

## **Material suplementario del artículo:**

**TÍTULO:** ¿Son eficaces los corticoides inhalados en las exacerbaciones asmáticas?  
*Evidentia Praxis.*

Tabla S1.- Revisiones sistemáticas y metanálisis sobre el uso de corticoides inhalados en exacerbaciones de síntomas en pacientes asmáticos.

Tabla S2.- Ensayos clínicos, con información suplementaria a la de las revisiones sistemáticas, sobre el uso de corticoides inhalados en exacerbaciones de síntomas en pacientes asmáticos.

Figura S1.- Metanálisis de ensayos clínicos pediátricos que comparan corticoides inhalados frente a placebo en crisis asmáticas para evitar ingreso hospitalario; incluido en la revisión de Kearns 2020<sup>1</sup>.

Figura S2.- Metanálisis de ensayos clínicos que comparan Corticoides inhalados a dosis incrementadas (doble a quintuple) de rescate vs dosis estables en 3-18 años para evitar exacerbación que requiera corticoides sistémicos; incluidos en las revisiones de Kew 2016<sup>2</sup> y Zhang 2019<sup>3</sup>.

Tabla S3.- Datos del metanálisis en red de la revisión de Jorup 2018<sup>4</sup>.

Figura S4.- Forest plot del metanálisis en red.

Tabla S4 .- Comparaciones entre intervenciones del metanálisis en red.

Figura S5.- Análisis de inconsistencia del metanálisis en red.

Referencias Bibliográficas (Material suplementario):

Anexo 1.- Estrategias de búsqueda

Anexo 2.- Diagrama de búsqueda y selección de estudios.

Tabla S1.- Revisiones sistemáticas y metanálisis sobre el uso de corticoides inhalados en exacerbaciones de síntomas en pacientes asmáticos.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Chong 2015 <sup>5</sup> RS Cochrane	<p><b>CI:</b> ECA no cruzados (publicados o no; CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO, congresos y registros de ECA) adultos/niños asma persistente, sin tratamiento de mantenimiento</p> <p>4 ECA preescolares (490; 1-6 a.): Bacharier 2008, Ducharme 2009, Papi 2009, Svedmyr 1999</p> <p>1 ECA escolares (145; 5-18 a.): Martínez 2011</p> <p>1 ECA adultos (240))</p>	<p><b>Clnh</b> (budesonida, fluticasona, beclometasona con/sin salbutamol) intermitentes vs Placebo al inicio de síntomas, ≥12 meses</p> <p><b>Subgrupos:</b> edad, tipo de corticoides, asociado/no a beta2-agonistas, gravedad, dispositivo de inhalación, comedicación y duración.</p>	<p><b>MP: Exacerbaciones que requieran CSist:</b></p> <p><b>-Escolares:</b> Ro 48,6%; <b>OR 0,57 (IC 95: 0,29 a 1,12)</b>, 1 ECA (n=145); Calidad GRADE: baja.</p> <p><b>-Preescolares:</b> Ro 43,4%; <b>OR 0,48 (IC 95: 0,31 a 0,73)</b>; Calidad GRADE: moderada. 4 ECA (n=490); I<sup>2</sup> =0,0%:</p> <p>-No diferencias por subgrupos tipo inhalación: Preescolares altas dosis con MDI y cámara: Ro 56,9%; OR 0,45 (IC 95: 0,25 a 0,83); 2 ECA [181]; I<sup>2</sup> =39%; Preescolares nebulizados: Ro 31%; OR 0,50 (IC 95: 0,27 a 0,92); 2 ECA [n=309]; I<sup>2</sup> =0,0%; Calidad GRADE: moderada.</p> <p><b>Diferencia crecimiento:</b></p> <p>-Escolares: DME -0,09 cm (IC 95: -0,80 a 0,62); 1 ECA [145]</p> <p>-Preescolares: DME -0,12 cm (IC 95: -0,41 a 0,65); 2 ECA [263]; I<sup>2</sup> =10%</p> <p><b>Efectos adversos graves (principal):</b></p> <p>-Escolares: Ro 1,3%; OR 0,34 (IC 95: 0,01 a 8,55) 1 ECA (n=145); Calidad GRADE: baja.</p> <p>-Preescolares: Ro 8,2%; OR 0,42 (IC 95: 0,17 a 1,02); Calidad GRADE: baja. 3 ECA (n=439). I<sup>2</sup> =0,0%</p>	<p><b>Clnh si síntomas</b></p> <p><b>Clnh</b> intermitentes en preescolares reduce riesgo de uso de corticoides sistémicos</p> <p>Sesgos: RoB (Cochrane): 3/5 dudosa ocultación aleatorización, 2/5 dudosos datos incompletos, 3/5 otros sesgos dudosos.</p>

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
<p>Jorup 2018<sup>4</sup> Metanálisis de de datos individuales (subgrupos 12-17 a. de ECA &gt;12 a.)</p>	<p><b>CI:</b> ECA de registros de Astra-Zeneca. Adolescentes 12-17 a. con asma persistente con tratamiento de base con <b>Clnh</b> o <b>Clnh</b>+LABA. 6 ECA (N: 1847): <b>Clnh</b>+BAAC (SABA) vs SMART: 2 ECA (Scicchitano 2004, Rabe 2006, O'Byrne 2005) <b>Clnh</b>+BAAP(LABA) de base con BAAC (SABA) de rescate vs SMART: 4 ECA (Rabe 2006, Kuna 2007, Bousquet 2007, O'Byrne 2005) <b>Clnh</b>+BAAP(LABA) de base con Formoterol de rescate vs SMART: 1 ECA (Rabe 2006b)</p>	<p><b>GI SMART:</b> formoterol/budesonida de base y como rescate. <b>GC1:</b> <b>Clnh</b> de base () + BAAC (SABA; terbutalina) de rescate <b>GC2:</b> GC2A: <b>Clnh</b>+BAAP (LABA; formoterol o salmeterol) de base + BAAC (SABA; terbutalina) de rescate GC2B: <b>Clnh</b>+BAAP (LABA;formoterol) de base + Formoterol de rescate</p>	<p><b>MP: Tiempo hasta primera exacerbación grave</b> (ingreso, corticoides orales 3 días, atención en urgencias): <b>Ro (casos con exacerbación) 11,1%; CRI (HR): 0,49 (IC 95: 0,34 a 0,70)</b>, 6 ECA (n=1845); alta heterogeneidad (<math>p=0,004</math>). - GI vs GC1, CRI (HR): Rabe 2006: 0,19 (IC 95: 0,04 a 0,88); Scicchitano 2004 : 0,35 (IC 95: 0,14 a 0,89); O'Byrne 2005: 0,15 (IC 95: 0,05 a 0,44). - GI vs GC2: Kuna 2007: CRI (HR): 0,59 (IC 95: 0,20 a 1,76); Rabe 2006 HR: 1,01 (IC 95: 0,48 a 2,11); O'Byrne HR: 0,23 (IC 95: 0,08 a 0,70); Bousquet HR: 0,93 (IC 95: 0,41 a 2,11). <b>*Reanálisis con Metanálisis en red (pacientes con exacerbaciones):</b> - GI vs GC: OR (IC 95) 0,25 (0,10 a 0,55) - GI vs GC2A OR (IC 95) 0,60 (0,29 a 1,17) - GI vs GC2B OR (IC 95) 0,83 (0,23 a 2,62) <b>Variables secundarias:</b> - <b>Exacerbaciones graves: Ro (exacerbaciones/paciente-año) 0,25; RR (IC 95) 0,42 (0,33 a 0,54)</b>, 6 ECA (1219 pacientes/año); heterogeneidad (<math>p=0,026</math>). - Menor en GI en los estudios que comparaban con Clnh solo como tratamiento de base y en estudio de O' Byrne. No diferencias en el resto de ECAs - No diferencias en general en síntomas de asma y despertares nocturnos ni en efectos adversos.</p>	<p><b>SMART</b> reduce el riesgo de exacerbación grave. Subgrupos de adolescentes creados post-hoc (no estratificación en diseño inicial de los ECA). Análisis con duplicación de GI de 3 ECA. Alta heterogeneidad entre estudios. AstraZeneca participó en el diseño, el análisis y la redacción del artículo definitivo. No incluye 1 ECA incluido en la RS de Sobieraj 2018 con &gt;12 a.: Stallberg 2008 (n=127; 12-19 a. no resultados detallados; no diferencias en ingresos o exacerbaciones)</p>

