GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA NACIONAL

Tratamiento del Asma Leve en Personas Adultas, 2022

Ministerio de Salud
Argentina

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA NACIONAL

Tratamiento del Asma Leve en Personas Adultas, 2022

AUTORIDADES

Presidente de la Nación
Dr. Alberto Ángel Fernández

Ministra de Salud de la Nación
Dra. Carla Vizzotti

Secretaria de Acceso a la Salud
Dra. Sandra Marcela Tirado

Subsecretario de Estrategias Sanitarias
Dr. Juan Manuel Castelli

Director Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles
Dr. Nicolas Ivan Haeberer

Secretario de Calidad en Salud
Dr. Alejandro Federico Collia

Subsecretaría de Calidad, Regulación y Fiscalización
Dr. Claudio Antonio Ortiz

Director Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria
Dra. María Teresita Ithurburu

Director de Mejoramiento de la Calidad y Seguridad del Paciente
Dr. Mariano Fernández Lerena

Elaboración de la Guía

Equipo elaborador
El equipo elaborador fue conformado por un grupo interdisciplinario de profesionales de la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles (DNAIENT) que incluyó tres perfiles profesionales: neumonología, metodología de la investigación y atención primaria, representando este último a los usuarios/as de la guía. En la coordinación metodológica participaron profesionales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria (DNCSSyRS).

Coordinación general
María Alejandra Alcuaz. Médica, Universidad de Buenos Aires (UBA). Especialista en Medicina Familiar, Ministerio de Salud de la Nación (MSN). Especialista en Gestión en Salud, Universidad Nacional de Lanús (UNLa). DNAIENT.

Coordinación metodológica
Giselle Balaciano. Licenciada en Nutrición. Magister en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales. DNCSSyRS.

Brunilda Casetta. Médica (UBA). Magister en Efectividad Clínica con orientación en Investigación y Gestión (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Maestría en Planificación y Evaluación de Políticas Públicas, Universidad Nacional de San Martín (UNSAM). Maestría en Educación Médica, Universidad Nacional de Tucumán e Instituto Universitario CEMIC (UNT-IUC). DNAIENT.

Clelia Chaves. Médica, Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Especialista en Pediatría y Terapia Intensiva Infantil. Maestranda en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales. DNCSSyRS.

Verónica Sanguine. Médica (UBA). Especialista en Tocoginecología. Maestranda en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales. DNCSSyRS.

Metodología de la investigación
Mariana Latorraca. Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Maestría en Salud Pública, Universidad Nacional de Rosario (UNR). Maestranda en Investigación clínica (IUHIBA). DNAIENT.

Cintia Berger. Médica (UBA). Especialista en Medicina Interna. Especialista en evaluación de Tecnologías Sanitarias (UBA). Curso de Medicina basada en la Evidencia y GRADE, Mc Master University – Ontario, Canada EBCP Workshop. DNAIENT.

Neumonología
Carina Calabrese. Médica (UBA). Especialista en Neumonología. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de la Salud (UNLa). DNAIENT.

Santiago C Arce. Médico (UBA). Especialista en Clínica Médica. Especialista en Neumonología. Especialista en Administración de Servicios de Salud (IUCS). Magíster en fisiología del ejercicio (Universidad de Barcelona).

Atención Primaria
Maria Florencia Bertarini. Médica Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Especialista en Medicina Familiar (MSN). Maestranda en informática en salud (IUHIBA). DNAIENT. María Alejandra Alcuaz, Cintia Berger, Brunilda Casetta y Mariana Latorraca.

Redacción
María Alejandra Alcuaz, Cintia Berger, Brunilda Casetta, Mariana Latorraca y Moral Mabel.

Panel Interdisciplinario de Consenso

Se convocó a las sociedades científicas, a las jurisdicciones provinciales, a otras dependencias del Ministerio de Salud de la Nación involucradas con la atención de personas con asma y a otros líderes de opinión a integrar un panel interdisciplinario de consenso para la elaboración de esta guía de práctica clínica (GPC).

De esta manera, se conformó un panel interdisciplinario de consenso con 26 miembros provenientes de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas, instituciones y regiones del país, constituido por representantes de: la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC), la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), la Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG), la Federación Argentina de Medicina General (FAMG), la Sociedad Argentina de Medicina (SAM), la Sociedad Argentina de Medicina Interna General (SAMIG), la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires (SMIBA), la Dirección Nacional de Abordaje por Curso de Vida del Ministerio de Salud de la Nacion y las provincias de Buenos Aires, Córdoba, Chaco, Chubut, La Rioja, Mendoza, San Luis, San Juan, Rio Negro, Tucumán, Santa Cruz, Santa Fé y la CABA (por orden alfabético):

Alfaro, María Ángeles. Médica (UNLP). Especialista en Medicina Sanitaria Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires Distrito I. Especialista en Sistema de Salud y Seguridad Social Universidad ISALUD. Diplomada en Gestión Pública Provincial con orientación en Administración-IPAP. Represen-

tante de la Dirección de Prevención de Enfermedades no Transmisibles del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Aymat, Ana C. Médica Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Especialista en Medicina Familiar y en Salud Social y Comunitaria. Maestranda en educación en Ciencias de la Salud. Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Norte "Santo Tomás de Aquino".

Benitez Camacho, Zulma N. Médica (UBA). Especialista en Medicina familiar, General y Comunitaria. Especialista en Sistema de Salud y Seguridad Social. Magister en Diabetes Mellitus. Representante de la Dirección Nacional de Abordaje por Curso de Vida. Ministerio de Salud de la Nación.

Buero, María M. Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar y General. Gestora de actividades médicas en proyectos humanitarios. Representante de la FAMFyG.

Cadamuro, Gonzalo Alberto. Médico Cirujano (UNC). Especializado en Neumonología. Médico Neumonólogo del Hospital Misericordia Nuevo Siglo y del Sanatorio Allende Cerro de la Ciudad de Córdoba Capital. Referente de la Dirección de Enfermedades Crónicas no Transmisibles del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba.

Castro, Mirta Miryan. Médico (UNT). Especializado en Neumonología. Jefe del Servicio de Neumonología Hospital Regional Río Gallegos. Referente provincial de Enfermedades Respiratorias Crónicas de la Provincia de Santa Cruz.

Esteinou, Rosario. Licenciada en Kinesiología y Fisioterapia. Especialista en Kinesiología cardio respiratoria. Representante del Programa de Enfermedades Crónicas no Transmisibles de la Provincia de Catamarca.

Estevan, Rosa Isabel. Médica especialista en Neumonología, ex referente de CABA. Docente de Neumonología. Experta convocada.

Fernández, Sabrina G. Médica (UCC). Especialista en Neumonología. Neumonóloga del Hospital Andrés Ísola de Puerto Madryn. Miembro de la Unidad de Neumonología del Hospital Zonal de Trelew. Miembro de la AAMR. Referente de la Provincia de Chubut.

Garcia, Gabriel. Especialista en Neumonología. Jefe de Servicio de Neumonología del Hospital Rodolfo Rossi, La Plata. Director del Departamento de Asma, Asociación Latinoamericana de Tórax.

Godoy, Graciela Alejandra. Médica Cirujana (UNNE). Especialista en Neumonología. Miembro de la AAMR. Coordinadora del Programa de Prevención y Control del Tabaquismo y EPOC, dependiente del Departamento de Enfermedades Crónicas No Transmisibles de la Provincia del Chaco. Referente provincial del Programa Nacional de Enfermedades Respiratorias Crónicas y del Programa Nacional de Control del Tabaco de la Provincia del Chaco.

Goin, Sebastián. Médico (UBA). Residente de Medicina General, Hospital General de Agudos "Dr. C. Argerich". Delegado de la Comisión Nacional de Residentes de Medicina General (CNR). Representante de la FAMG.

Gomez, Ana Rosa. Medica Cirujana (UNC). Especialista en Medicina Familiar (UNNE). Medicina Social y Comunitaria (UNLaR). Referente Provincial de Control de Tabaco y EPOC de la Provincia de La Rioja

Juárez, Gustavo Daniel. Médico Especialista en Medicina General. Docente de la Universidad Católica de Cuyo e Instructor de Medicina General. Referente de Enfermedades Respiratorias Crónicas y Tabaco de la Provincia de San Luis.

Mattarucco, Walter J. Médico Neumonólogo (UBA). Neumonólogo en CEPROSS y Hospital D.C. Masvernat, Concordia, Entre Ríos. Representante de la AAMR, Sección Inmunología y Enfermedades Obstructivas.

Menéndez, María de la Paz. Médica. Especializada en Clínica Médica. Residente de Neumonología, Hospital Alemán (CABA). Representante de la SAMIG.

Morán, Alfredo Rubén. Médico (UNC), especialista en Neumonología. Docente de la Universidad Nacional de Cuyo. Socio de la AAMR. Referente y jefe del Programa Provincial de Enfermedades Respiratorias Crónicas y Tuberculosis del Ministerio de Salud de la Provincia de Mendoza.

Neffen, Hugo E. Alergólogo e Inmunólogo Clínico. Universidad de Navarra, España. Director, Centro de Alergia, Inmunología y Enfermedades Respiratorias de Santa Fe, Argentina. GINA Advocate 2020-2023

Pereyra Morales, Helia del C. Médica (UNC). Especialista en Medicina General y Familiar. Referente provincial de los Programas Control del Tabaco y Enfermedades Respiratorias Crónicas de la Provincia de San Juan.

Pilheu, María Salomé. Médica Especialista en Medicina Interna y Neumonología. Fellow American College of Physicians. Representante de la SMIBA (ex-presidente).

Rucinsky, Sergio Iván. Médico especializado en Medicina General Familiar. Referente de Enfermedades Respiratorias Crónicas del Departamento de Enfermedades Crónicas No Transmisibles, Ministerio de Salud, Provincia de Río Negro.

Sívori, Martín. Doctor en Medicina. Director del Centro Universitario de Neumonología de la Facultad de Medicina, UBA "Dr. J. M. Ramos Mejía" y Jefe de la Unidad de Neumotisiología del Hospital Dr. J. M. Ramos Mejía (CABA).

Tarcic, Ariela. Médica (UNT). Neumonóloga Certificada. Miembro de la AAMR, ex coordinadora de la sección de Epidemiología y Tabaquismo de la misma. Referente del Programa Provincial de Lucha antitabáquica Dpto. de Enfermedades Crónicas y no Transmisibles PRIS-SIPROSA de la Provincia de Tucumán.

Tolosa, Marina. Médica (UNR). Especialista en Clínica Médica y Neumonología. Referente de los Programas de Enfermedades Respiratorias Crónicas y Tabaquismo y del Programa de Enfermedades Crónicas no Transmisibles de la Provincia de Santa Fe.

Yañez, Anahi. Especialista en Alergia e Inmunología Clínica, Director Médico del Centro de Investigaciones en Enfermedades Alérgicas y Respiratorias (INAER), Buenos Aires. Representante de la AAAeIC.

Zunino, Sergio Daniel. Médico clínico, especializado en Neumonología. Médico de planta del servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano Buenos Aires, secciones Neumonología y Medicina Domiciliaria. Director del Consejo de Medicina Respiratoria, director de ASTHMA RIGHT CARE Argentina. Co-coordinador de la Sección de Obstructivas de la AAMR. Buenos Aires, Argentina. Representante de la SAM.

Tanto los integrantes del panel como las entidades participantes dieron su aval al documento.

Revisión externa

Blanco Aparicio, Marina. Neumóloga en el Hospital Universitario A Coruña (España). Doctora en Medicina por la Universidad de A Coruña. Directora de la Unidad de Asma Grave de Alta Complejidad del Sº Neumología. Coordinadora del Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Nannini, Luis J. Neumonólogo del Hospital "E. Perón" de Granadero Baigorria, docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Miembro de la Colaboración Cochrane (airway group) desde 2002. Creador del primer centro de asma sin SABA a nivel mundial.

Plaza, Vicente. Doctor en Medicina. Especialista en Neumología. Director del Servicio de Neumología y Alergia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Profesor Agregat de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) y acreditado como Catedrático por la AQU. Director de la Cátedra INSPIRA (Institut Per a la Investigació Respiratòria Avançada) de la UAB. Presidente de Barcelona Respiratory Network (BRN). Coordinador del Comité Ejecutivo de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA); delegado español en la Global Initiative for Asthma (GINA) Assembly.

Videla Alejandro. Médico, Universidad Nacional de Cuyo. Especialista en clínica médica, Ministerio de Salud de la Nación (MSN) y neumonología (UBA). Candidato a Magister en Efectividad Clínica (UBA/IECS). Jefe del Servicio de Neumonología del Hospital Universitario Austral. Profesor adjunto de Atención Médica Primaria y Medicina Interna, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral.

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas y definiciones
Abreviaturas
Definiciones

Acerca de esta Guía
Breve descripción del proceso de desarrollo

Fundamentación
Alcances de la guía

Tabla de recomendaciones

Preguntas clínicas y marco de traspaso de la evidencia a las recomendaciones. Marco GRADE EtD

Anexos metodológicos

Anexo 1. Conflictos de intereses

Anexo 2. Preguntas clínicas, búsqueda bibliográfica y revisión crítica

Anexo 3. Perfiles de evidencia y tablas de resumen

Anexo 4. Resumen completo de la evidencia

Anexo 5. Valores y preferencias de las personas con asma

Anexo 6. Elaboración de las recomendaciones

Anexo 7. Revisión externa

Anexo 8. Estrategias de implementación, en el marco del modelo de atención de personas con enfermedades crónicas.

Bibliografía

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

ABREVIATURAS

ACQ-5	cuestionario de control del asma.
AQLQ	cuestionario de calidad de vida de pacientes con asma
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation.
AINE	antiinflamatorio no esteroideo
CI	corticoide inhalado.
DE	desvío estándar.
DEIS	Dirección de Estadística e Información de Salud
DM	diferencia de medias.
DNAIENT	Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles.
ECA	ensayo clínico aleatorizado.
ENT	Enfermedades No Transmisibles.
Ej	ejemplo/s.
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
EtD	Marco de traspaso de la evidencia a la recomendación (por su sigla en inglés Evidence to Decision).
FEV1	volumen espiratorio forzado en el primer segundo (medido en litros o mL).
GPC	Guía de Práctica Clínica.
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
HR	hazard ratio.
IC95%	intervalo de confianza del 95%.
L/s	litro/segundo.
LABA	agonistas β2 adrenérgicos de acción larga (se conserva la abreviatura en inglés por su uso generalizado long acting beta 2 adrenergic bronchodilators).
LABA/CI	asociación en un único inhalador de LABA Y CI.
MA	metaanálisis.
mcg	microgramos (la abreviatura µg se evita por posibles errores de comprensión).
mg	miligramo.
mL	mililitro.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence. United Kingdom.
OR	odds ratio.
PEF	pico flujo espiratorio.
PC	pregunta clínica.
PICO	Paciente/población, Intervención, Comparación, Outcome/desenlace.
R	recomendación/es.
RR	riesgo relativo.
RS-MA	revisión sistemática y metaanálisis.
SABA	agonistas β2 adrenérgicos de acción corta (se conserva la abreviatura en inglés por su uso generalizado short acting beta 2 adrenergic bronchodilators).
SAMA	broncodilatadores antimuscarínicos de acción corta (se conserva la abreviatura en inglés por su uso generalizado short-acting muscarinic antagonist).
SYGMA	Symbicort Given as Needed in Mild Asthma
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
SoF	Summary of Findings o tabla de resumen de evidencia.
TOI	tamaño óptimo de la información.
UTI	unidad de terapia intensiva.

DEFINICIONES

ASMA intermitente: se considera asma intermitente la presencia de síntomas 2 o menos veces al mes, sin despertares debidos al asma en el último mes, sin exacerbaciones severas en los últimos dos años ni otros factores de riesgo para sufrirlas y con función pulmonar normal en períodos libres de síntomas, en personas que inician tratamiento o utilizan solo terapia de rescate.

ASMA persistente leve: corresponde al asma bien controlado con escalón 2 del tratamiento. Para evaluar el control del asma debe considerarse tanto la presencia de síntomas como el riesgo futuro de exacerbaciones.

Adherencia: grado en el que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas con el equipo de salud.

Comorbilidad: enfermedad o condición asociada que puede modificar el tratamiento y/o influir en el pronóstico de la persona.

Corticoides inhalados (CI): ej, budesonide, fluticasona (propionato y furoato), mometasona, beclometasona.

Enfermedades no Transmisibles (ENT): se denominan así a un grupo de enfermedades de origen no infeccioso. Se hace referencia principalmente con este término a las enfermedades vasculares (cardíacas, cerebrales, renales), a la diabetes mellitus, cáncer, enfermedades renales y respiratorias crónicas. Todas estas comparten como factores de riesgo la alimentación inadecuada, la actividad física insuficiente, la exposición al tabaco y el consumo excesivo de alcohol.

Factores de riesgo de exacerbaciones: exacerbación severa en los últimos 2 años, antecedentes de asma casi fatal, uso de 3 o más inhaladores de SABA por año, tabaquismo, aumento de eosinófilos en sangre.

PROGRAMA REMEDIAR: programa del Ministerio de Salud de la Nación que brinda acceso y cobertura de medicamentos esenciales a través de su distribución directa a los centros de salud. https://www.argentina.gob.ar/salud/remediar

Recomendaciones primordiales *(motherhood statements)*: representan aspectos esenciales y estándares del proceso de atención, para los que no es necesario o no puede ser posible valorar la evidencia (ej. no es factible realizar un ensayo clínico para medir la necesidad de corregir las hipoglucemias porque implicaría dejar al grupo control sin recibir la intervención).

ACERCA DE ESTA GUÍA

La presente GPC se realizó mediante el mecanismo de adaptación de guías, que se enmarca en los estándares metodológicos del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica y del sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Se presenta como un documento matriz y de consulta a partir del cual podrán desarrollarse versiones abreviadas, otros aplicativos de implementación y materiales para pacientes. Este y todos los materiales derivados de la guía son de acceso y uso libre, citándolos adecuadamente, y están disponibles en la página web del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

Modo de citar la presente GPC: Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Tratamiento del Asma Leve en Personas Adultas, 2022. Argentina.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE DESARROLLO

Una vez conformado el equipo elaborador, el panel interdisciplinario de consenso y establecidos los alcances y objetivos, se elaboraron las preguntas clínicas, utilizando el esquema paciente/problema, intervención, comparación, outcome/resultado o desenlace (PICO). Las mismas fueron priorizadas mediante la aplicación de una matriz de criterios ponderados. El panel de consenso se conformó con representación de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas y regiones del país quienes firmaron una declaración para la valoración de potenciales conflictos de intereses.

La búsqueda exhaustiva de GPC, revisiones sistemáticas-metaanálisis y estudios individuales se realizó en forma independiente por dos profesionales con experticia en metodología. La calidad de las GPC identificadas fue ponderada por dos evaluadores para los veintitrés criterios del instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) seleccionándose aquellas con mayor rigor de elaboración y concordancia con las preguntas clínicas propuestas (grilla adolopment).

Se elaboraron síntesis de evidencias de los estudios seleccionados para cada pregunta clínica (PC) y tablas con los resúmenes de hallazgos, denominadas tablas SoF por su sigla en inglés summary of findings. Las recomendaciones se elaboraron como respuesta a las PC a partir de los perfiles de evidencia y tablas SoF conforme a un marco de Traspaso de la Evidencia a la Recomendación (del inglés "Evidence to Decision" -EtD-). En el marco implementado, cada recomendación fue evaluada en relación a la certeza de la evidencia que la sustenta; el balance entre los beneficios y los riesgos; la aceptación de los pacientes y el impacto en los recursos para así quedar conformada la fuerza y dirección de las mismas. El proceso se completó con la revisión externa, de la que participaron cuatro líderes de opinión con experticia temática y/o metodológica. Para ampliar, ver anexos metodológicos.

Figura 1: pasos del proceso de elaboración

FUNDAMENTACIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por acción de los fármacos o espontáneamente [1].

Para confirmar la presencia de asma es necesario documentar la limitación al flujo aéreo y la variabilidad de la función pulmonar. La espirometría permite valorar ambas, y la variabilidad se puede evaluar también con la medición del pico flujo espiratorio (PEF). La espirometría puede mostrar un patrón obstructivo con respuesta a la administración de broncodilatadores. Sin embargo, ni la falta de respuesta ni una espirometría normal descartan el diagnóstico de asma.

La evaluación del control del asma incluye valorar la presencia de síntomas y de factores de riesgo para sufrir una crisis. La terapia farmacológica es escalonada y admite reducción al escalón previo ante el control.

En Argentina, según datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), se registraron 19.244 egresos hospitalarios debidos al asma en 2018 y 344 muertes en 2020. El 40% de las muertes se produjeron antes de los 70 años y el 65% en personas de sexo femenino [2] [3] .

Acorde a la Primera Encuesta Nacional de Prevalencia de Asma en Adultos realizada en nuestro país entre 2014 y 2015, seis de cada 100 personas tuvieron alguna crisis de asma en los últimos 12 meses o empleaban al momento de ser encuestados medicación para el asma; mientras que 9 de cada 100 tiene o ha tenido alguna vez asma confirmado por un médico [4].

El Ministerio de Salud de la Nación desarrolló en 2015 el Protocolo de Orientación para el Diagnóstico y Manejo del Asma en Adultos, que requiere actualización ya que en los últimos años se han publicado nuevos estudios abordando distintos aspectos de esta enfermedad [1] [5].

El asma leve es su forma más frecuente y afecta a una proporción considerable de la población, por lo que genera el mayor número de consultas por la enfermedad y el impacto potencial de atenderla a tiempo sería más alto. Su manejo es resorte del primer nivel de atención y existen controversias respecto a su abordaje terapéutico. Por tal motivo, en el marco de las acciones que lleva adelante la DNAIENT para reducir la morbimortalidad asociada a las enfermedades no transmisibles y sus factores de riesgo, se desarrolla la presente GPC Nacional de Tratamiento del Asma Leve en Personas Adultas.

ALCANCES DE LA GUÍA

Propósito y objetivo general

El objetivo general de esta GPC es proveer al equipo de salud recomendaciones ® sobre el uso de medicación inhalada para el tratamiento del asma leve en la población de 18 o más años con el propósito de contribuir a disminuir la morbilidad y evitar la mortalidad por asma en esta subpoblación.

Los principales temas abordados son:

- Eficacia y seguridad de los distintos esquemas inhalados disponibles en el tratamiento del asma intermitente.
- Eficacia y seguridad de los distintos esquemas inhalados disponibles en el tratamiento del asma persistente leve.

Población usuaria de la guía

Esta guía está dirigida a integrantes de los equipos de salud de todos los niveles y subsectores del sistema, responsables de la atención del asma, particularmente quienes ejercen la medicina, enfermería, kinesiología, farmacia, promotores de salud; estudiantes de grado de todas las carreras vinculadas a la salud; proveedores, administradores y financiadores de servicios de salud; coordinadores de equipos de atención del asma y funcionarios de la salud pública.

Población beneficiaria

La guía se dirige a personas de 18 o más años de edad, con asma intermitente y persistente leve, en el marco de la atención ambulatoria.

