

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	SALMETEROL + FLUTICASONA
Nombre Comercial y presentación:	ANASMA® (Lab. Alter) INALADUO® (Lab. Faes) PLUSVENT® (Lab. Almirall) SERETIDE® (Lab. Glaxo) Inhalador 25/50 mcg/inh 120 dosis (44,93 €) Inhalador 25/125 mcg/inh 120 dosis (65,29 €) Inhalador 25/250 mcg/inh 120 dosis (88,59 €) Accuhaler 50/100 mcg/inh 60 alvéolos (49,93 €) Accuhaler 50/250 mcg/inh 60 alvéolos (66,97 €) Accuhaler 50/500 mcg/inh 60 alvéolos (90,41 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha de comercialización:	Noviembre 1999
Fecha evaluación:	Octubre 2002

INDICACIONES APROBADAS (1, 2).

Salmeterol + Fluticasona (S+F) está indicado en el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un agonista β -2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β -2 de acción corta administrados "a demanda" o
- pacientes adecuadamente controlados con un agonista β -2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria.

Nota: S+F inhalador 25/50 mcg no se considera adecuado en adultos con asma grave. S+F accuhaler 50/100 mcg no se considera adecuado en niños y adultos con asma grave.

S+F no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma para los que se requiere el uso de un broncodilatador de rápida y corta duración de acción.

S+F no está indicado en el tratamiento inicial del asma hasta que se haya determinado la necesidad de corticosteroides y una posología aproximada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Cuando se inicia un tratamiento con productos en combinación, **la dosis de sus componentes debería individualizarse y ajustarse en función de la gravedad de la enfermedad.** Es decir, **si un paciente precisa dosis diferentes a las contenidas en la asociación, se le debe prescribir un β -agonista y/o corticoide inhalado por separado, a la dosis necesaria.**

La dosis debería ser la mínima necesaria para controlar los síntomas. Cuando se mantenga el control de los síntomas con la dosis mínima recomendada, el paso siguiente sería probar con un corticoide inhalado sólo.

(1)	Inhalador	Accuhaler
Adultos y niños >12 años	2 inhalaciones de 25/50 mcg/12h 2 inhalaciones de 25/125 mcg/12h 2 inhalaciones de 25/250 mcg/12h	1 inhalación 50/100 mcg/12h 1 inhalación 50/250 mcg/12h 1 inhalación 50/500 mcg/12h
Niños \geq 4 años	No hay datos en < 12 años	1 inhalación 50/100 mcg/12h No datos en < 4 años

EFICACIA CLÍNICA

• **Combinación (1 disco) frente a tratamiento concomitante (2 discos)**

Hay 4 ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y doble enmascaramiento y cuyo diseño es prácticamente igual que comparan el tratamiento combinado S+F en un único disco de polvo seco frente al tratamiento concomitante con 2 discos de polvo seco (uno con salmeterol y otro con fluticasona):

- Aubier et al: disco con S50/F500 vs disco con S 50 + disco con F500 (3)
- Bateman et al: disco con S50/F100 vs disco con S 50 + disco con F100 (4)
- Chapman et al: disco con S50/F250 vs disco con S 50 + disco con F250 (5)
- Van den Berg et al (pediatría): disco con S50/F100 vs disco con S 50 + disco con F100 (6)

En estos estudios, la eficacia del tratamiento combinado, medida como mejoría del PEF (peak expiratory flow) matutino, es similar a la del tratamiento concomitante, no viéndose diferencias significativas ni en este parámetro ni en los secundarios (PEF vespertino, % del PEF vespertino predicho, FEV1, porcentaje de días y noches sin síntomas, uso de la dosis de rescate de salbutamol).

• **Combinación frente a fluticasona sola**

- Aubier et al, además comparan: disco con S50/F500 vs disco con F500 (3)

En este estudio de Aubier et al, al comparar la combinación S50/F500 frente a F500, sí se ven diferencias significativas.

