

Centro UC
Evidencias



INFORME DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Asma Bronquial moderada y grave en
personas menores de 15 años - 2017

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	2
MÉTODOS.....	2
Formato de la Tabla SoF.....	3
RESULTADOS	4
Pregunta 1 - Espirometría en asma bronquial en niños menores de 15 años.....	4
Pregunta 2.- Corticoides inhalados comparado con antileucotrienos para asma en niños menores de 15 años.....	6
Pregunta 3.- Adición de antileucotrienos versus beta-2-agonistas de acción prolongada a los corticoides inhalatorios.....	12
Pregunta 4 - Omalizumab en asma no controlada en niños menores de 15 años	17
Pregunta 5 - Mepolizumab en asma no controlada en niños menores de 15 años	21

INTRODUCCIÓN

La síntesis de evidencia constituye una etapa fundamental dentro del desarrollo de una guía de práctica clínica. Tanto la realización de metanálisis como la elaboración de tablas *Summary of Findings* con el método GRADE requieren de profesionales con experticia en estadística y epidemiología clínica y transferencia del conocimiento.

A solicitud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), el Centro de Evidencia UC llevó a cabo el análisis de la evidencia científica recopilada a través de la plataforma Living Overview of the Evidence de Epistemonikos (<https://love.epistemonikos.org/#/diseases/asthma/about>), para proceder a su síntesis y luego a la elaboración de tablas de resumen de resultados (*Summary of Findings Tables*) con el método GRADE.

Se recibió un total de 5 preguntas, las cuales fueron entregadas por parte del MINSAL, provenientes del trabajo previo entre el equipo metodológico de MINSAL y de expertos temáticos convocados con dicho propósito.

MÉTODOS

La elaboración de las tablas de evidencia se genera de forma estandarizada y replicable siguiendo la siguiente secuencia.

- 1- **Análisis de preguntas y obtención de texto completo de artículos incluidos:** Se analizaron las preguntas y se realizaron sugerencias de mejoras que fuesen pertinentes en aras de resguardar la calidad del proceso. Se revisaron todos los estudios primarios identificados en la búsqueda (aleatorizados si es que estos son suficientes) y se obtuvieron los textos completos de los artículos relevantes para realizar la síntesis de evidencia.
- 2- **Extracción de datos.** Para este proceso se utilizó una planilla estándar adecuada para este proyecto específico. Los datos se extrajeron de dos fuentes diferentes (por duplicado), como resguardo para la minimización de errores y sesgo:
 - a. *Extracción desde revisiones sistemáticas:* Se extrajeron los datos directamente desde las revisiones sistemáticas que reporten haber encontrado y analizado en los estudios primarios. Por ejemplo, desenlaces, riesgo de sesgo de los estudios primarios y datos necesarios para reconstruir un metanálisis. Estos datos se procesaron a través del programa RevMan.
 - b. *Se extrajo la misma información directamente desde los estudios primarios.*En caso de encontrarse discrepancias de los datos, estas fueron resueltas a través de un análisis de la situación y acuerdo entre a lo menos dos miembros del equipo del proyecto.
- 3- **Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos.** La evaluación del riesgo de sesgo se realizó en duplicado:

- a. Analizando las evaluaciones de riesgo de sesgo descritas por las revisiones sistemáticas.
- b. Evaluando directamente a través de una metodología estandarizada, validada y reproducible el riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido.

Los detalles de estas evaluaciones se consignaron en plantilla específica para ese propósito.

- 4- Metanálisis.** Cada vez que fuese factible se generó un metanálisis con la información extraída de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas. Éste se confeccionó a través de un procedimiento estándar y validado, utilizando el software RevMan.

- 5- Tabla resumen de evidencia (Summary of findings - SoF).** Se construyó una tabla de resumen con los principales resultados de la revisión de la evidencia para cada pregunta definida. Esta tabla se elaboró de acuerdo a los requerimientos del MINSAL, es decir, utilizando como base la metodología GRADE.
Se adjuntó un formato sugerido, basado en los últimos artículos del método GRADE y evaluación de experiencia de usuarios. El MINSAL tomó la decisión final de qué formato seleccionar.
Las tablas SoF fueron desarrolladas por el equipo de CEUC y cada una de ellas fue verificada por un investigador senior con vasta experiencia en el desarrollo de estos instrumentos. Todos los cálculos matemático-estadísticos serán realizados a través de los programas RevMan y GRADE.

- 6- Tabla GRADE a formato GDT GRADE pro.** Una vez terminadas las tablas de evidencia GRADE en el formato definido en el paso previo, se generará su equivalente en el software GDT GRADE pro, manteniendo todos los datos destacados por el solicitante.

FORMATO DE LA TABLA SOF

La tabla se desarrolló en español y con siguiente formato:

- Primera columna: Desenlaces.
- Segunda columna: Efecto relativo y su intervalo de confianza 95%, número de participantes y número de estudios.
- Tercera columna: Efecto absoluto esperado en el grupo SIN la intervención expresado como frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Cuarta columna: Efecto absoluto esperado en el grupo CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Quinta columna: Diferencia absoluta esperada entre el grupo SIN y CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos más su correspondiente intervalo de confianza 95%.
- Sexta columna: evaluación de la certeza de la evidencia siguiendo el método GRADE.
- Séptima columna: mensaje clave respecto del efecto de la intervención.

Si la certeza de la evidencia es distinta de ALTA, se incluyó una nota al pie de la tabla explicando claramente el criterio que se usó para disminuirla.

RESULTADOS

PREGUNTA 1 - ESPIROMETRÍA EN ASMA BRONQUIAL EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS

Pregunta solicitada: En niños menores de 15 años con sospecha de asma bronquial, ¿Se debe realizar estudio de función pulmonar (espirometría basal y post broncodilatador), en comparación a no realizar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Niños menores de 15 años con sospecha de asma bronquial.

INTERVENCIÓN

Estudio de función pulmonar (Espirometría basal y post broncodilatador).

COMPARACIÓN

No realizarla.

DESENLACE (OUTCOME)

Exacerbación clínicamente significativa (requiere corticoides), exacerbación que requiere consulta a urgencia u hospitalización, efectos adversos severos.

Resumen de la evidencia identificada

No se identificó evidencia directa o indirecta con la cual responder a esta pregunta, por lo que no fue posible elaborar una tabla de resumen de resultados. Se identificaron 2 artículos [1-2] que permiten obtener información relevante para el panel.