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Kearns 2020 <sup>1</sup> RS	<p><b>CI:</b> ECAs publicados, ingles. (Pubmed, Cochrane, EMBASE, clinicaltrials.gov), adultos/niños con crisis de asma en urgencias</p> <p>25 estudios (<b>18 en &lt;18 años</b>)</p> <p>2219 niños:</p> <p>10 estudios solo &gt; 5 años</p> <p>5 estudios sólo &lt; 12 años</p> <p>3 estudios incluían &lt; 2 años</p> <p><b>Clnh+CSist vs CSist (6):</b> Akhtaruzzaman 2014, Alangari 2014, Nuhoglu 2005, Razi 2017, Sung 1998, Upham 2011</p> <p><b>Clnh vs CSist (8):</b> Arulparithi 2015, Devidayal 1999, Macias 2003, Milani 2004, Scarfone 1995, Schuh 2000, Schuh 2006, Volovitz 1998</p> <p><b>Clnh vs placebo (5):</b> Chen 2013, Milani 2004, Sekerel 2005, Singhi 1999, Tsai 2001</p>	<p><b>3 tipos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clnh+CSist vs CSist</b></li> <li>• <b>Clnh vs CSist</b></li> <li>• <b>Clnh vs placebo</b></li> </ul> <p><b>Clnh</b> (nebulizado 13/18): budesonida (12), dexametasona (1), triamcinolona (1), fluticasona (2)</p> <p><b>CSist:</b> prednisolona oral (8), prednisona oral (4), metilprednisolona im (4)</p> <p>Toda la medicación se administró en las primeras 4 horas</p> <p>Ambos grupos: salbutamol o terbutalina, oxígeno o bromuro de ipratropio</p> <p><b>Subgrupos:</b> edad, tipo de comparación</p>	<p><b>Resultado principal:</b> Ingreso hospitalario *<b>Estudios pediátricos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clnh+CSist vs CSist: Ro 28,2%; OR 0,75 (IC 95: 0,57 a 0,99);</b> 4 estudios (n=1229); heterogeneidad (p= 0,018), sesgo de publicación (p=0,05)</li> <li>• <b>Clnh vs CSist: Ro 25,5%; OR 0,69 (IC 95: 0,42 a 1,12);</b> 6 estudios (n=498); heterogeneidad (p=0,015); Un estudio pediátrico resultado inverso (Schuh 2000: 16/51 vs 5/49; OR 3,76; IC 95: 1,30 a 10,9).</li> <li>• <b>Clnh vs Placebo:</b> No se calculó por separado en estudios pediátricos. Calculado por revisores: Pediátricos: Chen 2013 GI 3/59 vs GC 10/54; Sekerel 2005 GI: 0/33; GC: 1/34; Singhi 1999 GI 0/30 vs GC: 7/30; Todos &gt;3 a.; <b>Ro 15,2%; OR 0,19 (IC 95: 0,06 a 0,61);</b> 3 estudios (240 pacientes); I<sup>2</sup> 0%.</li> </ul> <p><b>Resultados secundarios:</b> No estimaciones pediátricas</p> <p>Test función pulmonar a las 2 h: No diferencias</p> <p>Test función pulmonar a las 4 h: No diferencias</p> <p>Score clínico a las 4 h: No diferencias</p> <p>Frecuencia Cardíaca a las 4 h: menor en GI: Clnh+CSist vs CSist DM -6,9 lpm (IC 95: -8,7 a -5,2); Clnh vs CSist DM -5,7 (-8,9 a -2,4)</p> <p>Frecuencia Respiratoria a las 4 h: no diferencias</p> <p>SatO<sub>2</sub> a las 4 h: mejor en GI: Clnh+CSist vs CSist DM 1,01% (IC 95: 0,77% a 1,24%); Clnh vs CSist DM 0,72 (0,48 a 0,95)</p> <p><b>Efectos adversos:</b> No estimaciones pediátricas</p> <p>No diferencias agrupadas;</p> <p>Schuh 2000: Nauseas/vómitos: Clnh 24/51 vs CSist 8/49; OR 4,1 (IC 95: 1,8 a 9,3); Temblores: Clnh 17/51 vs CSist 6/49; OR 3,3 (IC 95: 1,3 a 8,2)</p>	<p><b>Clnh+CSist en crisis vs sólo CSist</b> reduce ingresos.</p> <p><b>Clnh vs CSist en crisis:</b> no diferencias.</p> <p><b>Clnh en crisis vs Placebo</b> reduce ingresos.</p> <p>Sesgos: RoB (Cochrane) (estudios pediátricos): 1/18 no aleatorización, 5/18 dudoso; 6/18 dudosa ocultación de aleatorización; 1/18 no enmascaramiento de intervención; 1/18 no enmascaramiento resultados; 18/18 dudas sobre pérdidas; 18/18 dudas sobre resultados incompletos.</p> <p>Sesgo de publicación + Modelo (efectos fijos o aleatorios) no indicado para los análisis pediátricos.</p>

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Kew 2016 <sup>2</sup> RS Cochrane	<p><b>CI:</b> ECA doble ciego controlados con placebo (publicados o no; CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO, congresos y registros de ECA), pacientes con asma y Clnh de base.</p> <p><b>CE:</b> CSist de base</p> <p>3 ECA pediátricos (3-18 a): Garrett 1998 (ECA cruzado), Martínez 2011 y Wainwright 2009 (ECA registrado no publicado)</p>	<p><b>GI:</b> Clnh (beclometasona, fluticasona) a dosis incrementadas (x2) al inicio de síntomas.</p> <p><b>GC:</b> dosis estables de Clnh</p> <p>Subgrupos: edad (&lt;15 a.), tabaco, demora tratamiento (&gt;48 h.), dosis corticoide de base (baja 100-200, media 200-400, alta &gt; 400 ug/d equivalencia beclometasona; 2x fluticasona, 1,25x budesonida), incrementos (dosis o veces que aumenta)</p>	<p><b>MP: Fallo de tratamiento - necesidad de CSist: Estudios pediátricos:</b> <b>OR 0,93 (IC 95: 0,61 a 1,41),</b> 3 ECA (n=422); I<sup>2</sup> 3%;</p> <p>Consultas no programadas: no datos agrupados pediátricos Visitas a urgencias o ingresos: no datos agrupados pediátricos Efectos adversos graves y no graves: no datos agrupados pediátricos</p>	<p><b>Clnh de rescate</b> en &gt;3 a. no reduce la necesidad de <b>CSist</b>.</p> <p>Sesgos: RoB (Cochrane): 1/3 dudosa ocultación aleatorización, 1/3 dudosos datos incompletos</p>
Sobieraj 2018 <sup>6</sup> RS	<p><b>CI:</b> ECA cruzados o paralelos, cohortes, o estudios caso-control (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, registros de ECA y fabricantes) pacientes &gt;5 a. asma persistente con tratamiento de base con <b>Clnh</b> o Clnh+BAAP (LABA). 16 ECA (N:22 748); de ellos con &lt;16 a.;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 3 ECA <b>Clnh</b>+BAAC (SABA) vs SMART: 2 ECA 12 a 80 años (Scicchitano 2004, Rabe 2006), 1 ECA 4 a 80 años (O'Byrne 2005; datos 4-11 a. publicados como Bisgaard 2006).</li> <li>· 4 ECA Clnh+BAAP (LABA) de base con BAAC (SABA) de rescate vs SMART; Bousquet 2007, Kuna 2007, O'Byrne 2005, Stallberg 2008</li> </ul>	<p><b>GI SMART:</b> budesonida/formoterol (en 1 estudio beclometasona/formoterol) de base y como rescate.</p> <p><b>GC1: Clnh</b> de base y BAAC (SABA) de rescate.</p> <p><b>GC2: Clnh</b>+BAAP (LABA; en todos menos 3 budesonida/formoterol) de base y BAAC (SABA) de rescate</p>	<p><b>MP: Exacerbación</b> (ingreso, corticoides orales, atención en urgencias): <b>GI vs GC1: Análisis incluyen adultos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis equivalente de <b>Clnh</b> (1 ECA, Scicchitano 2004): RR: 0,64 (IC 95: 0,53 a 0,78). Calidad de la evidencia (GRADE) moderada; *<b>Pediátrico</b></li> <li>- Dosis mayor de <b>Clnh</b> en GC (1 ECA, O'Byrne 2005): RR 0,54 (IC 95: 0,49 a 0,71). Calidad de la evidencia (GRADE) baja</li> <li>- Ver estudio de Bisgaard 2006 para subgrupo 4-11 a.</li> </ul> <p><b>GI vs GC2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis equivalente de <b>Clnh</b> (5 ECA, n=8483); RR: 0,68 (IC 95: 0,58 a 0,80); RAR -6,4% (IC 95: -10,2 a -2,6%); I<sup>2</sup> 29%</li> <li>- Dosis mayor de <b>Clnh</b> en GC (2 ECA, n=5625); RR 0,77 (IC 95: 0,60 a 0,98); RAR -2,8% (IC 95: -5,2% a -0,3%); I<sup>2</sup> 0%</li> </ul> <p>Otras variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejoría del VEMS en el GI: DM: 0,10 (IC 95: 0,07 a 0,13).</li> <li>- Menor uso de rescates por día en el GI: DM: -0,34 (IC 95: -0,51 a -0,17).</li> </ul>	<p><b>SMART vs Clnh±BAAP</b> (LABA)+BAAC (SABA) menor riesgo de exacerbaciones pero no diferencias de relevancia clínica en el resto de variables.</p> <p>No análisis de resultados en niños de forma independiente.</p> <p>Dudoso enmascaramiento (Rabe 2006, O'Byrne 2005), sesgo de comunicación por datos incompletos (Rabe 2006, Scicchitano 2004, Sovanni 2008).</p>