• **Combinación en disco frente a combinación en inhalador y frente a fluticasona en inhalador**

Hay 2 ensayos que son:

- Van Noord et al (7): inhalador con S25/F250 x 2 inhalaciones vs disco con S50/F500
inhalador con S25/F250 x 2 inhalaciones vs inhalador con F250 x 2 inhalaciones
- Bateman et al (8): inhalador con S25/F50 x 2 inhalaciones vs disco con S50/F100
inhalador con S25/F50 x 2 inhalaciones vs inhalador con F50 x 2 inhalaciones

En estos estudios, no se ven diferencias significativas entre el tratamiento combinado con inhalador MDI y con disco de polvo seco. Al comparar el tratamiento combinado en inhalador frente a fluticasona inhalada sola, el tratamiento combinado demuestra ser significativamente mejor que fluticasona.

• **Combinación frente a budesonida+formoterol**

La única comparación de la eficacia de salmeterol+fluticasona con la de la asociación budesonida+formoterol se ha publicado únicamente como abstract y, según se indica, resultó ser equivalente (9).

En un ensayo clínico publicado se compara el inicio de la acción de las asociaciones budesonida+formoterol y salmeterol+fluticasona, siendo más rápido el de budesonida+formoterol; sin embargo, este parámetro no se considera relevante en el tratamiento de fondo del asma (11).

• **Combinación frente a salmeterol + otros corticoides (budesonida, beclometasona)**

No hay estudios que comparen la eficacia de la combinación con salmeterol y otros corticoides (budesonida, beclometasona) a dosis equivalentes a fluticasona.

• Cumplimiento terapéutico

Es en principio la ventaja que podría ofrecer el tratamiento combinado. Sin embargo, no se ha diseñado ningún ensayo con este objetivo y todos los estudios disponibles son doble ciego y con doble enmascaramiento, por lo que no podemos saber si el uso de un único dispositivo mejora el cumplimiento.

SEGURIDAD(1)

Reacciones adversas:

Es de esperar que tras la administración de S+F aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de sus componentes. Salmeterol: temblor, palpitaciones, cefalea y, con menor frecuencia, arritmias cardiacas. Fluticasona: ronquera-disfonía, candidiasis en boca y garganta.

S+F está contraindicado en: pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o al excipiente.

Advertencias y precauciones:

El tratamiento con S+F no debe suspenderse bruscamente.

Grupos especiales: No es necesario ajustar dosis en pacientes ancianos o en aquéllos con insuficiencia renal. No hay datos sobre su uso en insuficiencia hepática. Deberá administrarse con precaución a pacientes con tuberculosis pulmonar, problemas cardiovasculares graves, incluyendo anormalidades en el ritmo cardiaco, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada o tirotoxicosis.

Al igual que con otros tratamientos inhalatorios puede aparecer broncoespasmo paradójico, debiéndose suspender inmediatamente el medicamento y valorar un tratamiento alternativo.

A dosis elevadas y durante periodos prolongados pueden aparecer efectos sistémicos, por lo que es importante ajustar la dosis de corticoesteroide administrado por vía inhalatoria a la mínima que mantenga un control eficaz.

CONCLUSIÓN

La combinación salmeterol+fluticasona (S+F) en un único dispositivo (disco o inhalador), está indicada sólo en el tratamiento del asma en pacientes estables, en los que tras intentarlo repetidamente, no se ha conseguido disminuir la dosis de corticoide ni cesar el tratamiento con salmeterol.

