

Estado del tratamiento del asma aguda en los niños: valoración crítica de las revisiones sistemáticas

Nicole Boluyt, MD, PhD^a, Johanna H. van der Lee, MD, PhD^a, Virginia A. Moyer, MD, MPH^b, Paul L.P. Brand, MD, PhD^c, y Martin Offringa, MD, PhD^a

OBJETIVO: Valorar los aspectos clínicos, metodológicos y de notificación de las revisiones sistemáticas del tratamiento del asma aguda en los niños.

MÉTODOS: Realizamos una revisión sistemática de las revisiones sistemáticas del tratamiento del asma aguda en los niños. Identificamos las revisiones elegibles mediante una búsqueda en la Cochrane Database of Systematic Reviews, la Database of Abstracts of Reviews of Effects, Medline y Embase hasta marzo de 2006. Se tomaron datos de temas clínicos, características metodológicas y resultados de las revisiones. La calidad metodológica fue evaluada mediante el Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ) y preguntas adicionales sobre la heterogeneidad. Se evaluaron distintas notificaciones sobre niños en revisiones de población mixta adulto-pediátrica. Se comparó la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas publicadas en revistas supervisadas por compañeros con la de las revisiones Cochrane.

RESULTADOS: Se incluyeron 23 revisiones sistemáticas, catorce publicadas en la Cochrane Library y nueve en revistas supervisadas por compañeros. Ocho revisiones sólo incluyeron niños, y 15 tenían una población mixta. La mayoría de las revisiones definieron a la población de estudio como afectada de "asma aguda" sin una definición más precisa, y se notificaron diecisésis resultados de salud distintos. La calidad global según OQAQ fue buena, las revisiones Cochrane mostraron mínimas debilidades y las revisiones en las revistas debilidades menores (puntuaciones medianas 7 frente a 5; $p < 0,001$). Los resultados de los niños se notificaron por separado en 8 de las 15 revisiones sobre poblaciones mixtas. La heterogeneidad clínica sólo se exploró en 2 de 23 re-

visiones, y los métodos utilizados para identificar y abordar la heterogeneidad fueron distintos.

CONCLUSIÓN: La calidad metodológica de las revisiones Cochrane y de revistas acerca del tratamiento del asma aguda en los niños parece buena, siendo más rigurosas las revisiones Cochrane. Aun así, la ausencia de unas definiciones claras de las poblaciones incluidas, los resultados de salud clínicamente importantes y la distinta notificación en los niños en las revisiones mixtas oscurecen su utilidad en la práctica clínica. Una importante amenaza para la validez de estas revisiones es la insuficiente identificación y el manejo de la heterogeneidad.

El asma aguda es una razón habitual para acudir a los servicios de urgencia (SU). Sólo en Estados Unidos, el asma aguda provoca casi 2 millones de visitas anuales al SU¹. Cerca del 10-20% de estos pacientes no necesita ingreso en el hospital, y otro 10-20% recidivará en las dos semanas siguientes^{2,3}. Estos resultados dependen del tratamiento prescrito en el SU y al alta, que suele consistir en agonistas beta-2 inhalados y corticoides sistémicos.

Nuestro objetivo fue desarrollar una agenda de investigación sobre el tratamiento del asma aguda en los niños. La agenda de investigación debería estar, en condiciones ideales, informada por todas las pruebas disponibles, las prioridades de los pediatras en la futura investigación y las preferencias de los pacientes. En este trabajo abordaremos el primer paso, es decir, las pruebas disponibles y resumidas en las revisiones sistemáticas.

Las revisiones sistemáticas han conseguido popularidad como manera de afrontar cantidades crecientes de información de investigación. Las revisiones sistemáticas valoran y sintetizan esta información para ayudar a salvar la distancia entre los estudios aislados y la práctica clínica. Además, guían a la futura investigación hacia las lagunas de la información identificadas en el proceso de revisión. Las revisiones sistemáticas pueden incluir un metaanálisis, es decir, la combinación estadística de los resultados de varios estudios independientes para conseguir una sola estimación del efecto de una intervención concreta de la asistencia sanitaria^{4,5}.

Si se realizan adecuadamente, las revisiones sistemáticas constituyen el máximo grado de prueba disponible

^aDepartment of Pediatric Clinical Epidemiology, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, Ámsterdam, Holanda; ^bAcademic General Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos; ^cPrincess Amalia Children's Clinic, Isala Klinieken, Zwolle, Holanda.

Correspondencia: Nicole Boluyt, MD, PhD, Emma Children's Hospital/Department of Pediatric Clinical Epidemiology, Room H3-145, Academic Medical Center, PO Box 22700, 1100 DD Ámsterdam, Holanda.

Correo electrónico: n.boluyt@amc.uva.nl

para los clínicos. Aun así, si los clínicos deben tener confianza en que los resultados de las revisiones sistemáticas pueden ser utilizados como guía de la práctica clínica y de la agenda de investigación, es necesario que sean de gran calidad. Por desgracia, la mayoría de las revisiones sistemáticas sobre las intervenciones de la asistencia sanitaria en los pacientes adultos publicadas en revistas controladas por compañeros han presentado deficiencias metodológicas que limitan su validez⁶⁻¹².

En el campo de la Pediatría es necesario abordar otros dos desafíos. En primer lugar, el número de ensayos y el de niños incluidos suele ser pequeño, lo que dificulta extraer conclusiones definitivas. En segundo lugar, muchas revisiones incluyen tanto a adultos como a niños (revisiones de poblaciones mixtas). Dadas las diferencias de respuesta a los tratamientos entre los adultos y los niños, agrupar los datos de poblaciones mixtas podría conducir a la incorporación de hallazgos no válidos en la práctica clínica pediátrica. Por otra parte, si se hace caso omiso de las revisiones mixtas, se puede pasar por alto una información importante¹³.

