

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Estudio observacional para comparar mometasona furoato intranasal con antihistamínicos orales en la rinitis y el asma

*David Price^{a,b}, Linda Kemp^b, Erika Sims^b, Julie von Ziegenweidt^b, Prakash Navaratnam^c, Amanda J Lee^d, Alison Chisholm^b, Elizabeth V Hillyer^b, Gokul Gopalan^e

^a Academic Centre of Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, Reino Unido

^b Research in Real Life Ltd, Norwich, Reino Unido

^c Global Outcomes Research, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EEUU

^d Medical Statistics Team, Section of Population Health, University of Aberdeen, Aberdeen, Reino Unido

^e Global Medical Affairs Department, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EEUU

Recibido el 16 de febrero de 2010; revisado el 29 de abril de 2010; aceptado el 17 de mayo de 2010; en Internet el 22 de junio de 2010

Resumen

Objetivos: estudio retrospectivo de una base de datos para comparar resultados relacionados con las vías respiratorias superiores e inferiores en pacientes con rinitis y asma coexistente que recibieron mometasona furoato, un corticosteroide intranasal con una biodisponibilidad sistémica escasa, o un antihistamínico oral.

Métodos: 395 pacientes a los que se prescribió mometasona intranasal fueron emparejados según 10 criterios demográficos relacionados con las vías respiratorias con 790 pacientes a los que se prescribió un antihistamínico oral en una proporción 1:2. El control del asma y la rinitis se evaluó a lo largo de un año por medio de mediciones indirectas combinadas predefinidas.

Resultados: el control del asma se logró en 309/395 (78,2 %) y 580/790 (73,4 %; $p = 0,071$) pacientes de las cohortes de mometasona y antihistamínicos, respectivamente. Se logró el control de la rinitis en 293 (74,2 %) y 539 (68,2 %; $p = 0,035$), respectivamente. Las razones de posibilidades ajustadas (odds ratios) para antihistamínicos, en comparación con mometasona, fueron de 0,71 (IC del 95 %, 0,52-0,98) y 0,74 (IC del 95 %, 0,56-0,97) en lo que respecta a lograr el control del asma y el control de la rinitis, respectivamente.

Conclusiones: los pacientes con rinitis y asma coexistente que empezaron un tratamiento para la rinitis lograron resultados significativamente mejores en relación con las vías respiratorias superiores e inferiores con mometasona intranasal que con antihistamínicos orales.

© 2010 Primary Care Respiratory Society UK. Reservados todos los derechos.

D Price y cols. *Prim Care Resp J* 2010; **19(3)**: 266-273

doi: 10.4104/pcrj.2010.00040

Palabras clave antihistamínico, asma, control, mometasona furoato, vía respiratoria única, rinitis

La versión íntegra de este artículo, con el apéndice electrónico y datos complementarios, se encuentra disponible en www.thepcrj.org

Introducción

La rinitis supone un impacto importante en pacientes y los sistemas sanitarios. Los pacientes con rinitis presentan una menor calidad de vida y un deterioro de la función física y social¹⁻⁴. Igualmente importante es que, en los pacientes con rinitis y asma coexistente, hay cada vez más pruebas de que la rinitis activa afecta negativamente al control del asma⁴⁻⁸. Los pacientes con rinitis y asma tienen más probabilidades de ser hospitalizados, de necesitar atención urgente o de acudir

al médico general (MG) en relación con el asma que aquellos pacientes con asma aislada.

Muchos pacientes presentan tanto rinitis como asma. En un estudio se observó que aproximadamente el 50 % de los pacientes con rinitis alérgica a epitelios de animales o ácaros tenía asma alérgica a los mismos factores desencadenantes⁹. En general, en torno al 10 %-40 % de los pacientes con rinitis presenta asma coexistente^{4,10,11}. Además, se ha descrito hiperreactividad bronquial en pacientes con rinitis pero sin síntomas de asma; por el contrario, la provocación bronquial segmentaria puede originar inflamación nasal en los pacientes con rinitis¹²⁻¹⁴. La asociación frecuente de asma y rinitis, las características similares de la inflamación en estos dos trastornos y la conexión mucosa contigua

* **Autor para correspondencia:** Professor David Price, Academic Centre of Primary Care, University of Aberdeen, Foresterhill Health Centre, Westburn Road, Aberdeen, AB25 2AY, UK. Tel: +44 1224 554588 Fax: +44 1224 550683 Correo electrónico: david@respiratoryresearch.org

entre las vías respiratorias superiores e inferiores respaldan el concepto de 'una única vía respiratoria'.

En las directrices ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)⁴ y en las guías de atención primaria⁵ sobre la rinitis, se reconoce el concepto de 'vía respiratoria única' y se recalca la importancia de tratar ambas vías respiratorias, superiores e inferiores en los pacientes con rinitis y asma coexistentes. Hay pruebas de que las exacerbaciones y hospitalizaciones por asma son menores en pacientes que reciben corticosteroides intranasales^{15,16}. Por tanto, se ha planteado la hipótesis de que la administración de corticosteroides intranasales podría mejorar los resultados en los pacientes con rinitis alérgica y asma coexistentes⁴. Los corticosteroides intranasales se consideran el tratamiento más eficaz de la rinitis alérgica; entre las opciones alternativas figuran antihistamínicos y antileucotrienos^{4,5}.

El objetivo principal de este estudio observacional era comparar criterios de valoración clínicos predefinidos en relación con las vías respiratorias superiores e inferiores en pacientes con rinitis y asma coexistentes que empezaron a recibir tratamiento para la rinitis mometasona furoato intranasal o un antihistamínico oral. Mometasona furoato es un corticosteroide intranasal con una biodisponibilidad sistémica baja¹⁷ y se eligió para reducir al mínimo el posible sesgo asociado a los efectos sistémicos de algunos corticosteroides intranasales.

Métodos

Diseño del estudio y origen de los datos

Este fue un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas en el que se utilizó la base de datos GPRD (*General Practice Research Database*), una amplia base de datos de atención primaria informatizada (<http://www.gprd.com/>). La GPRD contiene datos longitudinales anónimos de 3,6 millones de historias clínicas activas y 13 millones de historias clínicas en total procedentes de más de 450 consultas suscritas de todo el Reino Unido. La GPRD genera un marcador de calidad de cada consulta basado en la fecha de adecuación a los requisitos de dicha base de datos. Los datos posteriores a esa fecha se consideran datos aceptables, de investigación de calidad y registrados prospectivamente. La GPRD está bien validada y se utiliza con frecuencia en investigación médica y de salud¹⁸.

