diseño y resultado secundario para los niños de 10 años; [9]Al-Sheyad 2012; [10]Riesgo de sesgos

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Pregunta 21: ¿Es eficaz la intervención educativa en niños con alto riesgo de visita a urgencias o ingreso hospitalario?

Bibliografía: Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Education (any type) versus control for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2 (7).

Comparación: Intervenciones educativas tras visitaa urgencias vs. Atención habitual

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo experimental	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Visitas a urgencias (% pacientes) (tiempo medio de seguimiento: entre 12 semanas y 2 años)												
17	ECA	No serio[1]	Seria[2]	No seria	No seria	Poco probable	337/1505 (22,4%)	462/1503 (30,7%)	RR 0,73 (de 0,65 a 0,81)	83 menos por 1000 (de 58 menos a 108 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
								38,1%		103 menos por 1000 (de 72 menos a 133 menos)		
Hospitalizaciones (% pacientes) (tiempo medio de seguimiento: entre 12 semanas y 2 años)												
18	ECA	No serio	Seria[2]	No seria	No seria	Poco probable	276/2009 (13,7%)	351/2010 (17,5%)	RR 0,79 (de 0,69 a 0,.92)	37 menos por 1000 (de 14 menos a 54 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
								17.1%		36 menos por 1000 (de14 menos a 53 menos)		
Vistas médicas no programadas (% pacientes) (tiempo medio de seguimiento: entre 12 semanas y 2 años)												
7	ECA	No serio	Seria[2]	No seria	No seria	Poco probable	128/515 (24,9%)	181/494 (36,6%)	RR 0,68 (de 0,57 a 0,81)	117 menos por1000 (de 70 menos a 158 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
								33,3%		107 menos por 1000 (de 63 menos a 143 menos)		
Abandonos (tiempo medio de seguimiento: entre 12 semanas y 2 años)												
12	ECA	No serio	Seria[2]	No seria	No seria	Poco probable	298/1234 (24,1%)	306/1211 (25,3%)	RR 0,95 (de 0,83 a 1,09)	13 menos por 1000 (de 43 menos a 23 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
								21%		11 menos por 1000 (de 36 menos a 19 más)		

[1] Diferencias en las intervenciones y en los diseños [2] Heterogeneidad que no se explica por los análisis de subgrupos realizados [3] Un único estudio [4] El intervalo de confianza incluye tanto efecto como no efecto

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

4.2. Resumen de la evidencia.

Plan de acción escrito basado en síntomas o en la medición de pico flujo

Existe una revisión Cochrane (17) que indica que aunque no hay ensayos clínicos acerca del beneficio de proporcionar o no un plan de acción escrito a niños con asma, sí se han identificado cuatro ECA que comparan el efecto de los planes de acción escritos basados en síntomas frente a los planes escritos basados en la medición del pico flujo.

Se observa que los niños que siguen un plan de acción basado en síntomas realizan un menor **número de visitas a urgencias** que los que siguen un plan de acción basado en la medición del pico flujo, siendo el RR de 0,73 (IC95% de 0,55 a 0,99).

Calidad alta

Para el resto de resultados, como por ejemplo el **número de pacientes que requieren al menos un curso de corticoides** al año o el **número de pacientes hospitalizados**, no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

Calidad baja

El papel de las escuelas en la educación y control de niños con asma

Aunque existe otra revisión más actual (23), se ha seleccionado la revisión de Coffman et al 2009 (11), y de los resultados que ofrece esta revisión sólo se han incluido los datos obtenidos en los ensayos clínicos.

9 de los 13 ensayos incluidos en la revisión describen la gravedad del asma de los niños intervenidos, situándose el porcentaje de pacientes con asma moderado-severo entre el 9 y el 62%. Además, existe variabilidad entre los ECAs en cuanto a quién va dirigida la intervención, ya que en muchos casos ésta no sólo va dirigida a los niños (ver el resumen de las características de los ECAs en el ANEXO II), sino también a padres y a educadores, entre otros.

La revisión concluye que los programas educativos que se desarrollan en el contexto escolar aumentan el **conocimiento**, la **auto-eficacia** y el **auto-manejo** del niño con asma (ver figura 1).

Calidad baja

Number of Studies With Findings Favoring School-Based Asthma Education, According to Research Design

Outcome	All Studies	RCTs and Cluster RCTs	Observational Studies With Comparison Groups
Knowledge of asthma	7 of 10	4 of 5	3 of 5
Self-efficacy	6 of 8	5 of 6	1 of 2
Self-management behaviors	7 of 8	6 of 6	1 of 2
Quality of life	4 of 8	4 of 6	0 of 2
Days with symptoms	5 of 11	3 of 8	2 of 3
Nights with symptoms	2 of 4	1 of 3	1 of 1
School absences	5 of 17	5 of 13	0 of 4

Findings that favored school-based asthma education were defined as those that found that participating in a school-based asthma education program was associated with a statistically significant ($P < .05$) improvement in the outcome.

Figura 1: Nº de estudios con resultados que favorecen la educación basada en las escuelas

Sin embargo, los resultados en salud son menos consistentes. Así, aunque 4 de los 6 estudios señalan que la **calidad de vida** de los niños mejora tras la intervención, los resultados en relación al **número de días y noches sin síntomas** y el **absentismo escolar** no son tan claros.

Calidad muy baja

En esta revisión se concluye que las intervenciones basadas en las escuelas mejoran el conocimiento, la autoeficacia y el automanejo de los niños con asma, pero que ellas solas pueden ser insuficientes para mejorar la salud de los niños, por lo que la educación del asma debería estar integrada en un enfoque más global de la asistencia sanitaria.

En la búsqueda de estudios individuales posteriores a la revisión se han encontrado 4 ensayos clínicos sobre la realización de intervenciones en escuelas (24-27). Los resultados de estos ensayos no han sido incluidos en la tabla GRADE, porque van en la misma dirección que lo descrito en la revisión.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La tutoría entre iguales como estrategia para mejorar el control del asma en adolescentes

No existe una revisión sistemática que aborde esta pregunta, aunque sí se han identificado tres ECAs (dos de ellos de tipo cluster) que valoran la eficacia de la tutoría entre iguales para mejorar el control o la calidad de vida de los adolescentes con asma (22, 28, 29).

Dos de los tres estudios (28, 29) se basan en el *Triple A program*, programa de educación por iguales dirigido a adolescentes con asma (30), y que consta de tres fases. En la primera fase se imparten tres workshops de 90 minutos a adolescentes voluntarios de 11 años de edad (asmáticos o no) para ser *peer leaders*; a continuación los *peer leaders* imparten por pares tres sesiones sobre asma de 45 minutos a los niños de 10 años de su escuela, mediante discusiones de grupo, vídeos y juegos; y por último, los niños de 10 años hacen pequeñas representaciones (de 3 a 5 minutos) a los niños de 7 años, al personal de la escuela y a los padres en un evento que se organiza para tal fin.

Shah et al (28) implementaron el *Triple A program* en 6 escuelas y recogieron los datos sobre asma de los niños que habían tenido sibilancias de forma reciente. El segundo estudio (29) utiliza una adaptación de este programa e incluye a niños de 8 a 10 años de edad. En este caso, selecciona de forma aleatoria 4 escuelas (dos femeninas y dos masculinas), se reportan los resultados de forma conjunta para todos los niños y se concluye que la educación por iguales puede ser una estrategia útil para la promoción de la salud en los colegios de Jordania (29).

Como desventaja, cabe destacar que en el *Triple A program* el grupo control no recibe ninguna intervención, por lo que no se puede saber con certeza si los efectos positivos del programa se deben a la información recibida o al formato en la que ésta se presenta y no a que la intervención la impartieran adolescentes.

Recientemente se ha publicado el primer estudio que realiza una intervención educativa con *peer leaders* para adolescentes de 13 a 17 años de edad fuera del ámbito escolar. En este caso el grupo control recibe la misma información y en el mismo formato, aunque la única diferencia entre los grupos está en que en el grupo control la intervención la proporcionan personas adultas (profesionales de la salud) (22). En cuanto a las limitaciones del estudio, los autores indican que aunque en ambos grupos la intervención se realiza en un día de campamento, en el grupo con *peer leaders* se trata de mantener un contacto mensual. Además, debido al muestreo condicional utilizado para la selección de los participantes, los autores encuentran diferencias en las actitudes y el estatus económico de los adolescentes que participan y no participan en el estudio, diferencias que pueden afectar a la validez de los resultados.

En cuanto a la **calidad de vida**, los tres estudios encuentran diferencias significativas a favor de la tutoría entre iguales. Shah et al, 2001 encontraron que tras ajustar por edad y sexo, la puntuación media del PAQLQ mejoraba de forma significativa en los adolescentes con tutoría entre iguales, siendo el porcentaje de niños con una diferencia clínicamente importante un 12,5% mayor (IC95% de 2,8 a 22,1). En el estudio de Al-Sheyab et al, 2012, la diferencia en la puntuación media fue de 1,35 (IC95% de 1,04 a 1,076) a favor del grupo de la intervención, y en Rhee et al, 2012 se observa una mejora significativa en ambos grupos, aunque ésta es mayor para el grupo de intervención, tanto 6 (DM de 11,38; IC95% de 0,96 a 21,79) como 9 meses después de la intervención (DM de 12,97; IC95% de 3,46 a 22,48). **Calidad baja**

El **absentismo escolar** disminuye de forma significativa en los niños de 10 años con tutoría entre iguales (de 8 a 5 días) frente a los niños del grupo control (de 5,5 a 4 días) (28). **Calidad baja**

Los **ataques de asma** en la escuela aumentan en los niños de 10 años del grupo control (27) (del 21,2% de los niños al 34,8% al final del estudio) y no así en el grupo intervención (del 24,2% de los niños al 25,8% al final del estudio). En lo que respecta a la **función pulmonar**, no se encontraron diferencias significativas (22, 28). **Calidad baja**

En relación a la **autoeficacia para no fumar**, se encuentra una DM de 4,63 (IC95% de 2,93 a 6,35) puntos para los adolescentes con tutoría entre iguales sobre una puntuación total de 16 (28); y la DM para la puntuación obtenida por el cuestionario sobre el **automanejo del asma** es de 1,6 (IC95% de 1,15 a 2,19) sobre una puntuación máxima de 12 (29). **Calidad baja** **Calidad baja**

Rhee et al recogieron cuestionarios anónimos de los adolescentes que participaron en el estudio y observaron que aquellos que recibieron tutoría entre iguales indicaban haber tenido una experiencia más positiva (31).