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	No encontrados

Análisis de estudios

Un Volumen Espiratorio forzado 1 (VEF1) disminuido probablemente predice las crisis obstructivas durante el año siguiente (**certeza moderada**)

Riesgo de crisis obstructiva durante el año siguiente:

VEF1 60-80%: OR 1.4 (1.2-1.6)

VEF1 menos de 60%: OR 2.2 (1.5-3.2)

En niños con VEF1 normal, un FEF 25-75 (Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada) disminuido podría identificar niños con riesgo de crisis obstructiva (**certeza baja**)

Riesgo de crisis obstructiva:

Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF 25-75) disminuido: OR 6.3 (1,9-33,4)

Estimador del efecto

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

No aplica

Referencias

1. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, Weiss ST. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jan;107(1):61-7.
2. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012 Aug;49(6):586-92.

PREGUNTA 2.- CORTICOIDES INHALADOS COMPARADO CON ANTILEUCOTRIENOS PARA ASMA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS

Pregunta solicitada: En niños asmáticos menores de 15 años, ¿Se debe realizar tratamiento de mantención con corticoides inhalados, en comparación a realizar tratamiento con antileucotrienos?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Asma en menores de 15.

INTERVENCIÓN

Corticoides inhalatorios.

COMPARACIÓN

Antileucotrienos (sin corticoides inhalatorios).

DESENLACE (OUTCOME)

Exacerbaciones clínicamente significativas, exacerbaciones que requieren hospitalización, efectos adversos severos.

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando antileucotrienos versus corticoides inhalatorios en asma, pero sólo 6 evaluando estudios en niños. En total, incluyeron 27 estudios primarios, todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados (ECA).

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	6 [1-6]
Estudios primarios	27 Ensayos clínicos aleatorizados [7-33]

Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

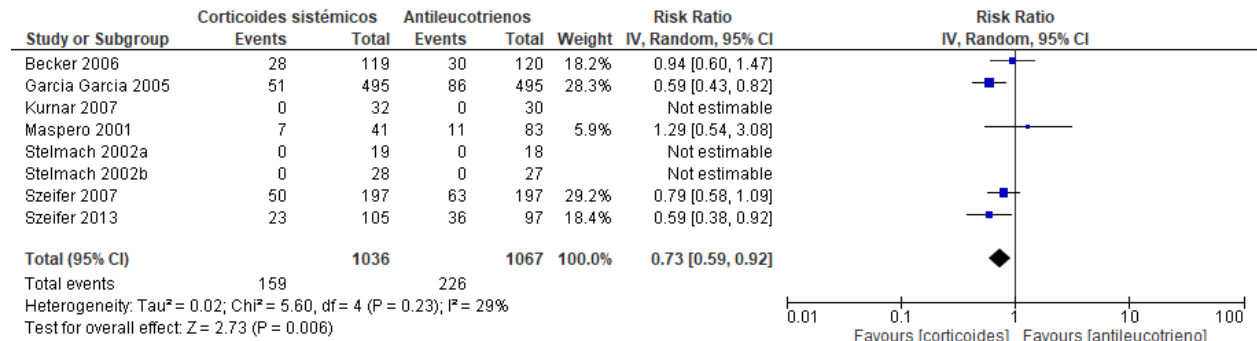
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle en: [Antileucotrienos versus corticoides inhalatorios para el tratamiento del asma en niños.](#)

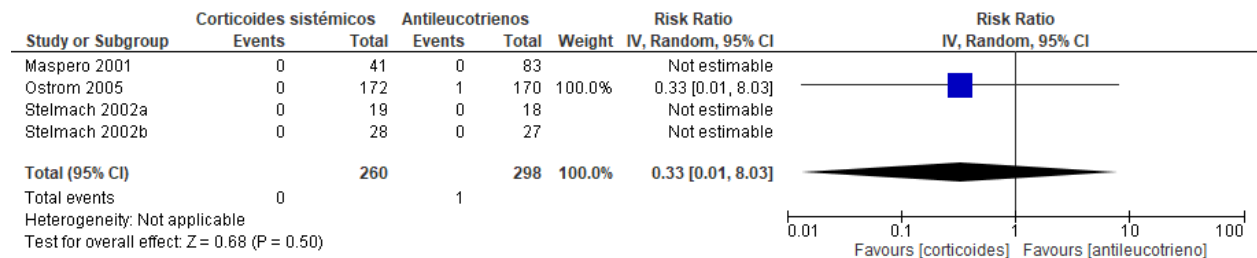
Ninguna de las revisiones identificadas incluye todos los estudios primarios relevantes, al analizar la revisión Cochrane, la más completa, esta excluyó 3 de los 5 estudios que no incluye dentro de la matriz [11,14,30]. No queda claro por qué excluyó uno de los estudios [7] y otro de los estudios fue publicado con posterioridad a la fecha de realización de la revisión Cochrane [28]. Por esta razón, se decidió rehacer el metanálisis con los estudios faltantes.

