

# UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

## ESCUELA DE POSGRADO



### TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTORA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL

---

**Efecto de la budesonida combinada con montelukast sódico sobre la eficacia clínica  
y función pulmonar en niños con asma bronquial: una Revisión sistemática y  
metaanálisis.**

---

**Área de Investigación:**

Enfermedades no transmisibles

**Autora:**

Mg. María Ysabel Villanueva Díaz

**Jurado Evaluador:**

Presidente: Bardales Zuta, Víctor Hugo

Secretario: Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

Vocal: Huamán Saavedra, Jorge Juan

**Asesor:**

Dr. Caballero Alvarado, José Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

**TRUJILLO – PERÚ  
2024**

**Fecha de sustentación: 2024/10/22**

# Efecto de la budesonida combinada con montelukast sódico sobre la eficacia clínica y función pulmonar en niños con asma bronquial: una Revisión sistemática y metaanálisis

## INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

8%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1

[idoc.pub](#)

Fuente de Internet

1%

2

[repositori.uji.es](#)

Fuente de Internet

1%

3

[hdl.handle.net](#)

Fuente de Internet

1%

4

[repositorio.upao.edu.pe](#)

Fuente de Internet

1%

5

Yakui Mou, Qing Song, Chunying Zhao, Han Fang, Chao Ren, Xicheng Song. "Meta-analysis of the relationship between montelukast use and neuropsychiatric events in patients with allergic airway disease", *Heliyon*, 2023

Publicación

1%

6

[upc.aws.openrepository.com](#)

Fuente de Internet

1%

9

[hdl.handle.net](#)

Fuente de Internet

1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

## **DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD**

Yo, José Antonio Caballero Alvarado, *docente del Programa de Estudio DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL. /o de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “EFECTO DE LA BUDESONIDA COMBINADA CON MONTELUKAST SÓDICO SOBRE LA EFICACIA CLÍNICA Y FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS CON ASMA BRONQUIAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”, autora VILLANUEVA DIAZ MARIA YSABEL, de lo siguiente:*

- *El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 8 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 24 de octubre del 2024.*
- *He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, “EFECTO DE LA BUDESONIDA COMBINADA CON MONTELUKAST SÓDICO SOBRE LA EFICACIA CLÍNICA Y FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS CON ASMA BRONQUIAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS” , y no se advierte indicios de plagio.*
- *Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.*

*Lugar y fecha: Trujillo 24 de octubre del 2024.*

Caballero Alvarado José Antonio

*Apellidos y nombres del asesor*

*DNI: 18886226*


*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>*

Villanueva Díaz María Ysabel

*Apellidos y nombres del autor*

*DNI: 44943192*

*FIRMA:*

  
\_\_\_\_\_  
Docente – Asesor

José Antonio Caballero Alvarado

  
\_\_\_\_\_  
MARIA YSABEL VILLANUEVA DIAZ  
AUTORA

## **DEDICATORIA**

A Dios, nuestro padre creador que ha hecho posible esta ansiada meta encaminada de su mano de él, nunca me soltó y me ayudo siempre hasta el final.

A mis queridos padres Adriano y Antonia, que con su amor y fortaleza me inspiraron para siempre luchar por lo que quiero hasta el día de hoy. Gracias por ser los faros en mi vida, por iluminar el camino hacia el conocimiento y por inculcarme la importancia del trabajo duro y la educación con mucho esfuerzo. ¡Este logro es de ustedes también!

A mi amada hija, mi princesa Sofía Ysabella. Que todo este esfuerzo es por ella y para ella, siendo la razón de mi ser y motivo para ir por más retos en mi vida. Esta tesis es un pequeño testimonio de todo lo que hago, lo hago pensando en ti. Gracias por llenar mi mundo de amor y dulzura cada día.

A mis hermanos Luis Alberto y Juan Carlos que también me apoyaron con palabras de aliento a la distancia, celebrando siempre mis logros, empujándome a nuevos desafíos. Gracias.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por darme la fortaleza para no decaer pese a todo y culminar este ansiado logro académico.

A mis queridos padres y amada hija Sofía Ysabella, que con su apoyo incondicional y su amor siempre me han ayudado a sobresalir, nada de esto fuera posible ustedes.

A nuestros docentes, por habernos dirigido y guiado con paciencia y sabiduría por este camino lleno de conocimientos.

A mi estimado Asesor Doctor José Antonio Caballero Alvarado porque siempre me ayudo en todo momento hasta el final para lograr esta meta tan anhelada.

## CONTENIDO

RESUMEN.....	8
ABSTRACT .....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	10
Enunciado del problema.....	16
Objetivos: .....	16
Objetivo General .....	16
Objetivos Específicos: .....	16
Hipótesis .....	17
II. METODOLOGÍA .....	17
2.1. Diseño de estudio .....	18
2.2. DAG (Directed Acyclic Graphs).....	18
2.3. Población, muestra y muestreo.....	18
2.4. Criterios de inclusión.....	19
2.5. Definición operacional de variables.....	20
2.6. Procedimientos y Técnicas .....	21
I.7. Plan de análisis de datos .....	22
I.8. Aspectos éticos.....	23
II. RESULTADOS .....	23
3.1 Selección de los estudios .....	23
3.2 Características de los estudios incluidos .....	24
3.3 Riesgo de sesgo.....	27
3.4 Análisis del sesgo de publicación .....	27
3. 5 Desenlaces clínicos.....	27
3.6 Desenlaces pulmonares .....	28
3.7 Resumen de evidencia .....	28

III. DISCUSIÓN.....	30
IV. CONCLUSIONES.....	34
V. RECOMENDACIONES.....	34
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
VII. ANEXOS.....	39

## **RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la combinación de budesonida y montelukast sódico sobre la eficacia clínica y la función pulmonar en niños con asma bronquial.

**Métodos:** Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados resultados de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Scopus, Ovid/Medline, Embase, Web of Science y Cochrane Central. Se presentó la combinación de budesonida y montelukast sódico como el grupo de intervención y la combinación de budesonida y placebo como el grupo control. Para la evaluación de la calidad y el metaanálisis de los artículos se utilizó el software RevMan 5.3.

**Resultados:** Se incluyeron dos ensayos clínicos que abarcaron a un total de 55 niños en el grupo de intervención, y a 55 niños en el grupo de control. Se encontraron resultados inciertos sobre la mejora de la eficacia clínica y la función pulmonar en el grupo de intervención en comparación con el grupo control. El FEV1, como medida de resultado pulmonar, mostró una diferencia estadísticamente no significativa entre los dos grupos, con un tamaño del efecto de  $SMD = 1.20$  (IC95%: 0.78~1.61,  $P = 0.10$ ). En la evaluación del riesgo de sesgo, los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo.

**Conclusión:** Los resultados de la combinación de budesonida y montelukast sódico, en comparación con la combinación de budesonida y placebo, son inciertos en cuanto a la mejora de la eficacia clínica y la función pulmonar en niños con asma bronquial. No obstante, se requieren más ensayos clínicos para evaluar adecuadamente la evidencia existente.

**Palabras clave:** Budesonida, Montelukast sódico, asma bronquial, metaanálisis, niños  
(Fuente: DeCS)



## **ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the effect of the combination of budesonide and montelukast sodium on clinical efficacy and lung function in children with bronchial asthma.

**Methods:** Randomized controlled clinical trials were included as results of the literature search in Pubmed, Scopus, Ovid/Medline, Embase, Web of Science, and Cochrane Central databases. The combination of budesonide and montelukast sodium was presented as the intervention group and the combination of budesonide and placebo as the control group. RevMan 5.3 software was used for quality assessment and meta-analysis of the articles.

**Results:** Two clinical trials involving a total of 55 children in the intervention group and 55 children in the control group were included. Uncertain results were found on the improvement of clinical efficacy and lung function in the intervention group compared to the control group. FEV1, as a lung outcome measure, showed a statistically nonsignificant difference between the two groups, with an effect size of SMD = 1.20 (95% CI: 0.78~1.61, P = 0.10). In terms of the risk of bias assessment, the studies had a low risk of bias.