Realizamos una búsqueda exhaustiva de revisiones sistemáticas sobre temas del tratamiento del asma pediátrica aguda con los siguientes objetivos:

1. Ofrecer una revisión de las síntesis de pruebas actualmente disponibles sobre el tratamiento del asma aguda en los niños, examinando el contenido de sujetos, los aspectos clínicos, los aspectos metodológicos y los resultados de estas revisiones sistemáticas.

2. Valorar la calidad de estas revisiones sistemáticas, comparar la calidad metodológica de las revisiones Cochrane con las publicadas en las revistas controladas por compañeros, y valorar si los resultados de los niños se notifican por separado en las revisiones mixtas.

3. Identificar áreas para mejorar los métodos y la notificación de estas revisiones.

MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica y selección de estudios

Identificamos los estudios elegibles mediante la búsqueda en la Cochrane Database of Systematic Reviews, la Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (Cochrane Library; número 1, 2006), Medline y Embase hasta marzo de 2006, utilizando la expresión de búsqueda “asma”, con los límites “todos los niños: 0-18 años”. En Medline y Embase añadimos una estrategia exhaustiva de búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Además, se buscó en la National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) pautas de práctica basadas en pruebas y se consultaron las listas de bibliografía de las pautas en busca de revisiones sistemáticas. Los resúmenes de las revisiones posiblemente elegibles fueron evaluados de forma independiente por dos revisores para determinar su inclusión o no. La decisión final de inclusión en la revisión se tomó por acuerdo.

Criterios de inclusión

Para ser incluido, un informe tuvo que indicar explícitamente el empleo de una estrategia para localizar las pruebas y ser descrito como revisión sistemática o metaanálisis sobre el tratamiento del asma aguda en los niños, a quienes definimos como individuos ≤ 18 años de edad. También incluimos las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en las poblaciones mixtas.

Recogida de datos

Dos revisores tomaron de forma independiente los datos mediante un impreso diseñado específicamente para este estudio y

puesto a prueba en cinco revisiones sistemáticas no incluidas en esta muestra. Se tomaron datos de las características generales de las revisiones (año de publicación, origen, fuente de financiación); temas clínicos (población, definición de asma aguda, intervención y resultados revisados); características metodológicas (diseño, calidad metodológica y financiación de los ensayos incluidos, estudio de la heterogeneidad, actualización), y los resultados. Las diferencias se resolvieron mediante acuerdo.

La calidad metodológica fue evaluada con el Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ), el único instrumento validado disponible para la valoración crítica de los artículos de la revisión^{14,15}. La lista de OQAQ aborda 5 aspectos de la calidad científica de una revisión sistemática (estrategia de búsqueda, selección, valoración de la calidad, agrupamiento y resultados) y valora la calidad científica global de la revisión en una escala de 7 puntos, en la que 1 y 2 significan grandes debilidades, 3 y 4 debilidades mayores, 5 y 6 debilidades menores y 7 debilidades mínimas. Añadimos puntos que no estuvieron totalmente cubiertos por el OQAQ sobre la presencia de heterogeneidad: 1) ¿se identificó la presencia o ausencia de heterogeneidad?, 2) ¿se exploró la heterogeneidad clínica?, 3) ¿se planearon *a priori* los análisis de subgrupo por edad, gravedad del asma, o ambas circunstancias?, 4) de existir, ¿se exploraron las razones de heterogeneidad clínica?, 5) de existir, ¿se tuvo adecuadamente en cuenta la heterogeneidad mediante el empleo de técnicas alternativas de agrupamiento de los datos o la absención del agrupamiento?

Análisis

El análisis principal de los datos fue descriptivo. Para comprobar la diferencia de las puntuaciones totales de OQAQ entre las revisiones sistemáticas Cochrane y de las revistas se realizó un *test* de Mann-Whitney porque los datos no tuvieron una distribución normal.

RESULTADOS

Búsqueda y características generales

Veintitrés citas cumplieron nuestros criterios de inclusión¹⁶⁻³⁸, la primera publicada en 1992³³. Catorce fueron revisiones Cochrane^{18,19,21,23,24,26,28,29,31,34-39} y 9 fueron publicadas en revistas controladas por compañeros^{16,17,20,22,25,27,29,32,33} (“revisiones de revista”).

Pacientes, intervenciones y resultados

La tabla 1 muestra las características clínicas y los principales resultados de las revisiones, por intervención.

Ocho revisiones sólo incluyeron a niños, y 15 fueron revisiones de población mixta. En todas las revisiones, la población de estudio fue definida como afectada por “asma aguda”. Cuatro revisiones (17%) describieron la definición de asma aguda y de gravedad; se basó en un índice clínico¹⁹, una combinación de un índice clínico y un VEF₁³⁰ o en el VEF₁ o el FME^{18,32}. Diecinueve revisiones (83%) no dieron una definición de asma agudo o los criterios de inclusión de los pacientes elegibles.

Se informaron 16 resultados distintos; 22 revisiones informaron de las pruebas de la función pulmonar; 18 de la tasa de hospitalización; 10 de síntomas de asma; 7 de la duración de la hospitalización; 5 de las constantes vitales; 4 de la duración del tratamiento en el SU; 4 de la recidiva a cuidados adicionales; 4 del empleo de agonistas β_2 ; 4 de la frecuencia cardíaca; 4 de la ventilación mecánica; 3 de los costes; 2 del empleo de corticoides; 2 de la calidad de vida; 2 del ingreso en UCI, y 1 de los valores de la gasometría arterial.

