

Terapia combinada ¿con qué?

A. Andrés Martín

Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 2]: 17-30)

INTRODUCCIÓN

A medida que se profundiza en el conocimiento del asma, comprendemos que la complejidad de esta entidad, no sólo en lo referente a la profusión de mecanismos etiopatogénicos, sino también en la diversa variedad clínica y distinta respuesta terapéutica¹. Por otra parte, las directrices recientes para el tratamiento del asma definen los objetivos del tratamiento: conseguir el control del asma, esto es, una función pulmonar prácticamente normal, ausencia de síntomas de asma, ausencia de limitación en las actividades, ausencia de episodios de empeoramiento del asma, con un perfil de tolerabilidad aceptable². No obstante, muchos pacientes con asma persistente no pueden alcanzar estos objetivos del tratamiento con una única medicación de control, incluso en dosis altas³. Por lo tanto, la posible adición de un segundo fármaco podría proporcionar un control mejor del asma. Para ello, actualmente existen fundamentalmente dos tendencias. La primera es añadir un β_2 de larga duración a los corticoides inhalados (que sería la base del tratamiento)³⁻⁷ y la segunda, añadir un antileucotrieno⁸⁻¹¹. Intentaremos analizar ampliamente los datos que existen en la actualidad, sobre estas dos tendencias, en niños asmáticos.

ASOCIACIÓN DE CORTICOIDES INHALADOS Y β_2 DE LARGA DURACIÓN

A partir de los años 1990 comienza a generalizarse el uso de los β_2 de larga duración (β_2 -LD) (salmeterol y formoterol) en el asma. Anteriormente se había destacado el riesgo del uso prolongado de β_2 inhalados con sus efectos sobre la mortalidad por asma. En realidad se comprobó que esa supuesta relación muerte con uso prolongado de β_2 se debía a que por lo general se asociaba a un asma más grave, a un asma peor controlada y a un asma con una menor función pulmonar. Por ello, cuando a partir de esta década se plantea la posibilidad de un uso continuo o prolongado de β_2 -LD, surge el temor a los posibles efectos negativos sobre el manejo del asma¹².

Sabemos que en el manejo de cualquier enfermedad crónica (y el asma evidentemente lo es), suele ser necesario recurrir a las asociaciones de varios fármacos, con propiedades farmacológicas distintas, ya que es improbable

que un único fármaco consiga solventar o atenuar el daño anatomopatológico presente, que en el caso del asma es la inflamación bronquial¹³.

Los consensos nacionales e internacionales clasifican los fármacos disponibles para tratar el asma en dos grandes grupos: los de control a largo plazo (o medicamentos de acción preventiva o de mantenimiento, que incluyen los corticoides, cromonas, antileucotrienos, teofilinas y β_2 -LD) y los de acción rápida (β_2 de acción corta y anticolinérgicos). El problema está en llegar a establecer cuándo, a qué dosis, por qué vía y en qué secuencia hay que administrar los productos existentes¹³. Así, el II Informe del Grupo de Expertos² y diversas recomendaciones internacionales reservan el uso de β_2 -LD para el asma crónica de moderada a grave, y siempre en combinación con corticoides inhalados (CI). Parece estandarizado que en adultos, cuando dosis de CI de 800-1.000 mg/día no controlan el asma, puede optarse por dos posibles actitudes: aumentar la dosis de CI (que era la actitud clásica hasta hace pocos años, con los efectos secundarios que conlleva esto) o bien, mantener esa dosis de CI y añadir un β_2 -LD.

Planteamiento de la situación

Con los datos actuales de las diversas publicaciones, realizadas por Greening et al⁴, Woolcock et al³ y el estudio FACET⁵ y los trabajos de Kips et al⁶ y otros autores⁷, parece que en adultos lo sensato es añadir β_2 -LD a los CI si con dosis de 400-800 mg/día no se controla el asma. Pero la pregunta es: ¿son estos datos extrapolables al niño?

Los resultados de estos estudios han sido corroborados por otros autores, pero no disipan por completo ciertas dudas aún sin aclarar, a saber¹³:

1. ¿Es importante la reducción de la broncoprotección a estímulos contracturantes específicos e inespecíficos observados tras la administración continua de β_2 ?
2. ¿Pueden los agonistas β_2 -LD atenuar la acción broncodilatadora de los β_2 de acción corta cuando son necesarios?
3. ¿Hasta qué punto tomar menos CI provoca un aumento de la inflamación de la vía aérea?