En cuanto a las **visitas a urgencias**, se observa una reducción del número en el grupo que recibe **Calidad baja**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

tutoría entre iguales frente al grupo control (32). *Intervenciones educativas en niños con alto riesgo de visita a urgencias o ingreso hospitalario* La revisión Cochrane que responde a esta pregunta (7) incluye 38 ECAs que difieren, entre otros aspectos, en el lugar en el que se realiza la intervención. Así, 7 de los ECAs realizan la intervención en el hospital, 4 la realizan en centros denominados *community education centres*, 10 lo hacen en el hogar, uno en el colegio, 6 ECAs en un *outpatient clinic* y 8 combinan el hospital o la clínica y el hogar. La duración de la intervención también varía entre estudios, situándose entre los 20 minutos y los 12 meses. La elección de cuándo hacer la intervención y de cuándo valorar los resultados (a corto, medio o largo plazo) eran otras fuentes de variación entre los estudios; sin embargo, ninguna de ellas explica la heterogeneidad estadística de los resultados. La revisión concluye que la educación sobre asma en niños y cuidadores que se presentan en urgencias por una exacerbación puede disminuir el riesgo de **futuras visitas a urgencias** (RR de 0,73 (IC95% de 0,65 a 0,81)) y de **hospitalizaciones**, RR de 0,79 (IC95% de 0,69 a 0,92), y que no hay diferencias en el **abandono** del estudio entre grupos, RR de 0,95 (IC95% de 0,83 a 1,09). En cuanto al resto de desenlaces (**calidad de vida**, **síntomas**, **uso de medicación de rescate** y **función pulmonar**) hay muy pocos datos y los autores indican que no hubo diferencias significativas entre grupos. Además tampoco está claro el tipo, la duración y la intensidad que tienen que tener los programas educativos para reducir de forma eficaz la utilización de los servicios de urgencias. En la búsqueda de estudios originales recientes se han identificado 5 ECAs relacionados con esta pregunta (33-37). Sin embargo, no se han incluido en la tabla GRADE porque los resultados van en la misma dirección que lo anteriormente descrito.	**Calidad moderada** **Calidad muy baja**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 18: ¿Cuál es el mejor plan de acción escrito para niños con asma: el plan basado en síntomas o el plan basado en la medición de pico flujo?

Población: *Niños con asma*
Intervención*: Planes de acción escritos basados en síntomas*
Comparación*: Planes de acción escritos basados en medición de pico flujo*
Perspectiva: *clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr><td>CALIDAD</td><td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td><td>Baja</td><td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr>
<tr><td>1. Visita a urgencias</td><td>Alta</td></tr>
<tr><td>2. Corticoides sistémicos</td><td>Baja</td></tr>
<tr><td>3. Hospitalizaciones</td><td>Baja</td></tr>
<tr><td>4. Absentismo escolar</td><td>Moderada</td></tr>
<tr><td>5. Cambio en el FEV1%</td><td>Moderada</td></tr>
<tr><td>6. Síntomas</td><td>Moderada</td></tr>
<tr><td>7. Calidad de vida</td><td>Moderada</td></tr>
<tr><td>8. Abandonos por cualquier causa</td><td>Baja</td></tr>
</table>
</td><td>Los niños con planes de acción basados en síntomas tienen menos visitas a urgencias, aunque en el resto de variables no hay diferencias.</td><td></td></tr>
<tr><td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td><td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td><td>Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes</td><td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Magnitud del efecto</th></tr>
<tr><td>1. Visita a urgencias</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr>
<tr><td>2. Corticoides sistémicos</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>3. Hospitalizaciones</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>4. Absentismo escolar</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>5. Cambio en el FEV1%</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>6. Síntomas</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>7. Calidad de vida</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>8. Abandonos por cualquier causa</td><td>Sin efecto</td></tr>
</table>
</td><td>El plan basado en síntomas tiene mejores resultados en salud, es más simple, lo que puede facilitar la adherencia, y es más barato.</td><td></td></tr>
</table>

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente en desacuerdo		En el grupo focal realizado, no se pudo obtener información al respecto.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son bajos en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo		El plan de acción basado en la medición del pico flujo requiere de un medidor para poder realizar las mediciones.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Pregunta Nº 19 : ¿Cuál es el papel de los centros educativos en la educación y control de niños con asma?

Población: *Niños y adolescentes con asma, padres, educadores…*
Intervención*: Intervenciones educativas en las escuelas + manejo habitual*
Comparación*: Manejo habitual*
Perspectiva: *clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr><td>CALIDAD</td><td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td><td>Baja</td><td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr>
<tr><td>1. Absentismo escolar</td><td>Muy baja</td></tr>
<tr><td>2. Calidad de vida</td><td>Baja</td></tr>
<tr><td>3. Conocimiento</td><td>Baja</td></tr>
<tr><td>4. Autoeficacia</td><td>Baja</td></tr>
<tr><td>5. Habilidad en automanejo</td><td>Baja</td></tr>
<tr><td>6. Síntomas diurnos</td><td>Muy baja</td></tr>
<tr><td>7. Síntomas nocturnos</td><td>Muy baja</td></tr>
</table>
</td><td>Las intervenciones en las escuelas mejoran el conocimiento y habilidades de los niños con asma pero los resultados en salud no son concluyentes.</td><td></td></tr>
<tr><td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td><td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes ?</td><td>Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes</td><td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Magnitud del efecto</th></tr>
<tr><td>1. Absentismo escolar</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>2. Calidad de vida</td><td>Poco beneficio</td></tr>
<tr><td>3. Conocimeinto</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr>
<tr><td>4. Autoeficacia</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr>
<tr><td>5. Habilidad en automanejo</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr>
<tr><td>6. Síntomas diurnos</td><td>Sin efecto</td></tr>
<tr><td>7. Síntomas nocturnos</td><td>Sin efecto</td></tr>
</table>
</td><td>Las intervenciones en escuelas mejoran el conocimiento y habilidades de los niños con asma, aunque la heterogeneidad de los estudios no permita deducir cuál es el tipo de intervención más eficaz, sobre todo en cuanto a los resultados en salud.</td><td></td></tr>
</table>

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo		De los datos del estudio cualitativo realizado en nuestro contexto se extrajo la importancia de la educación y los problemas con los que las madres/padres se encontraban en las escuelas, sobre todo en aquellos niños con asma más grave.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo Parcialmente de acuerdo		Los costes van a depender en gran medida de la intervención que se realice. De todas formas intervenciones sencillas (empezar formando a profesores) con los recursos que ya existen en nuestro contexto (existe un programa de salud escolar que se cubre con enfermeras de AP) no supondrían costes elevados e incidirían en una mejora de la atención del niño asmático.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y sin embargo no ha sido revisada

Pregunta Nº 20: ¿Es eficaz la tutoría entre iguales en adolescentes con asma para mejorar el control de la enfermedad?

Población: *Adolescentes con asma*
Intervención*: Tutoría entre iguales*
Comparación*: Con o sin otro tipo de intervenciones educativas*
Perspectiva: *clínica*

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Baja	*Desenlaces:* / *Calidad* 1. Calidad de vida: Baja 2. Visitas a urgencias: Baja 3. Ataques de asma: Baja 4. Absentismo escolar: Baja 5. Automanejo: Baja 6. Autoeficacia para no fumar: Baja	La educación por iguales mejora la calidad de vida de los adolescentes y puede producir un menor absentismo escolar y visitas a urgencias, aunque la evidencia es de baja calidad.	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes ?	Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes	*Desenlaces:* / *Magnitud del efecto* 1. Calidad de vida: Beneficio importante/modesto 2. Visitas a urgencias: Sin efecto 3. Ataques de asma: Poco beneficio 4. Absentismo escolar: Poco beneficio 5. Automanejo: Poco beneficio 6. Autoeficacia para no fumar: Beneficio importante/modesto	La tutoría entre iguales puede mejorar la calidad de vida y el control de asma en los adolescentes.	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo	Existe investigación cualitativa que indica que los adolescentes prefieren las tutorías por iguales a intervenciones realizadas por profesionales sanitarios y otros.	
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo Parcialmente de acuerdo	Rhee et al, 2012 hacen un análisis de costes para valorar el ahorro que supondría la tutoría entre iguales en comparación a la intervención realizada por adultos en función de la utilización de recursos sanitarios, concluyendo que se pueden ahorrar costes porque se reduce el número de visitas a urgencias.	Implementar la tutoría entre iguales puede suponer unos costes muy altos, aunque parece que puede tener sus beneficios en este grupo de pacientes.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Pregunta Nº 21: ¿Es eficaz al intervención educativa en niños con alto riesgo de visita a urgencias o ingreso hospitalario?

Población: *Niños con asma y alto riesgo (ingresos/ visitas a urgencias)*
Intervención*: Intervenciones educativas tras la visita a urgencias (antes del alta, en la consulta posterior…)*
Comparación*: Atención habitual*
Perspectiva: *clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Moderada	*Desenlaces:* / *Calidad* 1. Visitas a urgencias: Moderada 2. Hospitalizaciones: Moderada 3. Visitas médicas no programadas: Moderada 4. Abandonos: Moderada		Realizar intervenciones educativas en niños con riesgo de visita a urgencias disminuye el número de visitas posteriores a urgencias, el número de hospitalizaciones y visistas no programadas.	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes ?	Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes	*Desenlaces:* / *Magnitud del efecto* 1. Visitas a urgencias: Beneficio importante/modesto 2. Hospitalizaciones: Beneficio importante/modesto 3. Visitas médicas no programadas: Sin efecto 4. Abandonos: Sin efecto		Las intervenciones educativas en niños con alto riesgo de visitas a urgencias son altamente beneficioso, aunque no se puede definir cuál es la intervenicón más eficaz (heterogeneidad de los estudios).	
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo		No se ha obtenido información al respecto en el grupo focal.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son bajos en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente en desacuerdo De acuerdo		Los costes de la intervención dependerá de lo que se quiera hacer. Sin embargo, parece que los beneficios son importantes, sobre todo en relación a nuevas visitas a urgencias y hospitalizaciones.

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y sin valoración de si ha sido revisada

Balance de las consecuencias:	
Pregunta 18: Planes de acción basados en síntomas VS Planes de acción basados en pico flujo	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
Pregunta 19: Intervenciones educativas en escuelas + manejo habitual VS Manejo habitual	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
Pregunta 20: Tutoría entre iguales VS Con o sin otro tipo de intervención educativa	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
Pregunta 21: Intervención educativa tras visita a urgencias VS Atención habitual	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas

Recomendación:	
Pregunta 18: Planes de acción basados en síntomas VS Planes de acción basados en pico flujo	**Se sugiere considerar la opción.**
Pregunta 19: Intervenciones educativas en escuelas + manejo habitual VS Manejo habitual	**Se sugiere considerar la opción.**
Pregunta 20: Tutoría entre iguales VS Con o sin otro tipo de intervención educativa	**Se sugiere considerar la opción.**
Pregunta 21: Intervención educativa tras visita a urgencias VS Atención habitual	**Se recomienda la opción**

Redacción de la recomendación:

Pregunta 18

En niños y adolescentes se recomienda utilizar los planes de acción escritos basados en síntomas con respecto a los basados en la variación del pico flujo.

Pregunta 19

Se sugiere la realización de intervenciones educativas en los colegios para mejorar el automanejo y el conocimiento tanto de los niños y adolescentes asmáticos como de los profesores y de sus padres.

Pregunta 20

Se sugiere la tutoría entre iguales para adolescentes con asma como estrategia para mejorar el manejo de su enfermedad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Pregunta 21

Se recomienda realizar intervenciones educativas en aquellos niños con asma y con alto riesgo (ingresos o visitas a urgencias). Esta intervención educativa se podría realizar antes del alta médica en el hospital, así como en la visita a urgencias o en la consulta de atención primaria o especializada.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Además de la preferencia en niños asmáticos de la utilización de los planes basados en síntomas, estos, resultan más baratos y más fáciles de realizar.

Hay estudios que demuestran que las intervenciones en los colegios, mejoran el conocimiento y las habilidades de los niños con asma. Además, hay que tener en cuenta que la escuela es el lugar en el que los niños pasan la mayor parte del día, que en nuestro contexto los colegios no cuentan con personal sanitario y que por consiguiente son los profesores los responsables de atender al alumno. Estos hechos confirman la necesidad de que los colegios cuenten con personal formado adecuadamente para poder atender al niño asmático en situaciones específicas.

