



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 028-DETS-IETSI-2026
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BUDESONIDA/FORMOTEROL EN
PACIENTES DE 12 AÑOS O MÁS CON DIAGNÓSTICO DE ASMA QUE
REQUIEREN TERAPIA DE MANTENIMIENTO Y RESCATE**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2026


Firmado digitalmente por
SOLIS RICRA Jenner Ivan FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 19.06.2026 14:30:46-0500


Firmado digitalmente por
SOTO BARBA Marco Miguel FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 19.06.2026 16:30:27-0500

 **EsSalud**

IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN


Firmado digitalmente por
GOMEZ MORALES Juana FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 19.06.2026 14:17:02-0500

EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Carlos Alberto Iberico Barrera, médico especialista en Neumología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

El consultor clínico suscribió su declaración de conflicto de intereses, en la cual declaró mantener conflictos de interés con la empresa AstraZeneca Perú S.A., fabricante del producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud. Eficacia y seguridad de budesonida/formoterol en pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de budesonida/formoterol polvo para inhalación en pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Carlos Alberto Iberico Barrera, médico especialista en Neumología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico budesonida/formoterol en polvo para inhalación no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para la condición de salud de interés. Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Carlos Alberto Iberico Barrera, médico especialista en Neumología y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate ^(a)
Intervención	Budesonida/formoterol ^(b)
Comparador	Fluticasona/salmeterol más salbutamol ^(c)
Outcome	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbación severa* • Control sintomático del asma** • Hospitalización por asma • Visitas a emergencia por asma <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Discontinuación por eventos adversos <p>Calidad de vida***</p>

^(a)También conocida como MART (*Maintenance-and-Reliever Therapy*) cuando se usa inhalador combinado de corticoesteroide más formoterol (Global Initiative for Asthma, 2025).

^(b)Budesonida/formoterol polvo para inhalación 160 µg/4,5 µg por dosis. Terapia de rescate: una inhalación según necesidad ante síntomas (máximo seis inhalaciones en una sola ocasión). Terapia de mantenimiento: dos inhalaciones/día, como una inhalación durante la mañana más una durante la noche o dos inhalaciones en una sola toma (mañana o noche). En algunos pacientes puede requerirse dos inhalaciones dos veces/día. Ajustar a la dosis mínima que mantenga el control (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2020).

^(c)Terapia de rescate: Salbutamol aerosol para inhalación 100 µg por dosis, dos a cuatro inhalaciones a demanda. Terapia de mantenimiento: Fluticasona/salmeterol aerosol para inhalación 250 µg/25µg por dosis, dos inhalaciones dos veces al día.

*La definición de exacerbación severa de asma debe incluir al menos uno de los siguientes criterios: (a) uso de corticosteroides sistémicos (tabletas, suspensión o inyección), o aumento desde una dosis de mantenimiento estable, durante al menos 3 días; (b) hospitalización o visita a un servicio de emergencia debido al asma, que requiera corticosteroides sistémicos (Reddel et al., 2009; Tejwani et al., 2021).

**Cambio en el grado en que las manifestaciones del asma son reducidas o eliminadas por el tratamiento, medido con escalas como ACQ (DMI: 0,5 puntos) (Juniper et al., 2006), ACT (DMI: 3 puntos) (Schatz et al., 2009) entre otras.

***Calidad de vida específica para pacientes con asma, medido con escalas como AQLQ (DMI: 0,5 puntos) (Juniper et al., 1994) entre otras.

Siglas: ACQ (*Asthma Control Questionnaire*), ACT (*Asthma Control Test*), AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*), DMI (Diferencia mínima importante).

II. ASPECTOS GENERALES

El asma es una enfermedad heterogénea asociada a inflamación crónica de las vías respiratorias. Se define por antecedente de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que varían en el tiempo y en su intensidad, junto con una limitación espiratoria del flujo aéreo de grado variable (Global Initiative for Asthma, 2025). Se estima que el asma afecta a aproximadamente 300 millones de personas en el mundo, con una prevalencia global de asma de 10,5 % en adolescentes y 4,4 % en adultos (García-Marcos et al., 2022; Mortimer et al., 2022). Los factores relacionados con una mayor prevalencia de asma incluyen la predisposición genética, la exposición al humo de tabaco, las infecciones virales, la contaminación del aire, la obesidad, el sexo (antes de la pubertad el riesgo es mayor en niños que en niñas), el estrés, exposiciones a alérgenos como los ácaros del polvo, la urbanización, la falta de exposiciones microbianas potencialmente protectoras y el nivel socioeconómico (Stern et al., 2020).

La fisiopatología del asma comprende mecanismos diversos y complejos derivados de la interacción entre células inflamatorias y estructurales de la vía aérea, que conducen a inflamación crónica, obstrucción intermitente del flujo aéreo e hiperrespuesta bronquial (Goldin et al., 2025). En la inflamación, suele predominar una respuesta tipo Th2 que favorece la producción de inmunoglobulina E (IgE) y respuestas eosinófilas; la IgE se une a mastocitos y basófilos y, ante nueva exposición al alérgeno, su activación libera mediadores (histamina, prostaglandinas y leucotrienos) responsables de broncoconstricción inmediata y de una fase tardía por reclutamiento celular. La obstrucción se explica por contracción del músculo liso, edema, tapones de moco y remodelado de la vía aérea, que puede generar cambios parcialmente irreversibles y acelerar el deterioro de la función pulmonar.

El diagnóstico de asma se basa en una historia clínica compatible (tos, sibilancias o disnea episódicas, a menudo con desencadenantes típicos) más la demostración de limitación espiratoria variable (Porsbjerg et al., 2023). El examen físico puede ser

normal; aunque si existen hallazgos, las sibilancias suelen ser múltiples, agudas y predominan en la espiración. La evaluación se apoya sobre todo en pruebas de función pulmonar: espirometría pre y posbroncodilatador (preferida) para documentar reversibilidad, mediciones seriadas del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) o del flujo espiratorio pico (variabilidad mayor del 20 %) y, si la espirometría basal es normal, pero persiste la duda, pruebas de broncoprovocación (metacolina, manitol o ejercicio). Los valores de laboratorio pueden identificar desencadenantes y descartar alternativas (hemograma, IgE total y específica), y la radiografía de tórax no es rutinaria, aunque se considera ante rasgos atípicos o en adultos mayores de 40 años con asma moderada-grave de inicio reciente.

El manejo farmacológico del asma debe ser individualizado según la frecuencia y severidad de los síntomas, así como el riesgo de exacerbaciones, con dos objetivos principales: aliviar síntomas y prevenir crisis, considerando que pueden ocurrir exacerbaciones graves incluso en pacientes con síntomas leves (Mosnaim, 2023). En las guías de tratamiento (Global Initiative for Asthma, 2025; National Heart Lung and Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020), el manejo se organiza por escalones (*steps*) que aumentan la intensidad terapéutica según el control, y por vías (*tracks*) que agrupan estrategias según el tipo de medicación de rescate y terapia de mantenimiento. Asimismo, al iniciar terapia es crucial la educación del paciente a fin de identificar y evitar desencadenantes, promover el uso correcto de los fármacos y elaborar en conjunto un plan de acción. En los escalones 1 y 2 (Global Initiative for Asthma, 2025), el tratamiento en la vía 1 es usar corticoesteroide inhalado más formoterol (CI/formoterol¹) a dosis baja a demanda para el alivio de síntomas. Como alternativas en la vía 2 (Global Initiative for Asthma, 2025; National Heart Lung and Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020), en el escalón 1 se plantea usar CI cada vez que se use un SABA (β 2-agonista de acción corta, por ejemplo, salbutamol) a demanda, y en el escalón 2 utilizar CI diario a dosis baja más SABA a demanda o un CI/SABA a demanda. En los escalones 3 y 4 (Global Initiative for Asthma, 2025; National Heart Lung and Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020), la opción en la vía 1 es la estrategia MART (*Maintenance And Reliever Therapy*; terapia con un solo inhalador para mantenimiento y rescate) con CI/formoterol a dosis baja o media (por ejemplo budesonida/formoterol o beclometasona/formoterol). Como alternativas en la vía 2 (Global Initiative for Asthma, 2025; National Heart Lung and Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020), se considera CI/LABA (β 2-agonista de acción prolongada, por ejemplo salmeterol) a dosis baja o media como mantenimiento, con SABA a demanda, o el uso a demanda de CI/SABA. En esta ocasión se solicitó la evaluación de budesonida/formoterol en polvo para inhalación (CI/formoterol como estrategia MART) para pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate.

¹Cuando los medicamentos se presentan en el formato fármaco1/fármaco2, se entiende que ambos principios activos están combinados en un solo inhalador/dispositivo. Por ejemplo: budesonida/formoterol.

Budesonida/formoterol es una combinación fija en un solo dispositivo de un CI y un LABA. La budesonida es un glucocorticoesteroide no halogenado, estructuralmente relacionado con la 16 α -hidroxiprednisolona, con marcado efecto antiinflamatorio local, mientras que el formoterol es un potente agonista β 2-adrenérgico selectivo que, administrado por vía inhalatoria, induce una relajación rápida y sostenida del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2020). En el 2014, la *European Medicines Agency* (EMA) emitió dos fichas técnicas sobre budesonida/formoterol como polvo para inhalación, indicado en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante) para el tratamiento habitual del asma cuando sea adecuado el uso de una combinación de un CI y un LABA: en pacientes no controlados adecuadamente con CI y SABA a demanda, o bien en pacientes ya controlados adecuadamente con CI y LABA (European Medicines Agency, 2014a, 2014b). Posteriormente, en 2020, la EMA emitió una nueva ficha técnica con la misma indicación terapéutica para budesonida/formoterol en polvo para inhalación, aunque restringida únicamente a adultos de 18 años en adelante (European Medicines Agency, 2020). Por otro lado, la *Food and Drug Administration* (FDA) no dispone de fichas técnicas para budesonida/formoterol en presentación de polvo para inhalación, sino en aerosol (Food and Drug Administration, 2006).

En el Perú, budesonida/formoterol en polvo para inhalación cuenta con registro sanitario vigente por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para el tratamiento del asma en adultos y adolescentes (igual o mayor de 12 años) como tratamiento de control y alivio de los síntomas (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2020). Cada aplicación de budesonida/formoterol en polvo para inhalación libera 160 μ g de budesonida y 4,5 μ g de fumarato de formoterol dihidrato (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2020). La dosis recomendada en la ficha técnica de la DIGEMID es de una inhalación de budesonida/formoterol según necesidad ante la aparición de síntomas; si estos persisten tras unos minutos, puede administrarse una inhalación adicional, sin exceder seis inhalaciones en una sola ocasión. Además, se indica una dosis de mantenimiento de dos inhalaciones al día, que puede administrarse como una inhalación por la mañana y una por la noche o como dos inhalaciones en una sola toma (mañana o noche); además, en algunos pacientes puede ser apropiado usar dos inhalaciones dos veces al día. La dosis de mantenimiento debe titularse a la mínima dosis eficaz que mantenga el control del asma. En general, no suele requerirse una dosis total diaria mayor de ocho inhalaciones, aunque de forma temporal puede utilizarse hasta doce inhalaciones/día. Si el paciente experimenta un período de tres días de síntomas de deterioro después de tomar la terapia de mantenimiento adecuada y las inhalaciones adicionales según sea necesario, el paciente debe ser reevaluado (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2020). El detalle de su registro se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de budesonida/formoterol en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
Symbicort Turbuhaler® 160 µg/4,5 µg/dosis	EE05189	ASTRAZENECA PERU S.A.	Polvo para inhalación oral de 160 µg de budesonida/4,5 µg de fumarato de formoterol dihidrato por dosis	10/2026

Fuente: Consulta del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el 16 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>

No se encontró información de compras realizadas en EsSalud de budesonida/formoterol polvo para inhalación 160 µg/4,5 µg por dosis. El precio unitario utilizado fue calculado a partir del monto adjudicado y la cantidad adjudicada reportados en el Reporte de Otorgamiento de Buena Pro del Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE), correspondiente a la convocatoria DIRECTA-DIRECTA-11-2026-IAFAS-EP-1 de las IAFAS del Ejército del Perú (FOSPEME), para la adquisición de budesonida/formoterol polvo para inhalación 160 µg/4,5 µg por dosis. En la Tabla 3 se presentan los costos estimados del tratamiento con budesonida/formoterol y fluticasona/salmeterol más salbutamol por paciente.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con budesonida/formoterol y fluticasona/salmeterol más salbutamol en pacientes con asma

Tratamiento	Precio/frasco
SYMBICORT TURBUHALER® - Budesonida/formoterol 160 µg + 4,5 µg/dosis (120 dosis/frasco)	S/ 140,58* S/ 1,17/inhalación
FLUTEPHARM® - Fluticasona/salmeterol 250 µg + 25 µg/dosis (120 dosis/frasco)	S/ 28,20** S/ 0,235/inhalación
GENÉRICO - Salbutamol 100 µg/dosis (200 dosis/frasco)	S/ 3,39** S/ 0,017/inhalación

*Precio unitario calculado a partir del Reporte de Otorgamiento de Buena Pro del SEACE, convocatoria DIRECTA-DIRECTA-11-2026-IAFAS-EP-1 del FOSPEME. Consultado el 17 de abril de 2026.

**Información obtenida del sistema SAP de EsSalud. Consultado el 17 de enero de 2026.

En EsSalud, los pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate reciben fluticasona/salmeterol más salbutamol (CI/LABA más SABA a demanda), respectivamente. Según la especialista solicitante, budesonida/formoterol ha demostrado eficacia y seguridad en ensayos clínicos, está incluida en guías internacionales como opción preferente en distintos niveles de severidad del asma y, como terapia MART, brindaría mayores beneficios en comparación con el tratamiento farmacológico disponible en EsSalud al reducir

exacerbaciones severas, hospitalizaciones y visitas a emergencia, además de mejorar la adherencia y optimizar el uso de recursos.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de budesonida/formoterol en pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de budesonida/formoterol en pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos de PubMed, *Cochrane Library* y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la *Haute Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en el manejo de asma, tales como: la *Global Initiative for Asthma* (GINA), el *National Asthma Education Prevention Program* (NAEPP), la *American Thoracic Society* (ATS), la *European Respiratory Society* (ERS), la *Canadian Thoracic Society* (CTS) y la *British Thoracic Society* (BTS). Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en las páginas web de *ClinicalTrials.gov* y la *International Clinical Trials Registry Platform*.

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las **Tablas 1 - 3 del material suplementario**.