Esta guía no incluirá los siguientes aspectos

- Asma en personas menores de 18 años.
- Manejo del asma en internación hospitalaria.
- Asma ocupacional.
- Asma inducida por antiinflamatorios no esteroides (AINE).
- Asma inducida por ejercicio.
- Asma moderado y severo.
- Manejo de la crisis asmática.
- Tratamiento farmacológico no inhalado.
- Asma en la persona embarazada.
- Opciones terapéuticas no disponibles en la actualidad en nuestro país.

Actualización

Esta guía será revisada dentro de los 5 años de su realización o cuando nuevas evidencias justifiquen adelantar dicho proceso, acorde a los estándares del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, en consonancia con los lineamientos del sistema GRADE.

TABLA DE RECOMENDACIONES

RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR/RECOMIENDA. *El beneficio es claramente superior a los riesgos y costos; se aplica a la mayoría de las personas; la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.*

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL/SUGIERE. *Se balancean con menor margen los riesgos y beneficios, o la evidencia no lo muestra con consistencia, o la mejor acción puede variar según circunstancias o valores de la persona o la sociedad; implica ayudar a las personas a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayoría de las personas querrían recibir la intervención, pero muchos podrían no aceptarla, o al instituir políticas plantear la discusión con la participación de todos los interesados.*

Los objetivos del tratamiento del asma incluyen:

- alcanzar y mantener el control del asma con la menor dosis de medicación posible,
- prevenir las exacerbaciones, la muerte y los daños asociados al tratamiento,
- minimizar la pérdida de función pulmonar.

El tratamiento del asma implica:

- promover la toma de decisiones compartidas,
- tener en cuenta los valores, preferencias y expectativas de la persona con asma y su entorno cercano,
- brindar educación para el automanejo que incluya:
- el uso correcto de inhaladores,
- el control de los factores de riesgo de exacerbaciones,
- la importancia de no fumar ni exponerse al humo ambiental de tabaco,
- brindar confianza sobre la seguridad de los tratamientos disponibles y
- remarcar la necesidad de consultar de manera precoz ante el aumento de la frecuencia y/o intensidad de los síntomas para realizar ajustes del tratamiento.
- mantener el esquema de vacunación al día,
- ofrecer un plan escrito de tratamiento,
- supervisar periódicamente la técnica de uso de inhaladores, identificar factores desencadenantes de síntomas/exacerbaciones y evaluar la adherencia al tratamiento en cada consulta,
- descartar la presencia de patologías que pueden agravar o simular asma, especialmente antes de intensificar.

CONDICIONAL A FAVOR Certeza global de la evidencia: MODERADA.	**Recomendación 1.** En personas adultas con asma intermitente se sugiere iniciar tratamiento con alguna de las siguientes opciones para alcanzar el control de los síntomas, teniendo en cuenta el balance entre beneficios y riesgos, preferencias de los pacientes, adherencia al tratamiento y costos: • uso exclusivo de SABA a demanda o alternativamente, • uso a demanda de SABA/CI o • uso a demanda de formoterol/CI o • CI de mantenimiento a dosis baja más uso a demanda de SABA.

COMENTARIO

Esta guía considera asma intermitente la presencia de síntomas hasta 2 veces al mes, sin despertares debidos al asma, sin exacerbaciones severas en los últimos dos años ni otros factores de riesgo para sufrirlas y con función pulmonar normal en períodos libres de síntomas, en personas que inician tratamiento o utilizan solo terapia de rescate.

CI: corticoides inhalados

SABA: agonistas β2 adrenérgicos de acción corta (ej: salbutamol).

SABA/CI: combinación de un agonista β2 adrenérgico de acción corta con un corticoide inhalado (ej: salbutamol/beclometasona)

formoterol/CI: combinación de formoterol con un corticoide inhalado

Ejemplos de dosis baja de CI (dosis diaria): budesonide 200 a 400 microgramos (mcg), fluticasona 100 a 250 mcg o mometasona 110 a 220 mcg.

Factores de riesgo de exacerbaciones: exacerbación severa en los últimos 2 años, antecedentes de asma casi fatal, uso de 3 o más inhaladores de SABA por año, tabaquismo, aumento de eosinófilos en sangre.

FUERTE A FAVOR RECOMENDACIÓN PRIMORDIAL.	**Recomendación 2.** En personas adultas con asma que inician tratamiento o utilizan solo SABA a demanda y presentan: • síntomas 3 o más veces por mes o • factores de riesgo de exacerbar se recomienda iniciar tratamiento con CI para alcanzar el control de los síntomas y prevenir exacerbaciones.

COMENTARIO

Factores de riesgo de exacerbaciones: exacerbación severa en los últimos 2 años, antecedentes de asma casi fatal, uso de 3 o más inhaladores de SABA por año, tabaquismo, aumento de eosinófilos en sangre.

Fundamentación: los corticoides inhalados constituyen la piedra angular de la farmacoterapia en el tratamiento del asma, desde que en 1970 se introdujo la beclometasona [6]. A partir de la década de 1980, el budesonide ha sido ampliamente utilizado en niños y adultos y, en general, se reconoce que tiene una relación beneficio/riesgo favorable. Esto se debe a la potente acción antiinflamatoria en la mucosa del aparato respiratorio, combinada con una disponibilidad sistémica limitada. Distintos estudios han demostrado mejoras significativas del budesonide inhalado en comparación con el placebo, con menor riesgo de exacerbaciones (riesgo relativo (RR) 0,17 intervalo de confianza del 95% (IC) 0,09 a 0,33) [7]. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de alta calidad informó reducción significativa en el requerimiento diario de prednisolona y en el número de pacientes que pudieron suspender completamente la prednisolona en el grupo tratado con budesonide en comparación con placebo [8]. Otros estudios han demostrado también mejoría sintomática [9] [10] En relación a la función pulmonar, una revisión sistemática y metaanálisis (RS-MA) de ECA (n=11.678) y estudios observacionales (n=3.720) con seguimiento mayor a 1 año estudió el beneficio de los corticoides, encontrando una modesta mejora del FEV1 en pacientes tratados en forma prolongada [11]. Finalmente, una cohorte que incluyó 30.569 personas, mostró que el uso regular de CI a dosis bajas se asocia con un menor riesgo de muerte por asma: la tasa de muerte por asma disminuyó en un 21% con cada inhalador adicional de corticoides utilizado en el año anterior (razón de tasa ajustada 0,79 IC95% 0,65 a 0,97). Por otro lado, la tasa de muerte por asma durante los primeros 3 meses después de la interrupción de los CI fue más alta que la tasa entre las personas que continuaron usándolos [12].

CONDICIONAL A FAVOR Certeza global de la evidencia: MODERADA	**Recomendación 3.** En personas adultas con asma que requieren iniciar tratamiento con CI se sugiere utilizar: • CI de mantenimiento a dosis bajas más uso a demanda de SABA, como opción preferencial; o alternativamente, • uso a demanda de formoterol/CI o • uso a demanda de SABA/CI teniendo en cuenta la frecuencia de síntomas, el balance entre beneficios y riesgos, preferencias de los pacientes, adherencia al tratamiento y costos.

FUERTE A FAVOR RECOMENDACIÓN PRIMORDIAL.	**Recomendación 4.** Se recomienda el seguimiento activo de personas con asma, para identificar de manera oportuna el uso excesivo de SABA o de otros esquemas a demanda y evaluar la necesidad de escalar el tratamiento.

FUNDAMENTACIÓN

El mal control del asma se asocia a un riesgo aumentado de exacerbaciones y asma fatal/casi fatal, siendo el uso excesivo de SABA un indicador de mal control (asma subtratado) en todos los escalones del tratamiento del asma, que debe alertar al equipo de salud para evaluar al paciente con el fin de considerar el ajuste del tratamiento [13]. El uso excesivo de SABA podría asociarse a mayor riesgo de exacerbaciones. Para 3 a 5 inhaladores por año: hazard ratio (HR) 1,26 IC95% 1,24 a 1,28; para 6 a 10 inhaladores por año: HR 1,44 IC95% 1,41 a 1,46 y para 11 o más inhaladores por año: HR 1,77 IC95% 1,72 a 1,83. Un mayor riesgo de asma fatal/casi fatal podría estar asociado a un patrón de sobreuso creciente comparado con sobreuso no creciente.

Evaluar periódicamente e identificar a quienes

- utilizan 3 o más inhaladores de SABA por año,
- aumentaron el requerimiento de rescates o
- requirieron alguna vez más de 8 inhalaciones diarias de SABA, SABA/CI o formoterol/CI

para alertar sobre los riesgos del sobreuso y evaluar ajustes del tratamiento. Ofrecer un plan escrito, reforzar la educación para el automanejo y realizar un seguimiento estrecho.

PREGUNTAS CLÍNICAS Y MARCO DE TRASPASO DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES. MARCO GRADE ETD

PC. 1ª. En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos dos o menos veces por semana, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia a demanda de SABA (ej: salbutamol) comparado con placebo?

Desenlaces: reducción de exacerbaciones asmáticas con requerimiento de internación en unidad de terapia intensiva (UTI), reducción de exacerbaciones severas, control de los síntomas, mejora de la función respiratoria, mejora en la calidad de vida, efectos adversos, mortalidad.

No se encontraron estudios que hayan evaluado SABA a demanda vs. placebo en esta población para los desenlaces clínicos seleccionados.

PC. 1b. En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos dos o menos veces por semana, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia a demanda de SABA/CI (ej: salbutamol/beclometasona) comparado con placebo?

Desenlaces: reducción de exacerbaciones asmáticas con requerimiento de internación en unidad de terapia intensiva (UTI), reducción de exacerbaciones severas, control de los síntomas, mejora de la función respiratoria, mejora en la calidad de vida, efectos adversos, mortalidad.

No se encontraron estudios que hayan evaluado SABA/CI a demanda vs. placebo en esta población para los desenlaces clínicos seleccionados.

PC. 1c. En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos dos o menos veces por semana, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia combinada a demanda SABA/CI (ej: salbutamol/ beclometasona) comparado con terapia a demanda con SABA (ej: salbutamol)?

Desenlaces: reducción de exacerbaciones asmáticas con requerimiento de internación en unidad de terapia intensiva (UTI), reducción de exacerbaciones severas, control de los síntomas, mejora de la función respiratoria, mejora en la calidad de vida, efectos adversos, mortalidad.

Resumen de los hallazgos:

No se encontraron estudios que evalúen la intervención (SABA/CI a demanda vs SABA a demanda) en esta subpoblación de personas con asma leve con síntomas 2 o menos veces por mes. Se presenta la evidencia indirecta hallada de un único ECA que evaluó la intervención en población con asma con síntomas 3 o más veces por semana.

La combinación de terapia a demanda salbutamol/beclometasona comparado con salbutamol a demanda en personas con asma que no reciben CI y presentan síntomas 2 o menos veces por semana:

- **podría ser similar en el control de los síntomas diurnos y nocturnos:** similar efecto en el puntaje de síntomas diurno y nocturno, respecto de los valores basales de cada rama: diurno -0,2 y nocturno +0,07 (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).
- **podría reducir el número de exacerbaciones severas** pero la evidencia es muy incierta (-8,1% menos; IC95% 8,5 menos a 1,9 menos) y **podría reducir el porcentaje de pacientes con exacerbaciones severas pero la evidencia es muy incierta** (3 % menos; IC95% 3,4 menos a 3,3 más) (muy baja certeza por riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta).
- **podría mejorar ligeramente la función pulmonar.** FEV1 mayor (130 mL), PEF matutino mayor (9,47 L/min; IC95% 0,83 a 18,11). La variabilidad en el PEF no mostró diferencias significativas (0,03%) (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).
- **podría tener un perfil de seguridad similar**. Efectos adversos serios: 1 en la rama terapia combinada a demanda (hemoptisis de causa no aclarada) y 0 en la rama SABA a demanda (baja certeza por imprecisión).

Certeza global de la evidencia: Baja.

El panel acordó por amplia mayoría (93%) con la valoración de la evidencia presentada por el equipo elaborador.

Balance entre los beneficios y los riesgos: gran parte del panel consideró que el uso a demanda de SABA/CI comparado con SABA a demanda presentaría un balance similar o neutro entre los beneficios y riesgos especialmente para quienes presenten síntomas muy infrecuentes. Asimismo, señaló que, aunque la certeza de la evidencia es baja o muy baja (de acuerdo al desenlace), el uso de un CI asociado a SABA, podría reducir exacerbaciones especialmente en pacientes con mayor riesgo de desarrollarlas. A su vez destacó, que el uso de 3 o más inhaladores de SABA por año (que representaría un uso promedio mayor a dos dosis semanales de SABA), aumentaría el riesgo de exacerbaciones y, el uso de 12 o más, podría aumentar el riesgo de muerte.

Aceptabilidad: el panel consideró en su mayoría que ambos tratamientos probablemente tengan una aceptación similar por parte de la población según sus vivencias, experiencia previa con uno u otro tratamiento y el alivio que experimentan en cada caso, o verse influida por la sugerencia del equipo de salud. A su vez señaló, que los costos y el miedo a los corticoides podrían influir en la aceptabilidad, aunque los estudios de preferencias mostraron que más personas podrían preferir la combinación. También destacó la importancia de brindar educación y aplicar el modelo de toma de decisiones compartida.

Uso de recursos y costos: el panel opinó en forma variada. Más de la mitad consideró que el uso de SABA/CI comparado con uso de SABA produciría un incremento moderado a bajo en los costos. Entre sus argumentos expresaron, que no se cuenta con evidencia de eficacia en calidad de vida y reducción de mortalidad, siendo muy baja para reducción de exacerbaciones en esta población. Aunque algunos señalaron que podría haber un incremento de costos al inicio que se vería compensado por el ahorro de costos del tratamiento de las exacerbaciones que podría evitar.

Implementabilidad: gran parte del panel consideró que la combinación SABA/CI, podría ser factible de implementar, pero requeriría invertir en su provisión y podría implicar un mayor gasto de bolsillo para las personas con asma.

Conclusiones del panel:

El panel consideró que el uso a demanda de SABA/CI comparado con SABA a demanda, presentaría un balance similar entre los beneficios y los riesgos especialmente para quienes presenten síntomas muy infrecuentes, aunque quienes presenten mayor riesgo de exacerbar podrían beneficiarse del uso de la combinación y que ambas opciones podrían ser aceptables. Respecto de los costos consideró que la combinación aumentaría ligeramente los costos respecto al uso de SABA, pudiendo implementarse si se invirtiera en su provisión.

PC 1d. En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos dos o menos veces por semana, ¿Cuál es la efectividad del uso a demanda de formoterol/CI vs. uso a demanda de SABA?

Desenlaces: reducción de exacerbaciones asmáticas con requerimiento de internación en unidad de terapia intensiva (UTI), reducción de exacerbaciones severas, control de los síntomas, mejora de la función respiratoria, mejora en la calidad de vida, efectos adversos, mortalidad.

Resumen de los hallazgos:

No se encontraron estudios que evalúen la efectividad del uso a demanda de formoterol/CI vs. uso a demanda de SABA exclusivamente en esta subpoblación de pacientes. Se presenta a continuación, la evidencia indirecta proveniente principalmente de población con asma con síntomas 3 o más veces por semana.

En personas con asma que no reciben CI y presentan síntomas 2 o menos veces por semana, el tratamiento con formoterol/CI a demanda comparado con SABA a demanda:

- **podría reducir las exacerbaciones severas:** RR 0,41 IC95% 0,32 a 0,52 (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta. La mayor parte de los participantes presentaba asma de mayor severidad por lo que el tamaño del efecto podría ser sustancialmente menor),

- **sería similar en el control de los síntomas:** Puntuación del cuestionario ACQ-5 (cuestionario de control del asma): diferencia de medias (DM) -0,154 IC95% -0,203 a -0,105* (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta),
- **no presentaría cambios clínicamente significativos del FEV_1**:** DM 53,8 ml IC95% 29,1 a 78,5 (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta),
- **no se reportaron muertes** en ninguna de las dos ramas (moderada certeza por riesgo de sesgo).

Certeza global de la evidencia: baja.

* Diferencia clínicamente significativa del ACQ-5: igual o mayor a 0,5.

** Cambio mínimo significativo del FEV_1 = 150 mL. Según criterio ATS/ERS todo cambio < 150 mL se considera error del método. [14].

El panel destacó el trabajo del equipo elaborador y acordó por amplia mayoría (93%) con la valoración de la evidencia realizada.

Balance entre los beneficios y los riesgos: la mitad del panel valoró que el balance beneficio/riesgo sería similar o neutro entre ambas opciones y la otra mitad que no lo sería, inclinándose algunos a favor de la combinación y otros en favor de SABA, argumentando en ambos casos sobre los mismos aspectos: control de los síntomas, exacerbaciones, riesgo de sesgo, evidencia indirecta, escaso tiempo de seguimiento. También mencionaron los beneficios potenciales de los CI por ser el asma una enfermedad inflamatoria, la baja percepción de los síntomas de muchas personas con asma, que el tamaño del efecto en reducción de exacerbaciones estaría sobredimensionado por provenir la evidencia de población con asma persistente, que la población con asma intermitente es muy heterogénea y que el punto de corte de frecuencia de síntomas para definir quienes pertenecen a esa categoría resulta algo arbitrario en un continuum de la misma enfermedad, que la combinación formoterol/CI tendría un mejor balance especialmente en quienes presentan mayor frecuencia se síntomas y mayor riesgo de exacerbar.

Aceptabilidad: gran parte del panel entendió que ambas opciones serían aceptables y podrían verse influenciadas por el consejo médico. Entre sus argumentos expresaron que la mayoría busca rápido control de la disnea, que en algunos casos preferirían dispositivos con contadores de dosis, fáciles de usar y en otros preferirían evitar los corticoides. En este sentido destacaron la importancia de brindar información y aplicar un modelo de toma de decisiones compartida.

Uso de recursos y costos: la gran mayoría reconoció un moderado a gran incremento de los costos para la combinación formoterol/CI respecto a SABA, remarcando que SABA está disponible en el sistema público, aunque se refirieron algunas experiencias provinciales de adquisición de la combinación de modo sustentable para el sistema de salud local.

Implementabilidad: la mitad del panel opinó que ambas opciones serían implementables si se garantiza su provisión y los restantes no valoraron como factible la implementación de la combinación para la población con síntomas intermitentes dos o menos veces por semana, dadas las barreras de acceso que aún existen para personas con asma de mayor severidad.

Conclusiones del panel:

La mitad del panel consideró que el uso a demanda de formoterol/CI tendría un balance similar o neutro entre los beneficios y los riesgos comparado con el uso exclusivo de SABA a demanda y el resto que sería diferente, inclinándose algunos por la combinación y otros por SABA, destacando que los mayores beneficios del uso de la combinación los obtendrían quienes presenten mayor riesgo de exacerbar. A su vez consideró que ambas opciones serían aceptables, pudiendo algunos preferir dispositivos con contadores de dosis y otros evitar los CI, destacando la importancia de brindar educación y favorecer la toma de decisiones compartida. En relación a los costos, consideró que el uso a demanda de formoterol/CI podría generar un incremento moderado a alto y que la inequidad de acceso sería la principal barrera para implementar este esquema.

PC. 1e. En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos dos o menos veces por semana, ¿cuál es la eficacia del uso de CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA vs. uso exclusivo de SABA a demanda?

Desenlaces: reducción de exacerbaciones asmáticas con requerimiento de internación en unidad de terapia intensiva (UTI), reducción de exacerbaciones severas, control de los síntomas, mejora de la función respiratoria, mejora en la calidad de vida, efectos adversos, mortalidad.

Resumen de los hallazgos:

No se encontraron estudios que evalúen esta comparación exclusivamente en población con síntomas hasta 2 o menos veces por semana. Se presenta a continuación, la evidencia indirecta proveniente principalmente de población con asma con síntomas 3 o más veces por semana.

En personas con asma que no reciben CI y presentan síntomas 2 o menos veces por semana, el tratamiento con CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA comparado con el uso exclusivo de SABA a demanda:

- **podría reducir las exacerbaciones severas:** RR 0,46 IC95% 0,37 a 0,58 (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).
- **sería similar en el control de los síntomas:** puntuación del cuestionario ACQ-5 DM -0,20 IC95% -0,37 a -0,03* (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).
- **no presentaría cambios clínicamente significativos del FEV_1**:** DM 0,08 L IC95% -0,08 a +0,24 (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).

Certeza global de la evidencia: Baja.

* Diferencia clínicamente significativa del ACQ-5: igual o mayor a 0,5.

** Cambio mínimo significativo del FEV1 = 150 mL. Según criterio ATS/RS todo cambio < 150 mL se considera error del método. [14]

El panel acordó por amplia mayoría (93%) con la valoración de la evidencia realizada por el equipo elaborador.

Balance entre los beneficios y los riesgos: La mayor parte del panel consideró que el balance sería similar o neutro entre ambas opciones. Entre los argumentos se mencionaron: control de los síntomas, exacerbaciones, la no inferioridad de la intervención vs. SABA a demanda, tanto los potenciales beneficios como los efectos adversos bucales de los CI, el carácter indirecto de la evidencia y el riesgo de sesgo, la mala adherencia de esta subpoblación a las terapias de mantenimiento, el buen perfil de seguridad de ambas opciones, el punto de corte para definir asma intermitente.

Aceptabilidad: el panel en gran parte consideró que ambas opciones tendrían similar aceptación, aunque en algunos casos, por tratarse de síntomas aislados, podrían preferir el uso exclusivo de SABA a demanda. A su vez manifestó que las preferencias se verían principalmente influenciadas por su experiencia previa y el consejo del equipo de salud, y que en muchos casos preferirían continuar con un tratamiento conocido, sobre todo si obtuvieron resultados similares con ambos, destacando la importancia de brindar educación y aplicar un modelo de toma de decisiones compartida.

Uso de recursos y costos: la mayoría del panel consideró que la terapia de mantenimiento tendría un moderado a bajo incremento de los costos respecto del uso exclusivo de SABA a demanda y que ambas opciones se encuentran disponibles en el botiquín del Programa REMEDIAR.

Implementabilidad: el panel en su mayoría consideró que ambas opciones serían factibles de implementar y la mayoría de los y las profesionales de la salud cuentan con entrenamiento y sienten confianza con el uso de ambos esquemas. Destacó la importancia de brindar educación ya que la adherencia al tratamiento es clave para una implementación efectiva.

Conclusiones del panel:

El panel en su mayoría consideró que los CI de mantenimiento más el uso a demanda de SABA comparado con el uso exclusivo de SABA a demanda presentarían un balance similar entre los beneficios y los riesgos, especialmente en quienes tengan menor frecuencia de síntomas y bajo riesgo de exacerbaciones, que ambas opciones serían aceptadas por la población, el esquema de mantenimiento podría generar moderado a bajo incremento de costos, pero ambas opciones serían factibles de implementar por encontrarse ampliamente disponibles.

A partir de estos marcos de traspaso (PC 1 c, 1d y 1e), el panel alcanzó consenso en fijar como punto de corte de síntomas diurnos "hasta 2 veces por mes" para considerar asma intermitente y recomendar para esta subpoblación condicional a favor de iniciar tratamiento (escalón 1) con:

- uso a demanda de SABA

o alternativamente

- uso a demanda de SABA/CI o
- uso a demanda de formoterol/CI o
- CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA

PC. 2a. En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 o más veces por semana, ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso exclusivo de SABA/CI a demanda vs. CI de mantenimiento más uso a demanda de SABA?

