



Tractament de l'asma

I també:
Montelukast

L'asma evoluciona en forma d'episodis recurrents d'obstrucció bronquial, intercalats amb períodes asimptomàtics més o menys llargs. En un número anterior s'explicava que els corticoides per via tòpica inhalada poden millorar els símptomes i reduir l'ús de broncodilatadors (vegeu *Butll Inf Ter SCS*, 6, 13-14, 1992). En aquest número s'actualitza la informació sobre el tractament de l'asma a la llum dels avenços més recents sobre el seu tractament.

En tots els pacients asmàtics calen unes mesures generals com evitar l'exposició a factors desencadenants com fàrmacs (AINE), contaminació ambiental i laboral, exercici físic, pol·len, àcars de la pols, animals, fongs i tabac. També es recomana donar suport psicològic als pacients i una adequada educació sanitària. Els objectius del tractament de l'asma són facilitar que l'activitat física no resulti limitada per la malaltia, millorar els símptomes i els resultats de les proves espiromètriques, reduir el nombre de crisis i d'ingressos, disminuir la necessitat de broncodilatadors de curta durada, tot això a canvi d'uns efectes adversos

mínims. Les recomanacions de diversos grups d'experts posen l'accent sobre la necessitat de tractar els símptomes en les fases més precoces de la malaltia i de fer un tractament esglaonat [*Thorax*, 52 (supl 1), 1-21, 1997; *JAMA*, 278, 1855-1873, 1997]. El tractament s'ha d'adaptar al grau de gravetat en cada pacient, i en tot cas cal iniciar-lo al més aviat possible. També cal revisar-lo de manera periòdica cada 3 a 6 mesos. Al quadre adjunt s'hi resumeixen les principals modalitats del tractament esglaonat en pacients adults. Una vegada s'ha aconseguit pal·liar els símptomes, es recomana reduir el tractament antiinflamatori de manera gradual per provar de passar a un esglaió inferior.

Els corticoides per via inhalatòria són d'elecció, excepte en els pacients que pateixen broncospasme ocasional. Les dades actuals no permeten afirmar quin corticoide inhalat és més eficaç, perquè en els estudis comparatius s'hi han emprat dosis diferents i amb diversos sistemes d'inhalació. La intensitat dels efectes sistèmics que poden produir els corticoides

Tractament esglaonat de l'asma segons la gravetat

Intermitent

Ús ocasional **d'agonistes β_2 inhalats** de curta durada (per ex., salbutamol) en cas de broncospasme.

Lleu persistent

Ús regular de **corticoides inhalats** (per ex., beclometasona o budesònida 100-400 μg cada 12 h), o bé cromoglicat (d'elecció en nens) o nedocromil sòdic.

Ús ocasional **d'agonistes β_2 inhalats** de curta durada en cas de broncospasme.

Moderada persistent

Corticoides inhalats a dosis altes (per ex., beclometasona o budesònida 800-2.000 μg al dia).^a

Ús ocasional **d'agonistes β_2 inhalats** de curta durada en cas de broncospasme.

Greu persistent

Corticoides per via oral

Ús ocasional **d'agonistes β_2 inhalats** de curta durada en cas de broncospasme.

^a En cas d'asma nocturna o en pacients en els quals les dosis de corticoides es consideren molt altes es pot provar amb corticoides inhalats a dosis baixes més un agonista β_2 inhalat de llarga durada (per ex., salmeterol 100 μg al dia o formoterol 24-48 μg al dia). En els pacients que no responen amb dosis altes de corticoides inhalats, abans d'iniciar els corticoides per via oral, es pot associar un broncodilatador (agonista β_2 inhalat de llarga durada, teofil·lina o un anticolinèrgic).

inhalats depèn de la dosi i del dispositiu inhalador, i es correlacionen amb l'efecte tòpic pulmonar, de manera que els preparats més potents i les dosis més altes impliquen més risc d'efectes sistèmics. Tots els corticoides inhalats poden alterar els marcadors bioquímics del metabolisme ossi, però la significació clínica a curt i a llarg termini d'aquests canvis de moment és difícil d'interpretar. En l'actualitat no hi ha dades que demostrin que l'ús de corticoides inhalats a llarg termini s'associï a un augment del risc d'osteoporosi i de fractura en nens i adults. En nens les dosis altes de corticoides inhalats poden frenar el creixement a curt i mig termini, però la majoria dels estudis disponibles suggereix que si produeixen un retard del creixement, aquest és molt limitat [*Allergy*, 52(suppl 39), 1-34, 1997].

