

### RECOMENDACIÓN 3

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

### 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?

#### 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.

#### SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

##### 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](#)

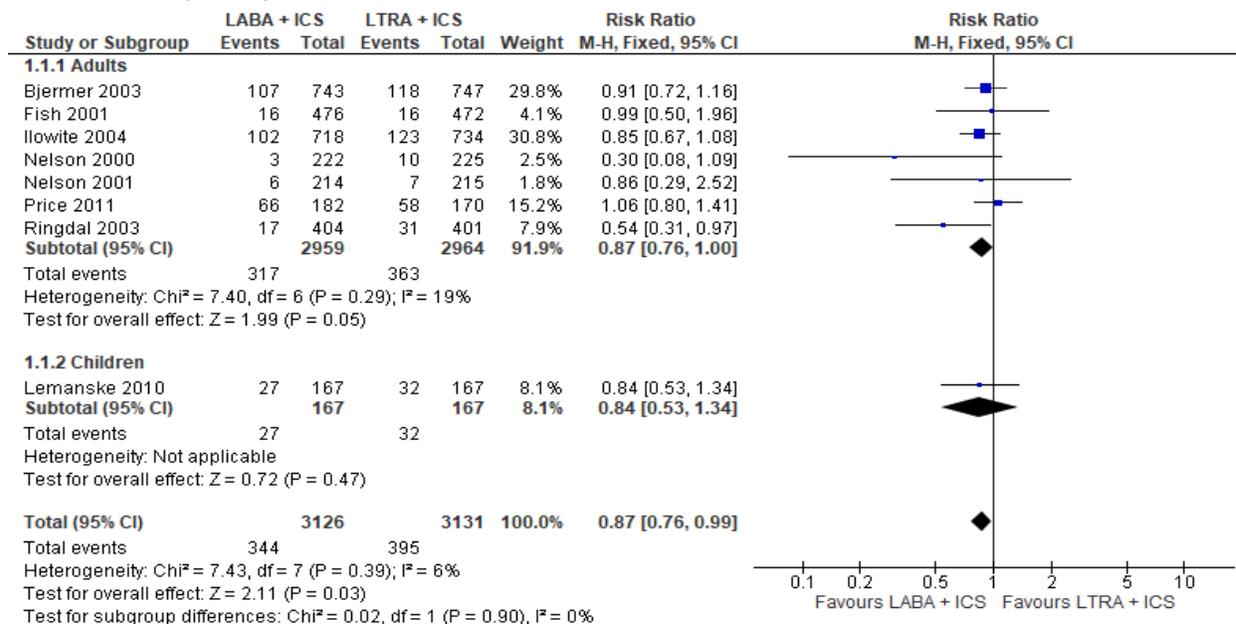
**Estimador del efecto**

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].

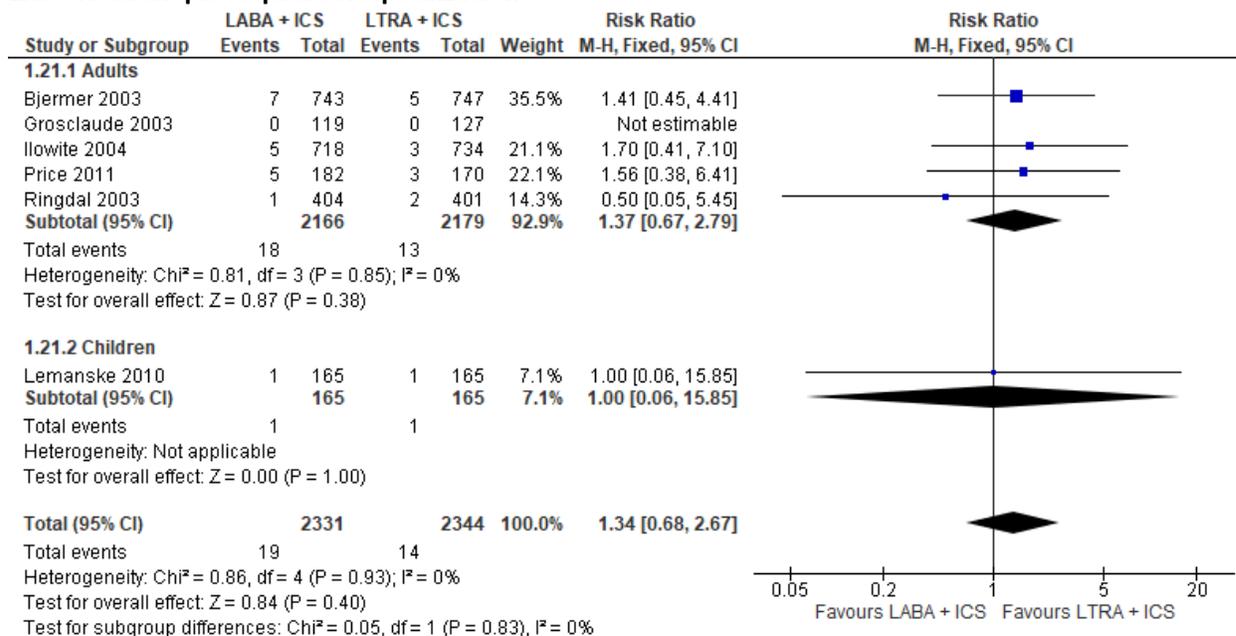
Dado que la evidencia en niños es sustantivamente menor, se realizó el ejercicio de incorporar la evidencia de adultos a la tabla, sin embargo, la certeza de la evidencia obtenida era similar (mayor precisión, pero evidencia indirecta), por lo que se optó por la confección de la tabla con evidencia directa.

