

Colección
Acontecimientos Terapéuticos

Serie
**Asma Bronquial
y Rinitis Alérgica**



John Woodward, «Waterslide», cerámica pintada, 2002.

El Montelukast Mejora la Calidad de Vida en los Pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

University of Osmangazi, Eskisehir, Turquía;
Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turquía. Pág. 3

Confirman la Utilidad del Montelukast en los Pacientes con Asma no Controlada

Centre Hospitalier Universitaire Brugmann, Bruselas, Bélgica;
Centre Hospitalier Universitaire Vésale, Montyigny-Le-Tilleul, Francia. Pág. 5

Efectos a Largo Plazo de Dosis Repetidas Prenatales de Betametasona sobre el Neurodesarrollo

University of Oulu, Oulu, Finlandia. Pág. 7

Comparan la Eficacia de Dos Dosis de Budesonida Inhalatoria y del Montelukast en Niños con Asma de Reciente Diagnóstico

Medical University of Lodz, Lodz, Polonia. Pág. 9



El Montelukast Mejora la Calidad de Vida en los Pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Effects of Montelukast on Quality of Life in Patients with Persistent Allergic Rhinitis

de los autores

Cingi C, Ozlugedik S

integrantes de

University of Osmangazi, Eskisehir, Turquía;

Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turquía

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Otolaryngology-Head and Neck Surgery

142(5):654-658, May 2010

En los enfermos con rinitis alérgica persistente, el montelukast mejora considerablemente la calidad de vida; en comparación con el placebo, el fármaco mejora la calidad del sueño, los síntomas nasales y el rendimiento en las actividades cotidianas, entre otros beneficios.

Introducción

Se estima que el 20% al 30% de la población padece rinitis alérgica (RA); la prevalencia de la enfermedad estaría en aumento. El *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) clasifica la RA, según la duración de la enfermedad, en RA persistente y RA intermitente y, según la intensidad de los síntomas, en RA leve o moderada a grave. La RA intermitente se caracteriza por la presencia de manifestaciones clínicas menos de 4 días por semana o menos de 4 semanas por año, mientras que en la RA persistente los síntomas duran más de 4 días por semana y más de 4 semanas por año.

La calidad del sueño y la interferencia de los síntomas en las actividades normales son los parámetros que suelen utilizarse para establecer la gravedad de la RA. Los efectos adversos que ejerce la RA sobre el desempeño normal en las actividades cotidianas y en la productividad laboral y escolar se consideran semejantes a los que refieren los enfermos con asma leve a moderada. Además, se asocia con diversas complicaciones médicas –sinusitis, otitis media, faringitis, trastornos del sueño y asma– y ocasiona gastos importantes en el sistema de salud.

El tratamiento farmacológico en la RA está destinado a reducir los síntomas, ocasionados por diversos mediadores y células inflamatorias que participan en la reacción alérgica precoz y tardía. La histamina y los leucotrienos son importantes mediadores en ambas fases de la reacción. La histamina ocasiona rinorrea, estornudos y prurito nasal, mientras que los leucotrienos intervienen fundamentalmente en la congestión nasal. Los resultados de diversos estudios confirmaron la utilidad de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos en el tratamiento de estos enfermos.

El montelukast es un antagonista de los receptores de leucotrienos habitualmente utilizado para el tratamiento del asma o de la RA. Los antihistamínicos y los corticosteroides tópicos se consideran las opciones de primera línea para estos pacientes; el montelukast es eficaz en las enfermedades respiratorias altas y bajas, y representa otra alternativa terapéutica. Además, en combinación con los antihistamínicos, se asocia con un beneficio adicional de los síntomas y de la calidad de vida. En el presente estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, los autores analizaron los efectos del tratamiento aislado con montelukast sobre la calidad de vida en los enfermos con RA persistente.

Materiales y métodos

El estudio abarcó 80 pacientes con diagnóstico de RA persistente; 70 de ellos completaron la investigación. Los participantes fueron asignados al azar al tratamiento con 10 mg diarios de montelukast o a placebo durante 1 mes. En los 2 grupos, la calidad de vida se evaluó con el *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ). La modificación en el cuestionario, desde el inicio hasta el final del tratamiento, permitió conocer el efecto de éste y realizar las comparaciones entre los grupos.

El grupo de tratamiento activo estuvo integrado por 46 pacientes, en tanto que el grupo control abarcó 24 enfermos; todos los participantes tenían diagnóstico de RA persistente de por lo menos 2 años de duración. El diagnóstico se estableció sobre la base de los antecedentes clínicos, el examen físico y las pruebas cutáneas positivas. Según los criterios del ARIA, los enfermos presentaban síntomas más de 4 días por semana o más de 4 semanas por año. No se incluyeron embarazadas o durante la lactancia, enfermos con antecedente de infecciones respiratorias altas en las 2 semanas previas ni pacientes con asma, rinitis vasomotora o pólipos nasales. Tampoco se incluyeron los enfermos que habían recibido corticosteroides tópicos o sistémicos en el mes previo ni los tratados con antihistamínicos.