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Zhang 2019 <sup>3</sup> RS	<b>CI:</b> ECA paralelos adultos y niños (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Registros de ECA y referencias) que comparan <b>Clnh</b> a dosis incrementadas si síntomas (exacerbación asmática GINA) vs estables.  Analiza 3 ECA pediátricos de Martínez 2011 y Wainwright 2009 y el de Jackson 2018, pero no el ECA cruzado de Garrett 1998	<b>GI:</b> Clnh a dosis incrementadas (x2 a x5) si síntomas de exacerbación  <b>GC:</b> Clnh a dosis estable	<b>MP: Fallo de tratamiento - necesidad de CSist: Estudios pediátricos:</b> <b>OR 1,05 (IC 95: 0,73 a 1,51)</b> , 3 ECA (n=648); I <sup>2</sup> 11%;  Consultas no programadas: no datos agrupados pediátricos Visitas a urgencias o ingresos: no datos agrupados pediátricos Efectos adversos graves y no graves: no datos agrupados pediátricos	<b>Clnh de rescate</b> en >3 a. no reduce la necesidad de <b>CSist</b> .  Sesgos: RoB (Cochrane): 1/3 dudosos datos incompletos

BA: beta2-agonistas; BAAC (SABA) beta2-agonistas de acción corta; BAAP (LABA): beta2-agonistas de acción prolongada; BI: bromuro de ipratropio; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; Clnh corticoide inhalado; CP: cociente de probabilidades; CRI (HR): cociente de riesgos instantáneo (*hazard ratio*); CSist: corticoide sistémico; CT: corticoides tópicos; DA: dermatitis atópica; DM: diferencia de medias; DT desviación típica; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I<sup>2</sup>: índice de heterogeneidad (%); IC 95: intervalo de confianza del 95%; MDI: inhalador de dosis medida; MP: medida principal de efecto; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; PEF: pico espiratorio de flujo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RDI: razón de densidades de incidencia; Ro: riesgo basal (grupo control); RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo; RS: revisión sistemática; sem: semanas; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; ); SMART: "single maintenance and reliever therapy" (formoterol/budesonida como terapia de mantenimiento y rescate); UCI: unidad de cuidados intensivos; VEMS: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

Tabla S2.- Ensayos clínicos, con información suplementaria a la de las revisiones sistemáticas, sobre el uso de corticoides inhalados en exacerbaciones de síntomas en pacientes asmáticos.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Bisgaard 2006 <sup>7</sup> ECA Multicéntrico internacional. *Estudio incluido en el RS de Sobieraj 2018 y datos >12 a. en metanálisis de Jorup 2018	<b>CI:</b> 4-11 a., tratamiento ≥3 mes con budesonida (200-500 µg/día), ≥1 exacerbación último año, VEMS ≥60% con broncodilatación ≥12%; n= 341 (SMART: 118; budesonida 320 ug/d+ terbutalina: 106; formoterol/budesonida + terbutalina:117) <b>CE:</b> uso de CSist o cambios en Cinh durante el periodo de inclusión.	<b>GI:</b> SMART: formoterol/budesonida 4,5/80 una vez al día y como rescate, máximo 8 inhalaciones/día. <b>GC1:</b> budesonida altas dosis 320 ug/d + terbutalina de rescate, máximo 8 inhalaciones/día. <b>GC2:</b> formoterol/budesonida 4,5/80 una vez al día + terbutalina de rescate, máximo 8 inhalaciones/día.	<b>MP:</b> Tiempo hasta primera exacerbación (ingreso, corticoides orales, atención en urgencias, pico flujo ≤70% de la media basal durante dos días): GI vs GC1: HR 0,49 (IC 95: 0,27 a 0,90); GI vs GC2: 0,34 (IC 95: 0,19 a 0,60) Exacerbación: GI 17/118 (14%) vs GC1 28/106 (26%) vs GC2 44/117 (38%). GI vs GC1 p=0,022; GI vs GC2 p<0,001 Exacerbación que requiera intervención médica: GI 10/118 (8%) vs GC1 21/106 (20%) vs GC2 36/117 (31%). GI vs GC1 p=0,016; GI vs GC2 p<0,001 % noches con despertares por asma: DM: -2,00 (IC 95: -3,33 a 0,67). Días libres de síntomas: no diferencias Uso de medicación de rescate: no diferencias EA graves: no hubo. Incremento de talla (cm): GI vs GC1 DM: 1 (IC 95: 0,3 a 1,7)	<b>SMART</b> disminuye exacerbaciones y alarga el tiempo hasta las mismas. RoB Cochrane: Aleatorización +; Ocultación secuencia +; Enmascaramiento ¿; Resultado +; Pérdidas -; Análisis+
Camargos 2018 <sup>8</sup> ECA Brasil *No aplicable; GC inicia tratamiento de base con <b>Clnh</b> (ver Zeiger 2011)	<b>CI:</b> 6-18 años síntomas de asma leve persistente sin tratamiento de control, o controlados con dosis 250-500ug/dia beclometasona o equivalente, sin crisis últimos 3 mes no fumadores, capaces de hacer espirometría; n=188 <b>CE:</b> uso de CSist 2 sem previas, VEMS <60%, ingreso últimos año, ≥2 crisis último año, ingreso UCI, inmunoterapia, enfermedad crónica, no adherencia a tratamientos.	<b>GI:</b> si síntomas beclometasona 250 ug/6 h x7 d. MDI + salbutamol; n=94 <b>GC:</b> beclometasona continua 16 sem. 250 ug/12 h + si síntomas salbutamol; n=94	<b>MP:</b> fallo de tratamiento (exacerbación que requiera <b>CSist</b> orales): GI 10/94 (10,6%) vs GC 7/94 (7,4%); RAR: 3,2% (IC 95: -6,1 a 12,6%). VEMS (%) prebroncodilatador: media (DE): GI 87,1% (15%) vs GC 87,2% (17,7%), Cuestionario de control de asma (>19 controlado): GI 22,1 (DE 3,4) vs 21,7 (DE 3,5). Uso de beclometasona: GI 80 mg vs GC 210 mg Uso de salbutamol: inhalaciones/día GI 0,3-0,4 vs GC 0,1-0,2 Crecimiento: GI 1,6 cm (DE 1,4) vs GC 1,4 cm (DE 1,6).	<b>Clnh si síntomas vs Clnh de base:</b> no diferencias. RoB Cochrane: Aleatorización +; Ocultación secuencia -; Enmascaramiento -; Resultado +; Pérdidas -; Análisis+