TABLA 1. Características clínicas de las revisiones sistemáticas incluidas en el manejo del asma aguda, por intervención

Autor (año de actualización)	Población (edad)	Características clínicas	Intervención	Comparación	Variables ^a	Resultados (IC 95%)	Puntuación OQAQ (0-7)
Agonistas β_2 Travers et al ³⁸ (Cochrane 2001)	Adultos y niños (0,6-18 años)	Asma aguda grave que lleva al SU	Agonistas β_2 iv, selectivos o no	Agonistas β_2 inhalados, otros broncodilatadores iv (metilxantinas)	E, F, L, M	E: VFME: WMD -24,7 l/min (2,9, -52,3) (mixto) F: efectos secundarios autonómicos: OR 2,2 (0,9, 5,7) (mixto) L: 4,5 latidos/min (-4,9, 14,0)	6
Camargo et al ¹⁹ (Cochrane 2003)	Adultos y niños (2-18 años)	Niños que acuden a SU con exacerbación moderada-grave del asma (puntuación clínica ≥ 8)	Inhalación continua de agonistas β_2 (o nebulización ≥ 4 por h)	Agonistas β_2 inhalados intermitentes	Primaria: E Secundaria: A, C, F, P	A: NNT 10 (6, 34) (mixto) A: RR 0,68 (0,5, 0,9) (mixto) E: % VEF ₁ teórico: WMD 0,28 (0,03, 0,5) (mixto) F: WMD 0,2 (0,03, 1,6) F: temblor: RR 0,81 (0,5, 1,3)	7
Combinación de agonistas β_2 y anticolinérgicos Osmond y Klassen ²⁹ (1995)	Sólo niños (1-17 años)	Crisis aguda, no provocada, de asma	Bromuro de ipratropio inhalado y agonista β_2	Placebo y un agonista β_2	A, B, E, K	E % VEF ₁ teórico: WMD 12,5% (6,6, 18,4)	5
Plotnick y Ducharme ³⁰ (Cochrane 2000)	Sólo niños (13 meses-17 años)	Exacerbación aguda no provocada del asma que lleva al SU: leve, índice clínico 1-3; moderada, VEF ₁ 50-70% o índice clínico 4-6; grave, VEF ₁ < 50% o índice clínico 7-9	Dosis repetidas de anticolinérgicos y agonistas β_2 de acción corta nebulizados o inhalados	Sólo agonistas β_2 de acción corta	Primario: A Secundario: E, F, G	A: NNT 12 (8, 32) A: NNT 7 (5, 20) asma aguda grave E: % VEF ₁ teórico: WMD 9,68% (5,7, 13,7)	7
Aaron ¹⁶ (2001)	Adultos y niños (2-18 años)	Obstrucción aguda al flujo de aire en el asma pediátrica	Ipratropio + agonista β_2	Agonista β_2	A, C, E	A: NNT 6,6 (3,7, 29,4)	2
Rodrigo y Castro-Rodríguez ³² (2005)	Adultos y niños (18 meses-17 años)	Exacerbación aguda del asma: moderada, VEF ₁ o FME 50-70%; grave, VEF ₁ o FME < 50%	Agonista β_2 inhalado y anticolinérgicos (> 2 dosis)	Agonista β_2 inhalado	A, E	A: NNT 13 (9, 28) A: NNT 7 (4, 16) asma grave aguda A: RR 0,73 (0,63, 0,85) E: cambio de VEF ₁ : WMD 16,3% (8,2, 24,5)	7
Aparatos de inhalación							
Amirav y Newhouse ¹⁷ (1997)	Sólo niños (0,5-18 años)	Niños con asma aguda	Inhaladores de dosis fija	Nebulizadores de volumen inteligente o sin comparación	A, E, O, P	Sin estimación de efecto agrupado	2
Cates et al ²¹ (Cochrane 2006)	Adultos y niños (> 2 años)	Niños con asma aguda. Acuden a urgencias en la comunidad o el hospital, o niños ya ingresados en el hospital	Cualquier agonista β administrado con IDM con cualquier cámara de soporte	Cualquier nebulizador	Primario: A, B Secundario: C, E, L	A: RR 0,65 (0,4, 1,06) C: WMD -0,47 h (-0,58, -0,37) L: WMD -7,59% (-9,94%, -5,24%)	7
Castro-Rodríguez y Rodrigo ²⁰ (2004)	Sólo niños < 5 años	Niños con exacerbación aguda de sibilancias o asma	Cualquier agonista β administrado con IDM con cualquier cámara de soporte	Cualquier nebulizador	A	A: NNT 10 (6, 26) A: OR 0,42 (0,24, 0,72)	7
Corticoides Rowe et al ³³ (1992)	Adultos y niños (2 años-no especificado)	Exacerbaciones moderadas o graves	Glucocorticoideos (iv, im, oral)	No indicado	A, D, E, I, J	A: NNT 6-116 A: OR 0,07-0,42 D: OR 0,15 (0,04, 0,44) tras 7-10 días (mixto) E: ES -0,073 DE (-0,39, 0,25) 1 DE = 18% VEF ₁ teórico oral (mixto)	6

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 1. Características clínicas de las revisiones sistemáticas incluidas en el manejo del asma aguda, por intervención (continuación)