Los participantes completaron el RQLQ, creado por Juniper. El cuestionario incluye 28 secciones relacionadas con los síntomas, agrupados en 7 dominios: sueño, síntomas no asociados con la rinitis, problemas prácticos, problemas nasales, síntomas oculares, actividades afectadas por los síntomas oculares o nasales, y función emocional. Los pacientes brindaron las respuestas en escalas de 7 puntos (0 = ausencia de compromiso; 6 = compromiso importante). El puntaje total más alto sugiere una menor calidad de vida.

La diferencia en el RQLQ entre el inicio y el final del tratamiento se valoró con la prueba de Wilcoxon. La diferencia entre los grupos se evaluó con la prueba de la *U* de Mann-Whitney; para las comparaciones múltiples se efectuaron las correcciones de Bonferroni correspondientes.

Resultados

El grupo de tratamiento activo (n = 46) incluyó 31 mujeres y 15 hombres de 34.2 y 33 años en promedio, respectivamente. El grupo control (n = 24) estuvo integrado por 18 mujeres de 35.1

años y 6 varones de 33.2 años en promedio. La distribución por edad y sexo fue similar en los 2 grupos.

Al inicio, el análisis del RQLQ no mostró diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los dominios. Se comprobó un descenso más importante del puntaje total del cuestionario de calidad de vida en los sujetos tratados con montelukast respecto de los que recibieron placebo ($p < 0.001$). Los puntajes finales de todos los dominios fueron significativamente diferentes en ambos grupos ($p < 0.001$).

El tratamiento con montelukast fue superior al placebo en los dominios del sueño, los problemas prácticos, los síntomas nasales, las actividades afectadas por los síntomas nasales y oculares, las manifestaciones no nasales y no oculares, y el puntaje total ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.003$; $p < 0.001$; $p = 0.012$ y $p < 0.001$, respectivamente). Al considerar la diferencia mínima importante (*minimum important difference* [MID]) según los criterios de Jaeschke –menor cambio en el puntaje que los pacientes perciben como importante y que justificaría un cambio en el tratamiento, en ausencia de efectos adversos y después de considerar el costo–, una mejoría de por lo menos 0.5 puntos es clínicamente importante en cuanto a la calidad de vida asociada con la RA. En este contexto, el montelukast fue superior al placebo en el área del sueño, los problemas prácticos, los síntomas nasales, las actividades afectadas por los síntomas nasales y oculares, y el puntaje global ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.003$; $p < 0.001$ y $p < 0.001$, respectivamente).

Discusión

El montelukast es un fármaco que evita los síntomas asociados con la liberación de leucotrienos en los pacientes con RA. Se lo utiliza aisladamente y se acompaña de mejoría importante de la calidad de vida respecto del placebo.

Diversos estudios comprobaron la superioridad del montelukast, en comparación con el placebo, en los pacientes con RA estacional, en lo referente a los síntomas nasales diurnos, los síntomas nasales nocturnos, las manifestaciones oculares y la calidad de vida. En cambio, hay poca información sobre su eficacia en los enfermos con RA persistente o perenne.

En la presente investigación, el montelukast mejoró sustancialmente la calidad del sueño, los problemas prácticos, los síntomas nasales y las actividades comprometidas por los síntomas nasales y oculares, trastornos habitualmente asociados con la RA.

En la RA persistente, la congestión nasal es el síntoma predominante y obedece a la congestión y al aumento de la resistencia nasal, secundarias a la vasodilatación y al aumento de la permeabilidad vascular, mediados por los leucotrienos. Más aún, la estimulación de los receptores de los cisteinil leucotrienos en la mucosa nasal se asocia con rinorrea. Estos mecanismos fisiopatológicos explican el papel de los antileucotrienos sobre ciertos dominios de la calidad de vida asociados con determinados trastornos nasales.

Actualmente se considera que, en los pacientes alérgicos, la inflamación desencadenada por los alérgenos inhalatorios compromete la totalidad de la mucosa respiratoria; de hecho, en los enfermos con RA persistente debería evaluarse la función pulmonar. En este contexto, las estrategias terapéuticas destinadas a reducir la inflamación de las vías aéreas superior e inferior serían de mayor beneficio y el montelukast sería particularmente útil. Se ha visto que el fármaco reduce la cantidad de óxido nítrico en el aire exhalado en los pacientes con RA, de manera que actuaría sobre la inflamación subclínica de la vía respiratoria inferior.

Otra ventaja especial en relación con el montelukast es su excelente perfil de seguridad, semejante al observado con el placebo; por el contrario, la fexofenadina es el único antihistamínico de nueva generación que no parece asociarse con sedación. Además, señalan los autores, en los niños el montelukast es mejor tolerado porque es menos desagradable al gusto que los antihistamínicos.