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Chen 2013 <sup>9</sup> ECA China *Incluido en Kearns 2020	<b>CI:</b> 5-15 a. crisis asmática moderada-grave (síntomas+VEMS 30-60% pre-BA o 40-70% post-BA), urgencias pediátricas. n=118. <b>CE:</b> VEMS<30%, necesidad intubación, antecedente de ingreso en UCI, comorbilidad cardíaca o respiratoria, alergia a los medicamentos.	<b>GI:</b> Budesonida 0,05% 2 ml +Salbutamol 150 ug/Kg (max. 5 mg) y Bromuro Ipratropio 0,025% 1ml, nebulizado x3 cada 20 min 1 hora. n=60 <b>GC:</b> Suero salino 2 ml +Salbutamol 150 ug/Kg (max. 5 mg) y Bromuro Ipratropio 0,025% 1ml, nebulizado x3 cada 20 min 1 hora. n=58	<b>MP1:</b> Ingreso: GI 5,1% (3/59) vs GC 18,5% (10/54) <b>MP2:</b> Necesidad de <b>CSist</b> (si VEMS<70% prednisona oral 1,5 mg/Kg; max. 40mg): GI 16,9% (10/59) vs 46,3% (25/54) p=0,011. Escala 0-3 puntos (2h): GI 0,00 (DE 0,00) vs GC 0,56 (DE 1,00), p=0,012. Espirometría (%VEMS): diferencia 0-1h GI 8,16 (DE 6,87) vs GC 3,67 (DE 5,41); diferencia 1-2h: GI 6,34 (DE 5,20) vs GC 0,22 (DE 3,71); p<0,001 EA: no descritos	<b>Clnh en crisis vs placebo</b> reduce ingresos <b>RoB Cochrane:</b> Aleatorización +; Ocultación secuencia +; Enmascaramiento ?; Resultado +; Pérdidas +; Análisis+
Estrada-Reyes 2005 <sup>10</sup> ECA Méjico *No incluye en RS	<b>CI:</b> niño (edad media 9,9 a.; DE 2,67) con crisis asmática moderada, urgencias pediátricas. n=150 <b>CE:</b> uso 2 sem previas <b>Clnh</b> , cromoglicato, enfermedad hepática, cardíaca, neurológica o renal, corticoide oral	<b>GI1:</b> salbutamol 30 ul/Kg x3 0, 15 y 30min +Fluticasona 500 ug x2 15 y 30 min. n=50 <b>GI2:</b> salbutamol 30 ul/Kg +Fluticasona 500 ug x3 0, 15 y 30 min. n=50 <b>GC:</b> salbutamol 30 ul/Kg x3 0, 15 y 30min. n=50	SatO <sub>2</sub> : sólo resultado gráfico; sin diferencias entre grupos. FEM: sólo resultado gráfico; sin diferencias entre grupos. Escala (Wood): sólo resultado gráfico; GI2 mejor que GC, no diferencias GI1-GC ni GI1-GI2 EA: temblor leve (GI1 34/50; GI2 32/50; GC 29/50) Ingreso: GI1 2/50; GI2 0/50; GC 0/50	<b>Clnh en crisis.</b> Sólo resultados gráficos. No definida MP <b>RoB Cochrane:</b> Aleatorización +; Ocultación secuencia ¿; Enmascaramiento ¿; Resultado -; Pérdidas +; Análisis+
Jackson 2018 <sup>11</sup> ECA USA *Incluido en RS de Zhang 2019	<b>CI:</b> 5-11 a. con asma persistente leve-moderado y ≥1 crisis con <b>CSist</b> en último año, NAEPP-EPR3 nivel 2-3; <2 crisis últimos 6 mes, VEMS>80%; n=254. <b>CE:</b> >5 crisis con <b>CSist</b> en último año o crisis graves, no cumplimiento de diario electrónico en periodo prealeatorización (n=190).	<b>GI:</b> fluticasona inhalada 44 ug x2/12h 48 sem + 7 días con aumento a fluticasona 220 ug x2/12h si síntomas y uso de salbutamol (≥2 dosis en 6h o ≥3 dosis en 24h o ≥1 dosis en despertar nocturno); n=127 <b>GC:</b> fluticasona inhalada 44 ug x2/12h 48 sem 48 sem; n=127	<b>MP:</b> crisis asmáticas que requieran <b>CSist</b> (≥6 dosis en 6h o ≥12 dosis en 24h o dosis nocturna 2/3 noches o ≥8 dosis 2/3 días): Crisis/año media (IC 95): GI: 0,48 (0,33 a 0,70) vs GC: 0,37 (0,25 a 0,55); RDI 1,3 (0,8 a 2,1); p=0,30 Consultas no programadas/Urgencias: nº/año media (IC 95): GI 0,64 (0,42 a 0,96) vs GC 0,47 (0,31 a 0,72); RDI: 1,3 (0,8 a 2,4). Ingresos: GI 4/127 vs GC 0/127 (p=0,12) Dosis acumulada de corticoides: gr/año (IC 95) GI 12,8 (12,4 a 13,2) vs GC 11,1 (10,6 a 11,4); DM: 1,6 (1,10 a 1,22) Crecimiento: cm/año DM (IC 95) GI-GC -0,23 (-0,47 a 0,01) p=0,06 (subgrupo 5-7 a.; n=126: cm/7 días de altas dosis -0,12; IC 95: -0,22 a -0,02) No completaron el seguimiento: 33/127 GI, 29/127 GC	<b>Clnh aumento si síntomas (&gt;5 a.):</b> No diferencias <b>RoB Cochrane:</b> Aleatorización +; Ocultación secuencia +; Enmascaramiento +; Resultado +; Pérdidas -; Análisis+



Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Keskin 2015 <sup>12</sup> ECA Turquía *No incluye en RS de Kearns 2020	<b>CI:</b> 6-18 a. con crisis asmáticas moderada-grave; n=94 <b>CE:</b> fiebre, crepitantes	<b>GI:</b> Fluticasona (propionato) nebulizada, 4 mg dosis inicial + 1 mg/día, 6 días (N= 59) <b>GC:</b> Prednisona 1mg/k VO + 1 mg/k/día VO 6 días (N=35) Ambos, salbutamol a demanda	<b>MP:</b> Niveles de cistenil leucotrienos (cys-LT) y 8-isoprostano en aire exhalado a las 4h: No encuentran diferencias entre ambos grupos <b>GI:</b> Cys-LT previa vs posterior, mediana (RIC): 33,6 pg/ml (19,5-74,7) vs 12,2 pg/ml (3,9-32,6); p =0,001, n=24 <b>GC:</b> Cys-LT previa vs posterior, mediana (RIC): 83,4 pg/ml (17,3-274,4) vs 3,9 pg/ml (3,9-46,5); p=0,012, <b>n=8</b> *Subgrupo crisis grave (n=15) 8-isoprostano al 6º día que sólo bajan en GI. Otras medidas (scores clínicos, FEM, VEMS) no encuentran diferencias entre ambos grupos	<b>Clnh vs CSist en crisis:</b> Muestra pequeña (insuficiente para no inferioridad), medida intermedia. <b>RoB Cochrane:</b> Aleatorización ¿; Ocultación secuencia¿; Enmascaramiento ¿; Resultado -; Pérdidas -; Análisis ¿
Martínez 2011 <sup>13</sup> ECA USA *Incluido en Chong 2015	<b>CI:</b> 5-18 a. asma persistente leve >2 a. de evolución controlados (pueden prescindir de tratamiento de base), 1-2 crisis año previo sin tratamiento de base o 8 sem sin crisis con Clnh dosis baja; n=288 <b>CE:</b> VEMS <60%, ingreso año previo, 1 crisis en 3 mes previos o 2 en año previo, necesidad de UCI o ventilación asistida o convulsiones	<b>GI1:</b> Clnh (beclometasona 40 ug) de base x2/día + Beclometasona/salbutamol de rescate; n=71 <b>GI2:</b> Clnh (beclometasona 40 ug) de base x2/día + salbutamol de rescate; n=72 <b>GI3:</b> Placebo + Beclometasona/salbutamol de rescate; n=71 <b>GC:</b> Placebo + salbutamol de rescate; n=74	<b>MP:</b> tiempo hasta exacerbación que requiera CSist; CRI (HR) (IC 95) GI1 vs GC 0,56 (0,32 a 0,96); GI2 vs GC 0,49 (0,28 a 0,85); GI3 vs GC 0,62 a 1,05). Frecuencia de exacerbaciones (IC 95):. GI1: 31% (21 a 43%); GI2: 28% (18 a 40%); GI3: 35% (27 a 47%); GC: 49% (37 a 61%). Diario de síntomas: no diferencias. Crecimiento: menor crecimiento en GI1 y GI2 vs GC (DM: 1,2 cm; DE 0,3) Óxido nítrico exhalado: no diferencias VEMS: no diferencias	<b>Clnh</b> de base reduce riesgo exacerbación. <b>RoB Cochrane:</b> Aleatorización +; Ocultación secuencia +; Enmascaramiento +; Resultado -; Pérdidas +; Análisis+
Nuhoglu 2001 <sup>14</sup> ECA Turquía *Incluido en RS de Kearns 2020	<b>CI:</b> 4-17 años, crisis de asma leves (Pulmonary Score [PS] <7/12), capacidad para hacer espirometría y usar turbuhaler; La mitad recibían Clnh previos; n=60 <b>CE:</b> no se describen	<b>GI:</b> Budesonida turbuhaler 1600 ug en 4 dosis (n=31) <b>GC:</b> Metilprednisolona VO 0,5 mg/k/dosis, 2 veces al día + budesonida turbuhaler 800 ugr/día en 4 dosis (n=29) Ambos, terbutalina turbuhaler 500 ug/ 4 dosis al día	<b>MP:</b> Mejoría (descenso) en índice gravedad asma (PS) y aumento de parámetros de espirometría: PS pre vs postratamiento, media (IC 95): GI 3,07 (2,98 a 3,15) vs 0,45 (-0,23 a 1,13), p< 0,0001; GC: 3,1 ( 2,13 a 4,07 vs 1,21 (-0,21 a 2,63), p< 0,0001; Mejoría antes/después DM (IC 95) GI: 2,61 (1,49 a 3,73) vs GC 1,90 (0,82 a 2,98); p=0,038 Parámetros espirométricos: en todos hay mejoría en ambos grupos sin diferencia significativa entre GI y GC	<b>Clnh dosis altas en crisis vs Clnh dosis media+CSist</b> mejoran escala de síntomas. <b>RoB Cochrane:</b> Aleatorización +; Ocultación ¿; Resultado + Pérdidas +; Análisis +