Metanálisis

Metanálisis para exacerbación que requiere corticoides sistémicos



Metanálisis para exacerbación que requiere hospitalización



Metanálisis para efectos adversos

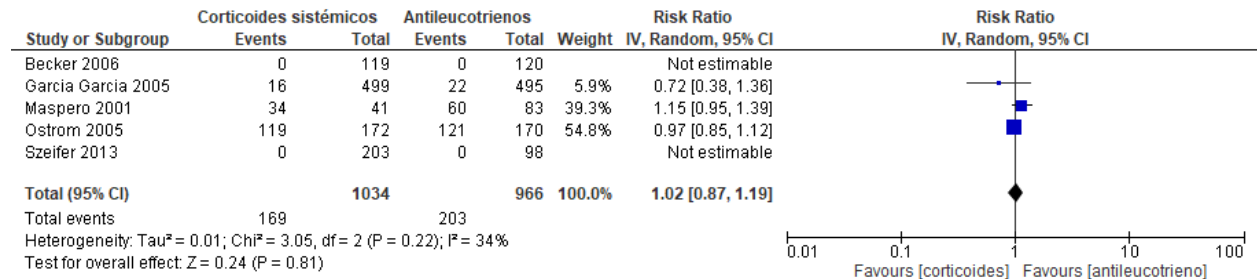


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ANTILEUCOTRIENOS COMPARADO CON CORTICOIDES INHALADOS PARA ASMA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS						
Pacientes	Asma en menores de 15 años					
Intervención	Corticoides inhalados					
Comparación	Antileucotrienos					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON antileucotrienos	CON Corticoides inhalados	Diferencia (IC 95%)		
Exacerbación importante para los pacientes (Evaluado con exacerbación que requiere corticoides sistémicos)	RR 0,73 (0,59 a 0,92) (8 estudios/2103 pacientes) [7, 10, 13, 14, 21, 24, 27, 28]	212 por 1000	155 por 1000	Diferencia: 57 pacientes menos por 1.000 (17 a 87 menos)	⊕⊕⊕ ¹ Moderada	Corticoides inhalados comparado con antileucotrienos probablemente disminuye la cantidad de exacerbaciones importantes para pacientes.
Exacerbación que requiere hospitalización	RR 0,33 (0,01 a 8,03) (4 estudios/2103 pacientes) [14, 18, 21, 24]	3 por 1000	1 por 1000	Diferencia: 2 pacientes menos por 1.000 (3 menos a 24 más)	⊕⊕⊕ ² Moderada	Corticoides inhalados comparado con antileucotrienos probablemente presenta poca o nula diferencia en cantidad de exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos
Efectos adversos	RR 1,02 (0,87 a 1,19) (5 estudios/2000 pacientes) [7, 10, 14, 18, 28]	210 por 1000	214 por 1000	Diferencia: 4 pacientes más por 1.000 (27 menos a 40 más)	⊕⊕○○ ^{1,3} Baja	Corticoides inhalados comparado con antileucotrienos podría presentar poca o nula diferencia en efectos adversos.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON Corticoides inhalados** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON antileucotrienos** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo de los estudios. No está claro si la secuencia de aleatorización fue bien realizada en Szeffler 2007, no se sabe si hubo ocultamiento de secuencia de aleatorización y no fue ciego. Stelmach 2002a y b tampoco queda claro sobre ocultamiento secuencia de aleatorización. A su vez, Maspero 2001 no fue ciego ni tampoco queda claro sobre la secuencia de aleatorización y ocultamiento de ésta. Szeffler 2013 no fue ciego.

² Si bien el intervalo de confianza alrededor del efecto relativo es amplio, el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto es bastante estrecho. Sin embargo, de todas maneras, se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión dado el bajo número de pacientes estudiados (muy probablemente por debajo del tamaño óptimo de la información)

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión por amplio intervalo de confianza.

Evaluación del riesgo de sesgo con herramienta Cochrane

Estudio	aleatorización	ocultamiento	ciegos	seguimiento	reporte selectivo	otros
Becker 2006	low	low	low	low	unclear	low
Szefler 2013	Low	unclear	high	low	low	low

Fecha de elaboración de la tabla: 02/09/2017

Referencias

1. 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 of Systematic Reviews. 2012;5(5):CD002314.
2. 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. Archives of disease in childhood. 2010;95(5):365-70.
3. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC, Cabana MD. Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(6).
4. Massingham K, Fox S, Smaldone A. Asthma Therapy in Pediatric Patients: A Systematic Review of Treatment With Montelukast Versus Inhaled Corticosteroids. Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners. 2013;28(1):51-62
5. 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?. Allergologia et immunopathologia. 2009;37(1):26-30.
6. Zhao Y, Han S, Shang J, Zhao X, Pu R, Shi L. Effectiveness of drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations and increase symptom-free days in asthmatic children: a network meta-analysis. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma. 2015;52(8):1-12.
7. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, Dass SB, Knorr BA, Pediatric Montelukast Linear Growth Study Group. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2006;96(6):800-7.
8. Caffey LF, Raissy, HH, Marshik P, Kelly HW. A Crossover Comparison of Fluticasone Propionate and Montelukast on Inflammatory Indices in Children with Asthma. Pediatric Asthma, Allergy & Immunology. 2005;18(3):123-130.
9. FPD40013.. A randomized, double-blind, double dummy, parallel group comparison of fluticasone propionate inhalation powder (50 mcg BID) via discus with oral montelukast (5 mg QD) chewable tablets in children 6-12 years of age with persistent asthma. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 2005

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. Karaman O, Sünneli L, Uzuner N, Islekel H, Turgut CS, Köse S, Tezcan D, Coker C, Erbayraktar Z. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergologia et immunopathologia*. 2004;32(1):21-7.
12. Kooi EM, Schokker S, Marike Boezen H, de Vries TW, Vaessen-Verberne AA, van der Molen T, Duiverman EJ. Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: Randomized controlled trial. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2008;21(5):798-804..
13. 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. *Journal of tropical pediatrics*. 2007;53(5):325-30.
14. Maspero J, Guerra F, Cuevas F, Gutierrez JP, Soto-Ramos M, Anderton S, Mechali D, Chan R, Pedersen S. Efficacy and tolerability of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in childhood asthma: A prospective, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Clinical therapeutics*. 2008;30(8):1492-504.
15. Maspero JF, Dueñas-Meza E, Volovitz B, Pinacho Daza C, Kosa L, Vrijens F, Leff JA. 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. *Current medical research and opinion*. 2001;17(2):96-104.
16. Merck Sharp & Dohme Corp.. Montelukast in Mild Asthmatic Children With Allergic Rhinitis (0476-367). clinicaltrials.gov. 2005
17. Ng DKK, Chan CH, Wu S, Chow PY, Wong LSW, Fu YM, Kwok KL. Oral Montelukast Versus Inhaled Budesonide in Children with Mild Persistent Asthma: A Pilot Study. *The Hong Kong Journal of Paediatrics*. 2007;12(1):3-10.
18. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza Rosenzweig JR, Crim C. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(2):213-20.
19. Peroni, D., Bodini, A., Miraglia Del Giudice, M., Loiacono, A., Baraldi, E., Boner, A. L., Piacentini, G.. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Allergy*. 2005;60(2):206-210.
20. Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Bloomberg GR, Covar RA, Guilbert TW, Heldt G, Larsen G, Mellon MH, Morgan WJ, Moss MH, Spahn JD, Taussig LM. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(1):64-72.
21. 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. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2002;32(2):264-9.