El objetivo de la terapia farmacológica en la RA es aliviar los síntomas alérgicos con la menor toxicidad posible. El montelukast es superior al placebo en cuanto a la mejoría de la calidad de vida específica. El fármaco se tolera muy bien y no se asocia con efectos adversos. Sin embargo, concluyen los expertos, es más caro que los antihistamínicos.

Confirman la Utilidad del Montelukast en los Pacientes con Asma no Controlada

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Efficacy of Add-on Montelukast in Patients with Non-Controlled Asthma: A Belgian Open-Label Study

de los autores

Korn D, Van Den Brande P, Peché R y colaboradores

integrantes de

Centre Hospitalier Universitaire Brugmann, Bruselas, Bélgica;
Centre Hospitalier Universitaire Vésale, Montygnny-Le-Tilleul, Francia

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

Current Medical Research and Opinion

25(2):489-497, Feb 2009

En los pacientes asmáticos que no logran el control de la enfermedad a pesar del tratamiento óptimo con corticosteroides inhalatorios y agonistas beta-2 de acción prolongada, el agregado de montelukast podría ser particularmente beneficioso, en especial si los enfermos también presentan rinitis alérgica.

Introducción

La obstrucción reversible de la vía aérea, la hiperreactividad bronquial y la remodelación son los hallazgos característicos del asma, una enfermedad inflamatoria crónica de los bronquios. Los corticosteroides inhalatorios (CI) son fármacos antiinflamatorios por excelencia y, según las recomendaciones vigentes (*Global Initiative for Asthma* [GINA]), representan la primera línea de tratamiento para los enfermos con asma persistente. Sin embargo, un porcentaje considerable de pacientes continúan con síntomas a pesar del uso de CI o de corticosteroides por vía oral.

Los CI inhiben la expresión de diversas citoquinas proinflamatorias; los leucotrienos son otros mediadores importantes de la inflamación, no modificados por los CI. Los eosinófilos y las células cebadas liberan leucotrienos que inducen espasmo bronquial, producción de moco y edema de la mucosa. Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) podrían, por lo tanto, ser especialmente útiles en los enfermos que no mejoran por completo con los CI. De hecho, las normativas actuales recomiendan el uso de ARLT aisladamente o en combinación con los CI, como alternativa al agregado de agonistas beta-2 de acción prolongada (ABAP) o al aumento de la dosis del CI.

En los procesos alérgicos, las mucosas nasal y bronquial suelen afectarse en forma simultánea; la rinitis alérgica (RA) y el asma son entidades fuertemente asociadas. La presencia de rinitis eleva en gran medida el riesgo de aparición de asma y puede complicar el control de la enfermedad bronquial. La fisiopatología de las 2 entidades es muy similar y se observó una fuerte correlación entre la cantidad de eosinófilos en las mucosas bronquial y nasal. Los leucotrienos participan en la fase precoz y en la fase tardía de la reacción alérgica, mientras que las citoquinas son características de la fase tardía. El abordaje de la inflamación nasal y bronquial es un aspecto que se tiene cada vez más en cuenta en las pautas de tratamiento del asma.

Los ARLT se crearon inicialmente para controlar los síntomas asmáticos; sin embargo, diversos estudios demostraron la eficacia del montelukast (un ARLT) en los pacientes con RA y asma. Los resultados preliminares de un estudio belga de diseño abierto (*Singular as Complementary Therapy to Fixed Association in Real Life* [STAR]) señalaron que en los enfermos asmáticos que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento combinado con un CI en dosis intermedia y un ABAP, el agregado de montelukast se asocia con mejoría del control del asma y alivio de los

síntomas nasales. La finalidad de la presente investigación fue confirmar estas observaciones en un amplio grupo de pacientes de la práctica diaria, asistidos por médicos generales (MG).

Pacientes y métodos

El objetivo principal del estudio fue determinar la eficacia del agregado del montelukast al tratamiento con un CI y un ABAP en pacientes con asma leve a moderada sintomática. Este parámetro se valoró con el *Juniper Asthma Control Questionnaire* (ACQ). La mejoría de los síntomas asmáticos referida por los pacientes y el alivio de los síntomas nasales fueron criterios secundarios de análisis.

La investigación tuvo una duración de 2 meses, un diseño abierto y de observación y se llevó a cabo en 499 instituciones de Bélgica, entre 2004 y 2005. Abarcó pacientes de 4 años o más con asma confirmada por pruebas funcionales respiratorias, realizadas en los 2 años previos al estudio. Los enfermos presentaban síntomas persistentes con un puntaje de 1 o más en la escala de Juniper ACQ. Este cuestionario incluye 6 secciones (despertares por asma, síntomas asmáticos al levantarse, limitación en las actividades cotidianas, dificultad para respirar, sibilancias y utilización de medicación de rescate); cada uno de dichos dominios se valora con una escala de 0 = ausencia de síntomas a 6 = mayor sintomatología. Los pacientes estaban tratados con combinaciones fijas de budesonida más formoterol o de fluticasona más salmeterol, en dosis bajas, intermedias o altas, según la clasificación del GINA, en relación con la dosis diaria del CI. Los enfermos pudieron utilizar broncodilatadores de acción corta como medicación de rescate. En cambio, no se permitió el uso de antihistamínicos, corticosteroides por vía oral (en forma crónica), anticuerpos contra la IgE, teofilina, cromoglicatos o ketotifeno.