- Existen varios ensayos publicados en pacientes con asma persistente moderada en los que se comparan la eficacia y los efectos adversos de la asociación S+F en un único dispositivo frente a la administración de ambos fármacos en dispositivos separados demostrando ser similares. También han demostrado eficacia similar la presentación en disco frente al inhalador. Sin embargo no hay estudios de comparación de asociación de salmeterol con otros corticoides (budesonida o beclometasona) a dosis equipotentes.
- **En principio se podría esperar que la mayor comodidad del uso combinado de S+F mejorase la adherencia al tratamiento, sin embargo, no hay ningún ensayo clínico publicado en el que se demuestre esta hipótesis.**
- **Por otra parte, el uso de esta combinación puede dificultar el manejo del asma al impedir que el ajuste individualizado de la dosis se realice de forma tan precisa como tras la administración de ambos fármacos por separado.** Como principio general (y más aún en el tratamiento del asma, en el que el objetivo es mantener controlado al paciente con las menores dosis posibles), no se recomiendan los medicamentos que contienen asociaciones ya que resulta difícil individualizar la dosis de cada componente. Al usar una asociación, es más difícil determinar si el paciente necesita los dos medicamentos y a qué dosis. Podría existir una mayor tendencia a continuar con la combinación en lugar de retirar el β_2 -agonista de larga duración o disminuir la dosis de corticoide inhalado. Además, en el caso de sufrir un empeoramiento, los pacientes podrían tender a aumentar el número de inhalaciones de la combinación.

FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando el tratamiento considerado actualmente de elección por su igualdad en términos de eficacia y seguridad respecto al nuevo medicamento”.

CALIFICACIÓN: " NO APORTA NADA NUEVO"

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de Seretide® (Laboratorio Glaxo Wellcome).
2. Información científica Seretide® (Laboratorio Glaxo Wellcome).
3. Aubier M et al. Salmeterol/fluticasone (50/500 mcg) in combination in a Diskus® inhaler (Seretide®) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999; 93: 876-884
4. Bateman ED et al. Salmeterol/fluticasone combination inhaler. A new, effective and well tolerated treatment for asthma. *Clin Drug Invest* 1998; 16: 193-201
5. Chapman KR et al. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 mcg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can Respir J* 1999; 6:45-51
6. Van den Berg NJ et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 mcg) in combination in a Diskus™ inhaler (Seretide™) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:97-105
7. Van Noord JA et al. Clinical equivalence of a salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500 mcg) delivered via a chlorofluorocarbon-free metered-dose inhaler with the Diskus™ in patients with moderate to severe asthma. *Clin Drug Invest* 2001;21(4):243-55
8. Bateman ED, Silins V, Bogolubov. Clinical equivalence of salmeterol/fluticasone propionate in combination (50/100 mcg twice daily) when administered via a chlorofluorocarbon-free metered dose inhaler or dry powder inhaler to patients with mild-to-moderate asthma. *Respir Med* 2001; 95:136-46
9. Markham A, Jarvis B. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination. A review of its use in persistent asthma. *Drugs* 2000; 60(5):1207-33
10. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1088-95
11. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lötval J. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14(1):29-34

