

UTILIDAD DE MONTELUKAST EN ASMA MODERADO Y SEVERO

I. Rodríguez Blanco.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

OBJETIVO: el objetivo es valorar el efecto de la administración de montelukast sobre la función pulmonar en pacientes con asma moderado y severo.

MATERIAL Y MÉTODOS: se incluyen dos grupos de pacientes reclutados en la consulta externa de nuestro hospital con diagnóstico de asma moderado o severo y que previamente estaban en tratamiento con corticoides inhalados, beta-2 de larga duración y beta-2 de corta duración a demanda con o sin corticoides orales. 35 pacientes formaban el grupo control y continuaron con el mismo tratamiento y a 35 se le añadió 10 mg/día de montelukast además del tratamiento que tenían previamente. En ambos grupos se realizó una espirometría en el momento de la inclusión y otra a los 6 meses de seguimiento. Se analizaron el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) en el momento de la inclusión (PRE) y a los 6 meses de seguimiento (POST),

RESULTADOS: no hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros funcionales respiratorios basales entre ambos grupos, FEV₁ y FVC. En el grupo control no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros funcionales (FEV₁ y FVC) PRE y POST, mientras que en el grupo montelukast se observan diferencias estadísticamente significativas entre el FEV₁ PRE y POST ($p = 0,0002$) y FVC PRE y POST ($p < 0,0001$).

CONCLUSIONES: montelukast es útil en el tratamiento de pacientes con asma moderado y severo como tratamiento adicional a los corticoides y beta-2 agonistas de larga duración inhalados.

USE OF MONTELUKAST IN MODERATE AND SEVERE ASTHMA

SUMMARY

OBJECTIVE: to evaluate the effect of the administration of montelukast on pulmonary function in patients with moderate and severe asthma.

MATERIALS AND METHODS: two groups of patients were included, recruited from the out-patients department of our hospital, diagnosed with moderate or severe asthma and who were previously undergoing treatment with inhaled corticosteroids, long-duration beta-2 agonists and short-duration beta-2 agonists on demand with or without oral corticosteroids. Thirty-six patients formed the control group, which continued with the same treatment, and 35 formed the test group, which had 10 mg/day of montelukast in addition to their previous treatment. Both groups underwent spirometry at inclusion and at six-month follow-up. The parameters measured were the forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and the forced vital capacity (FVC) at inclusion (PRE) and at six-month follow-up (POST).

RESULTS: no statistically significant differences were found between the groups for the base respiratory function parameters, FEV₁ and FVC. In the control group no statistically significant differences were observed between the function parameters (FEV₁ and FVC) PRE and POST; whilst in the montelukast group, statistically significant differences were observed between FEV₁ PRE and POST ($p = 0.0002$) and FVC PRE and POST ($p < 0.0001$).

CONCLUSIONS: montelukast is useful in the treatment of patients with moderate and severe asthma as a supplementary treatment to the inhaled corticosteroids and beta-2 agonists.

Recibido: 14 de septiembre de 2003. Aceptado: 22 de abril de 2004.

Correspondencia:

Dr. I. Rodríguez Blanco

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Infanta Cristina

Avda. de Elvas, s/n. Badajoz

Correo electrónico: igna1812 separ.es

Palabras clave:

- Montelukast.
- Asma moderado y severo.

Keywords:

- Montelukast.
- Moderate and severe asthma.

INTRODUCCIÓN

Montelukast es un fármaco relativamente nuevo en el tratamiento del asma perteneciente al grupo de los antileucotrienos. En concreto, se trata de un antagonista del receptor tipo I de los cisteinil-leucotrienos (C4, D4 y E4), potentes mediadores de la inflamación y que producen aumento de la permeabilidad microvascular, quimiotaxis de células inflamatorias, hipersecreción mucosa, estimulación neuronal así como contracción y proliferación de músculo liso bronquial¹.