Los participantes recibieron montelukast en dosis de 4 mg/día (2 a 5 años), 5 mg/día (6 a 14 años) o 10 mg/día (adultos y adolescentes de 15 años o más) durante 2 meses. El control del asma se valoró con el ACQ en la visita de enrolamiento (visita 1) y al final del estudio (visita 2). El asma estuvo parcialmente controlada con un puntaje de 1.5 o más bajo y no controlada con un puntaje en el ACQ superior a 1.5. Los cambios entre la visita basal y la visita final permitieron clasificar la respuesta al tratamiento: mejoría importante (estado óptimo; puntaje en la segunda visita < 0.75), mejoría (reducción en el puntaje ≥ 0.5 puntos) o agravamiento (puntaje en la visita 2 > 1.5 o un aumento ≥ 0.5 puntos). También se consideraron los síntomas nasales.

El análisis estadístico se realizó con las pruebas *t* de Bonferroni y de χ^2 . El parámetro primario de evaluación fue la modificación en el puntaje del ACQ entre la primera y la segunda visita. Se efectuaron análisis por subgrupos según la dosis del CI, el tipo de terapia y la presencia de RA. La percepción del enfermo sobre la modificación de los síntomas asmáticos y los cambios en los síntomas nasales fueron variables secundarias de evaluación. Los análisis *post hoc* permitieron establecer diversas asociaciones.

Resultados

La muestra de estudio estuvo integrada por 5 769 pacientes de 41 años en promedio; 825 (14.3%) tenían menos de 15 años; 3 058 (53%) eran varones y 2 442 (42%) referían síntomas de RA.

El 21% de los enfermos estaban tratados con ABAP y dosis bajas de CI; 48% recibían dosis intermedias y 31% estaban medicados con dosis altas de CI más ABAP. Al inicio, 38% tenían asma parcialmente controlada y 62%, asma no controlada.

El porcentaje de pacientes con asma no controlada aumentó significativamente con la dosis del CI ($p < 0.001$); el puntaje promedio del ACQ en la visita inicial fue considerablemente más alto en los enfermos sin RA que en aquellos con RA (2.01 y 1.91, respectivamente; $p < 0.001$).

El control del asma mejoró sustancialmente después de los 2 meses de tratamiento con montelukast, a juzgar por la reducción significativa en el ACQ de 1.97 puntos en promedio en la visita 1 a 1.05 puntos en la visita 2 ($p < 0.001$). El 38.5% de los enfermos presentaron asma controlada en la segunda visita (ACQ < 0.75). También se registró un descenso importante en cada uno de los síntomas del ACQ tras el agregado del montelukast.

El análisis por subgrupos según la dosis del CI mostró que los puntajes promedio del ACQ en las visitas 1 y 2 aumentaron significativamente con el nivel de dosis del CI ($p < 0.001$). Los puntajes promedio se redujeron en forma significativa en la visita 2, en todos los niveles de dosis del CI, con independencia de la combinación farmacológica utilizada ($p < 0.001$) y de la presencia simultánea de RA ($p < 0.001$). Más aún, el descenso del ACQ fue mayor en los pacientes que refirieron RA al inicio del estudio (-1.04) respecto de los enfermos sin RA (-0.61 puntos; $p < 0.001$).

En la visita 2, 5 115 enfermos (88.7%) refirieron mejoría del asma; 612 (10.6%) dijeron estar «igual» y 0.7% ($n = 42$) consideraron haber empeorado con el agregado del montelukast. Se constató una buena correlación entre el descenso promedio del ACQ y la evaluación de los enfermos de los síntomas asmáticos; de hecho, la mejoría promedio del ACQ fue significativamente mayor en los que refirieron estar «mejor» (-1.01) respecto de quienes dijeron estar «igual» o «peor» (-0.29 y +0.47, respectivamente; $p < 0.001$).

La mejoría del ACQ se asoció en forma significativa con la mejoría global del asma referida por el enfermo; 97% de los 4 664 enfermos con mejoría importante o con mejoría del puntaje del ACQ (descenso de 0.5 puntos o más) refirieron estar «mejor», mientras que 53.5% de los 1 105 pacientes sin mejoría o con deterioro en el ACQ afirmaron lo mismo ($p < 0.001$).

También se comprobó una asociación entre la evaluación global del asma y la RA. El 90.7% de los participantes con rinitis al

inicio del estudio refirieron una mejoría del asma después del agregado del montelukast en comparación con el 87.2% de los enfermos sin RA al inicio ($p < 0.001$).

