

# Novedades terapéuticas en el tratamiento del asma

R. Llop<sup>a</sup>, A. Vallano<sup>a,b,c</sup>, D. Rodríguez<sup>a</sup> y E. Diogene<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Fundación Institut Català de Farmacologia.

<sup>b</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

<sup>c</sup>Departament de Farmacologia, Terapèutica y Toxicologia. Universitat Autònoma de Barcelona.

En este artículo se revisan los estudios publicados durante los últimos 2 años sobre eficacia y seguridad de los principales grupos de fármacos utilizados en el tratamiento del asma y que se han considerado de mayor interés clínico. Los estudios fueron identificados a partir de la base de datos bibliográfica informatizada Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud (SIETES). SIETES es una base de datos sobre farmacoepidemiología, farmacología clínica y terapéutica en lengua castellana, que incluye más de 50.000 referencias a partir de la revisión manual de unas 150 revistas médicas, tanto nacionales como internacionales, y que recibe el apoyo del Programa de Medicamentos Esenciales de la OMS. La selección de las citas se realiza desde una perspectiva crítica y basada en criterios de terapéutica razonada y selección adecuada de medicamentos (eficacia, toxicidad, conveniencia y coste) que recomienda la OMS. Dado que un componente importante de la atención médica es la prescripción de medicamentos, SIETES prioriza las informaciones que puedan contribuir a guiar al usuario en la selección de las estrategias terapéuticas –sean o no farmacológicas– más adecuadas para cada patología. La base de datos SIETES se encuentra actualmente en fase de desarrollo y puede ser consultada en Internet [www.sietes.org](http://www.sietes.org)

Se realizó una búsqueda con la palabra clave «asma», durante los dos últimos años (1999 y 2000). Se seleccionaron artículos originales sobre ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios observacionales analíticos o descriptivos con una priorización en el ámbito de la atención primaria. Se excluyeron los artículos de revisión no sistemática. En el proceso de selección se consideraron la calidad metodológica del trabajo, su validez externa y su impacto, así como su aportación en el tratamiento de esta patología. La revisión se ha estructurado según los diferentes grupos de fármacos empleados en el tratamiento del asma.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Eficacia y seguridad de las pautas de administración de los estimuladores betaadrenérgicos inhalados de corta duración

Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, Frost CD, Crompton GK, Barnes PJ, Lee TH, for the Therapy Working Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1675-1679.

**Antecedentes.** Los resultados de diversos estudios anteriores habían sugerido que el uso pautado o regular y prolongado de los estimuladores betaadrenérgicos inhalados de corta duración podría empeorar la evolución clínica de los pacientes asmáticos. El objetivo del ensayo clínico TRUST (The Regular Use of Salbutamol Trial) fue estudiar los efectos del uso pautado de salbutamol inhalado, que es el broncodilatador de mayor uso en el Reino Unido (y también en España), sobre el curso del asma.

**Métodos.** Ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo en 983 pacientes asmáticos que recibían, por lo menos, 2 dosis semanales de estimuladores betaadrenérgicos de acción corta, solos o combinados con corticoides inhalados (2 mg/día o menos). Se incluyó a pacientes mayores de 18 años de 115 centros de salud. Un 90% usaba corticoides inhalados, y todos siguieron utilizando su estimulador beta-2-adrenérgico inhalado para el alivio sintomático. Los participantes se asignaron de forma aleatoria a recibir 400 µg de salbutamol o placebo, mediante un dispositivo Diskhaler, cuatro veces al día durante 12 meses. La variable principal fue la tasa de exacerbaciones del asma.

**Resultados.** No se registraron diferencias entre los 2 grupos en la tasa anual, horario ni duración de las exacerbaciones. El PEF matutino promedio fue similar en ambos grupos. El PEF nocturno promedio y la variación diurna fueron mayores, y el uso de broncodilatadores fue menor en el grupo que recibió salbutamol pautado. No se registraron efectos secundarios graves en ninguno de los grupos.

**Conclusión.** Según los autores del estudio, no hay pruebas de que el uso pautado de salbutamol inhalado, a dosis de 400 µg 4 veces al día durante un año, aumente la tasa de exacerbaciones del asma en la población estudiada.