Autor (año de actualización)	Población (edad)	Características clínicas	Intervención	Comparación	Variables ^a	Resultados (IC 95%)	Puntuación OQAQ (0-7)
Edmonds et al ²³ (Cochrane 2003)	Adultos y niños (≥ 2 años)	Pacientes dados de alta del SU tras valoración y tratamiento de asma agudo	CI	Corticoides orales	A, D, E, F, H, I, J	OR 1,0 (0,66, 1,52) tras 7-10 días (mixto) E: VFME absoluto: 11,0 l/min (-1, 23) J: SMD -0,1 (-0,4, 0,1) A: NNT 16 (7, 125) (mixto) D: NNT 13 (7, 91) (7-10 días) (mixto) D: OR 0,35 (0,17, 0,73) (mixto) F: OR 0,94 (0,42, 2,13) H: WMD -3,3 activaciones/día (-5,5, -1,0) A: NNT 8 (5, 21) (mixto) A: OR 0,40 (0,17, 0,94) A: OR 0,24 (0,11, 0,53) corticoides orales A: OR 0,68 (0,39, 1,21) corticoides iv (mixto)	7
Rowe et al ³⁶ (Cochrane 2001)	Adultos y niños (edad no indicada)	Pacientes que acuden al SU (y dados de alta del SU) con exacerbación aguda del asma	Corticoides (iv, im, oral)	Placebo	Primario: D Secundario: A, E, F, H, I	D: OR 0,94 (0,42, 2,13) H: WMD -3,3 activaciones/día (-5,5, -1,0) A: NNT 16 (7, 125) (mixto) D: NNT 13 (7, 91) (7-10 días) (mixto) D: OR 0,35 (0,17, 0,73) (mixto) F: OR 0,94 (0,42, 2,13) H: WMD -3,3 activaciones/día (-5,5, -1,0) A: NNT 8 (5, 21) (mixto) A: OR 0,40 (0,17, 0,94) A: OR 0,24 (0,11, 0,53) corticoides orales A: OR 0,68 (0,39, 1,21) corticoides iv (mixto)	7
Rowe et al ³⁵ (Cochrane 2002)	Adultos y niños (≥ 1 año)	Pacientes con asma aguda que acuden a un SU	Corticoides (iv, im, oral) tempranos (< 1 h) en el tratamiento en el SU	Placebo	Primario: A Secundario: E, F	A: NNT 8 (5, 21) (mixto) A: OR 0,40 (0,17, 0,94) A: OR 0,24 (0,11, 0,53) corticoides orales A: OR 0,68 (0,39, 1,21) corticoides iv (mixto) B: WMD -8,75 h (-19,23, 1,74) C: NNT 3 (2, 8) alta al cabo de 4 h C: OR 7,00 (2,98, 16,45) D: NNT 3 (2, 7) D: OR 0,19 (0,07, 0,55) E % VFME teórico: WMD 7,21 (-7,01, 21,25)	7
Smith et al ³⁷ (Cochrane 2003)	Sólo niños (1-18 años)	Asma grave aguda. Sólo pacientes tratados en un SU y que necesitan ingreso en el hospital	Corticoides (iv, im, oral)	Placebo o corticoides inhalados	B, C, D, E, F, I	B: WMD -8,75 h (-19,23, 1,74) C: NNT 3 (2, 8) alta al cabo de 4 h C: OR 7,00 (2,98, 16,45) D: NNT 3 (2, 7) D: OR 0,19 (0,07, 0,55) E % VFME teórico: WMD 7,21 (-7,01, 21,25)	7
Edmonds et al ²⁴ (Cochrane 2003)	Adultos y niños (> 2 años)	Tratamiento en SU por asma aguda	CI (+ corticoides sistémicos)	Placebo o corticoides sistémicos	A, E, F, I, K	A: OR 0,14 (0,03, 0,60) placebo A: OR 0,89 (0,2, 4,5) corticoides sistémicos	7
Hollox Ho et al ²⁷ (2003)	Adultos y niños (16 meses-18 años)	Asma aguda que precisa tratamiento hospitalario	Cualquier mezcla de helio y oxígeno	No indicado	B, E, I, O	E % VFME teórico: WMD 3% (-2, 8) (mixto) ^b	4
	Adultos y niños (5-18 años)	Exacerbación del asma que acude a SU o equivalente	Helios inhalado/oxígeno	Oxígeno o aire	Primario: E Secundario: A, F, I, L, O	E: SMD 0,13 (-0,09, 0,34) (mixto) L: SMD 7,67 (0,79, 14,55) (mixto)	7
Sulfato de magnesio Rowe et al ³⁸ (Cochrane 2000)	Adultos y niños (edad no indicada)	Pacientes que acuden a un SU para tratamiento de asma aguda	Sulfato de magnesio intravenoso	Placebo	Primario: A Secundario: E, F, K, L	A: OR 0,31 (0,09, 1,02) (mixto) OR 0,10 (0,04, 0,27) asma aguda grave (mixto) A: OR 1,36 (0,72, 2,55) asma leve a moderada (mixto) E % VEF teórico: WMD 9,8% (3,8, 15,8) (mixto) L: WMD 5,6 latidos/min (-1,5, 12,7) (mixto)	7
	Adultos y niños (2-18 años)	Asma aguda grave definida como VEF ₁ o FME < 50%	Sulfato de magnesio inhalado más agonista β_2 o Sulfato de magnesio inhalado	Agonista β_2	A, E, F, K	A: RR 2,00 (0,19, 20,93) E: SMD 0,27 (-0,12, 0,66) (mixto) E: SMD 0,55 (0,12, 0,98) grave (mixto) F: RD 0,00 (-0,03, 0,03) (mixto) A: RR 0,50 (0,04, 6,12) (mixto)	7

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 1. Características clínicas de las revisiones sistemáticas incluidas en el manejo del asma aguda, por intervención (continuación)

Autor (año de actualización)	Población (edad)	Características clínicas	Intervención	Comparación	Variables ^a	Resultados (IC 95%)	Puntuación OQAQ (0-7)
Cheuk et al ²² (2005)	Sólo niños < 18 años	Crisis asmáticas agudas moderadas o graves, respuesta inadecuada al tratamiento de primera línea	Sulfato de magnesio intravenoso	Placebo	A, E, I, N	A: NNT 4 (3,8) E: VFME: 8,58% (0,94, 16,22) I: 1,33 (0,31, 2,36)	5
Otras intervenciones Goodman et al ²⁵ (1996)	Sólo niños < 18 años	Niños hospitalizados con asma aguda	Teofilina o aminofilina	Solución salina o dextrosa iv, albuterol iv Placebo	B, E, H, I, O Primario: A, B Secundario: E, K, P	B: WMD -0,31 días (-0,3, 0,05) E: ES 1,6 DE (-2,6, 5,9) WMD -0,10 (-0,53, 0,33)	4
Graham et al ²⁶ (Cochrane 2005)	Adultos y niños (edad no indicada)	Pacientes que acuden a SU con asma aguda	Antibióticos (orales o intravenosos)			E % VEF ₁ teórico: WMD 9,8 (-3,58, 3,18) a las 24 h	6
Mitra et al ²⁸ (Cochrane 2005)	Sólo niños (2-17 años)	Asma aguda grave o estado asmático que acude a servicios de urgencia o salas de hospital	Aminofilina iv (además de maximizar los broncodilatadores y corticoides inhalados)	Placebo	Primario: E Secundario: B, E, F, H, I, B	E % VEF ₁ teórico: WMD 8,37% (0,82, 15,92) a las 6-8 h B: WMD -2,1 h (-9,45, 5,25) F: vomitos: RR 3,59 (2,15, 6,33)	7