Se constató una correlación significativa entre la mejoría del asma y de la RA. El 97.1% de los 2 002 enfermos que refirieron mejoría de la RA también señalaron estar «mejor» del asma, mientras que sólo el 61.4% de los enfermos sin mejoría o con agravamiento de la rinitis refirieron estarlo ($p < 0.001$). En conjunto, los resultados indican que la mejoría de los síntomas de la RA influye en la percepción subjetiva de la mejoría del asma.

El 82% de los enfermos con rinitis al inicio del estudio refirieron una mejoría significativa de los síntomas nasales tras el agregado del montelukast; 18% dijeron estar igual o peor. Se comprobó una asociación significativa entre el cambio en el ACQ y los síntomas de la RA: 87.2% de los enfermos con mejoría del ACQ refirieron haber mejorado de la rinitis en comparación con el 56.3% de los enfermos sin mejoría en el ACQ ($p < 0.001$).

Discusión

El porcentaje de enfermos con asma parcialmente controlada a pesar del uso de CI en dosis intermedias o altas en combinación con un ABAP es considerable, tal como lo indican los resultados del presente estudio y de trabajos previos. En estos enfermos, el agregado de montelukast se asocia con una mejoría importante del control del asma (valorada con el ACQ); el beneficio se observa en todos los subgrupos, según la dosis del CI, según el tipo de terapia fija y en los enfermos con RA o sin rinitis. Los hallazgos sugieren que el montelukast podría desempeñar un papel importante en el tratamiento de los pacientes con asma y RA o con asma sin rinitis que no logran el control de la enfermedad bronquial a pesar del uso de CI y de ABAP. Sin embargo, añaden los expertos, se requieren estudios aleatorizados y controlados para definir con precisión la utilidad de este fármaco y para conocer la duración del beneficio observado en los estudios preliminares. La posibilidad de lograr una mejoría simultánea de la rinitis (presente en el 42% de los sujetos de la serie actual) y del asma es particularmente atractiva, ya que numerosos trabajos demostraron que la rinitis es un factor de riesgo de mal control del asma. Más aún, el *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) pone de manifiesto la necesidad de controlar adecuadamente los síntomas nasales para lograr el mayor beneficio con el tratamiento antiasmático. La combinación de CI y de ABAP no ejerce ningún beneficio sobre los síntomas nasales. En los estudios futuros será necesario evaluar objetivamente la presencia de RA para confirmar las asociaciones encontradas.

Conclusiones

Los hallazgos del presente estudio longitudinal realizado en Bélgica sugieren que el montelukast puede ser una opción útil de tratamiento para los enfermos con asma no controlada o parcialmente controlada a pesar del uso de CI y de ABAP. El beneficio sería más acentuado aún en los sujetos que presentan RA concomitante, concluyen los expertos.

Efectos a Largo Plazo de Dosis Repetidas Prenatales de Betametasona sobre el Neurodesarrollo

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Two-Year Follow-Up of a Randomised Trial with Repeated Antenatal Betamethasone

de los autores

Peltoniemi O, Kari M, Hallman M y colaboradores

integrantes de la

University of Oulu, Oulu, Finlandia

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition

94(6):402-406, Nov 2009

La administración de una única dosis repetida de betametasona prenatal no produjo efectos significativos sobre el crecimiento o el neurodesarrollo a los 2 años de vida.

Introducción

Un curso único prenatal de corticosteroides antes del parto prematuro demostró reducir la mortalidad, la hemorragia intraventricular y, especialmente, la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en prematuros con una edad gestacional media de entre 26 y 34 semanas. El momento de administración influye sobre los desenlaces clínicos con una disminución en el riesgo de SDR cuando se aplica 24 horas a 7 días antes del parto. En los casos en los cuales no se produjo el parto después de un curso único de corticosteroides es frecuente repetir la dosis semanalmente. Sin embargo, según datos provenientes de estudios no aleatorizados y aleatorizados recientes, los múltiples cursos de corticosteroides semanales o la repetición de una única dosis puede reducir el riesgo de SDR, pero puede aumentar el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino. Es más, en estudios de cohorte se comprobó que la administración de cursos múltiples puede asociarse con un riesgo aumentado de parálisis cerebral (PC) y alteraciones conductuales y del neurodesarrollo. Los autores demostraron, en un ensayo aleatorizado, que la repetición de la dosis de betametasona administrada 7 días después del primer curso disminuyó el riesgo de SDR, sin afectar el crecimiento fetal ni la morbilidad neonatal. El objetivo de la presente investigación fue determinar si la repetición de una dosis de betametasona influye sobre el neurodesarrollo, específicamente el desarrollo neuromotor, neurosensorio y cognitivo, así como sobre la morbilidad respiratoria y el crecimiento durante los primeros 2 años de vida.