22. 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. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2007;20(6):691-700.
23. 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. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2005;18(5):374-80.
24. Stelmach I, Grzelewski T, Stelmach W, Majak P, Jerzyńska J, Górski P, Kuna P. [Effect of triamcinolone acetonide, montelukast, nedocromil sodium and formoterol on eosinophil blood counts, ECP serum levels and clinical progression of asthma in children]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2002;12(69):208-13.
25. Stelmach, Iwona, Majak, Pawel, Jerzynska, Joanna, Stelmach, Włodzimierz, Kuna, Piotr. Comparative effect of triamcinolone, nedocromil and montelukast on asthma control in children: A randomized pragmatic study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2004;15(4):359-364.
26. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(2):383-9.
27. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(5):1043-50.
28. Szeffler SJ, Carlsson LG, Uryniak T, Baker JW. Budesonide inhalation suspension versus montelukast in children aged 2 to 4 years with mild persistent asthma. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2013;1(1):58-64.
29. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, Zeiger RS, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(2):233-42.
30. Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, Matz J. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2001;31(6):845-54.
31. Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(1):45-52.
32. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, Hustad CM, Edelman JM. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *The American journal of medicine*. 2005;118(6):649-57.
33. Zielen S, Christmann M, Kloska M, Dogan-Yildiz G, Lieb A, Rosewich M, Schubert R, Rose MA, Schulze J. Predicting short term response to anti-inflammatory therapy in young children with asthma. *Current medical research and opinion*. 2010;26(2):483-92.

PREGUNTA 3.- ADICIÓN DE ANTILEUCOTRIENOS VERSUS BETA-2-AGONISTAS DE ACCIÓN PROLONGADA A LOS CORTICOIDES INHALATORIOS

Pregunta solicitada: En niños con asma no controlada menores de 15 años en tratamiento de mantención con corticoides inhalados en dosis moderada o alta, ¿Se debe agregar beta2 agonistas de acción prolongada, en comparación a agregar antileucotrienos?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con asma.

Asma en menores de 15 años.

Asma en menores de 15 años con tratamiento de mantención con corticoides inhalados.

INTERVENCIÓN

Beta 2 agonistas de acción prolongada.

COMPARACIÓN

Antileucotrienos.

DESENLACE (OUTCOME)

Exacerbaciones clínicamente significativas, exacerbaciones que requieren hospitalización, efectos adversos severos.

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando antileucotrienos versus beta2 agonistas en asma, pero sólo 2 evaluando estudios en niños [1,2]. En total, incluyeron 2 estudios primarios, todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados [3,4], y todos evaluando pacientes en mantención con corticoides inhalados.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	2 [1,2]
Estudios primarios	2 ensayos aleatorizados[3,4]

Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

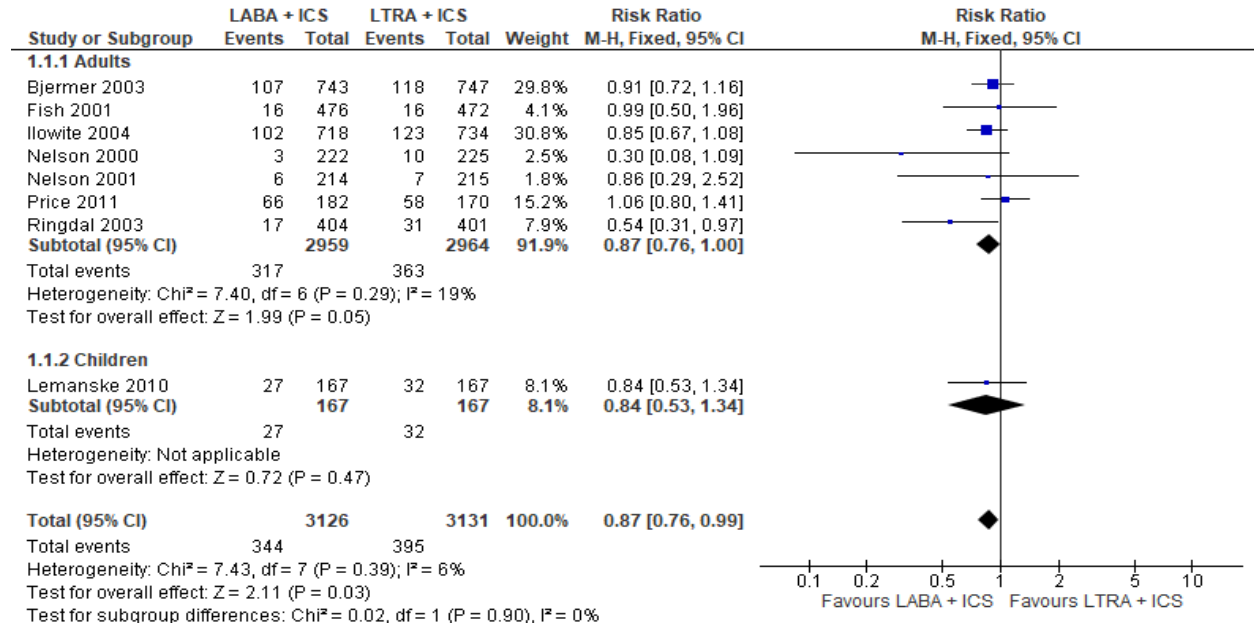
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle en: [Adición de antileucotrienos versus agonistas B2 de acción prolongada para el tratamiento del asma en niños](#). Considerando que una revisión sistemática identificada incluye todos los estudios primarios relevantes, se seleccionaron los estimadores del efecto reportados en ella para la elaboración de la tabla [2].

Dado que la evidencia en niños es sustantivamente menor, se realizó el ejercicio de incorporar la evidencia de adultos a la tabla, sin embargo, la certeza de la evidencia obtenida era similar (mayor

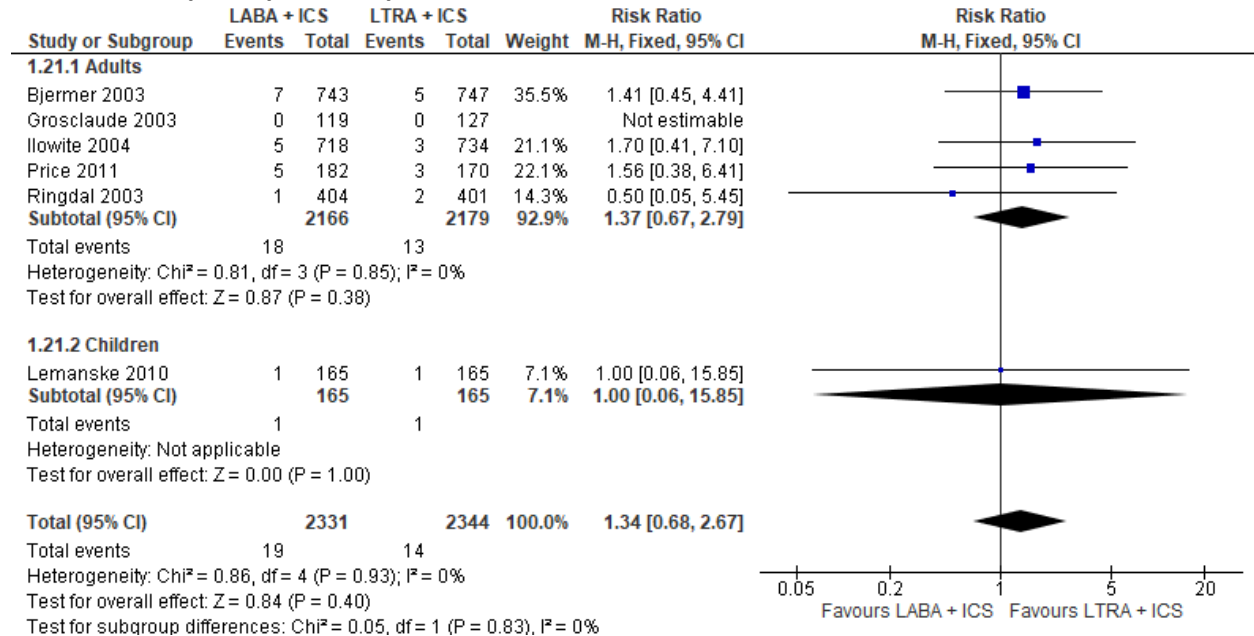
precisión, pero evidencia indirecta), por lo que se optó por la confección de la tabla con evidencia directa.