A: tasa de hospitalización; B: duración de la hospitalización; C: tiempo de tratamiento en el servicio de urgencias; Cl: corticoides inhalados; D: recidiva a la asistencia tradicional; E: testis de la función pulmonar; F: efectos adversos; G: empleo de corticoides; H: empleo de agonista β_2 ; I: sínomas de asma; IC: intervalo de confianza; IP: inhalador de dosis fija; iv: intramuscular; iv: intramuscular; M: valores de la gasonerfa arterial; N: ingreso en UCI; NNT: número de tratamientos necesarios; O: ventilación mecánica; OQAQ: Overview Quality Assessment Questionnaire; OR: razón de posibilidades; P: costes; RR: riesgo relativo; SMD: diferencia media normalizada; SU: servicio de urgencias; VEF₁: volumen espiratorio forzado en 1 s; VFME: velocidad del flujo máximo espiratorio; WMD: diferencia media estandarizada. ^aResultados informados en la sección de la revisión Métodos. ^bIC: 92.

Características metodológicas

La tabla 2 resume los componentes de la puntuación del OQAQ y algunos puntos de la calidad metodológica de las revisiones publicadas en la Cochrane Library y en otras revistas. En el suplemento electrónico se ofrecen más detalles.

OQAQ

La mediana de la puntuación de OQAQ fue de 7 (límites 2-7), lo que indica mínimas debilidades. Las revisiones Cochrane tuvieron una mediana de puntuación de 7 (límites 6-7), lo que indica mínimas debilidades, y las revisiones de revista de 5 (límites 2-7), lo que indica debilidades menores ($p < 0,001$). Siete de las 9 revisiones de revista mostraron unas debilidades menores o mínimas; dos tuvieron grandes debilidades.

Heterogeneidad

El suplemento electrónico ofrece detalles de la revisión. La presencia o ausencia de heterogeneidad fue mencionada en 20 revisiones, pero sólo 2 indicaron en sus métodos el intento de explorar la heterogeneidad *clínica* entre los estudios. De las 20 revisiones que consideraron la heterogeneidad, 13 tenían análisis de subgrupo o de especialidad especificados previamente. Ocho de 15 revisiones mixtas especificaron previamente un análisis de subgrupo por edad y 5 no. Sin embargo, 6 de las 10 revisiones que planearon un análisis de subgrupo por edad en realidad no informaron a los niños por separado, bien porque no se encontró heterogeneidad, bien porque el número de estudios en los niños fue considerado insuficiente. Se había especificado previamente un análisis de subgrupo basado en la gravedad del asma en 11 de 23 revisiones. La mayoría de las revisiones explicaron la heterogeneidad bien por la sensibilidad o los análisis de subgrupo ($n = 5$), bien por el empleo del más conservador modelo de efectos aleatorios ($n = 8$) o bien por la abstención del agrupamiento ($n = 3$).

Financiación

Ninguna de las revisiones sistemáticas ofreció información acerca de las fuentes de financiación de los estudios individuales que incluyó. Siete de las 14 revisiones Cochrane no indicaron un posible conflicto de intereses; las otras 7 indicaron que los autores habían recibido becas de la industria. Ocho de las 9 revisiones de revistas no ofrecieron información acerca de un posible conflicto de intereses.

Actualización

Seis de las 14 revisiones Cochrane tenían una antigüedad superior a tres años (límites 3-6 años). Las fechas de publicación de las revisiones de revistas oscilaron entre 1992 y 2005, y 5 de las 9 habían sido publicadas más de tres años antes de nuestra investigación.

ANÁLISIS (DISCUSIÓN)

Nuestra valoración del volumen existente y la calidad de las revisiones sistemáticas del tratamiento del asma

TABLA 2. Puntuaciones de los componentes del Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ) y otras consideraciones metodológicas de las revisiones Cochrane y de las revistas

Factor metodológico	Todos	Revisiones Cochrane	Revistas controladas por compañeros
Puntuaciones de los componentes de OQAQ			
Informe de los métodos de investigación utilizados para encontrar las pruebas	22/23	14/14	8/9
Búsqueda de pruebas razonablemente exhaustiva	18/23	14/14	4/9
Informe de los criterios utilizados para decidir qué estudios incluir	21/23	14/14	7/9
Evitación del sesgo en la selección de estudios	19/23	13/14	6/9
Informe de los criterios utilizados para valorar la validez de los estudios incluidos	20/23	14/14	6/9
Evaluación adecuada de la validez de todos los estudios mencionados en el texto	17/23	14/14	3/9
Informe de los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios relevantes	20/23	14/14	6/9
Combinación adecuada de los hallazgos de los estudios relevantes	18/23	14/14	4/9
Apoyo de los datos o el análisis a las conclusiones del autor	21/23	14/14	7/9
Calidad global (mediana de la puntuación)	7	7	5 ^a
Otras consideraciones metodológicas			
Inclusión sólo de niños	8/23	3/14	5/9
Informe por separado de los niños en las revisiones mixtas	8/15	5/11	3/4
Ausencia de posibles conflictos de intereses	9/23	8/14 ^b	1/9 ^c
Actualización ^d	12/23	8/14	4/9

Los valores son el número de respuestas afirmativas/número de revisiones.