Métodos

Se incluyeron los hijos de las mujeres que participaron en un estudio aleatorizado y controlado con placebo en el cual recibieron una dosis repetida de corticosteroides prenatales ante un parto prematuro inminente. Las mujeres tenían una edad gestacional inferior a 34 semanas, parto prematuro inminente y habían recibido una dosis estándar de betametasona prenatal (12 mg 2 veces en un intervalo de 24 horas) menos de 7 días antes. Las participantes se dividieron al azar para recibir una dosis repetida única de 12 mg de betametasona intramuscular o placebo. Asimismo, se realizó la clasificación según la edad gestacional (< 28 semanas + 0 días o entre 28 semanas + 0 días y 34 semanas + 0 días) y los embarazos únicos o múltiples.

En el estudio de seguimiento prospectivo, de 2 años de duración, participaron 259 de 315 niños supervivientes (82%) en los 5 centros. Los participantes completaron un cuestionario sobre

los problemas respiratorios, las infecciones y los antecedentes médicos durante los primeros 2 años de vida. Se obtuvo información sobre la educación, la ocupación y el estado civil de los padres. Los niños fueron sometidos a un examen neurológico realizado por un pediatra o un neurólogo pediatra y se tomaron medidas antropométricas (peso, talla y perímetro cefálico). Las evaluaciones psicométricas se realizaron por un neuropsicólogo, con las escalas de Bayley (*Bayley Scales of Infant Development II* [BSID-II]). El desarrollo global se evaluó también por un pediatra o un neurólogo pediatra con el *Griffiths Developmental Score*. El lenguaje se evaluó por un terapeuta en el lenguaje o un neurólogo pediatra. El número de palabras presentes en el vocabulario del niño se utilizó para evaluar el desarrollo del lenguaje, que se dividió en 3 categorías: normal (> percentil 25), levemente anormal (percentil 10 a 25) o gravemente alterado (< percentil 10). Por último, se evaluó la supervivencia sin deterioro neurológico, cognitivo o sensorial grave (alteraciones graves en el neurodesarrollo), como la supervivencia sin PC, índice de desarrollo mental (IDM) < 70, coeficiente intelectual (CI) < 70, sordera o ceguera.

Los datos basales se compararon con la prueba t para muestras independientes para las variables continuas y la prueba de χ^2 para los datos categóricos. Se calcularon los *odds ratio* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC) y las diferencias también se compararon con la prueba de χ^2 para los datos categóricos.

Resultados

Completaron el seguimiento de 2 años 120 niños en el grupo de betametasona y 139 en el grupo placebo; 179 (75%) en total completaron la escala de Bayley, 178 (69%) la evaluación de Griffiths y 228 (88%), la evaluación del lenguaje. La edad materna fue mayor en el grupo de betametasona ($p = 0.005$), mientras que el porcentaje de embarazos múltiples tendió a ser superior en el grupo placebo ($p = 0.08$). Todos los niños nacieron antes de las 36 semanas de gestación, 33% antes de las 30 semanas y sólo 16% antes de las 28 semanas. La media de edad en el momento del seguimiento fue de 24.2 (0.9) meses en ambos grupos y también fueron similares el peso, la talla y el perímetro cefálico. La tasa de supervivencia sin alteraciones graves en el neurodesarrollo fue del 98% en el grupo de betametasona y del 99% en el grupo placebo (OR 0.28, IC 0.03 a 2.71). Cuando se realizaron análisis de subgrupo según la edad gestacional y la duración de la exposición intrauterina a la betametasona, los resultados fueron los siguientes: en los niños nacidos antes de las 30 semanas de gestación, la supervivencia sin alteraciones gra-

ves en el neurodesarrollo fue del 98% en ambos grupos ($p = 1$) y en los nacidos a las 30 semanas o posteriormente fue del 97% en el grupo de betametasona y del 100% en el grupo placebo ($p = 0.19$). Cuando la exposición a la betametasona fue inferior a 24 horas, la supervivencia sin alteraciones graves en el neurodesarrollo fue del 98% en el grupo de betametasona y del 99% en el grupo placebo ($p = 0.59$), mientras que las cifras correspondientes fueron del 96% y del 100%, respectivamente, cuando la exposición fue de 24 horas o más ($p = 1$). Dos niños en el grupo de betametasona y 1 en el grupo placebo presentaron PC (OR 2.38; IC 0.21 a 26.57). Dos niños en el grupo de betametasona y 5 en el grupo placebo presentaron estrabismo (OR 0.46; IC 0.09 a 2.41). Ningún participante requirió audífonos. La media del CI evaluada por la *Griffiths Developmental Scale* fue 97 en el grupo de betametasona y 95 en el grupo placebo ($p = 0.11$), mientras que la media del IDM fue 104 y 101, respectivamente ($p = 0.18$). El desarrollo del lenguaje estuvo gravemente comprometido en el 15% de los niños del grupo de betametasona y en el 17% en el grupo placebo (OR 1.23; IC 0.62 a 2.41). Las tasas de reinternación durante los primeros 2 años de vida fueron del 59% en el grupo de betametasona y del 50% en el grupo placebo ($p = 0.16$), con un 33% y 31%, respectivamente, que requirieron más de una reinternación ($p = 0.78$). Las indicaciones más frecuentes fueron timpanostomía por otitis media recurrente ($n = 43$; 26 en el grupo de betametasona y 17 en el grupo placebo) y sibilancias recurrentes o asma ($n = 31$). Se diagnosticó enfermedad pulmonar grave (neumonía, sibilancias recurrentes o asma) en el 39% de los participantes en el grupo de betametasona y en el 32% en el grupo placebo ($p = 0.34$); 10 niños en cada grupo presentaron neumonía.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio de seguimiento de 2 años de duración demostraron que la adminis-