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>(3)Aubier M et al Respir Med 1999; 93: 876-84</p> <p>Puntuación Escala Jadad: 2 puntos.</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de la asociación salmeterol 50 mcg + fluticasona 500 mcg en dispositivo de polvo seco frente salmeterol 50mcg y fluticasona 500mcg en dispositivos de polvo seco separados y frente a fluticasona 500mcg en pacientes sintomáticos pese a recibir corticoide inhalado.</p> <p>End point primario: mejoría en el PEFR (peak expiratory flow rate) matutino</p> <p>End-point secundarios: mejoría en el PEFR vespertino, porcentaje de días sin síntomas, noches sin síntomas, días sin dosis de rescate y noches sin dosis de rescate.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 12 años con historia clínica de enfermedad reversible de las vías aéreas, que han recibido tratamiento continuado con corticoide inhalado durante las 12 semanas previas al estudio y en las últimas 4 semanas han tomado 1500-2000 mcg de beclometasona o budesonida o 750-1000 mcg de fluticasona. Tras 2 semanas siguen con síntomas</p> <p>Criterios de exclusión: No especifican</p>	<p>Tiene 2 fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1ª fase-reclutamiento: 2 semanas de duración. Pacientes continúan con el corticoide que tomaban y se sustituye el β_2-agonista por salbutamol diskhaler o MDI. Sólo se randomizará a los pacientes que continúen sintomáticos (≥ 2 en escala de síntomas durante 4 de 7 días consecutivos), tengan un PEFR matutino entre 50-85% de su máximo PEFR 15' después de recibir 400mcg de salbutamol inhalado y un FEV1 entre 50-100% del valor predicho al comienzo del tratamiento. - 2ª fase: 28 semanas. Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado. <ul style="list-style-type: none"> - salmeterol 50 mcg + fluticasona 500 mcg c/ 12h en un dispositivo único (n=167) - salmeterol 50 mcg + fluticasona 500 mcg c/ 12h en dispositivos separados (n=171) - fluticasona 500 mcg c/ 12h (n=165) 	<p>Mejoría en el PEFR matutino: durante las semanas 1-12 la terapia combinada y la concurrente (con dos dispositivos) resultan ser equivalentes (incremento -3 l/min con IC 90% - 10.4l/min siendo la definición de equivalencia ± 15l/min). La terapia combinada resulta ser superior que fluticasona sola (incremento -21 l/min, $p < 0.001$ a las 12 semanas).</p> <p>Efectos adversos: la incidencia de efectos adversos se consideró similar en los 3 grupos: terapia combinada (17%), concurrente (14%), fluticasona sola (19%). De los 503 pacientes que ingresaron en el estudio, 54 se retiraron por los efectos adversos, 16 (10%) en la terapia combinada, 16 (9%) en la concurrente y 22 (13%) con la fluticasona sola.</p> <p>No se ven diferencias en los niveles de cortisol o el cortisol excretado durante 24 horas (corregido según la creatinina) entre los distintas ramas y respecto a los valores basales.</p>	<p>Miden PEFR en semana 12 cuando de FEV tienen hasta semana 28</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
(4)Bateman ED et al Clin Drug Invest 1998;16(3):193-201 Puntuación Escala Jadad: 2 puntos.	<p>Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y tolerabilidad de la asociación salmeterol 50 mcg + fluticasona 100 mcg en dispositivo de polvo seco frente salmeterol 50mcg y fluticasona 100mcg en dispositivos de polvo seco separados en pacientes sintomáticos pese a recibir corticoide inhalado.</p> <p>End point primario: mejoría en el PEFR (peak expiratory flow rate) matutino</p> <p>End-point secundarios: FEV1, % del FEV1 predicho, porcentaje de días sin síntomas, noches sin síntomas, uso de la dosis de rescate.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 12 años con asma sintomática que han recibido beclometasona o budesonida 400-500 mcg o fluticasona 200-250 mcg durante más de 4 semanas y que han completado el periodo de reclutamiento</p> <p>Criterios de exclusión: Haber recibido salmeterol o $\beta 2$ de larga duración en las últimas 4 semanas. Haber recibido corticoide oral parenteral depot, o 2 o más tandas de corticoide en las 12 últimas semanas. Infección del tracto respiratorio inferior en las últimas 4 semanas Exacerbación aguda de obstrucción reversible de las vías aéreas que haya requerido hospitalización en las 12 últimas semanas Historia de fumar 10 cartones-año</p>	<p>Tiene 2 fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1ª fase-reclutamiento: 2 semanas de duración. Pacientes continúan con el corticoide que tomaban y se sustituye el β_2-agonista por salbutamol diskhaler o MDI a demanda. - Sólo se randomizará a los pacientes que continúen sintomáticos (≥ 2 en escala de síntomas durante 3 de 7 días consecutivos), tengan un PEFR matutino entre 50-85% de su máximo PEFR 15' después de recibir 400mcg de salbutamol inhalado, - 2ª fase: Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado. -salmeterol 50 mcg + fluticasona 100 mcg c/ 12h en un dispositivo único (n=121) -salmeterol 50 mcg + fluticasona 100 mcg c/ 12h en dispositivos separados (n=123) 	<p>Mejoría en el PEFR matutino: ambos tratamientos mejoran el PEFR matutino respecto al valor basal durante las semanas 1-12. No hay diferencias significativas entre la terapia combinada y la concurrente (con dos dispositivos).</p> <p>End-point secundarios: No hay diferencias</p> <p>Efectos adversos: la incidencia de efectos adversos se consideró similar en los 2 grupos. De los 244 pacientes que ingresaron en el estudio, 20 se retiraron por los efectos adversos, 11 (9%) en la terapia combinada y 9 (7%) en la concurrente.</p>	