### Comentario

Se hubiera podido concluir igualmente que no hay pruebas de que añadir salbutamol pautado al tratamiento de fondo del asma mejore el pronóstico de la enfermedad, en términos de número y duración de las exacerbaciones.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Eficacia del tratamiento con corticoides por vía oral en las exacerbaciones agudas

Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department. A randomized controlled trial. JAMA 1999; 281: 2119-2126.

**Antecedentes.** Las recaídas en las crisis de asma después del alta hospitalaria pueden ser reducidas mediante corticoides administrados por vía sistémica. No obstante, aún no se ha demostrado el posible efecto beneficioso de los corticoides inhalados como tratamiento adyuvante.

**Métodos.** Los autores presentan un ensayo clínico en pacientes de 16-60 años, atendidos en el servicio de urgencias por una crisis de asma. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir budesonida inhalada (1.600 µg al día, n = 94) o placebo (n = 94) durante 21 días. Se evaluó la incidencia de recaídas.

**Resultados.** A los 21 días, 12 (12,8%) pacientes del grupo asignado a budesonida presentaron una recaída frente a 23 (24,5%) del grupo asignado a placebo. Esto supone una tasa de reducción del 48%. En el grupo con budesonida las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida fueron superiores (p = 0,001) y se usó menos medicación broncodilatadora de «rescate» al final del ensayo que en el grupo placebo. No hubo diferencias respecto a la función pulmonar entre ambos grupos.

**Conclusiones.** Según los autores, la adición de dosis elevadas de corticoides inhalados al tratamiento sistémico reduce la tasa de recaídas, mejora la calidad de vida y disminuye el uso de estimulantes beta-2 después de 21 días.

### Comentario

Todavía queda por determinar si los corticoides por vía oral podrían ser retirados de forma segura en determinadas poblaciones con el uso de la vía inhalatoria.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Relevancia clínica del tratamiento de fondo de los pacientes asmáticos con corticoides inhalados

Suissa S. Low dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000; 343: 332-336.

**Antecedentes.** Se ha demostrado la eficacia del tratamiento crónico con corticoides en el curso del asma a partir de los resultados de los ensayos clínicos, pero no hay estudios que evalúen su efectividad —efecto en la práctica clínica— en relación a la mortalidad de los pacientes asmáticos

**Objetivo.** Establecer la efectividad de los corticoides inhalados en la prevención de la mortalidad por asma.

**Métodos.** Se evaluó una cohorte de los pacientes de 5-44 años incluidos en la base de datos de Saskatchewan y que habían usado fármacos antiasmáticos durante un período de 11 años (1975-1991). Los individuos fueron seguidos hasta 1997, hasta los 55 años, o hasta su muerte, emigración o finalización de la cobertura asistencial. Se realizó un estudio de casos y controles anidado, en el cual los pacientes que habían muerto por asma fueron «aparejados» con controles de la cohorte, según la extensión del seguimiento en el momento de la muerte del paciente caso (día índice), la fecha de entrada en el estudio y la gravedad del asma.

**Resultados.** Se seleccionó a 30.569 individuos. De las 562 muertes, 77 se clasificaron como secundarias al asma. De éstas, 66 se incluyeron como casos y se aparejaron con los 2.681 controles correspondientes. Un 53% de los casos y un 46% de los controles habían usado corticoides inhalados durante el año previo, sobre todo beclometasona a dosis bajas. El número medio de envases fue de 1,18 en los pacientes que murieron y 1,57 en los controles. Sobre la base del análisis dosis continuada-respuesta, se calculó que la tasa de muertes por asma disminuyó en un 21% con cada envase adicional de corticoides inhalados utilizado el año previo (0,79; IC del 95%, 0,65-0,97). La tasa de fallecimientos por asma durante los primeros 3 meses después de la interrupción de los corticoides inhalados fue más elevada que la detectada entre aquellos que continuaron utilizando estos fármacos.

**Conclusión.** Según los autores, el uso regular de dosis bajas de corticoides inhalados se asocia a una disminución del riesgo de muerte por asma.