Se han obtenido resultados alentadores en los ensayos clínicos realizados con los antileucotrienos, pero no existen aún protocolos de tratamiento claramente establecidos para su utilización en la clínica diaria². Las actuales guías de tratamiento consideran su utilización como fármacos alternativos dejando ver ciertas dudas sobre su utilidad en la práctica clínica³. El objetivo del presente trabajo es determinar la utilidad de montelukast única y exclusivamente en cuanto a mejoría de parámetros de función pulmonar, añadido al tratamiento actualmente aconsejado, en pacientes con asma moderado y severo.

En ningún momento hemos intentado llevar a cabo un ensayo clínico dado que montelukast es un fármaco ya aceptado por el Ministerio de Sanidad y Consumo para su utilización en pacientes asmáticos.

En la bibliografía hay algún trabajo que informa de evidencias preliminares de que los antileucotrienos pueden ser más efectivos en pacientes con asma severo, ya que presentan un efecto aditivo broncodilatador aún en aquellos que están recibiendo altas dosis de betaagonistas inhalados¹. La mayoría de los trabajos publicados, estudian la utilidad de montelukast en el tratamiento del asma, sólo o añadido a los corticoides inhalados^{4,5,6,7,8,9}, pero no hay ninguno que estudie su utilidad añadido a fármacos betaadrenérgicos de larga duración y corticoides inhalados, lo cual sería de gran utilidad en la práctica clínica tal y como reconocen Thomson y colaboradores en una reciente publicación¹⁰.

MATERIAL Y MÉTODO

Para llevar a cabo el presente trabajo, durante los meses de enero y febrero del año 2000 se seleccionaron dos grupos de pacientes en la consulta externa de nuestro hospital con el diagnóstico de asma moderado o severo y que previamente estaban en tratamiento con un corticoide inhalado (budesonida 400 mcg/12 horas o fluticasona 500 mcg/12 horas), un betaagonista de larga

duración (salmeterol 50 mcg/12 horas o formoterol 9-12 mcg/12 horas) y un betaagonista de corta duración a demanda (salbutamol o terbutalina) con o sin corticoides orales (prednisona o equivalente a dosis de 1 mg/kg en pauta descendente hasta su suspensión o como terapia de mantenimiento a la menor dosis eficaz para mantener al paciente en fase estable).

Se ha denominado paciente corticodependiente a aquel que requiere esteroides orales de mantenimiento o a aquel que ha requerido tratamiento con dichos fármacos al menos durante cuarenta días en el tiempo que ha durado el estudio.

La distribución por grupos se ha llevado a cabo de forma aleatoria. Hemos realizado una búsqueda de pacientes con diagnóstico de asma moderado y severo en la base de datos de la consulta, habiéndose incluido los pacientes con números impares en un grupo que hemos denominado control y los pacientes con números pares en un grupo que hemos denominado montelukast. Se han ido incluyendo pacientes hasta completar un total de 40 en cada grupo. A los pacientes de cada grupo se le asignó un número del 1 al 40. En el grupo control se han incluido 40 pacientes con asma moderado o severo en fase clínicamente estable y en tratamiento con un corticoide inhalado, un betaagonista de larga duración inhalado y un betaagonista de corta duración inhalado a demanda (con o sin corticodependencia) a los cuales se les ha realizado una espirometría forzada basal, han continuado con el mismo tratamiento y a los 6 meses se les ha realizado otra espirometría forzada. En el segundo grupo al que hemos denominado grupo montelukast, se han incluido otros 40 pacientes con asma moderado o severo en fase clínicamente estable y en tratamiento con un corticoide inhalado, un betaagonista de larga duración inhalado y un betaagonista de corta duración inhalado a demanda (con o sin corticodependencia) a los que se les ha realizado una espirometría forzada basal, posteriormente se inicia tratamiento con montelukast 10 mg cada 24 horas en una única dosis por la noche y a los 6 meses se les ha realizado una espirometría forzada.

Para la realización de las espirometrías se ha seguido la normativa SEPAR¹¹. En todos los casos las espirometrías fueron realizadas entre las 9 y las 10 de la mañana y sin test broncodilatador dado que en ningún caso se indicó a los pacientes que interrumpieran la medicación previamente; no obstante, hay que reseñar que todos los pacientes tenían constatado en la historia clínica un test broncodilatador positivo en el último año.