Este estudio observacional de dos años constó de un año basal antes de la fecha de una primera prescripción de tratamiento para la rinitis (fecha de referencia) y de un período de resultados de un año después de la fecha de referencia. El período de estudio abarcó desde el 1 de enero de 1990 hasta el 30 de junio de 2007. Se dispuso de pacientes de la cohorte de mometasona para análisis desde abril de 1997, momento en que pudo adquirirse mometasona furoato intranasal con receta en el Reino Unido.

El Comité científico asesor independiente de la GPRD autorizó el uso de los datos de la GPRD en este estudio. El diseño y los análisis del estudio se realizaron con arreglo a procedimientos normalizados de trabajo del grupo del estudio¹⁹.

Pacientes

Se consideraron elegibles para participar en el estudio, pacientes de cualquier edad con códigos diagnósticos de rinitis y de asma que empezaron el tratamiento para la rinitis con una única prescripción en la fecha de referencia. Los pacientes debían tener datos de adecuación a los requisitos establecidos durante al menos un año antes y un año después de la fecha de referencia. Se excluyó a los pacientes que recibieron dos o más recetas para la rinitis en la fecha de referencia y a aquellos cuya historia clínica tuviera en cualquier momento un código de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como a los que se les recetó tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales durante el año basal.

Se seleccionó una metodología de casos y controles emparejados debido a la existencia de notables diferencias basales entre las dos cohortes de tratamiento. A cada paciente que recibió una primera prescripción de mometasona se le emparejó de forma individualizada con dos pacientes que recibieron una primera prescripción de un antihistamínico oral para optimizar la potencia estadística y el número de posibles emparejamientos simultáneos, con la menor pérdida posible de pacientes. Se investigaron varios algoritmos de emparejamiento entre las dos cohortes (de forma enmascarada respecto a los resultados del estudio) para reducir al mínimo las diferencias basales y garantizar la validez de los resultados. Finalmente se aplicaron 10 criterios de emparejamiento, incluidas dos características demográficas (edad \pm 5 años y mismo sexo) y una determinación del control del asma, durante el año basal. Esta medición indirecta combinada para el control basal del asma se definió como:

- 1) ausencia de visitas a hospitales registradas en relación con el asma
- 2) ausencia de prescripción de corticosteroides orales y
- 3) ausencia de consultas en atención primaria, hospitalización o visitas a servicios de urgencias a causa de infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI) con necesidad de antibióticos durante el año basal.

Los siete criterios de emparejamiento restantes identificaron el número de episodios respiratorios superiores e inferiores registrados durante el año basal, tal como se representa en la figura *online* (véase el Apéndice 1 en www.thepcrj.org). Entre ellos se incluían ciclos breves de corticosteroides orales, las consultas en relación con la rinitis, todos los episodios otorrinolaringológicos (ORL) y las consultas en relación con

D. Price y cols.

diagnósticos respiratorios. La lista de códigos utilizados para el emparejamiento se encuentra disponible previa petición.

Criterios de valoración

Los dos criterios de valoración principales fueron medidas combinadas que actuaron como indicadores del control del asma y del control de la rinitis durante el año de observación. El control del asma se definió *a priori* y en consonancia con directrices internacionales sobre el tratamiento del asma²⁰ como la presencia de todo lo siguiente en el año de observación:

- 1) ausencia de visitas a hospitales registradas en relación con el asma (ingresos, visitas a servicios de urgencias o departamentos de consultas externas o uso de servicios fuera de horas)
- 2) ausencia de prescripción de corticosteroides orales
- 3) ausencia de consultas en atención primaria, hospitalización o visitas a servicios de urgencias a causa de IVRI con necesidad de antibióticos
- 4) dosis diaria media prescrita $\leq 200 \mu\text{g}$ de salbutamol o $\leq 500 \mu\text{g}$ de terbutalina.

El control de la rinitis se definió *a priori* como la ausencia de cambios en el tratamiento para la rinitis junto con no más de dos consultas en relación con la rinitis durante el período de observación de un año después de la fecha de referencia.

También se analizaron las medidas disociadas que constituyeron las definiciones combinadas. Otros criterios de valoración secundarios fueron: uso de agonistas β_2 de acción corta (calculado como el número de dosis sintomáticas/día, según el número de prescripciones), número de consultas a MG en relación con enfermedades de las vías respiratorias superiores (rinitis), cambios en el tratamiento de las vías respiratorias superiores, episodios totales relacionados con rinitis (número total de episodios ORL), consultas a MG en relación con el asma, hospitalizaciones por asma y hospitalizaciones por enfermedades respiratorias probables (hospitalizaciones por asma confirmada o sospechada más hospitalizaciones respiratorias confirmadas).

Análisis estadísticos

Las características basales de las cohortes de mometasona furoato y antihistamínicos orales se compararon mediante una regresión logística condicional para identificar posibles factores de confusión residuales que fueran significativamente diferentes entre las dos cohortes en el momento basal. En cuanto a las variables binarias, se obtuvieron valores *p* emparejados a partir de modelos de regresión logística condicional convencionales. En cuanto a las características continuas, las variables se modelizaron como factores predictivos de la pertenencia a la cohorte. Las variables continuas que estaban muy sesgadas se clasificaron antes de la regresión logística condicional y se comunicó el valor *p* referido al efecto global.

La puntuación de nivel socioeconómico utilizada en los análisis fue la que asignó la GPRD a las consultas mediante el Índice de privación múltiple como medida indirecta (<http://www.communities.gov.uk/communities/neighbourhood-renewal/deprivation/>). Los diagnósticos respiratorios y otros diagnósticos de confusión, como rinitis, EPOC, enfermedad por reflujo gastroesofágico y cardiopatía, se expresaron mediante el índice de comorbilidad de Charlson (CCI), un índice ponderado que tiene en cuenta el número y la gravedad de las enfermedades concomitantes²¹. Se calculó el CCI para cada paciente mediante algoritmos de emparejamiento de la CIE-9 generados por el programa CliniClue (<http://www.cliniclue.com/software>).