La búsqueda de literatura priorizó GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la eficacia y seguridad de budesonida/formoterol en pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate. En cuanto a las GPC, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el

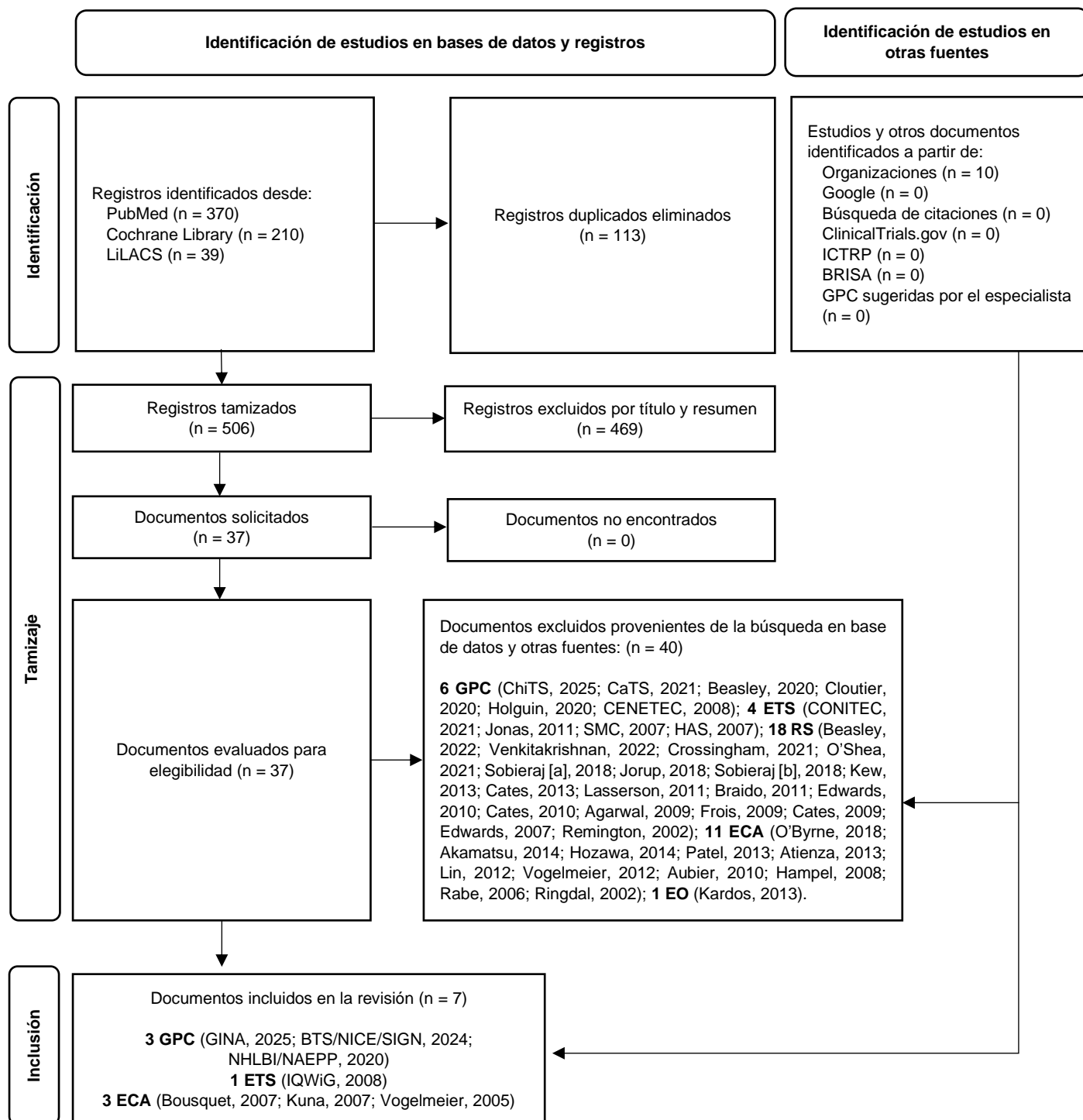
grado de las recomendaciones brindadas. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. Posteriormente, un evaluador revisó el texto completo para la selección de los estudios. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la **Figura 1**.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS, Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para ECA, y Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) para estudios de intervención no aleatorizados. Además, se evaluaron otras limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujo de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EO: estudio observacional; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ChiTS: Chinese Thoracic Society; CaTS: Canadian Thoracic Society; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; GINA: Global Initiative for Asthma; HAS: Haute Autorité de Santé; NHLBI/NAEPP: National Heart Lung and Blood Institute/National Asthma Education Prevention Program; BTS/NICE/SIGN: British Thoracic Society/National Institute for Health and Care Excellence/Scottish Intercollegiate Guidelines Network ; SMC: Scottish Medicines Consortium. Flujo adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

La búsqueda bibliográfica se realizó el 31 de diciembre de 2025 y se identificaron tres GPC que contenían recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo (Global Initiative for Asthma, 2025; British Thoracic Society et al., 2024a; National Heart Lung and Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020). Además, se identificó una ETS (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2008) que evaluó la tecnología sanitaria y población de interés, y tres ECA: un ECA evaluó budesonida/formoterol como MART versus fluticasona/salmeterol más salbutamol (Vogelmeier et al., 2005) y dos evaluaron budesonida/formoterol como MART versus fluticasona/salmeterol más terbutalina (Hozawa et al., 2014; Bousquet et al., 2007; Kuna et al., 2007). Dado que la terbutalina y el salbutamol pertenecen al mismo grupo farmacológico (SABA), se decidió incluir estudios en los que el medicamento de rescate del grupo comparador fuera terbutalina o salbutamol (Hsu & Bajaj, 2025). Ambos fármacos comparten el mismo mecanismo de acción: la unión a los receptores β_2 activa la vía proteína Gs-adenilil ciclasa-monofosfato cíclico de adenosina (AMPc)-proteína cinasa A (PKA), desencadenando una cascada de fosforilaciones que produce relajación del músculo liso bronquial. Asimismo, ejercen un antagonismo funcional frente a la broncoconstricción, revirtiéndola con independencia del estímulo desencadenante (Brunton & Knollmann, 2023). Esta equivalencia farmacodinámica respalda la plausibilidad de considerar ambos agentes como comparadores afines en el contexto de los estudios incluidos. Por último, considerando que se identificaron ECA para la PICO de interés, no se consideró necesaria la inclusión de estudios observacionales comparativos. Los estudios revisados a texto completo y sus motivos de exclusión se presentan en la **Tabla 4 del material suplementario**.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se evaluaron tres GPC que emitieron recomendaciones sobre el uso de corticoesteroide inhalado/formoterol para pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate (Global Initiative for Asthma, 2025; British Thoracic Society et al., 2024a; National Heart Lung and Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020).

En el 2025, el grupo encargado de elaborar la GPC de la GINA recomienda en adultos y adolescentes con asma el uso de CI/formoterol (budesonida/formoterol [BUD/FORM] o beclometasona/formoterol [BDP/FORM])² como MART a dosis baja (una inhalación dos veces al día como mantenimiento más una inhalación como rescate a necesidad) o moderada (dos inhalaciones dos veces al día como mantenimiento más una inhalación como rescate a necesidad)³, además de usarse antes del ejercicio y antes de una exposición prevista a alérgenos (Global Initiative for Asthma, 2025). La recomendación

² GINA recomienda budesonida/formoterol 160 µg/4.5 µg en su forma aerosol o polvo para inhalación para adolescentes y adultos con asma, y beclometasona/formoterol 100 µg/6 µg en su forma aerosol o polvo para inhalación para adultos con asma.

³ Según el esquema terapéutico de la GINA, la dosis baja y media de CI/formoterol como MART corresponden a la vía uno (preferida) del escalón 3 y 4, respectivamente.

de GINA para CI/formoterol a dosis baja y moderada fue con un nivel de evidencia A⁴ y D⁵, respectivamente (Global Initiative for Asthma, 2025). GINA también recomienda que, antes de considerar un aumento de escalón, se evalúen problemas frecuentes como una técnica inhalatoria incorrecta, baja adherencia y exposiciones ambientales, y se confirme que los síntomas se deban al asma (Global Initiative for Asthma, 2025).

La GPC de GINA cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010) (ver **Tabla 5 del material suplementario**). En resumen, GINA elaboró sus recomendaciones como parte de una actualización semestral de evidencia, mediante un proceso estructurado de identificación, tamizaje y evaluación crítica de publicaciones por parte de su comité científico, que valoró la calidad y relevancia clínica de los estudios y, por consenso, decidió la incorporación de nueva evidencia y los cambios correspondientes en el informe final, incorporando mecanismos explícitos para la gestión de conflictos de interés⁶. Para emitir la recomendación sobre el uso de CI/formoterol a dosis baja o moderada para pacientes adolescente y adultos con asma, GINA se basó en dos RS del grupo Cochrane (Cates & Karner, 2013; Kew et al., 2013) y un análisis agrupado de ECA (Jorup et al., 2018), orientados a evaluar la eficacia y seguridad de BUD/FORM como MART en asma. Las RS compararon BUD/FORM MART frente a mantenimiento con CI (solos o como parte de la “mejor práctica”) con cualquier terapia de rescate, y frente a esquemas con inhaladores combinados a dosis mayores de CI más SABA a demanda; asimismo, el análisis agrupado de ECA abordó específicamente la población adolescente (12 a 17 años) con asma persistente, evaluando la eficacia y seguridad de BUD/FORM como MART y usando como desenlace principal el tiempo hasta la primera exacerbación severa.

La GPC elaborada en conjunto por la BTS, el NICE y la SIGN (BTS/NICE/SIGN) de Inglaterra y Escocia en el 2024, recomienda para personas de 12 años o más con asma, brindar CI/formoterol (BUD/FORM o BDP/FORM)⁷ como MART a dosis baja cuando la enfermedad no esté controlada pese al uso de CI/formoterol solo como terapia de rescate, y escalar a CI/formoterol como MART a dosis moderada si el asma permanece no controlada (British Thoracic Society et al., 2024a). Esta recomendación fue a favor de CI/formoterol y tuvo un nivel de certeza de evidencia moderado⁸ bajo el enfoque

⁴ Según la guía metodológica de GINA, la evidencia A proviene de desenlaces de ECA bien diseñados, RS de estudios relevantes o EO que proporcionan un patrón consistente de hallazgos en la población para la cual se formula la recomendación. Además, requiere un número sustancial de estudios que incluyan un número sustancial de participantes.

⁵ Según la guía metodológica de GINA, la evidencia D corresponde a casos en los que se consideró valioso brindar alguna orientación, pero la literatura clínica sobre el tema fue insuficiente para justificar su inclusión en alguna de las otras categorías. El consenso del panel se basa en la experiencia clínica o en conocimientos.

⁶ GINA refiere que la evaluación de la evidencia, el tamizaje y la revisión son realizados por al menos dos miembros sin conflicto, y las decisiones de inclusión/modificación se adoptan por consenso excluyendo a cualquier miembro con conflicto (si la presidencia es autor(a) de la publicación evaluada, se designa una presidencia alterna); una vez acordada la inclusión, un autor o miembro con conflicto puede participar en discusiones posteriores sobre cómo integrar los hallazgos en el informe.

⁷ BTS/NICE/SIGN menciona a budesonida/formoterol 200 µg/6 µg, 160 µg/4.5 µg, 100 µg/6 µg o 80 µg/4.5 µg en su forma aerosol o polvo para inhalación para pacientes con asma de 12 años o más, y beclometasona/formoterol 100 µg/6 µg en su forma aerosol o polvo para inhalación para pacientes con asma de 18 años o más.

⁸ BTS/NICE/SIGN definió el nivel (certeza) de evidencia según la metodología GRADE en las siguientes categorías: alta (muy poco probable que investigaciones futuras cambien nuestra confianza en la estimación del efecto), moderada (probable que

GRADE. Además, BTS/NICE/SIGN recomienda que en personas 12 años o más con asma no controlada pese a tratamiento con CI/formoterol como MART a dosis moderada y buena adherencia, evaluar FeNO⁹ y recuento de eosinófilos.

La GPC de BTS/NICE/SIGN cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010) (ver **Tabla 5 del material suplementario**). En el documento metodológico de BTS/NICE/SIGN (British Thoracic Society et al., 2024b) se presentan detalles sobre el proceso de la construcción de sus PICO, búsqueda de evidencia, criterios de elegibilidad, selección de estudios y extracción de datos, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis de datos, evaluación de certeza de evidencia y desarrollo de recomendaciones bajo el enfoque GRADE.

Para la recomendación de CI/formoterol como MART a dosis baja para personas de 12 años o más con asma, inicialmente BTS/NICE/SIGN (British Thoracic Society et al., 2024a, 2024c) evaluaron CI/LABA a dosis baja más SABA a demanda versus CI a dosis baja más SABA a demanda, encontrando mejoras en la función pulmonar, reducción en el número de exacerbaciones y en la cantidad de terapia de rescate necesaria con CI/LABA a dosis baja más SABA a demanda. Posteriormente, cuando se evaluó la comparación entre CI/formoterol como MART a dosis baja y CI/LABA a dosis baja en esquema regular con SABA a demanda, encontrando evidencia de calidad moderada proveniente de dos ECA que mostró un beneficio clínicamente importante¹⁰ de CI/formoterol como MART a dosis baja en la reducción de exacerbaciones severas a seis meses o más, con 72 eventos menos por cada 1000 participantes (IC 95 %: 89 menos a 52 menos; riesgo relativo [RR]: 0,67; IC 95 %: 0,59–0,76). Sin embargo, no se identificaron diferencias clínicamente importantes entre los grupos para otros desenlaces. BTS/NICE/SIGN (British Thoracic Society et al., 2024a, 2024c) consideró que iniciar CI/formoterol como MART sería más sencillo en personas que ya usan un CI/formoterol, en lugar de cambiar a nuevos dispositivos. Además, concluyó que CI/formoterol como MART sería una opción costo efectiva frente a CI/LABA a dosis baja con SABA a demanda.

Para la recomendación de CI/formoterol como MART a dosis moderada para personas de 12 años o más con asma, BTS/NICE/SIGN (British Thoracic Society et al., 2024a, 2024c) acordó que si el tratamiento con CI/formoterol como MART a dosis baja no proporciona un control adecuado del asma, el siguiente paso es aumentar la dosis de mantenimiento de CI/formoterol como MART a dosis moderada. Para ello,

investigaciones futuras tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y pueden cambiar la estimación), baja (muy probable que investigaciones futuras tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambien la estimación) y muy baja (cualquier estimación del efecto es muy incierta).

⁹ FeNO: *Fractional exhaled nitric oxide* (óxido nítrico exhalado fraccionado) es una medición no invasiva del óxido nítrico en el aire exhalado.