Desenlaces: reducción de exacerbaciones asmáticas con requerimiento de internación en unidad de terapia intensiva (UTI), reducción de exacerbaciones severas, control de los síntomas, mejora de la función respiratoria, mejora en la calidad de vida, efectos adversos, mortalidad.

Resumen de los hallazgos:

En personas con asma que no reciben CI y presentan síntomas tres o más veces por semana, el uso a demanda de la combinación CI/SABA (beclometasona + salbutamol) en comparación con beclometasona de mantenimiento + uso a demanda de SABA:

- **probablemente controle ligeramente menos los síntomas diurnos y nocturnos:** diurno 0,25 IC95% 0,21 a 0,29; nocturno 0,18 IC95% 0,14 a 0,22 (moderada certeza por riesgo de sesgo debido a pérdida de pacientes) *.
- **podría reducir ligeramente el número de exacerbaciones severas:** 3,4% menos IC95% 3,8% menos a 2,8% más (baja certeza por riesgo de sesgo (pérdida de pacientes) * e imprecisión.
- **probablemente no presente diferencias clínicamente significativas en el FEV_1**:** 90 LI IC95% 80 a 100 mL (moderada certeza por riesgo de sesgo debido a pérdida de pacientes) *.

Se reportaron únicamente 2 efectos adversos serios: hemoptisis de causa no aclarada en un paciente de la rama combinada a demanda, e infarto agudo de miocardio en un paciente del grupo de beclometasona mantenimiento. No se reportaron cambios en la frecuencia cardiaca ni en la presión arterial en ningún grupo.

*Pérdida de pacientes del 15,6%.

Certeza global de la evidencia: Baja.

** Cambio mínimo significativo del FEV1 = 150 mL. Según criterio ATS/RS todo cambio < 150 mL se considera error del método. [14].

El 100% del panel acordó con el análisis de la evidencia presentada por el equipo elaborador.

Balance entre los beneficios y los riesgos: gran parte del panel consideró que en esta subpoblación con síntomas tres o más veces por semana el tratamiento de mantenimiento con CI más uso a demanda de SABA presentaría un mejor balance entre los beneficios y los riesgos que el uso a demanda de la combinación SABA/CI. Entre sus argumentos expresó, que estos pacientes requieren usar un CI en forma regular, que el esquema de mantenimiento aportaría un mejor control del asma, pero quienes presenten baja adherencia a la terapia de mantenimiento podrían beneficiarse de usar un rescate que contenga CI. No obstante, señaló que los potenciales beneficios en reducción de exacerbaciones del uso a demanda de la combinación provienen de un único estudio con riesgo de sesgo e imprecisión para ese desenlace.

Aceptabilidad: gran parte del panel consideró que ambos tratamientos probablemente serían aceptables por parte de la población, pero podría depender de la respuesta clínica que uno u otro tratamiento les aporte y destacó que el grado de aceptación depende en gran medida de la educación que reciba la persona y su grupo familiar para incrementar la adherencia especialmente en el caso de adoptar la estrategia de CI en forma regular más SABA.

Uso de recursos y costos: el panel opinó de modo variado. Un porcentaje algo mayoritario consideró que el costo de la combinación es bajo y el impacto en los costos comparado con el esquema de mantenimiento sería bajo o podría inclinarse hacia la reducción, mientras que otros opinaron que podría acarrear un aumento moderado, con impacto en el gasto de bolsillo, teniendo en cuenta que el sistema de salud pública cubre solamente los dos dispositivos por separado.

Factibilidad de implementación: el panel en su mayoría consideró que el uso a demanda de la combinación SABA/CI comparado con el esquema de mantenimiento, sería factible de implementar, aunque actualmente no se encuentra disponible en el botiquín del Programa REMEDIAR y su implementación requeriría mejorar la equidad de acceso y capacitación al equipo de salud para que adopte esta alternativa.

Conclusiones del panel:

El panel consideró que en personas con asma con síntomas tres o más veces por semana la terapia con CI de mantenimiento más uso a demanda de SABA presentaría un mejor balance entre los beneficios y los riesgos para la mayoría de las personas, aunque algunas, particularmente aquellas con baja adherencia al inhalador de mantenimiento, podrían beneficiarse con el uso a demanda de la combinación, que ambas opciones serían aceptables, pero la combinación no se encuentra disponible en el botiquín del Programa REMEDIAR y su implementación requeriría facilitar el acceso y capacitar al equipo de salud.

PC. 2b. En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos tres o más veces por semana, ¿cuál es la eficacia y seguridad del uso a demanda de formoterol/CI vs. CI de mantenimiento más uso a demanda de SABA?

Desenlaces: reducción de exacerbaciones asmáticas con requerimiento de internación en unidad de terapia intensiva (UTI), reducción de exacerbaciones severas, control de los síntomas, mejora de la función respiratoria, mejora en la calidad de vida, efectos adversos, mortalidad.

Resumen de los hallazgos:

En personas con asma que no reciben CI y presentan síntomas 3 o más veces por semana, el uso a demanda de formoterol/CI comparado con CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA:

- **presentan valores promedio similares de control de los síntomas en el ACQ-5** (DM 0,13 IC95% 0,09 a 0,16) **aunque menos personas alcanzan una diferencia clínicamente significativa respecto al basal con el esquema de formoterol/CI a demanda** (RR 0,89 IC95% 0,85 a 0,95)* (alta certeza).
- **podría reducir ligeramente las exacerbaciones severas.** (RR 0,88; (IC95% 0,77 a 1,01) (baja certeza por riesgo de sesgo e imprecisión).
- **no presenta diferencias clínicamente significativas en la mejora del FEV1****: SYGMA 1 DM -54 mL, SYGMA 2 DM -32,6 mL) (alta certeza).
- **probablemente sea similar en relación a los efectos adversos totales y severos.** (RR 0,98; IC95% 0,93 a 1,02) (moderada certeza por riesgo de sesgo).
- **no presentan diferencias significativas para la calidad de vida:** cuestionario de calidad de vida en personas con asma (AQLQ) 0,34 vs 0,43 (cambio clínicamente significativo de 0,5 o más) (alta certeza).

Certeza global de la evidencia: Baja.

* Diferencia clínicamente significativa del ACQ-5: igual o mayor a 0,5.

** Cambio mínimo significativo del FEV1 = 150 mL. Según criterio ATS/RS todo cambio < 150 mL se considera error del método. [14]

El 89% del panel acordó con el análisis de la evidencia presentada por el equipo elaborador.

Balance entre los beneficios y los riesgos: gran parte del panel consideró que ambas opciones presentan un balance similar entre los beneficios y los riesgos, aunque algunos miembros mencionaron que las personas con este nivel de asma requieren CI en forma reglada.

Aceptabilidad: el panel mayoritariamente manifestó que ambas opciones serían aceptables, que las preferencias probablemente dependan de sus experiencias previas y se verían influenciadas por el consejo del equipo de salud, destacando la importancia de brindar educación a las personas con asma.

Uso de recursos y costos: gran parte del panel consideró que el uso a demanda de formoterol/CI tendría un impacto moderado a alto en los costos sin un beneficio claro en reducción de exacerbaciones, no se encuentra disponible en el botiquín del programa REMEDIAR y acarrearía un aumento considerable en gasto de bolsillo.

Implementabilidad: gran parte del panel consideró que la combinación formoterol/CI sería factible de implementar sin grandes transformaciones del sistema, es de alto costo comparado con otras opciones inhaladas, existe inequidad de acceso y requeriría capacitar al equipo de salud para adoptarlo como una opción terapéutica.

Conclusiones del panel:

El panel consideró que en personas con asma persistente leve el uso a demanda de formoterol/CI y el uso de CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA tendrían un balance similar entre los beneficios y los riesgos, que ambas opciones serían aceptables por las personas, destacando la importancia de brindar educación por parte del equipo de salud. En relación a los costos consideró que la combinación formoterol/CI tendría impacto moderado a alto, que no se encuentra disponible en el botiquín del Programa REMEDIAR y su implementación requeriría facilitar el acceso y capacitar al equipo de salud.

A partir de estos marcos de traspaso el panel debatió acerca de los puntos de corte de síntomas para considerar inicio de tratamiento con CI y la consecuente definición de asma persistente leve y alcanzó consenso en:

- recomendar fuerte a favor de prescribir CI en personas con asma que inicien tratamiento o utilicen exclusivamente SABA y presenten síntomas tres o más veces por mes o factores de riesgo de exacerbaciones (escalón 2 del tratamiento).
- recomendar condicional a favor del esquema de mantenimiento con CI a dosis bajas más uso a demanda de SABA como opción preferencial en quienes requieran iniciar tratamiento con CI y el uso exclusivo a demanda de formoterol/CI o SABA/CI como opciones alternativas.
- recomendar fuerte a favor del seguimiento activo de personas con asma, para identificar de manera oportuna el uso excesivo de SABA o de otros esquemas a demanda y evaluar la necesidad de escalar el tratamiento
- definir asma persistente leve como aquel que se encuentra bien controlado con escalón 2 del tratamiento. Destacó que para evaluar el control del asma es necesario considerar tanto la presencia de síntomas como el riesgo futuro de exacerbaciones.

ANEXOS METODOLÓGICOS

ANEXO 1. CONFLICTOS DE INTERESES

El Panel Interdisciplinario de Consenso tiene como función principal, priorizar las PC a ser respondidas por la guía, ponderar los desenlaces de salud y valorar las intervenciones a evaluar según los criterios del sistema GRADE, para formular recomendaciones y establecer su fuerza y dirección. Dadas sus funciones, completan la declaración de conflicto de intereses.

En cambio, quienes se detallan como que participaron en alguna etapa del proceso de elaboración no tuvieron poder de decisión por lo que no se les exigieron sus declaraciones.

Un conflicto de interés existe cuando el juicio profesional referente a un interés primario (tal como bienestar de pacientes o la validez de los resultados de la investigación) puede ser influenciado por un interés secundario (tal como aumento financiero o rivalidad personal).

Existe un conflicto de interés cuando quien declara (o alguien con quien mantiene una relación personal cercana) o la institución en la cual trabaja, posee algún interés financiero o de otra naturaleza que podría influenciar su opinión.

Cuando se decide participar en la elaboración de una GPC, se asume la responsabilidad de revelar todas las relaciones personales y económicas que puedan influir en las recomendaciones de ésta.

Cada uno de los integrantes del panel señaló explícitamente si existen o no vínculos que puedan ser interpretados como potenciales conflictos a través de un cuestionario específico a tal fin con validez de declaración jurada.

En el cuestionario se valoraron para los últimos dos años:

1. Si ha aceptado de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente por los resultados de las recomendaciones de la GPC: reembolso por concurrir a algún simposio o evento científico relacionado con el tema de la guía; honorarios para dictar una conferencia o charla relacionada con el tema de la guía; honorarios para la educación dentro de la organización relacionado con el tema de la guía; fondos/beca/subsidio para realizar alguna investigación relacionada con el tema de la guía; honorarios por consultoría o asesoramiento relacionado con el tema de la guía.
2. Si ha firmado contrato con alguna organización que pueda verse afectada financieramente a partir de las R de la GPC; si posee acciones o bonos de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente a partir de las R de la GPC.
3. Si posee propiedad actual de una droga, tecnología o proceso (ej: posesión de patente) que sea parte del tema a tratar o esté vinculado a éste.
4. Si en los últimos cinco años ha actuado en alguna posición, remunerada o no, en entidades comerciales que tengan intereses en el tema a tratar, o una negociación en curso referida a perspectivas de empleo, u otra asociación.
5. Si tiene otros intereses financieros competentes.
6. Otra clase de conflictos de intereses:
    - Una relación cercana con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación de un estudio o revisión.
    - Una relación de compañerismo o rivalidad académica con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
    - Ser miembro de un grupo político o de interés especial que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
    - Una convicción personal o religiosa profunda que pudo haber afectado la publicación del estudio o revisión.
7. Otra circunstancia que pudiera afectar la objetividad e independencia en la tarea a desempeñar.

Valoración

De los 26 miembros del panel, 20 (77%) contestaron que no a todas las preguntas. Ocho integrantes declararon presentar 1 o más vínculos que podrían relacionarse con potenciales conflictos de interés. Los potenciales conflictos estuvieron relacionados con algún tipo de vinculación con empresas de la industria farmacéutica: 2 integrantes manifestaron haber recibido reembolso por concurrir a algún simposio o evento científico relacionado con el tema de la guía, 2 manifestaron recibir subsidio para investigación relacionada con el tema de la guía, 3 fueron contratados como consultores expertos por entidades comerciales con intereses en el tema a tratar (un integrante mantiene actualmente el vínculo) y 6 han recibido honorarios por consultoría o asesoramiento relacionados al tema de la guía (un integrante mantiene actualmente el vínculo).

Se consideró que la constitución numerosa del panel favoreció la participación de distintos sectores y la neutralización de potenciales conflictos de interés. Las declaraciones individuales se encuentran archivadas en formato digital en la DNAIENT, del Ministerio de Salud de la Nación.

Declaración de independencia editorial del Equipo Elaborador y de redacción.

La presente guía fue impulsada, realizada y financiada por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina. El equipo elaborador estuvo compuesto por profesionales de la DNAIENT. Se declara que el equipo gozó de independencia editorial en el proceso de desarrollo de las R. La transparencia en la elaboración se fundamenta en utilizar una metodología clara y explícita, acorde a lineamientos internacionales reconocidos.

ANEXO 2. PREGUNTAS CLÍNICAS, BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y REVISIÓN CRÍTICA

2.1. Preguntas clínicas

Las PC son la matriz metodológica tanto de la búsqueda sistemática y tabla de evidencia, como de la redacción de las R. La estructura de las PC comprende: **P**aciente/población, **I**ntervención, **C**omparación, **O**utcome (medidas de resultado o desenlaces), estructura conocida con el acrónimo PICO (Tabla A.1) [15–17]. El tipo de pregunta se refiere al alcance: prevención, diagnóstico y tratamiento.

Tabla A.1.: matriz de preguntas clínicas PICO

DEFINICIÓN/ ALCANCE/ TIPO DE PREGUNTA	PACIENTE/ POBLACIÓN/ PROBLEMA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN CON OTRA INTERVENCIÓN	OUTCOME RESULTADO DESENLACE

Las PC fueron generadas en consonancia con las áreas clínicas relevantes de los alcances y objetivos, usuarios y destinatarios. Las poblaciones de las PC reflejan las pertenecientes a los niveles de asma históricamente considerados como asma intermitente (personas que no reciben tratamiento o utilizan solo SABA y presentan síntomas o requerimiento de SABA hasta dos veces por semana, sin despertares debidos al asma durante el último mes; sin antecedentes de exacerbaciones severas en los últimos dos años ni factores de riesgo para sufrirlas; y con función pulmonar normal en períodos libres de síntomas) y asma persistente leve (asma bien controlado con bajas dosis de CI, o bien, pacientes que no reciben CI y presentan síntomas o requerimiento de SABA tres o más veces por semana, pero no diariamente, y/o algún despertar debido al asma durante el último mes o antecedentes de exacerbaciones severas en los últimos dos años u otros factores de riesgo para sufrirlas), dado que son aquellas sobre la que existe controversia respecto a su tratamiento. Para facilitar la lectura, a lo largo del documento se presentan las poblaciones de las preguntas clínicas de manera simplificada, según la frecuencia de síntomas diurnos de cada una. Las PC para la elaboración de las GPC se reconocen como de primer nivel (genéricas) y de segundo nivel (o de segunda línea para las tablas SoF).

Una vez formuladas, fueron presentadas al panel y se ponderaron los resultados/desenlaces (outcome) según la importancia para la población destinataria, tanto de beneficio como de eventos adversos (ver tablas A.2.1. y A.2.2.). El comparador fue: placebo o comparador activo según cada caso.

Tabla A.2.1. Preguntas clínicas PICO

Nro PICO	Población	Intervención	Comparador	Outcomes/ Desenlaces
1.a	Personas adultas con asma con síntomas diurnos hasta 2 veces por semana	SABA a demanda	Placebo	control de los síntomas, reducción de exacerbaciones asmáticas con requerimiento de internación en UTI, reducción de exacerbaciones severas, control de asma, mejora de la función respiratoria, mejora en la calidad de vida, efectos adversos, mortalidad.
1.b		SABA/CI a demanda	Placebo	
1.c			SABA a demanda	
1.d		Formoterol/CI a demanda	SABA a demanda	
1.e		CI de mantenimiento + SABA a demanda	SABA a demanda	
2.a	Personas adultas con asma con síntomas diurnos 3 o más veces por semana	SABA/CI a demanda	CI de mantenimiento + SABA a demanda	
2.b		Formoterol/CI a demanda	CI de mantenimiento + SABA a demanda	

Tabla A.2.2. Desenlaces/medidas de resultado según su valoración como críticos o importantes

Desenlaces/medidas de resultado	Puntaje
Mortalidad (mortalidad global, asma fatal, mortalidad como efecto adverso)	9
Reducción de exacerbación asmática con requerimiento de UTI/ severa o asma casi fatal	9
Reducción de exacerbaciones severas	8
Mejora en la calidad de vida	7
Control de los síntomas	7
Mejora de la función respiratoria	5
Efectos adversos inmediatos y autolimitados (ej. temblor, taquicardia e inquietud)	4
Efectos adversos serios (ej. aborto 1er trimestre, mortalidad)	9
Efectos adversos electrolíticos no serios (ej. hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia)	5
Efectos adversos relacionados al uso de CI (ej. candidiasis orofaríngea, disfonía/faringitis)	4
Necesidad de escalar el tratamiento (para control de síntomas y prevención de exacerbaciones)	7

2.2. Estrategias de búsqueda de GPC

Se utilizaron descriptores en castellano y en inglés: “asma”, “asma leve”, “asma leve intermitente”, “asma leve persistente”, “adultos”, “tratamiento” y “guías”; “asthma”, “mild asthma”, “mild intermittent asthma”, “mild persistent asthma”, “asthma / drug therapy” and “guidelines”. Los resultados fueron revisados de manera independiente por dos metodólogos del equipo elaborador, con el objetivo de identificar los documentos potencialmente relevantes. En el caso de guías que actualizaban versiones previas, se revisaron también los documentos originales. El período de búsqueda de GPC comprende desde enero de 2016 hasta junio de 2021.

Se utilizaron varios motores de búsqueda: Google http://www.google.com.ar/, Google Académico http://scholar.google.com.ar/, Pubmed www.ncbi.nlm.nih.gov, Trip Database http://www.tripdatabase.com/, Centre for Evidence Based Medicine, http://www.cebm.net, Guías de Práctica Clínica en el Centro Nacional de Salud (España), http://www.guiasalud.es/home.asp, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/, International Network of Agencies for Health Technology Assessment http://www.inahta.org/, Base Internacional de Guías GRADE de la Organización Panamericana De La Salud/Organización Mundial de la salud (OPS/OMS) sites.bvsalud.org/bigg/biblio/. Los 8 documentos identificados como GPC fueron sometidos a revisión crítica.

2.3. Revisión Crítica de las GPC: Calidad por instrumento AGREE y concordancia

La calidad de las 8 GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II [18]. Las GPC fueron analizadas por 2 observadores independientes. Los resultados de la evaluación fueron volcados en una planilla de cálculo. Los desacuerdos entre los evaluadores fueron resueltos por consenso.

Se seleccionaron como insumos de esta guía, entre las GPC que presentaban concordancia en los alcances y objetivos con la GPC propuesta, aquellas que respondieran a las PC, fueran de buena calidad metodológica, brindaran las búsquedas sistemáticas, tuvieran disponible la extracción de la evidencia e, idealmente, contaran con perfiles GRADE (ver tabla A3 y figura 2 valoración AGREE II y grilla GRADE-adolopment). El equipo elaborador prefirió utilizar estos instrumentos por sobre el AGREE-REX no disponible en español.

En base a los criterios descritos, se tomaron 5 GPC entre las 8 preseleccionadas y 3 fueron descartadas (tabla A3).

Figura 2. Valoración de la calidad de las 8 guías sobre asma por instrumento AGREE II.

La numeración de las GPC se corresponde con las de la tabla A.3. Los porcentajes reflejan en qué proporción cada guía alcanzó el puntaje máximo en cada dominio del instrumento AGREE.

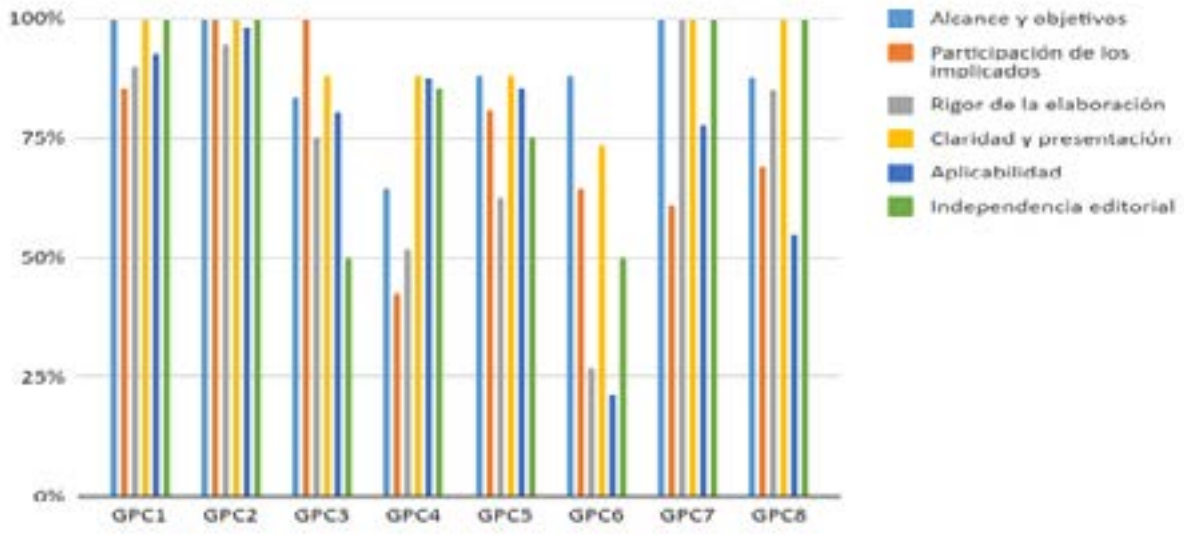


Tabla A.3. Guías evaluadas con el instrumento AGREE II

GPC: Número, nombre completo, organismo elaborador y vigencia	Nombre corto
GPC1. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (2017/2021). National institute for health and care excellence.	NICE
GPC2. British guideline on the management of asthma, 2019. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Thoracic Society.	SIGN
GPC3. GEMA 5.1.: Guía española para el manejo del asma (2021). Multisociedades.	GEMA
GPC4. GINA: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update 2021.	GINA
GPC5. GIUMA: Guía Mexicana del Asma, 2017. Sociedad mexicana de neumología y cirugía del tórax.	GIUMA
GPC6. GUATEMALA: Manejo del asma en adultos, 2016. Instituto Guatemalteco De Seguridad Social.	GUATEMALA
GPC7. CANADÁ: Canadian Thoracic Society Guideline – A focused update on the management of very mild and mild asthma, 2021.	CANADÁ
GPC8. The 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group.	NAEPPCC

Tabla A.4. Grilla Adolopment.