Los posibles factores de confusión analizados durante el año basal fueron tratamientos respiratorios y antialérgicos, consultas o visitas a hospitales en relación con el asma u otra enfermedad respiratoria y fármacos que podrían interferir en el control del asma. En el Apéndice electrónico 1 se detalla una lista completa de posibles factores de confusión.

Se calcularon razones de posibilidades (*odds ratios*) para las definiciones dicotomizadas de control del asma y de la rinitis mediante una regresión logística condicional, con ajuste respecto a las covariables que no estaban equilibradas en el momento basal. Las variables de valoración secundarias también se analizaron mediante la regresión logística condicional.

Los datos se analizaron con los programas informáticos SPSS versión 15/16 (SPSS, Chicago, IL, EEUU), STATA (StataCorp LP, College Station, TX, EEUU) y Microsoft Excel.

Resultados

Se emparejó a un total de 395 pacientes a los que se prescribió mometasona furoato intranasal en una proporción 1:2 con 790 pacientes a los que se prescribió un antihistamínico oral por rinitis en la fecha de referencia (figura *online*). En términos generales en comparación con la población no emparejada en cuanto a parámetros relacionados con el asma, la cohorte de mometasona emparejada tenía, en promedio, una enfermedad más leve para permitir el emparejamiento con la cohorte de antihistamínicos, tal como se muestra en la Tabla 1. Todos los pacientes tenían ambos códigos diagnósticos de rinitis y asma, según los criterios de inclusión, y había prescripciones de uno o más tratamientos para el asma registradas en la GPRD para 353/395 (89,4 %) y 728/790 (92,2 %) pacientes de las cohortes de mometasona y antihistamínicos emparejadas, respectivamente.

Las cohortes emparejadas estaban divididas uniformemente entre varones y mujeres y la media de edad era de 37 años (intervalo 1-81 años; Tabla 2). Un total de 129 pacientes, lo que supone el 11 % de la población de pacientes, tenían 12 años o menos de edad. Otras características basales eran semejantes entre las cohortes emparejadas excepto

Mometasona en comparación con antihistamínicos en la rinitis y el asma

Tabla 1. Parámetros relacionados con el asma de las poblaciones emparejadas y no emparejadas durante el año basal antes de que los pacientes con rinitis y asma coexistentes recibieran una primera prescripción de tratamiento para la rinitis, según lo registrado en la base de datos GPRD.

	Cohorte de mometasona furoato		Cohorte de antihistamínicos orales	
	No emparejada (n = 756)	Emparejada (n = 395)	No emparejada (n = 12.210)	Emparejada (n = 790)
Prescripción de medicación para el asma	485 (64,2)	216 (54,7)	4.867 (39,9)	335 (42,4)
Prescripción de CI	342 (45,2)	143 (36,2)	2.892 (23,7)	209 (26,5)
Prescripción de ABAC	459 (60,7)	203 (51,4)	4.628 (37,9)	316 (40,0)
Prescripción de CO	76 (10,1)	4 (1,0)	745 (6,1)	8 (1,0)
Exacerbación asmática*	153 (20,2)	28 (7,1)	1.953 (16,0)	56 (7,1)

Los datos corresponden a n (%) de pacientes con un registro de al menos uno de los parámetros relevantes.

CI = corticosteroide inhalado; CO = corticosteroide oral; ABAC = agonista β_2 de acción corta.

*Una exacerbación asmática se definió como una prescripción registrada de corticosteroides orales, consulta en relación con una infección de las vías respiratorias inferiores (IVRI) tratada con un antibiótico u hospitalización por IVRI tratada con un antibiótico.

el diagnóstico de cardiopatía, significativamente más frecuente en los pacientes que empezaron con antihistamínicos, y la dosis diaria prescrita del corticosteroide inhalado (CI), significativamente menor en la cohorte de antihistamínicos (Tabla 2). Por consiguiente, en los análisis de regresión poste-

riores se incluyeron ambas variables como factores de confusión. En cada cohorte, el 93 % de los pacientes cumplió el criterio de emparejamiento de control del asma basal. Los valores basales de los criterios de valoración se resumen según la cohorte en la Tabla 3.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de las cohortes emparejadas.

	Mometasona furoato (n = 395)	Antihistamínico oral (n = 790)	Valor p
Sexo, n (%) mujeres	203 (51,4)	406 (51,4)	NP*
Edad, media (DE)	37,8 (18,6)	37,4 (18,8)	NP*
Edad \leq 12 años, n (%)	42 (10,6)	87 (11,0)	NP*
Nivel socioeconómico, mediana (IIC)	14,6 (8,4-33,0)	16,2 (7,9-30,6)	0,788
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (IIC)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,515
Enfermedades concomitantes registradas:			
Diagnóstico de ERGE, n (%)	44 (11,1)	83 (10,5)	0,730
Diagnóstico de cardiopatía, n (%)	16 (4,1)	61 (7,7)	0,015
Dosis diaria de CI (μg) [†] , mediana (IIC)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,030
1-400 μg , n (%)	64 (16,2)	102 (12,9)	—
401-800 μg , n (%)	15 (3,8)	13 (1,6)	—
> 800 μg , n (%)	6 (1,5)	13 (1,6)	—
N.º de dosis de ABAC/día [‡] , mediana (IIC)	0 (0,0-0,3)	0 (0-0)	0,659
1 o más prescripciones de ABAC, n (%)	203 (51,4)	316 (40,0)	—
1 o más prescripciones durante el año precedente:			
Betabloqueantes, n (%)	14 (3,5)	46 (5,8)	0,089
AINE, n (%)	78 (19,7)	150 (19,0)	0,751
Paracetamol, n (%)	52 (13,2)	119 (15,1)	0,364
Candidiasis, n (%)	0	2 (0,3)	NP [§]

ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico; CI = corticosteroide inhalado; IIC = intervalo intercuartílico; NP = no procede; AINE = antiinflamatorios no esteroideos; ABAC = agonista β_2 de acción corta.

*Criterio de emparejamiento; [†]la dosis diaria de CI fue la dosis equivalente de beclometasona, calculada con dipropionato de beclometasona (DPB), budesonida, propionato de fluticasona, DPB en solución (QVAR[®], Teva UK) y mometasona en una proporción 1:1:2:2:2, respectivamente; [‡]las dosis/día de agonista β_2 de acción corta se calcularon a partir del número de inhaladores prescritos/año y una dosis convencional supuesta de salbutamol 200 μg y terbutalina 500 μg ; [§]el valor p emparejado no puede calcularse porque hay cero pacientes en uno o ambos grupos.