## Metanálisis

### Exacerbación que requiere corticoides sistémicos



### Exacerbación que requiere hospitalización



## Efectos adversos severos

Study or Subgroup	LABA + ICS		LTRA + ICS		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
<b>1.22.1 Adults</b>						
Nelson 2001	1	214	1	215	1.3%	1.00 [0.06, 15.96]
Fish 2001	5	476	5	472	6.8%	0.99 [0.29, 3.40]
Nelson 2000	1	222	2	225	2.7%	0.51 [0.05, 5.55]
Ringdal 2003	4	404	7	401	9.5%	0.57 [0.17, 1.92]
Bjerner 2003	55	743	34	747	45.7%	1.63 [1.07, 2.46]
Ilowite 2004	27	730	22	743	29.4%	1.25 [0.72, 2.17]
Pavord 2007	2	33	0	33	0.7%	5.00 [0.25, 100.32]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>2822</b>		<b>2836</b>	<b>96.0%</b>	<b>1.35 [1.00, 1.82]</b>
Total events	95		71			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 4.45, df = 6 (P = 0.62); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05)						
<b>1.22.2 Children</b>						
Fogel 2010	1	150	1	150	1.3%	1.00 [0.06, 15.84]
Lemanske 2010	2	165	2	165	2.7%	1.00 [0.14, 7.01]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>315</b>		<b>315</b>	<b>4.0%</b>	<b>1.00 [0.20, 4.91]</b>
Total events	3		3			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)						
<b>Total (95% CI)</b>		<b>3137</b>		<b>3151</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.33 [0.99, 1.79]</b>
Total events	98		74			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 4.58, df = 8 (P = 0.80); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.90 (P = 0.06)						
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.13, df = 1 (P = 0.72), I <sup>2</sup> = 0%						

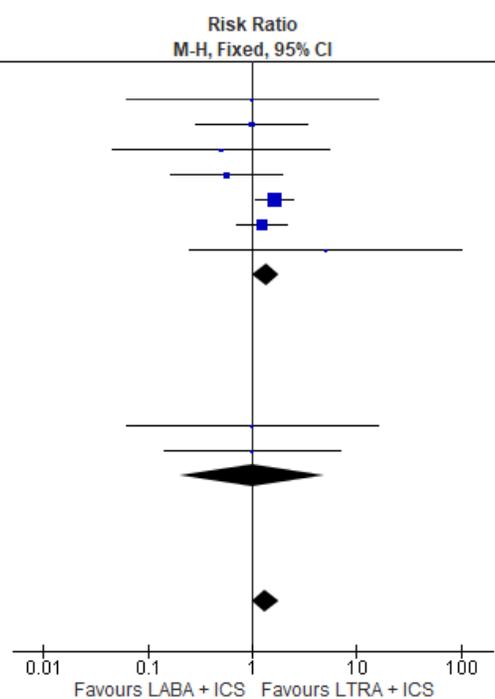


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ADICIÓN DE BETA-2-AGONISTAS DE ACCIÓN PROLONGADA VERSUS ANTILEUCOTRIENOS A LOS CORTICOIDES INHALATORIOS						
<b>Pacientes</b>	Asma en menores de 15 años con tratamiento de mantención con corticoides inhalados					
<b>Intervención</b>	Beta 2 agonistas de acción prolongada BAAP (o LABA en su versión en Inglés)					
<b>Comparación</b>	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)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> 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)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> 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)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> 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).

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

<sup>2</sup> 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.