Guía preseleccionada nombre corto	Concordancia con los alcances y objetivos de la guía propuesta	Responde a las preguntas de la guía propuesta	Calificación rigor de la elaboración AGREE II	Disponibilidad de la estrategia de búsqueda	Idioma	Disponibilidad de las tablas de evidencia GRADE	Comentarios	Seleccionada
GPC1. NICE 2017/2021	SI	SI	90%	SI	inglés	no para nuestras preguntas	Alta calidad de elaboración	SI
GPC2. SIGN 2019	SI	SI	95%	SI	inglés	NO	Alta calidad de elaboración	SI
GPC3. GEMA 2021	SI	SI	75%	NO	español	NO	Muy consultada por la comunidad médica	SI
GPC4. GINA 2021	SI	SI	51%	SI	Inglés	NO	Muy consultada por la comunidad médica. Rigor de la elaboración menor al 70%	NO
GPC5. GIUMA 2017	SI	SI	63%	SI	español	NO	Debilidades en la concordancia entre recomendaciones y evidencia	NO
GPC6. GUATEMALA 2016	SI	SI	27%	NO	español	NO	Muy bajo rigor de la elaboración	NO
GPC7. CANADÁ 2021	SI	SI	100%	SI	inglés	SI	Alta calidad de elaboración	SI
GPC8. NAEPPCC 2020	Parcial	Responde pregunta 2.b	85%	SI	inglés	SI	Alta calidad de elaboración	SI

2.4. Búsqueda exhaustiva de RS-MA/estudios primarios

La respuesta a las PC fue completada con la búsqueda de RS-MA relevantes. Se utilizaron los siguiente motores de búsqueda: Google http://www.google.com.ar/, Google Académico http://scholar.google.com.ar/, Pubmed www.ncbi.nlm.nih.gov, Trip Database http://www.tripdatabase.com/, Centre for Evidence Based Medicine, http://www.cebm.net, International Network of Agencies for Health Technology Assessment http://www.inahta.org/, Base Internacional de Guías GRADE de la Organización Panamericana De La Salud/Organización Mundial de la salud (OPS/OMS) sites.bvsalud.org/bigg/biblio/. Cochrane https://www.cochranelibrary.com, Epistemonikos http://www.epistemonikos.org, Latin American & Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) library.ucdavis.edu/database/lilacs-latin-american-caribbean-health-sciences-literature/, empleando los términos *"meta-analysis AND … ", "systematic review AND …."* para cada palabra clave (intervención), de cada pregunta clínica.

Para asma leve intermitente, se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: *"asma leve intermitente", "adultos", "tratamiento" "broncodilatador", "budesonide", "formoterol"; "asthma", "mild intermittent asthma", "adults", "asthma/drug therapy", "bronchodilator agents/therapeutic use", "budesonide/therapeutic use", "formoterol fumarate/therapeutic use"*.

Para asma leve persistente, se utilizó la combinación de los siguientes términos de búsqueda: *"asma leve persistente", "adultos", "tratamiento" "broncodilatador", "budesonide", "formoterol", "asthma", "mild intermittent asthma", "adults", "asthma/drug therapy", "bronchodilator agents/therapeutic use", "budesonide/therapeutic use" "formoterol fumarate/therapeutic use"*.

No se encontraron RS-MA de las intervenciones que respondieran a las subpoblaciones de las preguntas clínicas. Se amplió el criterio y el tiempo de búsqueda a estudios primarios desde 2007. Para aportar datos respecto al uso excesivo de SABA, se amplió hasta 1994. Se buscaron estudios accesibles en texto completo en inglés o español. Se hallaron RS-MA para preferencias de los pacientes.

ANEXO 3. PERFILES DE EVIDENCIA Y TABLAS DE RESUMEN

3.a. Perfiles de evidencia

Contienen información detallada acerca de la evaluación de la certeza de la evidencia y el resumen de hallazgos para cada desenlace individual incluido. Ayudan a asegurar que los juicios que hagan sean sistemáticos y transparentes, y permite a los demás inspeccionar estos juicios acerca de los factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones que determinan la certeza de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja) para cada desenlace, los resultados estadísticos claves. Así se obtiene la calificación global de la evidencia basada en los desenlaces críticos.

E**l diseño del estudio** se refiere al tipo de estudio: se considera que la certeza de la evidencia, como punto de partida, es alta para el ECA y baja para los estudios observacionales.

A partir de aquí, los aspectos/factores por los que puede subir o bajar la certeza son:

- La calidad metodológica hace referencia a los métodos utilizados y a su realización para cada resultado. La valoración de la evidencia puede bajar en (-1) (-2), en función de las limitaciones metodológicas de los ECA; y aumentar o disminuir en el caso de los estudios observacionales.
- La consistencia se refiere a la similitud en las estimaciones del efecto entre los estudios para las variables de resultado. Si hay inconsistencias importantes sin una causa que lo explique, la certeza puede disminuir.
- La precisión se refiere al grado de certeza de la estimación del efecto para cada resultado importante. El criterio principal es el intervalo de confianza. La certeza puede bajar cuando el intervalo de confianza cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar la intervención, o cuando, a pesar de tener un intervalo de confianza adecuado, la muestra es pequeña o la tasa de eventos muy baja (tamaño óptimo de información-TOI).
- El tipo de evidencia directa o indirecta indica hasta qué punto los sujetos, las intervenciones, las comparaciones y los resultados de los estudios son similares a la pregunta de nuestro interés. En el caso de existir algún grado de incertidumbre acerca de si la evidencia es directa, se disminuye 1 o 2 categorías.
- Otros aspectos que podrían disminuir la certeza de la evidencia son disponer de datos imprecisos y sospechar un sesgo de información (reporting bias).

Para cada resultado clínico la certeza de la evidencia se califica como: alta, moderada, baja o muy baja.

3.b. Tablas de resumen de evidencia ("Summary of Findings" o SoF)

Las tablas SoF presentan un formato ágil y accesible de los hallazgos clave, principalmente de las RS-MA. Se construye en base a 5 componentes fundamentales: pregunta clínica PICO, desenlaces (principalmente los valorados como críticos), estimadores de efecto, certeza de la evidencia (cuyo detalle de los juicios de la certeza de la evidencia están contenidos en el perfil de evidencia) y descripción narrativa de los resultados (¿qué pasa?).

La certeza de la evidencia admite ser traducida de un modo narrativo (¿qué pasa?) de la información presentada numéricamente. Se elaboran a través de un método estandarizado que considera la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto con frases como "reduce" (alta certeza), "probablemente reduce" (moderada certeza), "podría reducir" (baja certeza), y "existe incertidumbre" (muy baja certeza). También se acompaña de adjetivos que expresan el tamaño del efecto como "ligeramente", "poca o ninguna diferencia", etc.

El formato estándar de las tablas SoF incluye:

- La lista de los desenlaces.
- El riesgo asumido o riesgo basal (del grupo control).
- El riesgo correspondiente: medición de la carga de los desenlaces después de aplicada la intervención.
- El efecto relativo: para desenlaces dicótomos la tabla proveerá usualmente el riesgo relativo (RR), odds ratio (OR) o hazard ratio (HR).
- El número de participantes y el número y diseño de los estudios.
- Calificación de la certeza global de la evidencia para cada desenlace (puede variar entre desenlaces para un mismo estudio).
- ¿Qué pasa?: una valoración sobre la magnitud del efecto absoluto y la certeza en la evidencia.
- Explicaciones: en caso de ser necesario, acerca de la información en la tabla. por ej; los factores por los que se bajó o subió la certeza.
- Comentarios (de ser necesarios).

A continuación, se presentan las tablas SoF elaboradas por las expertas metodológicas (ML y CG), y discutidas con todo el equipo elaborador para consensuar el grado de certeza. Se seleccionaron para los temas más relevantes y de acuerdo a su factibilidad. Se utilizó el software GRADE pro GDT Academic-User®.

Tabla SoF 1c. Salbutamol/ beclometasona a demanda comparado con SABA a demanda para personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana.

Paciente o población: personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos dos o menos veces por semana.
Configuración: ambulatoria.
Intervención: salbutamol /beclometasona a demanda.
Comparación: SABA a demanda.

Desenlace № de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		SABA a demanda	**salbutamol/ beclometasona a demanda**	**Diferencia**		
Exacerbaciones severas № de participantes: 240 (1 ECA) [1]	**RR 0,05** (0 a 0,78)	8,5%	**0,4%** (0 a 6,6)	**8,1% menos** (8,5 menos a 1,9 menos)	⊕OOO MUY BAJA [a,b,c]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el uso de salbutamol/ beclometasona a demanda podría reducir las exacerbaciones severas comparado con SABA a demanda, pero la evidencia es muy incierta.
Número de pacientes con al menos una exacerbación severa № de participantes: 240 (1 ECA) [1]	**RR 0,11** (0,01 a 1,97)	3,4%	**0,4%** (0 a 6,7)	**3% menos** (3,4 menos a 3,3 más)	⊕OOO MUY BAJA [a, b, d]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el uso de salbutamol/ beclometasona a demanda podría reducir el número de personas con exacerbaciones severas en comparación con el uso de SABA a demanda, pero la evidencia es muy incierta.
Cambios del VEF_1 respecto al basal. Evaluado con: litros № de participantes: 240 (1 ECA) [1]	-	La media VEF_1 (cambios respecto a basal) era **-0,01** litros.	-	Media **0,13 litros más.** (0,12 más a 0,14 más)	⊕⊕OO BAJA [a, b]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 menos veces por semana el uso de salbutamol/ beclometasona a demanda podría mejorar ligeramente el VEF_1 respecto al basal en comparación con el uso de SABA a demanda.
Síntomas diurnos (cambios respecto a basal). № de participantes: 240 (1 ECA) [1]	-	La media de síntomas diurnos (cambios respecto a basal) era **0,1.**	-	Media **0,2 menos** (0,23 menos a 0,17 menos)	⊕⊕OO BAJA [a, b]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el uso de salbutamol/ beclometasona a demanda podría no presentar diferencias en la mejoría de los síntomas diurnos en comparación con el uso de SABA a demanda.
Síntomas nocturnos (cambio respecto a basal). № de participantes: 240 (1 ECA) [1]	-	La media de síntomas nocturnos (cambio respecto a basal) era **0,02.**	-	Media **0,07 más.** (0,04 más a 0,1 más)	⊕⊕OO BAJA [a, b]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el uso de salbutamol/ beclometasona a demanda podría no presentar diferencias en los síntomas nocturnos en comparación con el uso de SABA a demanda.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: pérdida de pacientes.
b. Evidencia indirecta: población con asma persistente leve.
c. Imprecisión: no alcanza criterio de tamaño óptimo de la información (TOI) (pocos eventos).
d. Imprecisión: el IC95% atraviesa la línea de no efecto, comprendiendo sus extremos tanto la posibilidad de beneficio como de daño.

Referencias

1. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P ,Olivieri D, Pozzi E, Fabbri LM. (2007). Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. New England Journal of Medicine,356(20),2040–2052. doi:10.1056/nejmoa063861.

Tabla SoF 1.d. Uso a demanda de Formoterol/ CI comparado con uso de SABA a demanda para personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos dos o menos veces por semana.

Paciente o población: personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos dos o menos veces por semana.
Configuración: ambulatoria.
Intervención: formoterol/ CI a demanda.
Comparación: SABA a demanda.

Desenlace № de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		SABA a demanda	**formoterol/ CI a demanda**	**Diferencia**		
Exacerbaciones severas Evaluado con: exacerbaciones totales Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 2.997 (2 ECA) [1, 2]	**RR 0,41** (0,32 a 0,52)	14,1%	**5,8%** (4,5 a 7,3)	**8,3% menos.** (9,6 menos a 6,8 menos)	⊕⊕◯◯ Baja [a, b]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el uso de formoterol/CI a demanda comparado con el uso de SABA a demanda podría reducir las exacerbaciones severas.
Control de síntomas Evaluado con: score ACQ-5 [#] Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 2.466 (1 ECA) [2]	-	La media de control de síntomas era **1,54.**	-	**DM 0,15 menos.** (0,2 menos a 0,11 menos)	⊕⊕◯◯ Baja [c, d]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el control de los síntomas sería similar con el uso de formoterol/ CI a demanda comparado con el uso de SABA a demanda.
Mejora del VEF1 (comparación entre ambos grupos) Evaluado con: mL Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 2.504 (1 ECA) [2]	-	La media VEF1 Cambio respecto al basal era **2572** mL	-	**DM 53,8 mL más.** (29,1 más a 78,5 más)	⊕⊕◯◯ Baja [c, d]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el uso de formoterol/CI a demanda comparado con el uso de SABA a demanda no presentaría cambios significativos en el VEF_1.
Personas con cualquier efecto adverso Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 3.002 (2 ECA) [1, 2]	**RR 0,91** (0,84 a 0,98)	48,6%	**44,2%** (40,8 a 47,6)	**4,4% menos.** (7,8 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el uso de formoterol/CI a demanda comparado con el uso de SABA a demanda probablemente disminuya ligeramente los efectos adversos totales.

Explicaciones

\# *La diferencia clínicamente significativa del instrumento ACQ-5 se considera una DM >o= 0,5.*

a. Riesgo de sesgo: pérdida de pacientes en SYGMA 1 y estudio abierto el Novel START.
b. Evidencia indirecta: todos los pacientes con asma persistente leve en SYGMA 1 y aproximadamente el 50% en el Novel START.
c. Riesgo de sesgo: pérdida de pacientes.
d. Evidencia indirecta: pacientes con asma persistente leve.

Referencias

1. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, Weatherall M. (2019). Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. New England Journal of Medicine,380(21),2020–2030. doi:10.1056/nejmoa1901963.
2. O'Byrne PM,,FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Reddel HK. (2018). Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. New England Journal of Medicine,378(20),1865–1876. doi:10.1056/nejmoa1715274.

Tabla SoF 1.e. CI de mantenimiento + uso de SABA a demanda comparado con uso exclusivo de SABA a demanda para personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos dos o menos veces por semana.

Paciente o población: personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos dos o menos veces por semana.
Configuración: ambulatoria.
Intervención: CI de mantenimiento + SABA a demanda.
Comparación: SABA a demanda.

Desenlace № de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		SABA a demanda	CI mantenimiento + SABA a demanda	Diferencia		
Exacerbaciones severas Evaluado con: exacerbaciones totales Seguimiento: rango 6 a 12 meses № de participantes: 3.226 (3 ECA) [1, 2, 3]	**RR 0,52** (0,42 a 0,64)	13,7%	**7,1%** (5,7 a 8,7)	**6,6% menos.** (7,9 menos a 4,9 menos)	⊕⊕◯◯ Baja [a, b]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el uso de CI de mantenimiento + SABA a demanda comparado con SABA a demanda podría reducir las exacerbaciones severas.
Control de síntomas Evaluado con: score ACQ-5 [#] Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 394 (1 ECA) [2]	-	La media de control de síntomas era **1,1.**	-	**DM 0,2 menos.** (0,37 menos a 0,03 menos)	⊕⊕◯◯ Baja [c, d]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el control de los síntomas sería similar con el uso de CI de mantenimiento + SABA a demanda comparado con SABA a demanda.
Mejora del VEF_1 (comparación entre ambos grupos) Evaluado con: litros Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 393 (1 ECA) [2]	-	La media VEF1 Comparación entre ambos grupos era de 3,3 litros.	-	**DM 0,08 litros más.** (0,08 menos a 0,24 más)	⊕⊕◯◯ Baja [c, d]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana el uso de CI de mantenimiento + SABA a demanda comparado con SABA a demanda no presentaría cambios clínicamente significativos en el VEF1.
Personas con cualquier efecto adverso Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 3.012 (2 ECA) [1, 2]	**RR 0,96** (0,89 a 1,03)	48,6%	**46,6%** (43,2 a 50)	**1,9% menos.** (5,3 menos a 1,5 más)	⊕⊕◯◯ Baja [e, f]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 2 ó menos veces por semana serían similares los efectos adversos totales con el uso de CI de mantenimiento + SABA a demanda comparado con SABA a demanda.

Explicaciones

 # La diferencia clínicamente significativa del instrumento ACQ-5 se considera una DM >o= 0,5.

a. Riesgo de sesgo: pérdida de pacientes en los ECA SYGMA 1 y PAPI; estudio abierto el Novel START.
b. Evidencia indirecta: todos los pacientes con asma leve persistente en SYGMA 1 y PAPI y 50% en Novel START.
c. Riesgo de sesgo: estudio abierto.
d. Evidencia indirecta: aproximadamente 50% de pacientes con asma leve persistente.
e. Riesgo de sesgo: pérdida de pacientes en el ECA SYGMA 1 y estudio abierto el Novel START.
f. Imprecisión: el IC95% atraviesa la línea de no efecto, comprendiendo sus extremos tanto la posibilidad de beneficio como de daño.

Referencias

1. O'Byrne, FitzGerald, Bateman, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Redde HK. (2018). Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. New England Journal of Medicine,378(20),1865–1876. doi:10.1056/nejmoa1715274.
2. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, Weatherall M. (2019). Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. New England Journal of Medicine,380(21),2020–2030. doi:10.1056/nejmoa1901963.
3. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, Fabbri LM. (2007). Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. New England Journal of Medicine,356(20),2040–2052. doi:10.1056/nejmoa063861.

Tabla SoF 2.a. Beclometasona/ salbutamol a demanda comparado con beclometasona mantenimiento + SABA a demanda para personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos tres o más veces por semana

Paciente o población: personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos tres o más veces por semana.
Configuración: ambulatoria.
Intervención: beclometasona/ salbutamol a demanda.
Comparación: beclometasona mantenimiento + SABA a demanda.

Desenlace № de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		beclometasona mantenimiento + SABA a demanda	**beclometasona/ salbutamol a demanda**	**Diferencia**		
Exacerbaciones severas № de participantes: 228 (1 ECA) [1]	**RR 0,09** (0 a 1,75)	3,8%	**0,3%** (0 a 6,6)	**3,4% menos.** (3,8 menos a 2,8 más)	⊕⊕◯◯ Baja [a, b]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 ó más veces por semana el uso de beclometasona/salbutamol a demanda podría reducir ligeramente las exacerbaciones severas en comparación a beclometasona mantenimiento + SABA a demanda.
Síntomas diurnos (cambios respecto a basal) Evaluado con: № de participantes: 228 (1 ECA) [1]	-	La media de síntomas diurnos (cambios respecto a basal) era **- 0,35.**	-	DM **0,25 más.** (0,21 más a 0,29 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado [a]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 ó más veces por semana el uso de beclometasona/salbutamol a demanda probablemente sea similar en el control de los síntomas diurnos en comparación a beclometasona mantenimiento + SABA a demanda.
Síntomas nocturnos (cambio respecto a basal) № de participantes: 228 (1 ECA) [1]	-	La media de síntomas nocturnos (cambio respecto a basal) era **- 0,09.**	-	DM **0,18 más.** (0,14 más a 0,22 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado [a]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 ó más veces por semana el uso de beclometasona/salbutamol a demanda probablemente sea similar en el control de los síntomas nocturnos en comparación a beclometasona mantenimiento + SABA a demanda.
VEF_1 (cambio respecto a basal) Evaluado con: litros № de participantes: 228 (1 ECA) [1]	-	La media de VEF1 (cambio respecto a basal) era **0,03.**	-	DM **0,09 más.** (0,08 más a 0,1 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado [a]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 ó más veces por semana el uso de beclometasona/salbutamol a demanda probablemente no produce diferencias clínicamente significativas en el valor del VEF_1 en comparación a beclometasona mantenimiento + SABA a demanda.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: pérdida de pacientes.
b. Imprecisión: el IC95% atraviesa la línea de no efecto, comprendiendo sus extremos tanto la posibilidad de beneficio como de daño.

Referencias

1. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, Fabbri LM. (2007). Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. New England Journal of Medicine,356(20),2040–2052. doi:10.1056/nejmoa063861.

Tabla SoF. 2.b. Formoterol/ CI a demanda comparado con CI mantenimiento + SABA a demanda para personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos tres o más veces por semana

Paciente o población: personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos tres o más veces por semana.
Configuración: ambulatoria.
Intervención: formoterol/ CI a demanda.
Comparación: CI mantenimiento + SABA a demanda.

Desenlace № de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		CI mantenimiento + SABA a demanda	Formoterol/ CI a demanda	Diferencia		
Exacerbaciones severas Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 8.065 (4 ECA) [1]	**RR 0,88** (0,77 a 1,01)	9,9%	**8,7%** (7,6 a 10)	**1,2% menos.** (2,3 menos a 0,1 más)	⊕⊕◯◯ Baja [a, b]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 ó más veces por semana el uso de formoterol/CI a demanda comparado con CI mantenimiento + SABA a demanda podría reducir ligeramente las exacerbaciones severas.
Control de los síntomas Evaluado con: score ACQ # (personas con control de síntomas) Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 6180 (2 ECA) [2, 3]	-	La media control de los síntomas (score ACQ)-Cambios respecto al basal sin formoterol/CI a demanda era 1,54.	-	DM **0,13 más** (0,09 más a 0,16 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 ó más veces por semana el uso de formoterol/CI a demanda comparado con CI mantenimiento + SABA a demanda produce similar control de los síntomas.
Control de los síntomas Evaluado con: score ACQ # (personas con mejoría clínicamente significativa respecto al basal) Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 6180 (2 ECA) [2, 3]	**RR 0,89** (0,85 a 0,95)	45,9%	40,8 (39 a 43,6)	**5% menos** (6,9 menos a 2,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 ó más veces por semana el uso de formoterol/CI a demanda comparado con CI mantenimiento + SABA a demanda produce un control ligeramente menor de los síntomas.
Calidad de vida Evaluado con: Score AQLQ (cambio respecto al basal) Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 5.741 (2 ECA) [2, 3]	En el SYGMA 2 el score AQLQ no presentó cambios clínicamente significativos en ninguna de ambas ramas respecto al score basal (SYGMA 2: 0,34 vs 0,43).				⊕⊕⊕⊕ Alta	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 ó más veces por semana el uso de formoterol/ CI a demanda comparado con CI mantenimiento + SABA a demanda no presenta diferencias clínicamente significativas en la calidad de vida.
VEF_1 - Cambio respecto al basal Evaluado con: mL Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 6.316 (2 ECA) [2, 3]	En el estudio SYGMA 1 DM -54 mL (IC95% -78,8 a -29,8) y en el estudio SYGMA 2 DM -32,6 mL (IC95% -53,7 a -11,4).				⊕⊕⊕⊕ Alta	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 ó más veces por semana el uso de formoterol/CI a demanda comparado con CI mantenimiento + SABA a demanda no presenta diferencias clínicamente significativas en la mejora del VEF1.
Personas con cualquier efecto adverso Seguimiento: media 52 semanas № de participantes: 8.072 (4 ECA) [1]	**RR 0,98** (0,93 a 1,02)	49,3%	**48,3%** (45,8 a 50,2)	**1% menos.** (3,4 menos a 1 más)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a]	En personas adultas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos 3 ó más veces por semana el uso de formoterol/CI a demanda comparado con CI mantenimiento + SABA a demanda probablemente no produce diferencias en relación a los efectos adversos totales.