A la mayoría de los pacientes (706/790, 89 %) de la cohorte de antihistamínicos se les prescribió un antihistamínico de segunda o tercera generación (no sedante); a 84 (11 %) se les prescribió un antihistamínico de primera generación. En un paciente de cada cohorte había una prescripción de un antileucotrieno registrada durante el año basal.

Criterios de valoración

El criterio de valoración principal del control del asma se consiguió en tres cuartas partes de los pacientes en conjunto, incluidos 309/395 (78,2 %) de la cohorte de mometasona y 580/790 (73,4 %) de la de antihistamínicos ($p = 0,071$). Después de ajustar respecto a los factores de confusión residuales, la razón de posibilidades para el control del asma fue significativamente menor en la cohorte de antihistamínicos que en la de mometasona (0,71 [IC del 95 %, 0,52-0,98]; Figura 1). Tras la disociación de la variable de valoración principal, no pareció haber ninguna variable clínica aislada que explicara el resultado del control del asma (Tabla 4).

El control de la rinitis se alcanzó en un número significativamente mayor de pacientes tratados con mometasona que con antihistamínicos (293 [74,2 %] frente a 539 [68,2 %]; $p = 0,035$). La razón de posibilidades (*odds ratio*) ajustada para el control de la rinitis en los pacientes que recibieron antihistamínicos, en comparación con mometasona, fue de 0,74 (IC del 95 %, 0,56-0,97; Figura 1). El principal responsable de las diferencias entre las cohortes en cuanto al control de la rinitis fue el cambio de tratamiento, ya que una proporción significativamente menor ($p = 0,022$) de los pacientes tratados con mometasona realizó un cambio de tratamiento durante el período de observación de un año (Tabla 4).

No se observaron diferencias significativas entre las cohortes en cuanto a las prescripciones de agonistas β_2 de acción corta ni los episodios relacionados con el asma (Tabla 4).

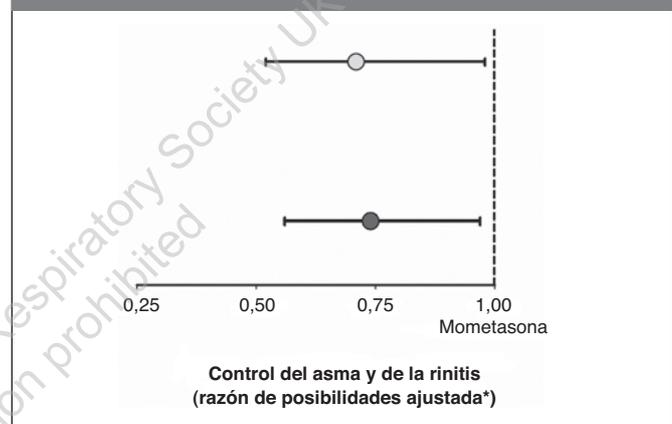
Los pacientes de la cohorte de mometasona realizaron significativamente más consultas en relación con la rinitis, mientras que los de la cohorte de antihistamínicos tuvieron significativamente más cambios en el tratamiento para la rinitis (Tabla 4). De los pacientes con un cambio de tratamiento, la mayor parte de los de la cohorte de mometasona recibieron un antihistamínico oral o corticosteroide intranasal, mientras que la mayoría de los de la cohorte de antihistamínicos recibieron un corticosteroide intranasal. En la Tabla 5 se resumen los cambios de tratamiento en cada cohorte durante el año de observación. No se apreciaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al total de episodios ORL durante el período de observación (Tabla 4).

Discusión

El control tanto del asma como de la rinitis fue significativamente más probable en el contexto de atención primaria del Reino Unido en los pacientes con rinitis y asma coexistente

Figura 1. Razones de posibilidades ajustadas (*odds ratios*) (IC del 95 %) para el control del asma (círculo blanco, barra superior) y el control de la rinitis (círculo negro, barra inferior) en la cohorte de antihistamínicos orales, con la cohorte de mometasona furoato intranasal como comparación (razón de posibilidades = 1,0).

*Razones de posibilidades ajustadas respecto al diagnóstico de cardiopatía basal y la dosis de corticosteroides inhalados (clasificada como 0 μg , > 0-200 μg , > 200-400 μg y > 400 μg). El control del asma se definió como la ausencia de registros de visitas a hospitales en relación con el asma, uso de corticosteroides orales o uso de antibióticos por infección de las vías respiratorias inferiores, junto con una dosis diaria media prescrita $\leq 200 \mu\text{g}$ de salbutamol. El control de la rinitis se definió como la ausencia de cambios en el tratamiento para la rinitis junto con no más de dos consultas en relación con la rinitis durante el período de observación de un año después de la fecha de referencia.



que recibieron mometasona furoato intranasal en lugar de un antihistamínico oral como primer tratamiento para la rinitis. Se comprobó que los pacientes de la cohorte de mometasona realizaron más consultas a MG en relación con la rinitis; sin embargo, un mayor porcentaje de pacientes de la cohorte de antihistamínicos fue objeto de un cambio en el tratamiento para la rinitis, siendo esto último lo que explicó la diferencia entre las cohortes en cuanto al control de rinitis.

Se utilizaron mediciones indirectas combinadas para identificar el control del asma y la rinitis a partir de los registros de una base de datos. El uso de mediciones combinadas se recomienda en los ensayos clínicos sobre el asma para lograr una evaluación más completa del control del asma que la que es posible cuando se aplica una medida aislada²². Su uso también resulta pertinente para un estudio de una base de datos observacional y retrospectivo en el que las medidas registradas, diagnósticos codificados y utilización de recursos médicos, sirven como sustitutos de evaluaciones clínicas directas. De hecho, no hubo ningún factor aislado relacionado con el asma que explicara la diferencia entre las cohortes en cuanto al control del asma.

En la combinación respecto al control del asma se incluyeron medidas que se recomiendan para definir las exacerbaciones

Tabla 3. Valores basales de los criterios de valoración en las dos cohortes.

