

RECOMENDACIÓN 2

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Guía de Práctica Clínica Asma Bronquial moderada y grave en personas menores de 15 años - 2017

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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Asma”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

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](#)

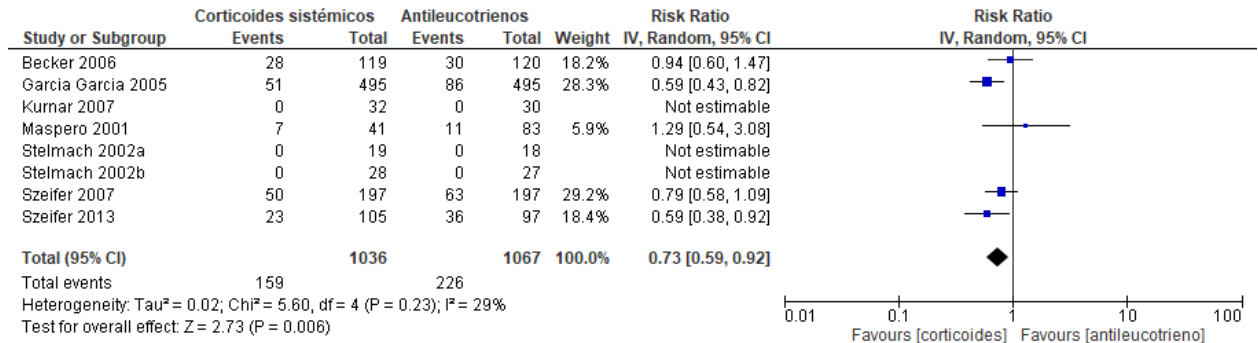
Estimador del efecto

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

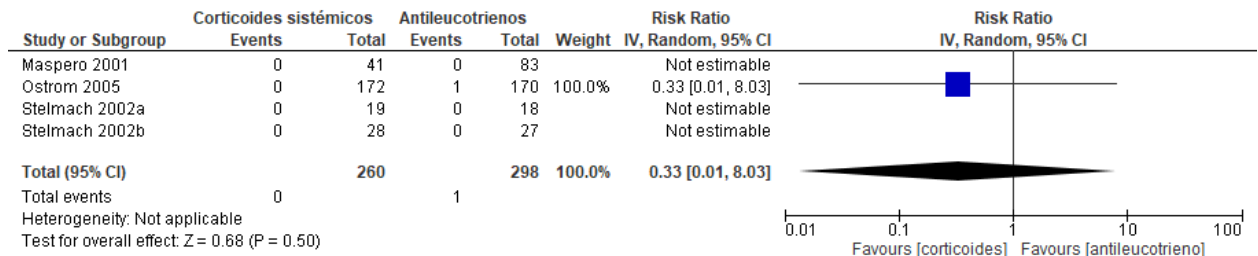
Ninguna de las revisiones identificadas incluye todos los estudios primarios relevantes, al analizar la revisión Cochrane, la más completa, esta excluyó 3 de los 5 estudios que no incluye dentro de la matriz [11,14,30]. No queda claro por qué excluyó uno de los estudios [7] y otro de los estudios fue 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

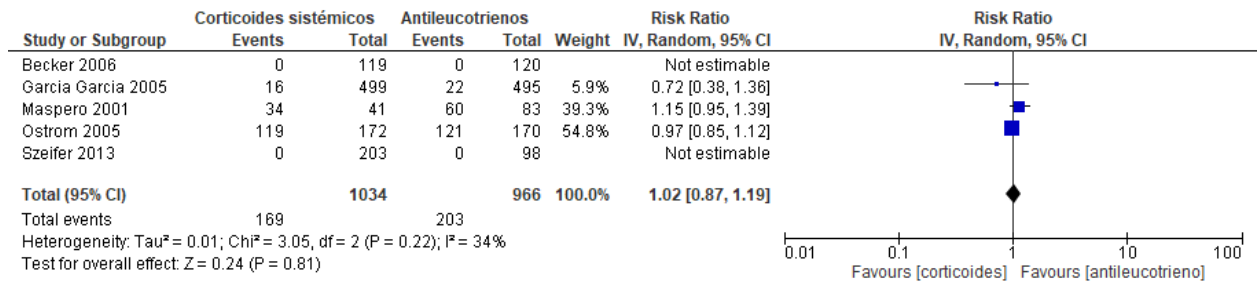


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

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 I, Iwona, Majak P, Pawel, Jerzynska J, Joanna, Stelmach W, Włodzimierz, Kuna P, 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.