Explicaciones: # *Diferencia clínicamente significativa del ACQ-5: DM >o= 0,5.* **a. Riesgo de sesgo: pérdida de pacientes en SYGMA 1 y estudios abiertos (no ciegos) en Novel START y Practical. b. Imprecisión: el IC95% atraviesa la línea de no efecto, comprendiendo sus extremos tanto la posibilidad de beneficio como de daño.**

Referencias

1. Metaanálisis propio de 4 estudios:
   Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, Weatherall M. (2019). Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. New England Journal of Medicine, 380(21), 2020–2030. Doi: 10.1056/nejmoa1901963.
   O'Byrne PM, ,FitzGerald JM,Bateman ED,Barnes PJ,Zhong N,Keen C,Reddel HK. (2018). Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. New England Journal of Medicine, 378(20), 1865–1876. Doi: 10.1056/nejmoa1715274.
   Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, FitzGerald J M. (2018). As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. New England Journal of Medicine, 378(20), 1877–1887. Doi: 10.1056/nejmoa1715275.
   Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, Sabbagh D. (2019). Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomized controlled trial. The Lancet. Doi: 10.1016/s0140-6736(19)31948-8.
2. O'Byrne PM, ,FitzGerald JM,Bateman ED,Barnes PJ,Zhong N,Keen C,Reddel HK. (2018). Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. New England Journal of Medicine, 378(20), 1865–1876. Doi: 10.1056/nejmoa1715274.
3. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, FitzGerald J M. (2018). As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. New England Journal of Medicine, 378(20), 1877–1887. Doi: 10.1056/nejmoa1715275.

ANEXO 4. RESUMEN COMPLETO DE LA EVIDENCIA

Personas con asma que no reciben CI y presentan síntomas hasta dos veces por semana

GEMA 2021, considera asma intermitente la presencia de síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de 2 veces al mes) sin síntomas nocturnos y con función pulmonar normal, que además no hayan tenido exacerbaciones en el año previo ni presenten factores de riesgo para sufrirlas. Sugiere utilizar en esta población SABA (salbutamol o terbutalina) exclusivamente a demanda, pudiéndose emplear también la asociación budesonide/formoterol a demanda o SABA/CI [19].

CANADÁ 2021, considera asma intermitente la presencia de síntomas diurnos o uso de SABA 2 o menos veces por semana, sin síntomas nocturnos, con función respiratoria normal, con exacerbaciones infrecuentes y leves (aquel empeoramiento de síntomas que no requiere corticoides orales, visita a emergencias u hospitalización, por lo tanto aquella exacerbación que no es severa) y recomienda en mayores de 12 años [20]:

- **sin factores de riesgo para exacerbaciones,** iniciar o continuar con SABA a demanda o rotar a CI mantenimiento + SABA a demanda, o bien, formoterol/budesonide a demanda según preferencia de la persona con asma.
- **con uno o más factores de riesgo para exacerbaciones** (antecedentes de exacerbación severa previa, asma mal controlado, uso de más de 2 inhaladores de SABA por año, tabaquismo activo), rotar el tratamiento a CI mantenimiento + uso a demanda de SABA o bien uso a demanda de formoterol/budesonide. En aquellos pacientes con poca adherencia al tratamiento la guía recomienda formoterol/budesonide a demanda sobre el CI mantenimiento + SABA a demanda. También sugiere, de forma condicional, utilizar a demanda SABA/CI en quienes no puedan recibir formoterol/CI a demanda o CI mantenimiento + SABA a demanda.

NICE 2017, recomienda SABA a demanda como único tratamiento a personas de 17 o más años con síntomas diurnos infrecuentes y breves (ej. sibilancias de corta duración) e iniciar CI de mantenimiento en quienes presenten síntomas 3 o más veces por semana o despertares nocturnos debidos al asma o asma mal controlado con uso exclusivo de SABA a demanda [21].

SIGN 2019, recomienda SABA como terapia de alivio de los síntomas pudiendo ser el único tratamiento en aquellos con sibilancias breves y poco frecuentes. Recomienda iniciar con terapia preventiva con CI ante alguna de las siguientes situaciones: síntomas o requerimiento de terapia de rescate 3 o más veces por semana, o despertares nocturnos 1 noche a la semana o exacerbaciones que hayan requerido corticoides orales en los últimos 2 años [22].

NAEPPCC 2020 no aborda esta población [27].

RS-MA y estudios individuales

No se encontraron estudios que evaluaran SABA a demanda vs. placebo ni SABA/CI a demanda vs. placebo para los desenlaces clínicos seleccionados.

Uso a demanda de SABA/CI vs. uso a demanda de SABA:

No se encontraron estudios que evalúen la intervención (SABA/CI a demanda vs SABA a demanda) en esta subpoblación de pacientes con **síntomas hasta 2 veces por semana.** Se presenta la evidencia indirecta hallada de un ECA que evaluó la intervención en población con p**resencia de síntomas 3 ó más veces por semana.**

La combinación a demanda salbutamol/beclometasona comparado con salbutamol a demanda en personas con asma con síntomas diurnos hasta dos veces por semana podría mejorar ligeramente la función pulmonar y sería similar en el control de los síntomas diurnos y nocturnos; con perfil de seguridad similar. La evidencia es incierta para la reducción de las exacerbaciones severas.

El ECA Best Study Group (publicado por Papi y col., 2007), aleatorizado doble ciego (n=466) con participantes entre 18 y 65 años de edad, con asma persistente leve (síntomas en 3 o más días por semana pero no diarios, despertares nocturnos 3 a 4 veces por mes, uso de SABA 3 o más veces a la semana pero no más de 1 vez por día, con función pulmonar normal; o pacientes bien controlados con una dosis de CI menor a 500 mcg/día) evaluó la eficacia y seguridad de SABA/CI a demanda vs. SABA a demanda, entre otras comparaciones [23]. Durante las 4 semanas previas los pacientes recibieron CI 250 mcg 2 veces al día con SABA a demanda.

Se aleatorizaron a 4 ramas de tratamiento, con un seguimiento por 6 meses:

- rama terapia combinada a demanda: uso a demanda de beclometasona 250 mcg/salbutamol 100 mcg;
- rama salbutamol: uso a demanda de salbutamol 100 mcg;
- rama beclometasona de mantenimiento: beclometasona 250 mcg de mantenimiento 2 veces al día, más uso a demanda de salbutamol 100 mcg;
- rama terapia combinada de mantenimiento: combinación beclometasona 250 mcg/salbutamol 100 mcg de mantenimiento 2 veces al día, más salbutamol 100 mcg a demanda.

El desenlace primario fue el valor promedio del PEF matutino en la semana 23 y 24. Los desenlaces secundarios fueron: valor promedio de PEF nocturno durante la semana 23 y 24, variabilidad del PEF en las semanas 23 y 24, porcentaje de días sin uso de salbutamol y/o síntomas de asma en las últimas 2 semanas, score de síntomas en las últimas 2 semanas (score de 0 a 4 puntos, donde 0 es no síntomas y 4 son síntomas diurnos la mayor parte del día que impide sus actividades diarias o síntomas severos que no le permiten dormir), número de exacerbaciones, tiempo a la primera exacerbación, cambio de la función pulmonar respecto al basal, cambio del score de síntomas respecto al basal, efectos adversos, reacciones adversas a drogas, efectos adversos serios y cambio de frecuencia cardíaca y presión arterial respecto al basal. Tuvo pérdida de seguimiento del 16%.

Exacerbación severa se definió como una disminución del PEF matutino en un 30% del basal en 2 días consecutivos, o más de 8 inhalaciones por día de rescate por 3 días consecutivos, o el requerimiento de corticoides orales.

Resultados:

La combinación de terapia a demanda salbutamol/beclometasona comparado con salbutamol a demanda en asma con síntomas diurnos hasta 2 veces por semana:

- **podría ser similar en el control de los síntomas diurnos y nocturnos:** similar efecto en el score de síntomas diurno y nocturno, respecto de los valores basales de cada rama: diurno -0,2 y nocturno +0,07 (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).
- **la evidencia es incierta para la reducción de exacerbaciones severas:** 8,1% menos (IC95% 8,5 menos a 1,9 menos) y menor porcentaje de pacientes con exacerbaciones severas 3% menos (IC95% 3,4 menos a 3,3 más) (muy baja certeza por riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta).
- **podría mejorar ligeramente la función pulmonar:** FEV1 mayor (0,13 L), PEF matutino mayor en 9,47 L/min (IC95% 0,83 a 18,11). La variabilidad en el PEF no mostró diferencias significativas (0,03%) (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).
- **podría tener un perfil de seguridad similar:** efectos adversos serios: 1 en la rama terapia combinada a demanda (hemoptisis de causa no aclarada) y 0 en la rama SABA a demanda (baja certeza por imprecisión).

Certeza global de la evidencia: BAJA.

Uso a demanda de formoterol/CI vs. uso a demanda de SABA:

No se encontraron estudios que evalúen la efectividad del uso a demanda de formoterol/CI vs. uso a demanda de SABA exclusivamente en población con síntomas intermitentes hasta 2 veces por semana. Se presenta a continuación, la evidencia indirecta proveniente principalmente de asma con síntomas 3 o más veces por semana.

En personas con asma intermitente, el tratamiento con formoterol/CI a demanda comparado con SABA a demanda:

- podría reducir exacerbaciones severas,
- probablemente disminuya ligeramente los efectos adversos totales,
- sería similar en el control de los síntomas,
- no presentaría cambios clínicamente significativos del FEV1,
- no se asociaría a diferencias en la mortalidad (no se reportaron muertes en ninguna de las dos ramas).

Certeza global de la evidencia: BAJA.

Dos ECA compararon la eficacia del uso a demanda de SABA vs. uso a demanda de formoterol/CI:

- el ECA SYGMA 1 realizado en personas con asma mal controlado con uso exclusivo de SABA: síntomas diurnos 3 o más veces por semana y/o despertares nocturnos al menos 1 vez en el último mes, o asma bien controlado con dosis bajas de CI de mantenimiento) [24].
- el ECA Novel-START (2019), estudio abierto (no ciego) que incluyó personas con asma con uso de SABA a demanda como único tratamiento [25].

El ECA SYGMA 1 aleatorizó a los participantes a 3 ramas de tratamiento:

- uso a demanda de SABA: terbutalina 0,5 miligramo (mg), n=1.280,
- uso a demanda de formoterol/budesonide 6/200 mcg, n=1.279 y
- budesonide 200 mcg 2 veces al día + uso a demanda de SABA (terbutalina 0,5 mg), n=1.290.

El objetivo fue demostrar la superioridad de budesonide/formoterol a demanda sobre terbutalina a demanda, y la no inferioridad de budesonide/formoterol vs. budesonide mantenimiento + terbutalina a demanda, con un límite predefinido de no inferioridad de 0,8. El 44% de las personas aleatorizadas presentaban mal control sintomático con SABA o broncodilatadores antimuscarínicos de acción corta (SAMA) y el 55% estaban bien controlados con CI o antagonistas de los leucotrienos. El 19 % de los participantes había presentado 1 exacerbación severa en el último año. Luego de la aleatorización, aquellas personas que presentaban exacerbaciones o mal control del asma en forma prolongada se les permitió en forma no ciega recibir budesonide 2 veces al día por 2 a 4 semanas o más, según decisión del investigador.

El desenlace primario fue control de los síntomas de asma semanal: no más de 2 días con score de síntomas mayor a 1 (midiéndose en una escala del 0 al 3, a mayor puntaje, peor control), no más de 2 días de medicación a demanda, con un máximo de 4 puff de rescate por semana, PEF matutino mayor o igual a 80% del predicho, sin crisis asmáticas nocturnas y sin requerimiento adicional de CI y/o corticoides sistémicos. Los desenlaces secundarios fueron: exacerbaciones severas (aquella que requiera corticoides sistémicos por 3 o más días, hospitalización o visita a emergencias con requerimiento de corticoides sistémicos), ACQ-5 que incluye 5 preguntas que puntúan en una escala de 0 (sin deterioro) a 6 (deterioro máximo), en el que **un cambio de 0,5 representa la diferencia mínima clínicamente importante**; función pulmonar (cambio de FEV1 pre y post broncodilatador respecto al basal); score AQLQ (que mide síntomas de asma y limitaciones en las últimas 2 semanas con una escala de 1 a 7 donde 1 es severamente afectado y 7 sin afección, siendo un cambio de 0,5 o más clínicamente significativo); y efectos adversos totales y serios.

Resultados:

La tasa de exacerbación anualizada en el grupo de formoterol/budesonide vs. el grupo de terbutalina fue 0,07 vs. 0,2; RR 0,36 IC95% 0,27 a 0,49. *(baja certeza por riesgo de sesgo por pérdida de pacientes y evidencia indirecta).*

El número de exacerbaciones severas en el grupo de formoterol/budesonide vs. el grupo de terbutalina fue 77 vs. 188; RR 0,41 IC95% 0,32 a 0,53. *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).*

La comparación en la puntuación de la escala ACQ-5 entre ambas ramas fue de -0,154 IC95% -0,203 a -0,105, no siendo una diferencia clínicamente significativa. *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).* El porcentaje de pacientes con mejoría clínica respecto al basal medido con la escala ACQ-5 evidenció mayor número de participantes con mejoría sintomática en la rama formoterol más CI a demanda RR 1,12 IC95% 1,02 a 1,23 *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).* Respecto al desenlace AQLQ solo se publica un gráfico en el apéndice del estudio sin poder visualizar números exactos, en el que impresiona apreciarse cambios clínicamente no significativos para ambas ramas. El cambio del FEV1 respecto al basal en el grupo de formoterol/budesonide fue de 65 mL vs. 11,2 mL en la rama terbutalina, DM 53,8 mL IC95% 29,1 a 78,5: diferencia clínicamente no significativa [14] *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).* Los pacientes con al menos 1 efecto adverso fueron menos frecuentes en el grupo a demanda de formoterol/budesonide (38%) vs. terbutalina a demanda (42,7%). No se reportaron muertes en ninguna de las 2 ramas *(moderada certeza por riesgo de sesgo).*

El ECA Novel-START (2019) es un estudio multicéntrico abierto (no ciego), de grupos paralelos, con 52 semanas de seguimiento, realizado en 16 centros del primer y segundo nivel de atención en Nueva Zelanda, el Reino Unido, Italia y Australia, que comparó la eficacia de 3 intervenciones [25]:

- uso a demanda de SABA,
- uso a demanda de formoterol/budesonide,
- budesonide de mantenimiento + uso a demanda de salbutamol.

Se incluyeron personas adultas de 18 a 75 años (n=668), que utilizaban SABA como único tratamiento del asma en los 3 meses previos, la media de uso semanal previo de SABA de la población incluida fue de 3,4 ± 3,3 ocasiones para el grupo salbutamol; 3,2 ± 3 para el grupo budesonide mantenimiento y 3,8 ± 3,5 para el grupo formoterol/budesonide; con un rango de 0 a 14. El 46% reportó haber usado SABA 3 a 14 veces por semana y el 7,4% haber presentado 1 exacerbación severa en los últimos 12 meses. Criterios de exclusión: hospitalización por asma en los últimos 12 meses y un historial de tabaquismo mayor a 20 paquetes/año o la aparición de síntomas respiratorios después de los 40 años, en fumadores actuales o exfumadores de al menos 10 paquetes/año. Las personas se retiraron del estudio debido al fracaso del tratamiento si tenían 1 exacerbación grave, 3 exacerbaciones separadas por al menos 7 días, asma inestable que resultase en un cambio en el tratamiento asignado, o cualquier combinación de estos.

El resultado primario fue la tasa anualizada de exacerbaciones del asma. Los resultados secundarios, incluyeron entre otros, el número de exacerbaciones; la puntuación en el ACQ-5; el FEV1 y efectos adversos. El análisis estadístico fue un análisis de superioridad por intención de tratar. La exacerbación grave fue definida como un empeoramiento del asma que lleva a la prescripción de un tratamiento con corticoides sistémicos durante al menos 3 días o 1 hospitalización o consulta por guardia que lleva a un tratamiento con corticoides sistémicos.

Resultados:

La tasa de exacerbación anualizada en el grupo de formoterol/budesonide vs. el grupo de SABA fue: tasa absoluta 0,195 vs. 0,4; tasa relativa 0,49 IC95% 0,33 a 0,72; p<0,001 (*baja certeza por riesgo de sesgo -estudio abierto- y evidencia indirecta para asma intermitente -cerca de la mitad de los participantes presentaba asma de mayor severidad-).*

El número de exacerbaciones severas en el grupo formoterol/budesonide vs el grupo de salbutamol fue: 9 vs. 23; RR 0,40 IC95% 0,18 a 0,86 *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).*

La puntuación en el ACQ-5 fue: DM −0,15 IC95% −0,24 a −0,06, no siendo una diferencia clínicamente importante. *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).* El FEV1 en ambos grupos fue similar: DM 0,03 L IC95% -0,006 a +0,07. *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).* La incidencia y el tipo de efectos adversos informados coincidieron con los de ensayos anteriores y con los informes de

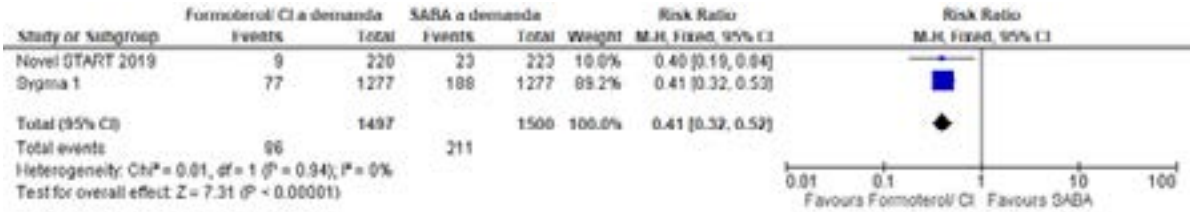
uso clínico, siendo las más frecuentes infecciones respiratorias altas y faringitis; no se registró ningún efecto adverso grave *(moderada certeza por riesgo de sesgo).*

Metaanálisis propio

A partir de estos estudios se realizó un metaanálisis (MA), para los desenlaces exacerbaciones severas y efectos adversos, obteniendo los siguientes resultados:

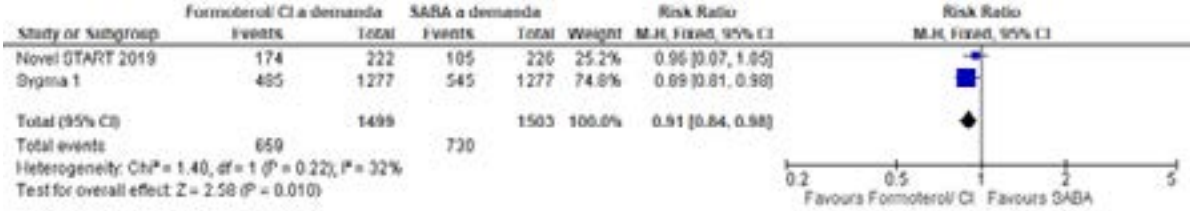
1. Exacerbaciones severas:

El número total de exacerbaciones severas en el grupo formoterol/CI a demanda comparado con el grupo SABA a demanda fue: RR 0,41 IC95% 0,32 a 0,52 (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).



2. Efectos adversos:

En relación a los efectos adversos (personas con cualquier efecto adverso), hubo un leve beneficio en el grupo formoterol/CI a demanda vs. SABA a demanda (RR 0,91 IC95% 0,84 a 0,98) (moderada certeza por riesgo de sesgo).



CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA vs. uso exclusivo de SABA a demanda

En personas con asma con síntomas diurnos hasta dos veces por semana, el tratamiento con CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA comparado con el uso exclusivo de SABA a demanda:

- podría reducir las exacerbaciones severas,
- sería similar respecto a los efectos adversos totales,
- sería algo superior en el control de los síntomas (una diferencia clínicamente significativa del ACQ-5 es aquella igual o mayor a 0,5),
- no presentaría cambios clínicamente significativos del FEV_1.

Certeza global de la evidencia: BAJA.

Al igual que en la PC anterior, no se encontraron ECA que se hayan propuesto evaluar la efectividad de CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA vs. uso a demanda de SABA, en población con síntomas diurnos o requerimiento de SABA hasta 2 veces por semana. Se presenta a continuación, la evidencia indirecta hallada.

Los resultados en el ECA SYGMA 1 para la comparación budesonide mantenimiento + uso a demanda de SABA vs. uso exclusivo de SABA a demanda fueron [24]:

- Número de exacerbaciones severas: 89 vs. 188; RR 0,47 IC95% 0,37 a 0,6 (baja certeza por

riesgo de sesgo (pérdida de pacientes) y evidencia indirecta (pacientes con asma de mayor severidad)).