^aTest de Mann-Whitney: valor de p (bilateral) < 0,001; ^b: 6 dijeron que los autores recibieron becas de la industria, pero el desarrollo de la revisión no estuvo patrocinado por la industria; ^c: 8 no informaron de un posible conflicto de intereses; ^d: actualizado < 3 años antes o publicado < 3 años antes.

aguda en los niños que acuden al SU ofrece útiles puntos de vista con respecto a la actual base científica para la toma de decisiones clínicas y la agenda de investigación. A continuación analizaremos nuestros hallazgos sobre las características clínicas y metodológicas de las revisiones, y ofreceremos recomendaciones para futuros ensayos y revisiones sistemáticas en este campo.

Características clínicas de las revisiones sistemáticas incluidas

La mayoría (83%) de las revisiones no indican una clara definición del asma aguda, sino que aceptaron la definición utilizada por los estudios primarios incluidos. Esto comporta dos posibles problemas. Como los tratamientos pueden tener distintos tamaños del efecto en los pacientes con diferente presentación clínica o gravedad del asma aguda, el agrupamiento de estos estudios heterogéneos resulta en un tamaño del efecto global no válido³⁹. El segundo problema es que, sin indicar específicamente las características de la población, los médicos no podrán evaluar la validez externa, es decir, hasta qué punto son aplicables los resultados a su propia población de niños con asma aguda.

Se notifican muchos resultados distintos de salud. El informe de las pruebas de la función pulmonar en los ensayos individuales fue heterogéneo (p. ej., % del valor teórico o % del cambio respecto al valor inicial), lo que limita las posibilidades de agrupamiento. Además, se debe tener en cuenta el informe selectivo de los resultados del ensayo^{40,41}. La razón más habitual de la falta de publicación de determinados resultados es la falta de significación estadística. Como el informe selectivo es generalizado y puede cambiar las conclusiones de las revisiones sistemáticas, debería ser investigado de forma rutinaria en las futuras revisiones sistemáticas⁴¹.

Características metodológicas de las revisiones sistemáticas incluidas

Los índices OQAQ de las revisiones sistemáticas publicadas en las revistas controladas por compañeros su-

peraron a los notificados en otros estudios⁶⁻¹² (sobre adultos). Una evaluación de 50 revisiones sistemáticas sobre el tratamiento del asma en los adultos, publicada antes de 1999, demostró que el 80% de las revisiones publicadas en las revistas controladas por compañeros tuvo debilidades importantes, comparado con el 23% de nuestra muestra¹¹. Probablemente, la publicación de QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analysis) en 1999 produjo una mayor calidad de las revisiones sistemáticas de las revistas controladas por compañeros después de 1999.

El sesgo de publicación se produce en las revisiones sistemáticas porque los estudios más pequeños o negativos tienen menos probabilidades de ser publicados y conduce a la sobrevaloración del efecto del tratamiento⁴². Por esta razón se debe realizar una búsqueda exhaustiva, incluyendo la investigación publicada y la no publicada (punto 2 del OQAQ [tabla 2]). Todas las revisiones Cochrane de nuestra muestra buscaron en las tres principales bases de datos electrónicas (Medline, Embase y The Cochrane Library), pero la mayoría (56%) de las revisiones de revista sólo buscaron en Medline. Todas las revisiones Cochrane y el 33% de las revisiones de las revistas indicaron un método para identificar los estudios no publicados. La única manera satisfactoria para abordar el sesgo de publicación y mejorar la calidad de la realización, el análisis y la notificación de los estudios, los metaanálisis y las revisiones sistemáticas es mediante un registro prospectivo de los ensayos³⁹. Por desgracia, estos registros de ensayos todavía son voluntarios.

La confianza en los resultados generados por las revisiones sistemáticas depende, en gran medida, de la calidad de los estudios primarios incluidos. Se ha demostrado que la inclusión de estudios de escasa calidad en las revisiones sistemáticas exagera la eficacia del tratamiento en un 30-50%⁴³. Los dos puntos más importantes que pueden conducir a la sobrevaloración del efecto del tratamiento son la falta de ocultación de la asignación y la carencia de ocultación a los evaluadores del resultado^{43,44}. Casi todas las revisiones (91%) incluyeron ensayos aleatorizados controlados, pero el 33% incluyó tam-

bién ensayos controlados casi aleatorizados que, por definición, carecen de ocultación de la asignación. Todas las revisiones Cochrane y el 33% de las de las revistas evaluaron la ocultación de la asignación y la ocultación en los estudios individuales (punto 6 del OQAQ).

Heterogeneidad

El agrupamiento estadístico de los resultados del estudio puede provocar graves errores en la estimación del tamaño del efecto, especialmente cuando se combinan resultados heterogéneos de estudios individuales^{39,45}. Se puede distinguir varios tipos de heterogeneidad; la variabilidad de los participantes, las intervenciones y los resultados en los estudios se califican de *heterogeneidad clínica*, y la variabilidad del diseño y la calidad del ensayo, de *heterogeneidad metodológica*. El agrupamiento de los datos de los estudios primarios heterogéneos puede conducir a la *heterogeneidad estadística*, que es la variabilidad de las estimaciones del tamaño del efecto en los estudios individuales³⁹. Sólo se debe considerar el metaanálisis cuando un grupo de ensayos es suficientemente homogéneo respecto a los participantes, las intervenciones, los resultados de salud y la metodología.