### Comentario

Los resultados de este estudio confirman la importancia del tratamiento de los pacientes asmáticos con corticoides inhalados en la práctica clínica habitual.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Seguridad del tratamiento con corticoides por vía inhalada en los pacientes asmáticos

Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999; 159: 941-955.

**Antecedentes.** Los efectos indeseados sistémicos de los corticoides inhalados son uno de los temas más polémicos y controvertidos, porque los resultados de los diferentes estudios son contradictorios.

**Método.** Revisión sistemática de ensayos clínicos que evaluaron los efectos indeseados de los corticoides inhalados en el tratamiento del asma.

**Resultados.** Respecto a la supresión suprarrenal, 10 ensayos clínicos evaluaron 3 o más dosis de corticoides inhalados en adultos (8 ensayos) o en niños (2 ensayos); se observó supresión del cortisol suprarrenal en 7 de 8 ensayos con fluticasona, en uno de 5 ensayos con budesonida, en 2 de 2 ensayos con beclometasona y en uno de 2 con triamcinolona. Un análisis global de los 27 ensayos sugirió una supresión suprarrenal equivalente para 10 mg de prednisona y 1 mg de fluticasona, y una mayor supresión con fluticasona comparada con beclometasona, triamcinolona y budesonida. Respecto al retraso del crecimiento, se examinaron 6 ensayos clínicos en los que se evaluó este parámetro. Se observó una disminución del crecimiento con beclometasona comparada con placebo; también se observó con salmeterol a los 12 meses y con teofilina, asimismo, a los 12 meses. Pero no se detectó efecto de la fluticasona a los 12 meses ni tras la adición de budesonida al salbutamol a los 22 meses. En 2 ensayos se observó que no se vio afectada la talla final en la edad adulta de pacientes que habían sido tratados con corticoides inhalados durante la infancia. Respecto a la densidad mineral ósea, 7 estudios transversales y tres de cohortes examinaron esta cuestión con budesonida, beclometasona o ambas, y no se observó efecto sobre la densidad mineral ósea. En cuanto a los efectos oculares y cutáneos, una revisión y 4 estudios examinaron los efectos oculares, y tres estudios investigaron los cutáneos. En 2 estudios se registró una fuerte asociación entre el uso de corticoides inhalados a dosis altas y el riesgo de catarata subcapsular posterior, y la revisión demostró una asociación entre incremento del riesgo de catarata y la dosis del corticoide, la edad y la raza; en un estudio se registró una asociación débil entre dosis altas de corticoides inhalados e incremento del riesgo de hipertensión ocular o de glaucoma de ángulo abierto; en 3 estudios se registró una asociación con fragilidad cutánea.

**Conclusión.** El autor concluye que en pacientes asmáticos la dosis altas de corticoides inhalados incrementan el riesgo de supresión suprarrenal (sobre todo con fluticasona), retraso del crecimiento (a corto y medio plazo), catarata subcapsular posterior, hipertensión ocular y glaucoma, así como fragilidad cutánea; los estudios longitudinales no mostraron efecto sobre la densidad mineral ósea.

### Comentario

La seguridad de los corticoides inhalados depende del margen de dosis y, probablemente —aunque en este metaanálisis

no se analizó—, de la duración del tratamiento. Todos los corticoides inhalados a dosis altas pueden provocar efectos sistémicos. Las diferencias entre los corticoides inhalados se refieren a su potencia; esto significa que son iguales los efectos terapéuticos o los indeseados si se comparan a dosis equipotentes. En adultos, las dosis seguras de los corticoides inhalados, es decir, dentro del margen terapéutico, son las inferiores a 1.600 µg de beclometasona o budesonida y las inferiores a 750 µg de fluticasona. En niños las dosis seguras serían las inferiores a 800 µg de beclometasona. No obstante, la dosificación final está muy influenciada por los distintos sistemas de inhalación.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Riesgo de osteoporosis en pacientes asmáticos relacionado con el uso de corticoides

Baltzan MA, Suissa S, Bauer DC, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Group. Hip fractures attributable to corticosteroid use. Lancet 1999; 353: 1327.