¹⁰ BTS/NICE/SIGN consideró que, para desenlaces dicotómicos “negativos” (p. ej., exacerbación severa), los umbrales para definir un beneficio o un daño clínicamente importante fueran un riesgo relativo de 0,8 y 1,25, respectivamente. Además, reconoció que, aunque no existen umbrales establecidos para *odds ratio*, se aplicarían los mismos valores (0,8 y 1,25) como umbrales arbitrarios acordados por el comité. En sus tablas de resumen de hallazgos establecen 30 eventos por 1000 como su umbral para la diferencia mínima importante (MID, por sus siglas en inglés).

BTS/NICE/SIGN evaluó la comparación entre CI/formoterol como MART y CI/LABA a dosis moderada/alta con SABA a demanda, encontrando un beneficio clínicamente importante de CI/formoterol como MART en exacerbaciones severas de asma a seis meses o más. Esto fue de 35 eventos menos por cada 1000 participantes (IC 95 %: 47 menos a 21 menos; *odds ratio* [OR] de Peto: 0,72; IC 95 %: 0,63–0,83) obtenido a partir de cinco ECA, con certeza moderada de la evidencia. Sin embargo, no se identificaron beneficios clínicamente importantes en otros desenlaces para ninguna de las intervenciones.

En cuanto a su análisis de costo efectividad, BTS/NICE/SIGN (British Thoracic Society et al., 2024a, 2024c) recomendó CI/formoterol como MART a dosis baja como escalada inicial en adultos con asma no controlada por ser costo efectiva frente a CI/LABA + SABA (Razón de Costo-Efectividad Incremental [RCEI] menor de £20 000¹¹ por año de vida ajustado por calidad [AVAC] en el caso base y en todos los escenarios) y por la conveniencia de un solo inhalador para mantenimiento y rescate. Para la segunda escalada, aunque el caso base sugirió que CI/formoterol como MART a dosis moderada podría ser menos costo efectivo que CI/LABA a dosis moderada/alta + SABA, el comité también consideró un escenario alternativo (sin incluir el “estado de síntomas” en el modelo) que favorecía CI/formoterol como MART y, sumado a la simplicidad de mantener el mismo régimen, recomendó ofrecer CI/formoterol como MART a dosis moderada a quienes no se controlan con CI/formoterol como MART a dosis baja.

La GPC elaborada por el *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)* y el *National Asthma Education Prevention Program (NAEPP)* (NHLBI/NAEPP) de Estados Unidos en el 2020, emitió dos recomendaciones¹². Primero, la NHLBI/NAEPP recomendó el uso de CI/formoterol (BUD/FORM o BDP/FORM) como MART en personas de cuatro años o más con asma persistente moderada a severa¹³, en comparación con CI a dosis más alta como controlador¹⁴ diario más SABA como rescate, o con CI/LABA a la misma dosis como controlador diario más SABA como rescate. Segundo, la NHLBI/NAEPP recomendó el uso de CI/formoterol como MART frente a CI/LABA a dosis más alta como controlador diario más SABA como rescate en personas de 12 años o más con asma persistente moderada a severa, (National Heart Lung and Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020). La primera recomendación fue fuerte¹⁵,

¹¹ £20 000 equivalente a S/ 90 180,00. Este cálculo se realizó utilizando el tipo de cambio promedio de diciembre de 2025 reportado por el Banco Central de Reserva del Perú (BCRP), en el cual 1 libra esterlina (£) fue equivalente a S/ 4,509.

¹² Estas recomendaciones respaldan la decisión de NHLBI/NAEPP de recomendar CI/formoterol a dosis baja y dosis moderada como opción preferida en los pasos 3 y 4, respectivamente.

¹³ En el documento NHLBI/NAEPP 2020, la expresión “asma persistente moderada a severa” corresponde a la clasificación de severidad del EPR-3 (2007) (National Asthma Education and Prevention Program, 2007), la cual se determina con base en los dominios de impedimento (síntomas, despertares nocturnos, uso de SABA, limitación de actividad y función pulmonar) y riesgo (exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos), asignándose la severidad a la categoría más grave presente.

¹⁴ Cuando NHLBI/NAEPP menciona “terapia controladora” o “controlador” hace referencia a la terapia de mantenimiento.

¹⁵ NHLBI/NAEPP menciona que según GRADE, las recomendaciones pueden ser fuertes o condicionales; una recomendación fuerte implica que, tras revisar toda la evidencia y los juicios del panel, casi todas las personas elegirían la acción recomendada, mientras que una recomendación condicional implica que muchas personas informadas podrían tomar decisiones diferentes, por lo que se considera esencial la toma de decisiones compartida entre la persona con asma y su médico.

con alta certeza de la evidencia¹⁶ para personas de 12 años o más y certeza moderada para niños de 4-11 años; mientras que la segunda recomendación fue condicional, con alta certeza de la evidencia bajo el enfoque GRADE.

La GPC de NHLBI/NAEPP cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010) (ver **Tabla 5 del material suplementario**). La GPC de NHLBI/NAEPP (National Heart Lung and Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020) presenta detalles sobre el proceso de la construcción de sus PICO para seis temas prioritarios, búsqueda de evidencia, criterios de elegibilidad, selección de estudios y extracción de datos, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis de datos, evaluación de certeza de evidencia y desarrollo de recomendaciones bajo el enfoque GRADE. Para la primera recomendación, NHLBI/NAEPP consideró que, dado que el único esquema MART estudiado incluye formoterol, debe preferirse CI/LABA con formoterol sobre CI/salmeterol; aunque CI/salmeterol diario sigue siendo una opción apropiada en asma persistente moderada a severa, la evidencia sugiere que CI/formoterol como MART ofrece mayor eficacia, mayor facilidad de uso (un solo inhalador) y posible mayor seguridad por menor exposición a corticoides, por lo que la consistencia y número de estudios sustentaron una recomendación fuerte. Además, aunque faltaron comparaciones directas frente a CI a la misma dosis + SABA en pacientes de cuatro años o más, esto se consideró de mínima relevancia clínica porque añadir un LABA al CI fue considerado por la NHLBI/NAEPP como más eficaz que CI solo. Para la segunda recomendación, el NHLBI/NAEPP consideró que la evidencia proveniente de dos ECA mostró que el CI/formoterol como MART redujo significativamente las exacerbaciones frente a esquemas de CI/LABA de mantenimiento con SABA de rescate. Aunque no se observaron diferencias en el control del asma ni en calidad de vida entre ambos grupos, estos hallazgos sustentaron una recomendación condicional.

Se evaluó una ETS para este informe. La ETS elaborada por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) en el 2008 evaluó el beneficio de la combinación fija¹⁷ de BUD/FORM como MART versus otras combinaciones fijas aprobadas de CI/LABA en pacientes adultos con asma (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2008). El IQWiG concluyó que existe un indicio de un beneficio adicional de BUD/FORM como MART en comparación con la combinación fija de FLU/SAL para las exacerbaciones severas de pacientes adultos con asma. Sin embargo, el IQWiG refiere que esto debe interpretarse con cautela, ya que no está claro si todos los estudios realizados estuvieron disponibles para la evaluación del beneficio, y datos no publicados podrían poner en duda el resultado de la evaluación. Asimismo, el IQWiG reporta que, para otros desenlaces relevantes para el paciente (síntomas de asma, ingresos hospitalarios,

¹⁶ NHLBI/NAEPP menciona que, según GRADE, la certeza de la evidencia se clasifica como alta (alta confianza en que el efecto verdadero está cerca de la estimación), moderada (el efecto verdadero probablemente sea cercano, aunque podría ser sustancialmente diferente), baja (el efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente) y muy baja (es probable que el efecto verdadero sea sustancialmente diferente).

¹⁷ El término "combinación fija" se refiere a la formulación de dos principios activos en un solo dispositivo.

eventos adversos y calidad de vida relacionada con la salud), BUD/FORM como MART y FLU/SAL no mostraron diferencias en sus efectos.

Para esta conclusión, el IQWiG realizó una búsqueda sistemática de la evidencia en noviembre de 2007, incluyendo ECA con un mínimo de tiempo de seguimiento de 12 semanas que evaluaran combinaciones fijas de CI/LABA versus los dos fármacos individuales de las terapias combinadas (CI+LABA), o CI/LABA entre sí. Para nuestra PICO de interés, el IQWiG identificó un ECA (Vogelmeier et al., 2005) que comparó BUD/FORM como MART versus FLU/SAL como terapia de mantenimiento más salbutamol como terapia de rescate. En el análisis crítico del ECA seleccionado (Vogelmeier et al., 2005), el IQWiG menciona que para exacerbaciones severas (definidas por hospitalización/visitas a emergencia y/o uso de esteroides orales por más de 3 días), BUD/FORM como MART mostró menos exacerbaciones severas que FLU/SAL más salbutamol en pacientes con asma (0,19 vs. 0,23 eventos por paciente-año; 12 % vs. 16 % de pacientes con exacerbaciones). Sin embargo, las exacerbaciones severas que llevaron a hospitalización o visita a emergencia fueron similares entre ambos grupos (0,04 vs. 0,05 eventos por paciente-año; 3 % vs. 4 %).

Se evaluó tres ECA (Vogelmeier et al., 2005; Bousquet et al., 2007; Kuna et al., 2007). El ECA de Vogelmeier et al. (COSMOS)¹⁸ tuvo por objetivo comparar la eficacia de BUD/FORM como MART con FLU/SAL más salbutamol como terapia de mantenimiento y rescate respectivamente en pacientes con diagnóstico de asma de 12 años o más (Vogelmeier et al., 2005). El ECA fue un estudio tipo abierto (*open-label*)¹⁹, multicéntrico realizado en 246 centros de investigación de 16 países²⁰ con un periodo de seguimiento de 12 meses; el código del estudio fue SD-039-0691 (AstraZeneca, 2013a) y no cuenta con registro en *ClinicalTrials.gov*. El estudio fue financiado por la industria farmacéutica. Los participantes acudieron a consultas al inicio y al final del período de pre-inclusión (*run-in*)²¹, y luego a los uno, tres, seis y doce meses de tratamiento (visitas 1 a 6)²². Fueron incluidos participantes de 12 años o más con diagnóstico de asma²³ de al menos 6 meses de evolución; que estuvieran recibiendo al menos 500 µg diarios de budesonida o fluticasona, o al menos 1000 µg diarios de cualquier otro CI, durante por lo menos un mes antes del estudio; con un VEF1 pre-terbutalina entre 40 % y 90 % del valor predicho; con al menos una exacerbación severa en los 12 meses previos al ingreso; y que hubieran usado medicación a demanda en más de cuatro de los últimos siete días del período de pre-inclusión. Se excluyeron los pacientes que hubieran estado usando

¹⁸ Si bien en diversas revisiones sistemáticas fue identificado como "COSMOS trial", no es un nombre oficial mencionado en el artículo original.

¹⁹ Tipo de estudio en el que tanto el personal de salud como los pacientes conocen el fármaco o tratamiento que se está administrando. También se denomina "no cegado".

²⁰ Los países en donde se realizó el ECA de Vogelmeier et al. fueron: Bélgica, Canadá, China, Dinamarca, Francia, Alemania, Hong Kong, Islandia, Italia, Corea del Sur, Noruega, España, Suecia, Taiwán, Tailandia, Reino Unido.

²¹ Durante el periodo pre-inclusión, los pacientes usaron CI y LABA (si correspondía), más medicación a demanda.

²² Durante todo el estudio se permitieron contactos adicionales iniciados por el paciente (visitas no programadas o llamadas telefónicas) y, si era necesario tras la aleatorización, se autorizó añadir otros medicamentos controladores para el asma (no especificados).

²³ Vogelmeier et al., 2005 citan el informe de la *American Thoracic Society* (American Thoracic Society, 1987) como referencia para el diagnóstico de asma; sin embargo, no especifican los criterios diagnósticos aplicados en el estudio.

un inhalador combinado CI/LABA (como BUD/FORM o FUL/SAL), en los tres meses previos al estudio. El primer paciente fue enrolado el 31 de octubre de 2002 y el último completó el estudio el 4 de junio de 2004.

Vogelmeier et al., 2005 aleatorizaron a los participantes a recibir los siguientes tratamientos²⁴: BUD/FORM (Symbicort® Turbuhaler®; AstraZeneca) 160 µg/4,5 µg, dos inhalaciones dos veces al día, más inhalaciones adicionales según necesidad (como MART), o FLU/SAL (Seretide® Diskus®; GlaxoSmithKline) 50 µg/250 µg, dos veces al día, más salbutamol como medicación de rescate (mediante inhalador de polvo seco o inhalador presurizado de dosis medida; Ventolin®; GlaxoSmithKline). A partir de la semana cuatro, el tratamiento en ambos grupos fue evaluado por los médicos (en visitas programadas o contactos no programados), luego de lo cual la dosis de la terapia de mantenimiento se ajustó hacia arriba o hacia abajo. En el grupo BUD/FORM, la dosis podía reducirse de 160 µg/4,5 µg con 4 inhalaciones al día a 2 inhalaciones al día. En el grupo FLU/SAL, se permitió reducir de 50 µg/250 µg dos veces al día a 50 µg/100 µg dos veces al día y, además, escalar a 50 µg/500 µg dos veces al día como dosis alta de mantenimiento.

Vogelmeier et al. enrolaron 2509 individuos y aleatorizaron 2143 participantes al brazo BUD/FORM o FLU/SAL. Ocho participantes no tuvieron datos posteriores al inicio tras la aleatorización (no se especifica su distribución por grupo). Durante el periodo de tratamiento, discontinuaron el estudio 119 (BUD/FORM) y 150 (FLU/SAL) participantes por diversos motivos. En relación con las características basales, en el brazo BUD/FORM (n = 1067), la edad media fue 45 años (rango 12–80), con 616 mujeres/451 varones y una duración media de asma de 13 años; el VEF1 pre-terbutalina fue 73 % del predicho (rango 39–115) con reversibilidad 13 %; la dosis media basal de CI fue 888 µg/día, con distribución de CI (budesonida/fluticasona/dipropionato de beclometasona) 60/25/15 %, y 38 % usaba LABA al ingreso; el uso de medicación de rescate fue 2,6 inhalaciones/24 h, con puntajes basales ACQ de 1,86 puntos y AQLQ 4,97 puntos. En el brazo FLU/SAL (n = 1076), la edad media fue 45 años (rango 12–84), con 647 mujeres/429 varones y duración media de asma de 12 años; el VEF1 pre-terbutalina fue 73 % del predicho (rango 28–100) con reversibilidad 13 %; la dosis media basal de CI fue 881 µg/día, con distribución 63/24/13 %, y 38 % usaba LABA; el rescate fue 2,7 inhalaciones/24 h, con ACQ de 1,87 puntos y AQLQ de 4,95 puntos.