**Conclusion:** The results of the combination of budesonide and montelukast sodium, compared with the combination of budesonide and placebo, are uncertain in terms of improving clinical efficacy and lung function in children with bronchial asthma.

However, further clinical trials are required to adequately evaluate the existing evidence.

**Keywords:** Budesonide, Montelukast sodium, bronchial asthma, meta-analysis, children (Source: MeSH).

## I. INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es una enfermedad respiratoria crónica común que afecta a una gran cantidad de niños, teniendo un impacto significativo tanto en la salud de las familias como en el sistema de atención médica (1).

El asma, un síndrome clínico que afecta a personas de todas las edades, impacta a más de 300 millones de individuos en todo el mundo, incluyendo a 25 millones de estadounidenses (2). Siendo la enfermedad crónica más común en la infancia, afecta a niños en todo el planeta, incluyendo a 6.4 millones en Estados Unidos. La prevalencia, gravedad y tasas de mortalidad del asma varían entre los diferentes países (3).

El Panel de Expertos del Informe 3 del Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma (NAEPPR3) describe el asma como "una enfermedad crónica inflamatoria de las vías respiratorias que implica una variedad de células y componentes celulares, tales como mastocitos, eosinófilos, neutrófilos (especialmente en exacerbaciones agudas y severas, asma ocupacional y pacientes fumadores), linfocitos T, macrófagos y células epiteliales" (4). Adicionalmente, se ha reportado que los leucotrienos desempeñan un papel fundamental en el proceso de inflamación de las vías respiratorias en el asma bronquial (5); los leucotrienos pueden interaccionar con los receptores de leucotrienos presentes localmente en los pacientes, favoreciendo así la convergencia de los eosinófilos (6).

En individuos que son propensos a enfrentarse a factores como la contaminación del aire, alérgenos, consumo de paracetamol, isoflavonas de soja, ácidos grasos poliinsaturados y la exposición a productos microbianos (7), esta inflamación

resulta en episodios recurrentes de síntomas como tos (principalmente durante la noche o temprano en la mañana), sibilancias, dificultad para respirar y sensación de opresión en el pecho (8). Estos síntomas suelen ser episódicos y pueden variar en intensidad; la variabilidad de los síntomas suele corresponder a cambios en las exposiciones, como alérgenos, irritantes de las vías o infecciones respiratorias. Algunos pacientes experimentan broncoconstricción en respuesta al ejercicio, y esto puede dar lugar a síntomas de asma (9).

Cuando se trata de abordar el asma, resulta fundamental llevar a cabo una evaluación diagnóstica exhaustiva para descartar otras condiciones médicas. El diagnóstico de asma debe fundamentarse en pruebas objetivas que muestren una obstrucción reversible del flujo de aire, inflamación eosinofílica en las vías respiratorias y la presencia de atopia (10). La mayoría de los niños que sufren de asma alérgica muestran mejoría con dosis bajas de corticosteroides inhalados, a veces necesitando un  $\beta$ -agonista de acción prolongada. Si esta respuesta no es efectiva, en lugar de aumentar la medicación, lo cual tiene una base de evidencia limitada, se debería llevar a cabo una evaluación integral del niño, considerando las condiciones médicas adicionales, la adherencia al tratamiento y posibles influencias ambientales adversas (11).

En el manejo del asma, los agonistas beta2 de acción corta (SABA), como el albuterol (salbutamol), son comúnmente empleados como medicamentos de rescate para aliviar los síntomas en pacientes con cualquier nivel de gravedad de la enfermedad. Estos SABA inducen la relajación del músculo liso en las vías respiratorias, proporcionando un alivio rápido de los síntomas, pero no abordan la

inflamación subyacente en las vías respiratorias (12). Por lo tanto, los pacientes podrían continuar experimentando un deterioro del asma y mantenerse en situación de riesgo de sufrir exacerbaciones, independientemente del tratamiento de mantenimiento que estén recibiendo (13). Por otro lado, los corticosteroides inhalados (CSI), como la budesonida, que es el fármaco más comúnmente empleado en el tratamiento del asma bronquial, tienen la capacidad de suprimir de manera efectiva el desarrollo de la inflamación, mejorar el espasmo del músculo liso y restaurar la función endotelial a niveles normales (14–16).

Sin embargo, la budesonida no demuestra tener un efecto claro en los leucotrienos y sus receptores en la progresión del asma bronquial. Por lo tanto, a pesar del tratamiento con budesonida, los niños no experimentan mejoras significativas en los síntomas asociados. Por otro lado, el montelukast sódico pertenece a una clase de antagonistas de leucotrienos selectivos, que impiden la unión de leucotrienos a receptores, regulando la inflamación y superando las limitaciones de la budesonida (17). El montelukast, administrado oralmente en forma de comprimidos recubiertos, masticables o gránulos, está aprobado por la FDA para tratar el asma crónica y prevenir la broncoconstricción inducida por ejercicio (18). Si bien suele ser incluido en muchas guías médicas y fue el decimosexto medicamento más recetado a nivel mundial en 2020 (19), su uso tiende a ser un complemento a pacientes cuyo asma no responde adecuadamente a los corticosteroides inhalados, adaptándose a las necesidades individuales de los pacientes en cada caso (20).

En China, Chu F et al, llevaron a cabo un estudio para examinar los efectos clínicos de combinar budesonida y montelukast sódico en el tratamiento del asma bronquial.

El estudio incluyó a 86 niños con asma, asignados aleatoriamente a grupos de tratamiento y control en un ensayo controlado. En el grupo de control, se administró budesonida con un placebo, mientras que el grupo de tratamiento recibió budesonida junto con montelukast sódico. Se compararon varios parámetros, incluyendo la función pulmonar, los niveles de inmunoglobulina, la mejoría de los síntomas y las reacciones adversas entre ambos grupos. Después del tratamiento, ambos grupos mostraron mejoras en la función pulmonar y los niveles de inmunoglobulina, siendo el grupo de tratamiento el que mostró mejorías más significativas ( $P < 0,05$ ). Además, el grupo de tratamiento experimentó una recuperación más rápida de los síntomas ( $P < 0,05$ ) y presentó menos reacciones adversas ( $P < 0,05$ ) en comparación con el grupo de control (21).

Un estudio adicional realizado en China por Yi F. y colaboradores investigó la efectividad de varios tratamientos para la tos variante del asma (CVA). El objetivo principal del estudio fue comparar los efectos antitusivos de los antagonistas de los receptores de cisteinil-leucotrienos (ARLT), los corticosteroides inhalados y los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (CSI/LABA). Se evaluó si la combinación de ARLT y CSI/LABA era más efectiva que los tratamientos individuales. El estudio incluyó a 99 pacientes con CVA, asignados al azar a tres grupos: montelukast solo (grupo M), budesonida/formoterol solo (grupo BF) y montelukast más budesonida/formoterol (grupo MBF), con un tratamiento de 8 semanas. Durante este período, se observaron mejoras significativas en la tos, tanto en las puntuaciones diurnas como nocturnas, así como una mejora en la sensibilidad al reflejo de la tos y en los niveles de eosinófilos en el esputo en todos los grupos. Sin

embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los cambios desde el inicio hasta la semana ocho (22).

En un estudio realizado en India, Kumar V. y colegas compararon la efectividad del montelukast y la budesonida en el control del asma leve persistente, evaluado a través del FEV (1). El estudio incluyó a 62 participantes de 5 a 15 años con asma persistente leve, quienes fueron asignados aleatoriamente a recibir montelukast oral (30 participantes) o budesonida inhalada (32 participantes) en un ensayo doble ciego. Los datos demográficos y espirométricos iniciales fueron comparables entre los grupos. Después de 12 semanas de tratamiento, el porcentaje medio del FEV (1) previsto fue similar en ambos grupos (budesonida: 76,70%; montelukast: 75%). Se observaron mejoras similares en los parámetros espirométricos y en las puntuaciones de los síntomas en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la necesidad de medicamentos de rescate ni en los efectos secundarios reportados por los padres (23).