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
(5)Chapman KR et al Can Respir 1999; 6(1):45-51 Puntuación Escala Jadad: 2 puntos.	<p>Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de la asociación salmeterol 50 mcg + fluticasona 250 mcg en dispositivo de polvo seco frente salmeterol 50mcg y fluticasona 250mcg en dispositivos de polvo seco separados en pacientes sintomáticos pese a recibir corticoide inhalado.</p> <p>End point primario: mejoría en el PEFR (peak expiratory flow rate) matutino y porcentaje del PEFR matutino predicho.</p> <p>End-point secundarios: PEFR vespertino, % del PEFR vespertino predicho, FEV1, puntuación en score, porcentaje de días sin síntomas, noches sin síntomas, uso de la dosis de rescate de salbutamol.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 12 años con asma sintomática que han recibido beclometasona o budesonida 800-1200 mcg o fluticasona 400-600 mcg durante más de 4 semanas y que han completado el periodo de reclutamiento. Puntuación de síntomas ≥ 2 en al menos 4 de los últimos 7 días. PEFR entre 50-85% tras 15 minutos de 400 mcg de salbutamol.</p> <p>Criterios de exclusión: Haber recibido salmeterol o $\beta 2$ de larga duración en las últimas 4 semanas. Haber recibido corticoide oral parenteral depot, o 2 o más tandas de corticoide en las 12 últimas semanas. Infección del tracto respiratorio inferior en las últimas 4 semanas Exacerbación aguda de obstrucción reversible de las vías aéreas que haya requerido hospitalización en las 12 últimas semanas Historia de fumar 10 cartones-año¿?</p>	<p>Tiene 2 fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1ª fase-reclutamiento: 2 semanas de duración. Pacientes continúan con el corticoide que tomaban y se sustituye el β_2-agonista por salbutamol diskhaler o MDI a demanda. - 2ª fase: Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado de 28 semanas de duración (eficacia sólo se mide hasta la semana 12) <ul style="list-style-type: none"> -salmeterol 50 mcg + fluticasona 250 mcg c/ 12h en un dispositivo único (n=180) -salmeterol 50 mcg + fluticasona 250 mcg c/ 12h en dispositivos separados (n=191) 	<p>Mejoría en el PEFR matutino: ambos tratamientos mejoran el PEFR matutino respecto al valor basal durante las semanas 1-12. No hay diferencias significativas entre la terapia combinada y la concurrente (con dos dispositivos).</p> <p>End-point secundarios: Se ven diferencias significativas en el PEFR vespertino: semanas 1-12 – 10L/min (IC 90% -16 a -4 L/min; p=0.008) y se favorece a la combinación en todos los puntos del intervalo. No hay diferencias en el resto de parámetros.</p> <p>Efectos adversos: la incidencia de efectos adversos se consideró similar en los 2 grupos. De los 371 pacientes que ingresaron en el estudio, 21 se retiraron por los efectos adversos, 12 en la terapia combinada y 9 en la concurrente, no habiendo diferencias significativas.</p>	<p>Los resultados de variable principal sólo se muestran en una gráfica, no hay tabla de datos.</p> <p>No coincide el nº de pacientes perdidos.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
(6)Van den Berg NJ et al Pediatr Pulmonol 2000; 30:97-105 Puntuación Escala Jadad: 2 Puntos.	<p>Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado en niños 4 a 11 años</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de la asociación salmeterol 50 mcg + fluticasona 100 mcg en dispositivo de polvo seco frente al uso concomitante en 2 dispositivos separados en pacientes sintomáticos pese a recibir corticoide inhalado (200-500 mcg/día).</p> <p>End point primario: mejoría en el PEF (peak expiratory flow) matutino.