Metanálisis

Exacerbación que requiere corticoides sistémicos



Exacerbación que requiere hospitalización



Efectos adversos severos

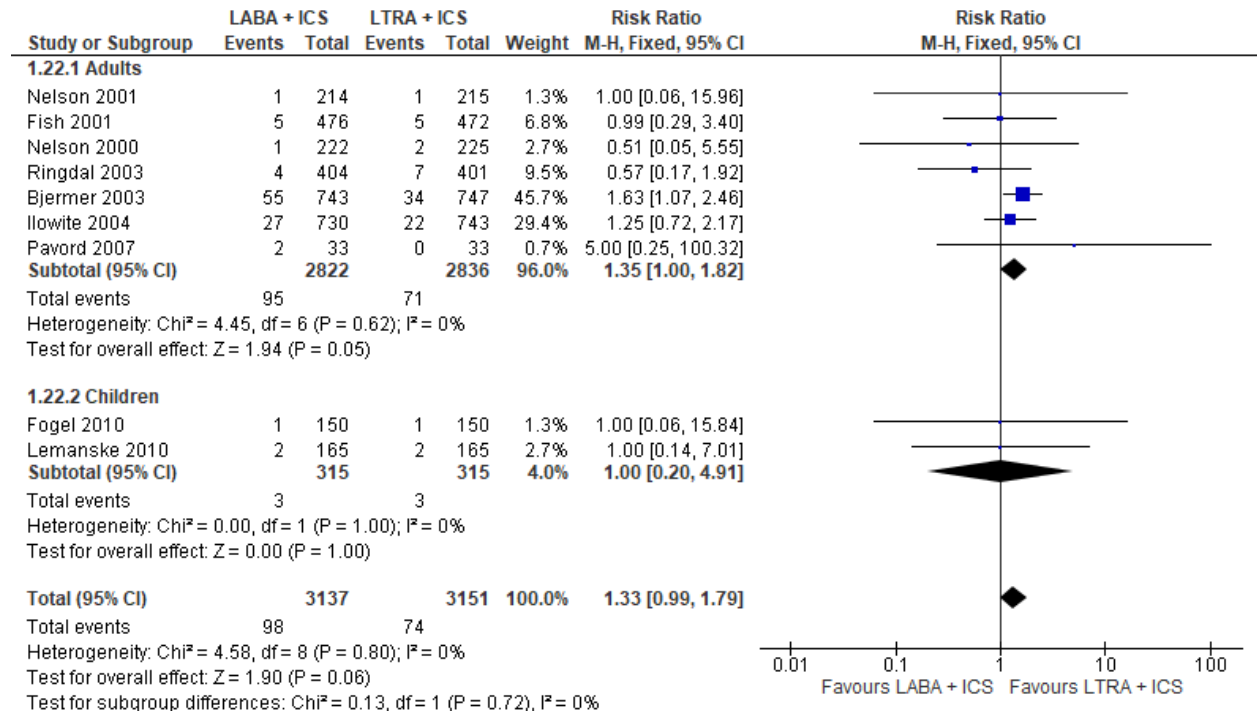


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ADICIÓN DE BETA-2-AGONISTAS DE ACCIÓN PROLONGADA VERSUS ANTILEUCOTRIENOS A LOS CORTICOIDES INHALATORIOS						
Pacientes	Asma en menores de 15 años con tratamiento de mantención con corticoides inhalados					
Intervención	Beta 2 agonistas de acción prolongada BAAP (o LABA en su versión en Inglés)					
Comparación	Antileucotrienos (ALTR)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON ALTR	CON BAAP	Diferencia (IC 95%)		
Número de fallas de tratamiento (1 o más episodios)	RR 0,84 (0,11 a 1,01) (1 estudio/ 330 pacientes) [3]	73 por 1000	24 por 1000	Diferencia: 49 pacientes menos por 1000 (65 menos a 90 menos)	⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja	No está claro si Beta 2 agonistas de acción larga comparado con antileucotrienos tiene efecto en las fallas de tratamiento.
Exacerbación que requiere hospitalización (1 o más episodios)	RR 1,00 (0,06 a 15,85) (1 estudio/ 330 pacientes) [3]	6 por 1000	6 por 1000	Diferencia: 0 pacientes más por 1000 (6 menos a 90 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja	No está claro si Beta 2 agonistas de acción larga comparado con antileucotrienos previene exacerbaciones que requieren hospitalización.
Cantidad de cursos de prednisona requeridas (1 o más episodios)	RR 0,70 (0,46 a 1,05) (1 estudio/ 330 pacientes) [3]	261 por 1000	182 por 1000	Diferencia: 78 pacientes menos por 1000 (141 menos a 13 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja	No está claro si Beta 2 agonistas de acción larga comparado con antileucotrienos tiene efecto en número de veces de requerimiento de cursos de prednisona

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

*Los riesgos **CON antileucotrienos** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON beta 2 agonistas de acción prolongada** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que las podrían ser diferentes a cada extremo del intervalo de confianza.

² Diseño observacional.