En España, Vaquerizo M. y colaboradores realizaron un ensayo clínico multicéntrico de 16 semanas para examinar la eficacia de agregar montelukast oral, un antagonista de los receptores de leucotrienos, a una dosis estable de budesonida inhalada. El estudio incluyó a 639 pacientes de 18 a 70 años con un FEV (1)  $\geq 55\%$  del valor previsto y síntomas de asma definidos durante un período de placebo de 2 semanas. Estos pacientes fueron asignados al azar para recibir montelukast 10 mg (n=326) o placebo (n=313) una vez al día durante 16 semanas, además de mantener la budesonida constante. Al inicio del estudio, el FEV (1) promedio fue del 81% del valor previsto. Se observó que el grupo que recibió montelukast experimentó un

35% menos de días con exacerbaciones de asma (3,1% vs. 4,8%;  $p=0,03$ ) y un 56% más de días sin asma (66,1% vs. 42,3%;  $p=0,001$ ) en comparación con el grupo placebo. Además, los pacientes tratados con montelukast tuvieron menos despertares nocturnos y mejoras significativas en el uso de beta agonistas y en el flujo espiratorio máximo matinal (PEFR) ( $p<0,05$  en ambos casos) (24).

La razón detrás de la realización de la revisión sistemática y metaanálisis titulada "Efecto de la combinación de budesonida y montelukast sódico sobre la eficacia clínica y la función pulmonar en niños con asma bronquial" reside en la necesidad de abordar de manera completa y precisa el tratamiento del asma bronquial en la población infantil. A pesar de los progresos en las terapias farmacológicas, aún existen retos en la gestión adecuada de esta enfermedad respiratoria crónica en niños. La combinación de budesonida y montelukast sódico se ha planteado como una posible estrategia para mejorar los resultados clínicos y la función pulmonar en estos pacientes.

Esta revisión se justifica debido a la necesidad de examinar y consolidar la evidencia científica disponible sobre la efectividad de la combinación terapéutica en niños con asma bronquial. La literatura actual presenta resultados diversos y, en ocasiones, contradictorios, lo que genera incertidumbre sobre la verdadera eficacia de esta estrategia de tratamiento. El presente estudio tiene como objetivo reunir y evaluar de manera sistemática los ensayos clínicos que investigan el impacto de la combinación de budesonida y montelukast sódico en la mejora de la eficacia clínica y la función pulmonar en esta población específica.

La realización de una revisión sistemática y metaanálisis exhaustivo sobre este tema es esencial para proporcionar una evaluación imparcial de la evidencia disponible y para identificar tendencias consistentes que puedan orientar la toma de decisiones clínicas. Los resultados de esta revisión podrían tener un impacto considerable en la mejora de las estrategias terapéuticas para el asma bronquial en niños, facilitando a los profesionales de la salud la adopción de decisiones fundamentadas respaldadas por datos sólidos. Además, este estudio podría señalar áreas de investigación futura y contribuir al avance del conocimiento sobre el tratamiento del asma bronquial en una población vulnerable y en constante crecimiento.

### **Enunciado del problema**

¿Cuál es el efecto de la combinación de budesonida y montelukast sódico sobre la eficacia clínica y la función pulmonar en niños con asma bronquial?

### **Objetivos:**

#### **Objetivo General**

Evaluar el efecto de la combinación de budesonida y montelukast sódico sobre la eficacia clínica y la función pulmonar en niños con asma bronquial.

#### **Objetivos Específicos:**

1. Identificar y recopilar ensayos clínicos que investiguen el uso de la combinación de budesonida y montelukast sódico en el tratamiento del asma bronquial en niños.



2. Evaluar la eficacia clínica de la combinación de budesonida y montelukast sódico en términos de mejora de los síntomas y reducción de exacerbaciones en niños con asma bronquial.
3. Realizar un metaanálisis para sintetizar los resultados cuantitativos de los estudios seleccionados y determinar el efecto conjunto de la combinación de budesonida y montelukast sódico en la población pediátrica con asma bronquial.
4. Evaluar el riesgo de sesgo y la certeza de la evidencia mediante la metodología GRADE en los desenlaces de los de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática.

### **Hipótesis**

H0. La combinación de budesonida y montelukast sódico no tiene un efecto positivo y significativo en la eficacia clínica, en comparación con la combinación de budesonida y placebo, en términos de mejora en los síntomas, reducción de las exacerbaciones y función pulmonar de los niños con asma bronquial.

H1. La combinación de budesonida y montelukast sódico tiene un efecto positivo y significativo en la eficacia clínica, en comparación con la combinación de budesonida y placebo, en términos de mejora en los síntomas, reducción de las exacerbaciones y función pulmonar de los niños con asma bronquial.

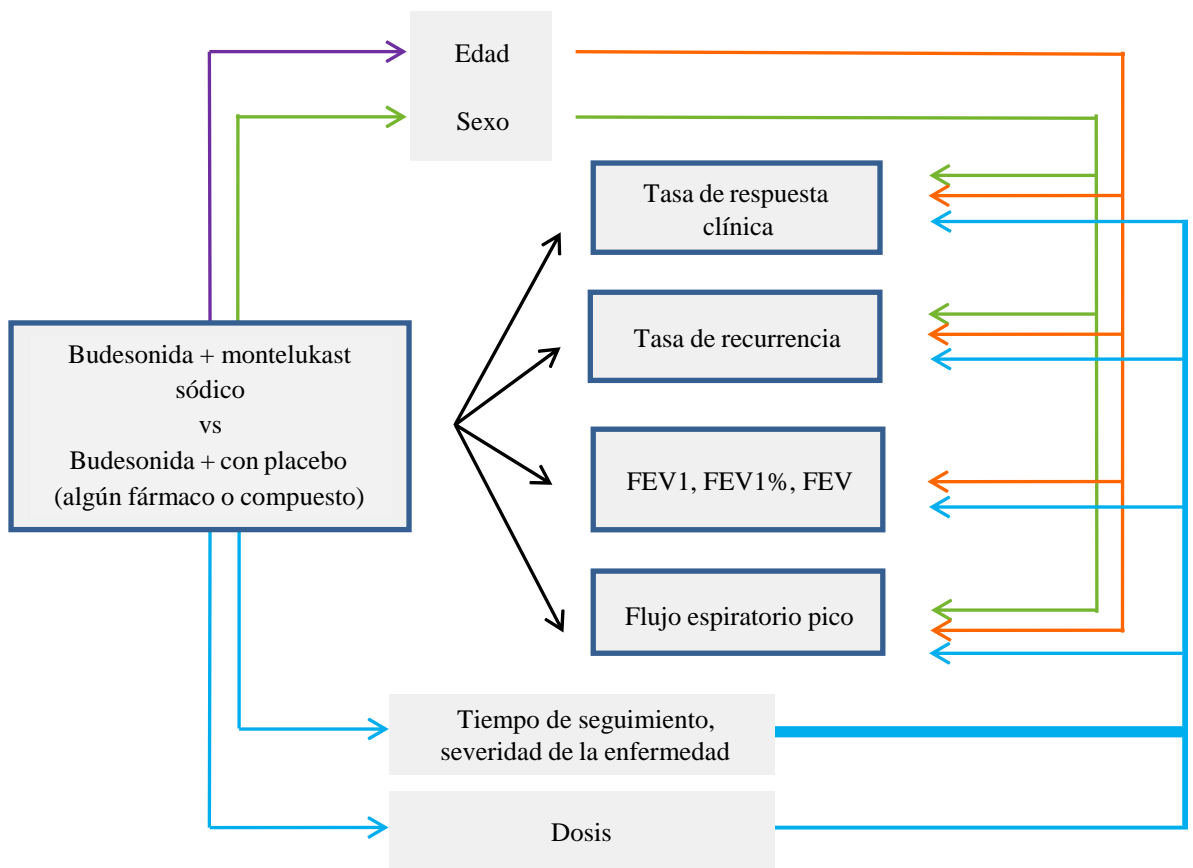
## **II. METODOLOGÍA**

La presente investigación siguió las recomendaciones establecidas por la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA), y su protocolo ha sido registrado en la base de datos del Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) (CRD42024511669).