El grupo de los adolescentes es el grupo de edad que peores resultados de asma tiene y existe evidencia cualitativa que indica que éstos prefieren a sus iguales para recibir información con respecto a su enfermedad.

Por último, en los niños con alto riesgo de visita a urgencias, aprovechar cualquier oportunidad de contacto con el sistema sanitario para realizar una intervención educativa, reduce significativamente el número de visitas a urgencias, produciendo una reducción de uso de recursos, costes de salud y mejora de la calidad de vida del niño.

Consideraciones para la implementación:

En colegios, realización de talleres para la formación del profesorado.

Formación en competencias pedagógicas y metodológicas a profesionales sanitarios.

Crear canales ágiles de comunicación entre los diferentes niveles asistenciales para facilitar el traspaso de información del estado de salud del niño asmático, y también entre sanitarios y escuelas.

Favorecer y fomentar la transmisión de la información de los padres a los profesores y y viceversa, aportando informes médicos con planes de acción individualizados, e integrando en programas educativos al paciente/familia, la escuela y el ámbito sanitario.

Información escrita como apoyo a la intervención educativa en servicios de urgencias.

Se ha creado un plan de salud (Umea Zainduz) y en Guipúzcoa se está consensuando una ruta asistencial de asma con el servicio de neumología infantil del Hospital Donostia.

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

Se necesitan más estudios que valoren el efecto de estas intervenciones en los resultados en salud a medio y largo

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

plazo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

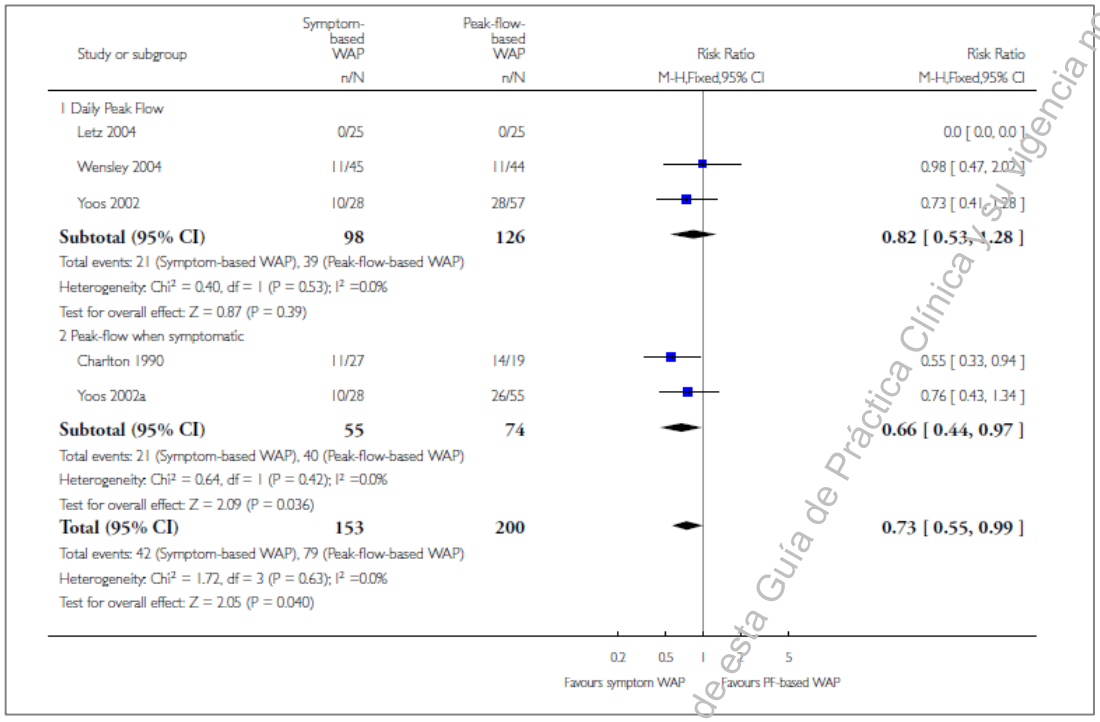
Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (a través de Ovid)	1. (self-management or self-care or self-monitor* or action plan).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] 2. (patient education or health education or information).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] 3. asthma*.mp. or asthma/ 4. wheezing.mp. or wheezing/ 5. 1 or 2 6. 3 or 4 7. 5 and 6 8. limit 7 to (embase and controlled clinical trial and yr="2008 -Current" and child)	2008 hasta mayo 2013
EMBASE (a través de Ovid)	1. (self-management or self-care or self-monitor* or action plan).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] 2. (patient education or health education or information).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] 3. asthma*.mp. or asthma/ 4. wheezing.mp. or wheezing/ 5. 1 or 2 6. 3 or 4 7. 5 and 6 8. limit 7 to (embase and controlled clinical trial and yr="2008 -Current" and child)	2008 hasta mayo 2013

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

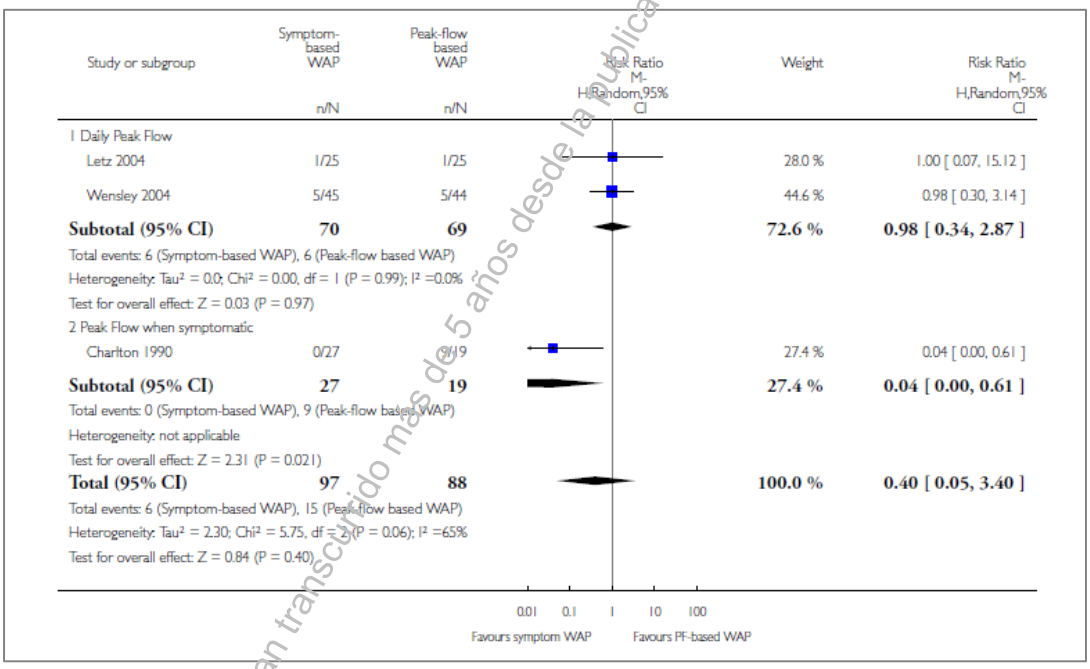
Anexo II. Forest Plot.

Pregunta 18. Eficacia de planes de acción escritos: PEF vs Síntomas

Número de pacientes con asma con al menos una visita a la unidad de agudos

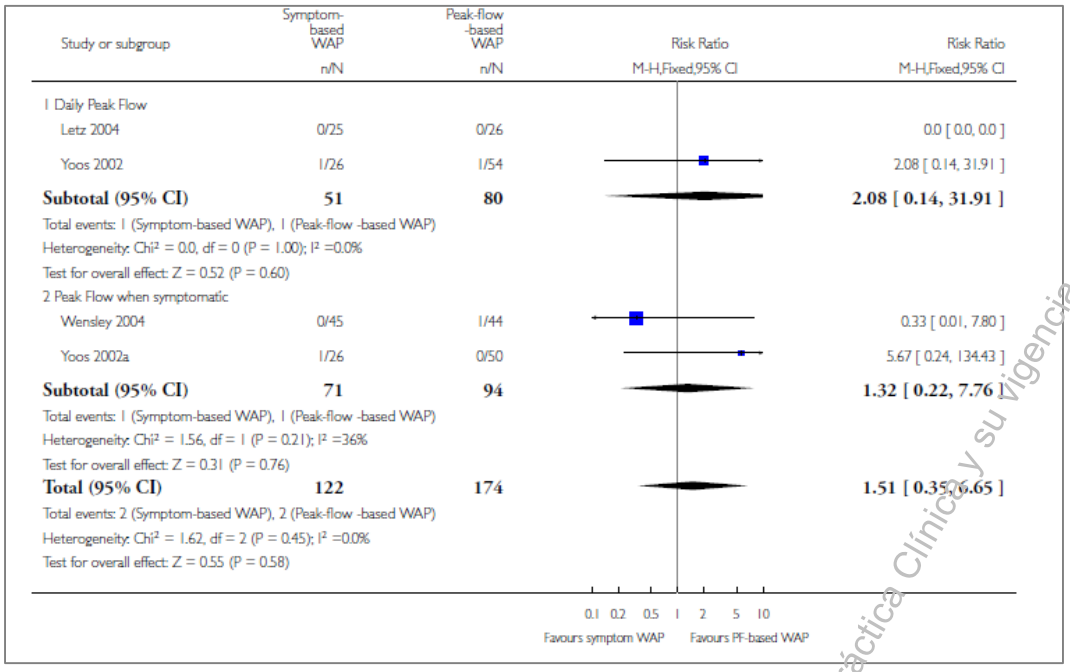


Número de pacientes con exacerbaciones que requieren al menos un ciclo de corticoides sistémicos

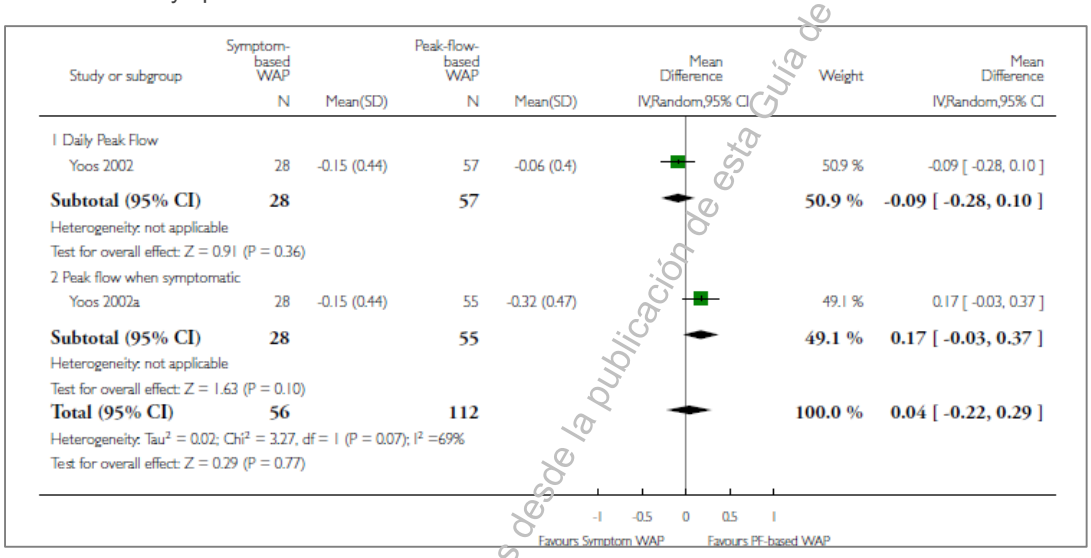


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Número de pacientes que requieren hospitalización