**Antecedente.** El tratamiento con corticoides orales sistémicos durante períodos prolongados se asocia a un riesgo mayor de fracturas óseas por osteoporosis. Se ha sugerido que los corticoides inhalados pueden provocar una disminución de la densidad mineral ósea, pero se desconoce el riesgo de fracturas de cadera asociado al uso de los corticoides inhalados. Los 2 estudios de los que hablaremos a continuación tienen como objetivo evaluar este riesgo.

**Método.** En este estudio se analiza una cohorte de mujeres mayores de 65 años sin antecedentes de fractura de cuello de fémur, que completaron un cuestionario sobre hábito tabáquico, ejercicio físico, autoevaluación de salud y uso actual de corticoides por vía oral o inhalatoria, y en el que se midieron numerosos factores que se sabe están relacionados con el riesgo de osteoporosis asociado al uso de corticoides. También se determinó la densidad mineral ósea.

**Resultados.** De las 8.068 mujeres, 122 (1,5%) recibían corticoides inhalados y 228 (2,8%) corticoides por vía oral o ambos. La incidencia de fractura de cuello de fémur fue del 2,8% (n = 215) en el grupo de no usuarias, 4,8% (n = 11) en el tratado con corticoides por vía oral y 1,6% en el de inhalados (pero basado sólo en 2 casos). El riesgo relativo no ajustado de fractura de cuello de fémur entre las usuarias de corticoides por vía oral, respecto a las no usuarias, fue de 1,8 (IC del 95%, 1,0-3,3), y ajustado por edad, actividad física, hábito tabáquico actual, artritis reumatoide, cambios de peso y densidad ósea fue de 2,1 (1,0-4,4).

**Conclusión.** El uso de corticoides orales se asocia a un incremento del riesgo de presentar fracturas de cadera, a diferencia del uso de los corticoides inhalados, que no se asocian a un aumento del riesgo.

## Comentario

El diseño observacional del estudio no excluye posibles sesgos relacionados con los resultados. No obstante, a pesar de esta limitación metodológica, los resultados confirman el riesgo de los corticoides orales y no identifican un incremento de riesgo con los corticoides inhalados (pero el número de casos tratados con corticoides inhalados fue insuficiente y las dosis utilizadas, bajas).

Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355: 1399-1403.

**Método.** Estudio transversal que examinó la relación entre la dosis acumulada de corticoides y la densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur proximal en 196 adultos (119 mujeres) asmáticos de 20-40 años. Los pacientes habían tomado un corticoide inhalado de manera continuada, como mínimo, durante 6 meses y habían consumido pocos corticoides por vía sistémica.

**Resultados.** La duración media del tratamiento con corticoides inhalados fue de 6 años (límites, 0,5-24) y la dosis acumulada mediana de 876 mg (87-4.380). Se observó una correlación negativa entre dosis acumulada de corticoide inhalado y densidad mineral ósea en L2-L4, cuello de fémur, triángulo de Ward y trocánter, tanto antes como después de ajustar por edad y sexo. Una dosis de corticoide inhalado del doble se asoció a una disminución de la densidad mineral ósea en columna lumbar de 0,16 DE (IC del 95%, 0,04-0,28). En las demás localizaciones se registraron disminuciones de orden similar.

**Conclusión.** El uso continuado de corticoides inhalados se asocia a una disminución de la densidad mineral ósea.

## Comentario

Se sugiere que un efecto a largo plazo del uso continuado –durante más de 5 años– de los corticoides inhalados disminuye la densidad mineral ósea, pero todavía se desconoce la relevancia clínica en relación al riesgo de fracturas óseas. En principio, una medida prudente es evitar el uso continuado de corticoides inhalados, y si fuera necesario su uso continuado, hacerlo con las menores dosis posibles y realizar un seguimiento clínico de las alteraciones óseas (especialmente en pacientes con riesgo basal más elevado de osteoporosis).

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Riesgo de alteraciones del crecimiento en niños asmáticos tratados con corticoides inhalados

The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.