## 2.1. Diseño de estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) donde compararon los efectos de la budesonida combinada con montelukast sódico y la inhalación en aerosol de budesonida combinada con placebo (algún fármaco o compuesto químico), en niños con asma bronquial. Se evaluaron los desenlaces clínicos de interés: mejora de los síntomas, reducción de exacerbaciones y la función pulmonar como el FEV1.

## 2.2.DAG (Directed Acyclic Graphs)



## 2.3. Población, muestra y muestreo

### Población:

La población objetivo de esta revisión sistemática son los niños con asma bronquial.

**Muestra:**

Dado que esta investigación fue una revisión sistemática, no aplica tamaño de muestra.

**Muestreo:** No aplica para el presente diseño de investigación.

**2.4. Criterios de inclusión:**

- Pacientes niños menores de 14 años, de ambos sexos, que cumplan los criterios diagnósticos de asma bronquial.
- Artículos originales de ensayos clínicos, publicados en base de datos, sin restricción de idioma, que comparen los efectos de la budesonida combinada con montelukast sódico y la inhalación en aerosol de budesonida combinada con placebo, en niños con asma bronquial.

**Criterios de exclusión:**

- Estudios primarios de reporte de casos, serie de casos, resúmenes, revisión narrativa. Estudios que publiquen sus mismos resultados varias veces; investigaciones sobre experimentos con animales.
- Ensayos clínicos que no reportaron los desenlaces de interés.

## 2.5. Definición operacional de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	ÍNDICE	INDICADOR
<b>INDEPENDIENTE</b>				
<b>Tipo de tratamiento</b>	Categórica dicotómica	Nominal	Registros en ECAs	- Budesonida + Montelukast - Budesonida + Placebo
<b>DEPENDIENTE</b>				
<b>Eficacia clínica (recuperación de síntomas relacionados)</b>	Categórica dicotómica	Nominal	Registros en ECAs	- Si/No
<b>Parámetros de función pulmonar (FEV1, FEV1%, FEV y flujo espiratorio máximo)</b>	Cuantitativa	Razón	Registros en ECAs	- L, % y L/min
<b>INTERVINIENTES</b>				
<b>Edad</b>	Numérica discreta	Razón	Registros en ECAs	- ≤ 14 años
<b>Sexo</b>	Categórica dicotómica	Nominal	Registros en ECAs	- Femenino - Masculino
<b>Tiempo de seguimiento</b>	Numérica	Razón	Registros en ECAs	- Meses
<b>Severidad de la enfermedad</b>	Categórica	Nominal	Registros en ECAs	- General o específica (leve, moderado, o severo)

### **Eficacia clínica:**

Aquí se evaluó la recuperación de los síntomas relacionados, es decir la tasa de respuesta clínica total, tasa de recurrencia y el tiempo de desaparición de las sibilancias, la tos y la disnea.

### **Función pulmonar**

En este desenlace se evaluaron los siguientes parámetros de la función pulmonar (FEV1, FEV1%, FEV y flujo espiratorio máximo).

## **2.6. Procedimientos y Técnicas**

Una vez que se completaron los procedimientos administrativos necesarios en la Escuela de Posgrado, lo que incluyó la aprobación del proyecto de investigación, se procedió a llevar a cabo la búsqueda y recopilación de estudios primarios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión relacionados con la temática de estudio. Esta búsqueda se realizó a través de seis plataformas de búsqueda, que son Pubmed, Scopus, Ovid/Medline, Embase, Web of Science y Cochrane Central. Además, se efectuó una búsqueda en bases de datos de literatura gris, como Medrxiv.

Una vez se reunió el conjunto de artículos, se realizó una revisión independiente tanto por el tesista como por un colaborador. En caso de discrepancias, el asesor intervino como mediador. Los artículos seleccionados se cargaron en el software Rayyan, y dos autores llevaron a cabo una selección ciega e independiente de los artículos que consideraron necesarios para la evaluación. Luego, se cotejaron los resultados obtenidos por los dos autores del estudio, y en caso de discrepancias, se discutieron y resolvieron con la mediación del asesor. Finalmente, se procedió a evaluar los artículos seleccionados en su totalidad para verificar la información requerida para la extracción de datos. Se siguió la guía PRISMA (25) (Anexo 1). El programa Microsoft Excel 2016 se utilizó para registrar los datos relevantes del estudio. Variables tales como el tipo de tratamiento (combinación de budesonida y montelukast sódico vs. budesonida y placebo en niños con asma bronquial), los resultados (eficacia clínica y parámetros de función pulmonar), así como las variables de edad, género, severidad de la enfermedad y período de seguimiento fueron incluidas.

La evaluación del riesgo de sesgo se llevó a cabo de manera independiente por parte del tesista y un colaborador utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane para ECAs (ROB 2) (26) (Anexo 2), que comprende cinco dominios. Se utilizaron tres grados diferentes (alto riesgo de sesgo, riesgo con algunas preocupaciones y bajo riesgo de sesgo) para evaluar cada aspecto en todos los ECAs incluidos. Cualquier discrepancia entre el tesista y el colaborador fue resuelta por el asesor dirimente a través de la discusión.

### **I.7. Plan de análisis de datos**

Todos los análisis estadísticos y meta-análisis se llevaron a cabo utilizando el software RevMan (versión: 5.4). El riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95% se utilizaron como medida de efecto para los datos de variables cualitativas dicotómicas, y la diferencia de medias y el intervalo de confianza del 95% se utilizaron como medida de efecto para los datos cuantitativos,  $P < 0.05$  indica significación estadística. Si hubo heterogeneidad en los resultados, se adoptó el modelo de efectos aleatorios para el análisis; en caso contrario, se utilizó un modelo de efectos fijos. Además, se utilizó el método de Mantel-Haenszel para agrupar los resultados de los estudios y obtener un efecto global. Para el análisis de heterogeneidad entre los estudios incluidos se utilizó la estadística  $I^2$ . Todo el análisis estadístico se realizó de acuerdo con los estándares metodológicos establecidos en la guía PRISMA actualizada.