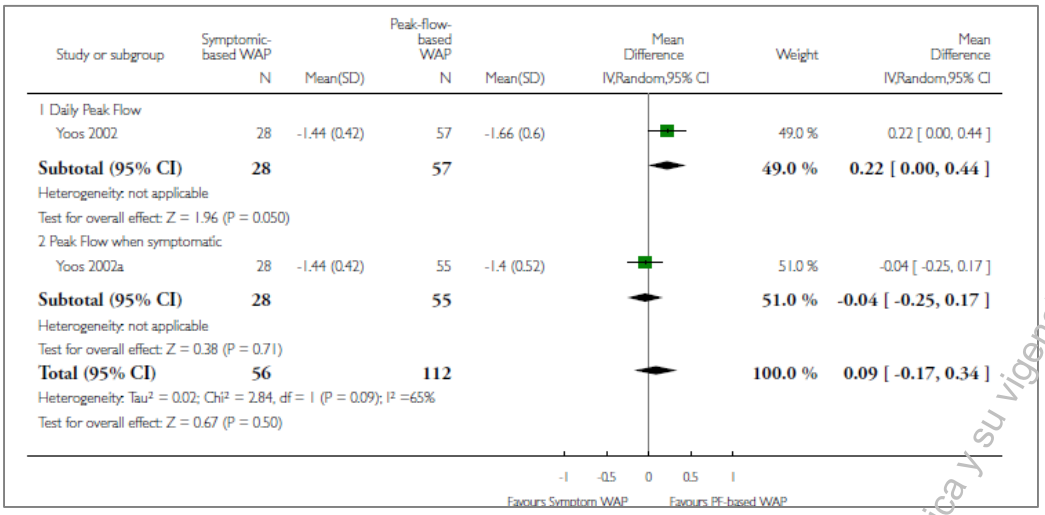


Cambio en el Symptom Score a los 3 meses

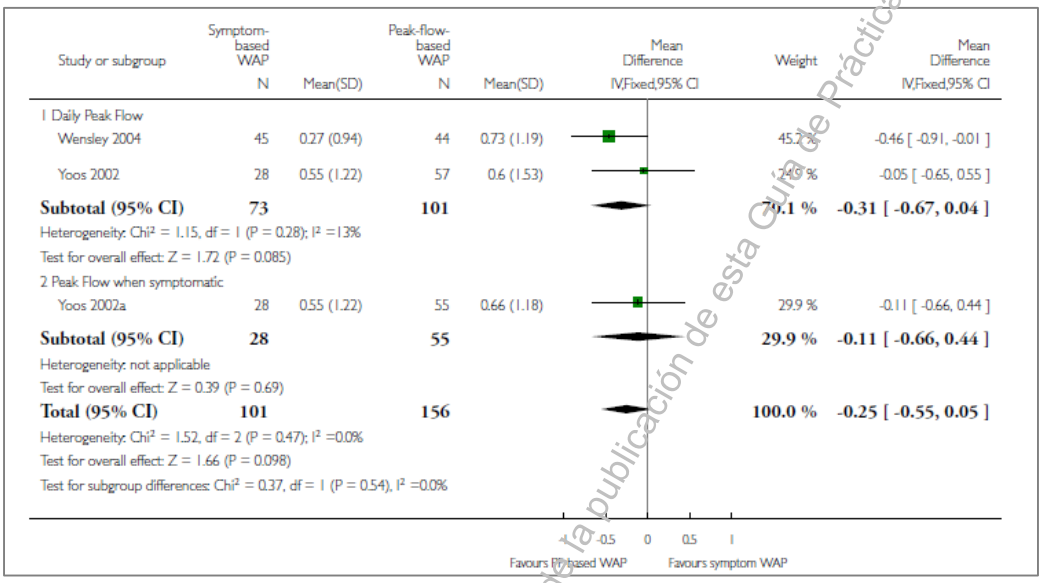


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Symptom Score a los 3 meses post-intervención

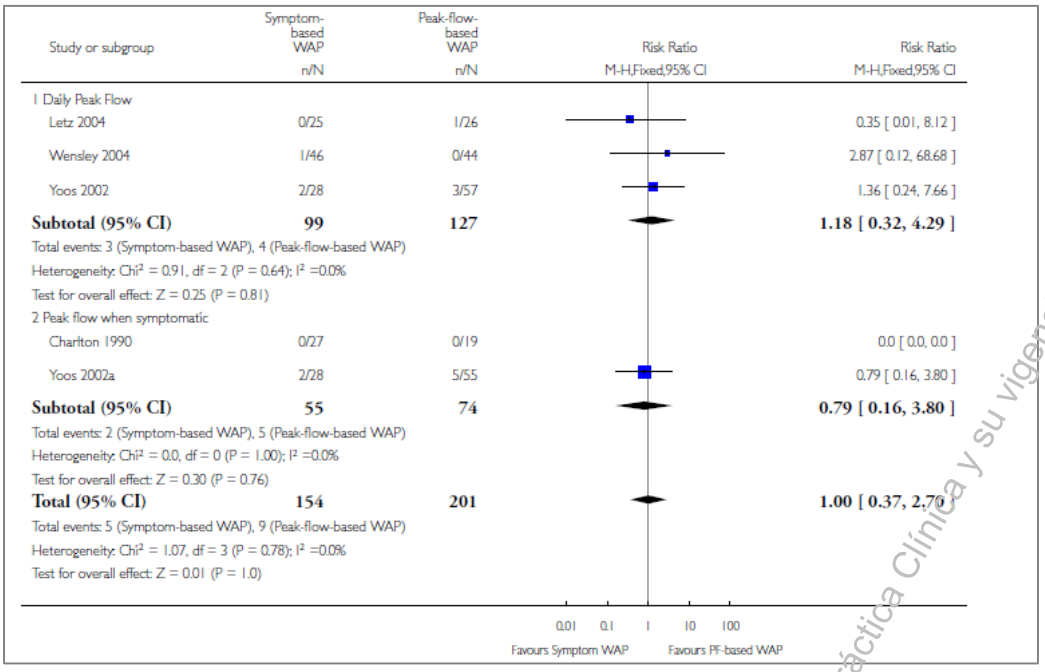


Cambio en la Calidad de Vida del niño a los 3 meses



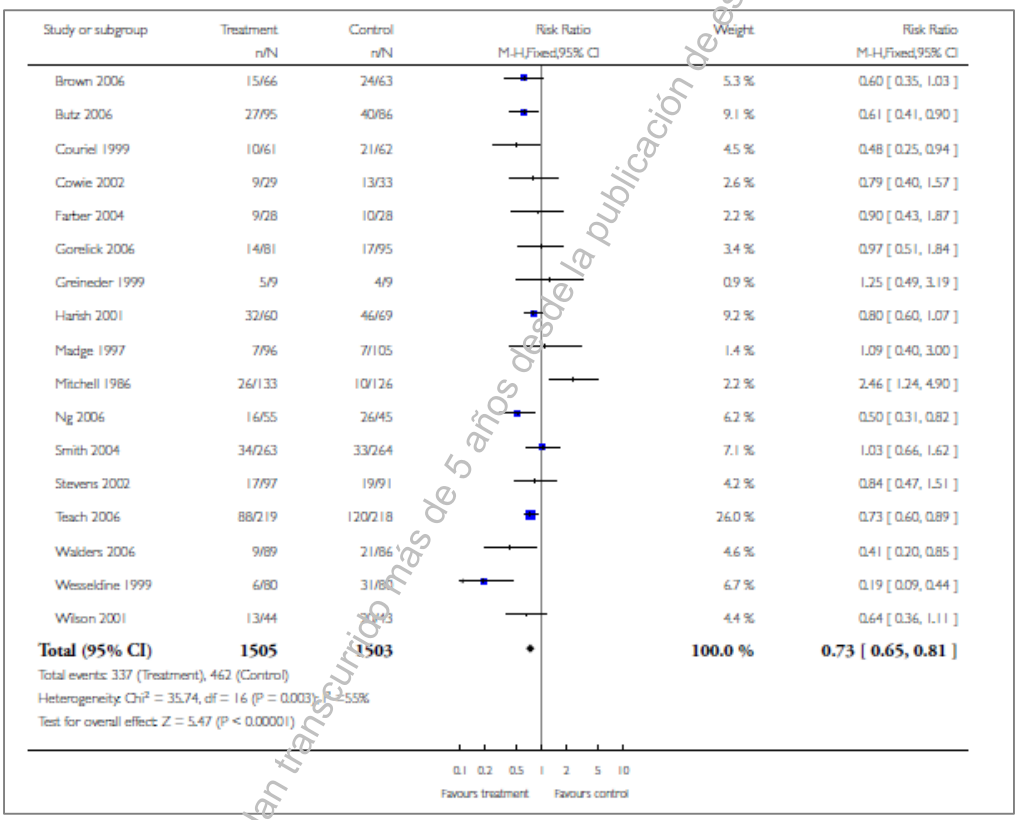
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Abandonos por cualquier causa



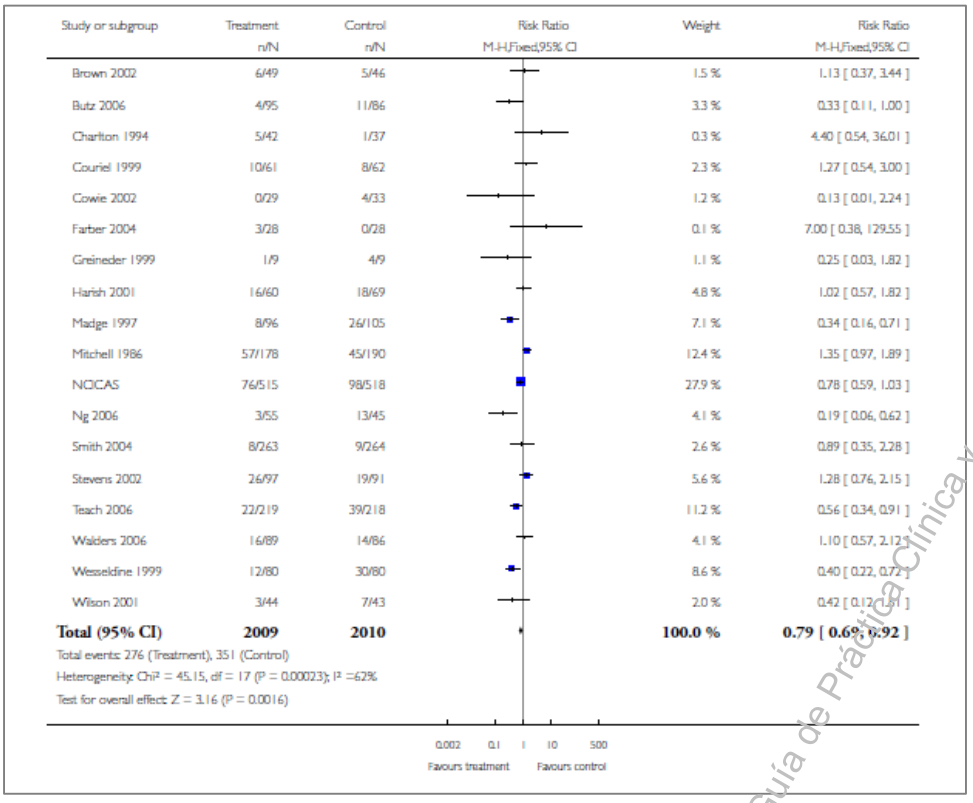
Pregunta 21. Intervenciones educativas en niños con riesgo de visita a urgencias