**Antecedentes.** Las guías de práctica clínica del tratamiento del asma crónica infantil recomiendan el uso de corticoides a dosis bajas o cromonas para el tratamiento del asma leve o moderada. Sin embargo, es controvertido el efecto de los corticoides inhalados sobre el crecimiento de los niños. Las cromonas son seguras, pero se consideran menos eficaces que los corticoides, aunque no hay estudios comparativos a largo plazo entre corticoides inhalados y cromonas.

**Método.** Ensayo clínico doble ciego en el que se incluyeron 1.941 niños de 5-12 años, diagnosticados de asma leve o moderada, y que evaluó la eficacia clínica y la seguridad de 2 tratamientos antiasmáticos (corticoides o cromonas) durante un período de 4-6 años. Se compararon 3 grupos: uno (n = 311) fue tratado con budesonida inhalada, a dosis de 400 µg/día; otro (n = 312) con nedocromil, a dosis de 16 mg/día, y el tercero (n = 418) con un placebo.

**Resultados.** No se observaron diferencias entre los 3 grupos en relación a una mejoría de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>). Sin embargo, el tratamiento con corticoides mostró efectos positivos y se asoció a una mejoría de la respuesta a la metacolina, a una disminución del número de hospitalizaciones, del número de visitas y del uso de salbutamol y de corticoides orales, aunque también a una leve disminución de la talla de los niños (22,7 frente a 23,8 cm), que se evidenció principalmente durante el primer año de tratamiento. El uso de nedocromil también presentó algún efecto positivo y se asoció con una disminución del número de visitas y del uso de corticoides orales y no lo hizo a una disminución de la talla de los niños (23,8 frente a 22,7 cm).

**Conclusión.** En niños con asma leve o moderada, ni la budesonida ni el nedocromil son superiores al placebo en relación a una mejoría de la función pulmonar, aunque la budesonida inhalada proporciona una mejor respuesta de la vía aérea y un mejor control de los síntomas. Los efectos indeseados de la budesonida se limitan a una pequeña disminución transitoria de la velocidad de crecimiento.

## Comentario

El uso de corticoides inhalados a dosis bajas y a medio plazo no se asocia a alteraciones del crecimiento clínicamente relevantes en los niños asmáticos.

Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-1069.

**Método.** Estudio observacional que evaluó la talla adulta final de pacientes que habían sido tratados con corticoides inhalados durante la infancia y adolescencia. Se compararon 3 grupos: un grupo de 142 asmáticos tratados con budesonida inhalada durante 9 años (3-13 años), 412 µg/día, que equivalía a una dosis acumulada de 1,35 g; un grupo control de 18 asmáticos sin tratamiento con corticoides, y otro grupo control de 51 sujetos, que eran los hermanos sanos de los pacientes asmáticos tratados con budesonida.

**Resultados.** La talla final de los pacientes asmáticos tratados con budesonida inhalada fue de 173,2 (9,5) cm (+0,3 cm [-0,6 a +1,2 cm]) y la de los pacientes asmáticos sin tratamiento corticoide y de los hermanos sanos fueron de 173,9 (10,1) cm (-0,2 cm [-2,4 a +2,1 cm]) y de 172,3 (9,5) cm (+0,6 cm [-1,2 a +3,3 cm]), respectivamente.

**Conclusión.** El tratamiento con corticoides durante la infancia no altera la talla final en la edad adulta.

## Comentario

Es el primer estudio que evalúa la talla final de los pacientes asmáticos tratados con corticoides durante la infancia. Cabe destacar que las dosis utilizadas fueron bajas. Los resultados de este estudio son alentadores, ya que corroboran las recomendaciones actuales respecto a la dosificación durante la infancia, pero serán necesarios estudios adicionales que corroboren estos resultados.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Tratamientos combinados de corticoides y estimuladores betaadrenérgicos

Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320: 1368-1373.

**Antecedentes.** En la práctica clínica es frecuente el uso combinado de fármacos antiasmáticos de diferentes grupos farmacológicos con corticoides, con la finalidad de reducir las dosis de éstos y disminuir el riesgo de toxicidad. Algunos ensayos clínicos han sugerido que la adición de betaadrenérgicos de larga duración a los corticoides —a dosis bajas— permitiría mejorar la función pulmonar y reducir la dosis de corticoides, disminuyendo sus efectos indeseados sistémicos.