¿Es útil asociar β_2 -LD a los corticoides inhalados?

Existen diversos estudios que intentan responder a esta pregunta. La mayoría de poco tiempo de duración y sólo algunos pocos de más de 6 meses de duración. Analicemos los más importantes.

Meijer et al¹⁴ añaden salmeterol o placebo CI en 40 niños asmáticos (edad, 7 a 15 años) durante 4 meses, encontrando sólo una pequeña mejoría del FEV₁. La diferencia del salmeterol frente a placebo fue superior con el primero, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa tras 4 meses de tratamiento.

Russel et al¹⁵ en un estudio multicéntrico, a doble ciego, en 210 niños asmáticos (edad de 4 a 16 años) que recibían una media de 750 $\mu\text{g}/\text{día}$ de dipropionato de beclometasona (DPB), añadió 50 μg de salmeterol cada 12 h o placebo durante 12 semanas. Se encontró una pequeña mejoría del PEF matutino en el grupo tratado con salmeterol frente al placebo, aunque discreta. La puntuación clínica también mejoró con salmeterol frente a placebo.

En el estudio de Hewer et al¹⁶, el salmeterol en dosis de 100 μg cada 12 h en 23 adolescentes con asma de difícil control (edad, 12 a 17 años), mejoró el PEF y el FEV₁ de forma significativa frente a placebo. Es importante destacar que previamente estos niños habían permanecido sintomáticos a pesar del tratamiento previo con altas dosis de CI (rango, 50 a 1.000 μg cada 12 h). Quizás esto indique la posibilidad de añadir β_2 -LD si persisten los síntomas a pesar de los CI, pero ¿podría enmascarar la inflamación subyacente?

Lenny et al¹⁷ compararon el efecto de 50 μg cada 12 h y 25 μg cada 12 h de salmeterol frente a 200 μg de salbutamol en 847 niños asmáticos, con el sistema de aerosol dosificador presurizado (MDI) o con sistema Diskhaler[®] (el 55 % de los niños recibían CI de forma habitual). A los 3 meses de tratamiento, se valora la mejoría del PEF matutino que fue del 9,5, 7,4 y 5,3 %, respectivamente, todos ellos con un valor mayor después de 1 semana de tratamiento. La dosis de 50 μg de salmeterol fue significativamente superior que la de 25 μg y que la de 200 μg de salbutamol, con respecto al PEF matutino y vespertino, con independencia que el niño estuviera con CI, aunque la mejoría en el PEF vespertino fue similar con ambas dosis de salmeterol.

Uno de los estudios mejor planteados y de mayor duración es el realizado por Von Berg et al¹⁸ que estudiaron 426 niños (edad de 5 a 15 años) que reciben salmeterol o placebo durante 1 año. De estos 426 niños, el 76 % recibían de forma regular terapia antiinflamatoria concomitante (con CI, cromoglicato o nedocromil). En este estudio, existe una ligera mejoría del PEF matutino, pero de forma significativa en el grupo tratado con salmeterol frente al placebo. Sin embargo, al final del estudio, la mejoría del PEF fue de +56 l/min con salmeterol comparado con 48 l/min con placebo, con una significación clínica leve.

Zarkovick et al¹⁹ compararon el efecto de 50 μg cada 12 h de salmeterol frente a placebo, durante 6 meses. El

80 % de los niños recibían CI. Del total de 153 niños, 68 terminaron el estudio (con lo cual este dato puede haber sesgado el estudio) y se constató una leve mejoría del PEF y de los síntomas clínicos del salmeterol frente a placebo, pero que estadísticamente no tenía significado.

Recientemente, Byrnes et al²⁰ realizaron un estudio en 45 niños de 5 a 16 años, con asma persistente que necesitan CI (beclometasona o similar) a dosis de 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ o más, al menos durante el último mes, y que presentan tras la inhalación de 400 μg de salbutamol una mejoría del PEF o del FEV₁ del 15 % o superior. Durante 4 semanas añade 50 μg cada 12 h de salmeterol, 100 μg cada 12 h de salmeterol o 200 μg cada 6 h de salbutamol. El PEF matutino a las 4 semanas mejoró tanto con las 2 dosis de salmeterol como con el salbutamol, aunque de forma significativa más con salmeterol. No existió una diferencia significativa entre las 2 dosis de salmeterol.