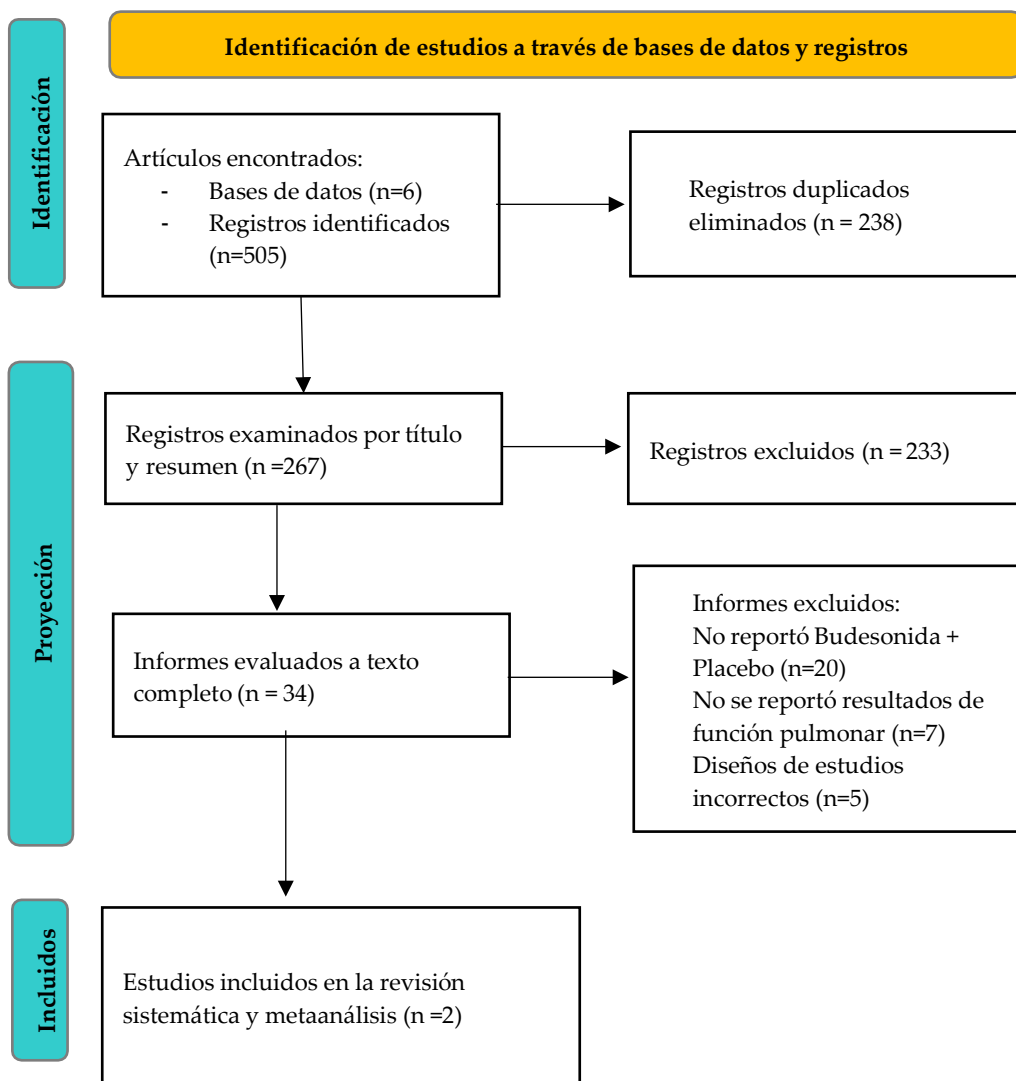
### **I.8. Aspectos éticos**

Dado que esta investigación es de carácter secundario, no fue necesario obtener el consentimiento informado, ya que se utilizaron datos de estudios previamente publicados sin la participación directa de pacientes. Además, declaramos no tener ningún conflicto de intereses. Se siguió estrictamente con los estándares metodológicos establecidos. Asimismo, revisamos los estudios incluidos, asegurándonos de que cumplieran con las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación en Salud en Seres Humanos, diseñadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## **II. RESULTADOS**

### **3.1 Selección de los estudios**

A través de la búsqueda sistemática de literatura se recuperaron un total de 505 registros, se excluyeron 238 duplicados (**Figura 1**). Los artículos excluidos por título y resumen fueron 233 y 34 artículos fueron evaluados a texto completo de las cuales dos ECAs que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la extracción de datos y la evaluación de la calidad (21,29).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de estudios.

### 3.2 Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se muestran en la **Tabla 1**. En la revisión sistemática, se analizaron dos estudios aleatorizados que investigaron la efectividad de la combinación de budesonida y montelukast sódico en comparación con la inhalación en aerosol de budesonida junto con placebo en poblaciones pediátricas con enfoque en el asma bronquial. Los dos ensayos clínicos incluidos abarcaron a un total de 55 niños en el grupo de intervención, quienes recibieron



budesonida más montelukast sódico, y a 55 niños en el grupo de control, quienes recibieron budesonida más placebo (21,29).

Los estudios fueron realizados en dos países China e Italia. En los estudios se identificaron resultados cuantitativos comunes: MEF25% (flujo espiratorio máximo al 25% de la capacidad vital forzada), FEV1/FVC (%) (relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC), expresada como porcentaje), FEV1(volumen espiratorio forzado en el primer segundo), FEV1% (porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo con respecto a la capacidad vital forzada (FEV1/FVC)), PEF (L/min) (flujo espiratorio máximo o pico espiratorio), MMEF (flujo espiratorio máximo medio) (**Tabla 2**) (21,29).

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Seguimiento / Severidad de la enfermedad	Participantes Intervención /control	Edad media en años	Sexo	Dosis Budesonida	Dosis montelukast sódico	Grupo de intervención /Grupo control	Conclusiones
Chu F, et al. (21)	2023	China	ECA	Tres meses / general	43/43	GI: 5.21 ± 0.51 GC: 5.26 ± 0.54	GI: 23 M +20 F GC: 24 M + 19 F	1 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	Budesonida + montelukast sódico/ Budesonida + placebo	Mejor efecto clínico y promoción pulmonar.
Miraglia M, et al. (29)	2007	Italia	ECA	Un mes / general	12/12	7 a 11 años	No especifica	200 µg dos veces al día	5 mg una vez al día	Budesonida + montelukast sódico/ Budesonida + formoterol	Mejora la eficacia clínica y función pulmonar.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; M: Masculino; F: Femenino; GI: Grupo de Intervención; GC: Grupo Control

**Tabla 2.** Datos de los estudios incluidos acorde a los grupos de intervención y control.

Autor	Año	Participantes	Intervención (budesonida + montelukast sódico) **							Control (budesonida + placebo) **						
			FENO	MEF25%	FEV1/FVC (%)	FEV1	FEV1%	PEF (L/min)	MMEF	FENO	MEF25%	FEV1/FVC (%)	FEV1	FEV1%	PEF (L/min)	MMEF
Chu F, et al. (21)	2023	43/43	NR	8.16 ± 0.76	69.35 ± 6.09	75.26 ± 6.95	NR	64.95 ± 6.54	5.26 ± 0.51	NR	7.04 ± 0.65	61.08 ± 5.34	68.35 ± 6.21	NR	59.63 ± 6.04	5.00 ± 0.57
Miraglia M, et al. (29)	2007	12/12	19 ± 3.8	NR	NR	95.6±10.5	NR	NR	NR	38.7 ± 4.3	NR	NR	77±7.5	NR	NR	NR

FENO: niveles de óxido nítrico exhalado, MEF25%: flujo espiratorio máximo al 25% de la capacidad vital forzada, FEV1/FVC (%): relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC), expresada como porcentaje, FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEV1%: porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo con respecto a la capacidad vital forzada (FEV1/FVC), PEF (L/ min): flujo espiratorio máximo o pico espiratorio, MMEF: flujo espiratorio máximo medio, y NR: No reportado. \*\* Los valores son medias y desviaciones estándar.

### 3.3 Riesgo de sesgo

En la evaluación del riesgo de sesgo de los dos estudios incluidos, se utilizaron 5 dimensiones empleadas por el programa RoB 2 de la colaboración Cochrane, se encontró que los dos estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo. Evaluar estos dominios ayuda a determinar la robustez y la validez interna de los ensayos clínicos y, por lo tanto, la confianza que se puede tener en sus resultados (21,29).

**Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo de los ECAs incluidos**

Estudio incluidos	D1	D2	D3	D4	D5	En general		Indicadores
Chu F, et al. (21)								Bajo riesgo
Miraglia M, et al. (29)								Algunas preocupaciones
								Riesgo alto

**D1:** Asignación aleatoria adecuada; **D2:** Ocultación de la asignación; **D3:** Cegamiento de los participantes y personal; **D4:** Cegamiento de los evaluadores de resultados; **D5:** Integridad de los datos

### 3.4 Análisis del sesgo de publicación

No se pudo evaluar el sesgo de publicación debido a la falta de estudios ECAs, siendo necesario un mínimo de 10 eventos para realizar una evaluación precisa.