	Mometasona furoato (n = 395)	Antihistamínico oral (n = 790)	Valor p
Consultas a MG en relación con el asma	0 (0-0)	0 (0-0)	0,523
1 o más consultas, n (%)	71 (18,0)	129 (16,3)	—
Consultas a MG en relación con la rinitis	1,0 (0-1,0)	1,0 (0-1,0)	NP*
Todas las consultas a MG	5,0 (3,0-9,0)	5,0 (3,0-8,0)	0,730
Prescripciones relacionadas con el asma	0 (0-1,0)	0 (0-1,0)	0,870
1 o más prescripciones, n (%)	216 (54,7)	335 (42,4)	—
Esteroides orales en contexto agudo	0 (0-0)	0 (0-0)	NP*
Ausencia de ciclos de esteroides orales, n (%)	391 (98%)	782 (98%)	—
Total de esteroides orales con código Read	0 (0-0)	0 (0-0)	0,624
Ausencia de ciclos, n (%)	391 (98%)	782 (98%)	—
Antibióticos por IVRI	0 (0-0)	0 (0-0)	0,456
Ausencia de ciclos de antibióticos por IVRI, n (%)	369 (93,4)	742 (93,9)	—
Episodios ORL	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	NP*
Visita ORL ambulatoria prevista, n (%)	4 (1,0)	0	NP [†]
Episodios respiratorios inferiores	0 (0-1,0)	0 (0-1,0)	NP*
Episodios no relacionados con IVRI	0 (0-0)	0 (0-0)	NP*
Otros episodios respiratorios inferiores	0 (0-1,0)	0 (0-1,0)	NP*
Control del asma, n (%)	339 (85,8)	681 (86,2)	0,792
Control del asma, sin incluir el uso restringido de ABAC, n (%)	367 (92,9)	734 (92,9)	NP*

Los datos corresponden a medianas (intervalo intercuartílico) a menos que se indique lo contrario.

ORL = otorrinolaringológicos; NP = no procede; MG = médico general; IVRI = infección de las vías respiratorias inferiores; ABAC = agonista β_2 de acción corta.

*Criterio de emparejamiento; [†]El valor p no puede calcularse porque hay cero pacientes en uno o ambos grupos.

asmáticas (hospitalizaciones, uso no programado de atención secundaria y ciclos de corticosteroides orales)^{20,22,23}, así como las prescripciones de antibióticos por IVRI, debido a que los síntomas de una exacerbación asmática pueden ser confundidos con los de una infección respiratoria. Además, a fin de optimizar la potencia de la medida combinada, se evaluó el uso de agonistas β_2 de acción corta, identificado por medio de registros de prescripción, ya que el uso de tratamiento sintomático refleja la presencia de síntomas asmáticos^{22,23}.

Entre los criterios para definir el control de la rinitis se incluyeron la ausencia de cambios en el tratamiento para la rinitis, que sirvió como indicador de que no se necesitó un tratamiento adicional o diferente y dos consultas o menos en relación con la rinitis durante el año de observación. Se permitieron un máximo de dos visitas programadas sobre la base de que la buena práctica determinaría al menos una consulta de seguimiento sistemática tras el inicio del tratamiento para la rinitis además de una revisión a más largo plazo. La mayor posibilidad de control de la rinitis con mometasona que con

antihistamínicos orales no es inesperada, dado que la eficacia de los corticosteroides intranasales en la rinitis alérgica está bien contrastada^{4,24}.

En este estudio se eligió mometasona furoato intranasal como fármaco de comparación, dado que los efectos sistémicos de formulaciones más antiguas de corticosteroides intranasales se consideran un posible factor que influyente en los resultados respiratorios inferiores de estudios anteriores^{10,25}. Mometasona furoato es un corticosteroide sintético con actividad tópica que carece de efectos sistémicos que podrían influir en el control del asma¹⁷. Habría tenido interés estudiar otros corticosteroides intranasales con una biodisponibilidad sistémica baja como fluticasona y ciclesonida por vía intranasal; se trata de un tema para futuros estudios.

Los pacientes incluidos en la GPRD a los que se prescribió mometasona tendieron a presentar peores síntomas asmáticos que a los que se prescribieron antihistamínicos. Un reto a la hora de diseñar este estudio consistió en que, para permitir el emparejamiento con la cohorte de antihistamínicos, se

D. Price y cols.

Tabla 4. Resultados de los criterios de valoración principales disociados y los criterios de valoración secundarios durante el año de observación.

	Mometasona furoato (n = 395)	Antihistamínico oral (n = 790)	Valor p
Criterios de valoración principales desagregados:			
Ausencia de hospitalización o visitas al hospital en relación con el asma, n (%)	393 (99,5)	790 (100)	NP*
Ausencia de ciclos de esteroides orales, n (%)	377 (95,4)	740 (93,7)	0,214
Ausencia de consultas en relación con IVRI con necesidad de antibióticos, n (%)	357 (90,4)	700 (88,6)	0,339
Dosis diaria de salbutamol \leq 200 μ g/día, [†] n (%)	346 (87,6)	681 (86,2)	0,487
Ausencia de cambios en el tratamiento para la rinitis, n (%)	296 (74,9)	541 (68,5)	0,022
Consultas en relación con la rinitis \leq 2/año, n (%)	387 (98,0)	778 (98,5)	0,518
Criterios de valoración secundarios:			
N.º de dosis de ABAC/día, [‡] mediana (IIC)	0,0 (0,00-0,55)	0,0 (0,00-0,55)	0,592
1 o más prescripciones de ABAC durante el año, n (%)	167 (42,3)	321 (40,6)	0,567
Consultas a MG en relación con el asma, mediana (IIC)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,900
1 o más consultas a MG en relación con el asma, n (%)	100 (25,3)	193 (24,4)	0,733
Hospitalización por asma, n (%)	0	0	NP*
Hospitalización por enfermedad respiratoria probable, n (%)	1 (0,3)	2 (0,3)	1,00
Consultas a MG en relación con la rinitis, mediana (IIC)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,044
1 o más consultas a MG en relación con la rinitis, n (%)	102 (25,8)	156 (19,7)	0,016
Episodios ORL totales, mediana (IIC)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,251
1 o más consultas a MG en relación con ORL, n (%)	169 (42,8)	327 (41,4)	0,641
ORL = otorrinolaringológicos; MG = médico general; IIC = intervalo intercuartílico; IVRI = infección de las vías respiratorias inferiores; ABAC = agonista β_2 de acción corta. *El valor p emparejado no puede calcularse porque hay cero pacientes en uno o ambos grupos; [†] 0 terbutalina \leq 500 μ g/día; [‡] una dosis de ABAC se definió como salbutamol 200 μ g o terbutalina 500 μ g. Valores p derivados de una regresión logística condicional.			

tuvieron que limitar los análisis a los pacientes tratados con mometasona con asma más leve. Por tanto, es posible que los resultados de nuestro estudio infravaloren los efectos de mometasona debido al efecto techo en estos pacientes con una enfermedad relativamente leve. Una rinitis más intensa se asocia normalmente a un peor control del asma^{4,26}. No obstante, dado que la rinitis alérgica y el asma son enfermedades muy prevalentes y que ambas influyen negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud⁴, incluso una mejoría moderada de los síntomas asmáticos es importante.