Atès que alguns estudis suggereixen que l'addició d'un agonista β_2 -adrenèrgic inhalat de llarga durada, com salmeterol o formoterol, de manera regular permet reduir les dosis de corticoides inhalats, les darreres recomanacions proposen l'ús d'aquesta combinació com a alternativa als corticoides inhalats a dosis ele-

vades en l'asma persistent moderada (*Lancet*, 344, 219-224, 1994; *N Engl J Med*, 337, 1405-1411, 1997). Això no obstant, en cas que un pacient tractat de manera regular amb un agonista β_2 -adrenèrgic presenti broncospasme es fa molt difícil el tractament de l'atac agut i, a més, la durada de l'efecte disminueix amb el temps (*Lancet*, 349, 1453, 1997; *N Engl J Med*, 339, 141-146, 1998). Per aquests motius, cal reservar aquesta opció en els pacients amb asma nocturna o en aquells pacients en els quals les dosis de corticoides es consideren molt elevades.

Darrerament s'han introduït nous fàrmacs: els inhibidors de la síntesi de leucotriens, com el zileuton (no comercialitzat a Espanya), i els antagonistes dels seus receptors, com el montelukast o el zafirlukast. Aquests fàrmacs poden ser beneficiosos en alguns pacients, però el seu efecte terapèutic és bastant limitat. A més, no coneixem estudis comparatius amb corticoides inhalats, de manera que és difícil establir el seu lloc en terapèutica (*Drug Safety*, 19, 205-218, 1998; *Thorax*, 52(suppl 1), 1-21, 1997).

Via d'administració

La via inhalatòria és la d'elecció per a l'administració de la majoria de fàrmacs antiasmàtics: en comparació amb la via sistèmica, s'obté el mateix efecte terapèutic amb menys efectes indesitjats. No obstant, l'eficàcia i la seguretat dels fàrmacs inhalats depèn d'una correcta tècnica inhalatòria, la qual és tan o més important que el tractament farmacològic. Dels diversos sistemes existents, els més emprats en atenció primària són l'inhalador pressuritzat i el sistema de pólvores en sec. El primer té l'inconvenient que obliga a què la tècnica d'inhalació sigui correcta, bé que això es pot resoldre si s'utilitza conjuntament amb una cambra espaciadora. El sistema de pólvores en sec no necessita la coordinació entre la pulsació i la inspiració, però generalment requereix un flux espiratori alt i pot ser difícil que el pacient s'adoni de la inhalació. Atès que tots els sistemes són eficaços si s'utilitzen correctament, cal elegir el que pugui ser més adient per a cada pacient (*Aten Primària*, 21, 557-584, 1998).

Montelukast

El montelukast és un antagonista dels leucotriens comercialitzat recentment per al tractament adjuvant de l'asma lleu o moderada en adults i en nens de més de 6 anys. Els leucotriens són productes del metabolisme de l'àcid araquidònic que afavoreixen la migració dels eosinòfils, la producció de moc i d'edema, i causen broncoconstricció. El montelukast bloqueja selectivament la unió dels leucotriens al seu receptor (LTD₄) i evita el seu efecte broncoconstrictor. No està indicat en el tractament de les crisis agudes d'asma.

Característiques farmacològiques

S'absorbeix bé per via oral i assoleix una concentració plasmàtica màxima a les 3 h en adults (a les 2 h en nens). Per via oral té una biodisponibilitat del 64%. La seva semivida d'eliminació és de 2,7-5,5 h; és metabolitzat al fetge i s'excreta majoritàriament per la femta (*Drugs*, 56, 251-256, 1998). La dosi recomanada per via oral és de 10 mg al dia (nens, 5 mg al dia).