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
O'Byrne 2018 <sup>15</sup> ECA Internacional *Incluido en RS de Sobieraj 2018 y Jorup 2018	<b>CI:</b> >12 a. con asma (criterios GINA, nivel 2, necesidad de CI, VEMS>80% con <b>Clnh</b> o tras BA, >3 dosis de terbutalina última sem; n=3836 (12-18 a. 478) <b>CE:</b> asma grave, fumador, cambio reciente de tratamiento, corticoides 30 días previos (12 sem si es de depósito), embarazo, lactancia, uso frecuente de BA días previos	<b>GI:</b> placebo (turbuhaler) x2/día 52 sem + a demanda budesonida/formoterol 200/6 ug; <b>GC1:</b> placebo (turbuhaler) x2/día 52 sem + a demanda terbutalina <b>GC2:</b> budesonide (200 µg) (turbuhaler) x2/día 52 sem + a demanda terbutalina - En todos según evolución se permitía suplementar con budesonida (200 µg) (turbuhaler) x2/día	<b>MP:</b> superioridad de GI vs GC1 para control del asma (diario de síntomas, FEM diario y uso de BA): % de semanas con buen control: GI 34,4% vs. GC1 31,1%; OR 1,14 (IC 95: 1,00 a 1,30; p = 0,046). No inferioridad de GI vs GC2: % de semanas con buen control: GI 34,4% vs GC2 44.4%; OR 0,64 (IC 95: 0,57 a 0,73).	<b>SMART vs Clnh±BAAP (LABA)+BAAC (SABA):</b> superioridad de <b>Clnh</b> +BA sobre BA a demanda. Inferioridad de <b>Clnh</b> a demanda vs mantenido Resultados de 12-18 a. no detallados. No datos separados de adolescentes. RoB Cochrane: Aleatorización +; Ocultación secuencia +; Enmascaramiento +; Resultado +; Pérdidas +; Análisis+
Papi 2011 <sup>16</sup> ECA Italia *Análisis posthoc de Papi 2009 (incluido en RS de Chong 2015)	<b>CI:</b> 1-4 a. ≥3 episodios de sibilantes o asma 6 mes previos, inducidos por varios desencadenantes (no solo infección vírica) atendidos extrahospitalariamente con exacerbación que necesite BA. n=166. <b>CE:</b> exacerbación grave con CSist previa, infección pulmonar o ingreso o <b>Clnh</b> o metilxantinas 4 sem previas, <b>CSist</b> 8 sem previas.	<b>GI:</b> beclometasona 400 ug/12h + salbutamol 2500 ug a demanda nebulizados x7 días; n=110 <b>GC:</b> placebo/12h + salbutamol 2500 ug a demanda nebulizados x7 días; n=56	<b>MP:</b> % días libres de síntomas al final de 7º día de tratamiento: GI 54,7% vs GC 40,5% (p=0,012). Diferencia significativa a partir del 6º día (52,4% vs 40,1%; DM 12,3%; IC 95: 0,88 a 23,8; p = 0,035). Análisis de subgrupo con factores de riesgo de asma DM +19,06% (no detallado; p=0,014), no en el resto. Pacientes sin síntomas en la primera semana de tratamiento: OR 2,65 (IC 95: 1,08 a 6,51; no detallados los recuentos). Escala de tos: DM (GI-GC) -0,29 (IC 95: -0,568 a -0,002; p = 0,048); Despertares nocturnos: no diferencias. No detallado. Escalas de sibilantes: no diferencias. No detallado. Escalas de trabajo respiratorio: no diferencias. No detallado. Escalas de síntomas: no diferencias. No detallado.	<b>Clnh si síntomas:</b> aumenta % de días sin síntomas. RoB Cochrane: Aleatorización +; Ocultación secuencia ¿; Enmascaramiento +; Resultado -; Pérdidas +; Análisis+
Razi 2015 <sup>17</sup> ECA Turquía *No afecta a la MP de la RS de Kearns 2020 (que incluye Razi 2017)	<b>CI:</b> 7-72 meses ingresados con exacerbación asmática (escala clínica 3-9/10) con historia de 4 crisis previas y uso de <b>Clnh</b> de mantenimiento. n=100. <b>CE:</b> enfermedad crónica, antiepilépticos o inmunosupresores.	<b>GI:</b> budesonida 1 mg (2 ml)/12h 5 días nebulizada +CSist+BA+BI; n=50 <b>GC:</b> suero salino nebulizado + CSist+BA+BI; n=50	<b>MP:</b> estancia hospitalaria mediana (rango): GI 44 (14 – 140) GC 80 (12 – 192), p=0,01. Altas a las 48 h: GI 30/50 (60%) GC 12/50 (24%); p <0,001. Escala clínica: sólo resultados gráficos. Análisis de costes: estimación teórica	<b>Clnh+CSist en crisis vs sólo CSist:</b> acorta la estancia hospitalaria RoB Cochrane: Aleatorización +; Ocultación secuencia +; Enmascaramiento ¿; Resultado +; Pérdidas +; Análisis+