En ambos grupos fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes que estaban libres de reagudización al menos en los 15 días previos a la inclusión y en los 15 días previos a la realización de la espirometría de control a los 6 meses. En el caso de que fuera preciso excluir a algún paciente de alguno de los grupos en el momento de la inclusión, de igual forma se excluía al paciente que hacía su mismo número en el grupo contrario. En el momento de la espirometría de control a los 6 meses si era preciso excluir a algún paciente de alguno de los grupos, igualmente se procedía a excluir al que hacía su mismo número en el grupo contrario, perdiéndose en este caso un paciente de cada grupo al final del estudio.

Los parámetros funcionales estudiados han sido el flujo espiratorio máximo en el primer segundo en el momento de la inclusión (FEV_1 -PRE), el flujo espiratorio máximo en el primer segundo a los 6 meses (FEV_1 -POST), la capacidad vital forzada en el momento de la inclusión (FVC-PRE) y la capacidad vital forzada a los 6 meses (FVC-POST).

El estudio estadístico se ha llevado a cabo mediante el programa SPSS versión 11.0 para Windows. Se ha realizado un estudio descriptivo con análisis de la Ji al cuadrado para las variables edad, sexo, corticodependencia y severidad de la enfermedad, mientras que para la comparación de las variables funcionales respiratorias intragrupo se ha utilizado la comparación de medias para muestras relacionadas y para la comparación de las variables funcionales respiratorias intergrupo se ha utilizado la comparación de medias para muestras independientes (prueba de igualdad de varianzas y t de Student).

RESULTADOS

Al final del estudio fueron rechazados 5 pacientes en cada grupo (10 pacientes del total de la muestra) dado que en el momento de la realización de la espirometría a los 6 meses fue preciso excluir a 3 pacientes del grupo control por reagudización en los 15 días previos y a 2 pacientes del grupo montelukast por igual motivo. Al final fueron evaluados un total de 35 pacientes en cada grupo.

La edad media del grupo montelukast fue de 61 años (20-79), DS: 11. La edad media del grupo control fue de 55 años (23-74), DS: 15. En ambos grupos hay 12 varones y 23 mujeres. En el grupo control hay 8 pacientes corticodependientes y 27 no corticodependientes. En el grupo montelukast hay 11 corticodependientes y 24 no corticodependientes. Con respecto a la gravedad del asma, en el grupo control hay 26 pacientes con asma moderado y 9 con asma severo, mientras que en el grupo montelukast hay 16 pacientes con asma moderado y 19 con asma severo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, sexo o corticodependencia, mientras que

sí hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la gravedad del asma, ya que en el grupo montelukast había un mayor número de pacientes con asma severo ($p=0,01$).

En cuanto a los parámetros funcionales respiratorios basales en ambos grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el FEV_1 y FVC, aunque el FEV_1 está al borde de la significación estadística a favor del grupo control ($p = 0,07$) tabla 1. Tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas en los parámetros funcionales respiratorios entre ambos grupos al final del estudio, aunque el FEV_1 se ha igualado mucho entre ambos grupos ($p=0,69$) tabla 1. Analizando ambos grupos por separado, en el grupo control no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros funcionales (FEV_1 y FVC) PRE y POST, mientras que en el grupo montelukast se observan diferencias estadísticamente significativas entre el FEV_1 PRE y POST ($p = 0,0002$) y FVC PRE y POST ($p < 0,0001$) tabla 2 y figuras 1 y 2.

En el grupo de pacientes con montelukast y corticodependencia ($n = 11$) sólo se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la FVC PRE y POST ($p = 0,003$). En el grupo de pacientes con montelukast y sin corticodependencia ($n = 24$) se observan diferencias estadísticamente significativas en el FEV_1 PRE y POST ($p = 0,0006$) y en la FVC PRE y POST ($p < 0,0001$) tabla 2.

En el grupo de pacientes con montelukast y asma moderado ($n = 16$), se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el FEV_1 PRE y POST ($p = 0,004$) y FVC PRE y POST ($p = 0,001$). En el grupo de pacientes con montelukast y asma severo ($n = 19$), se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el FEV_1 PRE y POST ($p = 0,02$) y en la FVC PRE y POST ($p < 0,0001$) tabla 2.