</p> <p>End-point secundarios: PEF vespertino, % días y noches libres de síntomas, uso de salbutamol de rescate. Monitorización de eventos adversos</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes 4-11 años con enfermedad obstructiva de las vías aéreas reversible que han recibido beclometasona, budesonida o flunisolida 400-500 mcg/día o fluticasona 200-250 mcg/día durante al menos 4 semanas y que siguen sintomáticos y han completado el periodo de reclutamiento.</p> <p>Criterios de exclusión: Haber recibido β_2 de larga duración o β_2 vía oral en las últimas 4 semanas. Se haya modificado el tratamiento antiasmático, infección del tracto respiratorio inferior en las últimas 4 semanas Haber recibido corticoide oral depot o parenteral en las últimas 4 semanas o haber tomado 2 tandas en las 12 últimas semanas</p> <p>Exacerbación aguda de asma que haya requerido hospitalización en 12 últimas semanas. Incapacidad de usar el mini peakflow Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Haber recibido un medicamento en investigación en el último mes En niñas haber alcanzado la menarquia.</p>	<p>Tiene 2 fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1ª fase-reclutamiento: 2 semanas de duración. Pacientes continúan con el corticoide que tomaban y se sustituye el β_2-agonista por salbutamol inhalador a demanda. <p>Sólo se randomizará a los pacientes que tengan un "score" de síntomas ≥ 1 en 4 de los últimos 7 días, PEF entre 50-85% del PEF medido 15 min después de 1 inh de 400mcg de salbutamol y PEF >50% del predicho.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2ª fase: Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado de 12 semanas de duración <ul style="list-style-type: none"> - salmeterol 50 mcg + fluticasona 100 mcg en 1 dispositivo polvo seco 1 inh c/12h + placebo 1 inhalación polvo seco c/12h (n=125) - salmeterol 50 mcg polvo seco 1 inh c/12h + fluticasona 500 mcg polvo seco 1 inh c/12h (n=132) 	<p>Mejoría en el PEF matutino: durante las semanas 1-12, la terapia combinada y la concurrente (con dos dispositivos) resultan ser equivalentes (diferencia -5 l/min, siendo la definición de equivalencia ± 10.0 l/min con IC 90%).</p> <p>Sólo se ven diferencias significativas a favor de la terapia combinada en la semana 2 (diferencia:-9 L/min; IC 90%, -15, -3 L/min; p=0.017)</p> <p>End-point secundarios: No hay diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados, con excepción de PEF vespertino en la semana 2 a favor de la terapia combinada (diferencia:-8 L/min; IC 90%, -13, -2 L/min; p=0.027)</p> <p>Efectos adversos: Incidencia de efectos adversos (posiblemente relacionados con el medicamento según el investigador): 10% (13) en tto. combinado y 5% (6) en tto. concomitante. No hay diferencias significativas en la frecuencia.</p> <p>Se retiraron por efectos adversos 4 pacientes: - 2 en tto. combinado (crisis asmática y arritmia cardiaca posiblemente relacionadas con el medicamento) - 2 en tto. concomitante (crisis asmática, estomatitis)</p>	<p>1 paciente tuvo síntomas de Sindr. Cushing (cara de luna llena) a los 10 días del tto. combinado. El investigador consideró que posiblemente se debía al mto. en estudio pero que no tenía significación clínica</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>(7)Van Noord JA et al Clin Drug Invest 2001; 21(4):243-55</p> <p>Puntuación Escala Jadad: 2 puntos.</p> <p>No cuadran las pérdidas</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de la asociación salmeterol 50 mcg + fluticasona 500 mcg en dispositivo de polvo seco frente a dispositivo MDI en pacientes sintomáticos pese a recibir corticoide inhalado.</p> <p>End point primario: mejoría en el PEF (peak expiratory flow) matutino.