La mayoría de las revisiones de nuestro estudio (87%) intentó identificar la presencia de heterogeneidad, pero sólo dos revisiones consideraron la heterogeneidad clínica. Los *tests* estadísticos para detectar la heterogeneidad utilizados por 17 de las 20 revisiones que consideraron la heterogeneidad tuvieron una potencia limitada al incluir un pequeño número de estudios, lo que suele suceder en las revisiones sistemáticas pediátricas⁴⁵. Así pues, probablemente se infravalora la presencia de heterogeneidad. La medición desarrollada más recientemente, I^2 , se utiliza para valorar el impacto de la heterogeneidad en un metaanálisis, sea cual sea el número de estudios⁴⁶. Tres de las revisiones más recientes utilizaron esta medición^{20,28,32}. La mayoría (87%) de las revisiones agrupó los resultados de estudios individuales, pese a la posible heterogeneidad de la población de estudio por la falta de definiciones claras del asma aguda. Los análisis adicionales de subgrupo, como los de la gravedad del asma y la edad (en las revisiones mixtas), deben ser especificados a priori⁴⁵. Sólo la mitad de las revisiones especificó previamente subgrupos según estas características. La presentación y la etiología de las exacerbaciones del asma aguda difieren entre los distintos grupos de edad en los niños. Ninguna de las revisiones presentó análisis de subgrupo de los distintos grupos de edad en los niños. Así, pese a la buena puntuación global en el OQAQ, creemos que, en la actualidad, la principal amenaza a la validez de las revisiones sistemáticas pediátricas (tanto en las revisiones Cochrane como en las de revistas) es cómo afrontan la heterogeneidad clínica y estadística.

Financiación de los ensayos primarios y de las revisiones

Los ensayos publicados patrocinados por la industria han mostrado unos exagerados efectos del tratamiento y llegan a una conclusión positiva a favor del fármaco del patrocinador con una frecuencia cinco veces mayor que

los ensayos no patrocinados con ánimo de lucro⁴⁷. Ninguna de las revisiones sistemáticas de este campo indicó la fuente de financiación de los estudios individuales. Como los estudios individuales, se ha demostrado que las revisiones realizadas con patrocinio de la industria corren mayor riesgo de producir resultados favorables^{48,49}. En esta serie, las revisiones Cochrane abordaron el posible conflicto de intereses. Por el contrario, el 88% de las revisiones de revistas no dieron información acerca de un posible conflicto de intereses.

Actualización de las revisiones

Las revisiones deben actualizarse regularmente porque los nuevos ensayos pueden cambiar la conclusión de una revisión sistemática. Se supone que las revisiones Cochrane se actualizan cada dos años³⁹. De las revisiones Cochrane identificadas, el 43% no había sido actualizado durante 3 años. La razón pudo ser que no se habían publicado nuevos estudios. Sin embargo, se debería informar de ello al lector en una revisión de actualización bienal. Las revisiones de revistas en soporte impreso no pueden ser actualizadas y deben ser valoradas críticamente acerca de su frescura; el 56% había sido publicado más de 3 años antes (a contar desde julio de 2006).

Poblaciones mixtas

Sólo 8 de las 15 revisiones que incluyeron a adultos y niños notificaron los resultados de los niños por separado. Las razones aducidas fueron la insuficiencia de datos en los niños o “no encontrar heterogeneidad”. Como señalamos anteriormente, en la mayoría de los casos, el número de estudios incluidos fue pequeño, por lo que la potencia del *test* estadístico tradicional para detectar la heterogeneidad es escasa.

Las revisiones mixtas limitan la generalizabilidad de los resultados del estudio: los pediatras pueden no sentirse cómodos por confiar en resultados mixtos. Un estudio reciente que investigó las diferencias del tamaño del efecto entre los adultos y los niños de revisiones sistemáticas con poblaciones mixtas no pudo excluir diferencias clínicamente importantes por la falta de potencia⁵⁰. Con todo, hay pruebas de que, en los niños con asma, los mecanismos de acción farmacológica pueden ser distintos a los de los adultos⁵¹. De forma similar, el tratamiento óptimo puede diferir entre los niños de distintos grupos de edad, especialmente entre los preescolares y los mayores.

Revisiones Cochrane frente a revisiones de revistas controladas por compañeros

Este estudio confirma que las revisiones Cochrane tienden a ser más rigurosas en sus métodos y notificación que las publicadas en revistas controladas por compañeros^{11,52}. La razón probablemente sea que las revisiones Cochrane se desarrollan según instrucciones normalizadas, tienen un protocolo revisado por compañeros y reciben aportes de distintos revisores en diferentes etapas del desarrollo. Las dos revisiones sistemáticas de la máxima calidad publicadas en las revistas controladas por compañeros fueron escritas por sus autores y también intervinieron en las revisiones Cochrane.

Limitaciones

Utilizamos el OQAQ para valorar la calidad de las revisiones sistemáticas. Una limitación de esta lista de control es que no distingue entre debilidades de la metodología (que conducen a sesgo) y de la notificación. Específicamente, las revisiones publicadas en las revistas controladas por compañeros tienen un espacio limitado y a menudo no informan de detalles metodológicos. Por lo tanto, no recomendamos que el lector descarte las revisiones que reciban una puntuación OQAQ inferior a cinco; sin embargo, se aconseja precaución al interpretar sus conclusiones. Aunque la calidad de una revisión puede ser importante según una lista de control, su validez puede estar comprometida por pasar por alto detalles importantes en los ensayos incluidos⁵³. Esta información de la calidad individual del ensayo, la heterogeneidad clínica, la definición de la población incluida, los resultados utilizados y el informe por separado de los niños en las revisiones mixtas debe ser valorada después del empleo de cualquier índice de calidad de las revisiones sistemáticas.

Recomendaciones

Para los clínicos

Para poder combinar adecuadamente los resultados de futuros ensayos es necesaria una definición internacionalmente aceptada del asma aguda y su gravedad. Esta definición puede ser distinta para los diferentes grupos de edad en los niños, por lo que no es probable que exista en un futuro próximo una sola definición rigurosa y reproducible. Además, los esfuerzos para cuantificar la gravedad se han basado principalmente en el VEF₁ o el FME, parámetros que no se manejan en los niños pequeños. Los futuros ensayos sobre el tratamiento del asma aguda deberán utilizar un conjunto estándar de resultados bien definidos y clínicamente importantes para los distintos grupos de edad.