DISCUSIÓN

El asma es un síndrome caracterizado por obstrucción variable al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial e inflamación. La iniciación y propagación de la inflamación de la vía aérea proviene de muchos factores, incluyendo mediadores generados por células residentes en la vía aérea y por leucocitos que han sido reclutados hacia la misma¹². Los leucotrienos son ácidos grasos biológicamente activos derivados del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico¹³. Su papel en la patogénesis del asma ha sido sugerido por su actividad biológica, la cual simula los efectos observados en el asma clínico¹⁴. Los antileucotrienos son un grupo de fármacos que actúan inhibiendo la acción de los leucotrienos bien impidiendo su producción por bloqueo de la 5-lipooxigenasa o la de su proteína activadora (inhibidores), o bloqueando sus receptores (antagonistas). Los antagonistas disponibles actualmente van dirigidos con-

tra el receptor CysLT₁¹⁵. Montelukast pertenece a este último grupo junto con zafirlukast (únicos disponibles por el momento en España).

Montelukast ha demostrado su utilidad en el asma inducido por el ejercicio mejorando la caída del FEV₁ tras el mismo y la autopercepción de control de la enfermedad^{16, 17}. Igualmente se ha demostrado la utilidad de los antileucotrienos para prevenir el asma desencadenado por la inhalación de antígenos cuando aquellos son administrados antes de la exposición¹³. Una de las utilidades de los antileucotrienos reconocidas actualmente es en el asma inducido por aspirina. Es conocido que los cisteinil-leucotrienos juegan un papel primario en la patogénesis del asma inducido por aspirina^{18, 19}, y, en estos pacientes, los antileucotrienos han demostrado ser efectivos aún en asma severo²⁰. Montelukast también ha sido evaluado como broncodilatador en un estudio llevado a cabo por Reiss, demostrando una mejoría significativa en el FEV₁ con respecto a placebo independientemente del uso concomitante de corticosteroides inhalados, incluso después de la administración de salbutamol se observaba un aumento adicional en el FEV₁²¹. En cuanto a la utilidad de los antileucotrienos en el asma crónico, en el leve persistente pueden ser utilizados como tratamiento de control, ofreciendo un mejor cumplimiento comparado con esteroides inhalados a bajas dosis o con cromonas^{22, 23, 24, 25}. En este grupo de pacientes producen una mejoría significativa comparado con placebo en cuanto a función pulmonar, síntomas, uso de betaagonistas y calidad de vida^{26, 27, 28}. En aquellos sujetos que no están adecuadamente controlados con bajas dosis de esteroides inhalados y que requieren altas dosis de estas drogas o su combinación con betaagonistas de larga duración, los antileucotrienos combinados con bajas dosis de esteroides inhalados han demostrado ser tan eficaces como doblar la dosis de estos últimos^{8, 29}.

En los distintos trabajos comentados se valora la eficacia de los antileucotrienos bien como monoterapia o combinados con corticosteroides inhalados. Incluso se pretende demostrar en ellos que pueden permitir ahorrar tanto la utilización de corticoides inhalados como de betaagonistas de larga duración, sin embargo en la práctica clínica habitual se nos plantea el problema de qué podemos hacer con pacientes diagnosticados de asma moderado o severo que están correctamente tratados según las directrices actuales, pero que no terminan de mejorar a pesar de dichos tratamientos.

La aparición de los antileucotrienos nos ha abierto nuevas expectativas para el tratamiento de estos pacientes, pero aún hay muy pocas publicaciones que hagan referencia a su utilidad sobre todo en el asma severo. En el presente trabajo se intenta dilucidar la utilidad de un antileucotrieno (montelukast) en el tratamiento de este problemático grupo de pacientes, si bien hay que aclarar que únicamente nos hemos centrado en la utilidad del fármaco en cuanto a mejoría o no de parámetros

de función pulmonar. El estudio de otros factores como pueden ser calidad de vida, frecuencia de exacerbaciones, necesidad de betaadrenérgicos de rescate, etc, se encuentra fuera de los objetivos de esta publicación.