tración de 1 dosis única repetida prenatal de betametasona no tuvo una influencia significativa sobre la supervivencia sin alteraciones del neurodesarrollo o sobre el crecimiento físico, como tampoco sobre las tasas de reinternaciones o el riesgo de infecciones graves. En esta investigación, 1 única dosis repetida de betametasona no tuvo efectos sobre el peso, la talla y el perímetro cefálico, al nacimiento ni a los 2 años de edad. En otros estudios, la administración de cursos repetidos de betametasona afectaron las medidas antropométricas. Según los autores, los hallazgos de esta investigación indican que el efecto de los corticosteroides prenatales sobre el crecimiento fetal puede ser dependiente de la dosis, algo observado en ensayos con animales. También destacan que un peso o una talla normales a los 2 años no excluyen la posibilidad de alteraciones posteriores. La restricción del crecimiento intrauterino se ha asociado con un riesgo aumentado de exceso de peso, alteraciones metabólicas o riesgo cardiovascular.

El desarrollo neurosensitivo y la tasa de PC fueron comparables entre los grupos de tratamiento con betametasona y placebo. Sin embargo, como limitación señalan que el pequeño tamaño de la muestra no permite extraer conclusiones confiables sobre los resultados a largo plazo.

En conclusión, la administración de una única dosis repetida de betametasona prenatal no produjo efectos significativos sobre el crecimiento o el neurodesarrollo a los 2 años de vida. La administración de 1 o 2 dosis repetidas de betametasona prenatal parece ser beneficiosa para reducir la morbilidad pulmonar aguda cuando el parto prematuro puede retrasarse por al menos 24 horas después de efectuarla. Es necesario realizar más estudios de seguimiento antes de establecer recomendaciones.

Comparan la Eficacia de Dos Dosis de Budesonida Inhalatoria y del Montelukast en Niños con Asma de Reciente Diagnóstico

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Effect of Inhaled Steroid and Montelukast on Clinical Symptoms in Children with Newly Diagnosed Asthma: A Pilot Study

de los autores

Olszowiec-Chlebna M, Majak P, Stelmach I y colaboradores

integrantes del

Medical University of Lodz, Lodz, Polonia

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por

Pediatric Allergy and Immunology

21(4):687-690, Jun 2010

La monoterapia con montelukast sería tan eficaz como la budesonida en dosis altas e intermedias en los niños con asma de reciente diagnóstico. Sin embargo, esta conclusión es válida sólo para quienes inician el tratamiento en una época del año en la cual la exposición natural al alérgeno es baja.

Introducción

El tratamiento antiasmático en los niños debe establecerse según la persistencia, la gravedad o la frecuencia de los síntomas; además, debe considerarse el fenotipo de la enfermedad. Las recomendaciones vigentes establecen que el abordaje terapéutico debe ser gradual; una vez iniciada la terapia, el paciente debe ser controlado regularmente y, cuando es necesario, indicar los ajustes correspondientes de la medicación. El tratamiento adecuado se basa en los resultados de diversos trabajos aleatorizados y controlados; sin embargo, hay poca información acerca del mejor abordaje para los pacientes con asma de reciente diagnóstico. En la presente investigación, los autores analizan los efectos de diferentes dosis de budesonida por vía inhalatoria y del montelukast sobre los síntomas y la funcionalidad respiratoria en niños con asma bronquial de reciente diagnóstico.

Materiales y métodos

El estudio abarcó 26 niñas y 34 varones de 5 a 18 años (8.2 años en promedio) con asma de diagnóstico reciente y con sensibilización exclusiva frente a ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* o *D. farinae*). El diagnóstico de asma se estableció sobre la base de los síntomas y por la reversibilidad del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) del 12% o mayor después de la administración de 200 µg de salbutamol. Los pacientes fueron sometidos a pruebas cutáneas con un panel estándar de alérgenos. Se excluyeron los que habían recibido corticosteroides por vía oral o inhalatoria en los 6 meses previos al estudio.

El ensayo piloto, de 12 meses de duración, tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos. Los niños fueron tratados con budesonida en dosis de 800 µg/día con inhalador de polvo seco *Turbuhaler* (400 µg 2 veces por día); budesonida en dosis de 400 µg/día (2 inhalaciones de 200 µg 2 veces por día) o montelukast (como sal sódica) en dosis de 5 o 10 mg diarios, según la edad.