% Pacientes con visitas a urgencias

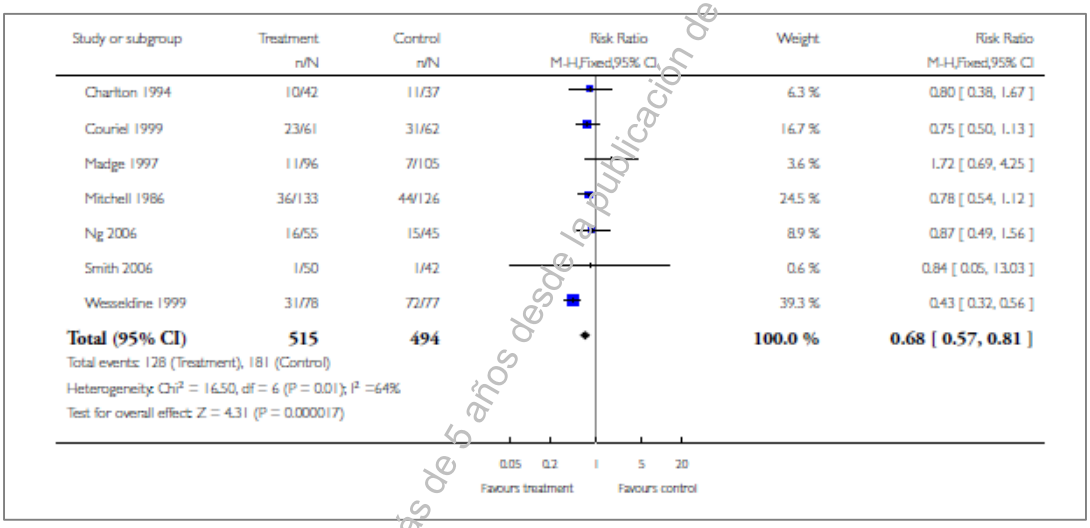


Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Hospitalizaciones (% pacientes)

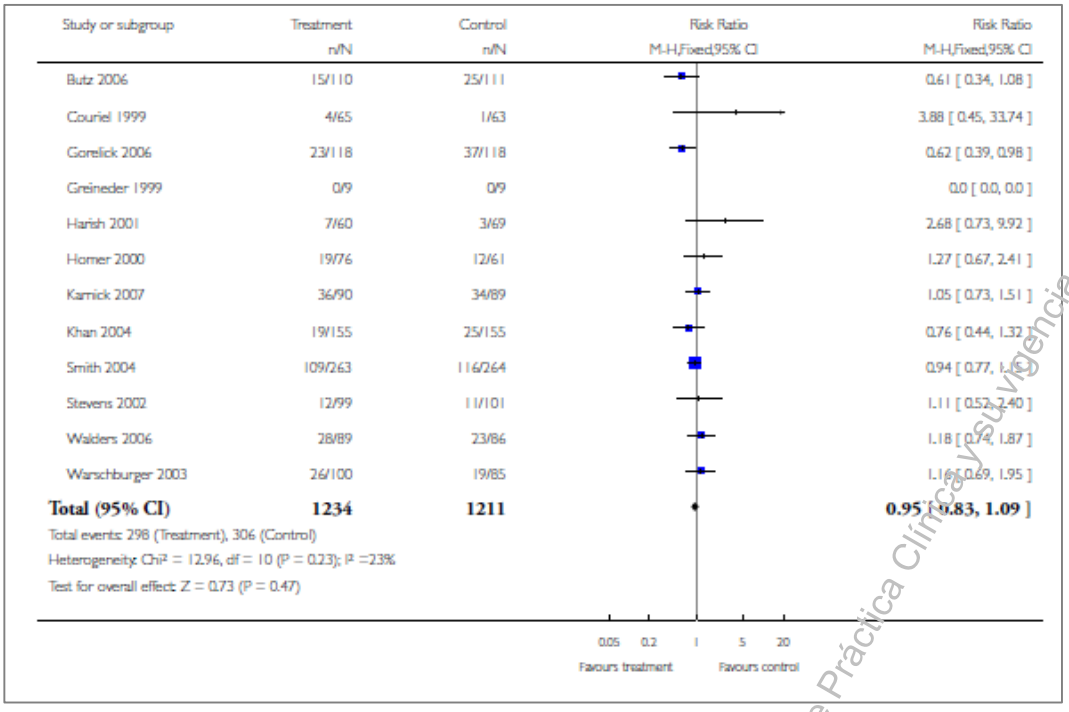


Visitas no programadas (% pacientes)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Abandonos (% pacientes)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo III. Tabla de estudios individuales (para las preguntas 19 y 20)

Pregunta Nº 19 : ¿Cuál es el papel de los centros educativos en la educación y control de niños con asma? (Resumen de los datos de los ECAs incluidos en la Revisión de Coffman JM 2008).

	Nº referencia	Tipo estudio	Pedro Score	Reclutamiento	Características programas			Edad niños	¿Gravedad asma?*	Tiempo de medición
					Tipo de intervención	Persona que da la intervención	Población diana			
Bartholomew 2006	14	Cluster RCT	3	Cuestionarios para buscar casos y registros médicos del colegio	Programa ordenador interactivo	Enfermeras, médicos, programa interactivo de ordenador	Niños, padres y personal de la escuela	Elementary school students		1 año después
Butz 2005	15	Cluster RCT	6	Cartas o llamadas a los padres	Clases en grupo con estudiantes con asma	"Comunity health workers"	Niños y padres	Elementary school students	Sí	
Cicutto 2005	17	Cluster RCT	7	Cartas o llamadas a los padres	Clases en grupo con estudiantes con asma	Educadores de salud	Niños y padres	Elementary school students	Sí	1 año después
Clark 2004	18	Cluster RCT	4	Cuestionarios para buscar casos	Clases en grupo con estudiantes con asma	No se define	Niños, padres, personal escolar y compañeros de clase	Elementary school students	Sí	1 año después
Clark 2005	19	Cluster RCT	4	Cuestionarios para buscar casos	Clases en grupo con estudiantes con asma	Profesores	Niños	Elementary school students	Sí	1 año después
Evans 1987	20	Cluster RCT	6	Cartas o llamadas a los padres	Clases en grupo con estudiantes con asma	Educadores de salud	Niños	Elementary school students		1 año después
Gerald 2006	21	Cluster RCT	5	Cuestionarios para buscar casos	Clases grupo para estudiantes más clases separadas para estudiantes con asma	No se define	Niños, padres, personal escolar y compañeros de clase	Elementary school students		
Henry et al 2004	23	Cluster RCT	4	Cuestionarios para buscar casos	Clases en grupo para todos los estudiantes	Profesores	Niños y compañeros de clase	Junior and high school students		
Homer 2004	24	Cluster RCT	5	Registro médico del colegio	Clases en grupo con estudiantes con asma	No se define	Niños	Elementary school students		1 año después
Joseph 2007*	25	RCT	6	Cuestionarios para buscar casos	Programa ordenador interactivo	Programa interactivo de ordenador	Niños	Junior and high school students	Sí	1 año después
Levy 2006	26	Cluster RCT	4	Registro médico del colegio	Clases en grupo con estudiantes con asma	Enfermeras	Niños y personal de la escuela	Elementary school students		Tras finalizar la intervención
MacCann 2006	27	Cluster RCT	5	Cuestionarios para buscar casos	Clases en grupo para todos los estudiantes	Enfermeras	Niños y personal de la escuela	Elementary school students		1 año después
MeGhan 2003	28	Cluster RCT	5	Cartas o llamadas a los padres	Clases en grupo con estudiantes con asma	Enfermeras	Niños, padres y personal de la escuela	Elementary school students	Sí	
Patterson 2005	30	Cluster RCT	6	Cuestionarios y cartas o llamadas a padres y registro médico del colegio	Clases en grupo con estudiantes con asma a	Enfermeras	Niños	Elementary school students		
Persaud 1996	31	RCT	5	Regisro médico de las consultas médicas	Educación individual	Enfermeras	Niños	Elementary school students	Sí	
Shah 2001	32	Cluster RCT	7	Cuestionarios para buscar casos y espirometría	Clases en grupo para todos los estudiantes	Asesoramiento entre iguales	Niños y compañeros de clase	Junior and high school students		
Velsor-Friedrich 2005	35	Cluster RCT	5	Cuestionarios para buscar casos y cartas o llamadas a los padres	Clases en grupo más educación individual	Enfermeras	Niños	Elementary school students	Sí	1 año después
Yawn 2001	36	Cluster RCT	4	No se menciona	Programa ordenador interactivo	Programa interactivo de ordenador	Niños y compañeros de clase	Elementary school students		

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Pregunta Nº 20 : ¿Es eficaz la tutoría entre iguales en adolescentes con asma para mejorar el control de la enfermedad?

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Shah S 2001	Diseño: ECA tipo cluster Objetivo: Determinar el efecto de un programa de educación sobre asma entre iguales para adolescentes con asma en la calidad de vida y morbilidad. Tiempo de seguimiento: 3 meses.	Cohorte de 1515 estudiantes de dos cursos escolares (media 12,5 y 15,5 años) de los que 325 presentan sibilancias recientes. De estos estudiantes participan 272, y completan el estudio 251. Se aleatorizan 6 escuelas de secundaria en la Australia rural.	Intervención: triple A program 3 escuelas; n=113. Control 3 escuelas; n=138 Antes del estudio todos los colegios reciben kits de primerso auxilios para asma y workshops asma para el staff del colegio. Y también se hace un workshop sobre asma en adolescentes para médicos locales con informes regulares del estudio. El triple A program es un programa de educación estructurado.	Calidad de vida (% de pacientes que alcanzan una mejora clínicamente significativa > 0,5 puntos del PAQLQ): Intervención: 25% Control: 12% Absentismo escolar: evalúan datos conjuntos de 7 y 10 años(días): Intervención: 8 vs 5 Control: 3,5 vs 4 Ataques asma (grupo de 10 años): Intervención: 24,2 vs 25,8 Control: 21,2 vs 34,8 Función pulmonar: no hay diferencias	El programa triple A lleva a una mejora clínicamente relevante en la calidad de vida y morbilidad relacionada en estudiantes con asma. Una diseminación de este programa en las escuelas podría jugar un papel importante en reducir la carga del asma en los adolescentes.	No se hace cálculo muestral. Concealed random allocation. Financiación por el Common Wealth Department of Health and Aged Care and Asthma.
Rhee H 2012	Diseño: ECA Objetivo: evaluar la efectividad de los programas para el automanejo de adolescentes con asma. Seguimiento de 9 meses.	Participantes reclutados por folletos, por clínicas (centro universitario que atiende niños de minorías de bajo estatus) y enfermerías de colegios. Edad: 15 años de media (entre 13-17 años) y al menos un año de diagnóstico. Diferencias en ingresos de familiares y en actitudes más positivas entre los que participan y los que no.	Intervención con Peers: n=59 Intervención con Adultos: n=53 De 112 adolescentes participan finalmente 91. Hay 14 Peer leeds (de 16 a 20 años) para dirigir los grupo de intervención. Seguimiento de 9 meses tras la intervención (medición basal, y a los 3, 6 y 9 meses).	Child Attidude toward asthma scale (diferencia entre grupos):: 6m: 4,11 (IC95%:0,65;7,56) 9m: 12,97(IC95%:3,46;22,48) PAQLQ (basal y a los 3, 5 y 9 meses): 6m:11,38 (0,96;21,7) FEV1 and FEV1/FVC (basal y a los 9 meses): no hay diferencias.	Un programa de automanejo liderado por iguales es una aproximación adecuada que puede ser efectiva en asistir a los adolescentes con asma para mejorar sus actitudes y calidad de vida, particularmente en chicos y adolescentes de bajo estatus socioeconómico.	Se calcula tamaño muestral de 104 (potencia del 80%) Son tres artículos ligados. El método de reclutamiento utilizado limita la generalización de los resultados. Diferencia entre los que no participan y los que lo hacen en estatus social y actitudes. Dificultad en reclutar a niños para peer leaders de otras razas no blancos. Los peers leaders contactan de