Según los resultados obtenidos, si comparamos ambos grupos (control y montelukast) de forma global, podríamos afirmar que montelukast no mejora de forma estadísticamente significativa ni el FEV₁ ni la FVC al final del estudio; no obstante, el FEV₁ pasa de ser casi significativo al inicio a favor del grupo control a nada significativo al final del estudio. Probablemente si la muestra fuera mayor y/o los grupos más homogéneos en cuanto a parámetros funcionales respiratorios, quizá observáramos diferencias estadísticamente significativas. No obstante, si comparamos lo que ocurre dentro de cada grupo en particular, podemos apreciar que montelukast es útil en el tratamiento de los pacientes con asma moderado y/o severo que ya están en tratamiento con corticosteroides y betaagonistas de larga duración inhalados, ya que produce una mejoría significativa en los parámetros de función pulmonar estudiados (FEV₁ y FVC) en comparación con lo que ocurre dentro del grupo control. La mejoría se aprecia globalmente en el grupo de pacientes tratados con montelukast y por separado en el grupo de asma moderado tratado con montelukast, asma severo tratado con montelukast, asma moderado o severo con corticodependencia tratado con montelukast y asma moderado o severo sin corticodependencia tratado con montelukast.

No obstante, hay que aclarar que en este trabajo se utiliza el antileucotrieno como tratamiento adicional a los corticosteroides inhalados y a los betaagonistas inhalados con o sin corticoides orales, pero nunca como sustituto o ahorrador de los mismos. Por todo esto se podría concluir que montelukast es eficaz en el tratamiento del asma moderado o severo como fármaco adicional a los corticosteroides inhalados y a los betaadrenérgicos de larga duración inhalados con o sin corticoides orales, lo cual va en la línea de lo ya afirmado por Lipworth¹ de que los estudios preliminares tanto con montelukast como con zafirlukast sugieren que ambos tienen efectos aditivos a bajas o altas dosis de corticosteroides inhalados, aunque no deberían ser sustitutos de los corticoides orales en pacientes corticodependientes. El autor continua afirmando que hay razones lógicas para utilizar los antileucotrienos en lugar de los betaadrenérgicos de larga duración como tratamiento controlador adicional de segunda línea ya que poseen actividad tanto antiinflamatoria como broncodilatadora, dando broncoprotección frente a alérgenos y el ejercicio sin producir taquifilaxia y disminuyendo las tasas de exacerbaciones. Pero termina aseverando sin embargo, que la utilización de antileucotrienos no debería evitar el uso concomitante de betaagonistas de larga duración en pacientes que aún requieren tratamiento regular para aliviar su sintomatología.

Como ya hemos comentado, a pesar de que se aconseja su realización¹⁰, hoy por hoy no hay en la literatura

ningún estudio similar al nuestro en cuanto a buscar si montelukast aporta o no algo al tratamiento convencional de pacientes con asma moderado y severo a base de corticoides y betaadrenérgicos de larga duración inhalados. Hay un estudio de reciente publicación en el que la adición de montelukast a fluticasona/salmeterol o fluticasona sola comparado con la adición de placebo a fluticasona/salmeterol o fluticasona sola tiene efectos beneficiosos en cuanto a parámetros de inflamación pero no mejora la función pulmonar, no obstante, en lo que al FEV₁ se refiere sí hay una mejoría significativa cuando se compara el grupo tratado con fluticasona/salmeterol y montelukast frente al grupo tratado con fluticasona y montelukast³⁰. A pesar de que estos resultados se asemejan a los obtenidos en nuestro trabajo, no son superponibles dado que montelukast no se añade a la misma medicación en ambos grupos. En otro trabajo se ha podido comprobar que montelukast asociado a fluticasona no aporta ventajas frente a la combinación salmeterol / fluticasona en cuanto a mejoría de parámetros funcionales.³¹

Revisando la literatura, encontramos un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo, que fue publicado en 2001 por Robinson y colaboradores³² en el que estudian la utilidad de montelukast en pacien-

tes asmáticos añadido a corticoides inhalados solos o combinados con otros tratamientos adicionales (bataadrenérgicos de larga duración, teofilinas y corticoides orales solos o combinaciones de los mismos), pero el estudio duró tan sólo dos semanas y el parámetro de función pulmonar estudiado fue el pico de flujo espiratorio (PEF). En dicho estudio no se encontró mejoría del PEF en el grupo tratado con montelukast frente al grupo tratado con placebo. No obstante, pensamos que en este trabajo los grupos no eran homogéneos en cuanto al tratamiento administrado.