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Sekerel 2005 <sup>18</sup> ECA Turquía *Incluido en RS de Kearns 2020	<b>CI:</b> 6-15 años, en consulta no programada por crisis asmática moderada-grave (VEMS 70-90% tras 3 dosis de BA), con VEMS asintomático previo; n=67 <b>CE:</b> dosis <b>Clnh</b> >800 ug/d, ingreso año previo, cambio dosis <b>Clnh</b> 2 meses previos, <b>CSist</b> 6 meses previos, Sat O <sub>2</sub> <90, neumopatía asociada, mal cumplidor de tratamientos.	<b>GI:</b> Budesonida 1mg + salbutamol 0,15 mg/Kg /hora 3 horas nebulizados, luego /12 h 4 días; n=33 <b>GC:</b> placebo + salbutamol mismo ritmo y duración; n=34 *Ambos grupos, salbutamol MDI a demanda ± metilprednisolona 2 mg/K/d si empeoramiento	<b>MP:</b> Necesidad de <b>CSist</b> (6º día): GI: 2/33; GC: 7/34; P= 0,07 VEMS (mejoría) 4h: GI 5,5% (DE 1,5) GC 3,2% (DE 1,2%); DM % (IC 95): 2,3 (-1,5 a 6,1); 6 días: GI 9,1% (DE 1,8) GC 8,9 (DE 2,0) p=0,23. Ingresos: GI: 0/33; GC: 1/34; OR: 1,03 (IC 95: 0,02 a 53,4)	<b>Clnh vs placebo en crisis:</b> No hay diferencias en uso de <b>CSist</b> ni ingresos RoB Cochrane: Aleatorización +; Ocultación secuencia ¿; Enmascaramiento ¿; Resultado +; Pérdidas +; Análisis+
Singhi 1999 <sup>19</sup> ECA India *Incluido en RS de Kearns 2020	<b>CI:</b> 3-12 años, en urgencias con crisis asmática moderada y ≥1 crisis previa últimos 6 meses; n=60 <b>CE:</b> cianosis, hipoventilación, <b>CSist</b> 72h antes, neumonía, tosferina, sarampión, aspiración, cuerpo extraño, cardiopatía u otra enfermedad crónica.	<b>GI:</b> Budesonida (MDI + Cámara) 400 ug/30 min x 3 dosis tras salbutamol (MDI + cámara); n=30 <b>GC:</b> Placebo tras salbutamol misma pauta; n=30 Ambos, dosis suplementarias de salbutamol + oxígeno ± <b>CSist</b> iv + aminofilina iv + ingreso (alta frecuencia cardiaca y respiratoria, PEF<50% o Sat O <sub>2</sub> <90%)	<b>MP:</b> Ingreso (no respuesta a las 6 h: alta frecuencia cardiaca y respiratoria, PEF<50% o Sat O <sub>2</sub> <90%): GI 0/30 vs GC: 7/30 (23%) p< 0,05. Mejoría PEF %: media GI 25 (DE 18) GC 20 (DE 20); DM 5,0 (IC 95: -4,6 a 14,6); p=0,31 Mejoría SatO <sub>2</sub> : media GI 6 (DE4) GC 6 (DE 4); DM 0 (IC 95: -2 a 2) Mejoría de Frecuencia Respiratoria/min a las 2h: media GI 19 (DE 7) GC 16 (DE 6); DM -3 (IC 95: -6,3 a 0,3) p=0,08	<b>Clnh vs placebo en crisis:</b> reduce el riesgo de ingreso. RoB Cochrane: Aleatorización +; Ocultación secuencia -; Enmascaramiento +; Resultado +; Pérdidas +; Análisis+
Sumino 2020 <sup>20</sup> ECA *No incluíble en RS de Kew 2016 por no medir necesidad de CSist; Apoya otros resultados.	<b>CI:</b> 6-17 a. afroamericanos, atención primaria, asma leve (Clnh a dosis bajas, antileukotrienos o Clnh+BA acción prolongada) + VEMS>80% y síntomas hasta 4 veces/sem; n=206 <b>CE:</b> asma moderado-grave, Clnh dosis medias-altas con BA acción prolongada o antecedente de ingreso en UCI	<b>Periodo previo común 2-4 sem:</b> cambio de tratamiento mantenimiento a beclometasona (40 ug, 6-11 a 1 puff, 12-17 a. 2 puff, cada 12 h. MDI en cámara). <b>GI:</b> beclometasona 2 puff (80 ug) cada vez que precisen salbutamol a demanda; n=103 <b>GC:</b> salbutamol a demanda + ajustes de dosis de control de beclometasona según evolución; n=103	<b>MP:</b> cambio (12 meses) en cuestionario de control de asma (escala 0-27 puntos en 6-11 a. y 5-25 puntos en 12-17 a.; ≤19 control inadecuado): 6-11 a. media (IC 95): GI 0,67 (-0,33 a 1,66) GC 1,55 (0,68 a 2,42); DM -0,88 () (-0,19 a 0,42) 12-17 a. media (IC 95): GI 0,69 (-0,26 a 1,65) GC 1,43 (0,45 a 2,41); DM -0,73 (-2,09 a 0,62) Exacerbación (12 m.): GI 20/103 (19%) GC 24/103 (23%) Exacerbación con visita a urgencias (12 m.): GI 4/103 (4%) GC 11/103 (11%) Número de días de escuela perdidos, media (IC 95): GI 1,13 (0,61 a 1,65) GC 1,05 d (0,56 a 1,55); Dosis media mensual de beclometasona, ug/m (IC 95): GI 526 (413 a 639) GC 1961 (1681 a 2241); p<0,0001. Cambio calidad de vida: no diferencias Cambio en VEMS en 12 m.: no diferencias Cambio en cuestionario de control a los 6 m.: no diferencias	<b>Clnh de rescate si síntomas en escolares:</b> no mejora el control de asma. GC recibió mucha mayor dosis de <b>Clnh</b> . RoB Cochrane: Aleatorización +; Ocultación secuencia -; Enmascaramiento +; Resultado +; Pérdidas +; Análisis+

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Wilson 1990 <sup>21</sup> ECA cruzado Reino Unido *No incluido en RS de Chong 2015 (concorda con el análisis de uso de CSist en preescolares)	<b>CI:</b> 1-5 a. con $\geq 2$ episodios sibilantes últimos 3 meses que precisaron $\geq 2$ dosis de BA nocturnas, capacidad usar MDI+cámara, con a sin tratamiento de mantenimiento; n=24 (35 pares de episodios) <b>CE:</b> no consta	Episodios aleatorizados a: <b>GI:</b> si inicio de síntomas en domicilio beclometasona MDI en cámara (250 ug/puff) x3 puff x3 dosis x5 d. tras dosis de BA <b>GC:</b> placebo con misma frecuencia	Ingreso hospitalario por episodio: GI 4/35 vs GC 4/35 Necesidad de <b>CSist</b> oral por episodio: GI 3/35 vs GC 6/35 Escala de síntomas diurnos y nocturnos: DM (GI-GC) nocturnos -0,44 (EE 0,18), diurnos -0,42 (EE 0,16) p<0,02 Uso de BA: no diferencias. Opinión de eficacia de los padres: GI 19/35 vs GC 9/35 (p<0,02)	<b>Clnh si síntomas en preescolares:</b> no reduce ingreso o uso de CSist, pero mejora escala de síntomas. RoB Cochrane: Aleatorización +; Ocultación secuencia +; Enmascaramiento -; Resultado +; Pérdidas +; Análisis+
Zeiger 2011 <sup>22</sup> ECA USA *No aplicable; GC inicia <b>Clnh</b> de base (ver Camargos 2018)	<b>CI:</b> 12 a 53 meses con sibilantes recurrentes ( $\geq 4$ episodios/año, o $\geq 3+3$ meses tratamiento de control), índice predictivo de asma positivo, $\geq 1$ ciclo de CSist, ingreso, urgencias, <3 días/sem con BA (2 sem.) y <2 noches con despertar, ; n=278 <b>CE:</b> >6 ciclos de CSist o >2 ingresos último año.	<b>GI:</b> si inicio de síntomas budesonida 1 mg nebulizado x2 dosis x7 d; n= <b>GC:</b> budesonida 0,5 mg nebulizado/noche durante 12 meses.	<b>MP:</b> frecuencia de exacerbaciones que precisan <b>CSist</b> por paciente/año: GI 0,95 (IC 95: 0,75 a 1,20), GC: 0,97 (IC 95: 0,76 a 1,22); RDI: 0,99 (IC 95: 0,71 a 1,35). Tiempo hasta exacerbación: CRI (HR): 0,97 (IC 95: 0,76 a 1,22). No diferencias en fallo de tratamiento, visitas médicas, días sin síntomas, escala de gravedad en las crisis, uso de salbutamol, crecimiento, calidad de vida ni días perdidos de colegio. Dosis de budesonida acumulada en GI menor que en GC: -104 mg (IC 95: -116 a -92)	<b>Clnh si síntomas vs Clnh de base:</b> no diferencias en exacerbaciones o uso de CSist. Menor dosis de budesonida. RoB Cochrane: Aleatorización +; Ocultación secuencia +; Enmascaramiento +; Resultado +; Pérdidas -; Análisis+

BA: beta2-agonistas; BAAC (SABA) beta2-agonistas de acción corta; BAAP (LABA): beta2-agonistas de acción prolongada; BI: bromuro de ipratropio; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; Clnh corticoide inhalado; CP: cociente de probabilidades; CRI (HR): cociente de riesgos instantáneo (*hazard ratio*); CSist: corticoide sistémico; CT: corticoides tópicos; DA: dermatitis atópica; DM: diferencia de medias; DT desviación típica; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I<sup>0</sup>: índice de heterogeneidad (%); IC 95: intervalo de confianza del 95%; MDI: inhalador de dosis medida; MP: medida principal de efecto; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; PEF: pico espiratorio de flujo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RDI: razón de densidades de incidencia; Ro: riesgo basal (grupo control); RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo; RS: revisión sistemática; sem: semanas; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; ); SMART: "symbicort © as maintenance and reliever therapy" (formoterol/budesonida como terapia de mantenimiento y rescate); UCI: unidad de cuidados intensivos; VEMS: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

Figura S1.- Metanálisis de ensayos clínicos pediátricos que comparan corticoides inhalados frente a placebo en crisis asmáticas para evitar ingreso hospitalario; incluido en la revisión de Kearns 2020<sup>1</sup>.