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones y comparaciones	Resultados	Conclusiones	Comentarios
		Ciudad urbana y barrios residenciales adyacentes de Nueva York.				forma mensual con los adolescentes de su grupo.
Al Sheyab N 2012	ECA tipo cluster Objetivo: Determinar el impacto de un programa de educación por iguales desarrollado en Australia, sobre los resultados en salud de estudiantes de secundaria con asma de Jordania. Duración de 3 meses.	Pacientes de 8 a 10 años, que reportan haber tenido sibilancias en los últimos 12 meses (según ISAAC) 4 colegios (de 54 que hay) de educación secundaria de la región de Irbid (Jordania). De 1572 niños de 8,9 y 10 años, 261 (17%) tienen sibilancias recientes	Intervención (adaptación del Programa Triple A): n=126 (de 132 inicial) Control: n=118 (de 129 inicial)	Calidad de vida (PAQLQ (23 items)): Diferencia entre grupos: 1,35 (IC95%: 1,04;1,76) Conocimiento automanejo: Diferencia: 1,62 (IC95%:1,15;2,19) Autoeficacia para resistir fumar (mayor que en control): Diferencia: 4,63 (IC95%:2,93;6,35)	Los adolescentes de Jordania fueron efectivos a la hora de enseñar a sus iguales sobre el automanejo de asma, y motivándolos para evitar fumar. Los resultados muestran que la tutoría entre iguales puede ser una estrategia útil como programa de promoción de la salud en los colegios de Jordania, cuando se les da la oportunidad y capacitación a los adolescentes.	Cálculo tamaño muestral para tener un poder estadístico de 80% de 250 pacientes Aleatorización mediante sobres cerrados (dos del pull de colegios de niñas y dos del pull de colegios de niños) Hacen declaración de conflicto de interés Consideran del PAQLQ como cambio mínimo significativo de 0,5, moderado de 1 y alto de 1,5. Financiación por el Nursing Council de Jordania.

transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Anexo IV. Costes

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. Labre MP, Herman EJ, Dumitru GG, Valenzuela KA, Cechman CL. Public health interventions for asthma: an umbrella review, 1990-2010. Am J Prev Med. 2012;42(4):403-10.
2. Bernard-Bonnin AC, Stachenko S, Bonin D, Charette C, Rousseau E. Self-management teaching programs and morbidity of pediatric asthma: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 1995;95(1 Pt 1):34-41.
3. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003 (1):CD000326.
4. Coffman JM, Cabana MD, Halpin HA, Yelin EH. Effects of asthma education on children's use of acute care services: a meta-analysis. Pediatrics. 1212008. p. 575-86.
5. Bravata DM, Gienger AL, Holty JE, Sundaram V, Khazeni N, Wise PH, et al. Quality improvement strategies for children with asthma: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 1632009. p. 572-81.
6. Bravata DM, Sundaram V, Lewis R, Gienger A, Gould MK, McDonald KM, et al. Closing the quality gap: a critical analysis of quality improvement strategies. Volume 5: Asthma care (Provisional abstract). Agency for Healthcare Research and Quality [Internet]. 2007:[1 p.]. Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cldare/articles/DARE-12007008412/frame.html.
7. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (2):CD001290.
8. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe B. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (3):CD003000.
9. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2002 (2):CD001005.
10. Bussey-Smith KL, Rossen RD. A systematic review of randomized control trials evaluating the effectiveness of interactive computerized asthma patient education programs. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98(6):507-16; quiz 16, 66.
11. Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes? Pediatrics. 1242009. p. 729-42.
12. Korta Murua J, López-Silvarrey Varela A. Asma, educadores y escuela. 2011;74(3):141-4.
13. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? Arch Pediatr Adolesc Med. 1622008. p. 157-63.
14. Toelle BG, Ram FS. Written individualised management plans for asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004 (2):CD002171.
15. Lefevre F, Piper M, Weiss K, Mark D, Clark N, Aronson N. Do written action plans improve patient outcomes in asthma? An evidence-based analysis. J Fam Pract. 2002;51(10):842-8.
16. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003 (1):CD004107.
17. Bhogal Sanjit K, Zemek Roger L, Ducharme F. Written action plans for asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2006; (3). Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005306/frame.html.
18. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax. 2004;59(2):94-9.
19. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
20. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
21. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
22. Rhee H, Belyea MJ, Hunt JF, Brasch J. Effects of a peer-led asthma self-management program for adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(6):513-9.
23. Ahmad E, Grimes DE. The effects of self-management education for school-age children on asthma morbidity: a systematic review. J Sch Nurs. 2011;27(4):282-92.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

24. Kintner EK, Sikorskii A. Randomized clinical trial of a school-based academic and counseling program for older school-age students. Nurs Res. 2009;58(5):321-31.
25. McGhan SL, Wong E, Sharpe HM, Hessel PA, Mandhane P, Boechler VL, et al. A children's asthma education program: Roaring Adventures of Puff (RAP), improves quality of life. Can Respir J. 2010;17(2):67-73.
26. Bruzzese JM, Sheares BJ, Vincent EJ, Du Y, Sadeghi H, Levison MJ, et al. Effects of a school-based intervention for urban adolescents with asthma. A controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(8):998-1006.
27. Terpstra JL, Chavez LJ, Ayala GX. An intervention to increase caregiver support for asthma management in middle school-aged youth. J Asthma. 2012;49(3):267-74.
28. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2001;322(7286):583-5.
29. Al-sheyab N, Gallagher R, Crisp J, Shah S. Peer-led education for adolescents with asthma in Jordan: a cluster-randomized controlled trial. Pediatrics. 2012;129(1):e106-12.
30. Gibson PG, Shah S, Mamoon HA. Peer-led asthma education for adolescents: impact evaluation. J Adolesc Health. 1998;22(1):66-72.
31. Rhee H, McQuillan BE, Belyea MJ. Evaluation of a peer-led asthma self-management program and benefits of the program for adolescent peer leaders. Respir Care. 2012;57(12):2082-9.
32. Rhee H, Pesis-Katz I, Xing J. Cost benefits of a peer-led asthma self-management program for adolescents. J Asthma. 2012;49(6):606-13.
33. Hussain-Rizvi A, Kunkov S, Crain EF. Does parental involvement in pediatric emergency department asthma treatment affect home management? J Asthma. 2009;46(8):792-5.
34. Watson WT, Gillespie C, Thomas N, Filuk SE, McColm J, Piwniuk MP, et al. Small-group, interactive education and the effect on asthma control by children and their families. CMAJ. 2009;181(5):257-63.
35. Espinoza-Palma T, Zamorano A, Arancibia F, Bustos MF, Silva MJ, Cardenas C, et al. Effectiveness of asthma education with and without a self-management plan in hospitalized children. J Asthma. 2009;46(9):906-10.
36. Nelson KA, Highstein GR, Garbutt J, Trinkaus K, Fisher EB, Smith SR, et al. A randomized controlled trial of parental asthma coaching to improve outcomes among urban minority children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(6):520-6.
37. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(2):195-203.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ANEXO V.

RECOGIDA Y RESPUESTA A LOS COMENTARIOS DE LOS REVISORES EXTERNOS DE LA GPC COMPLETA POR PARTE DE LOS AUTORES DE LA GPC

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Nº Pregunta		Sugerencias de los revisores		Respuesta del grupo
Nº 1 y 2: Paracetamol embarazo y 1er año vida	Revisor 14	Comentario 1	En los últimos años se ha observado una asociación entre el uso de paracetamol en distintas etapas de la vida, incluyendo la gestación y la infancia, y la prevalencia de asma. El carácter observacional de los estudios publicados no permite establecer una relación causal. Sería necesario realizar ensayos clínicos para comprobar la naturaleza de la asociación, que podría deberse a la presencia de diversos factores de confusión. Las sociedades pediátricas españolas que firman el artículo "Asociación entre la exposición a paracetamol y el asma: estado de la cuestión y recomendaciones prácticas" (Anales de Pediatría, Volume 79, Issue 3, Pages 188.e1-188.e5 L. Moral, J. Torres-Borrego) consideran que los datos disponibles hasta la fecha no son suficientes para desaconsejar el uso de paracetamol durante la gestación ni en niños asmáticos o con riesgo de asma.	El comentario no produce cambios en la redacción.
Nº 3: Leche de vaca	Revisor 2	Comentario 1	Recomendación: Es redundante (si existe alergia demostrada es que hay síntomas o clínica acompañante).propuesta nueva: "Se recomienda no suspender el consumo de leche y/o sus derivados en niños con asma salvo en aquellos casos en los que exista una alergia demostrada a la misma.	No se modifica la recomendación, puesto que la razón de ponerlos así fue señalar que no basta que se presente IgE específica a la leche de vaca para diagnosticar alergia a la misma.
Nº 4: IPA	Revisor 7	Comentario 1	El texto está muy claro, y sugiere justo lo contrario de los que se sugiere en la recomendación. Recomendación actual: (DEBIL) No hay evidencia sólida para recomendar la utilización de los índices de predicción clínica de asma en niños menores de 3 años con sibilancias, debido a que aún no se dispone de herramientas validadas. (GPP) No obstante, en ausencia de herramientas más fiables para la predicción de asma infantil y en los casos en que sea necesario o se desee utilizar un índice de predicción clínica para la toma de decisiones, se sugiere considerar cualquiera de las siguientes reglas predictivas: IPA ó índice de Castro-Rodríguez modificado, un índice basado en la frecuencia de episodios sibilantes (Leonardi NA) o uno basado en la severidad de la enfermedad obstructiva respiratoria (Devulapalli CS), a la hora de valorar la posibilidad de que estos niños presenten asma en la edad escolar (6-13 años).	El grupo está deacuerdo con que la recomendación puede ser ambigua, por ello se modifica la recomendación y se quita la segunda parte.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Nº 5: FeNO en niños pequeños	Revisor 15	Comentario 1	En el enunciado de la pregunta: no se especifica niños pequeños a que se refiere, pero si se valora la utilidad de FeNO para predecir presencia de asma en edad escolar se debe referir a preescolares (menores de 5 años??)	Se acepta el cambio en el enunciado.
		Comentario 2	En la justificación: además habría que tener en cuenta que determinar FeNO en niños preescolares es muy complicado y solo se puede realizar en centros de referencia, por lo que a día de hoy no se puede utilizar en niños preescolares de forma rutinaria.	Se acepta la propuesta.
Nº 6: FeNO en diagnóstico >5 años	Revisor 1	Comentario 1	En el apartado de justificación de la EtR: respecto a la frase "a la baja calidad de la evidencia disponible y a la falta de estandarización y validación en el punto de corte " dice: " HAY ESTANDARIZACIÓN (ERS/ATS)"	Se acepta la propuesta, se modifica la frase y se pone " a la baja calidad de la evidencia disponible y a la falta de validación en el punto de corte".
Nº 7: FeNO en monitorización tt.	Revisor 5	Comentario 1	Hago un comentario en relación a que un informe de agencia de evaluación de tecnología sanitaria aborda esta cuestión AETS, donde concluye que no aporta más que el uso de síntomas y pruebas de función pulmonar y echo en falta dicho documento que está en GuiaSalud y su acceso es: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2009-7_Oxido_Nitroso_asma.pdf	El informe se referencia en las fichas individuales de las preguntas. Se ha añadido a la versión final de la guía, tal y como propone el revisor.
Nº 8: Montelukast en preescolares	No hubo comentarios importantes			
Nº 9: Montelukast en monoterapia	No hubo comentarios importantes			
Nº 10: Macrólidos	No hubo comentarios importantes			
Nº 11: GCI vs. GCI	Revisor 15	Comentario 1	En la recomendación, yo también especificaría que Mometasona y Ciclesonide tienen posología cada 24h con lo que puede aumentar el cumplimiento, respecto a budesonida y fluticasona propionato cuya posología recomendada es cada 12 h.	De acuerdo con el comentario del revisor. Se añade en el apartado de opinión del paciente o implementación, la mayor comodidad de la toma. Sin embargo, mometasona y ciclesonide son más caros, aunque la posología sea menor.
Nº 12: Tt. Intermitente	No hubo comentarios importantes			
Nº 13: Preescolares-Intermitente	No hubo comentarios importantes			