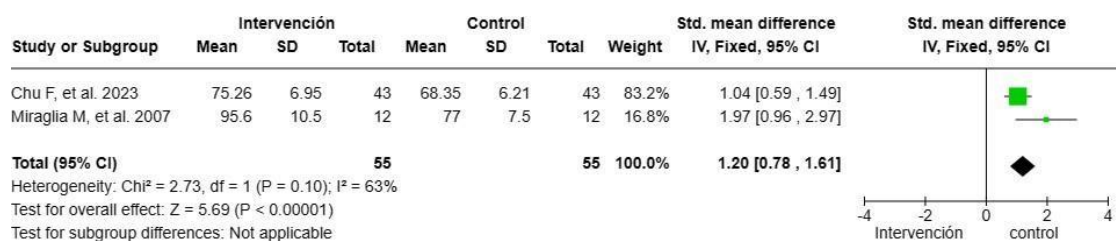
### 3.5 Desenlaces clínicos

Los ensayos clínicos analizados indicaron de manera descriptiva que la combinación de budesonida y montelukast sódico puede mejorar la eficacia clínica y la función pulmonar en comparación con el uso exclusivo de budesonida con placebo. No obstante, se requiere una evaluación más exhaustiva mediante estudios

adicionales y análisis rigurosos para respaldar estas observaciones de manera concluyente (21,29).

### 3.6 Desenlaces pulmonares

Los dos estudios que utilizaron el FEV1 como medida de resultado pulmonar revelaron, según el metaanálisis realizado, que los pacientes del grupo de intervención no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el FEV1 en comparación con el grupo de control. La disparidad entre los dos grupos resultó no significativa, con un tamaño de efecto de la diferencia de medias estandarizadas (SMD) de 1.20 (IC95%: 0.78~1.61, P = 0.10). Se observó una alta heterogeneidad entre los estudios (P<0.00001, I<sup>2</sup> = 63%) en el análisis conjunto (21,29).



**Figura 3.** Evaluación del FEV1 como indicador de resultado pulmonar

### 3.7 Resumen de evidencia

El análisis de la certeza de la evidencia en los dos ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) reveló una certeza muy baja para el desenlace evaluado. Este nivel de certeza se basó en una evaluación integral que consideró diversos factores, como el diseño del estudio, la calidad metodológica, la consistencia de los resultados, la precisión de los mismos y el riesgo de sesgo. Una certeza de evidencia muy baja indica que cualquier estimación del efecto es altamente incierta para interpretar los resultados. Además, se identificaron limitaciones relacionadas con la cantidad de

estudios evaluados y el número de participantes tanto en el grupo de intervención como en el de control, lo cual afecta la interpretación de los resultados y la confianza en los mismos (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Tabla Sof (resumen de los resultados)

<b>Efecto de la budesonida combinada con montelukast sódico sobre la eficacia clínica y función pulmonar en niños con asma bronquial</b>						
<b>Pacientes:</b> niños con asma bronquial						
<b>Enfoque:</b> Eficacia clínica y función pulmonar						
<b>Grupo de intervención:</b> Budesonida combinada con montelukast sódico						
<b>Grupo de control:</b> Budesonida combinada con placebo						
<b>Desenlaces</b>	<b>Efectos absolutos anticipados* (95% CI)</b>		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	<b>Intervención:</b> Budesonida + montelukast sódico	<b>Control:</b> Budesonida + placebo				
Eficacia clínica y función pulmonar: Riesgo relativo (FEV1)	55 (12 a 43)	55 (12 a 43)	<b>SMD:</b> <b>120</b> <b>(0.78 – 1.61)</b>	110 (2 ECAs)	⊕○○○ Muy bajo ■	Hay limitaciones en la cantidad de estudios
los pacientes del grupo de intervención no mostraron una mejora significativamente mayor en el FEV1 en comparación con el grupo de control. FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CI: Intervalo de confianza; SMD: Diferencia de Medias Estandarizadas						
■ Certeza muy baja: Evidenciamos una baja solidez y fiabilidad de los resultados presentados						

### III. DISCUSIÓN

La revisión sistemática actual reveló que existe incertidumbre acerca de la eficacia clínica y la mejora de la función pulmonar en niños con asma bronquial al utilizar la combinación de budesonida y montelukast sódico en comparación con el empleo de budesonida y placebo. El asma es una condición compleja que se caracteriza por la inflamación crónica de las vías respiratorias y está influenciada por diversos factores, como la genética, infecciones, desequilibrios hormonales, alergias alimentarias, condiciones ambientales y anomalías autoinmunes, entre otros (30–32). Esta inflamación conlleva a una disminución significativa en la función de las vías respiratorias (33). Además, las células inflamatorias liberan una gran cantidad de leucotrienos, que son mediadores inflamatorios, los cuales, junto con otros factores, pueden exacerbar la inflamación de las vías respiratorias en los pacientes asmáticos (30–32).

Los dos estudios que investigaron el uso combinado de budesonida y montelukast sódico como tratamiento proporcionaron evidencia de muy baja calidad, lo que limita la generalización de los resultados. Sin embargo, resultados independientes fueron reportados en China por Jin W, et al. en la cual se indica que el tratamiento clínico de los niños asmáticos, en combinación con el tratamiento de rutina, budesonida y el montelukast sódico pueden promover eficazmente la mejora de la función de las vías respiratorias, regular los niveles de linfocitos T, reducir la reacción inflamatoria y mejorar el efecto curativo clínico total (34).

Otro estudio propuesto por Guo S, et al. reportó que el montelukast sódico combinado con budesonida puede mejorar sustancialmente la función pulmonar en

niños con asma, aliviar sus síntomas de asma, y disminuir el nivel de IgE y el porcentaje de porcentaje de eosinófilos (35). Un protocolo de metaanálisis propuesto por Tang Q, et al. reportó que la terapia con montelukast sódico y budesonida es una forma eficiente de terapia para los pacientes con asma (36). Zhang Y, et al. en su estudio concluyó que el montelukast combinados con budesonida inhalada pueden acortar la duración del malestar de los niños asmáticos y ayudarles a restaurar la función pulmonar. Además, reduce el nivel de factores inflamatorios y aumenta la resistencia de los niños, lo que merece una mayor promoción y aplicación (37).

Un metaanálisis realizado con estudios chinos propuesto por Wei Y, et al. concluyó que la inhalación de montelukast sódico combinado con budesonida tiene un efecto significativo en niños con asma y no aumenta la incidencia de eventos adversos (38). Finalmente, Chen L y su equipo informó que el montelukast sódico combinado con la budesonida puede mejorar la función pulmonar de los niños con asma, reducir sus factores inflamatorios y mejorar el efecto curativo y el pronóstico (39). Estos hallazgos se explican por la relación positiva entre el empeoramiento del asma y una mayor expresión de factores inflamatorios. Por ende, mitigar las reacciones inflamatorias y remodelar las vías respiratorias son aspectos cruciales en el tratamiento clínico del asma. La combinación de budesonida y montelukast sódico puede disminuir la liberación de factores proinflamatorios, limitar la agregación y activación de dichos factores, así como inhibir la respuesta inflamatoria en las vías respiratorias, contribuyendo así al control efectivo del asma (39–41).

La significancia estadística del FEV1 como medida de resultado pulmonar no es concluyente debido a la escasa evidencia proporcionada por los estudios. Por lo tanto, no es posible generalizar que los pacientes del grupo de intervención no presentaron una mejora significativamente mayor en el FEV1 en comparación con el grupo de control. Sin embargo, un metaanálisis propuesto por Wei Y, et al. se encontró que la inhalación combinada de montelukast sódico y budesonida resultó en una mejora significativa del FEV1 en los pacientes del grupo de observación en comparación con el grupo control (monoterapia de budesonida) (38). Chu F, et al. demostraron que, en comparación con la budesonida + placebo, el efecto del tratamiento del régimen de budesonida + montelukast sódico para niños asmáticos es más completo, y los efectos de mejora de los síntomas clínicos, la función de las vías respiratorias y la función pulmonar de los niños son más significativos.