Conclusió

Les recomanacions actuals sobre el tractament de l'asma posen l'accent sobre la necessitat de tractar els símptomes en les fases més precoces de la malaltia, la revisió periòdica de l'eficàcia i la tolerabilitat de la medicació i el tractament esglaiat. En el tractament de fons els corticoides inhalats es consideren els fàrmacs d'elecció i la seva eficàcia depèn de la dosi i del sistema d'inhalació emprat. L'ús ocasional d'agonistes β_2 -adrenèrgics de curta durada és útil per al tractament dels símptomes de broncospasme. Cal reservar l'ús d'un agonista β_2 -adrenèrgic de llarga durada associat a corticoides inhalats a dosis baixes en cas d'asma nocturna moderada. Cal elegir un sistema d'inhalació adient per a cada pacient perquè és tan important com el tractament farmacològic i condiciona el compliment, l'eficàcia i els efectes indesitjats del tractament. Les dades sobre l'eficàcia dels antagonistes dels receptors dels leucotriens són escasses per poder definir quins pacients se'n podrien beneficiar.

Eficàcia

S'han publicat dos assaigs clínics comparatius amb placebo en 281 i 681 pacients **adults** amb asma crònica, respectivament, tractats amb agonistes β_2 -adrenèrgics i prop d'un 20% amb corticoides inhalats. Al cap de 3 i de 12 setmanes de tractament, en comparació amb placebo el montelukast (10 mg al dia) va millorar els símptomes i els paràmetres espiromètrics i va reduir la necessitat d'agonistes β_2 -adrenèrgics i el nombre d'exacerbacions (*Eur Respir J*, 11, 1232-1239, 1998; *Arch Intern Med*, 158, 1213-1220, 1998). En un altre assaig clínic es va comparar el montelukast amb placebo en 110 pacients amb asma lleu i induïda per exercici que no rebien corticoides inhalats. A les 12 setmanes, els pacients tractats amb montelukast (10 mg al dia) van presentar una millora dels símptomes i dels paràmetres espiromètrics respecte als tractats amb placebo (*N Engl J Med*, 339, 147-152, 1998). Segons els resultats d'un estudi realitzat en pacients amb asma moderada persistent, la beclometasona inhalada seria

més eficaç que el montelukast per millorar les proves respiratòries (*Lancet*, 353, 57-62, 1999; *N Engl J Med*, 340, 197-206, 1999).

En un assaig clínic en 336 **nens** de 6 a 14 anys amb asma, un 37% dels quals rebien corticoides inhalats, el montelukast durant 8 setmanes va ser més eficaç que placebo en la millora de les proves espiromètriques, amb un augment d'un 8% i un 4%, respectivament (*JAMA*, 279, 1181-1186, 1998).

Efectes indesitjats

Les dades de seguretat provenen d'estudis a curt termini i les reaccions adverses més freqüents són els símptomes gastrointestinals i la cefalea.

S'han notificat alguns casos de trastorns eosinofílics similars a les vasculitis per Churg-Strauss, però no s'ha descrit hepatotoxicitat. Es recomana precaució quan s'administri simultàniament amb inductors enzimàtics, com fenitoïna, fenobarbital o rifampicina, a causa del risc d'interacció. Cal evitar-ne l'ús en l'embaràs i la lactància.

Conclusió

El montelukast és un antagonista dels receptors dels leucotriens que en estudis a curt termini s'ha mostrat modestament eficaç en el tractament adjuvant de l'asma lleu i moderada. Manquen estudis comparatius amb corticoides inhalats i més informació sobre la seva eficàcia com a tractament adjuvant.

Estudi econòmic

fàrmac	dosi diària	cost diari en ptes.	Cost de 30 dies de tractament en ptes.
fluticasona	200-1000 µg	226	6.780
beclometasona	400-2000 µg	70	2.100
budesònida	400-1600 µg	110	3.300
montelukast ^a	10 mg	305	9.145

^a Singulair®.

Data de redacció d'aquest butlletí: **febrer de 1999**

En el proper número: **Estatines en la prevenció de la cardiopatia isquèmica.**
Nous hipolipemians: atorvastatina i cerivastatina.

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Director Carles Constante i Beitia. **Subdirector** Eugeni Sedano i Monasterio. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comité científic Antònia Agustí i Escasany, Josep Maria Arnau de Bolós, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castellort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserin i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Secretària tècnica Silvia Vila Florensa

Composició Mim Disseny Gràfic

Impressió Imprimeix - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.