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Nº 14: Bajada de escalón	Revisor 6	Comentario 1	*En el caso de la recomendación "en escolares con asma leve persistente en los que se plantea discontinuar el tratamiento con GCI (debido al mantenimiento del control de asma con GCI durante un periodo prolongado), se sugiere como una de las posibles estrategias para bajar el escalón de tratamiento, la interrupción del tratamiento diario de mantenimiento con GCI y la sustitución de éste por tratamiento con GCI a demanda, es decir, utilizado solo durante las crisis junto a los agonistas ß-2", no estoy convencido de que con solo un estudio ECA de calidad moderada, y aunque la recomendación sea débil, podamos sugerir una estrategia novedosa como esta.*	De acuerdo con el comentario del revisor, de hecho la evidencia es de MUY BAJA calidad y podría decirse que no suficiente como para recomendar dicha intervención. Por lo tanto, se modifica la recomendación a: No hay suficiente evidencia para recomendar una estrategia específica para discontinuar el tratamiento con GCI en escolares con asma leve persistente bajo control. (GPP) Se sugiere como posible estrategia de descenso de escalón de tratamiento en escolares con asma leve persistente bajo control la interrupción del tratamiento diario de mantenimineto con GCI y la sustitución de éste por GCI a demanda, es decir, utilizado sólo durante las crisis y junto a los agonistas β-2.
	Revisor 4	Comentario 1	En escolares con asma moderada-severa persistente bien controlada con GCI y LABA no existe evidencia sobre cómo disminuir de escalón terapéutico. Se sugiere reducción la dosis de GCIs *(Comentario: Dependerá de la dosis de GCI con la que se haya conseguido el control)* como primer paso en la disminución de escalón terapéutico y no la retirada del LABA). Creo que hay que mencionar la cuestión de la dosis de GCI porque es clave. No hay pruebas pero en este apartado hay, al menos, tres situaciones distintas con asma bien controlado: -GCI a dosis bajas+LABAs -GCI a dosis medias+LABAs -GCI a dosi altas+LABAs En las dos últimas de acuerdo en la recomendación de bajar la dosis de GCI, pero en la primera recomendaría suspender LABAs antes de baja aún más la dosis de GCI. Obviamente no se puede administrar LABAs sin GCI asociados.	No existe evidencia ni para asma moderada ni para severa. Por eso, modificamos la recomendación: "En escolares con asma moderada o severa persistente bien controlada con GCI y LABA no existe evidencia sobre cómo disminuir de escalón terapéutico. En base a resultados observados en la población adulta, se sugiere reducir las dosis medias y altas de GCIs hasta como primer paso en la disminución de escalón terapéutico y no retirar el LABA hasta haber alcanzado el control del asma con dosis bajas de GCI y LABA".
		Comentario 2	La recomendación podría cambiar cuando se publiquen estudios prospectivos que evalúen la seguridad de los LABA (Comentario: Con este argumento parece más lógico suspender LABA que reducir la dosis de GCI. En el adulto se recomienda bajar GCI y mantener LABA para evitar mayor riesgo de reagudización (Brozek JL 2012))	De acuerdo, se elimina este comentario de la recomendación para que no lo haga confuso, y se pasa el comentario al apartado de implementación.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

	Revisor 1	Comentario 1	1.- apart-recomendación: 2ª R: EN DESACUERDO de utilizar "asma moderada-severa ": hay que separar moderada de grave y contemplarlos en esquemas distintos de descenso… 2.- EN DESACUERDO con "reducir la dosis de GCIs como primer paso ": la sugerencvia es retirar el LABA, como primer paso	1.- De acuerdo con el comentario de separar moderada y severa, sugerimos modificar la redacción a "asma moderada o severa" 2.- En base a la evidencia recogida no estamos de acuerdo con esta sugerencia, tampoco tenemos suficiente información del porqué del desacuerdo y cuál es el fundamento de su sugerencia. Sugerimos mantener la recomendación de disminuir primero GCI, aunque modificándo un poco la redacción: (VER PROPUESTA EN RESPUESTA A COMENTARIOS DEL REVISOR 1)
Nº15: Tratamiento añadido	Revisor 4	Comentario 1	En la recomendación: "En escolares con asma no controlada con dosis bajas o medias de GCIs, se recomienda la opción de doblar la dosis de GCIs frente a la adición de BALD mientras continúe la incertidumbre sobre la seguridad de añadir formoterol o salmeterol", la dosis media es el doble que la baja, por tanto no son equiparables. Propondría doblar la dosis de GCI en caso de que esté con bajas, y asociar LABA si mal control con dosis medias. ¿Se está recomendando utilizar dosis altas vs medias+BALD? Mi posición sería añadir BALD a dosis medias.	He mirado los tres artículos que incluimos para responder a la pregunta, y en los tres casos, se compara el tratamiento con BALD + 200mcg fluticasona/día (entendemos que dosis media) vs. doblar dosis (400mcg fluticasona/día). Entendemos entonces que estamos hablando de pacientes con asma mal controlado con dosis medias, para los que hay dos opciones: doblar dosis hasta dosis altas o añadir BALD al cortiocide. Viendo la recomendación, y los comentarios del revisor, se cambia la fuerza de la recomendación de fuerte a débil. Además, se incluye la edad, es decir , en niños menores de 12 años: En escolares menores de 12 años con asma no controlada con dosis bajas o medias de glucocorticoide inhalado, se sugiere doblar la dosis de glucocorticoide frente a la adición de LABA mientras continúe la incertidumbre sobre la seguridad de añadir formoterol o salmeterol.
		Comentario 2	En la recomendación: "Se sugiere la adición de BALD si persiste el mal control en los escolares a los que se haya doblado previamente la dosis de GCI", lo mismo: ¿"doblado" a cuánto?	
		Comentario 3	En la recomendación "En niños menores de 4 años de edad no controlados con dosis bajas o medias de GCIs se recomienda doblar la dosis de GCIs", la misma cuestión: doblar a cuanto?.	
	Revisor 15	Comentario 1	La guía GINA 2014 recomienda esto que decis en menores de 12 años (*En escolares con asma no controlada con dosis bajas o medias de GCIs, se recomienda la opción de doblar la dosis de GCIs frente a la adición de BALD mientras continúe la incertidumbre sobre la seguridad de añadir formoterol o salmeterol*) , pero en 12 o mas años de edad recomienda añadir LABA's a las dosis bajas de GCI	
Nº 16: SMART	No hubo comentarios importantes			
Nº 17-18-19-20: Educación	Revisor 2	Comentario 1	Recomendación, propuesta cambio: En niños y adolescentes se recomienda utilizar los planes de acción escritos basados en síntomas respecto a / mejor a los basados en la variación del pico flujo	Se realiza el cambio propuesto por el revisor.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su versión no ha sido revisada.

	Revisor 5	Comentario 1	La cuestión no está suficientemente dilucidad acerca de qué metodología educativa se realizaría y por quién se realizaría asi como los contenidos a abordar. El topic de la educación incluye intervenciones muy heterogéneas que pueden ser de diferentes resultados en función de los puntos citados. Por eso, aunque está muy bien como recomendación general (débil) se podría haber aclarado algo más que tipo de intervenciones.	No se han podido abordar todas esas preguntas, aunque se han tratado de incluir anexos que ayuden en ese aspecto.
	Revisor 11	Comentario1	En nuestro país la mayoría de padres/madres de los niños/as, utilizan mal los dispositivos de inhalación, simplemente porque no se les enseña, ya que no hay conciencia entre los profesionales sanitarios de que es un tema de vital importancia para el buen control de los niños. Esta carencia de formación se podría solucionar llevando a cabo los dos puntos que expongo a continuación: 1º- Crear una "Consulta de Atención Respiratoria" en Atención Primaria para atender a todos los enfermos respiratorios, ya que estamos hablando de un 10% de niños/as asmáticos/as, y 5% de adultos, sin que tengan que pedir cita cada vez que tienen una crisis de asma. Y, sobre todo, para educar en el manejo de su enfermedad, y de los inhaladores que se ven obligados a usar, sin que ningún profesional le haya orientado, en lo más mínimo, sobre su uso, por lo que si lo usaran de manera correcta, evitarían numerosas visitas a Urgencias o ingresos hospitalarios. Igual que existe una consulta exclusiva para diabéticos. -2º Crear en los Centros educativos una plaza de un Profesional Sanitario que atienda a los escolares en todo lo referente a su salud y eduque en el manejo de su enfermedad a los escolares con problemas crónicos, entre ellos los respiratorios. Descargando a los profesores tener que educar en salud a sus alumnos, ya que este no es su cometido.	La recomendación que se realiza (*Se recomienda realizar intervenciones educativas en aquellos niños con asma y con alto riesgo (ingresos o visitas a urgencias). Esta intervención educativa se podría realizar antes del alta médica en el hospital, así como en la visita a urgencias o en la consulta de atención primaria o especializada*), trata en parte el comentario del revisor. La idea es que se aproveche la oportunidad de proporcionar la información que necesita el paciente, sobre todo el que está mal controlado, cada vez que entra en contacto con los servicios sanitarios, aunque sin crear una Consulta de Atención respiratoria como tal. También se ha incluido un anexo para los niños de cómo utilizar los dispositivos y otro anexo que sirva al profesional sanitario para evaluar si el niño hace un uso correcto de la técnica de inhalación. En cuanto a las escuelas, se ha hecho hincapié en la necesidad de que los profesores sepan qué hacer ante un niño con asma, sobre todo teniendo en cuenta que la mayoría de centros no disponen de profesional sanitario, por ello se habla de la necesidad de realizar intervenciones educativas en las escuelas para que se sepa qué hacer ante esas situaciones y se añade un protocolo de actuación ante el asma en los centros educativos como Anexo.
	Revisor 15	Comentario 1	Esta pregunta: educación en paciente con riesgo a urgencias: Yo me plantearía la pregunto para cualquier paciente pediátrico con asma. La educación es un pilar fundamental del tratamiento en todos ellos, planteando esta pregunta da la sensación que solo sea útil en este subgrupo.	Pensamos que tiene razón y que la educación debe ser en todos los pacientes (por eso el plan de acción etc), pero se señala especialmente los que acuden a urgencias porque son los que o peor control tienen o menos conocimientos tienen sobre lo que tienen que hacer.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ANEXO VI.