Los autores mencionan que 269 participantes (119 del grupo BUD/FORM y 150 del grupo FLU/SAL) discontinuaron el estudio a los 12 meses por diversos motivos²⁵. Debido a ello, los autores reportaron sus resultados bajo el enfoque de intención a tratar, aunque solo 2135 pacientes fueron incluidos en los análisis de eficacia y seguridad debido a que no se dispuso de datos de ocho pacientes tras la aleatorización.

²⁴ Las dosis iniciales de mantenimiento de CI fueron moderadas en ambos grupos de tratamiento.

²⁵ Entre los motivos se encuentran: 83 por incumplimiento de criterios de elegibilidad (37 BUD/FORM versus 46 FLU/SAL), 34 por eventos adversos (13 versus 21, respectivamente), 34 por pérdida de seguimiento (15 versus 19, respectivamente) y 118 por otras causas (54 versus 64, respectivamente).

Entre los desenlaces, el tiempo hasta la primera exacerbación severa²⁶ (desenlace primario) fue más prolongado en BUD/FORM en comparación FLU/SAL ($p = 0,0051$). La tasa total de exacerbaciones severas fue 22 % menor con BUD/FORM en comparación con FLU/SAL (IC 95 %: 9–44 %; $p = 0,0025$), con tasas anuales de 0,24 vs. 0,31 eventos por paciente-año, respectivamente. El riesgo instantáneo de presentar una exacerbación severa fue 25 % menor con BUD/FORM vs. FLU/SAL (IC 95 %: 7–39 %; $p = 0,0076$) y, al excluir las visitas no programadas, la reducción fue 23 % (IC 95 %: 3–39 %; $p = 0,025$). En relación con las exacerbaciones severas por hospitalización o atención en el servicio de emergencia, la tasa anual fue 0,04 en BUD/FORM vs. 0,05 en FUL/SAL paciente-año.

En relación con el uso de medicación de rescate²⁷, el odds de un máximo de cuatro inhalaciones a demanda/semana fue mayor en BUD/FORM en comparación con FLU/SAL (*odds ratio* [OR]: 1,68; IC 95 %: 1,38–2,05), ajustado por tratamiento recibido y país. Para el desenlace control sintomático del asma²⁸, la media de todas las puntuaciones durante el periodo de tratamiento del ACQ-5 respecto al valor basal fue menos 0,64 puntos en BUD/FORM y menos 0,58 puntos en SAL/FLU, con un valor p de 0,069 calculado por ANOVA ajustado por tratamiento recibido y país. De igual forma, para el desenlace calidad de vida²⁹, la media de AQLQ respecto al valor basal a los 12 meses fue 0,6 puntos en BUD/FORM y 0,57 puntos en SAL/FLU, con un valor p de 0,51 calculado por ANOVA ajustado por tratamiento recibido y país. Por último, se reportaron 168 eventos adversos serios³⁰ (80 [7,5 %] con BUD/FORM y 88 [8,2 %] con SAL/FLU) y pocos fueron considerados relacionados con el tratamiento (1 [0,1 %] vs. 2 [0,2 %], respectivamente). Las discontinuaciones por eventos adversos fueron similares (27 [2,5 %] vs. 28 [2,6 %], respectivamente). Se reportaron dos (0,2 %) muertes en el grupo SAL/FLU, no consideradas atribuidas al tratamiento.

Con relación a los regímenes de tratamiento usados, en el grupo BUD/FORM, 39 % redujo a la mitad la dosis de mantenimiento (de 4 a 2 inhalaciones/día) y 31 % finalizó con esa dosis. La titulación ocurrió tempranamente, principalmente en la visita de la semana 4 post-aleatorización. En el grupo FLU/SAL, aproximadamente 40 % de los pacientes recibió en algún momento la dosis máxima de mantenimiento (100/1,000 $\mu\text{g}/\text{día}$) y 27 % finalizó el estudio con esa dosis; además, 32 % tuvo una reducción de dosis en algún punto (13 % desde la dosis máxima) y 14 % terminó con la dosis más baja. Desde la semana 4, la dosis total promedio de CI disminuyó con BUD/FORM, mientras que aumentó con FLU/SAL.

²⁶ Exacerbación severa fue definida como empeoramiento de los síntomas del asma que resultara en hospitalización o atención en el servicio de emergencias, uso de esteroides orales por tres días o más, o una visita no programada (es decir, iniciada por el paciente) que condujera a un cambio de tratamiento.

²⁷ Los autores mencionan que se realizó un análisis post hoc en la visita final para evaluar el uso de medicación a demanda de los pacientes durante las últimas 2 semanas del estudio.

²⁸ El control sintomático del asma fue definido como el puntaje obtenido en el ACQ-5, un cuestionario de cinco ítems que evalúa la carga de síntomas, con calificaciones de 0 (sin síntomas) a 6 (máxima carga de síntomas).

²⁹ La calidad de vida fue definida como el puntaje global del AQLQ, un cuestionario estandarizado de 32 ítems con escala de 1 a 7 (mayor puntaje se relaciona con menor deterioro), cuyas puntuaciones se suman para generar un valor total.

³⁰ Los autores no brindaron información sobre la definición de evento adverso serio.

En el análisis crítico del ECA de Vogelmeier et al., 2005, la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 de Cochrane identificó alto riesgo de sesgo en el cegamiento de participantes y del personal, debido a que el estudio fue conducido con un diseño abierto, lo que permitió el ajuste ascendente o descendente de las dosis de mantenimiento tras contactos clínicos programados o no programados. Asimismo, se identificó alto riesgo de sesgo en el cegamiento de los evaluadores de los desenlaces, dado que no se describen mecanismos de cegamiento y varios desenlaces (como control sintomático o calidad de vida) podrían verse influenciados por el conocimiento del grupo asignado. Por otro lado, el riesgo de sesgo fue considerado poco claro en la notificación selectiva de resultados, debido a que no se dispone del protocolo del estudio que permita verificar si todos los desenlaces preespecificados fueron reportados. De igual manera, se consideró riesgo de sesgo poco claro en otras fuentes, ya que el estudio fue financiado por la industria y utilizó un enfoque pragmático con ajustes del tratamiento según criterio clínico, además de que algunos resultados fueron presentados de forma incompleta. En contraste, los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación y datos de desenlace incompletos fueron juzgados como de bajo riesgo de sesgo (ver **Tabla 06 del material suplementario**).

El ECA de Bousquet et al. (AHEAD) tuvo por objetivo comparar la eficacia de BUD/FORM como MART frente a SAL/FLU a dosis alta más un broncodilatador de rescate, en pacientes con asma sintomática no controlada (Bousquet et al., 2007). El estudio fue un ECA aleatorizado, doble ciego, *doble-dummy*³¹, de grupos paralelos y multinacional, realizado en 184 centros de 17 países³², con una duración total de seis meses; el código del estudio fue D5890C00002 (AstraZeneca, 2013b) y el ensayo fue registrado en *ClinicalTrials.gov* como NCT00242775 (AstraZeneca, 2005). El estudio fue financiado por la industria farmacéutica. Los pacientes acudieron a visitas al inicio y al final del periodo pre-inclusión³³ de dos semanas (visitas 1–2) y luego a las semanas 4, 13 y 26 (visitas 3–5). Fueron incluidos pacientes ambulatorios de 12 años o más con asma persistente, tratados por al menos tres meses con CI en monoterapia (800–1600 µg/día) o CI (400–1000 µg/día) en combinación con LABA, con VEF1 prebroncodilatador 50 % o más del predicho y reversibilidad 12 % o más tras 1,0 mg de terbutalina, además de haber presentado una exacerbación o más clínicamente importante³⁴ en los 12 meses previos (pero ninguna en el mes previo al enrolamiento). Para ser elegibles a la aleatorización al finalizar el periodo de pre-inclusión, los participantes debían haber usado terbutalina “a demanda” en cinco o más de los siete días previos, con un máximo de ocho inhalaciones en un solo día. Se excluyeron

³¹ Diseño de enmascaramiento en el que todos los participantes reciben inhaladores activos y placebos, para mantener el cegamiento entre grupos pese a usar dispositivos distintos.

³² Los países en donde se realizó el ECA de Bousquet et al. fueron: Alemania, Argentina, Australia, Brasil, Canadá, China, España, Filipinas, Francia, India, Indonesia, Malasia, México, Singapur, Sudáfrica, Tailandia, Vietnam.

³³ Durante el periodo de preinclusión de 2 semanas, los pacientes continuaron su dosis habitual de CI (con o sin LABA, según tratamiento previo) y usaron terbutalina a demanda.

³⁴ Las “exacerbaciones clínicamente importantes” previas fueron determinadas por criterio clínico; el artículo no detalla una definición operativa para este criterio basal.

pacientes con infección respiratoria, uso de corticoides sistémicos en los 30 días previos, uso de betabloqueadores (incluyendo gotas oftálmicas) y antecedente de tabaquismo 10 paquetes-año o más. El primer paciente fue enrolado el 2 de mayo de 2005 y el último paciente completó el estudio el 29 de mayo de 2006.

Los autores aleatorizaron a los participantes a recibir BUD/FORM (Symbicort® Turbuhaler®; AstraZeneca) 160 µg/4,5 µg, dos inhalaciones dos veces al día, más inhalaciones adicionales según necesidad, o SAL/FLU (Seretide® Diskus®; GlaxoSmithKline) 50 µg/500 µg, una inhalación dos veces al día, más terbutalina 0,4 mg/inhalación a demanda (Terbutalina Turbuhaler®; AstraZeneca). La medicación de mantenimiento y rescate se administró enmascarada mediante un esquema doble dummy: cada participante recibió dos inhaladores para mantenimiento (un Turbuhaler® y un Diskus®) y un Turbuhaler® (con BUD/FORM o terbutalina) adicional para la medicación a demanda.

Los autores enrolaron 3346 participantes, de los cuales 2309 fueron aleatorizados (BUD/FORM n = 1154; SAL/FLU n = 1155); para los análisis de eficacia se incluyeron 2304 en el conjunto de análisis completo³⁵. Tres participantes en el grupo BUD/FORM y dos en el grupo FLU/SAL no recibieron tratamiento o no tuvieron datos posteriores al inicio. Durante el periodo de tratamiento, discontinuaron 95 (BUD/FORM) y 113 (FLU/SAL) participantes por diversos motivos, y completaron el seguimiento 1056 y 1040, respectivamente. En ambos grupos, la adherencia autorreportada a la medicación de mantenimiento fue 98 %. En relación con las características basales, en el brazo BUD/FORM (n = 1151), 443 (38 %) fueron varones, la edad media fue 40 años (rango 12–80) y la mediana del tiempo desde el diagnóstico fue 14 años (rango 1–67); presentaron en promedio 1,8 exacerbaciones en los últimos 12 meses (rango 1–10); el VEF1 medio fue 2,08 L (rango 0,60–4,65), equivalente a 70,2 % del predicho (rango 45–114), con reversibilidad media de 23,9 % (rango 7–103). En el brazo SAL/FLU (n = 1153), 444 (38 %) fueron varones, la edad media fue 39 años (rango 12–80) y la mediana del tiempo desde el diagnóstico fue 13 años (rango 1–77); presentaron en promedio 1,9 exacerbaciones en los últimos 12 meses (rango 1–24); el VEF1 medio fue 2,10 L (rango 0,72–4,89), equivalente a 71,0 % del predicho (rango 45–222), con reversibilidad 23,9 % (rango 7–95). Respecto al tabaquismo, la mayoría nunca había fumado (82 % en ambos grupos), y 4–5 % eran fumadores activos. La dosis de CI al ingreso fue 705 µg/día (rango 250–1600) en BUD/FORM y 720 µg/día (rango 200–2000) en SAL/FLU; el uso de LABA inhalado al ingreso fue 56 % y 54 %, respectivamente.

En relación con los desenlaces, los autores mencionan que el tiempo hasta la primera exacerbación severa³⁶ (desenlace primario) no fue significativamente diferente entre BUD/FORM y SAL/FLU (*hazard ratio* [HR]: 0,82; IC 95 %: 0,63–1,05; p = 0,12). La tasa

³⁵ Conjunto de análisis completo (*full analysis set*): incluye a todos los pacientes con datos recolectados tras la aleatorización. El análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado.

³⁶ Exacerbación severa definida como deterioro del asma que llevó a hospitalización/atención en emergencia y/o al uso de corticoides orales por al menos 3 días.

total de exacerbaciones severas fue menor con BUD/FORM en comparación con SAL/FLU (25 vs. 31 eventos por 100 pacientes-año; reducción de tasa 21 %; IC 95 %: 1–37 %; $p = 0,039$), con 137 vs. 173 eventos totales, respectivamente. Para exacerbaciones severas que requirieron hospitalización o atención en emergencia, el *hazard* fue menor con BUD/FORM (HR: 0,64; $p = 0,031$) y también se observó una menor tasa (9 vs. 13 eventos por 100 pacientes-año; reducción de tasa 31 %; IC 95 %: 1–51 %; $p = 0,046$), con 51 vs. 73 eventos totales. En un análisis exploratorio *post hoc* en pacientes que registraron cuatro o más inhalaciones de medicación a demanda en al menos un día del estudio, se reportó menor tasa de exacerbaciones posteriores con BUD/FORM: para exacerbaciones severas (54 vs. 92 eventos por 100 pacientes-año; reducción de tasa 41 %; IC 95 %: 19–57 %; $p = 0,0012$) y para hospitalización/urgencias (20 vs. 42 eventos por 100 pacientes-año; reducción de tasa 53 %; IC 95 %: 22–72 %; $p = 0,0037$).

En relación con el uso de medicación a demanda, el promedio de inhalaciones diarias durante el tratamiento fue 0,95 en BUD/FORM y 1,01 en SAL/FLU ($p = 0,36$). Para el control sintomático, los puntajes del ACQ-5 durante el tratamiento fueron 1,08 y 1,12, respectivamente ($p = 0,59$). En cuanto a exposición total a CI, la dosis media de budesonida recibida en el grupo BUD/FORM fue 792 $\mu\text{g}/\text{día}$ (equivalente a 1238 $\mu\text{g}/\text{día}$ de BDP)³⁷ vs. fluticasona 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$ (equivalente a 2000 $\mu\text{g}/\text{día}$ de BDP) en el grupo SAL/FLU ($p < 0,0001$), lo que representa una reducción promedio de 38 % en dosis equivalente de BDP.