Creemos que el presente trabajo, a pesar de no tratarse de un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo sí es homogéneo en cuanto al tratamiento administrado, edad y sexo de los pacientes, corticodependencia y severidad de la enfermedad si incluimos en un mismo grupo al asma moderado y severo. Por ello, podemos concluir que a la vista de los resultados obtenidos, montelukast es un fármaco útil en cuanto a mejoría de parámetros de función pulmonar en el asma moderado y severo, probablemente debido a un efecto antiinflamatorio y broncodilatador adicional al de los corticoides y betaadrenérgicos de larga duración inhalados.

TABLA 1
RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO INTERGRUPO DE LOS PARÁMETROS FUNCIONALES AL INICIO Y AL FINAL DEL ESTUDIO EN EL GRUPO CONTROL Y EN EL GRUPO MONTELUKAST. COMPARACIÓN DE MEDIAS PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES

	n	Media y DS FEV ₁ PRE	Media y DS FEV ₁ POST	Media y DS FVC PRE	Media y DS FVC POST
Control	35	1,984 (0,80)	1,994 (0,64)	2,613 (1,02)	2,677 (0,86)
Montelukast	35	1,663 (0,68)	1,929 (0,71)	2,267 (0,92)	2,676 (0,83)
p		0,07	0,69	0,14	0,97

TABLA 2
RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO INTRAGRUPO DE LOS PARÁMETROS FUNCIONALES AL INICIO Y AL FINAL DEL ESTUDIO EN EL GRUPO CONTROL, EN EL GRUPO MONTELUKAST Y EN LOS SUBGRUPOS DEL GRUPO MONTELUKAST. COMPARACIÓN DE MEDIAS PARA MUESTRAS RELACIONADAS.

	Grupo control (n=35)	Grupo Montelukast (n=35)	Montelukast y corticodependencia (n=11)	Montelukast sin corticodependencia (n=24)	Montelukast y asma moderado (n=16)	Montelukast y asma severo (n=19)
Diferencia de medias y desviación estandar FEV ₁ PRE-POST	-0,010 (0,52)	-0,266 (0,38)	-0,149 (0,34)	-0,320 (0,39)	-0,371 (0,43)	-0,177 (0,31)
Diferencia de medias y desviación estandar FVC PRE-POST	-0,065 (0,61)	-0,409 (0,37)	-0,387 (0,33)	-0,410 (0,39)	-0,434 (0,44)	-0,377 (0,30)
p FEV ₁ PRE-POST	0,91	<0,0001	0,18	0,001	0,004	0,02
p FVC PRE-POST	0,54	<0,0001	0,003	<0,0001	0,001	<0,0001