RECOGIDA Y RESPUESTA A LOS COMENTARIOS DE LOS REVISORES DEL MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Nº de pregunta	Comentarios del Ministerio	Respuesta del Grupo elaborador de la GPC sobre Asma Infantil
Todo el documento	En ocasiones se utiliza preescolares, otras veces menores de 4 años; niño mayor, niño pequeño…. Se sugiere unificar y especificar la edad en años.	Se sustituye niño mayor por escolar y niño pequeño por lactante y/o preescolar, según el caso.
Nº 1 y 2: Paracetamol embarazo y 1er año vida	En cuanto al paracetamol, está la siguiente frase en las recomendaciones: *"No se hace ninguna recomendación en contra del uso de paracetamol durante el embarazo o en el primer año de vida del niño por aumento del riesgo de desarrollar asma en la infancia".* ¿RECOMENDACIÓN POR CONSENSO DEL GRUPO? Alternativa: No hay evidencias para prohibir uso de paracetamol en embarazo o en primer año de vida del niño. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar paracetamol salvo en caso de necesidad (categoría B de la FDA). Nuestra duda es sobre todo por ver una "no recomendación" en la tabla de recomendaciones. Puede confundir a los profesionales que pueden interpretar que si no se hace recomendación en contra, se hace recomendación a favor	No creemos que debamos modificar la frase. No se ha hecho recomendación, la razón ya se explica en la justificación de la recomendación. Sin embargo, se añade " a favor ni en contra". La segunda parte no se ha abordado en esta pregunta, no creemos apropiado incluir una recomendación de ese tipo. Se decide no modificar.
Nº 5: FeNO en niños pequeños	¿Por qué en preescolares está en apartado de predicción?	Porque hablamos de herramientas (indices clínicos y Medida del FeNO) que nos ayuden en la predicción de si el lactante y preescolar con sibilancias van a tener asma en etapas posteriores. No se modifica.
Nº 8: Montelukast en preescolares	La recomendación: "En preescolares con sibilancias/asma leve intermitente se sugiere no comenzar tratamiento con glucocorticoides inhalados o montelukast ninguna medicación", no responde a ninguna pregunta.	Sí responde a una pregunta, pero se elimina de la redacción "ninguna medicación" y se sustituye por "glucocorticoides inhalados o montelukast".

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia sobre ella ha sido revisada.

SOBRE LOS INDICADORES PROPUESTOS EN LA GUÍA	
Comentarios del Ministerio	**Respuesta del Grupo elaborador de la GPC sobre Asma Infantil**
Modificaríamos o Eliminaríamos este apartado	Discutir qué modificaciones aceptamos
* Tratamiento farmacológico de elección: Tratamiento con glucocorticoides inhalados ID = a × 100 / b, en donde: a) Número de pacientes con prescripción de GCI. b) Número total de niños asmáticos. En escolares con asma leve persistente se recomienda la utilización de los corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento frente a montelukast. (Fuerte a favor de GCI) **COMENTARIO-REVISORA:** El denominador no tendría que hacer referencia a los niños tratados con montelukast. Tal como está formulado sólo da información de niños tratados con glucocorticoides	Si lo que propone es GCI/ GCI+niños sin tto, para ver que si el indice aumenta si aumentan los tratados con Montelukast porque disminuye el nº de niños no tratados y no aumenta el de GCI, estamos de acuerdo.
Tratamiento farmacológico alternativo: Montelukast en monoterapia ID = a × 100 / b, en donde: a) Número de niños a los que se prescribe montelukast b) Número total de niños con diagnóstico de asma con tratamiento básico prescrito. En escolares con asma leve persistente se recomienda la utilización de los corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento frente a montelukast. (Fuerte a favor de GCI) **COMENTARIO REVISORA**: Para esta recomendación bastaría el indicador anterior correctamente formulado	
Intervenciones educativas: Plan de Acción Fuente de información Sistema de información de Atención Primaria y/o Atención Especializada, con datos sobre historia clínica. **COMENTARIO_REVISORA**: Parece más lógico pensar que la fuente sea la historia clínica. ¿Presentan las historias un campo para el registro de plan de acción?. Si se registra en texto libre será especialmente difícil cuando no imposible su obtención COMENTARIO APLICABLE A TODOS LOS INDICADORE	Sí, se refiere a la historia clínica (puesto entre paréntesis). En cuanto al campo para registrar planes de acción, se puede meter en el PAPS que salta ante el diagnóstico de asma igual que se miden otros indicadores como el Nº de niños asmáticos en los que se revisa la técnica de inhalación una vez al año.
Se recomienda realizar intervenciones educativas en aquellos niños con asma y con alto riesgo (ingresos o visitas a urgencias). Esta intervención educativa se podría realizar antes del alta médica en el hospital, así como en la visita a urgencias o en la consulta de atención primaria o especializada (fuerte a favor). **COMENTARIO REVISORA**: Se asimila intervención educativa a formación en uso correcto de sistemas de inhalación.	Medimos solo una de las acciones a realizar en una intervención educativa

*Último comentario desde el Ministerio: "Seguimos sin tener clara la definición de indicadores. Proponemos **eliminar este apartado** y valorar desarrollar este punto como parte de posibles medidas de implementación de la guía, a nivel local."

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

SOBRE LOS ANEXOS	
Comentarios del Ministerio	**Respuesta del Grupo elaborador de la GPC sobre Asma Infantil**
Eliminación de los anexos. Se da información que no responde específicamente a los objetivos y recomendaciones contenidas en la guía. Parece tratarse de un material para pacientes pero que no ha seguido la metodología utilizada para la elaboración de este tipo de materiales Por otra parte se presentan protocolos de unidades de un servicio de salud de una comunidad, cuando esta es una guía del SNS en la que podría tener cabida cualquier protocolo seguido en cualquier comunidad autónoma.	De acuerdo. Se discuten cuáles eliminar y cuáles no.
A) FÁRMACOS INHALADOS PARA EL ASMA EN PEDIATRÍA DISPONIBLES EN ESPAÑA (mayo de 2013)	
FÁRMACOS INHALADOS PARA EL ASMA EN PEDIATRÍA DISPONIBLES EN ESPAÑA (mayo de 2013) **COMENTARIO REVISORA:** Eliminar tablas utilizadas y Hacer referencia a la AEMPS.	No aceptamos su eliminación, aunque realizamos modificaciones (hemos actualizado la información). Hacemos referencia aquí a la AEMPS, aunque también se hacía referencia a la Agencia después de la reproducción de la tabla incluida en este anexo. No tenía sentido volver a editar este trabajo realizado por colaboradores de esta guía basado en información de la AEMPS. No obstante con la modificación hacemos la referencia original más explícita.
B) ANEXO 2- CAMARAS ESPACIADORAS	
No es objetivo de la guía proporcionar ayudas sobre técnicas de inhalación. Procedería valorar su inclusión en un documento para pacientes. Por otra parte estamos haciendo referencia a documentos elaborados por una determinada sociedad científica	En este caso se trata de material para profesionales, no para pacientes. No nos parece conflictivo el utilizar documentación de apoyo de una de las sociedades colaboradoras, y pensamos que puede ser útil para el profesional. De todas formas lo quitamos.
C) ANEXO 3- TÉCNICAS DE INHALACIÓN	
No es objetivo de la guía proporcionar ayudas sobre técnicas de inhalación. Procedería valorar su inclusión en un documento para pacientes	Pensamos que esto sería útil para los pacientes. En este caso no se va a hacer guía para pacientes, por lo que la idea era poder contar con esta información para que los profesionales se la puedan dar a los niños. De todas formas, lo quitamos.
D) ANEXO 4	
Eliminación del anexo	Creemos que este anexo es útil para el profesional sanitario. Este anexo lo elaboramos nosotros, con la idea de contar con un documento sencillo que el profesional rellenara para el paciente, no tan complicado como los planes de acción que no se rellenan. Nosotros pensamos que no debemos eliminarlo. De todas formas, lo quitamos.
E) ANEXO 5	
Lo mismo que para el anexo 4.	De acuerdo.
F) ANEXO VI: Actuación Crisis	
Estamos facilitando un documento de una unidad de un servicio de salud. Esta es una GPC del SNS	Lo quitamos.

Vencido: Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ANEXO VII.

BÚSQUEDA DE INDICADORES DE CALIDAD

Búsqueda en PubMed:

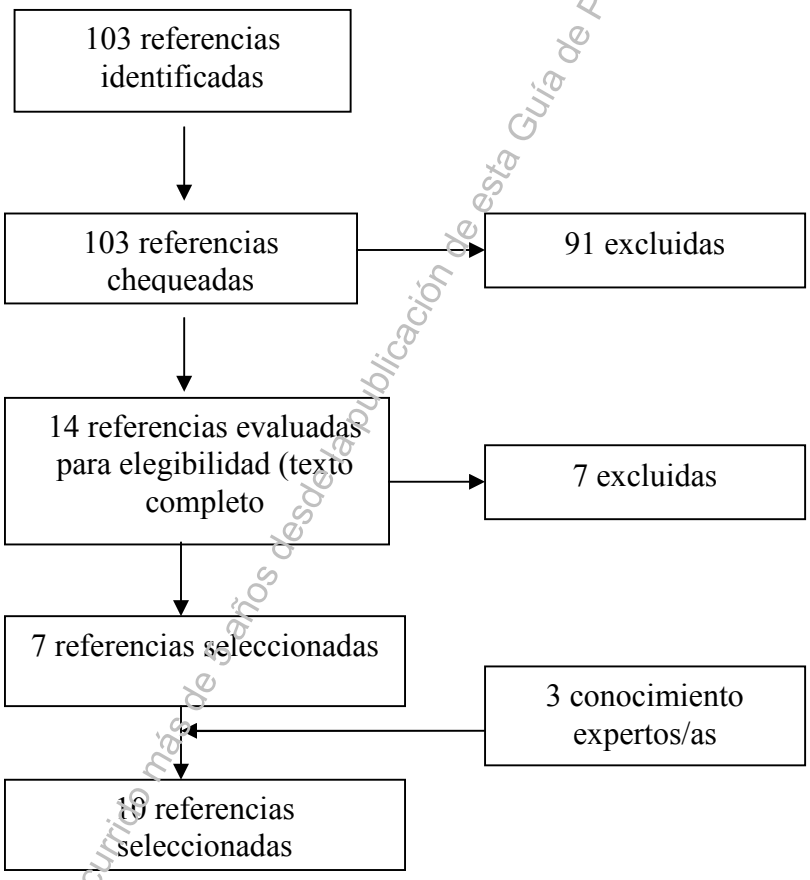
((((Quality Indicators, Health Care[MeSH Major Topic]) OR Quality of Health Care[MeSH Major Topic]) AND Asthma[MeSH Major Topic]) AND child[MeSH Major Topic]) → 35 referencias

OR

((("Quality Indicators, Health Care"[Mesh]) AND "Asthma"[Majr]) AND "Quality Indicators, Health Care"[Majr]) → 68 referencias

TOTAL → 103 referencias

RESULTADOS



Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.