En seguridad, la proporción de pacientes con eventos adversos fue 39 % con BUD/FORM y 40 % con SAL/FLU; los eventos adversos serios³⁸ fueron 3 % en ambos grupos. Las discontinuaciones por eventos adversos fueron 31 (1,3 %) en total: 11 [1,0 %] con BUD/FORM y 20 [1,7 %] con SAL/FLU. Se reportó una muerte (0,1 %) en el grupo BUD/FORM (fiebre tifoidea severa), no considerada relacionada al tratamiento.

En el análisis crítico del ECA de Bousquet et al. mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane, se identificó riesgo de sesgo incierto en el ocultamiento de la asignación, debido a que el artículo no detalla con precisión el mecanismo utilizado para asegurar que la asignación no fuese predecible. Asimismo, se consideró riesgo de sesgo incierto en otras fuentes de sesgo, dado que el estudio fue financiado por la industria, lo que podría introducir sesgos adicionales no completamente evaluables solo con la información reportada (ver **Tabla 06 del material suplementario**).

El ECA de Kuna et al. (COMPASS) tuvo por objetivo comparar la eficacia de BUD/FORM como MART frente a FLU/SAL a dosis fija más terbutalina como rescate, y frente a una dosis fija más alta de BUD/FORM más terbutalina como rescate, en adolescentes y

³⁷ Para comparar la exposición total a CI, Bousquet et al., 2007 reportaron dosis “entregada” y su equivalente aproximado en dipropionato de beclometasona (BDP).

³⁸ Los autores no brindaron información sobre la definición de evento adverso serio.

adultos con asma persistente sintomática (Kuna et al., 2007). El estudio fue un ECA aleatorizado, doble ciego, *doble-dummy*, de grupos paralelos, con seis meses seguimiento, realizado en 235 centros de 16 países³⁹; el código del estudio fue SD-039-0735 (AstraZeneca, 2013c) y no cuenta con registrado en *ClinicalTrials.gov*. Fue financiado por la industria farmacéutica e incluyó autores empleados por el patrocinador y múltiples declaraciones de conflictos de interés. Los pacientes asistieron a consultas al inicio y al final del período de pre-inclusión (visitas 1–2) y posteriormente a las semanas 8, 16 y 24 del tratamiento (visitas 3–5, respectivamente). El primer paciente fue enrolado el 19 de diciembre de 2003 y el último completó el estudio el 11 de marzo de 2005.

Fueron incluidos pacientes ambulatorios de 12 años o más con diagnóstico de asma de al menos seis meses y uso de CI por al menos tres meses (500 µg/día o más de budesonida o fluticasona, o 1000 µg/día o más de otro CI, por un mes o más). Los participantes debían presentar un VEF1 igual o superior al 50 % del valor predicho, con reversibilidad de 12 % o más tras la administración de 1 mg de terbutalina y al menos una exacerbación en los 12 meses previos. Tras un periodo de pre-inclusión⁴⁰ de dos semanas, se aleatorizó únicamente a quienes usaron medicación de rescate en cinco o más de los últimos 7 días; no se aleatorizó a quienes presentaron 10 o más inhalaciones a demanda en cualquier día del periodo pre-inclusión o quienes tuvieron una exacerbación durante el periodo pre-inclusión. Se excluyeron pacientes con uso reciente de corticoides sistémicos o infecciones respiratorias que afectaran el control del asma dentro de los 30 días previos.

Los autores aleatorizaron a los participantes a recibir los siguientes tratamientos: BUD/FORM (Symbicort® Turbuhaler®; AstraZeneca) 160 µg/4,5 µg, una inhalación dos veces al día, más inhalaciones adicionales según necesidad; o FLU/SAL (Seretide™/Advair™ Evohaler™; Glaxo-SmithKline) 25 µg/125 µg, dos inhalaciones dos veces al día, más terbutalina (Terbutalina Turbuhaler®; AstraZeneca) 0,4 mg por inhalación (dosis entregada; equivalente a 0,5 mg dosis medida) como rescate; o BUD/FORM 320 µg/ µg, una inhalación dos veces al día, más terbutalina como rescate. Para mantener el cegamiento, todos los participantes recibieron tres inhaladores (*doble-dummy*).

De esta manera, los autores enrolaron 4399 pacientes y finalmente aleatorizaron 3335. Para nuestra PICO de interés se consideran los brazos de BUD/FORM (n = 1107) y FLU/SAL (n = 1123). Cuatro participantes en cada uno de estos dos grupos no recibieron tratamiento o no tuvieron datos posteriores al inicio. Durante el periodo de tratamiento, discontinuaron 51 (BUD/FORM) y 45 (FLU/SAL) participantes por diversos motivos, y completaron el seguimiento 1052 (95,0 %) y 1074 (95,6 %), respectivamente.

³⁹ Los países en donde se realizó el ECA de Kuna et al. fueron: Argentina, Australia, Bulgaria, República Checa, Gran Bretaña, Hungría, India, Malasia, México, Países Bajos, Filipinas, Polonia, Corea del Sur, Sudáfrica, Tailandia, Vietnam.

⁴⁰ Durante el periodo pre-inclusión, los pacientes continuaron su CI habitual y usaron terbutalina para alivio; los inhaladores CI/LABA se suspendieron 72 horas antes del ingreso y se sustituyeron por la dosis correspondiente de CI.

Las características basales fueron similares entre grupos: 43 % varones en ambos; edad media 38 años (desviación estándar [DE]: 17); 18 % vs. 19 % adolescentes (12–17 años); VEF1 72 % vs. 73 % del predicho; reversibilidad 24 % vs. 23 %; dosis media de CI al ingreso 740 vs. 744 µg/día; y 46 % vs. 47 % usaba LABA al ingreso (BUD/FORM vs FLU/SAL). La adherencia autorreportada al tratamiento de mantenimiento fue mayor al 81 %.

El desenlace primario⁴¹ fue el tiempo hasta la primera exacerbación severa⁴². BUD/FORM prolongó el tiempo hasta la primera exacerbación severa en comparación con FLU/SAL (*log-rank test*; $p = 0,0034$), con HR: 0,67 (IC 95 % 0,52–0,87; $p = 0,003$). La tasa de exacerbaciones severas fue 12 vs. 19 eventos por 100 pacientes-6 meses (BUD/FORM vs. FLU/SAL), con tasa relativa de 0,61 (IC 95 % 0,49–0,76; $p < 0,001$). El número total de exacerbaciones severas fue 125 en BUD/FORM vs. 208 en FLU/SAL. En relación con exacerbaciones severas que requirieron hospitalización o atención en emergencia, 48 (4 %) pacientes del grupo BUD/FORM y 70 (6 %) del grupo FLU/SAL presentaron al menos un evento; la tasa fue 5 vs. 8 eventos por 100 pacientes-6 meses, respectivamente, con tasa relativa de 0,61 (IC 95 % 0,44–0,83; $p = 0,0015$). El número total de eventos fue 64 en BUD/FORM vs. 106 en FLU/SAL.

El uso de medicación a demanda disminuyó en ambos grupos (inhalaciones/día: 1,02 en BUD/FORM vs. 0,96 en FLU/SAL), con diferencia de medias de 0,07 (IC 95 % -0,02-0,16). En el control de síntomas (medido con ACQ) y calidad de vida (medido con AQLQ) se reportaron mejoras similares entre los tres grupos: el ACQ disminuyó en 0,74–0,79 y el AQLQ aumentó en 0,76–0,78 puntos.

En seguridad, los eventos adversos serios⁴³ fueron 32 (3 %) en FLU/SAL y 31 (3 %) en BUD/FORM. En relación con la discontinuación por eventos adversos, se reportaron 11 (1,0 %) en BUD/FORM y 10 (0,9 %) en FLU/SAL. Se reportaron dos muertes (0,1 %) (una en BUD/FORM y una en FLU/SAL), ninguna considerada relacionada al tratamiento.

En el análisis crítico del ECA de Kuna et al. mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane, se identificó riesgo de sesgo incierto en otras fuentes de sesgo, dado que el estudio fue financiado por la industria, lo que podría introducir sesgos adicionales no completamente evaluables solo con la información reportada (ver **Tabla 06 del material suplementario**).

⁴¹ En relación con el análisis, Kuna et al., 2007 incluyeron en la población por intención de tratar a todos los pacientes con datos completos posteriores a la aleatorización para los análisis de eficacia; la seguridad se evaluó en quienes recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio.

⁴² Las exacerbaciones severas se definieron como un deterioro del asma que resultara en hospitalización o atención en el servicio de emergencia, o en la necesidad de corticoides orales durante 3 días o más.

⁴³ Los autores no brindaron información sobre la definición de evento adverso serio.

Dado que los ECA incluidos (Vogelmeier et al., 2005; Bousquet et al., 2007; Kuna et al., 2007) reportaron los mismos desenlaces relevantes para la PICO del presente dictamen de ETS (exacerbación severa, hospitalización y visita a emergencia, eventos adversos serios, discontinuación por evento adverso, y muerte) y sus definiciones operativas fueron similares, el IETSI realizó un metaanálisis de los resultados informados por los ECA.

En el metaanálisis de los tres ECA (n = 6682) que compararon BUD/FORM como MART frente a FLU/SAL como mantenimiento más SABA como rescate, BUD/FORM mostró una reducción de exacerbaciones severas totales (RR: 0,77; IC 95 %: 0,68 a 0,89; $I^2 = 0\%$), lo que equivale a 30 eventos menos por 1000 personas (de 42 menos a 14 menos). Asimismo, se observó una reducción en hospitalización o visita a emergencia (RR: 0,68; IC 95 %: 0,54 a 0,85; $I^2 = 0\%$), correspondiente a 17 eventos menos por 1000 personas (de 24 menos a 8 menos). En seguridad, no se evidenciaron diferencias relevantes en eventos adversos serios (RR: 0,94; IC 95 %: 0,76 a 1,17; $I^2 = 0\%$), con 3 eventos menos por 1000 personas (de 11 menos a 8 más). La discontinuación por evento adverso tampoco mostró diferencias (OR: 0,85; IC 95 %: 0,58 a 1,24; $I^2 = 0\%$), con 3 eventos menos por 1000 personas (de 7 menos a 4 más). La mortalidad fue infrecuente y la estimación fue imprecisa (OR: 0,68; IC 95 %: 0,12 a 3,91; $I^2 = 28\%$), con 0 eventos menos por 1000 personas (de 1 menos a 3 más). Para mayor detalle, revisar **Tabla 07 del material suplementario**.

Las GPC revisadas (British Thoracic Society et al., 2024a; Global Initiative for Asthma, 2025; National Heart Lung and Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020) recomiendan el uso de CI/formoterol como MART, principalmente por su impacto en la reducción de exacerbaciones severas con nivel de certeza de evidencia alta a moderada según el enfoque GRADE. La ETS incluida (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2008) es concordante con las recomendaciones de las GPC, señalando que CI/formoterol como MART puede disminuir las exacerbaciones severas frente a esquemas con CI/LABA más SABA. Los ECA evaluados (Vogelmeier et al., 2005; Bousquet et al., 2007; Kuna et al., 2007) reportan reducciones en exacerbaciones severas con BUD/FORM como MART frente a comparadores como FLU/SAL de mantenimiento más SABA (30 menos por 1000 personas), así como en la hospitalización o visita a emergencia (17 menos por 1000 personas). Además, reportan poca o ninguna diferencia en control de síntomas y calidad de vida, y un perfil de seguridad similar, aunque condicionado por heterogeneidad de dosis (Vogelmeier et al. y Bousquet et al. con dosis moderada y Kuna et al. con dosis baja de BUD/FORM), tiempo de seguimiento (12 meses en Vogelmeier et al. y 6 meses en Bousquet et al. y Kuna et al.), dispositivos (polvo seco o aerosol para inhalación de FLU/SAL en grupo control) y limitaciones metodológicas (protocolo no disponible en Vogelmeier et al. y Kuna et al., financiamiento por la industria en todos los ECA, ausencia de cegamiento de las intervenciones en Vogelmeier et al.).

En consecuencia, el metaanálisis realizado por el IETSI mostró resultados a favor de BUD/FORM como MART en los desenlaces de exacerbación severa y hospitalización o visitas a emergencia, frente a FLU/SAL como mantenimiento más SABA a demanda. Ambos desenlaces, exacerbación severa y hospitalización o visitas a emergencia, forman parte del conjunto de desenlaces centrales (*core outcome set*) propuestos a evaluarse en ensayos clínicos por su impacto en la salud de los pacientes con asma (Reddel et al., 2009; Tejwani et al., 2021), y que fueron considerados como críticos por el IETSI para la toma de decisiones del presente dictamen de ETS. Sin embargo, es importante precisar que, si bien los estimados puntuales alcanzaron la DMI establecida por NICE para estos desenlaces, fijada en 30 eventos menos por cada 1000 pacientes, el intervalo de confianza incluyó efectos por debajo de dicho umbral, lo que conlleva imprecisión en el resultado y menor certidumbre del estimado. Por lo tanto, aunque los resultados son estadísticamente significativos, la relevancia clínica de la superioridad de BUD/FORM frente a FLU/SAL más SABA no puede afirmarse con suficiente certeza.