Fecha de elaboración de la tabla: 29 de Septiembre de 2017

Referencias

1. Zhao Y, Han S, Shang J, Zhao X, Pu R, Shi L. Effectiveness of drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations and increase symptom-free days in asthmatic children: a network meta-analysis. *J Asthma*. 2015 Oct;52(8):846-57. doi: 10.3109/02770903.2015.1014101. Epub 2015 Jun 10. PubMed PMID: 26061910.
2. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 24;(1):CD003137. doi: 10.1002/14651858.CD003137.pub5. Review. PubMed PMID: 24459050.
3. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Covar RA, Guilbert TW, Larsen G, Morgan WJ, Moss MH, Spahn JD, Taussig LM, Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart,

Lung, and Blood Institute. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *The New England journal of medicine*. 2010;362(11):975-85.

PREGUNTA 4 - OMALIZUMAB EN ASMA NO CONTROLADA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS

Pregunta solicitada: En niños con asma severa no controlada menores de 15 años en tratamiento de mantención con corticoides inhalados en dosis alta + beta2 agonistas de acción prolongada o antileucotrienos, ¿Se debe agregar terapia biológica (omalizumab/mepolizumab), en comparación a agregar corticoides orales de uso permanente?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Niños menores de 15 años con asma severa.

INTERVENCIÓN

Omalizumab.

COMPARACIÓN

Placebo (además del tratamiento máximo).

DESENLACE (OUTCOME)

Exacerbación clínicamente significativa (requiere corticoides), exacerbación que requiere consulta a urgencia u hospitalización, efectos adversos severos.

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando. Ver detalle de los estudios incluidos en plataforma Epistemónikos: [omalizumab para el tratamiento del asma](#). Una de las revisiones era Cochrane, publicada en 2014 [1], sin embargo no presentaba un análisis por separado de la población pediátrica. Se seleccionaron 5 revisiones sistemáticas [2-6], incluyendo en total 3 ensayos controlados aleatorizados en niños [7-9].

Ninguna de las revisiones, ni sus estudios incluidos evaluó la comparación solicitada (omalizumab vs corticoides orales), sino que omalizumab vs placebo.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	5 [2-6]
Estudios primarios	3 Ensayos clínicos aleatorizados [7-9]

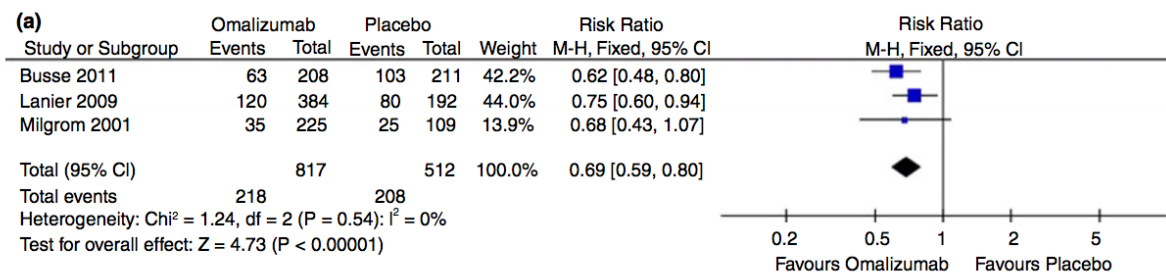
Ver [Link a la pregunta en L·OVE](#)

Estimador del efecto

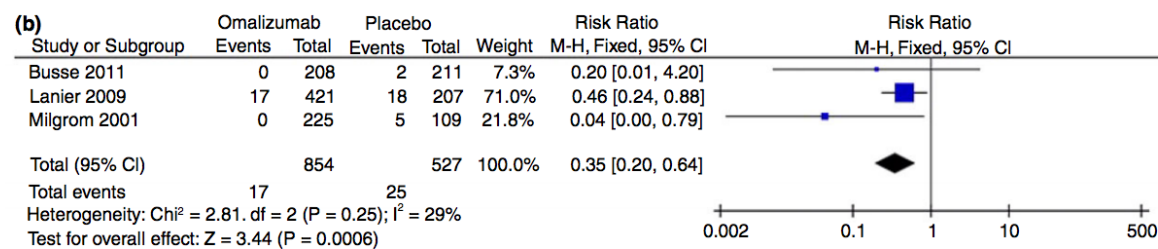
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle en: [Omalizumab para el tratamiento del asma en niños](#). Considerando que dos revisiones sistemáticas identificadas incluyeron todos los estudios primarios relevantes [2,6], se seleccionó aquella que presentaba la información relevante para la elaboración de la tabla [6].

Metanálisis

Exacerbaciones significativas



Exacerbaciones que requieren hospitalización



Efectos adversos

Table 4 Analysis of secondary outcomes (omalizumab vs. placebo)

Outcome	References	N	Omalizumab vs. placebo	Measure (95% CI)	p	I ² %
Asthma symptom score (stable phase)	(15, 16)	1,047	-0.57 vs. -0.45*	MD = 0.12 (0.04-0.20)	0.005	0
Final pulmonary function (FEV ₁ or PEF) (stable phase)	(14, 16)	680	7.95 vs. 7.80*†	SMD = 0.07 (0.08, 0.23)	0.36	0
Mean in morning PEF (L/m) (stable phase)	(14, 16)	859	304.1 vs. 302.3*	MD = 2.2 (8.4, 13.0)	0.67	0
Prematurely discontinued patients	(14-16)	1381	10.6% vs. 11.3%	RR = 0.84 (0.56, 1.25)	0.38	24
Withdrawals due to adverse events	(14-16)	1381	0.7% vs. 1.8%	RR = 0.52 (0.10, 2.64)	0.43	37
Any adverse event	(14-16)	1381	76.3% vs. 74.2%	RR = 1.02 (0.96, 1.09)	0.50	9
Serious adverse events	(14-16)	1381	5.2% vs. 5.6%	RR = 0.91 (0.58, 1.42)	0.57	0
Hypersensitivity reactions	(14-16)	1381	4.6% vs. 4.0%	RR = 1.23 (0.74, 2.06)	0.43	0
Urticaria	(14-16)	1381	2.4% vs. 1.9%	RR = 1.40 (0.32, 6.21)	0.66	48
Skin rash	(14-16)	1394	6.7% vs. 8.4%	RR = 0.81 (0.56, 1.19)	0.28	0
Injection site reactions	(14, 16)	753	20.7% vs. 15.0%	RR = 1.02 (0.76, 1.36)	0.92	0
Anaphylactic reactions	(12-14)	1381	0.58% vs. 1.04%	RR = 0.51 (0.09, 2.82)	0.44	24

FEV₁, forced expiratory volume in the first second; MD, mean difference; N, number of patients; PEF, peak expiratory flow; RR, relative risk; SMD, standard mean difference.

*Mean value.