- La puntuación en el ACQ-5 no presentó diferencia clínicamente importante: -0,48 IC95% -0,51 a -0,44 comparado con -0,17 IC95% -0,21 a -0,14 *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).* Hubo más pacientes con asma leve persistente con mejoría clínicamente significativa del ACQ-5 en la rama CI de mantenimiento + SABA a demanda en comparación a SABA a demanda: RR 1,55 IC95% 1,32 a 1,81 (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).
- Cambio del FEV1 respecto al basal: 119,3 mL vs. 11,2 mL *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).*
- Personas con al menos 1 efecto adverso: 39,9% vs. 42,7%. Se reportaron 2 muertes en la rama de budesonide + SABA: una secundaria a hemorragia digestiva alta, y la otra por un tumor cerebral, sin relación aparente con la intervención *(moderada certeza por riesgo de sesgo).*

Los resultados del ECA Novel-START (2019) del grupo de budesonide mantenimiento + uso a demanda de SABA vs. el grupo uso exclusivo de SABA a demanda fueron [25]:

- Número de exacerbaciones severas: 21 vs. 23; RR 0,9 IC95% 0,52 a 1,59 *(baja certeza por riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión).*
- Puntuación en el ACQ-5: DM −0,2 IC95% −0,37 a −0,03, no siendo una diferencia clínicamente significativa *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).*
- El FEV1 no difirió significativamente entre ambos grupos: DM 0,08 L IC95% -0,08 a +0,24 *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).*
- La incidencia y el tipo de efectos adversos informados coincidieron con los de ensayos anteriores y con los informes de uso clínico, siendo las más frecuentes infecciones respiratorias altas y faringitis en los 3 grupos; no se registró ningún efecto adverso grave *(moderada certeza por riesgo de sesgo).*

Los resultados del ECA Best Study Group (publicado por Papi y col, 2007), que comparó beclometasona mantenimiento + uso a demanda de SABA vs. el grupo uso exclusivo de SABA a demanda, fueron [23]:

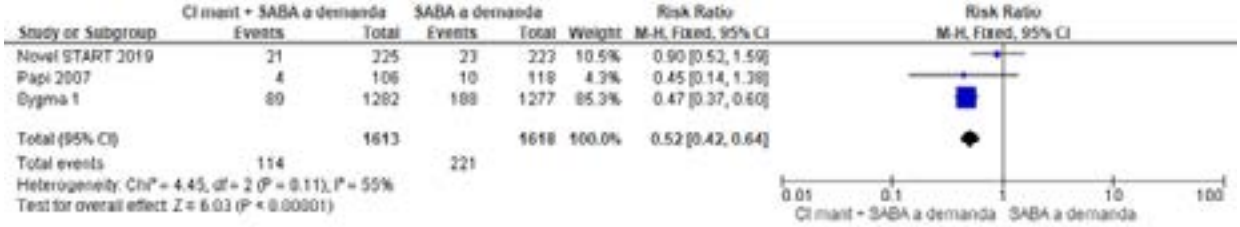
- Número de exacerbaciones severas: 4 vs. 10; RR 0,45 IC95% 0,14 a 1,38 (muy baja certeza por riesgo de sesgo *(pérdida de pacientes)*, evidencia indirecta (pacientes con asma de mayor severidad) e imprecisión).
- Score de síntomas: diurnos -0,35 vs. 0,1, DM -0,45 IC95% -0,49 a -0,41; nocturnos -0,09 vs. 0,02, DM -0,11 IC95% -0,15 a -0,07 *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta)*.
- Cambio del FEV1 respecto al basal: 30 mL vs. -10 mL, DM 40 mL IC95% 30 a 50 mL *(baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta)*.
- No hubo diferencias en efectos adversos entre ambas ramas de tratamiento, si bien el artículo no describe el número de eventos. Se reportó 1 efecto adverso serio en la rama beclometasona mantenimiento secundaria a isquemia miocárdica *(moderada certeza por riesgo de sesgo).*

Metaanálisis propio

Para los desenlaces exacerbaciones severas y efectos adversos comparando budesonide de mantenimiento + SABA a demanda vs. SABA a demanda realizamos un MA obteniendo los siguientes resultados:

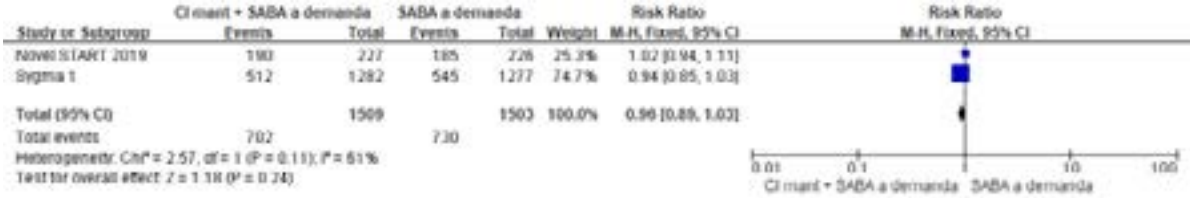
1. Exacerbaciones severas:

El número total de exacerbaciones severas en el grupo budesonide de mantenimiento + SABA a demanda vs. SABA a demanda fue: RR 0,52 IC95% 0,42 a 0,64 (baja certeza por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).



2. Efectos adversos

Ambas opciones farmacológicas serían similares en relación a los efectos adversos (RR 0,96 IC95% 0,89 a 1,03) (baja certeza por riesgo de sesgo e imprecisión).



Personas con asma que no reciben CI y presentan síntomas diurnos tres o más veces por semana

GEMA 2021, sugiere para las personas con asma en el paso 2 (síntomas o requerimiento de SABA 3 o más veces al mes, o que presentan exacerbaciones severas o factores de riesgo para exacerbar) tratamiento de mantenimiento con un CI a dosis bajas o antileucotrienos, y SABA como tratamiento de rescate [19]. En personas con baja adherencia terapéutica en los que fracasó una intervención educativa específica sugiere como alternativa el uso exclusivo de formoterol/CI a demanda o SABA/CI a demanda. Define asma persistente leve al asma bien controlado con el paso 2 del tratamiento.

Canadá 2021, recomienda fuertemente en personas con asma mal controlado con SABA a demanda (síntomas diurnos o uso de SABA 3 o más veces por semana; síntomas nocturnos; función respiratoria alterada) rotar el tratamiento a CI de mantenimiento + SABA a demanda por sobre el uso exclusivo de formoterol/budesonide a demanda [20]. Para aquellas personas con poca adherencia al tratamiento recomienda uso exclusivo de formoterol/budesonide a demanda por sobre CI de mantenimiento más uso de SABA a demanda. También sugiere, de forma condicional, utilizar a demanda SABA/CI en quienes no puedan recibir formoterol/CI a demanda o CI mantenimiento + SABA a demanda.

NICE 2017, sugiere para personas adultas (17 años o más) con síntomas relacionados con el asma 3 veces por semana o más, o que provocan despertarse por la noche o asma que no se controla con un SABA solo, utilizar una dosis baja de CI como terapia de mantenimiento de primera línea [26].

SIGN 2019, recomienda considerar CI de mantenimiento en personas adultas con cualquiera de las siguientes características: uso de SABA 3 veces por semana o más; sintomático 3 veces por semana o más; o despertarse por los síntomas 1 noche a la semana o que presentaron 1 exacerbación de asma que requirió corticoides orales en los últimos 2 años. Recomienda como terapia de alivio el uso de SABA [22].

NAEPPCC 2020, sugiere como paso 2 del tratamiento, en personas de 12 o más años de edad, con asma mal controlado con uso exclusivo de SABA a demanda (síntomas o requerimiento de SABA 3 o más ve-

ces por semana) el uso de CI de mantenimiento más uso a demanda de SABA o bien uso a demanda de SABA/CI. Aclaran que en esta actualización no respondieron la PC sobre eficacia y seguridad de CI de mantenimiento más uso a demanda de SABA comparado con agonistas β2 adrenérgicos de acción larga (LABA)/CI en asma persistente leve (paso 2 del tratamiento) [27].

RS-MA y ECA

SABA/CI a demanda vs. CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA

ECA Best Study Group, de Papi y col. 2007 [23]:

En asma con síntomas diurnos tres o más veces por semana, el uso a demanda de la combinación SABA/CI (salbutamol/beclometasona) en comparación con beclometasona de mantenimiento + uso a demanda de SABA:

- **probablemente sean similares en el control de los síntomas diurnos y nocturnos:** diurno 0,25 IC95% 0,21 a 0,29; nocturno 0,18 IC95% 0,14 a 0,22 (moderada certeza por riesgo de sesgo por pérdida de pacientes),
- **podría reducir ligeramente el número de exacerbaciones severas:** 3,4% menos IC95% 3,8% menos a 2,8% más (baja certeza por riesgo de sesgo por pérdida de pacientes e imprecisión),
- **probablemente no presente diferencias clínicamente significativas en el FEV_1*:** 90 mL IC95% 80 a 100 mL (moderada certeza por riesgo de sesgo por pérdida de pacientes),
- **los efectos adversos fueron similares en todas las ramas de tratamiento**, y se reportaron únicamente 2 efectos adversos serios: hemoptisis de causa no aclarada en un paciente de la rama combinada a demanda, e infarto de miocardio en un paciente del grupo de beclometasona mantenimiento. No se reportaron cambios en la frecuencia cardiaca ni en la presión arterial en ningún grupo.

* Cambio mínimo significativo del FEV1 = 150 mL. Según criterio ATS/RS todo cambio < 150 mL se considera error del método. [14]

Formoterol/CI a demanda vs. CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA

En asma con síntomas diurnos 3 o más veces por semana el uso a demanda de formoterol/CI comparado con CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA:

- presenta valores promedio similares de control de los síntomas en el ACQ-5 aunque menos personas alcanzan una diferencia clínicamente significativa respecto al basal con el esquema de formoterol/CI a demanda,
- podría reducir ligeramente las exacerbaciones severas,
- no presenta diferencias clínicamente significativas en las mejoras del FEV1*,
- no presenta diferencias en mejoría de calidad de vida,
- probablemente sea similar en relación a los efectos adversos totales y severos [14].

Se realizó una búsqueda de ECA que evaluaran la comparación de uso a demanda de formoterol/CI vs. CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA en esta subpoblación. Se encontraron 4 ECA: SYGMA 1, SYGMA 2, Novel START y Practical (ver descripción del SYGMA 1 y del Novel Start en resumen de evidencia de asma con síntomas diurnos hasta dos veces por semana) [28][24][25][29].

El ECA SYGMA 2 (n=4.176, mayores de 12 años de edad) se trató de un estudio ciego de no inferioridad cuyo margen establecido fue 1,2 del límite superior del IC95%, que comparó uso a demanda de formoterol/budesonide (6/200 mcg) vs. budesonide mantenimiento 200 mcg 2 veces al día + uso a demanda de terbutalina 0,5 mg, con un seguimiento de 52 semanas [28]. Los criterios de inclusión fueron: personas mal controlados con SABA a demanda (síntomas diurnos 3 o más veces por semana y/o despertares

nocturnos al menos 1 vez en el último mes), o personas con asma bien controlada con bajas dosis de CI o antileucotrienos según juicio del investigador en los 30 días previos, con FEV1 pre-broncodilatador mayor o igual al 60% del predicho y post-broncodilatador al 80% del predicho en personas con asma mal controladas con SABA, y FEV1 pre-broncodilatador mayor o igual al 80% del predicho en personas bien controladas con CI o antileucotrienos. El 46% de las personas aleatorizadas presentaban mal control sintomático con SABA o SAMA y el 54% estaban bien controlados con CI a bajas dosis o antagonistas de los leucotrienos. El 22% de los participantes había presentado al menos una exacerbación severa en el último año.

El desenlace primario fue número de exacerbaciones severas. Entre los desenlaces secundarios se incluyeron: el ACQ-5, función respiratoria, AQLQ y efectos adversos totales y serios.

El ECA PRACTICAL, abierto (no ciego) (n=885 participantes de 18 a 75 años de edad) comparó 2 grupos de tratamiento: uso a demanda de budesonide/formoterol vs. budesonide de mantenimiento + uso a demanda de SABA en asma leve o moderado, con 52 semanas de seguimiento [29]. Participaron 15 centros de atención primaria u hospitales de Nueva Zelanda. Se aleatorizaron personas con diagnóstico de asma autorreportado que usaban un SABA para control de los síntomas con o sin CI de mantenimiento. Los que no habían usado un CI en las últimas 12 semanas, debían presentar como criterio de inclusión: presencia de síntomas de asma o la necesidad de un SABA en al menos 2 ocasiones en las últimas 4 semanas, o despertares debido al asma al menos 1 vez en las últimas 4 semanas, o antecedentes de 1 crisis asmática severa que requirió corticoides orales en las últimas 52 semanas. Aquellos que habían usado un CI en las últimas 12 semanas en dosis bajas o moderadas (equivalente a budesonide ≤800 mcg/día), presentaban asma parcialmente controlado o bien controlado según la definición de GINA 2014, o asma no controlada con mala adherencia o técnica de inhalación insatisfactoria. Al inicio del estudio, 264 (30%) participantes utilizaban solo SABA y 621 (70%) usaban un CI, la media de uso de SABA en las 4 semanas previas fue de 4,3 (desvío estándar (DE) 6 con un rango de 0 a 70 para el grupo budesonide/formoterol y 4,9 (DE 7,5) con un rango de 0 a 84 para el grupo budesonide mantenimiento. Las personas fueron retiradas en caso de fracaso del tratamiento, definido como un aumento en el tratamiento del asma durante 14 días o más realizado por un proveedor de atención médica debido a un asma inestable o asma no controlado. El resultado primario fue el número de exacerbaciones severas por persona por año definidas como el uso de corticoides sistémicos por al menos 3 días debido a asma o ingreso en el hospital o 1 visita al departamento de emergencias debido al asma que requiere corticoides sistémicos. Entre los resultados secundarios se incluyeron la puntuación ACQ-5, FEV1 durante el tratamiento, eventos adversos y eventos adversos graves.

Metaanálisis propio

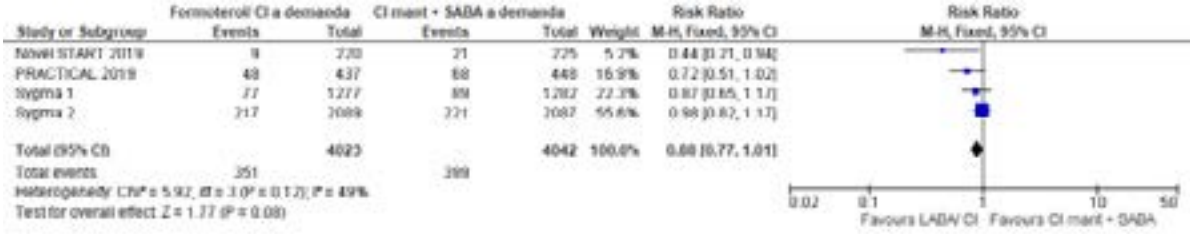
A partir de estos 4 estudios se realizó un MA para los desenlaces: exacerbaciones severas, control de los síntomas y efectos adversos totales.

Resultados:

Para la comparación formoterol/CI a demanda vs. CI de mantenimiento + uso a demanda de SABA, en asma persistente leve, obtuvimos los siguientes resultados:

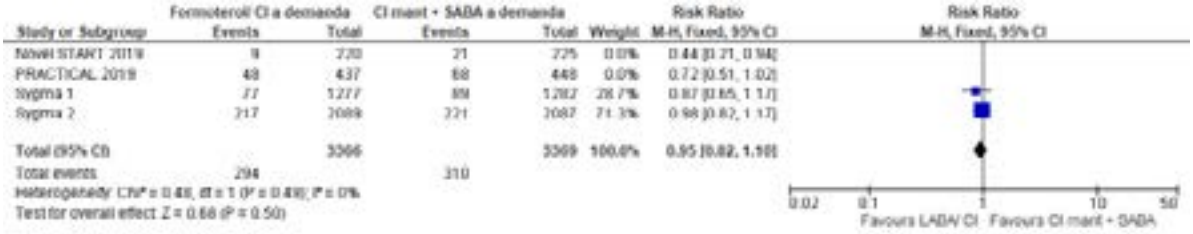
1. Exacerbaciones severas (4 ECA):

Número de exacerbaciones severas: RR 0,88 (IC95% 0,77 a 1,01) a favor del grupo formoterol/CI a demanda (baja certeza por riesgo de sesgo e imprecisión).



Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios Novel START y PRACTICAL por ser estudios abiertos y obtuvimos los siguientes resultados:

Número de exacerbaciones severas: RR 0,95 (IC95% 0,82 a 1,1) a favor del grupo formoterol/CI a demanda *(moderada certeza por imprecisión)*.



2. Control de síntomas clínicos: score ACQ-5:

En relación a los cambios respecto al basal en el score ACQ-5 no se encontraron diferencias clínicamente significativas entre los 2 grupos (DM 0,13 IC95% 0,09 a 0,16). Se considera una diferencia clínicamente significativa en el score una DM >0,5 *(alta certeza)*.

Al evaluar el número de personas con mejoría del score ACQ-5 respecto al basal (se considera cambio clínicamente significativo >0,5) se observó menos personas con mejoría sintomática en la rama formoterol + CI a demanda (RR 0,89 IC95% 0,85 a 0,95) *(alta certeza)*.

3. Calidad de vida con score AQLQ:

En relación a la calidad de vida, no se encontraron cambios clínicamente significativos. En el SYGMA1 solo se publica un gráfico en el apéndice del estudio, sin poder visualizar números exactos, en el que impresiona apreciarse cambios clínicamente no significativos para ambas ramas. En el SYGMA 2: 0,34 vs. 0,43 (cambio clínicamente significativo de 0,5 o más) (alta certeza).

4. Cambio de FEV_1 (FEV_1 pre-broncodilatador al final del seguimiento menos FEV_1 pre-broncodilatador basal):

Para el desenlace cambio de FEV1 respecto al basal no se encontraron diferencias clínicamente significativas: en SYGMA 1, DM -54 mL IC95% -78,8 a -29,8; y para el SYGMA 2 DM -32,6 mL IC95% -53,7 a -11,4 [14] (alta certeza).

5. Efectos adversos:

Formoterol CI a demanda y CI de mantenimiento + SABA a demanda serían similares para efectos adversos totales (RR 0,98 IC95% 0,93 a 1,02) (moderada certeza por riesgo de sesgo).

Uso excesivo de SABA

El mal control del asma se asocia a un riesgo aumentado de exacerbaciones y asma fatal/casi fatal, siendo el uso excesivo de SABA un indicador de mal control (asma subtratado) en todos los escalones o pasos del tratamiento del asma, que debe alertar al equipo de salud para evaluar a la persona con el fin de considerar el ajuste del tratamiento [13].

Se presenta la síntesis de evidencia de estudios observacionales (cohortes) que evaluaron la asociación entre el uso excesivo de SABA y el aumento del riesgo de exacerbaciones severas y mortalidad.

En personas con asma con uso excesivo de SABA (12 o más inhaladores en un año) el riesgo de asma fatal/casi fatal sería mayor en quienes presentan un patrón de sobreuso creciente respecto al sobreuso no creciente. Una cohorte (Suissa y col., 1994) evaluó el riesgo de asma fatal o casi fatal de una persona con asma al aumentar por su cuenta el uso mensual de β_2-agonistas inhalados a lo largo del tiempo [30]. A partir de un estudio anterior de casos y controles anidado de 129 muertes y casi muertes por asma (casos) y 655 controles de una cohorte de 12.301 asmáticos, se identificó el subconjunto que utilizó al menos 12 inhaladores durante el período de estudio de 12 meses (97 casos y 258 controles). Se formó una puntuación de perfil, que oscilaba entre 0 y 11, para cuantificar los patrones de uso de β2-agonistas a lo largo del tiempo para cada sujeto, cubriendo todo el espectro que se extiende desde la disminución hasta el aumento del uso: RR 15,2 IC95% 2,4 a 96,2 por unidad de aumento de la puntuación del perfil en sujetos con un patrón de uso creciente de agonistas β2 (puntuación del perfil de 6,5 o más), pero este RR fue solo 1,5 IC95% 0,8 a 2,6 por unidad cuando la puntuación del perfil fue inferior a 6,5 (uso no creciente). Este RR fue independiente del riesgo asociado con la cantidad total de uso de agonistas β2 en el período de 12 meses, que se mantuvo alrededor de 1,6 IC95% 1,3 a 2 por inhalador por mes *(moderada certeza por riesgo de sesgo).*

El uso excesivo de SABA se asociaría a un aumento de la mortalidad relacionada al asma, con mayor fuerza en aquellas personas con mayor dosis de agonistas β_2, y no modifica la mortalidad no relacionada al asma. Se realizó un estudio retrospectivo de una cohorte de 12.301 personas de 5 a 54 años, quienes entre 1978 y 1987 hubieran recibido 10 o más prescripciones de medicamentos para el asma [31]. El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre el uso de β_2 agonistas y la mortalidad. Los desenlaces eran mortalidad relacionada al asma, y mortalidad no relacionada al asma. Se produjeron un total de 180 muertes en la cohorte, 134 no relacionadas al asma y 46 relacionadas al asma, lo que equivale a 9,6 muertes relacionadas al asma cada 10.000 personas con asma por año (IC95% 6,8 a 12,4). Las muertes relacionadas al asma aumentaron en aquellas personas de mayor edad y mayor número de hospitalizaciones relacionadas al asma. En el análisis univariado se observó que las personas que utilizaban al año entre 1 y más de 25 inhaladores β_2 agonistas y los que utilizaban corticoides orales presentaban mayor número de muertes relacionadas al asma comparado con los que no los utilizaban (diferencia absoluta de riesgo: fenoterol 56,3 muertes relacionadas al asma cada 10.000 personas con asma por año (IC95% 31,1 a 81,5); salbutamol 0,5 muertes relacionadas al asma cada 10.000 personas con asma por año (IC95% -5,2 a 6,2); corticoides orales 39,5 muertes relacionadas al asma cada 10.000 personas con asma por año (IC95% 22 a 57,3). Al desagregar por número de inhaladores (1 a 12; 13 a 24; y más de 24 inhaladores/año) el riesgo fue mayor a mayór número de inhaladores. No se evidenció en esta cohorte un aumento de las muertes no relacionadas al asma. En el análisis ajustado de acuerdo a hospitalizaciones previas y uso de corticoides orales la diferencia de riesgos absolutos fue para fenoterol: diferencia absolu-

ta de riesgo de 36,2 muertes relacionadas al asma cada 10.000 personas con asma por año (IC95% 14,4 a 57,9) y para salbutamol 3,6 (IC95% 1,1 a 6,2) (moderada certeza por riesgo de sesgo).

En personas adultas con asma, el uso de 8 o más inhaladores de salbutamol en un año estaría asociado a una mayor ocurrencia de episodios de exacerbaciones severas. Una cohorte (Stanford y col. 2012) tuvo como objetivo identificar el número de inhaladores de SABA como factor de riesgo futuro de exacerbaciones relacionadas con el asma y el período de tiempo óptimo para medir el uso de SABA en niños y adultos con asma [32]. Se incluyeron personas con asma entre enero de 2004 y diciembre de 2005 de una base de datos del sistema público de atención Medicaid (n=33.793) y entre enero de 2004 y junio de 2006 de una aseguradora (n=101.437). Luego de la fecha de la primera medicación para el asma, se utilizó un período de evaluación (3, 6 o 12 meses) para medir el uso de SABA. Se identificaron exacerbaciones relacionadas con el asma en el período posterior de 12 meses. Los análisis de la curva ROC (del inglés Receiver Operating Characteristic), y la regresión logística se utilizaron para seleccionar los valores críticos del uso de SABA y los períodos de evaluación óptimos y para realizar un análisis incremental, respectivamente. A partir de los resultados establecieron como punto de corte crítico para predecir un aumento de aproximadamente 2 veces el riesgo de una exacerbación del asma (definida como una visita al departamento de emergencias con un diagnóstico primario de asma o una hospitalización con un diagnóstico primario de alta de asma, o alternativamente como 1 evento de prescripción de corticoides orales): el uso de 3 o más inhaladores de SABA en un año en personas de 4 a 17 años y de 2 inhaladores en 3 meses en personas adultas. Cada inhalador de SABA adicional resultó en un aumento del 8% al 14% en personas pediátricas y del 14% al 18% en personas adultas en el riesgo de una exacerbación relacionada con el asma *(moderada certeza por riesgo de sesgo).*

El uso de SABA mayor a 200 mcg/día en personas con asma es un factor de riesgo para presentar 1 o más exacerbaciones severas. Se realizó un estudio de cohorte de personas con asma (n=118.981) de 12 a 80 años de edad registrados en la base de datos de Optimum Patient Care Research en Inglaterra, con seguimiento entre febrero 2005 y septiembre 2014 [33]. El objetivo del estudio fue evaluar los factores de riesgo de presentar 1 o más exacerbaciones severas. Exacerbación severa se definió como aquella con requerimiento de hospitalización, atención en emergencias, o aquella que requiera un curso de corticoides orales. El análisis uni y multivariado evidenció que el uso de SABA se relaciona con la probabilidad de presentar 1 o más exacerbaciones severas (OR 1,28 IC95% 1,16 a 1,39 para una dosis de 201 a 400 mcg/día y OR 1,63 IC95% 1,45 a 1,77 para una dosis mayor a 400 mcg/día) (moderada certeza por riesgo de sesgo).