**Objetivo.** Comparar el efecto de añadir salmeterol frente al aumento de la dosis de corticoides.

**Método.** Se realiza un metaanálisis de 9 ensayos clínicos con grupos paralelos de 12 semanas de duración o más, que incluyó a 3.685 pacientes sintomáticos de 12 años o más tratados con corticoides inhalados en atención primaria o secundaria.

**Resultados.** Comparado con la respuesta al incremento de la dosis de corticoides, en los pacientes tratados con salmeterol el PEF matutino fue significativamente superior a los 3 y 6 meses, así como el FEV<sub>1</sub>, el porcentaje medio de días y noches libres de síntomas, el porcentaje medio del número de días sin necesidad de tratamiento de rescate, la cifra media de exacerbaciones y el número medio de exacerbaciones de intensidad moderada o grave.

**Conclusiones.** Los autores concluyen que la adición de salmeterol a pacientes sintomáticos de 12 años o más que reciben dosis bajas o intermedias de corticoides inhalados mejora la función pulmonar e incrementa el número de días y noches libres de síntomas, así como la necesidad de tratamiento de rescate, sin que aumente el número de exacerbaciones de cualquier intensidad.

## Comentario

Este metaanálisis confirma la eficacia de los betaadrenérgicos de larga duración —en uso pautado regular— en combinación con corticoides a dosis bajas o intermedias. Sin embargo, cabe señalar que este estudio fue realizado por la empresa Glaxo-Wellcome, y por este motivo los fármacos evaluados fueron los betaadrenérgicos (salmeterol) y los corticoides (beclometasona y fluticasona) de esta empresa. Además, cabe señalar que otros ensayos han sugerido que

otros fármacos antiasmáticos (teofilina, antileucotrienos) también pueden ser eficaces en combinación con los corticoides a dosis bajas o intermedias. Se necesitan más estudios para evaluar qué combinaciones de fármacos antiasmáticos con corticoides son más eficaces y seguras. Además, también habría que realizar más estudios para establecer qué pacientes, y cuándo, se beneficiarían más de estas combinaciones.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Eficacia de los antileucotrienos

Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF et al, for the Exercise Study Group. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 97-104.

**Antecedentes.** Se había demostrado que montelukast, administrado por vía oral una vez al día, protege contra la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

**Objetivo.** Comparar el tratamiento entre 2 fármacos antiasmáticos (montelukast oral y salmeterol en aerosol) durante 8 semanas y evaluar su efecto sobre la broncoconstricción inducida por el ejercicio en adultos con asma.

**Métodos.** Ensayo doble ciego y multicéntrico, de 8 semanas de duración, en el que se comparó montelukast (10 mg una vez al día, antes de acostarse) con salmeterol (50 µg, equivalentes a 2 puffs, 2 veces al día). Se evaluaron los cambios de los valores de FEV<sub>1</sub> antes y después de ejercicio en los días 1-3 y en las semanas cuarta y octava.

**Resultados.** El tercer día ya se apreciaron reducciones similares y estadísticamente significativas del porcentaje máximo de disminución del FEV<sub>1</sub> con ambos tratamientos. En la semana cuarta y octava se apreciaron mejorías sostenidas en el grupo tratado con montelukast; en estas fechas el efecto broncoprotector de salmeterol había disminuido de manera significativa. En la octava semana, un 67% de los pacientes tratados con montelukast y el 46% de los que recibieron salmeterol presentaban una disminución máxima porcentual del FEV<sub>1</sub> de menos del 20%.

**Conclusiones.** El efecto broncoprotector de montelukast se mantuvo durante 8 semanas. Por el contrario, se observó una pérdida significativa del efecto broncoprotector de salmeterol en las semanas cuarta y octava. La administración prolongada de montelukast produjo una inhibición consistente de la broncoconstricción inducida por el ejercicio, sin crear tolerancia.