En dos estudios prospectivos recientes no se han observado efectos adicionales del tratamiento para la rinitis sobre los síntomas asmáticos coexistentes, posiblemente debido al pequeño margen para mejorar aún más la función respiratoria. En el primero de ellos²⁵ no se apreciaron mejorías de la función de las vías respiratorias inferiores en los pacientes con rinitis estacional y asma que sólo recibieron fluticasona intranasal y, por otro lado, no se observaron mejorías de los síntomas nasales en los que sólo recibieron fluticasona inha-

lada. Estos resultados llevaron a los autores a concluir que la combinación de CI y corticosteroides intranasales es óptima para estos pacientes²⁵. En el segundo estudio²⁷, el tratamiento con fluticasona intranasal no deparó beneficios adicionales en cuanto al control global del asma en los pacientes con rinitis y asma coexistentes que también recibieron propionato de fluticasona y salmeterol inhalados, debido posiblemente a que las vías respiratorias inferiores ya estaban tratadas eficazmente. Además, la duración de los estudios mencionados (6 y 4 semanas, respectivamente) no fue suficiente para obtener evidencias menos frecuentes de un asma incontrolada, como son las exacerbaciones. En un pequeño estudio controlado con placebo de 4 meses, la mejoría de los síntomas asmáticos y el grado de reactividad bronquial a la histamina no fueron evidentes hasta 75 días después de empezar a recibir beclometasona intranasal²⁸.

Nair y cols.²⁹ comunicaron recientemente que fluticasona intranasal no tuvo efectos estadísticamente significativos sobre la dosis de CI en los pacientes con rinitis alérgica persistente y

Tabla 5. Primer y segundo tratamiento nuevo para la rinitis, según la cohorte de tratamiento, en los pacientes con un cambio de tratamiento.

Clase del primer cambio*	Mometasona furoato				Antihistamínico oral			
	Un solo cambio	Clase del segundo cambio*			Un solo cambio	Clase del segundo cambio*		
		Descongestio- nante nasal	Antihista- mínico oral	Total		Descongestio- nante nasal	Antihista- mínico oral	Total
Mometasona	NP	NP	NP		18	0	2	20
Descongestionante nasal	9	0	0	9	6	0	0	6
Corticosteroide nasal	30	0	5	35	113	1	10	124
Antihistamínico oral	51	0	0	51	87	0	0	87
Descongestionante oral	4	0	0	4	12	0	0	12
Total	94	0	5	99	236	1	12	249

*Los tipos de clases posibles fueron mometasona, descongestionante nasal, corticosteroide nasal, antihistamínico oral, descongestionante oral, antihistamínico nasal y solución salina nasal.

asma, según lo determinado mediante la provocación con metacolina bronquial después de dos semanas de tratamiento. Los 25 pacientes estudiados presentaron hiperreactividad de las vías respiratorias demostrada (PC_{20} con metacolina < 4 mg/ml), con ausencia de respuesta a los esteroides, y es posible que el estudio no haya contado con suficiente potencia estadística, de modo que tuvo una potencia del 80 % para detectar una variación con dilución doble de la PC_{20} con metacolina. Hay que señalar que en el estudio no se demostraron diferencias significativas con CI a dosis bajas junto a corticosteroides intranasales en comparación con CI a dosis altas. Además, los autores señalaron la necesidad de realizar estudios a largo plazo para evaluar el efecto del tratamiento combinado sobre las exacerbaciones, que formó parte del criterio de valoración combinado del control del asma utilizado en este estudio²⁹.

En estudios de cohortes retrospectivos previos se han comunicado reducciones de las hospitalizaciones relacionadas con el asma y las exacerbaciones asmáticas en pacientes con asma que recibieron tratamiento para la rinitis alérgica^{15,16}. Por el contrario, en un tercer estudio observacional no se constató ningún efecto beneficioso de los corticosteroides intranasales en lo que se refiere a prevenir las hospitalizaciones relacionadas con el asma³⁰. Un efecto de confusión por la indicación podría ser una posible explicación de este resultado, según el cual se infravalora el efecto real de los corticosteroides intranasales porque los tratamientos no se asignan de forma aleatoria y son los pacientes con asma más intensa a los que se les prescriben corticosteroides intranasales. En el presente estudio, esta diferencia fue evidente (aunque no se analizó estadísticamente) en los parámetros relacionados con el asma entre las cohortes no emparejadas en el momento basal. Por este motivo, se trató de reducir al

mínimo este efecto emparejando a los pacientes en el momento basal con respecto a varias características, como el control del asma.

Al restringir el análisis a los pacientes tratados *de novo* se evitó el sesgo de tiempo que caracterizó a un estudio de observación anterior en la rinitis^{30,31}. Además, el estudio de resultados durante un año completo después de la prescripción de referencia redujo al mínimo la influencia de las variaciones estacionales de los síntomas. Aunque se trató de resolver todos los factores de confusión, una limitación de este estudio, al igual que sucede en todos los estudios observacionales, es la posibilidad de factores de confusión no identificados. La

Recuadro de resumen

Dificultades observadas durante este estudio: diferencias basales notables entre las dos cohortes de tratamiento, lo que dio lugar a una metodología de casos y controles emparejados. Codificación desigual de "rinitis alérgica" en la base de datos, lo que dio lugar al uso de la definición más amplia de "rinitis".

Método alternativo que sería útil para responder la pregunta de investigación: ensayo observacional o aleatorizado prospectivo en atención primaria.