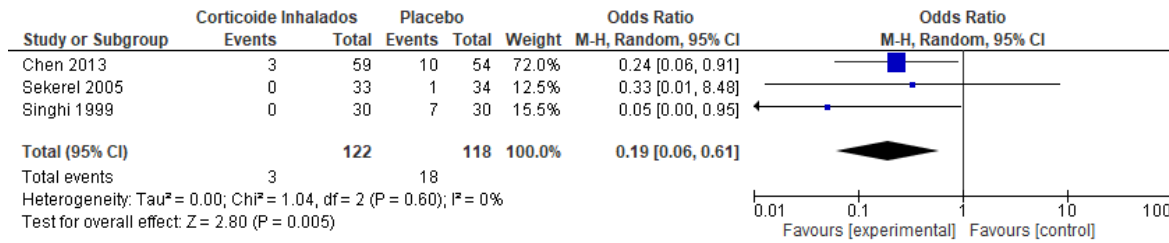


Figura S2.- Metanálisis de ensayos clínicos que comparan Corticoides inhalados a dosis incrementadas (doble a quintuple) de rescate vs dosis estables en 3-18 a. para evitar exacerbación que requiera corticoides sistémicos; incluidos en las revisiones de Kew 2016<sup>2</sup> y Zhang 2019<sup>3</sup>.

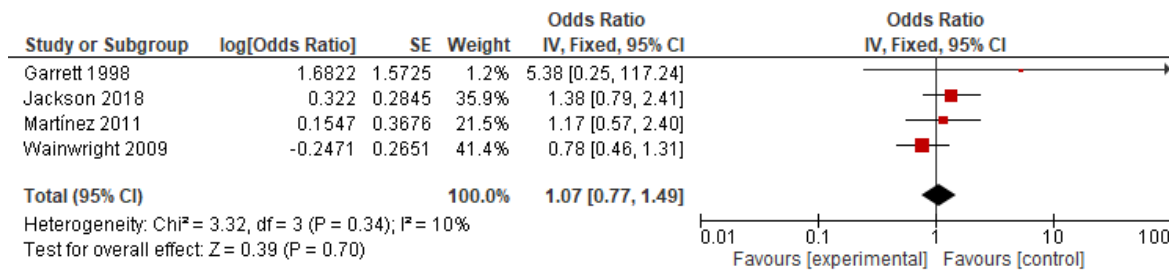


Tabla S3.- Datos del metanálisis en red de la revisión de Jorup 2018<sup>4</sup>. Realizado con la macro para Excel NetMetaXL y WinBUGS 1.4.3. Se emplearon métodos bayesianos aleatorios poco informativos a priori.

Intervención	BUD/FORM MART	Clnh+TERB	Clnh/BAAP+TERB	Clnh/BAAP+FORM				
Estudio	N	N	n	N	n	N	n	N
Rabe 2006	2	56	9	53				
Scicchitano 2004	6	56	19	65				
O'Byrne 2005	4	106	24	107	15	103		
Rabe 2006	14	114			17	125	14	115
Kuna 2007	5	197			19	424		
Bousquet 2007	11	163			12	161		

Características del metanálisis en red	Números
Número de intervenciones	4
Número de estudios	6
Número total de pacientes en el metanálisis en red	1,845
Número total de eventos en el metanálisis en red	171
Tratamientos	Estudios
BUD_FORM MART (A)	6
Clnh+TERB (B)	3
Clnh/BAAP+TERB (C)	4
Clnh/BAAP+FORM (D)	1

Figura S3.- Diagrama del metanálisis en red.

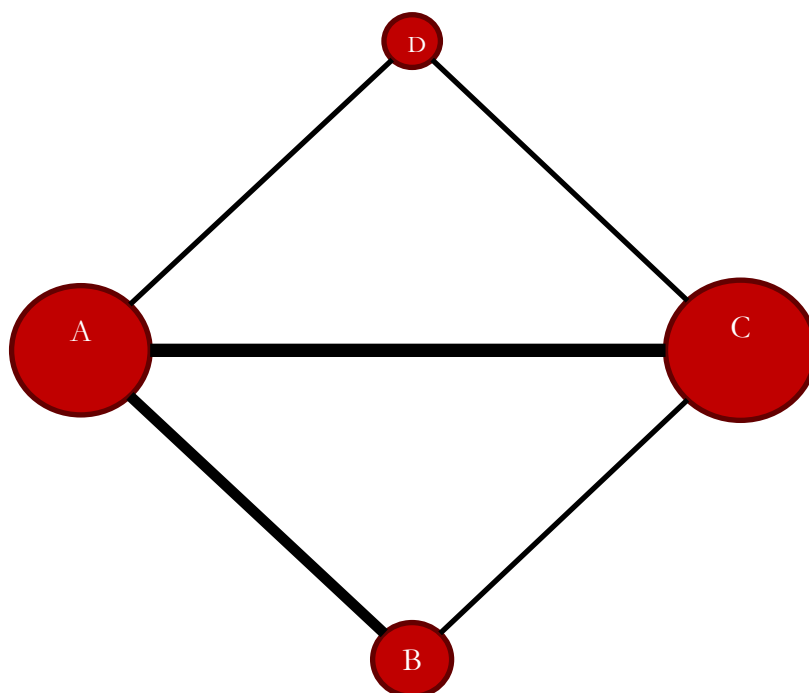


Figura S4.- Forest plot del metanálisis en red.

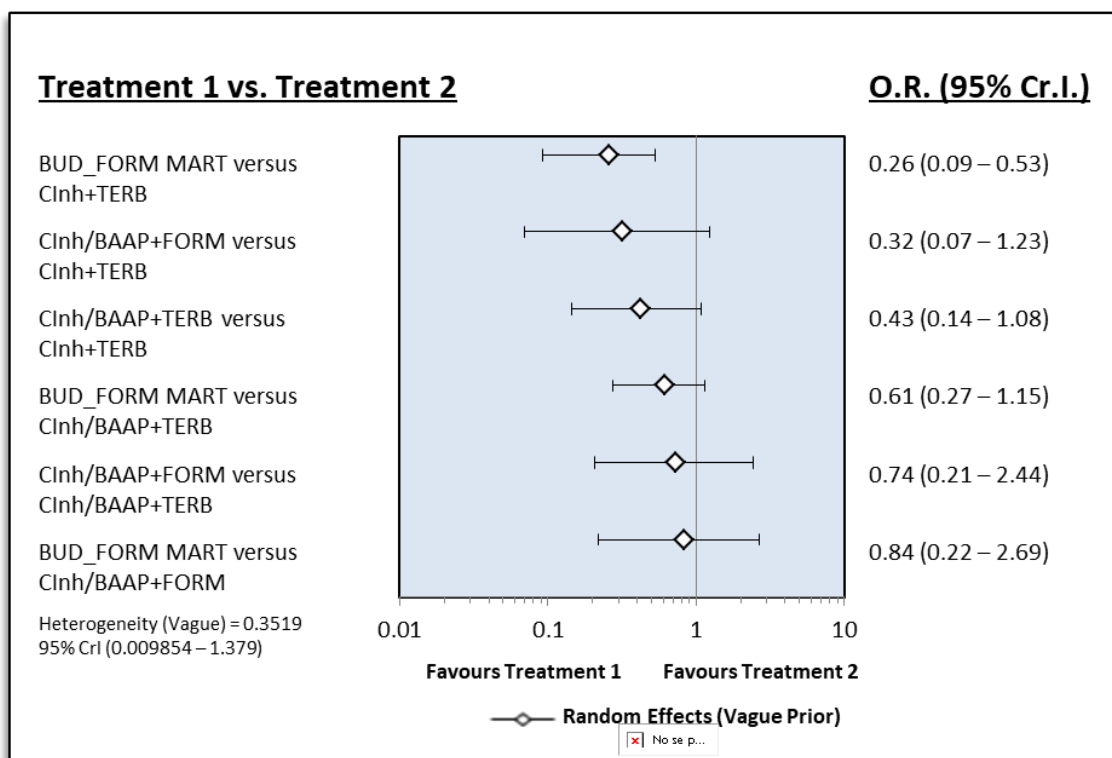
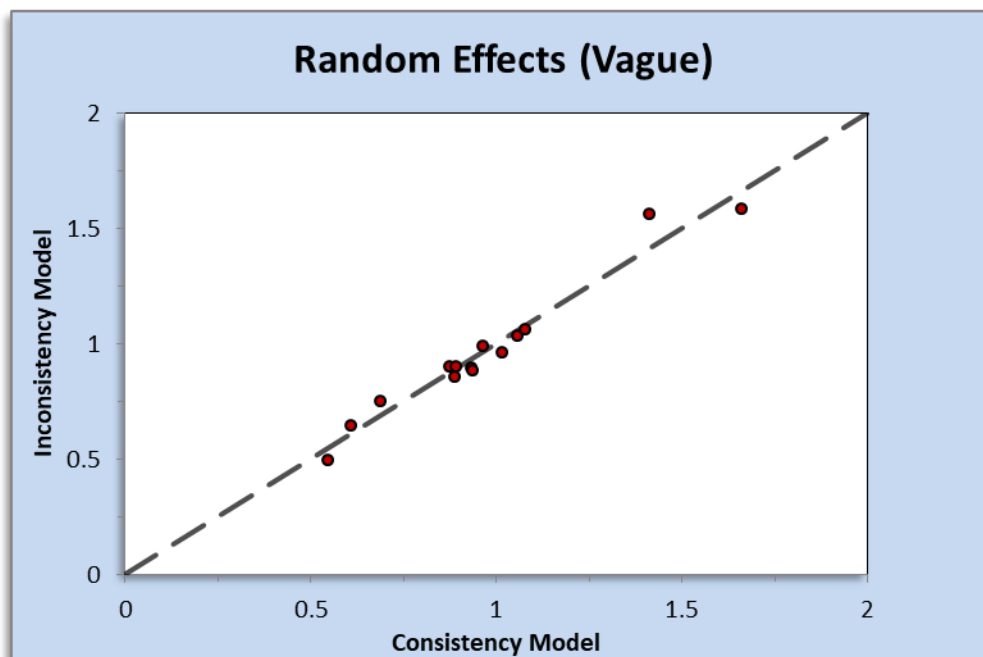