†Expressed in standard deviation units.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

OMALIZUMAB PARA EL ASMA EN NIÑOS						
Pacientes	Niños menores de 15 años con asma (que requiere corticoides orales)					
Intervención	Omalizumab (adicionado al tratamiento máximo: corticoides inhalatorios + otro fármaco)					
Comparación	Placebo (adicionado al tratamiento máximo)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Omalizumab	CON Omalizumab	Diferencia (IC 95%)		
Exacerbación clínicamente significativa	RR 0,69 (0,59 a 0,80) (3 ensayos/ 1.329 pacientes) [7-9]	406 por 1000	280 por 1000	Diferencia: 126 pacientes menos por 1.000 (167 menos a 81 menos)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	Omalizumab probablemente disminuye las exacerbaciones clínicamente significativas.
Exacerbación que requiere hospitalización	RR 0,35 (0,20 a 0,64) (3 ensayos/ 1.381 pacientes) [7-9]	47 por 1000	17 por 1000	Diferencia: 30 pacientes menos por 1.000 (38 menos 17 menos)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	Omalizumab probablemente disminuye las exacerbaciones que requieren hospitalización.
Efectos adversos serios	RR 0,91 (0,58 a 1,42) (3 ensayos/ 1.381 pacientes) [7-9]	57 por 1000	52 por 1000	Diferencia: 5 pacientes menos por 1.000 (24 menos a 24 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Omalizumab probablemente no se asocia a efectos adversos serios.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

*Los riesgos SIN omalizumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON omalizumab (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo. 2/3 ensayos tienen riesgo no claro en la generación de la secuencia de aleatorización, todos tienen riesgo no claro en el ocultamiento de la secuencia y 2 tienen riesgo no claro en reporte selectivo de los desenlaces.

² La evidencia es indirecta dado que la definición de asma severa se basa en el requerimiento de corticoides (no orales) + un segundo fármaco + al menos dos exacerbaciones. La pregunta analizada considera el uso de corticoides orales. Sin embargo, no se disminuyó la certeza de la evidencia por este factor, ya que se consideró razonablemente similar el nivel de severidad de interés

Fecha de elaboración de la tabla: 30 de Septiembre 2017

Referencias

1. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;1(1):CD003559.
2. Corren J, Kavati A, Ortiz B, A Colby J, Ruiz K, A Maiese B, M Cadarette S, A Panettieri R. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. Allergy and asthma proceedings. 2017;38(4):250-263.
3. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, Cao C, Ying S, Chen Z, Li W, Wu B, Shen H. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports. 2015;5:8191

4. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, Clifton I, Paton J, Woolacott N, McKenna C. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2013;17(52):1-342.
5. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and Safety of Subcutaneous Omalizumab vs Placebo as Add-on Therapy to Corticosteroids for Children and Adults With Asthma: A Systematic Review. *Chest*. 2011;139(1):28-35.
6. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(6):551-6.
7. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108(2):E36.
8. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(6):1210-6.
9. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szeffler SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *The New England journal of medicine*. 2011;364(11):1005-15.

PREGUNTA 5 - MEPOLIZUMAB EN ASMA NO CONTROLADA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS

Pregunta solicitada: En niños con asma severa no controlada menores de 15 años en tratamiento de mantención con corticoides inhalados en dosis alta + beta2 agonistas de acción prolongada o antileucotrienos, ¿Se debe agregar mepolizumab, en comparación a agregar corticoides orales de uso permanente?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Niños menores de 15 años con asma severa

INTERVENCIÓN

Mepolizumab

COMPARACIÓN

Placebo (además del tratamiento máximo)

DESENLACE (OUTCOME)

Exacerbación clínicamente significativa (requiere corticoides), exacerbación que requiere consulta a urgencia u hospitalización, efectos adversos que llevan a discontinuación del tratamiento

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 7 revisiones sistemáticas evaluando mepolizumab para el tratamiento del asma [1-7], sin embargo, ninguna de ellas evaluó específicamente el efecto en niños. Si bien 4 de ellas explicitan que incluyeron estudios que incorporaran pacientes a partir de los 12 años [1-4], no se reporta un análisis del subgrupo correspondiente.

Con el fin de poder construir la tabla se decidió sintetizar la evidencia indirecta, proveniente de los estudios en adultos. Ninguna de las revisiones, ni sus estudios incluidos evaluó la comparación solicitada (mepolizumab vs corticoides orales), sino que mepolizumab vs placebo.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	7 [1-7]
Estudios primarios	2 Ensayos aleatorizados [8,9]

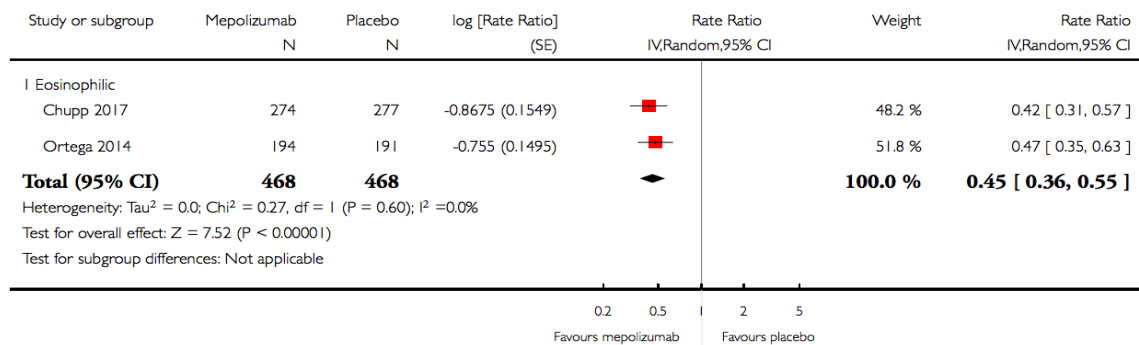
Ver [Link a la evidencia en L-OVE](#)