El uso excesivo de SABA se asocia a un aumento del riesgo de exacerbaciones y muerte por todas las causas, dependiente de la dosis. El aumento del riesgo de exacerbaciones sería mayor para los pasos 3-4 del tratamiento y para el uso muy excesivo (mayor o igual a 11 inhaladores/año). Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo (Nwara y col., 2020) con los objetivos de describir el uso de SABA en una cohorte sueca de personas con asma; evaluar los determinantes demográficos y clínicos del uso excesivo de SABA; e investigar las asociaciones entre el uso o sobreuso de SABA y el riesgo de exacerbación, mortalidad por todas las causas, mortalidad relacionada con las vías respiratorias y mortalidad por asma [34]. Varios de los autores presentaron conflictos de interés con la industria farmacéutica (laboratorio productor de formoterol/budesonide inhalado). Se incluyeron personas de 12 a 45 años con asma (n=365.324, media de edad 27,6 años; 55% mujeres), definido por el retiro en las farmacias de dos o más medicamentos para el asma en el período de un año desde el 2006 al 2014. Se analizaron los registros sanitarios nacionales suecos: de admisiones hospitalarias desde 1987 y de visitas a especialistas ambulatorios desde 2001; recetas para personas en consultas ambulatorias desde julio de 2005; y registro de causas de defunción. Seguimiento promedio=85,4 meses (rango 0,03 a 120) después del período de referencia de 1 año. Se definió la unidad como un inhalador de 150 dosis. Se excluyeron pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o uso de β2 adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos. Para analizar el uso de corticoides orales indicados solo para el asma, se excluyeron las personas con otros diagnósticos para los que se pueden prescribir corticoides orales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, enfisema, bronquiectasias, fibrosis quística y neoplasia actual). La definición de uso excesivo de SABA se calculó asumiendo que se usaron 2 inhalaciones en cada ocasión y que la persona con asma bien controlado no usaría SABA más de 2 veces por semana, lo que equivale a un máximo de dos inhaladores de SABA por año. El 30% de las personas sobreutilizaban SABA: 21% retiraba 3–5 inhaladores por año, el 7% retiraba 6–10 inhaladores por año y el 2% retiraba 11 o más inhaladores por año. La mitad de las personas incluidas estaban en los pasos 1 y 2 del tratamiento, el 34% en el paso 3 y el 16% en el paso 4. La exacerbación del asma se definió como el retiro en la farmacia de un curso de corticoides orales o visitas a la sala de emergencias y/u hospitalizaciones debido al asma. Los

hombres, los adolescentes y las personas mayores tuvieron más probabilidades de abusar de los SABA en comparación con las mujeres y con los del grupo de 18 a 24 años. En comparación con las personas en el paso 3 de tratamiento, en los otros pasos de tratamiento tuvieron un mayor riesgo de abusar de SABA, con un 50% y 90% más de riesgo para aquellos en los pasos de tratamiento 1 y 5, respectivamente.

El uso excesivo de SABA se asociaría con un mayor riesgo de exacerbaciones dependiente de la dosis comparado con 2 o menos inhaladores por año, después de ajustar por paso de tratamiento, índice de comorbilidad de Charlson, sexo y edad (Tabla A.4.) (moderada certeza por riesgo de sesgo).

Tabla A.4. Asociación entre el sobreuso de SABA y el riesgo de exacerbación del asma según paso del tratamiento

Tratamiento	Nº de pacientes		Riesgo de exacerbaciones	
	3 a más de 11 Inhaladores de SABA por año	< 2 Inhaladores de SABA por año	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)
Paso 1 (SABA a demanda como único tratamiento)	9.297/29.993 (31,0%)	13.153/55.332 (23,8%)	**HR 1,18 (1,14 a 1,21)**	**36 más por 1.000 pacientes en 7,11 años (de 28 más a 42 más)**
Paso 2	9.832/26.059 (37,7%)	17.215/62.162 (27,7%)	**HR 1,28 (1,25 a 1,32)**	**63 más por 1.000 pacientes en 7,11 años (de 56 más a 71 más)**
Paso 3	14.469/34.282 (42.2%)	27.137/88.804 (30,6%)	**HR 1,41 (1,38 a 1,44)**	**96 más por 1.000 pacientes en 7,11 años (de 90 más a 103 más)**
Paso 4	8.868/18.199 (48.7%)	13.623/39.067 (34,9%)	**HR 1,46 (1,42 a 1,50)**	**117 más por 1.000 pacientes en 7,11 años (de 107 más a 126 más)**

El aumento del número de inhaladores de SABA se asociaría con un mayor riesgo de exacerbaciones: 3-5 inhaladores: HR 1,26 (IC95% 1,24 a 1,28); 6-10 inhaladores: HR 1,44 (IC95% 1,41 a 1,46); y ≥11 inhaladores: HR 1,77 (IC95% 1,72 a 1,83), en comparación con 2 o menos inhaladores por año (Paso 1 a 4 de tratamiento). Una pequeña proporción de pacientes (2,3%) adquirían LABA sin CI concomitantes. En este grupo, el uso excesivo de SABA se asoció con un riesgo de exacerbación 2 veces mayor (datos no mostrados). Por otro lado, 1.365 (0,54%) de las personas con asma en el grupo que retiraba hasta 2 inhaladores de SABA por año murieron, en comparación con 1.199 (1,07%) entre las personas que retiraban 3 a más de 11. Un mayor uso de SABA se asocia con un ligero aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas dependiente de la dosis (moderada certeza por riesgo de sesgo). El aumento del riesgo absoluto de mortalidad por enfermedades respiratorias y relacionadas con el asma resultó cercano a 0/1.000 pacientes en 7,11 años de seguimiento (tabla A.5). (baja certeza por riesgo de sesgo e imprecisión - no cumple con el criterio de TOI).

Tabla A.5. Asociación entre el sobreuso de SABA y mortalidad

	Nº de pacientes		Efecto	
	Intervención Sobreuso de SABA	Control < 2 Inhaladores de SABA por año	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)
Mortalidad por todas las causas				
3 a 5 inhaladores de SABA por año	608/76619 (0,8%)	1365/254500 (0,5%)	HR 1,26 (1,14 a 1,38)	1 más por 1.000 pacientes en 7,11 años (de 1 más a 2 más)
6 a 10 inhaladores de SABA por año	375/27065 (1,4%)	1365/254500 (0,5%)	HR 1,66 (1,48 a 1,87)	4 más por 1.000 pacientes en 7,11 años (de 3 más a 5 más)
> 11 inhaladores de SABA por año	216/7140 (3,0%)	1365/254500 (0,5%)	HR 2,33 (2.01 a 2,71)	7 más por 1.000 pacientes en 7,11 años (de 5 más a 9 más)
Mortalidad relacionada con asma				
3 a 5 inhaladores de SABA por año	4/76.619 (0%)	7/254.500 (0%)	HR 1,70 (0,49 a 5,88)	0 menos por 1000 pacientes en 7,11 años (de 0 menos a 0 menos)
6 a 10 inhaladores de SABA por año	5/27.065 (0%)	7/254.500 (0%)	HR 4,70 (1,47 a 15,04)	0 menos por 1.000 pacientes en 7,11 años (de 0 menos a 0 menos)
> 11 inhaladores de SABA por año	12/7.140 (0,2%)	7/254500 (0%)	HR 31,72 (11,88 a 84,7)	1 más por 1000 pacientes en 7,11 años (de 0 menos a 2 más)
Mortalidad relacionada con enfermedades respiratorias				
3 a 5 inhaladores de SABA por año	19/76619 (0%)	43/254500 (0%)	HR 1,26 (0,73 a 2,17)	0 menos por 1000 pacientes en 7,11 años (de 0 menos a 0 más)
6 a 10 inhaladores de SABA por año	20/27065 (0,1%)	43/254500 (0%)	HR 2,87 (1,67 a 4,92)	0 menos por 1000 pacientes en 7,11 años (de 0 menos a 1 más)
> 11 inhaladores de SABA por año	18/7140 (0,3%)	43/254500 (0%)	HR 6,33 (3,56 a 11,26)	1 más por 1000 pacientes a 7,11 años (de 0 menos a 2 más)

ANEXO 5. VALORES Y PREFERENCIAS DE LAS PERSONAS CON ASMA

Se realizó una búsqueda específica sobre valores y preferencias de las personas en relación al tratamiento del asma.

En personas con asma, la toma de decisiones compartida podría: mejorar la calidad de vida, la satisfacción, la adherencia al tratamiento, reducir el número de consultas por asma y mejorar el control de síntomas.

Kew y col. realizaron una RS-MA (4 ECA, n=1.342, con 6 a 24 meses de seguimiento) con el objetivo de evaluar el impacto de la toma de decisiones compartidas en el manejo de adultos y niños con asma [35]. Todos los ECA fueron abiertos. Los desenlaces primarios fueron: calidad de vida relacionada al asma, satisfacción de personas con asma y sus familiares, y adherencia a la medicación. Los desenlaces secundarios incluyeron exacerbaciones, control de asma, aceptabilidad y factibilidad desde la perspectiva del profesional de salud, y efectos adversos. Tres estudios fueron en niños y uno en adultos. El modelo de toma de decisiones compartidas se asoció con:

- mejoría en la calidad de vida, según el score AQLQ: DM de 1,90 IC95% 1,24 a 2,91 (1 ECA);
- mayor satisfacción de personas con asma y familiares (1 ECA);
- mejor adherencia al tratamiento: DM 0,21 IC95% 0,11 a 0,31 (2 ECA);
- menor número de visitas médicas relacionadas al asma: 1 vs. 1,4 al año, sin diferencias en exacerbaciones ni en prescripción de corticoides orales (1 ECA);
- mejoría en el control de asma OR 1,9 IC95% 1,26 a 2,87 (1 ECA).

Los personas con asma leve a moderado, priorizarían el control de la disnea y menor requerimiento de atención por un médico como atributos del tratamiento, por sobre las dosis requeridas de CI. Mayor número de personas preferirían el tratamiento combinado a demanda con formoterol/budesonide por sobre el tratamiento de mantenimiento con budesonide más SABA a demanda, aunque se vería influenciada por el tratamiento que conocen.

Baggot y col. (2019) realizaron un análisis de las preferencias de personas con asma leve y moderado a partir de un subgrupo de participantes del ECA PRACTICAL (uso a demanda de formoterol/budesonide versus budesonide de mantenimiento más SABA a demanda)[36]. El objetivo de este estudio fue determinar a través de DCE (discrete choice experiment) la preferencia de las personas en relación al régimen de tratamiento utilizado en el ECA. El método DCE requiere que los participantes elijan entre 2 o más opciones hipotéticas de atributos de diferentes tratamientos. Se incluyeron a aquellos que participaron en la última visita del estudio PRACTICAL, o aquellos que abandonaron el estudio pero que quisieran completar el DCE, de 6 de los 15 centros incluidos. Se utilizó un grupo focal para evaluar el cuestionario, y definir los aspectos más relevantes en el tratamiento para los atributos o niveles de relevancia, comprensión y tiempo para completar el DCE. Se obtuvieron 288 respuestas. Del total, 185 personas prefirieron el tratamiento combinado a demanda (64%) y 103 participantes eligieron el tratamiento de mantenimiento (36%). Entre quienes prefirieron tratamiento con budesonide de mantenimiento, 86% habían participado de la rama budesonide mantenimiento. Entre quienes prefirieron tratamiento combinado a demanda, 68% había participado de la rama tratamiento combinado a demanda. El control de la disnea fue el atributo del tratamiento del asma más importante, para ambos grupos y en segundo lugar se ubicó el requerimiento de atención por un médico. El grado de importancia de la dosis de CI y tipo de tratamiento fue diferente entre ambos grupos. Para quienes preferían el tratamiento combinado a demanda, el tipo de tratamiento fue más relevante que la dosis de CI utilizada y similar en importancia al requerimiento de atención por un médico. Para quienes prefirieron el tratamiento con budesonide de mantenimiento + SABA a demanda la dosis de CI y el tipo de tratamiento fueron de similar importancia.

Mayor proporción de personas con asma leve y moderado podrían preferir tratamiento a demanda con formoterol/budesonide por sobre budesonide mantenimiento + SABA a demanda. Aquellos con tratamiento combinado a demanda podrían creer no necesitar tratamiento preventivo cuando no tienen síntomas, confiar en poder manejar sus síntomas con una terapia de rescate y aceptar tener síntomas de asma más frecuentemente si se puede evitar un inhalador de mantenimiento, en mayor proporción que aquellos pacientes que reciben terapia de mantenimiento. Pero algunos podrían demorar el uso

del rescate hasta que los síntomas afecten sus actividades y tener dificultades en el reconocimiento de los síntomas. La satisfacción de las personas fue alta en los 3 dominios de tratamiento (efectividad del inhalador, frecuencia de uso y velocidad de acción) para todos los dispositivos utilizados en el estudio.

Baggot y col. (2020) realizaron otro estudio de preferencias, también a partir de un subgrupo de personas con asma leve y moderado que participaron en el ECA PRACTICAL [37]. El objetivo fue determinar las preferencias respecto a los regímenes de tratamiento utilizado: combinado a demanda o un inhalador preventivo 2 veces por día asociado a un inhalador a demanda según necesidad. El desenlace primario fue la preferencia del régimen de tratamiento. Los desenlaces secundarios fueron las preferencias y creencias del uso de la medicación de rescate, satisfacción de los inhaladores utilizados en el estudio, patrones de uso de los inhaladores de rescate, y la experiencia en el uso de formoterol/budesonide a demanda. Se eligieron 407 participantes para realizar la encuesta, de los cuales 306 la completaron. La proporción de participantes que realizó la encuesta fue similar para ambas ramas de tratamiento, y un 70% habían utilizado CI en las 12 semanas previas a la randomización. El 90% (135 de 150 personas) de la rama formoterol/budesonide a demanda prefirieron este régimen de tratamiento y el 60 % (93 de 156 personas) de la rama budesonide mantenimiento + SABA a demanda prefirieron este régimen de tratamiento, lo que sugeriría que la randomización a determinado tratamiento influiría en las preferencias (OR 13,3 IC95% 7,1 a 24,7; p<0,001). Del total de las personas, el tratamiento combinado a demanda fue el tratamiento preferido en 198/306 enrolados (65%). Quienes participaron de la rama combinada a demanda manifestaron más frecuentemente la creencia de no necesitar tratamiento preventivo cuando no tienen síntomas, y estar confiados en poder manejar sus síntomas con una terapia de rescate, aceptar tener síntomas de asma más frecuentemente si se puede evitar un inhalador de mantenimiento, y estar preocupados por el exceso de medicación en comparación a la rama de mantenimiento más SABA a demanda. La satisfacción de las personas fue alta en los 3 dominios de tratamiento (efectividad del inhalador, frecuencia de uso y velocidad de acción) para todos los dispositivos utilizados en el estudio, siendo mayor para los randomizados al tratamiento combinado a demanda. Respecto al patrón de uso de los inhaladores, los autores reportan que la mayoría expresó llevar consigo el inhalador de rescate y utilizarlo cuando se presentan los síntomas, un tercio refiere esperar a que los síntomas afecten sus actividades y un 20% evitar el inhalador lo máximo posible. El 30% admitió dificultades en el reconocimiento de los síntomas. Por otro lado, un 92% de los participantes manifestó al finalizar el estudio, sentir confianza en el uso de formoterol/budesonide como medicación de rescate. El estudio no reporta ese dato para el tratamiento de mantenimiento.

Las personas con asma querrían tener el control de sus síntomas y podrían desarrollar estrategias para lograrlo. También, preferirían tratamientos que alivien los síntomas de manera confiable y dispositivos portátiles, con contadores de dosis y fáciles de usar.

Baggot y col. (2020) realizaron un estudio cualitativo en Nueva Zelanda para explorar las preferencias de las personas con asma leve-moderada para el manejo del asma en su conjunto y los factores que influyen en estas preferencias [38]. Se realizó un análisis descriptivo cualitativo utilizando la epistemología construccionista para analizar grabaciones de audio transcritas de grupos focales. Se entrevistaron 27 participantes adultos que informaron diagnóstico de asma hecho por un médico, que utilizaban SABA solos o CI con o sin LABA, que habían usado algún medicamento inhalado para el asma durante el último mes. Cuatro áreas claves describieron las preferencias para el manejo del asma:

1. Preferencias de automanejo: los participantes querían tener el control de su asma y desarrollaron estrategias personales para lograrlo.
2. Preferencias relacionadas con los medicamentos específicos o el régimen de tratamiento: los participantes prefirieron regímenes que fueran convenientes y aliviaran los síntomas de manera confiable.
3. Preferencias relacionadas con los dispositivos inhaladores: eran importantes los dispositivos que tenían contadores de dosis y eran fáciles de usar y portátiles.
4. Preferencias relacionadas con los servicios de salud: los participantes querían un acceso más fácil a sus inhaladores y que sus proveedores de atención médica los empoderaran.

Las preferencias de los participantes dentro de cada 1 de estas 4 áreas fueron influenciadas por el impacto que el asma tuvo en su vida, sus creencias sobre la salud, las consecuencias emocionales del asma y las barreras percibidas para el manejo del asma.

Muchos podrían percibir alivio y/o la prevención eficaz de los síntomas con el uso a demanda de budesonide/formoterol que facilitaría su uso en el futuro, pero otros podrían percibir menor alivio prefiriendo su terapia anterior con SABA. Además, el aumento de costos podría ser una limitante. La alta confianza en el uso previo de SABA podría reducir la confianza en la combinación, pero una buena relación médico-paciente podría favorecerla. Las personas valorarían el dispositivo de polvo seco por no requerir espaciadores, pero identificaron barreras como la dificultad con la fuerza inspiratoria y la baja percepción de haber incorporado el fármaco.

El estudio cualitativo NovelQ exploró las actitudes en relación al uso de la combinación formoterol/budesonide, utilizado como rescate para aliviar los síntomas y reducir el riesgo de exacerbación en el tratamiento del asma leve entrevistando a 35 participantes de la rama intervención del ECA START que utilizaron esa combinación a demanda como único tratamiento [39]. Se les realizaron entrevistas semiestructuradas hasta la saturación de la muestra, se grabaron y se analizaron temáticamente. Los participantes entrevistados (n=35, 66% mujeres, media de edad 43,5 años) presentaban una puntuación media del cuestionario de control del asma de 1,09 (DE 0,55). Se identificaron 5 temas, cada uno de los cuales incluía tanto las barreras como los facilitadores del uso de la terapia:

1. ***Eficacia del tratamiento:*** la mayoría de los entrevistados describieron el alivio y/o la prevención eficaz de los síntomas que facilitó el uso actual, el interés en su uso en el futuro según sea necesario. Alrededor de un tercio de los participantes, sintieron que budesonide/formoterol proporcionó menos alivio que su tratamiento anterior con SABA y esto a menudo representaba una barrera para el potencial uso futuro. Los entrevistados que nunca habían utilizado un inhalador que contenía CI tendían a describir su asma en el momento de la entrevista como 'mejor' que antes de comenzar el estudio y aquellos que lo habían utilizado en el pasado tendían a describir su asma como "el mismo".

2. ***Ajuste de estilo de vida del régimen de tratamiento:*** los entrevistados describieron aspectos del uso de la combinación a demanda que facilitaron su uso actual y probabilidad de uso futuro, como aquellos que intentaron usar terapia de mantenimiento en el pasado. Para algunos, los hábitos adquiridos al usar SABA, como llevar el inhalador sólo cuando se cree que es probable que los síntomas fuesen a aparecer, dificultaron el uso de budesonide/formoterol. Otros entrevistados que habían usado terapia de mantenimiento en el pasado, refirieron haber usado budesonide/formoterol a diario durante el estudio, por tranquilidad o por hábito. Finalmente, se planteó el aumento de los costos como una barrera potencial para el uso futuro de budesonide/formoterol a demanda si fuese más costoso que SABA, particularmente para aquellos que utilizaban previamente solo SABA.

3. ***Actitudes hacia el uso y la seguridad de los medicamentos:*** Los entrevistados que informaron tener una gran confianza en su inhalador SABA anterior, tendían a describir confianza limitada en budesonide/formoterol a demanda para el alivio de los síntomas, y alrededor de la mitad de estos deseaban volver al SABA después del estudio. Sin embargo, el tiempo fue descrito como un medio para desarrollar confianza en la combinación a demanda, reconociendo la experiencia o familiaridad con SABA en el asma leve. El inhalador fue una barrera para el uso futuro para algunos pacientes, la mayoría de los cuales consideró que la terapia con SABA a demanda era suficientemente eficaz o consideró su asma como leve o infrecuente. Algunos participantes manifestaron preocupación por los posibles efectos secundarios del uso de budesonide/formoterol a demanda, debido a que el uso a largo plazo fue bajo: un entrevistado manifestó preocupaciones generales respecto a la seguridad del uso a largo plazo de budesonide/formoterol, e informó que evitó los síntomas desencadenantes durante el estudio para minimizar la necesidad de utilizar budesonide/formoterol. Otro participante, que había expresado su preocupación por volverse dependientes del tratamiento, describió preferir SABA para uso futuro, por percibirlo como "no tan fuerte". Los efectos secundarios del budesonide/formoterol experimentados por algunos participantes durante el estudio (por ejemplo, sabor desagradable, aumento de la frecuencia cardíaca) fueron generalmente aceptados y considerados similares a las experimentadas previamente con otros inhaladores de alivio y/o mantenimiento. Se notificaron tipos similares de efectos secundarios por personas con o sin experiencia previa en CI. También se informaron menos efectos secundarios experimentados durante el estudio como facilitador del uso actual y futuro. Por otro lado, algunas personas consideraron los efectos secundarios como una señal de que se había utilizado el inhalador correctamente. En particular, los entrevistados

que nunca habían usado un tratamiento de mantenimiento previo, describieron con más frecuencia preocupaciones sobre budesonide/formoterol a demanda (por ejemplo, efectos secundarios, dependencia del tratamiento) que aquellos que habían usado tratamiento de mantenimiento en el pasado.

4. ***Atributos del dispositivo:*** varios atributos del dispositivo facilitaron el uso de la terapia combinada a demanda y el hecho de no requerir espaciador. En contraposición se identificaron como barreras, tener que realizar la carga verticalmente (especialmente durante el ejercicio), dificultad con la fuerza inspiratoria y poca sensación de haber incorporado el fármaco. En general, las percepciones negativas sobre los atributos del dispositivo no afectaron de manera constante las opiniones de los participantes sobre la efectividad del tratamiento.

5. ***Relación médico-paciente:*** la mayoría de los entrevistados indicaron que estarían de acuerdo en usar budesonide/formoterol a demanda en el futuro. Confiar en las R del médico y la actitud cordial al prescribir se describieron como facilitadores potenciales para el uso futuro, incluso si este tratamiento no fuera la preferencia personal de aquel que lo recibe. Trabajar en forma conjunta, persona con asma y médico en vencer barreras particulares, se identificó como un aspecto clave para el uso de la medicación a largo plazo. Se observó que los entrevistados con preocupaciones sobre la seguridad del tratamiento describieron con mayor frecuencia que tener confianza en el médico, facilitaría la adherencia a su uso.

ANEXO 6. ELABORACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Es importante resaltar que tanto los usuarios como los destinatarios nunca deberían ver las R como obligación. Incluso las R fuertes basadas en evidencia de alta certeza no se aplicarán a todas las personas ni en todas las circunstancias.