Lecciones para la práctica clínica como consecuencia del estudio: los pacientes con rinitis y asma coexistente que empiezan un tratamiento para la rinitis logran mejores resultados relacionados con las vías respiratorias superiores e inferiores con mometasona intranasal que con antihistamínicos orales. Los resultados del estudio respaldan la estrategia de las directrices de atención primaria y ARIA de recomendar el tratamiento concomitante de las vías respiratorias superiores e inferiores en los pacientes con rinitis y asma coexistentes.

D. Price y cols.

exactitud de los códigos diagnósticos y terapéuticos en la base de datos depende de la precisión de la codificación en cada consulta suscrita a la GPRD. Dado que la codificación de "rinitis alérgica" fue desigual en la base de datos, se estudió a pacientes con un código diagnóstico para la definición más amplia de "rinitis"; por consiguiente, es posible que algunos pacientes tuvieran una rinitis no alérgica. Además, no hay garantía de que los pacientes tomaran realmente los tratamientos prescritos. Por último, no pudieron recopilarse las adquisiciones de fármacos de venta sin receta, por lo que no pudo tenerse en cuenta el autotratamiento de los pacientes. Por consiguiente, es importante evaluar nuestros resultados junto con los de otros estudios, tanto observacionales como ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Conclusión

Este estudio nos ha permitido analizar los resultados en la práctica real del tratamiento para la rinitis en una población no seleccionada de pacientes de atención primaria del Reino Unido. Se constató que a los pacientes con rinitis y asma coexistente a los que se les prescribió mometasona furoato intranasal como primer tratamiento para la rinitis presentaron resultados significativamente mejores, en cuanto al control del asma y la rinitis, que aquellos a los que se prescribieron antihistamínicos orales. Estos resultados respaldan la estrategia de las directrices de atención primaria y ARIA de recomendar el tratamiento concomitante de las vías respiratorias superiores e inferiores en los pacientes con rinitis y asma coexistentes. Se necesitan más estudios prospectivos de pacientes diversos en atención primaria que respalden y amplíen estos resultados.

Declaración de conflictos de intereses

David Price tiene acuerdos de consultoría con Aerocrine, Boehringer Ingelheim, Dey Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Merck, Sharp and Dohme, Novartis, Schering Plough y Teva. Él o su equipo han recibido becas y fondos de investigación para la investigación de enfermedades respiratorias de las siguientes organizaciones: UK National Health Service, Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Sharpe and Dohme, Novartis, Pfizer, Schering Plough y Teva. Ha impartido conferencias para Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Sharp and Dohme, Pfizer y Teva.

Linda Kemp carece de conflictos de intereses que declarar.

Erika Sims ha trabajado en proyectos financiados por Schering Plough, Merck & Co. Inc. y Teva y ha recibido financiación para acudir a conferencias.

Julie von Ziegenweidt carece de conflictos de intereses que declarar.

Prakash Navaratnam tiene un acuerdo de consultoría con Merck & Co., Inc. Es el director ejecutivo de Eymres Research LLC, Hilliard, Ohio, EEUU.

Amanda J. Lee recibe remuneración en concepto de asesoramiento estadístico a través de la compañía de investigación independiente Thorpe Respiratory Research.

Alison Chisholm carece de conflictos de intereses que declarar.

Elizabeth V. Hillyer ha hecho trabajos de redacción independientes para Merck & Co. Inc., Aerocrine y Teva Santé y ha recibido reembolso de los gastos de desplazamiento relacionados con el trabajo de Thorpe Respiratory Research y Merck.

Gokul Gopalan es empleado de Merck & Co., Inc.

Bibliografía

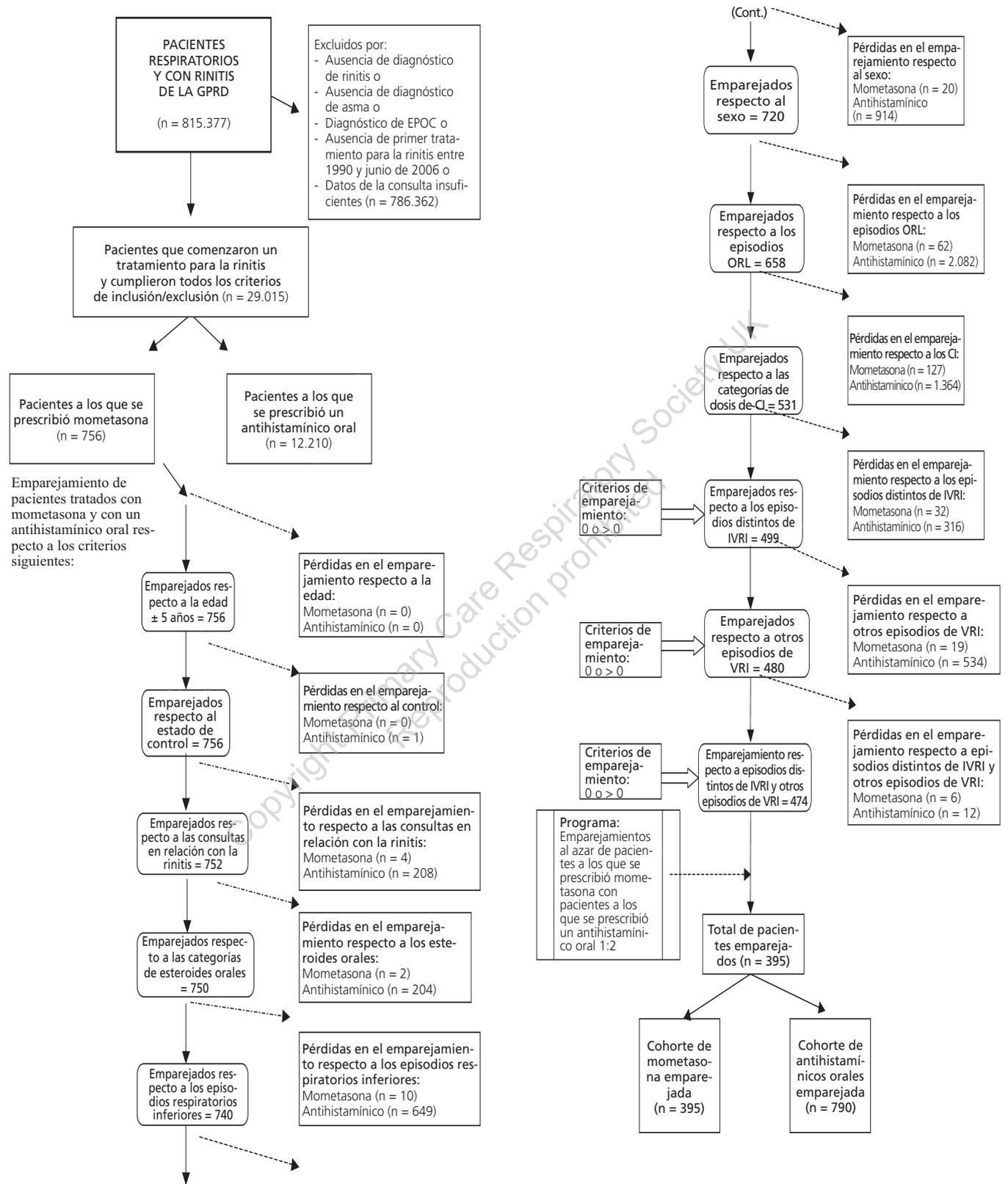
1. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007;**62** Suppl 85:17-25. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x>
2. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy* 2007;**62** Suppl 85:9-16. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01548.x>
3. Simoens S, Laekeman G. Pharmacotherapy of allergic rhinitis: a pharmaco-economic approach. *Allergy* 2009;**64**(1):85-95. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01909.x>
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;**63** Suppl 86:8-160. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
5. Price D, Bond C, Bouchard J, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Resp J* 2006;**15**(1):58-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2005.11.002>
6. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**(3):282-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02182.x>
7. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005;**115**(1):129-34. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-0067>
8. Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. *Allergy* 2008;**63**(3):292-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01584.x>
9. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002;**57**(11):1048-52.
10. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med* 2006;**6** Suppl 1:S4. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S4>
11. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**(1):86-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.010>
12. Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**(3):371-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200111-084PP>
13. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**(6):2051-7.
14. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy* 2008;**63**(3):255-60. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01544.x>
15. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**(3):415-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.11.034>
16. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**109**(1):57-62.
17. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy* 2008;**63**(10):1280-91. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x>
18. Lawson DH, Sherman V, Hollowell J. The General Practice Research Database. Scientific and Ethical Advisory Group. *QJM* 1998;**91**(6):445-52.
19. Research in Real Life, Ltd. Standard Operating Procedure. Available from: <http://www.optimumpatientcare.org/downloads/documents/SOP%20observational%20database%20studies.pdf>.
20. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2009. Available from: <http://www.ginasthma.org>.