En base a lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes argumentos: i) Los pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate son atendidos en EsSalud con fluticasona/salmeterol como terapia de mantenimiento y salbutamol como rescate; ii) Las GPC incluidas recomendaron el uso de CI/formoterol como MART por su impacto en la reducción de exacerbaciones severas, con niveles de certeza de evidencia de moderado a alto. No obstante, estas recomendaciones se emitieron para CI/formoterol como grupo farmacológico, que incluye tanto BUD/FORM como BDP/FORM, sin distinguir entre ambas moléculas. Dado que la presente ETS se refiere específicamente a BUD/FORM, la extrapolación directa de dichas recomendaciones constituye una limitación, en tanto la evidencia no permite atribuir el beneficio de forma exclusiva a una u otra molécula del grupo; iii) La ETS incluida identificó un indicio de beneficio adicional de BUD/FORM como MART frente a FLU/SAL más salbutamol en la reducción de exacerbaciones severas, sin diferencias para los demás desenlaces relevantes. No obstante, esta conclusión debe interpretarse con cautela, pues se sustentó en un único ECA (Vogelmeier et al., 2005), la búsqueda de evidencia data de 2007 y el propio IQWiG advierte que datos no publicados podrían modificar sus conclusiones; iv) La evidencia proveniente de los ECA evaluados reportó que BUD/FORM como MART reduce exacerbaciones severas frente a FLU/SAL más SABA, sin diferencias clínicamente relevantes en control de síntomas y calidad de vida y con un perfil de seguridad similar, aunque con incertidumbre por heterogeneidad de dosis, tiempo de seguimiento, dispositivos y limitaciones metodológicas en algunos ECA; v) En concordancia con lo anterior, el MA del IETSI evidenció resultados a favor de BUD/FORM como MART frente a FLU/SAL como mantenimiento más SABA a demanda, en los desenlaces de exacerbación severa y hospitalización o visitas a emergencia, considerados críticos para la toma de decisión en la población evaluada. Tomando como referencia la DMI establecida por NICE, el estimado puntual para el desenlace de exacerbación severa alcanzó dicho umbral; sin embargo, el intervalo de confianza incluyó valores por debajo de la DMI, lo que introduce imprecisión y limita la certeza del resultado. En el caso del

desenlace de hospitalización o visitas a emergencia, el estimado puntual no alcanzó la DMI de referencia, por lo que el efecto observado no sería clínicamente importante; vi) En conclusión, el IETSI considera que BUD/FORM como MART podría ofrecer un beneficio en la reducción de exacerbaciones severas, así como de hospitalizaciones o visitas a emergencia frente a FLU/SAL más SABA, con un perfil de seguridad similar. Sin embargo, la relevancia clínica de este beneficio es incierta. Aunque el efecto estimado para exacerbaciones severas alcanzó la DMI de referencia, lo hizo con cierta imprecisión. Asimismo, el efecto observado sobre hospitalizaciones o visitas a urgencias o alcanzó el umbral de relevancia clínica. Adicionalmente, la evidencia disponible se limita a estudios con un seguimiento máximo de 12 meses.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de budesonida/formoterol para pacientes de 12 años o más con diagnóstico de asma que requieren terapia de mantenimiento y rescate.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Thoracic Society. (1987). Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *The American Review of Respiratory Disease*, 136(1), 225-244. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.1.225>
- AstraZeneca. (2005, octubre 21). *Comparison of the Efficacy/Safety of Symbicort® Turbuhaler®, Seretide™ Diskus™ 50/500 µg & Terbutaline Turbuhaler® 0.4 mg*. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00242775>
- AstraZeneca. (2013a, noviembre 1). *A comparison of the effectiveness of treatment with Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol; 160/4.5 mcg) Single Inhaler Therapy and Seretide Diskus (salmeterol/fluticasone; 50/100, 50/250 or 50/500 mcg) plus Ventoline (salbutamole) as needed in steroid-treated adult and adolescent asthmatic subjects. A randomised, open, parallel-group, phase IIIB, multicentre, 12-month study*. AstraZeneca. AstraZeneca Clinical Trials. <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/SD-039-0691/>
- AstraZeneca. (2013b, noviembre 1). *Efficacy and safety of Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg/inhalation, two inhalations twice daily plus as-needed compared with Seretide™ Diskus™ 50/500 µg/inhalation, one inhalation twice daily plus terbutaline Turbuhaler 0.4 mg/inhalation as-needed—A 6-month, randomised, double-blind, parallel-group, active controlled, multinational phase IIIB study in adult and adolescent patients with persistent asthma (AHEAD)*. AstraZeneca Pharmaceuticals. AstraZeneca Clinical Trials. <https://dede.www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D5890C00002/>
- AstraZeneca. (2013c, diciembre 1). *Comparison of the efficacy and safety of one inhalation of Symbicort Turbuhaler 160/4.5 mcg bid plus as-needed with two inhalations of Seretide™ Evohaler™ 25/125 mcg bid plus Terbutaline Turbuhaler 0.4 mg as-needed, and one inhalation of Symbicort Turbuhaler 320/9 mcg bid plus Terbutaline Turbuhaler 0.4 mg as-needed. A 6-month, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, active-controlled, multicentre, phase IIIB study in adult and adolescent asthmatic patients. (Study identifier: SD-039-0735)*. AstraZeneca. AstraZeneca Clinical Trials. <https://dede.www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/SD-039-0735/>
- Bousquet, J., Boulet, L.-P., Peters, M. J., Magnussen, H., Quiralte, J., Martinez-Aguilar, N. E., & Carlsheimer, A. (2007). Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. High-dose salmeterol/fluticasone. *Respiratory Medicine*, 101(12), 2437-2446. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.07.014>
- British Thoracic Society, National Institute for Health and Care Excellence, & Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2024a). *Asthma: Diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN) [NICE guideline NG245]*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng245>
- British Thoracic Society, National Institute for Health and Care Excellence, & Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2024b). *Asthma: Diagnosis, monitoring and chronic asthma management (update): Methodology [BTS/NICE/SIGN collaborative guideline NG245]*. BTS, NICE and SIGN.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/evidence/methodology-pdf-13558290589>

- British Thoracic Society, National Institute for Health and Care Excellence, & Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2024c). *Asthma: Diagnosis, monitoring and chronic asthma management (update)*—[Q] Evidence reviews for drug combinations and sequencing for asthma management (BTS/NICE/SIGN Collaborative Guideline NG245 (Evidence Review Q)). BTS/NICE/SIGN. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/evidence/evidence-review-q-drug-combinations-and-sequencing-for-asthma-management-pdf-488093282396>
- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., Fervers, B., Graham, I. D., Grimshaw, J., Hanna, S. E., Littlejohns, P., Makarski, J., & Zitzelsberger, L. (2010). AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
- Brunton, L. L., & Knollmann, B. C. (2023). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica* (L. L. Brunton & B. C. Knollmann, Eds.; 14.^a ed.). McGraw-Hill Education.
- Cates, C. J., & Karner, C. (2013). Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(4), CD007313. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007313.pub3>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2020). *Symbicort Turbuhaler 160 µg/4.5 µg/dosis: Budesonida/fumarato de formoterol dihidrato, polvo para inhalación oral [Ficha técnica]*. DIGEMID. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
- European Medicines Agency. (2014a, mayo 19). *BiResp Spiromax*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/biresp-spiromax>
- European Medicines Agency. (2014b, mayo 20). *DuoResp Spiromax*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/duoresp-spiromax>
- European Medicines Agency. (2020, abril 7). *GoResp Digihaler (previously Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V.)*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/goresp-digihaler>
- Food and Drug Administration. (2006, julio 21). *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. New Drug Application (NDA): 021929*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021929>
- García-Marcos, L., Asher, M. I., Pearce, N., Ellwood, E., Bissell, K., Chiang, C.-Y., El Sony, A., Ellwood, P., Marks, G. B., Mortimer, K., Martínez-Torres, A. E., Morales, E., Perez-Fernandez, V., Robertson, S., Rutter, C. E., Silverwood, R. J., & Strachan, D. P. (2022). The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *The European Respiratory Journal*, 60(3), 2102866. <https://doi.org/10.1183/13993003.02866-2021>

- Global Initiative for Asthma. (2025). 2025 GINA Summary Guide. *Global Initiative for Asthma - GINA*. <https://ginasthma.org/2025-gina-summary-guide/>
- Goldin, J., Hashmi, M. F., & Cataletto, M. E. (2025). Asthma. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430901/>
- Hozawa, S., Terada, M., & Hozawa, M. (2014). Comparison of the effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone/salmeterol fixed-dose treatment on airway inflammation and small airway impairment in patients who need to step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 27(2), 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.12.003>
- Hsu, E., & Bajaj, T. (2025). Beta2-Agonists. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542249/>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2008). Fixed combinations of corticosteroids and long-acting beta-2-receptor agonists for inhaled use in patients with asthma - supplementary commission: Executive summary of final report A07-01, Version 1.0. En *Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries*. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84155/>
- Jorup, C., Lythgoe, D., & Bisgaard, H. (2018). Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *The European Respiratory Journal*, 51(1), 1701688. <https://doi.org/10.1183/13993003.01688-2017>
- Juniper, E. F., Bousquet, J., Abetz, L., Bateman, E. D., & GOAL Committee. (2006). Identifying «well-controlled» and «not well-controlled» asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory Medicine*, 100(4), 616-621. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>
- Juniper, E. F., Guyatt, G. H., Willan, A., & Griffith, L. E. (1994). Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *Journal of Clinical Epidemiology*, 47(1), 81-87. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90036-1](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90036-1)
- Kew, K. M., Karner, C., Mindus, S. M., & Ferrara, G. (2013). Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(12), CD009019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009019.pub2>
- Kuna, P., Peters, M. J., Manjra, A. I., Jorup, C., Naya, I. P., Martínez-Jimenez, N. E., & Buhl, R. (2007). Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *International Journal of Clinical Practice*, 61(5), 725-736. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x>
- Mortimer, K., Lesosky, M., García-Marcos, L., Asher, M. I., Pearce, N., Ellwood, E., Bissell, K., El Sony, A., Ellwood, P., Marks, G. B., Martínez-Torres, A., Morales, E., Perez-Fernandez, V., Robertson, S., Rutter, C. E., Silverwood, R. J., Strachan, D. P., & Chiang, C.-Y. (2022). The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *The European Respiratory Journal*, 60(3), 2102865. <https://doi.org/10.1183/13993003.02865-2021>
- Mosnaim, G. (2023). Asthma in Adults. *New England Journal of Medicine*, 389(11), 1023-1031. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2304871>

- National Asthma Education and Prevention Program, T. E. P. on the D. and M. of A. (2007). *Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. National Heart, Lung, and Blood Institute (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/>
- National Heart Lung and Blood Institute, & National Asthma Education Prevention Program. (2020). *2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines | NHLBI, NIH*. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/asthma-management-guidelines-2020-updates>
- Porsbjerg, C., Melén, E., Lehtimäki, L., & Shaw, D. (2023). Asthma. *The Lancet*, 401(10379), 858-873. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02125-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02125-0)
- Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L.-P., Boushey, H. A., Busse, W. W., Casale, T. B., Chanez, P., Enright, P. L., Gibson, P. G., de Jongste, J. C., Kerstjens, H. A. M., Lazarus, S. C., Levy, M. L., O'Byrne, P. M., Partridge, M. R., Pavord, I. D., Sears, M. R., Sterk, P. J., ... American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. (2009). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(1), 59-99. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>
- Schatz, M., Kosinski, M., Yarlas, A. S., Hanlon, J., Watson, M. E., & Jhingran, P. (2009). The minimally important difference of the Asthma Control Test. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(4), 719-723.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.053>
- Stern, J., Pier, J., & Litonjua, A. A. (2020). Asthma epidemiology and risk factors. *Seminars in Immunopathology*, 42(1), 5-15. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00785-1>
- Tejwani, V., Chang, H.-Y., Tran, A. P., Naber, J. A., Gutzwiller, F. S., Winders, T. A., Khurana, S., Sumino, K., Mosnaim, G., Moloney, R. M., & coreASTHMA panel. (2021). A multistakeholder Delphi consensus core outcome set for clinical trials in moderate-to-severe asthma (coreASTHMA). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 127(1), 116-122.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.03.022>
- Vogelmeier, C., D'Urzo, A., Pauwels, R., Merino, J. M., Jaspal, M., Boutet, S., Naya, I., & Price, D. (2005). Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: An effective asthma treatment option? *The European Respiratory Journal*, 26(5), 819-828. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00028305>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) Fecha de búsqueda: 31 de diciembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma*" [Title/Abstract]) AND ("budesonide, formoterol fumarate drug combination"[MeSH Terms] OR ("budesonide"[MeSH Terms] AND "formoterol fumarate"[MeSH Terms]) OR ("budesonide"[Title/Abstract] AND ("formoterol"[Title/Abstract] OR "eformoterol"[Title/Abstract] OR "arformoterol"[Title/Abstract])) OR "symbicort"[Title/Abstract]) AND ("systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys*" [Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR ("MEDLINE"[Title/Abstract] AND "Cochrane"[Title/Abstract]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline*" [Title] OR "guide line*" [Title/Abstract] OR "Consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation*" [Title] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "random*" [Title] OR "controlled trial*" [Title/Abstract] OR "control trial*" [Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "technology assessment"[Title/Abstract] OR "technology appraisal"[Title/Abstract] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "Overview"[Title] OR ("Review"[Title] AND "Literature"[Title]))	370

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 31 de diciembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	14799
	#2 (asthma*):ti,ab,kw	39316
	#3 #1 OR #2	39316
	#4 MeSH descriptor: [Budesonide, Formoterol Fumarate Drug Combination] explode all trees	252
	#5 MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	2240
	#6 MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	1322
	#7 #5 AND #6	567
	#8 (budesonide):ti,ab,kw	5670
	#9 (formoterol):ti,ab,kw	3608
	#10 (eformoterol):ti,ab,kw	43
	#11 (arformoterol):ti,ab,kw	70
	#12 #9 OR #10 OR #11	3666
	#13 #8 AND #12	1681
	#14 (symbicort):ti,ab,kw	489
	#15 #4 OR #7 OR #13 OR #14	1781
	#16 #3 AND #15	1128
	#17 (maintenance):ti,ab,kw AND (relie*):ti,ab,kw	1536
	#18 #16 AND #17	210

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://lilacs.bvsalud.org/es/home-es-2/) Fecha de búsqueda: 31 de diciembre de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(asthma) AND (budesonide AND formoterol) AND instance:"lilacsplus"	39

Tabla 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Motivo de exclusión
Guías de práctica clínica	
Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. 2025. "Guidelines for the Prevention and Management of Bronchial Asthma (2024 Edition)." <i>Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi</i> 48 (3): 208–248. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20241013-00601 .	Texto completo no disponible.
Yang, Connie L., Elizabeth Anne Hicks, Patrick Mitchell, Joe Reisman, Delanya Podgers, Kathleen M. Hayward, Mark Waite, and Clare D. Ramsey. 2021. "Canadian Thoracic Society 2021 Guideline Update: Diagnosis and Management of Asthma in Preschoolers, Children and Adults." <i>Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine</i> 5 (6): 348–361. Published online August 19, 2021. https://doi.org/10.1080/24745332.2021.1945887 .	Sin sistema de gradación y nivel de evidencia descrito para la recomendación.
Beasley, Richard, Lesley Beckert, John Fingleton, et al. 2020. "Asthma and Respiratory Foundation NZ Adolescent and Adult Asthma Guidelines 2020: A Quick Reference Guide." <i>The New Zealand Medical Journal</i> 133 (1517). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32595223/ .	Sin revisión sistemática de la evidencia.
Cloutier, Michelle M, Anne E Dixon, Jerry A Krishnan, Robert F Lemanske, Wilson Pace, and Michael Schatz. 2020. "Managing Asthma in Adolescents and Adults." <i>JAMA</i> 324 (22): 2301–1. https://doi.org/10.1001/jama.2020.21974 .	Versión resumida de una GPC incluida (NHLBI-NAEPP, 2020)
Holguin, Fernando, Juan Carlos Cardet, Kian Fan Chung, Sarah Diver, Diogenes S Ferreira, Anne Fitzpatrick, Mina Gaga, et al. 2019. "Management of Severe Asthma: A European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline." <i>European Respiratory Journal</i> 55 (1): 1900588–88. https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019 .	Sin la población de interés.
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). 2008. Diagnóstico y tratamiento del asma en menores de 18 años en el primero y segundo niveles de atención. México: Secretaría de Salud. https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/009GER.pdf	Sin revisión sistemática de la evidencia.
Evaluación de tecnologías sanitarias	
Brasil. Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). 2021. Inclusão da apresentação spray de formoterol + budesonida para o tratamento da asma (Relatório nº 607, abril 2021). Brasília, DF: Ministério da Saúde.	Sin la intervención de interés (forma aerosol).
Jonas, Daniel E., Roberta C. M. Wines, Marcy DelMonte, Halle R. Amick, Tania M. Wilkins, Brett D. Einerson, Christine L. Schuler, Blake A. Wynia, and Betsy Bryant Shilliday. 2011. Drug Class Review: Controller Medications for Asthma: Final Update 1 Report. Drug Class Reviews. Portland, OR: Oregon Health & Science University. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56695/	Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)
Haute Autorité de Santé (HAS). 2007. "SYMBICORT TURBUHALER (formotérol (fumarate de) dihydraté/ budésónide)." Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés	Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés