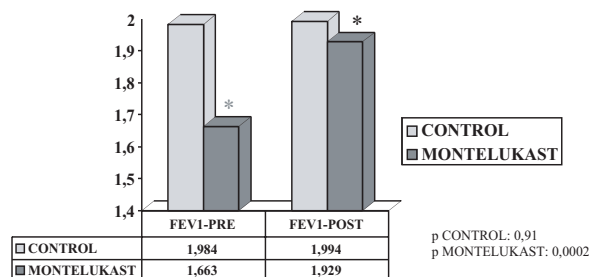


Fig. 1. Valores de FEV1 PRE y POST en el grupo control y grupo Montelukast

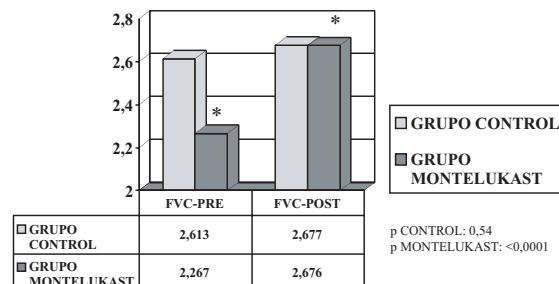


Fig. 2. Valores de FVC PRE y POST en el grupo control y grupo Montelukast

BIBLIOGRAFÍA

- Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonist. *Lancet* 1999; 353:57-62.
- O'Brine PM. Asthma treatment: Antileukotriene drugs. *Can Respir J*; 1998; 5 (Suppl A): 64A-70A.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Asthma management and prevention. Global initiative for asthma. A practical guide for public health officials and health care professionals. Based on the global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, MD: NIH, 1995. (NIH publication No 96-3659A.) Updated report 2002. www.ginasthma.com (accessed 28 Aug 2003).
- Bjerner L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, Holgate ST, Picado C, Menten J, Dass SB, Leff JA, Polos PG. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327:891-896.
- O'Sullivan S, Akveld M, Burke CM, Poulter W. Effect of the addition of montelukast to inhaled fluticasone propionate on airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 745-750.
- Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonist as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003; 326:621-625.
- Nelson HS, Buse WW, Kerwing E, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1088-1095.
- Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, Van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58:211-216.
- Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiña M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, Vereá H, Viejo JL, Villasante C, Gonzalez-Esteban J, Picado C. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58:204-211.
- Thomson NC, Shepherd M. Leukotriene receptor antagonists as add-on therapy for adults with asthma. *Thorax* 2003; 58:190-192.
- Sanchis Aldás J, Casán Clara P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. SEPAR. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989; 25:132-142.
- Bousquet J, Chenz P, Lacoste JY, Barneon G, Chavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P and Michel FB. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033-1039.
- Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA and Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987; 237:1171-1176.
- Horwitz RJ, McGill KA, and Busse WW. The Role of Leukotriene Modifiers in the Treatment of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1363-1371.
- García-Marcos L and Schuster A. New perspectives for asthma treatment: Anti-leukotriene drugs. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10:77-88.
- Leff JA, Busse WW, Pearlman D et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339:147-152.
- Kemp JP, Dockhorn RJ, Saphiro GG et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14 year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133:424-428.
- Barnes NC, Kuitert LM. Drugs affecting the leukotriene pathway in asthma. *Br J Clin Pract* 1995; 49:262-266.
- Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988; 18:15-20.
- Dahlén SE, Malmstrom K, Kuna P et al. Improvement of asthma in aspirin-intolerant patients by montelukast (MK-0476), a potent and specific C_YSLT1 receptor antagonist: correlations with patients baseline characteristics. *Eur Respir J* 1997; 10 (Suppl. 25): 419S, 2714 (Abstract).
- Reiss TF, Sorkness CA, Tricker W et al. Effects of montelukast (MK-0476), a potent cysteinil leukotriene receptor antagonist, on bronchodilatation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997; 52:45-48.

22. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 899-904.
23. Rand CS. Patient and regimen-related factors that influence compliance with asthma therapy. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 270-274.
24. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994; 154:1349-1352.
25. Cochrane GM. Compliance in asthma. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 239-242.
26. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double blind trial. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1213-1220.
27. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF, Glass M, Hanby LA, Bonuccelli CM. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13 week multicenter study. *Clin Ther* 1997; 19: 675-690.
28. Nathan RA, Bernstein JA, Bielory L, et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 935-942.
29. Nayak AS, Anderson P, Charous BL, Williams K, Simonson S. Equivalence of adding zafirlukast versus double-dose inhaled corticosteroids in asthmatic patients symptomatic on low dose inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S233, 965 (Abstract).
30. Currie GP, Lee DK, Haggart K, Bates CE, Lipworth BJ. Effects of Montelukast on Surrogate Inflammatory Markers in Corticosteroid-treated Patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1232-1238.
31. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, Bateman ED. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respiratory Medicine* 2003; 97:234-241.
32. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357:1991-1992.