Los resultados del Grupo de intervención que recibieron budesonida y montelukast sódico sobre la base del tratamiento de budesonida y placebo, el FEV1 fue significativamente más alto en comparación con el grupo control (21). Las discrepancias entre nuestros resultados y las conclusiones y análisis de los estudios individuales se atribuyen a la baja calidad de la evidencia proporcionada por los estudios incluidos, así como al reducido tamaño de muestra en ambos grupos, tanto de intervención como de control.

Este estudio tiene las siguientes limitaciones: (1) la cantidad de ensayos clínicos es insuficiente y algunos estudios carecen de métodos de aleatorización claramente establecidos, además, no se hace mención del doble ciego. Esta falta de claridad



afecta la solidez de la evidencia de los resultados hasta cierto punto y podría introducir sesgo selectivo; (2) el tamaño de muestra de los estudios es reducido, lo que impide generalizar los hallazgos; (3) la dosis, el método de administración y la duración del tratamiento con los fármacos combinados en cada estudio no están completamente especificados; (4) se observa la presencia de estudios con un grupo de control de monoterapia centrado exclusivamente en la budesonida, lo cual excluye una cantidad considerable de artículos. (5) se evidenció la falta de datos cuantitativos de los indicadores pulmonares. (6) Los estudios presentaron muy baja evidencia en sus resultados.

A pesar de las limitaciones señaladas, el estudio proporciona un enfoque al campo del tratamiento del asma bronquial en niños por varias razones. Primero, al realizar una revisión sistemática y un metaanálisis, el estudio consolida y sintetiza datos de los ensayos clínicos, lo que permite obtener una visión general de la efectividad de la combinación de budesonida y montelukast. Esta síntesis es crucial para identificar patrones y efectos generales que podrían no ser evidentes en estudios individuales debido a su tamaño limitado o a su diseño metodológico.

Además, el estudio aporta información sobre la eficacia de la terapia combinada en comparación con la monoterapia, lo que puede ayudar a guiar las decisiones clínicas y fomentar la discusión sobre el uso óptimo de estos medicamentos en el tratamiento del asma. La revisión de los estudios disponibles también destaca áreas de incertidumbre y brechas en la investigación actual, lo que subraya la necesidad de estudios futuros con un diseño más riguroso y estandarizado. Este enfoque puede ayudar a fortalecer la base de evidencia y mejorar la comprensión de los beneficios

y riesgos asociados con la terapia combinada, promoviendo así una mejor toma de decisiones y estrategias de tratamiento en la práctica clínica.

Finalmente, es importante destacar que el estudio siguió las recomendaciones PRISMA y se llevó a cabo con una metodología rigurosa y esta revisión sistemática representa el primer intento de evaluar la eficacia clínica y la función pulmonar de la combinación de budesonida y montelukast sódico.

#### **IV. CONCLUSIONES**

Los efectos de la combinación de budesonida y montelukast sódico en comparación con la combinación de budesonida y placebo sobre la eficacia clínica y la función pulmonar en niños con asma bronquial son inciertos. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos para evaluar adecuadamente la evidencia disponible.

#### **V. RECOMENDACIONES**

Dado que la investigación actual ha revelado una incertidumbre en cuanto a la eficacia de esta combinación para mejorar la función pulmonar y la eficacia clínica en niños con asma bronquial, aún no podemos considerar esta combinación como una opción de tratamiento inicial para este grupo de pacientes.

Aunque los estudios individuales han demostrado mejoría con la combinación de budesonida y montelukast sódico, es crucial considerar el análisis de esta investigación, así como las características específicas de cada paciente, como la

gravedad del asma, la presencia de otras condiciones médicas y la respuesta previa al tratamiento.

Es esencial llevar a cabo más ensayos clínicos que investiguen la combinación de budesonida, montelukast sódico y placebo. Estos estudios deben incluir un seguimiento con evaluaciones periódicas de la función pulmonar, la frecuencia y la gravedad de los síntomas del asma, así como posibles efectos secundarios relacionados con los medicamentos. Además, se debe proporcionar una educación adecuada sobre el asma, el uso correcto de los medicamentos y la importancia de seguir el plan de tratamiento prescrito. Esto puede contribuir a mejorar los resultados del tratamiento y prevenir exacerbaciones.

## **VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Hoch HE, Houin PR, Stillwell PC. Asthma in Children: A Brief Review for Primary Care Providers. *Pediatr Ann.* 2019;48(3):e103-9. doi:10.3928/19382359-20190219-01
2. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):5-15. doi:10.1007/s00281-020-00785-1
3. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246. doi:10.3389/fped.2019.00246
4. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5 Suppl):S94-138. doi:10.1016/j.jaci.2007.09.043
5. Bisgaard H, Groth S, Madsen F. Bronchial hyperreactivity to leucotriene D4 and histamine in exogenous asthma. *Br Med J Clin Res Ed.* 1985;290(6480):1468-71. doi:10.1136/bmj.290.6480.1468
6. Wise J. Leucotriene receptor antagonists for asthma can save millions, says NICE. *BMJ.* 2016;355:i6835. doi:10.1136/bmj.i6835
7. Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical

- management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1430-41. doi:10.1016/j.jaci.2021.10.001
8. US EPA O. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma [Internet]. 2014. Available online: <https://www.epa.gov/asthma/expert-panel-report-3-guidelines-diagnosis-and-management-asthma> (accessed on 9 August 2023)
  9. Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the Primary Care Setting. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):435-52. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.004
  10. Gibson PG, McDonald VM, Granchelli A, Olin JT. Asthma and Comorbid Conditions—Pulmonary Comorbidity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):3868-75. doi:10.1016/j.jaip.2021.08.028
  11. Bush A. Management of asthma in children. *Minerva Pediatr* [Internet]. 2018;70(5). doi:10.23736/S0026-4946.18.05351-3
  12. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [citado 10 de agosto de 2023]. 2022. Available online: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (accessed on 10 August 2023)
  13. Bloom CI, Cabrera C, Arnetorp S, Coulton K, Nan C, van der Valk RJP, et al. Asthma-Related Health Outcomes Associated with Short-Acting  $\beta$ 2-Agonist Inhaler Use: An Observational UK Study as Part of the SABINA Global Program. *Adv Ther.* 2020;37(10):4190-208. doi:10.1007/s12325-020-01444-5
  14. Chipps BE, Albers FC, Reilly L, Johnsson E, Cappelletti C, Papi A. Efficacy and safety of as-needed albuterol/budesonide versus albuterol in adults and children aged  $\geq 4$  years with moderate-to-severe asthma: rationale and design of the randomised, double-blind, active-controlled MANDALA study. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e001077. doi:10.1136/bmjresp-2021-001077
  15. Reddel HK, O'Byrne PM, FitzGerald JM, Barnes PJ, Zheng J, Ivanov S, et al. Efficacy and Safety of As-Needed Budesonide-Formoterol in Adolescents with Mild Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(8):3069-3077.e6. doi:10.1016/j.jaip.2021.04.016
  16. Jiang P, Zhao L, Yao Z. Budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone for asthma in children: an effectiveness and safety analysis. *J Comp Eff Res.* 2021;10(17):1283-9. doi:10.2217/cer-2021-0142
  17. Dixon EG, King C, Lilley A, Sinha IP, Hawcutt DB. Deprescribing montelukast in children with asthma: a systematic review. *BMJ Open.* 2022;12(1):e053112. doi:10.1136/bmjopen-2021-053112
  18. Wermuth HR, Badri T, Takov V. Montelukast. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459301/>