<p>Avis sur les Médicaments. Posted July 4, 2007; updated October 22, 2007. Accessed January 19, 2026. https://www.has-sante.fr/jcms/c_598130/fr/symbicort-turbuhaler-formoterol-fumarate-de-dihydrate/-budesonide.</p>	<p>(fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Scottish Medicines Consortium. 2007. “Budesonide/formoterol 100/6, 200/6 Turbuhaler (Symbicort SMART®), No. 362/07.” Recommendation from the New Drugs Committee. Issued May 2007.</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Revisiones sistemáticas</p>	
<p>Beasley, Richard, Tim Harrison, Stefan Peterson, Per Gustafson, Angus Hamblin, Thomas Bengtsson, and Malin Fagerås. 2022. “Evaluation of Budesonide-Formoterol for Maintenance and Reliever Therapy Among Patients With Poorly Controlled Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis.” JAMA Network Open 5 (3): e220615. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0615.</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Venkitakrishnan, Rajesh, Prasanna Kumar Thomas, Ankit Bansal, Indranath Ghosh, Jolsana Augustine, R. Divya, and Melcy Cleetus. 2022. “Fluticasone/formoterol Compared with Other ICS/LABAs in Asthma: A Systematic Review.” Journal of Asthma 59 (6): 1221–1230. https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1900864.</p>	<p>Sin la intervención de interés (fluticasona/formoterol)</p>
<p>Crossingham, Iain, Sally Turner, Sanjay Ramakrishnan, Anastasia Fries, Matthew Gowell, Farhat Yasmin, Rebekah Richardson, Philip Webb, Emily O’Boyle, and Timothy Sc Hinks. 2021. “Combination Fixed-Dose Beta Agonist and Steroid Inhaler as Required for Adults or Children with Mild Asthma.” Cochrane Database of Systematic Reviews 2021 (5): CD013518. Published May 4, 2021. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013518.pub2.</p>	<p>Sin la población de interés.</p>
<p>O’Shea, Orlagh, Elizabeth Stovold, and Christopher J. Cates. 2021. “Regular Treatment with Formoterol and an Inhaled Corticosteroid versus Regular Treatment with Salmeterol and an Inhaled Corticosteroid for Chronic Asthma: Serious Adverse Events.” Cochrane Database of Systematic Reviews 2021 (4): CD007694. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007694.pub3.</p>	<p>Sin la intervención de interés (excluyeron estudios con budesonida/formoterol como terapia de mantenimiento y rescate)</p>
<p>Sobieraj, Diana M., Erin R. Weeda, Elaine Nguyen, Craig I. Coleman, C. Michael White, Stephen C. Lazarus, Kathryn V. Blake, Jason E. Lang, and William L. Baker. 2018. “Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β-Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis.” JAMA 319 (14): 1485–1496. https://doi.org/10.1001/jama.2018.2769.</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Jorup, Carin, Dan Lythgoe, and Hans Bisgaard. 2018. “Budesonide/formoterol Maintenance and Reliever Therapy in Adolescent Patients with Asthma.” European Respiratory Journal 51 (1): 1701688. https://doi.org/10.1183/13993003.01688-2017.</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Sobieraj, Diana M., William L. Baker, Erin R. Weeda, Elaine Nguyen, Craig I. Coleman, C. Michael White, Stephen C. Lazarus,</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés</p>

<p>Kathryn V. Blake, and Jason E. Lang. 2018. Intermittent Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists for Asthma. Comparative Effectiveness Review No. 194. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US). Posted March 2018. https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER194.</p>	<p>(fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Kew, Kayleigh M., Charlotta Karner, Stephanie M. Mindus, and Giovanni Ferrara. 2013. "Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children." Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 (12): CD009019. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009019.pub2.</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Cates, Christopher J., and Charlotta Karner. 2013. "Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children." Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 (4): CD007313. Published April 30, 2013. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007313.pub3.</p>	<p>Sin el régimen de la comparación de interés (corticoesteroides inhalados como mantenimiento y cualquier terapia de rescate)</p>
<p>Lasserson, Toby J., Giovanni Ferrara, and Lucio Casali. 2011. "Combination Fluticasone and Salmeterol versus Fixed Dose Combination Budesonide and Formoterol for Chronic Asthma in Adults and Children." Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 (12): CD004106. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004106.pub4.</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Braido, Fulvio, Ilaria Baiardini, Enrico Compalati, Alberto Bordo, and Giorgio W. Canonica. 2011. "Towards the Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation System: Methods and Results of Budesonide/Formoterol Maintenance and Reliever Therapy Research." Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 11 (4): 361–74. https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283489c0e.</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Edwards, Steven J., R. von Maltzahn, I. P. Naya, and Tim Harrison. 2010. "Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: a meta analysis of randomised controlled trials." International Journal of Clinical Practice 64 (5): 619–627. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02320.x.</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Cates, Christopher J., and Toby J. Lasserson. 2010. "Regular Treatment with Formoterol and an Inhaled Corticosteroid versus Regular Treatment with Salmeterol and an Inhaled Corticosteroid for Chronic Asthma: Serious Adverse Events." Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 (1): CD007694. Published January 20, 2010. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007694.pub2.</p>	<p>Versión anterior de una revisión sistemática cuya versión más reciente fue excluida por criterios de elegibilidad.</p>
<p>Agarwal, R., A. Khan, A. N. Aggarwal, and D. Gupta. 2009. "Is the SMART approach better than other treatment approaches for prevention of asthma exacerbations? A meta-analysis." Monaldi Archives for Chest Disease 71 (4): 161–69. https://doi.org/10.4081/monaldi.2009.348.</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)</p>
<p>Frois, Christian, Eric Q. Wu, Saurabh Ray, and Gene L. Colice. 2009. "Inhaled Corticosteroids or Long-Acting Beta-Agonists Alone or in Fixed-Dose Combinations in Asthma Treatment: A Systematic Review of Fluticasone/Budesonide and</p>	<p>Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como</p>

Formoterol/Salmeterol." <i>Clinical Therapeutics</i> 31 (12): 2779–2803. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.12.021 .	mantenimiento y salbutamol como rescate)
Cates, Christopher J., and Toby J. Lasserson. 2009. "Combination Formoterol and Inhaled Steroid versus Beta2-Agonist as Relief Medication for Chronic Asthma in Adults and Children." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009 (1): CD007085. Published January 21, 2009. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007085.pub2 .	Sin el régimen de la comparación de interés (budesonida/formoterol como terapia de mantenimiento en el grupo control)
Edwards, Steven J., Kevin Gruffydd-Jones, and Dermot P. Ryan. 2007. "Systematic Review and Meta-analysis of Budesonide/Formoterol in a Single Inhaler." <i>Current Medical Research and Opinion</i> 23 (8): 1809–20. https://doi.org/10.1185/030079907X210697 .	Sin análisis por subgrupo con el comparador de interés (fluticasona/salmeterol como mantenimiento y salbutamol como rescate)
Remington, Tami L., Andrea M. Heaberlin, and Bruno DiGiovine. 2002. "Combined Budesonide/Formoterol Turbuhaler Treatment of Asthma." <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 36 (12): 1918–1928. https://doi.org/10.1345/aph.1C124 .	Sin metaanálisis
Ensayos clínicos aleatorizados	
O'Byrne, Paul M., J. Mark FitzGerald, Eric D. Bateman, Peter J. Barnes, Nanshan Zhong, Christina Keen, Carin Jorup, Rosa Lamarca, Stefan Ivanov, and Helen K. Reddel. 2018. "Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma." <i>New England Journal of Medicine</i> 378 (20): 1865–1876. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715274 .	Sin el régimen de la intervención de interés (budesonida/formoterol solo como terapia de alivio)
Hozawa, Soichiro, Michikazu Terada, and Maki Hozawa. 2014. "Comparison of the Effects of Budesonide/Formoterol Maintenance and Reliever Therapy with Fluticasone/Salmeterol Fixed-Dose Treatment on Airway Inflammation and Small Airway Impairment in Patients Who Need to Step-up from Inhaled Corticosteroid Monotherapy." <i>Pulmonary Pharmacology & Therapeutics</i> 27 (2): 190–196. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.12.003 .	Sin el objetivo de interés (consideró a la función pulmonar como desenlace principal)
Akamatsu, Taisuke, Toshihiro Shirai, Masato Kato, Hideki Yasui, Dai Hashimoto, Tomoyuki Fujisawa, Tomoyoshi Tsuchiya, Naoki Inui, Takafumi Suda, and Kingo Chida. 2014. "Switching from Salmeterol/Fluticasone to Formoterol/Budesonide Combinations Improves Peripheral Airway/Alveolar Inflammation in Asthma." <i>Pulmonary Pharmacology & Therapeutics</i> 27 (1): 52–56. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.04.001 .	Sin el régimen de la intervención de interés (budesonida/formoterol solo como terapia de mantenimiento)
Patel, Mitesh, Janine Pilcher, Alison Pritchard, Kyle Perrin, Justin Travers, Dominick Shaw, Shaun Holt, Matire Harwood, Peter Black, Mark Weatherall, Richard Beasley, and SMART Study Group. 2013. "Efficacy and Safety of Maintenance and Reliever Combination Budesonide-Formoterol Inhaler in Patients with Asthma at Risk of Severe Exacerbations: A Randomised Controlled Trial." <i>Lancet Respiratory Medicine</i> 1 (1): 32–42. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70007-9 .	Sin el régimen de la comparación de interés (budesonida/formoterol como terapia de mantenimiento)
Atienza, Tito, Teresita Aquino, Marcelo Fernández, Watchara Boonsawat, Mitsuru Kawai, Takahide Kudo, Jan Ekelund, Stefan Ivanov, and Lars-Goran Carlsson. 2013. "Budesonide/formoterol Maintenance and Reliever Therapy via Turbuhaler versus Fixed-	Sin el régimen de la comparación de interés (budesonida/formoterol como terapia de mantenimiento).

<p>Dose Budesonide/formoterol plus Terbutaline in Patients with Asthma: Phase III Study Results.” <i>Respirology</i> 18 (2): 354–363. https://doi.org/10.1111/resp.12009.</p>	
<p>Lin, Jiang-Tao, Ping Chen, Xin Zhou, Tie-Ying Sun, Can-Mao Xie, Qing-Yu Xiu, Wan-Zhen Yao, Lan Yang, Kai-Sheng Yin, and Yong-Ming Zhang. 2012. “Budesonide/formoterol Maintenance and Reliever Therapy in Chinese Patients with Asthma.” <i>Chin Med J (Engl)</i> 125 (17): 2994–3001. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22932169/.</p>	<p>Estudio post-hoc de una subpoblación.</p>
<p>Vogelmeier, C., I. Naya, and J. Ekelund. 2012. “Budesonide/formoterol Maintenance and Reliever Therapy in Asian Patients (Aged ≥16 Years) with Asthma: A Sub-analysis of the COSMOS Study.” <i>Clinical Drug Investigation</i> 32 (7): 439–449. https://doi.org/10.2165/11598840-000000000-00000. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22607479/.</p>	<p>Estudio post-hoc de una subpoblación.</p>
<p>Aubier, M., R. Buhl, T. Ekström, J. Ostinelli, C. P. van Schayck, O. Selroos, and J. Haughney. 2010. “Comparison of Two Twice-Daily Doses of Budesonide/Formoterol Maintenance and Reliever Therapy.” <i>European Respiratory Journal</i> 36 (3): 524–530. https://doi.org/10.1183/09031936.00022010.</p>	<p>Sin el régimen de la comparación de interés (budesonida/formoterol como terapia de mantenimiento)</p>
<p>Hampel, Frank C., Paula Martin, and William S. Mezzanotte. 2008. “Early Bronchodilatory Effects of Budesonide/Formoterol pMDI Compared with Fluticasone/Salmeterol DPI and Albuterol pMDI: 2 Randomized Controlled Trials in Adults with Persistent Asthma Previously Treated with Inhaled Corticosteroids.” <i>Journal of Asthma</i> 45 (4): 265–272. https://doi.org/10.1080/02770900801890505.</p>	<p>Sin la intervención de interés (forma aerosol).</p>
<p>Rabe, Klaus F., Tito Atienza, Pál Magyar, Per Larsson, Carin Jorup, and Umesh G. Laloo. 2006. “Effect of Budesonide in Combination with Formoterol for Reliever Therapy in Asthma Exacerbations: A Randomised Controlled, Double-Blind Study.” <i>Lancet</i> 368 (9537): 744–753. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69284-2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16935685/.</p>	<p>Sin el régimen de la comparación de interés (budesonida/formoterol como terapia de mantenimiento)</p>
<p>Ringdal, N., A. Chuchalin, L. Chovan, N. Tudoric, E. Maggi, P. J. Whitehead, and EDICT Investigators. 2002. “Evaluation of Different Inhaled Combination Therapies (EDICT): A Randomised, Double-Blind Comparison of Seretide (50/250 microg bd Diskus vs. Formoterol (12 microg bd) and Budesonide (800 microg bd) Given Concurrently (Both via Turbuhaler) in Patients with Moderate-to-Severe Asthma.” <i>Respiratory Medicine</i> 96 (11): 851–861. https://doi.org/10.1053/rmed.2002.1416. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12418582/.</p>	<p>Sin el régimen de la intervención de interés (budesonida y formoterol en dispositivos distintos)</p>
<p>Estudios observacionales</p>	
<p>Kardos, P. 2013. “Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus free-combination therapy for asthma: a real-life study.” <i>Pneumologie</i> 67 (8): 463–470. https://doi.org/10.1055/s-0033-1344349.</p>	<p>Diseño de estudio tipo observacional</p>

Tabla 5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	GINA 2025	BTS/NICE/SIGN 2024	NHLBI/NAEPP 2020
Dominio 3 - Rigor en la Elaboración			
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	6	7	7
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6	7	7
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	7	7
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6	7	7
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	7	7
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	7	7
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7	6	7
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	7	7	4
Subtotal del dominio	48	55	53
	83 %	98 %	94 %
Dominio 6 - Independencia Editorial			
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	5	6	7
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	6	6	7
Subtotal del dominio	11	12	14
	75 %	83 %	100 %
Total	79 %	91 %	97 %

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo).