Tabla S4 .- Comparaciones entre intervenciones del metanálisis en red.

<b>BUD_FORM MART</b>			
0.83 (0.23 – 2.62)	<b>Clnh/BAAP+FORM</b>		
0.60 (0.29 – 1.17)	0.73 (0.22 – 2.44)	<b>Clnh/BAAP+TERB</b>	
0.25 (0.10 – 0.55)	0.30 (0.07 – 1.26)	0.42 (0.15 – 1.05)	<b>Clnh+TERB</b>

Figura S5.- Análisis de inconsistencia del metanálisis en red.



Random Effects Odds Ratios			
	Treatment Comparisons	Consistency Model	InConsistency Model
OR[1,2]	Clnh+TERB versus BUD_FORM MART	3.944	4.3579
OR[1,3]	Clnh/BAAP+TERB versus BUD_FORM MART	1.676	1.6133
OR[1,4]	Clnh/BAAP+FORM versus BUD_FORM MART	1.21	1.1088
OR[2,3]	Clnh/BAAP+TERB versus Clnh+TERB	0.4226	N/A
OR[2,4]	Clnh/BAAP+FORM versus Clnh+TERB	0.3024	N/A
OR[3,4]	Clnh/BAAP+FORM versus Clnh/BAAP+TERB	0.7337	N/A



### Referencias Bibliográficas (Material suplementario):

1. Kearns N, Maijers I, Harper J, Beasley R, Weatherall M. Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;8:605--17.e6.
2. Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Clin Exp Allergy*. 2016;Cd007524.
3. Zhang Y, He J, Yuan Y, Faramand A, Fang F. Increased versus stable dose of inhaled corticosteroids for asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:1283-90.
4. Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J*. 2018;51.
5. Chong J, Haran C, Chauhan BF, Asher I. Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;Cd011032.
6. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman Cla. Association of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1485--96.
7. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006;130:1733-43.
8. Camargos P, Affonso A, Calazans G, et al. On-demand intermittent beclomethasone is effective for mild asthma in Brazil. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:1--8.
9. Chen AH, Zeng GQ, Chen RC, et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respirology*. 2013;18:47--52.
10. Estrada-Reyes Ea. Co-administration of salbutamol and fluticasone for emergency treatment of children with moderate acute asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:609--14.
11. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, et al. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:891--901.
12. Keskin O, Uluca U, Keskin M, et al. The efficacy of single-high dose inhaled corticosteroid versus oral prednisone treatment on exhaled leukotriene and 8-isoprostane levels in mild to moderate asthmatic children with asthma exacerbation. *Allergol Immunopath*. 2016;44:138--48.
13. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:650-7.
14. Nuhoğlu Y, Baheciler NN, Barlan IB, Başaran MM. The effectiveness of high-dose inhaled budesonide therapy in the treatment of acute asthma exacerbations in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:318--22.
15. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865--76.
16. Papi A, Nicolini G, Boner AL, et al. Short term efficacy of nebulized beclomethasone in mild-to-moderate wheezing episodes in pre-school children. *Ital J Pediatr*. 2011;37:39.
17. Razi CH, Akelma AZ, Harmanci K, Kocak Ma. The Addition of Inhaled Budesonide to Standard Therapy Shortens the Length of Stay in Hospital for Asthmatic Preschool Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166:297--303.
18. Sekerel BE, Sackesen C, Tuncer A, Adalioglu G. The effect of nebulized budesonide treatment in children with mild to moderate exacerbations of asthma. *Acta Paediatr*. 2005;94:1372--7.

19. Singhi S, Banerjee S, Nanjundaswamy H. Inhaled budesonide in acute asthma. *J Paediatr Child Health*. 1999;35:483-7.
20. Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, et al. A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:176--85.e2.
21. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child*. 1990;65:407-10.
22. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med*. 2011;365:1990-2001.

## Anexo 1.- Estrategias de búsqueda

### PubMed

((("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh] OR "Bronchial Spasm"[Mesh] OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) AND ("Disease Progression"[Mesh] OR "Exacerbation" OR "acute" OR "attack" OR "Reliever therapy")) AND ("Administration, Inhalation"[Mesh] OR "Inhalation" OR "Inhaled" OR "nebulized" OR "SMART" OR "Single inhaler" OR "reliever therapy") AND ("Steroids"[Mesh] OR "Steroids" OR "Corticosteroids" OR "formoterol") AND ("child"[MeSH Terms] OR "child" OR "children" OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent" ) AND (systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp]))

### CINAHL

((("Asthma" OR "Respiratory Sounds" OR "Bronchial Spasm" OR "Bronchoconstriction") AND ("Disease Progression" OR "Exacerbation" OR "acute" OR "attack" OR "Reliever therapy")) AND ("Administration, Inhalation" OR "Inhalation" OR "Inhaled" OR "nebulized" OR "SMART" OR "Single inhaler" OR "reliever therapy") AND ("Steroids" OR "Corticosteroids" OR "formoterol") AND ("child" OR "children" OR "adolescent" ) AND (systematic OR Clinical Trial))

### EMBASE

((("Asthma" OR "Respiratory Sounds" OR "Bronchial Spasm" OR "Bronchoconstriction") AND ("Disease Progression" OR "Exacerbation" OR "acute" OR "attack" OR "Reliever therapy")) AND ("Administration, Inhalation" OR "Inhalation" OR "Inhaled" OR "nebulized" OR "SMART" OR "Single inhaler" OR "reliever therapy") AND ("Steroids" OR "Corticosteroids" OR "formoterol") AND ("child" OR "child" OR "children" OR "adolescent" OR "adolescent" ) AND (systematic OR Clinical Trial))

### COCHRANE Library y CENTRAL

((("Asthma" OR "Respiratory Sounds" OR "Bronchial Spasm" OR "Bronchoconstriction") AND ("Disease Progression" OR "Exacerbation" OR "acute" OR "attack" OR "Reliever therapy")) AND ("Administration, Inhalation" OR "Inhalation" OR "Inhaled" OR "nebulized" OR "SMART" OR "Single inhaler" OR "reliever therapy") AND ("Steroids" OR "Corticosteroids" OR "formoterol") AND ("child" OR "child" OR "children" OR "adolescent" OR "adolescent" ) AND (systematic OR Clinical Trial))

WOS

TITLE: (asthma OR "respiratory sounds" OR "bronchial spasm"  
OR "bronchoconstriction") AND TITLE: (exacerbation OR attack OR acute  
OR "reliever therapy" OR rescue OR SMART OR "single  
inhaler") AND TITLE: (steroid OR corticosteroid OR formoterol) AND TOPIC:  
(child\* OR adolescent) AND TOPIC: (metaanalysis OR systematic OR clinical trial)

LILACS; IBECIS; BINACIS; BRISA/redTESA

((tw:(asma OR broncoespasmo OR broncoconstricción)) AND (tw:(agud\* OR ataque  
OR exacerbación OR rescate OR SMART)) AND (tw:(esteroide OR cortico\* OR  
formoterol OR beclometasona OR budesonida OR fluticasona)) AND (tw:(niñ\* OR  
adolescente))

## Anexo 2.- Diagrama de búsqueda y selección de estudios.