Mometasona en comparación con antihistamínicos en la rinitis y el asma

21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;**40**(5):373-83.
22. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**(1):59-99. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>
23. Thomas M, von Ziegenweid J, Lee AJ, Price D. High-dose inhaled corticosteroids versus add-on long-acting beta-agonists in asthma: an observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**(1):116-21 e10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.035>
24. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;**317**(7173):1624-9.
25. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;**60**(7):875-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00819.x>
26. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**(6):1171-83.
27. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005;**128**(4):1910-20. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.1910>
28. Agondi RC, Machado ML, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Intranasal corticosteroid administration reduces nonspecific bronchial hyperresponsiveness and improves asthma symptoms. *J Asthma* 2008;**45**(9):754-7. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900802249149>
29. Nair A, Vaidyanathan S, Clearie K, Williamson P, Meldrum K, Lipworth BJ. Steroid sparing effects of intranasal corticosteroids in asthma and allergic rhinitis. *Allergy* 2010;**65**(3):359-67. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02187.x>
30. Suissa S, Ernst P. Bias in observational study of the effectiveness of nasal corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**(4):714-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1118>
31. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**109**(4):636-42.

Copyright Primary Care Respiratory Society UK
Reproduction prohibited

Apéndice 1. Diagrama de flujo que muestra la identificación de los pacientes y el emparejamiento de cohortes a partir de la GPRD.



ORL, otorrinolaringológicos; GPRD, *General Practice Research Database*; CI, corticosteroide inhalado; VRI, vías respiratorias inferiores; IVRI, infección de las vías respiratorias inferiores.

Apéndice 1. Posibles factores de confusión analizados en las dos cohortes

Los posibles factores de confusión siguientes se analizaron en la fecha de referencia pertinente o lo más cerca posible de ella:

- Edad del paciente
- Sexo del paciente
- Marcador del nivel socioeconómico

Los posibles factores de confusión siguientes se analizaron a lo largo del tiempo (alguna vez):

- Otros diagnósticos respiratorios o de confusión como rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad por reflujo gastroesofágico y cardiopatía. Se expresaron mediante el índice de comorbilidad de Charlson¹.

Los posibles factores de confusión siguientes se analizaron en el año anterior a la fecha de referencia:

- Todos los tratamientos respiratorios, antialérgicos y de otros tipos respiratorios
- Dosis diaria de corticosteroide inhalado (CI) prescrito en equivalentes de beclometasona. La dosis diaria de CI es el número medio de pulverizaciones que ha tomado el paciente por día calculado a partir del número de inhaladores prescritos multiplicado por las dosis por envase durante el año
- Número de ciclos de corticosteroides orales
- Número de consultas a médicos generales en relación con el asma u otra enfermedad respiratoria
- Número de visitas ambulatorias al hospital en las que se registró asma como causa de derivación
- Número de hospitalizaciones por asma o posiblemente relacionadas con enfermedades respiratorias
- Número de prescripciones de cualquier antibiótico en las que el motivo de la misma es ITVR, IVRI o IVRS
- Estado de control del asma
- Otros fármacos que podrían interferir en el control del asma: betabloqueantes, AINE y paracetamol
- Candidiasis
- Episodios ORL
- Prescripciones de teofilina, agonistas β_2 de acción prolongada o antagonistas de los receptores de leucotrienos
- Dosis/dosis diaria/inhaladores/prescripciones de ABAC

Listas de códigos

Las listas de códigos, basadas en listas de códigos OXMIS, Read y de fármacos, fueron desarrolladas por los investigadores, que incluyen MG docentes a tiempo parcial (disponibles previa petición). Se han desarrollado y perfeccionado durante los tres últimos años en su propia investigación y en colaboración con otros socios académicos en un número importante de estudios de bases de datos de atención primaria. Los que forman parte del índice de comorbilidad de Charlson se han desarrollado utilizando los algoritmos de emparejamiento de la CIE-9 generados por CliniClue® (www.cliniclue.com).

1. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;**40**(5):373-83.