Tabla 6. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane

Autor año	Desenlaces	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Vogelmeier et al. 2005	Exacerbación severa, uso de medicación de rescate, control sintomático, calidad de vida, eventos adversos (EA) serios y discontinuación por EA			a	b		c	d
Bousquet et al. 2007	Exacerbación severa, uso de medicación de rescate, control sintomático, EA totales, serios y discontinuación por EA.		e					f
Kuna et al. 2007	Exacerbación severa, uso de medicación de rescate, control sintomático, EA serios y discontinuación por EA.						c	g

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos alto riesgo de sesgo, y los amarillos riesgo de sesgo poco claro.

- Alto riesgo de sesgo debido a que el estudio fue realizado con un diseño abierto, lo que permitió el ajuste ascendente o descendente de las dosis de mantenimiento tras contactos clínicos programados o no programados, pudiendo influir en el comportamiento de participantes y personal.
- Alto riesgo de sesgo debido a que no se describe cegamiento de evaluadores y varios desenlaces pueden verse influidos por conocer el grupo asignado.
- Riesgo de sesgo incierto debido a que no se dispone del protocolo para verificar si todos los desenlaces preespecificados fueron reportados.
- Riesgo de sesgo incierto debido a que el estudio fue financiado por la industria, utilizó un enfoque pragmático con ajustes del tratamiento según criterio clínico, y algunos datos fueron presentados de forma incompleta (por ejemplo, resultados reportados solo en gráficos o sin estimaciones cuantitativas claras).
- Riesgo de sesgo incierto debido a que el artículo no detalla con precisión el mecanismo de ocultamiento.
- Riesgo de sesgo incierto debido a que el estudio fue financiado por la industria y una autora es empleada de la compañía, lo que podría introducir sesgos adicionales no completamente evaluables solo con el reporte.
- Riesgo de sesgo incierto debido a que el estudio fue financiado por la industria y dos autores son empleados de la compañía con acciones en ella, lo que podría introducir sesgos adicionales no completamente evaluables solo con el reporte.

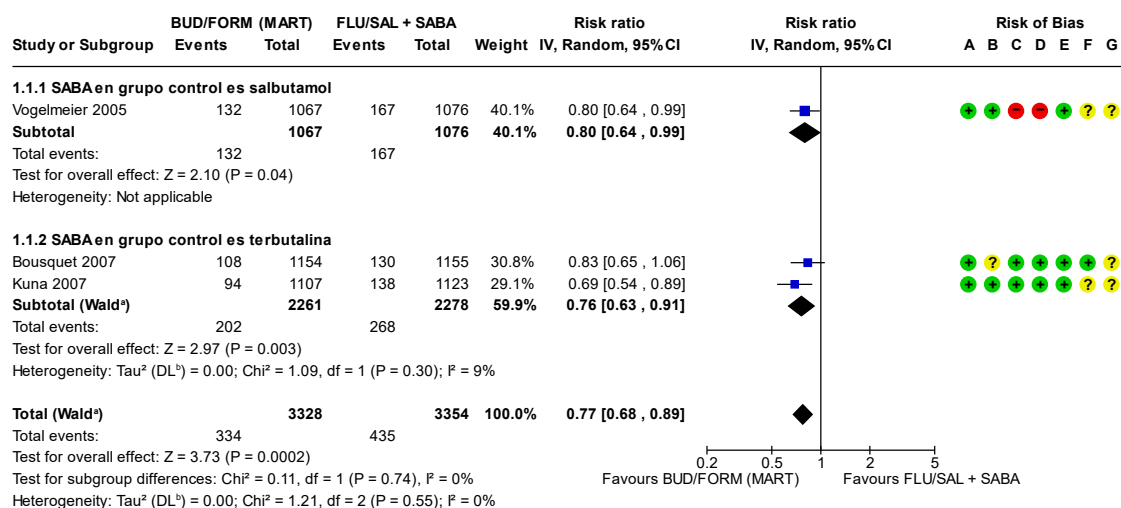
Tabla 7. Metanálisis llevado a cabo por IETSI de los desenlaces priorizados para nuestra PICO de interés

Metodología

Se metanalizaron los resultados informados por los ECA de Vogelmeier et al. 2005, Bousquet et al. 2007 y Kuna et al. 2007 (Vogelmeier et al., 2005; Bousquet et al., 2007; Kuna et al., 2007).; siempre que estos reportaran sus datos completos: eventos y totales para desenlaces dicotómicos, o media y desviación estándar para desenlaces numéricos. Para desenlaces dicotómicos, se utilizó un modelo de efectos aleatorios con el método de varianza inversa (*inverse-variance* [IV]) para calcular razones de riesgo (*risk ratios* [RR]). En los desenlaces con eventos muy infrecuentes (incluyendo cero eventos en uno de los brazos o una tasa de eventos < 1 %), se calculó el *odds ratio* de Peto en lugar del RR, por considerarse más apropiado cuando el número de eventos es bajo. Para desenlaces numéricos, no fue posible llevar a cabo metaanálisis por no reportar desviaciones estándar en sus mediciones. El metaanálisis fue realizado utilizando RevMan Web Versión 9.19.0 (<https://revman.cochrane.org/>). Las estimaciones se realizaron siguiendo el principio de análisis por intención de tratar (*intention-to-treat*, ITT), considerando a todos los participantes según el grupo al que fueron originalmente aleatorizados. Los resultados se presentan por subgrupos (según el tipo de SABA usado en el grupo control) y total. La diferencia de riesgos también fue estimada para facilitar la interpretación clínica de los desenlaces con GRADEpro (<https://www.gradepro.org/>).

Resultados

Exacerbación severa (tiempo de seguimiento: 6 a 12 meses)



Footnotes

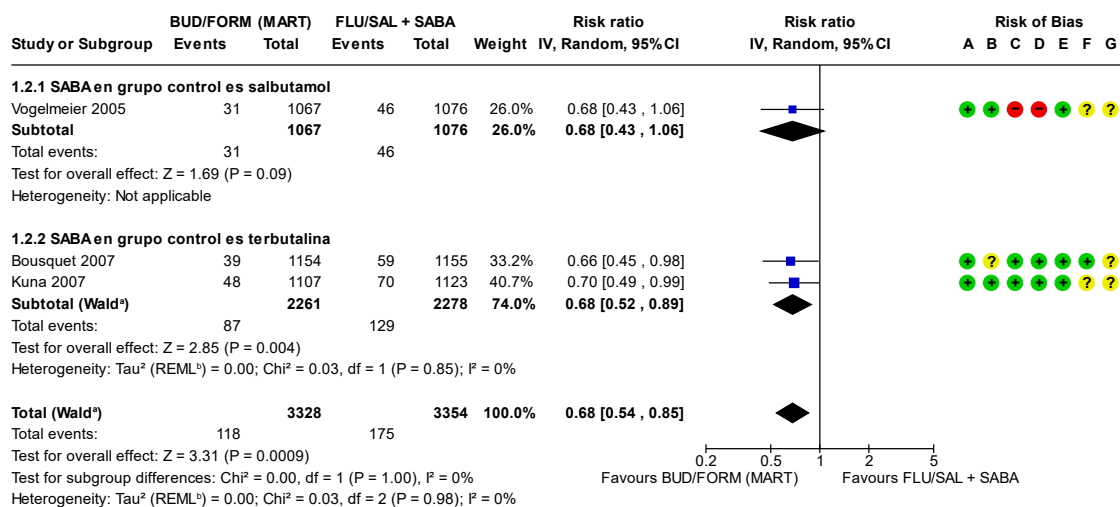
^aCI calculated by Wald-type method.
^bTau² calculated by DerSimonian and Laird method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Diferencia de riesgo: 30 menos por 1000 personas (de 42 menos a 14 menos)

Hospitalización o visita a emergencia (tiempo de seguimiento: 6 a 12 meses)



Footnotes

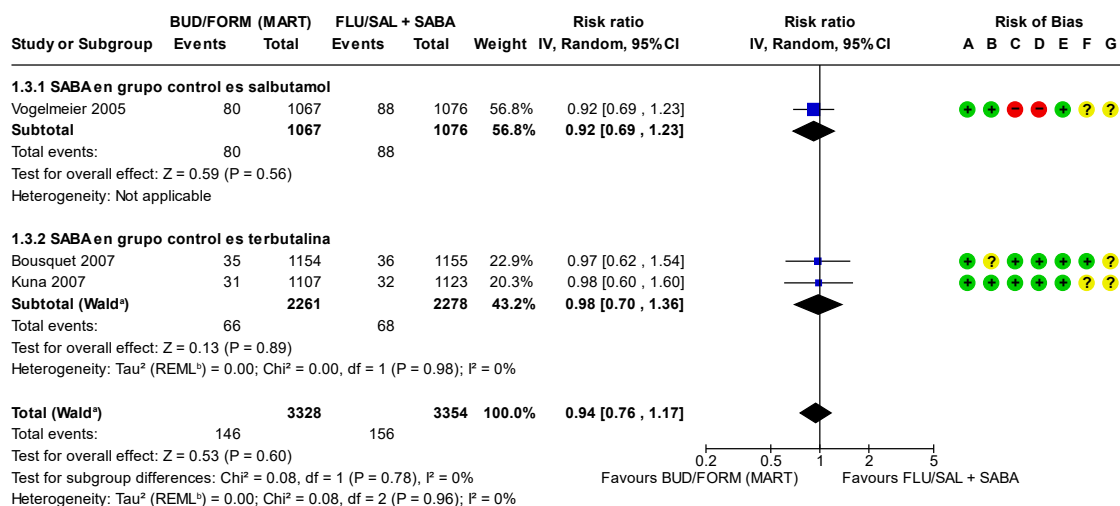
^aCI calculated by Wald-type method.
^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Diferencia de riesgo: 17 menos por 1000 personas (de 24 menos a 8 menos)

Evento adverso serio (tiempo de seguimiento: 6 a 12 meses)



Footnotes

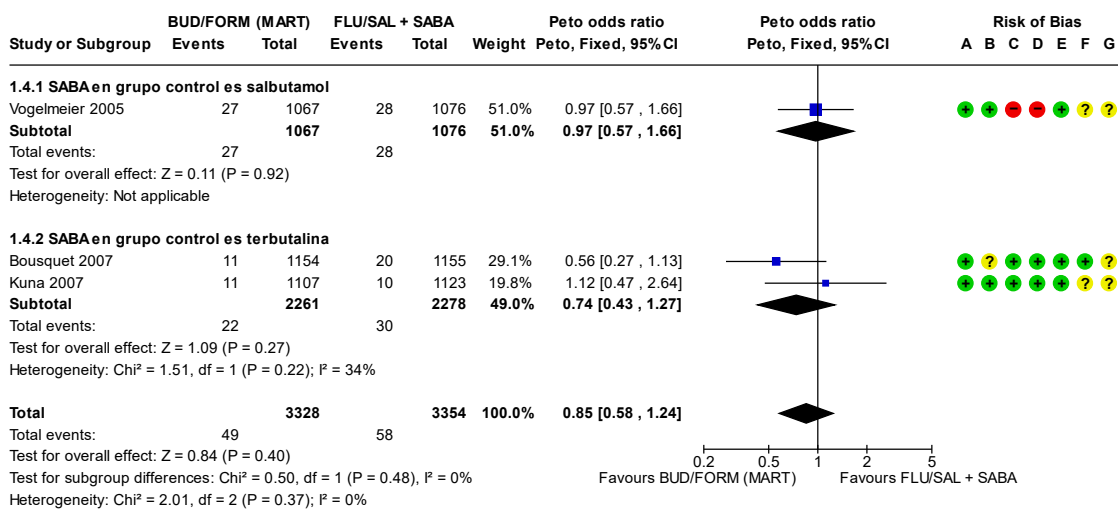
^aCI calculated by Wald-type method.
^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Diferencia de riesgo: 3 menos por 1000 personas (de 11 menos a 8 más)

Descontinuación por evento adverso (tiempo de seguimiento: 6 a 12 meses)

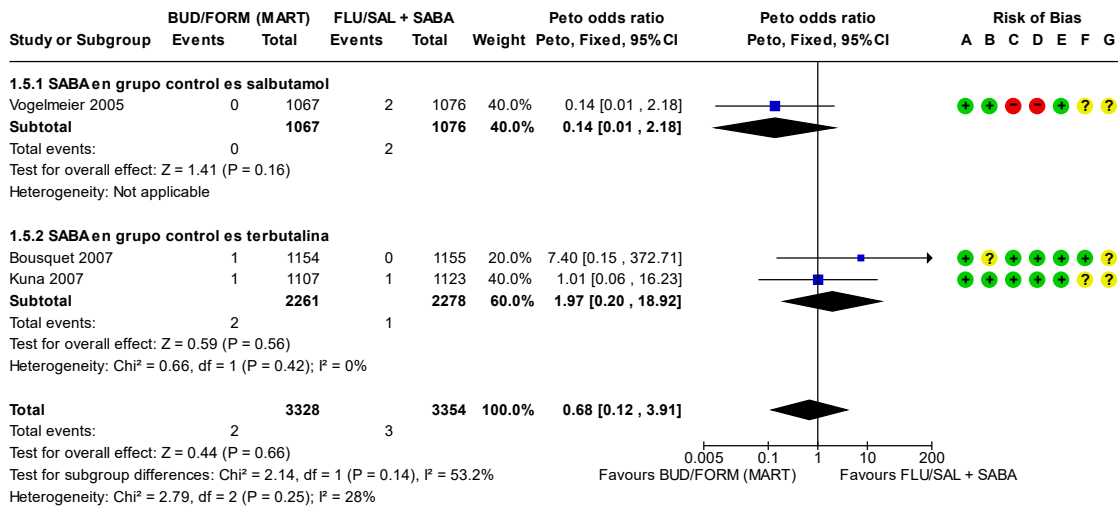


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Diferencia de riesgo: 3 menos por 1000 personas (de 7 menos a 4 más)

Mortalidad (tiempo de seguimiento: 6 a 12 meses)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Diferencia de riesgo: 0 menos por 1000 (de 1 menos a 3 más)