## Comentario

Este ensayo aumenta la información disponible sobre montelukast, pero informa poco sobre los tratamientos de primera elección del asma inducida por el ejercicio. En la actualidad, se recomiendan los estimuladores betaadrenérgicos inhalados de corta duración, y no los de larga duración, como fármacos de primera elección en la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Por otra parte, es interesante que se ponga tan claramente de relieve la presentación de tolerancia a salmeterol, un estimulador betaadrenérgico de acción prolongada.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Síndrome de Churg-Strauss asociado al uso de antileucotrienos

Green RL, Vayonis AG. Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999; 353: 725-726.

**Antecedentes.** Se han descrito varios casos de síndrome de Churg-Strauss relacionados con el uso de antileucotrienos. Sin embargo, algunos autores consideran que estos casos sólo son una exacerbación de un síndrome de Churg-Strauss «latente» o «enmascarado» en pacientes predispuestos con formas frustradas tratados previamente con corticoides. Este síndrome se desencadenaría debido a que el tratamiento con antileucotrienos permitiría retirar o reducir el tratamiento con corticoides que previamente impedían la manifestación del síndrome. Aunque el síndrome parece más prevalente en la actualidad, esto podría indicar sólo que antes no se diagnosticaban estos casos porque estaban «oscurecidos» por el uso de corticoides inhalados.

**Método.** Descripción de 2 casos de síndrome de Churg-Strauss asociado al uso de zafirlukast en 2 pacientes que no habían sido tratados previamente con corticoides sistémicos.

**Conclusiones.** La presentación de estos 2 casos sugiere, por lo menos, que el síndrome de Churg-Strauss no es atribuible en todos los casos al efecto de la retirada o de la disminución de la dosificación de los corticoides. Los autores reconocen la naturaleza indolente del síndrome y la posibilidad de que en el pasado no se hayan reconocido algunos casos. Pero las notificaciones de casos de lupus eritematoso en pacientes tratados con zafirlukast, de síndrome de Churg-Strauss en pacientes tratados con montelukast o con pranlukast, sugieren que se debe estar alerta ante la posibilidad de que los antagonistas de los leucotrienos puedan originar efectos inmunológicos indeseados.

### Comentario

Todavía no está claro el lugar que ocupan los leucotrienos en la terapéutica porque se desconoce su relación beneficio/riesgo. Por tanto, sería prudente evitar el uso indiscriminado de estos fármacos en pacientes asmáticos y esperar los resultados de nuevos estudios que evalúen mejor su relación beneficio/riesgo.

## Conclusiones

- Los estudios más recientes confirman la eficacia de los corticoides inhalados, como fármacos de elección, en el tratamiento de mantenimiento del asma crónica en niños y adultos.
- Los corticoides inhalados se deberían utilizar a las mínimas dosis posibles y durante cortos períodos de tiempo para evitar la presentación de efectos indeseados sistémicos.
- Para reducir las dosis de corticoides, una posible alternativa es añadir otros fármacos antiasmáticos, por ejemplo betaadrenérgicos de larga duración. Pero se necesitan más estudios para identificar qué pacientes mejorarían más, en qué momento se deberían utilizar las combinaciones y qué combinaciones de fármacos serían las más adecuadas.
- El lugar que ocupan los leucotrienos en la terapéutica todavía es incierto, dado que existen algunas dudas relacionadas con su relación beneficio/riesgo. Los datos actuales todavía no justifican su uso como fármacos de primera elección.
- El uso crónico pautado y regular de los estimuladores betaadrenérgicos inhalados de corta duración no parece empeorar la función pulmonar de los pacientes asmáticos, aunque tampoco la mejora.
- Los estimuladores betaadrenérgicos inhalados de corta duración sólo se deberían utilizar como tratamiento de las exacerbaciones de asma.
- Los estudios publicados los últimos años sobre el tratamiento farmacológico del asma se dirigen, sobre todo, a mejorar la relación beneficio/riesgo de los corticoides inhalados, a evaluar los tratamientos combinados y el lugar que ocupa en la terapéutica un nuevo grupo de fármacos antiasmáticos, los antileucotrienos.