Estimador del efecto

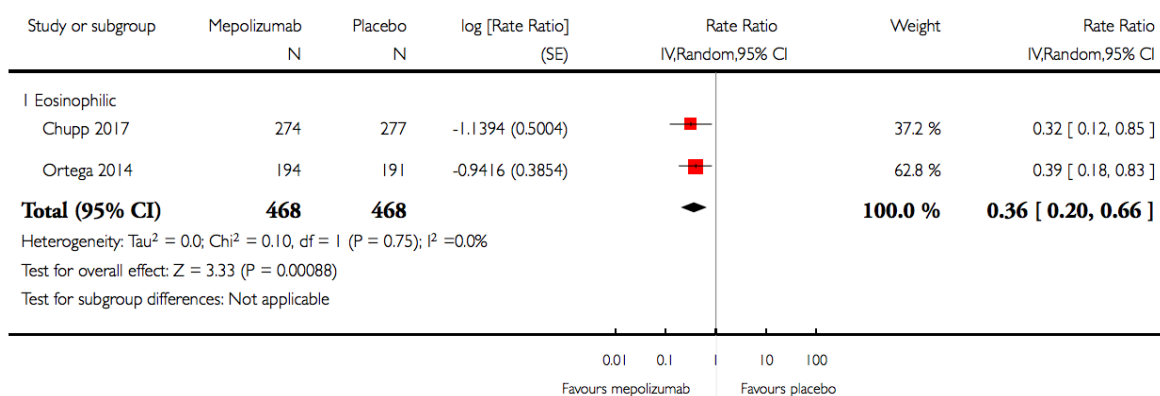
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle en: [Mepolizumab para el tratamiento del asma](#). Si bien a primera vista existen diferencias importantes entre las revisiones, en un análisis detallado se concluyó que la revisión Cochrane recientemente publicada [1] tiene tres características relevantes: Es la única que incluye el estudio MUSCA, no incluye ciertos artículos por razones explícitas e incluye todo el resto de los estudios relevantes. Por estas razones, se decidió utilizar los estimadores del efecto provistos por esta revisión para realizar la tabla.

Metanálisis

Metanálisis de exacerbaciones que requieren corticoides



Metanálisis de exacerbaciones que requieren consulta a urgencia u hospitalización



Metanálisis de eventos adversos que llevan a discontinuación del tratamiento

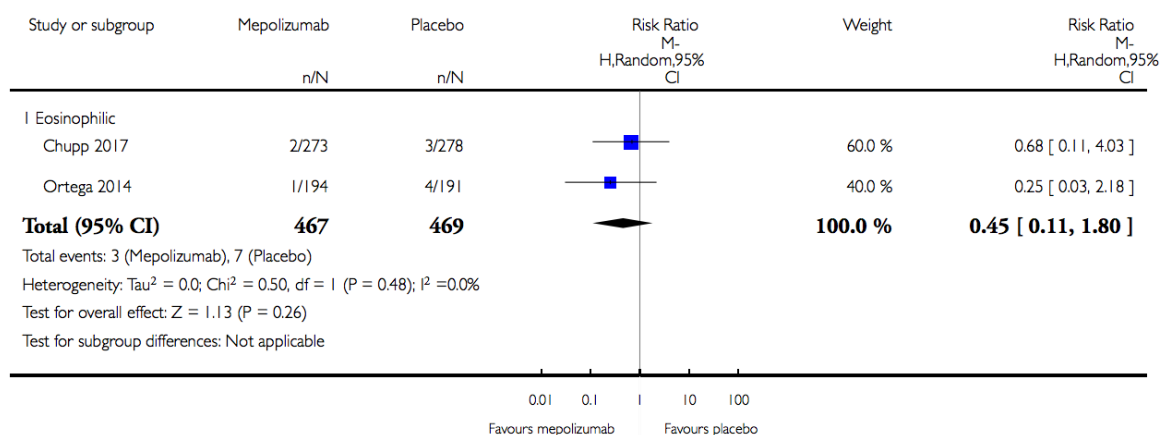


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

MEPOLIZUMAB EN ASMA SEVERA EN NIÑOS						
Pacientes	Niños menores de 15 años con asma eosinofílica severa (que requiere corticoides orales)					
Intervención	Mepolizumab (adicionado al tratamiento máximo: corticoides inhalatorios + otro fármaco)					
Comparación	Placebo (adicionado al tratamiento máximo)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Mepolizumab	CON Mepolizumab	Diferencia (IC 95%)		
Exacerbación clínicamente significativa (que requiere corticoides orales)	-- (2 ensayos / 936 pacientes) [8,9]	1,48 exacerbaciones por año	--	MD: 0,67 exacerbaciones menos (0,54 menos a 0,82 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Mepolizumab probablemente disminuye el número de exacerbaciones importantes para los pacientes en comparación a corticoides
Exacerbación que requiere consulta a urgencia u hospitalización	-- (2 ensayos/ 936 pacientes) [8,9]]	0,15 exacerbaciones por año	--	MD: 0,05 menos (0,03 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Mepolizumab probablemente no genera una reducción importante en el número de exacerbaciones que requieren consulta a urgencia u hospitalización en comparación a corticoides
Efectos adversos (que llevan a discontinuación del tratamiento)	RR 0,45 (0,11 a 1,80) (2 ensayos/ 936 pacientes) [8,9]	6 Por 1000	3 Por 1000	Diferencia: 3 pacientes menos por 1000 (6 menos a 5 más)	⊕⊕○○○ ^{1,2} Baja	Mepolizumab podría no asociarse a eventos adversos que requieran discontinuar el tratamiento, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de medias.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos SIN MEPOLIZUMAB están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON MEPOLIZUMAB (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** No es posible calcular el intervalo de confianza para la diferencia a partir de los datos reportados.

¹ La evidencia es indirecta por dos factores: 1- la definición de asma severa se basa en el requerimiento de corticoides (no orales) + un segundo fármaco + al menos dos exacerbaciones. La pregunta analizada considera el uso de corticoides orales. Sin embargo, no se disminuyó la certeza de la evidencia por este factor, ya que se consideró razonablemente similar el nivel de severidad de interés; 2 - los estudios analizan adultos mayoritariamente. Se disminuyó la certeza en un nivel por este factor.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el extremo del intervalo incluye una diferencia sin importancia desde el punto de vista clínico.

Fecha de elaboración de la tabla: 29 de Septiembre 2017

Referencias

1. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. PubMed PMID: 27959613. 2017;9:CD010834.
2. Nachev Z, Krishnan A, Mashtare T, Zhuang T, Mador MJ. Omalizumab versus Mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: A network meta-analysis. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2017;;1-12.
3. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(11):e0166833.
4. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Brightling CE, Bleecker ER, Haldar P, Pavord ID. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;139(4):1167-1175.e2.
5. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PloS one*. 2013;8(3):e59872.
6. Pavord I, Ortega H, Keene O, Mayer B, Yancey S. A meta-analysis of exacerbations requiring hospitalization from studies of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191:A4260.
7. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, Bourdin A. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: Global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2016;47(1):129-138.
8. MUSCA - Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2017;5(5):390-400.
9. MENSA - Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P, MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(13):1198-207