</p> <p>End-point secundarios: % del PEF matutino predicho, PEF vespertino, % del PEF vespertino predicho, % de variación circadiana del PEF</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 12 años con enfermedad obstructiva de las vías aéreas reversible que han recibido beclometasona, budesonida o flunisolida 1500-2000 mcg o fluticasona 750-1000 mcg durante al menos 4 semanas y que siguen sintomáticos y han completado el periodo de reclutamiento.</p> <p>Criterios de exclusión: Haber recibido $\beta 2$ de larga duración o $\beta 2$ vía oral en las últimas 2 semanas. Se haya modificado el tratamiento antiasmático, infección del tracto respiratorio inferior en las últimas 4 semanas Haber recibido corticoide oral parenteral o depot en las últimas 4 semanas.</p> <p>Exacerbación aguda de asma que haya requerido hospitalización en las 12 últimas semanas.</p>	<p>Tiene 2 fases:</p> <p>- 1ª fase-reclutamiento: 2 semanas de duración. Pacientes continúan con el corticoide que tomaban y se sustituye el β_2-agonista por salbutamol diskhaler o MDI a demanda.</p> <p>Sólo se randomizará a los pacientes que tengan un PEF matutino entre 50-85% de su máximo PEF 15' después de recibir 400mcg de salbutamol inhalado, tengan un FEV1 $>50\%$ de los valores predichos normales y un score total acumulado (diario + nocturno) ≥ 8 durante los últimos 7 días y requerimientos de hasta 800 mcg/día de salbutamol inhalado.</p> <p>- 2ª fase: Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado de 12 semanas de duración</p> <p>-salmeterol 25 mcg + fluticasona 250 mcg 2 inhalaciones MDI c/12h + placebo 1 inhalación polvo seco c/12h (n=176) -salmeterol 50 mcg + fluticasona 500 mcg polvo seco 1 inh c/12h + placebo 2 inhal MDI c/12h (n=161) - fluticasona 250mcg 2 inh MDI c/12h + placebo polvo seco 1 inh c/12h (n=172)</p>	<p>Mejoría en el PEF matutino: los 3 tratamientos mejoran el PEF matutino respecto al valor basal durante las semanas 1-12 (17% salmeterol-fluticasona MDI, 15% disco same-fluti, 8% fluticasona MDI).</p> <p>No hay diferencias significativas entre la terapia combinada MDI y polvo seco (-2L/min 95%IC -11, 7).</p> <p>La terapia combinada MDI es significativamente mejor que la fluticasona MDI (-23L/min 95%IC: -32, -14).</p> <p>End-point secundarios: La terapia combinada con MDI y con polvo seco son similares en el PEF vespertino, el porcentaje predicho de PEF matutino y vespertino, la variación circadiana del PEF y el FEV1, la media de días y noches libres de síntomas y los días sin dosis de rescate durante las semanas 1-12.</p> <p>La terapia combinada MDI es significativamente mejor que la fluticasona MDI en estos parámetros.</p> <p>Efectos adversos: la incidencia de efectos adversos se consideró similar en los 3 grupos. De los 509 pacientes que ingresaron en el estudio, 34 se retiraron por los efectos adversos, 11 en la terapia combinada MDI, 9 en el polvo seco y 14 en la fluticasona MDI. 257 pacientes tuvieron algún acontecimiento adverso, 64 se relacionaron con el medicamento. El más común fue la disfonía y la ronquera, siendo más frecuente en la asociación que en la fluticasona. Sólo una RAM grave (exacerbación del asma) se consideró atribuible a la medicación en estudio (salme-fluti en polvo seco).</p>	<p>No sabemos porqué no comparan el disco combinado con el MDI de fluticasona.</p> <p>No coincide el n° de pacientes perdidos.</p> <p>Dicen que tiene que haber 165 pacientes para que tenga poder estadístico (pág.246) y con las pérdidas no alcanzan ese número de pacientes.</p> <p>Tabla II, III y IV, pág.248-9,50: los datos aparecen ajustados por valor basal, edad, género y centro (^a) (lo dicen en la pág.246, final de la columna derecha, pero también incluyen uso de cámara especiadora y uso previo de corticoides)</p> <p>Tabla IV, pág.250: n=153, 142, 147, por lo que no es por intención de tratar</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