El estudio incluyó 2 visitas; en la primera, entre septiembre de 2007 y febrero de 2008, los enfermos fueron entrenados para usar correctamente el inhalador y para que pudieran completar el *Asthma Therapy Assessment Questionnaire for Children* (ATAQ). Se utilizó el dominio de control del asma del ATAQ con la traducción correspondiente. En esa visita, los pacientes se clasificaron según la edad (6 a 10 años y 11 a 18 años) y fueron aleatoriamente asignados a 1 de 3 grupos de tratamiento: bu-

desonida 800 µg/día más montelukast placebo (n = 20); budesonida 400 µg/día más montelukast placebo (n = 20) o budesonida placebo más montelukast (n = 20). La segunda visita se efectuó 6 meses después de comenzado el tratamiento; los resultados del ATAQ se controlaron en forma mensual. En las 2 visitas, los pacientes efectuaron pruebas de funcionalidad respiratoria según los criterios sugeridos por la *American Thoracic Society*.

En el análisis estadístico se aplicó la prueba de Wilcoxon; las diferencias entre los grupos se determinaron con la prueba de Kruskal-Wallis. Se efectuaron comparaciones *post hoc* con la prueba de Dunn. Se calculó el área bajo la curva (ABC) del ATAQ para los 6 meses de terapia; en un paso posterior, la variable ATAQ en el tiempo se comparó entre los 3 grupos de tratamiento de manera de valorar el efecto individual de cada terapia en el transcurso del tiempo.

Resultados

Todos los niños completaron la investigación y para todos se dispuso de la información necesaria en el ATAQ. El 80% de los pacientes tenían síntomas leves de rinitis alérgica.

Después de 6 meses de tratamiento con las 2 dosis de budesonida o con montelukast, el control del asma y la función pulmonar mejoraron significativamente en cada uno de los grupos, sin diferencias sustanciales entre los 3 grupos de terapia. Después del primer mes, la budesonida en la dosis más alta y el montelukast ejercieron efectos más notorios sobre el puntaje total del asma, en comparación con el corticosteroide inhalatorio en dosis intermedias. Para cada paciente se calculó el ABC del ATAQ (puntos) en el tiempo (meses de tratamiento); la comparación de esta variable entre los grupos no mostró diferencias significativas.

Se comprobó una correlación significativa entre el momento del enrolamiento y la respuesta individual a la terapia sólo en los pacientes asignados al montelukast; los incorporados con posterioridad –al final del invierno– respondieron mejor al tratamiento. En cambio, la respuesta a las 2 dosis de budesonida fue independiente del momento del enrolamiento.

Discusión

Los resultados de la presente investigación indican que el tratamiento durante 6 meses con una dosis intermedia de budesonida, con una dosis alta de budesonida o con montelukast se

asocia con una mejoría similar del control de la enfermedad en los niños con asma de reciente diagnóstico.

Luego del primer mes de terapia, el corticosteroide inhalatorio en dosis altas y el montelukast se asociaron con un efecto mayor sobre el puntaje total del asma, en comparación con el tratamiento con budesonida en dosis intermedias. Este fenómeno, explican los autores, los motivó a realizar análisis adicionales para establecer la respuesta individual a la terapia. Dicho análisis mostró que en el grupo asignado al montelukast, los niños enrolados tardíamente en la investigación (2 o 3 meses de tratamiento en épocas en las cuales es necesaria la calefacción de los hogares) respondieron mejor al tratamiento que los incorporados al inicio de dicha estación. Diversos estudios previos habían comprobado que la exposición natural a los ácaros del polvo doméstico es mayor durante las estaciones invernales en las cuales es necesaria la calefacción de los hogares (entre septiembre y finales de marzo en Polonia). El montelukast, como monoterapia de control, fue más eficaz en los pacientes que ingresaron en la investigación con posterioridad y en quienes el tratamiento se llevó a

cabo en primavera y verano, en comparación con los niños tratados durante la estación invernal.

En conclusión, el presente trabajo revela 2 hallazgos fundamentales: en primer lugar, los corticosteroides inhalatorios en dosis intermedias o altas como terapia inicial del asma no son superiores al montelukast para mejorar los síntomas asmáticos. En segundo lugar, la exposición natural al alérgeno (incluso a los alérgenos perennes) es un factor que debe tenerse en cuenta cuando se opta por un determinado tratamiento. Así, los corticosteroides inhalatorios serían la mejor opción cuando el tratamiento se inicia durante la estación invernal, mientras que en los niños que comienzan la terapia más tardíamente, hacia el final del invierno (y por lo tanto con menor exposición a los ácaros), se beneficiarían más con la terapia con montelukast. Los resultados en conjunto sugieren que el montelukast es la opción terapéutica de elección para el tratamiento inicial del asma en los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico cuando se lo realiza al final de la estación invernal. Debido al diseño de la investigación, los hallazgos deberán ser confirmados en estudios futuros.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Casasco.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, septiembre de 2010.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.