19. Montelukast: BNF Code 0303020G0 | OpenPrescribing [Internet]. [citado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://openprescribing.net/chemical/0303020G0/>
20. Asthma | British Thoracic Society | Better lung health for all [Internet]. [citado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
21. Chu F, Liang L, Chen F. Effect of budesonide combined with montelukast sodium on pulmonary function parameters and immunoglobulin levels in children with bronchial asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2023;51(4):151-7. doi:10.15586/aei.v51i4.897
22. Yi F, Zhan C, Liu B, Li H, Zhou J, Tang J, et al. Effects of treatment with montelukast alone, budesonide/formoterol alone and a combination of both in cough variant asthma. *Respir Res*. 2022;23(1):279. doi:10.1186/s12931-022-02114-6
23. Kumar V, Ramesh P, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK. Montelukast vs. inhaled low-dose budesonide as monotherapy in the treatment of mild persistent asthma: a randomized double blind controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2007;53(5):325-30. doi:10.1093/tropej/fmm038
24. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiña M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax*. 2003;58(3):204-10. doi:10.1136/thorax.58.3.204
25. Philip Rothman J, Burcharth J, Pommergaard HC, Viereck S, Rosenberg J. Preoperative Risk Factors for Conversion of Laparoscopic Cholecystectomy to Open Surgery - A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Dig Surg*. 2016;33(5):414-23. doi:10.1159/000445505
26. Ambe PC, Köhler L. Is the Male Gender an Independent Risk Factor for Complication in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis? *Int Surg*. 2015;100(5):854-9. doi:10.9738/INTSURG-D-14-00151.1
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
28. Risk of bias tools - Current version of RoB 2 [Internet]. [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>
29. Miraglia del Giudice M, Piacentini GL, Capasso M, Capristo C, Maiello N, Boner AL, et al. Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide. *Respir Med*. 2007;101(8):1809-13. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.010
30. McCrossan P, Shields MD, McElnay JC. Medication Adherence in Children with Asthma. *Patient Prefer Adherence*. 2024;18:555-64. doi:10.2147/PPA.S445534

31. Sarikloglou E, Fouzas S, Paraskakis E. Prediction of Asthma Exacerbations in Children. *J Pers Med.* 2023;14(1):20. doi:10.3390/jpm14010020
32. Qiu YY, Tu LQ, Chen M. Prevalence of asthma and allergic rhinitis in children exposed to pets: a meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2024;281(4):1651-7. doi:10.1007/s00405-023-08351-9
33. Yang S, He X, Zhang R. Clinical efficacy of montelukast sodium combination therapy for cough variant asthma in children: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2024; doi:10.1002/ppul.26960
34. Jin W, Zhao Z, Zhou D. Effect of Montelukast sodium combined with Budesonide aerosol on airway function and T lymphocytes in asthmatic children. *Pak J Med Sci.* 2022;38(5):1265-70. doi:10.12669/pjms.38.5.5749
35. Guo S, Cao C. Effects of montelukast sodium combined with budesonide on pulmonary function, serum IgE levels, and EOS percentage in children with comorbid allergic rhinitis and asthma. *Am J Transl Res.* 2023;15(12):6823-31
36. Tang Q, Lei H, You J, Wang J, Cao J. Evaluation of efficiency and safety of combined montelukast sodium and budesonide in children with cough variant asthma: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(25):e26416. doi:10.1097/MD.00000000000026416
37. Zhang Y, Wang H. Efficacy of montelukast sodium chewable tablets combined with inhaled budesonide in treating pediatric asthma and its effect on inflammatory factors. *Pharm.* 2019;74(11):694-7. doi:10.1691/ph.2019.9582
38. Wei Y, Li DS, Liu JJ, Zhang J, Zhao HE. [Therapeutic effect and safety of montelukast sodium combined with budesonide in children with cough variant asthma: a Meta analysis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr.* 2016;18(11):1100-5. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.009
39. Chen L, Huang M, Xie N. The effect of montelukast sodium plus budesonide on the clinical efficacy, inflammation, and pulmonary function in children with cough variant asthma. *Am J Transl Res.* 2021;13(6):6807-16
40. Sun W, Liu HY. Montelukast and Budesonide for Childhood Cough Variant Asthma. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* 2019;29(4):345-8. doi:10.29271/jcpsp.2019.04.345
41. Uryashev MO, Ponomareva IV, Bhar M, Glotov SI. [The cough variant asthma]. *Ter Arkh.* 2020;92(3):98-101. doi:10.26442/00403660.2020.03.000404

## VII. ANEXOS

### La estrategia de búsqueda se elaboró en base de datos

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
PubMed	<p>#1: "Children" OR "Pediatric" OR "Pediatrics" OR "Child" OR "Adolescent"</p> <p>#2: Asthma OR Asthmas OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial"</p> <p>#3: Budesonide OR Rhinocort OR Horacort OR "Budesonide, (R)-Isomer" OR "Budesonide, (S)-Isomer" OR Pulmicort OR Tarpeyo</p> <p>#4: montelukast OR "1-(((1R)-1-(3-((E)-2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)-cyclopropaneacetic acid" OR "MK 0476" OR "MK-0476" OR "Singulair" OR "montelukast sodium" OR "sodium 1-(((1-(3-(2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropylacetate"</p>	97
Scopus	<p>#1: TITLE-ABS ( "Children" OR "Pediatric" OR "Pediatrics" OR "Child" OR "Adolescent" )</p> <p>#2: TITLE-ABS ( asthma OR asthmas OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial" )</p> <p>#3: TITLE-ABS ( budesonide OR rhinocort OR horacort OR "Budesonide, (R)-Isomer" OR "Budesonide, (S)-Isomer" OR pulmicort OR tarpeyo )</p> <p>#4: TITLE-ABS ( montelukast OR "1-(((1R)-1-(3-((E)-2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)-cyclopropaneacetic acid" OR "MK 0476" OR "MK-0476" OR "Singulair" OR "montelukast sodium" OR "sodium 1-(((1-(3-(2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropylacetate" )</p>	73
Ovid/Medline	<p>#1: ("Children" or "Pediatric" or "Pediatrics" or "Child" or "Adolescent").ab.ti.</p> <p>#2: (Asthma or Asthmas or "Bronchial Asthma" or "Asthma, Bronchial").ab.ti.</p> <p>#3: (Budesonide or Rhinocort or Horacort or "Budesonide, (R)-Isomer" or "Budesonide, (S)-Isomer" or Pulmicort or Tarpeyo).ab.ti.</p> <p>#4: (montelukast or "1-(((1R)-1-(3-((E)-2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)-cyclopropaneacetic acid" or "MK 0476" or "MK-0476" or "Singulair" or "montelukast sodium" or "sodium 1-(((1-(3-(2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropylacetate").ab.ti.</p>	30
Embase	<p>#1: "Children" OR "Pediatric" OR "Adolescent"</p> <p>#2: Asthma OR "Bronchial Asthma"</p> <p>#3: Budesonide</p> <p>#4: montelukast</p>	20
Web of Science	<p>#1: ALL=("Children" OR "Pediatric" OR "Pediatrics" OR "Child" OR "Adolescent")</p> <p>#2: ALL=(Asthma OR Asthmas OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial")</p>	195

	<p>#3: ALL=(Budesonide OR Rhinocort OR Horacort OR “Budesonide, (R)-Isomer” OR “Budesonide, (S)-Isomer” OR Pulmicort OR Tarpeyo)</p> <p>#4: ALL=(montelukast OR “1-(((1R)-1-(3-(E)-2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)-cyclopropaneacetic acid” OR “MK 0476” OR “MK-0476” OR “Singulair” OR “montelukast sodium” OR “sodium 1-(((1-(3-(2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropylacetate”)</p>	
Cochrane Central	<p>#1: ("Children" OR "Pediatric" OR "Adolescent"):ti,ab,kw</p> <p>#2: (Asthma OR “Bronchial Asthma”):ti,ab,kw</p> <p>#3: (Budesonide):ti,ab,kw</p> <p>#4: (montelukast):ti,ab,kw</p>	90
TOTAL	<p>PubMed (97) + Scopus (73) + Ovid/Medline (30) + Embase (20) + Web of Science (195) + Cochrane Central (90)</p>	505