Bateman ED et al(8) Respir Med 2001; 95: 136-46 Puntuación Escala Jadad: 2 puntos.	<p>Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de la asociación salmeterol 50 mcg + fluticasona 100 mcg en dispositivo de polvo seco frente a dispositivo MDI en pacientes sintomáticos pese a recibir corticoide inhalado.</p> <p>End point primario: mejoría en el PEF (peak expiratory flow) matutino.</p> <p>End-point secundarios: % del PEF matutino predicho, PEF vespertino, % del PEF vespertino predicho, % de variación circadiana del PEF, FEV1, % días y noches sin síntomas, uso de salbutamol de rescate, incidencia de RAM</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes ≥12 años con enfermedad obstructiva de las vías aéreas reversible, que han fumado <10 cartones-año, que han recibido beclometasona, budesonida o flunisolida 400-500 mcg o fluticasona 200-250 mcg durante al menos 4 semanas y que siguen sintomáticos y han completado el periodo de reclutamiento.</p> <p>Criterios de exclusión: Haber recibido β2 de larga duración o β2 vía oral en las últimas 2 semanas. Se haya modificado el tratamiento antiasmático, infección del tracto respiratorio inferior en las últimas 4 semanas Haber recibido corticoide oral parenteral o depot en las últimas 4 semanas.</p> <p>Exacerbación aguda de asma que haya requerido hospitalización en las 12 últimas semanas.</p>	<p>- 1ª fase-reclutamiento: 2 semanas de duración. Pacientes continúan con el corticoide que tomaban y se sustituye el β₂-agonista por salbutamol a demanda.</p> <p>Sólo se randomizará a los pacientes que tengan un PEF matutino entre 50-85% de su máximo PEF después de recibir 400 mcg de salbutamol inhalado, tengan un FEV1 >50% de los valores predichos normales y estén sintomáticos: score total acumulado (diario + nocturno) ≥8 durante los últimos 7 días y requerimientos de más de 800 mcg/día de salbutamol inhalado.</p> <p>- 2ª fase: Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, aleatorizado de 12 semanas de duración</p> <p>-salmeterol 25 mcg + fluticasona 50 mcg 2 inhalaciones MDI c/12h + placebo 1 inhalación polvo seco c/12h (n=165) -salmeterol 50 mcg + fluticasona 100 mcg polvo seco 1 inh c/12h + placebo 2 inhal MDI c/12h (n=167) - fluticasona 50mcg 2 inh MDI c/12h + placebo polvo seco 1 inh c/12h (n=165)</p>	<p>Mejoría en el PEF matutino: los 3 tratamientos mejoran el PEF matutino respecto al valor basal durante las semanas 1-12 (42 L/min S+F MDI, 43 L/min S+F disco, 22 L/min fluticasona MDI). No hay diferencias significativas entre la terapia combinada MDI y polvo seco (3 L/min 95%IC -6, 11 L/min).</p> <p>La terapia combinada MDI es significativamente mejor que la fluticasona MDI (-19 L/min 95%IC: -28, -11; p<0.001).</p> <p>End-point secundarios: Las terapias combinadas con MDI y con polvo seco son similares en el PEF vespertino, el porcentaje predicho de PEF matutino y vespertino, la variación circadiana del PEF, la media de días y noches libres de síntomas y los días sin dosis de rescate durante las semanas 1-12.</p> <p>La terapia combinada MDI es significativamente mejor que la fluticasona MDI en estos parámetros. No se vieron diferencias entre los 3 grupos en la mejoría del FEV1</p> <p>Efectos adversos: la incidencia de efectos adversos se consideró similar en los 3 grupos. De los 497 pacientes que ingresaron en el estudio, tuvieron algún acontecimiento adverso 88 (50%) en la terapia combinada MDI, 95 (57%) en el polvo seco y 90 (55%) en la fluticasona MDI. De éstos, los investigadores consideraron que 13 (8%), 18 (11%) y 14 (8%) respectivamente se relacionaron con el medicamento (tabla VI). 7, 8 y 11 pac se retiraron por acontecimientos adversos Sólo 2 RAM graves (exacerbaciones del asma) se consideraron atribuibles al medicamento (1 S+F MDI y otro S+F polvo).</p>	