Marco de traspaso de la Evidencia a la Recomendación (EtD)

Las R se elaboran como respuesta a las PC a partir del perfil de evidencia y tabla SoF conforme a un marco de traspaso de la evidencia a la decisión del inglés *"Evidence to Decision"* (EtD), es decir, la R. Dicho marco, es una herramienta que tiene por objetivo facilitar el proceso de traspaso de la evidencia y se construyó a partir de las opiniones del panel acerca de cada intervención a evaluar según los criterios GRADE seleccionados: balance entre beneficios y riesgos, preferencias de las personas, uso de recursos y factibilidad de implementación. A partir de este marco de traspaso se determina la dirección y la fuerza de cada R.

Así, la interrelación del conocimiento de la situación nacional aportado por el Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Respiratorias Crónicas, la mirada de terreno brindada por los referentes provinciales relacionados con el tema de la guía, la existencia y análisis de los patrones de uso del listado de fármacos esenciales en cuanto a la provisión de medicamentos gratuitos a nivel nacional (Programa REMEDIAR), la experiencia en implementación de GPC de la DNAIENT en el país, y el análisis de preferencias y valores de la población destinataria respecto al tratamiento del asma leve, se cuentan entre los componentes más relevantes que contribuyeron a enriquecer y soportar la discusión en el proceso de construcción de las R.

Las R fueron redactadas de modo conciso con suficiente detalle de la acción a seguir. A su vez, se tuvo presente la secuencia clara entre estas, evitando ambigüedades o contradicciones para ser valoradas formalmente por el panel.

La R final es producto de un consenso basado en los juicios de los miembros del panel, informados por la evidencia presentada por el equipo elaborador y su experticia y experiencia. Para cada intervención evaluada se explicitan las consideraciones y conclusiones del panel (ver "Preguntas clínicas y marco de traspaso de la evidencia a las recomendaciones. Marco GRADE EtD)"

Certeza de la Evidencia y Fuerza de la Recomendación

La certeza de la evidencia indica hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto es correcto, y la fuerza de una recomendación significa hasta qué punto podemos confiar en que poner en práctica una R conlleva más beneficios que riesgos.

La fuerza (o grado) de las recomendaciones, resultante de los marcos GRADE-EtD, si bien se trata de un continuo, se expresa con terminología categórica: recomendación fuerte a favor (hazlo), recomendación condicional a favor (probablemente hazlo), recomendación fuerte en contra (no lo hagas), recomendación condicional en contra (probablemente no lo hagas).

Así el sistema GRADE permite calificar de forma independiente la certeza de la evidencia y la fuerza de la R ya que no sólo la certeza de la evidencia incide en la fuerza (Tabla A.6.).

Tabla A.6. Definición y alcance de las recomendaciones fuertes y condicionales

Grado de la R	Beneficio contra riesgo y costos	Implicancias para la práctica clínica	Implicancias para los pacientes	Implicancias para la salud pública
FUERTE RECOMIENDA	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos es claramente favorable	La recomendación se aplica a la mayoría de las personas	La mayoría de las personas querría recibir la intervención	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones
CONDICIONAL SUGIERE	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos tienen un margen estrecho	La mejor acción puede variar según circunstancias o valores de la persona o la sociedad. Se requiere ayudar a las personas a tomar una decisión consistente con sus valores	La mayor parte de las personas querrían recibir la intervención pero muchas podrían no aceptarla	Es necesario un debate sustancial con la participación de todas las áreas de interés

Valoración de los criterios por el panel interdisciplinario de consenso

Se constituyó un panel interdisciplinario de consenso conformado por 26 profesionales del equipo de salud de distintas disciplinas, especialidades y regiones del país. El 6 de mayo de 2021 se realizó una primera reunión por medios virtuales durante la cual se presentaron los alcances de la GPC, el proceso metodológico, las PC, se completaron las declaraciones de potenciales conflictos de intereses y se propuso la metodología de trabajo conjunto. Durante el encuentro se ponderaron los desenlaces/resultados (outcomes) a fin de seleccionar los importantes y críticos. A su vez tuvieron la oportunidad de proponer nuevos desenlaces. Todas las PC propuestas por el equipo elaborador fueron consideradas relevantes (tabla A.2.1.) y se estableció la importancia de cada desenlace (tabla A.2.2.). El equipo elaborador procesó las declaraciones de conflictos de intereses.

La metodología de trabajo propuesta consistió en un intercambio a distancia a través del cual el panel ponderó los cinco criterios y una segunda reunión al final del proceso realizada el 27 de enero de 2022 en reunión por medios virtuales. La valoración de los criterios GRADE fue realizada por cada miembro del panel en forma ciega a la respuesta de sus pares siguiendo la modalidad Delphi-RAND. La información producida por el equipo elaborador fue compartida con el panel a través de formularios electrónicos (formulario de Google®) con opción de respuesta dicotómica o múltiple con escala de Likert. Cada formulario incluyó las PC junto con la síntesis de evidencia y las tablas SoF para cada una de las intervenciones evaluadas y el enunciado de los criterios a valorar. En todos los casos era obligatorio justificar la respuesta. Además, podían aportar RS-MA para el período de búsqueda acordado, que considerasen omitidas por parte del equipo elaborador o para fundamentar en caso de disenso.

Durante la última reunión del 27 de enero de 2022 se consensuó la fuerza y dirección de las R y se debatió acerca de las definiciones de asma intermitente y persistente, alcanzando consenso para la primera pero no para la segunda. Luego de analizar las respuestas de los revisores externos y de algunos miembros del panel, se volvió a revisar la definición de asma persistente. Se envió una nueva propuesta de definición al panel y los mínimos ajustes de redacción de las R, alcanzando consenso pleno para ambas definiciones y recomendaciones finales.

ANEXO 7. REVISIÓN EXTERNA

Una vez realizado el consenso formal e incorporadas sus conclusiones al documento, es necesario someter la guía a evaluación externa para garantizar la rigurosidad del proceso y contribuir a incrementar su legitimidad y credibilidad.

Se convocó a 4 revisores externos, líderes de opinión reconocidos: la Dra. Marina Blanco Aparicio, el Dr. Vicente Plaza, el Dr. Luis Nanini y el Dr. Alejandro Videla.

La y los revisores resaltaron distintos aspectos de la GPC:

- la estructura del documento, su solidez y que es muy completo,
- la calidad metodológica del documento,
- el extraordinario trabajo realizado y la utilidad que aportará para aclarar temas de gran controversia actual y homogeneizar la práctica clínica.

Consideraron que se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda y selección de la evidencia y que la evaluación de la calidad del conjunto de la misma con sus fortalezas y limitaciones está claramente descripta, que al formular las R han sido considerados los beneficios en salud y los riesgos.

Observaciones

Un/a revisor/a plantea la debilidad conceptual de "asma intermitente" y menciona: …" el estudio de Papi no es asma intermitente. Para muchos autores esta entidad no existe, al igual que muchos van más allá y prefieren no aceptar la existencia de asma leve".

Respuesta. *El sistema GRADE no descarta la evidencia por ser indirecta. De acuerdo a esta metodología, para las preguntas clínicas de asma intermitente, se bajó la certeza de evidencia como puede observarse tanto en las tablas SoF como en la síntesis narrativa.*

Las definiciones de la enfermedad pueden tener sus disidencias, pero importantes sistemas de salud (Ej. Reino Unido) y numerosas GPC internacionales de buena calidad valoradas por AGREE (NICE, Canadá, NAEPPCC, etc.) conservan estas definiciones, aunque con distintos puntos de corte entre ellas.

Un/a revisor/a refiere que los estudios utilizados para responder asma intermitente no incluyen la población a la que se hace referencia en la pregunta y sobre la que se aplicaría la recomendación.

Respuesta. *No se ha encontrado evidencia disponible en población con síntomas diurnos hasta 2 veces por semana, por lo que se han utilizado estudios realizados en población con asma persistente leve y se ha disminuido la certeza por evidencia indirecta de acuerdo al sistema GRADE.*

Un/a revisor/a refiere que la certeza de la evidencia es baja y eso debilita las recomendaciones.

Respuesta. *acordamos con su observación. Por tal motivo las R (a excepción de las R primordiales), son condicionales (sugieren).*

Dos revisores cuestionaron la inclusión de dos ECA abiertos, considerándolos diseños subóptimos para emitir recomendaciones.

Respuesta. *Dichos estudios fueron evaluados por el sistema GRADE y se ha disminuido la certeza de la evidencia considerando el riesgo de sesgo por el tipo de diseño de los estudios. A su vez se realizó un subanálisis excluyendo del MA estos estudios y conservando solo los ECA ciegos, sin encontrar cambios significativos en los resultados.*

Un revisor/a planteó que, si bien las R han tomado en cuenta el impacto en beneficios y costos, puede discutirse que, si las opciones apoyadas por la mejor evidencia no están incluidas en el Programa REMEDIAR, este debería modificarse en vez de adaptar las R a lo disponible en el programa. En cuanto a la comparación formoterol/budesonide vs. SABA se sugiere citar el MA de la colaboración Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013518.pub2/full) ya que la certeza de evidencia para el resultado de exacerbaciones fue en este caso considerada como alta y puede ser importante explicitar el porqué de la diferencia.

Respuesta. *Las R se formularon no solo teniendo en cuenta la certeza de la evidencia de las intervenciones, sino, además, por el marco de traspaso de la evidencia a la decisión (marco GRADE Etd) construido a partir de la valoración realizada por los integrantes del panel a distintos criterios propuestos por GRADE.*

En referencia a la revisión Cochrane no la tomamos en cuenta porque analizan en conjunto asma intermitente y persistente leve, mientras que nuestro análisis se realizó para cada una de esas 2 poblaciones. La comparación mencionada sólo la evaluamos para personas con síntomas diurnos hasta 2 veces por semana. Si bien la revisión citada realiza un subanálisis tomando los mismos estudios que nuestro MA, lo analizan para la población con asma leve en su conjunto (intermitente y persistente leve). Nosotros, al evaluarla para asma intermitente, restamos confianza por evidencia indirecta. Además, consideramos restar confianza por riesgo de sesgo a ambos estudios (Novel START por estudio abierto y SYGMA 1 por pérdida de pacientes), mientras que la Cochrane solo le baja confianza por riesgo de sesgo al Novel START y no baja confianza por evidencia indirecta por considerar otra población.

Un revisor/a cuestiona la utilización de SABA como monoterapia y opina que no hay fundamentos para su uso, que ninguna entidad regulatoria aprobaría su uso con la pobre evidencia y que se han mantenido solapados los riesgos de la monoterapia SABA, que harían inviable/no ético, recomendar su uso.

Respuesta. *Todas las GPC seleccionadas por su alto rigor metodológico utilizan esta opción para el manejo del asma intermitente, incluso teniendo en cuenta que la mayoría de ellas consideran asma intermitente a la presencia de síntomas o requerimiento de SABA hasta dos veces a la semana, a diferencia de esta GPC que, por consenso del panel, solo lo considera hasta 2 veces por mes. A su vez todas las R fueron consensuadas por el panel y explicitan los riesgos de la sobreutilización de SABA. Además, el resumen de evidencia incluye los resultados de todos los estudios hallados sobre uso excesivo de SABA. Nuestra entidad regulatoria y las de otros países/regiones permiten su uso. Dos de los cuatro estudios hallados para responder las PC de esta guía (SYGMA 1 Y NOVEL START) utilizaron como comparador SABA y mostró resultados similares para el control de síntomas y perfil de seguridad a las intervenciones evaluadas.*

Un revisor/a sugiere eliminar de la recomendación 1 el uso de CI de mantenimiento a dosis bajas más uso a demanda de SABA.

Respuesta. *dicha recomendación se basa en la evidencia encontrada disponible en el documento, que como para el resto de las comparaciones, se trata de evidencia indirecta, y se alcanzó consenso por parte del panel de expertos para incluir este esquema de tratamiento como una de las opciones.*

Un revisor/a cuestiona la conclusión de que el uso de corticoides de mantenimiento + SABA a demanda en comparación con formoterol/CI en asma persistente leve sea similar para el control de los síntomas y el efecto en la función pulmonar (FEV1) y plantea la superioridad del esquema de mantenimiento para estos desenlaces.

Respuesta. *Los estudios utilizaron dos maneras de mostrar el desenlace control de los síntomas: valor promedio de mejoría en el total de pacientes (utilizado por esta GPC) que no muestra diferencias clínicamente significativas entre ambas opciones y número de participantes que mejoran los síntomas respecto al basal, que muestra superioridad de la opción de mantenimiento. A partir de la observación del revisor, se agrega el desenlace a la tabla SoF correspondiente y la conclusión en el resumen de hallazgos del marco EtD de esta PC. Respecto al desenlace "función pulmonar", las diferencias halladas no constituyen diferencias clínicamente significativas de acuerdo a los criterios American Thoracic Society y la European Respiratory Society (ATS-ERS) [14].*

Dos revisores plantean que los estudios seleccionados no incluyen análisis de beneficios a largo plazo como inflamación y remodelado bronquial.

Respuesta. *La disminución de la inflamación y del remodelado bronquial son desenlaces subrogados no priorizados por el panel para evaluar la eficacia de las intervenciones.*

Un/a revisor/a plantea que las R reflejan la opinión del panel y la evidencia aportada. En la R1 parece no existir evidencia que permita elegir una opción por encima de otra, y si bien esto es acorde a la evidencia disponible, puede originar algún grado de perplejidad en los lectores. Quizás esto se podría mejorar explicitando que la evidencia no permite optar por ninguna de estas opciones como preferencial. En la R3 sobre asma persistente leve y en la PC 2b se sugiere explicitar que no existe evidencia para elegir una opción sobre otra, que todas las opciones incluyen CI.

Respuesta. *Agradecemos sus comentarios y respetamos su opinión. El panel consideró que más allá de la escasa evidencia disponible, la elección de la opción terapéutica dependerá de los demás criterios explicitados en la R1. El resumen de hallazgos está fácilmente accesible inmediatamente después de las R. A partir de su observación hicimos ajustes en la redacción de la R3.*

Un/a revisor/a plantea que la evaluación de costos requiere estudios de farmacoeconomía.

Respuesta. *Si bien sería deseable, no está considerado, por la metodología utilizada, realizarlo.*

La y los revisores acordaron que se han tenido en cuenta las preferencias de pacientes, sin embargo, se mencionó que los estudios de preferencias incluidos en la GPC no fueron realizados en Argentina y que no está explicitada la participación de personas con asma en la redacción del documento y en un caso se sugirió implementar una instancia de valoración de las R en una etapa posterior.

Respuesta. *No se encontraron estudios realizados en nuestro país sobre preferencias de personas. Este criterio fue valorado por el panel a través del Marco GRADE. Tendremos en cuenta la propuesta de valoración de las R por parte de personas con asma para la actualización de la GPC.*

ANEXO 8. ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN, EN EL MARCO DEL MODELO DE ATENCIÓN DE PERSONAS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS

La implementación de una GPC supone la puesta en marcha de todo un proceso encaminado a trasladar sus R a la práctica para alcanzar el objetivo con el que fueron elaboradas.

Este proceso incluye el diseño de múltiples intervenciones con el objetivo de:

- Aumentar el conocimiento, para que el equipo de salud y la población conozca las R de la GPC.
- Cambiar actitudes, de modo que quienes integran el equipo de salud se convenzan de que las R propuestas permiten mejorar los estándares de atención.
- Cambiar los hábitos y comportamientos de su práctica, aplicando las R de la GPC, teniendo en cuenta además las preferencias de la población destinataria y el impacto económico y administrativo.
- Modificar resultados, es decir, mejorar la calidad de atención y en definitiva la salud de la población con la adopción de las R de la GPC.

Además de la difusión a través de los referentes provinciales, las sociedades científicas y demás entidades que integraron el panel interdisciplinario, así como las presentaciones en congresos, jornadas y otros eventos, la DNAIENT, conjuntamente con la elaboración de GPC, diseña y lleva adelante una estrategia de implementación tendiente a trasladar sus R a la práctica y facilitar la toma de decisiones del equipo de salud. Esta estrategia integra acciones multidimensionales compuestas por:

- Elaboración y diseminación de versiones abreviadas de las GPC.
- Recordatorios.
- Intervenciones mediadas por pacientes.
- Intervenciones económicas.
- Talleres con los equipos de salud provinciales y capacitaciones

Versiones abreviadas

Tienen como propósito, diseminar e implementar GPC, incorporando herramientas prácticas que faciliten la aplicación de las recomendaciones. Para ello integran las R de la guía extensa, R extrapoladas de otras GPC ya elaboradas que complementan o amplían las primeras; textos explicativos, cuadros, algoritmos y otras herramientas prácticas, para facilitar su implementación.

Dentro de las herramientas desarrolladas para favorecer la implementación de las GPC destaca el "Manual para el abordaje integral en el continuo de cuidados de personas con enfermedades no transmisibles en el primer nivel de atención" (en actualización) que consolida las R de todas ellas con la incorporación de herramientas prácticas y la aplicación para dispositivos móviles "Salud-ENT" que incluye los contenidos del manual organizados en módulos junto a herramientas interactivas disponibles fuera de línea.

Recordatorios

Como recordatorios, se elaboran algoritmos diagnósticos y terapéuticos que pueden imprimirse para tenerlos accesibles en los consultorios de los centros de salud, en la enfermería o, adaptados para la comunidad, en la sala de espera. A su vez, resulta efectivo incorporar un sistema de alertas a la historia clínica electrónica para promover la aplicación de las R de las GPC.

Intervenciones mediadas por pacientes

Se desarrollan materiales gráficos y videos educativos para que la población conozca las intervenciones recomendadas por las guías para prevenir y controlar adecuadamente las ENT y puedan solicitarlas si no las reciben. A su vez, se capacita al equipo de salud en herramientas para ofrecer educación para el automanejo de enfermedades crónicas a su población a cargo.

Intervenciones económicas

Se transfieren incentivos económicos a las provincias para mejorar los procesos de atención de las personas con ENT y favorecer la aplicación de las recomendaciones fuertes de las GPC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Entrenas Costa LM, Entrenas Castillo M, Villalba Moral C. Asma intermitente y leve. Rev Asma. 2018;3(1):6–12.

2. Estadísticas vitales. Información básica. Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Secretaría de Acceso a la Salud. Subsecretaría de Medicamentos e Información Estratégica. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina - Año 2020 ISSN: 1668-9054. Serie 5 Número 64.

3. Análisis de situación de salud : República Argentina / Ministerio de Salud de la Nación- 1ª ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires 2018. ISBN 978-950-38-0271-7.

4. Arias SJ, Neffen H, Bossio JC, Calabrese CA, Videla AJ, Armando GA, et al. Prevalence and Features of Asthma in Young Adults in Urban Areas of Argentina. Arch Bronconeumol. 2018 Mar;54(3):134–9.

5. OPS. La salud pública en las Américas: nuevos conceptos, análisis del desempeño y bases para la acción. 2002. 400 p.

6. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. Prim Care Respir J. 2006 Dec;15(6):326–31.

7. Adams NP, Bestall JC, Jones P. Budesonide versus placebo for chronic asthma in children and adults [Internet]. Vol. 2010, Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd003274

8. Nelson HS, Bernstein L, Fink J, Edwards TB, Spector SL, Storms WW, et al. Oral Glucocorticosteroid-Sparing Effect of Budesonide Administered by Turbuhaler [Internet]. Vol. 113, Chest. 1998. p. 1264–71. Available from: http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.5.1264

9. CONTROLLED trial of effects of cortisone acetate in status asthmaticus; report to the Medical Research Council by the subcommittee on clinical trials in asthma. Lancet. 1956 Oct 20;271(6947):803–6.

10. Smith MJ, Hodson M. HIGH-DOSE BECLOMETHASONE INHALER IN THE TREATMENT OF ASTHMA [Internet]. Vol. 321, The Lancet. 1983. p. 265–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91686-0

11. Tan DJ, Bui DS, Dai X, Lodge CJ, Lowe AJ, Thomas PS, et al. Does the use of inhaled corticosteroids in asthma benefit lung function in the long-term? A systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev [Internet]. 2021 Mar 31;30(159). Available from: http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0185-2020

12. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med. 2000 Aug 3;343(5):332–6.

13. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near-fatal asthma. N Engl J Med. 1991 Jan 31;324(5):285–8.

14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005 Aug;26(2):319–38.

15. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación [Internet]. P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Available from: Publicación Original: http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html

16. Organización Panamericana de la Salud. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2018.

17. World Health Organization. Who Handbook for Guideline Development. 2015. 178 p.

18. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project [Internet]. Vol. 12, Quality and Safety in Health Care. 2003. p. 18–23. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/qhc.12.1.18

19. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. Arch Bronconeumol [Internet]. 2021 May 26; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.010

20. Yang CL, Hicks EA, Mitchell P, Reisman J, Podgers D, Hayward KM, et al. 2021 Canadian Thoracic Society Guideline – A focused update on the management of very mild and mild asthma [Internet]. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine. 2021. p. 1–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/24745332.2021.1877043

21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (NG80). 2017. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng80.

22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline. Healthcare Improvement Scotland; 2019. 208 p.

23. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma [Internet]. Vol. 356, New England Journal of Medicine. 2007. p. 2040–52. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa063861

24. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1865–76.

25. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. N Engl J Med. 2019 May 23;380(21):2020–30.

26. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management [Internet]. NICE National Institute for health and care excellence. 2017 [cited 2021 Aug]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng80

27. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC), Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. J Allergy Clin Immunol. 2020 Dec;146(6):1217–70.

28. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma [Internet]. Vol. 378, New England Journal of Medicine. 2018. p. 1877–87. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1715275

29. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):919–28.

30. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. Eur Respir J. 1994 Sep;7(9):1602–9.

31. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists [Internet]. Vol. 149, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1994. p. 604–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.8118625

32. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting β-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 Dec;109(6):403–7.

33. Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, Popov TA, Dimitrov BD, Postma DS, et al. Identifying Risk of Future Asthma Attacks Using UK Medical Record Data: A Respiratory Effectiveness Group Initiative [Internet]. Vol. 5, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2017. p. 1015–24.e8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.007

34. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. Eur Respir J [Internet]. 2020 Apr;55(4). Available from: http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01872-2019

35. Kew KM, Malik P, Aniruddhan K, Normansell R. Shared decision-making for people with asthma [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd012330.pub2

36. Baggott C, Hansen P, Hancox RJ, Hardy JK, Sparks J, Holliday M, et al. What matters most to patients when choosing treatment for mild–moderate asthma? Results from a discrete choice experiment [Internet]. Vol. 75, Thorax. 2020. p. 842–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214343

37. Baggott C, Reddel HK, Hardy J, Sparks J, Holliday M, Corin A, et al. Patient preferences for symptom-driven or regular preventer treatment in mild to moderate asthma: findings from the PRACTICAL study, a randomised clinical trial. Eur Respir J [Internet]. 2020 Apr;55(4). Available from: http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02073-2019

38. Baggott C, Chan A, Hurford S, Fingleton J, Beasley R, Harwood M, et al. Patient preferences for asthma management: a qualitative study. BMJ Open. 2020 Aug 16;10(8):e037491.

39. Foster JM, Beasley R, Braithwaite I, Harrison T, Holliday M, Pavord I, et al. Patient experiences of as-needed budesonide-formoterol by Turbuhaler® for treatment of mild asthma; a qualitative study. Respir Med. 2020 Dec;175:106154.

Ministerio de Salud
Argentina