Para las futuras revisiones sistemáticas pediátricas

Las revistas podrían mejorar la calidad de las revisiones sistemáticas que publican dotando a los autores y a sus compañeros revisores de claros criterios de notificación y alentando a los autores a que los compañeros revisores controlen el protocolo antes de realizar la revisión sistemática, como ya hacen las principales revistas médicas generales con los ensayos clínicos¹¹. Se debe indicar con claridad las fuentes de financiación de los ensayos incluidos y de la propia revisión. Mientras no exista una clara prueba de la ausencia de diferencias entre los adultos y los niños en su respuesta a las intervenciones en el asma aguda será necesario realizar análisis separados. Siempre se debe analizar la heterogeneidad clínica. Como las revisiones pediátricas suelen incluir un pequeño número de estudios, el *test* estadístico actualmente utilizado para detectar la heterogeneidad no es adecuado. Las futuras revisiones deberán utilizar I^2 para medir la heterogeneidad estadística⁵⁴. Los revisores necesitan guía sobre cómo afrontar las distintas formas de heterogeneidad en las revisiones. Como la validez y la utilidad de las revisiones sistemáticas no sólo pueden estar basadas en las listas de puntuación como OQAQ,

será necesario contar con pediatras con experiencia clínica y metodológica para realizar las revisiones sistemáticas.

AGRADECIMIENTO

Damos las gracias a Helena Buitelaar, estudiante de Medicina, por su ayuda en las búsquedas de las revisiones sistemáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA, Ashizawa A, Nixon LL, Johnson CA. Surveillance for asthma: United States, 1960-1995. MMWR CDC Surveill Summ. 1998; 47(1):1-27.
2. Camargo CA Jr; MARC investigators. Acute asthma among children presenting to the emergency department: the Multicenter Asthma Research Collaboration [resumen]. Acad Emerg Med. 1998;5:380.
3. Camargo CA Jr; MARC investigators. Management of acute asthma in US emergency departments: the Multicenter Asthma Research Collaboration [abstract]. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157.
4. Chalmers I, Egger M, Davey-Smith G, Altman DG. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. Londres, Reino Unido: BMJ Publishing Group; 2001.
5. Greenhalgh T. Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). BMJ. 1997;315:672-5.
6. Assendelft WJ, Koes BW, Knipschild PG, Bouter LM. The relationship between methodological quality and conclusions in reviews of spinal manipulation. JAMA. 1995;274:1942-8.
7. Choi PT, Halpern SH, Malik N, Jadad AR, Tramer MR, Walder B. Examining the evidence in anesthesia literature: a critical appraisal of systematic reviews. Anesth Analg. 2001;92:700-9.
8. Delaney A, Bagshaw SM, Ferland A, Manns B, Laupland KB, Doig CJ. A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. Crit Care. 2005;9:R575-82.
9. Dixon E, Hameed M, Sutherland F, Cook DJ, Doig C. Evaluating meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal. Ann Surg. 2005;241:450-9.
10. Jadad AR, McQuay HJ. Meta-analyses to evaluate analgesic interventions: a systematic qualitative review of their methodology. J Clin Epidemiol. 1996;49:235-43.
11. Jadad AR, Moher M, Browman GP, et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation [revisión en BMJ. 2000;320(7240):984 y en BMJ. 2000;321(7256):275]. BMJ. 2000;320:537-40.
12. Kelly KD, Travers A, Dorgan M, Slater L, Rowe BH. Evaluating the quality of systematic reviews in the emergency medicine literature. Ann Emerg Med. 2001;38:518-26.
13. Smyth RL, O'Byrne PM. The promise of and problems with evidence-based medicine for paediatric asthma management. Allergy. 2002;57(suppl 74):5-14.
14. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol. 1991;44:1271-8.
15. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, et al. Agreement among reviewers of review articles. J Clin Epidemiol. 1991;44:91-8.
16. Aaron SD. The use of ipratropium bromide for the management of acute asthma exacerbation in adults and children: a systematic review. J Asthma. 2001;38:521-30.
17. Amirav I, Newhouse MT. Metered-dose inhaler accessory devices in acute asthma: efficacy and comparison with nebulizers: a literature review. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997;151:876-82.
18. Blitz M, Blitz S, Beasley R, et al. Inhaled magnesium sulphate in the treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD003898.
19. Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD001115.

20. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr.* 2004;145:172-7.
21. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD000052.
22. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child.* 2005;90:74-7.
23. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD002316.
24. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002308.
25. Goodman DC, Littenberg B, O'Connor GT, Brooks JG. Theophylline in acute childhood asthma: a meta-analysis of its efficacy. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:211-8.
26. Graham V, Lasserson T, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD002741.
27. Ho AM, Lee A, Karmakar MK, Dion PW, Chung DC, Contardi LH. Heliox vs air-oxygen mixtures for the treatment of patients with acute asthma: a systematic overview. *Chest.* 2003;123:882-90.
28. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD001276.
29. Omond MH, Klassen TP. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma: a meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 1995;2:651-6.
30. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD000060.
31. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD002884.
32. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax.* 2005;60:740-6.
33. Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 1992;10:301-10.
34. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD001490.
35. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002178.
36. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD000195.
37. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Everard M, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002886.
38. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002988.
39. Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Versión 4.2.5 [consultado 15/3/2006]. Disponible en: www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm
40. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004;291:2457-65.
41. Williamson PR, Gamble C, Altman DG, Hutton JL. Outcome selection bias in meta-analysis. *Stat Methods Med Res.* 2005;14:515-24.
42. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ.* 2000;320:1574-7.
43. Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet.* 1998;352:609-13.
44. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995;273:408-12.
45. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. *J Health Serv Res Policy.* 2002;7:51-61.
46. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21:1539-58.
47. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA.* 2003;290:921-8.
48. Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ.* 2006;333:782.
49. Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA.* 1998;279:1566-70.
50. Cramer K, Wiebe N, Moyer V, et al. Children in reviews: methodological issues in child-relevant evidence syntheses. *BMC Pediatr.* 2005;5:38.
51. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: a critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:221-34.
52. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA.* 1998;280:278-80.
53. Hopayian K. The need for caution in interpreting high quality systematic reviews. *BMJ.* 2001;323:681-4.
54. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-60.