También existen estudios con budesonida y formoterol asociados. Así, recientemente, Tal et al²¹⁻²³ han presentado un estudio asociando formoterol a budesonida en el mismo sistema de inhalación turbuhaler (Symbicort[®]) frente a la budesonida Turbuhaler[®] (a las mismas dosis). Para ello estudian a 286 niños asmáticos de 4 a 17 años¹⁷ durante 12 semanas. Un grupo recibe Symbicort[®] a dosis de 80/4,5 μg de Bud/For 2 inhalaciones cada 12 h y otro recibe Pulmicort[®] 100 μg 2 inhalaciones cada 12 h, y al parecer en el grupo tratado con Bud/For, se obtienen una mejoría en la función pulmonar medida con el PEF matutino y vespertino, FEV₁ y en la sintomatología durante las 12 semanas del estudio.

En resumen de todos estos trabajos, puede decirse que el salmeterol a dosis de 50 μg cada 12 h en niños asmáticos, durante un período relativamente largo de tiempo, produce una mejoría estadística, pero clínicamente limitada. Los cambios en el FEV₁ son el 5 % mejor que frente al placebo, en el mejor de los casos²⁴ hasta un descenso del 4,5 % con respecto al valor basal durante un período de 1 año en el peor de los casos²⁵. En un estudio realizado en 23 niños se observó una ventaja en el flujo máximo con salmeterol de 61 l/min¹⁶. Así pues, la mayoría de los estudios indican que el tratamiento habitual con salmeterol en el asma pediátrica, con tratamiento con CI concomitante o sin él, produjo una broncodilatación estadísticamente significativa, aunque esta mejoría fue de escasa importancia clínica²⁶.

¿Difieren los resultados si los empleamos en el mismo sistema de inhalación o en distintos?

Podríamos preguntarnos si en aquellos casos que esté justificado asociar un β_2 de larga duración a los CI, que es mejor emplear un sistema independiente o ambos fármacos en el mismo sistema de inhalación. Y si se emplean juntos, ¿en qué sistema, MDI o PDI (*powder dose inhaler*)? Para ello, podemos basarnos en el trabajo de Van Noord et al²⁷ en el cual se realiza un estudio en niños mayores de 12 años y adultos con asma persistente de moderada a in-

tensa, que no se controlaban con dosis de 1.500-2.000 µg de budesonida o 750 µg de fluticasona. Distribuyen 3 grupos de tratamiento:

1. MDI con salmeterol y fluticasona 25/250 µg 2 inhalaciones cada 12 h.
2. Accuhaler® con salmeterol y fluticasona 50/500 µg cada 12 h.
3. MDI con fluticasona 500 µg cada 12 h.

El MDI tiene como propelente HFA (hidrofluoroalcano) en sustitución del CFC (clorofluorocarbono), y se mantiene el tratamiento durante 12 semanas, valorando el PEF matutino y vespertino, el FEV₁ y diversos parámetros clínicos y analíticos, llegando a la conclusión de una mejoría de los diversos parámetros en los grupos tratados con la asociación de salmeterol y fluticasona, frente al grupo tratado con fluticasona. Además, no existían diferencias entre los grupos tratados con MDI y con el sistema accuhaler (fig. 1).

¿Qué es más eficaz, añadir β₂-LD a los CI o aumentar la dosis de CI, en asma no controladas?

Más interesante es el aspecto de si añadiendo β₂-LD en dosis bajas o moderadas de CI es tan eficaz como duplicar la dosis de CI, como se presupone basado en los estudios en adultos de Greening et al⁴, Woolcock et al³, estudio FACET⁵, KIPS⁶ y otros⁷. Diversos estudios en niños intentan aclarar el papel de los β₂-LD asociados a CI.

Esto se intentó resolver en un estudio de Verberne en 1998²⁸ (primer estudio sobre este tema realizado en niños) sobre 177 niños de 6 a 16 años, con asma moderada, que necesitaban de 200 a 800 µg/día de CI en los últimos 3 meses previos al estudio. Durante 6 semanas se trataron todos a dosis de 400 µg/día de DPB, y posteriormente se dividen en 3 brazos de tratamiento, durante 1 año:

1. 400 µg/día de DPB + placebo.
2. 400 µg/día de DPB + salmeterol 100 µg/día.
3. 800 µg/día de DPB.

Al final del año de tratamiento, este estudio no encontró unos resultados diferentes significativamente entre los 3 grupos respecto al *score* de síntomas, índice de exacerbaciones, pico de flujo, FEV₁ o respuesta de la vía aérea a la metacolina tras 1 año de tratamiento (fig. 2). Todos los grupos mejoraron de manera significativa, probablemente debido a que mejoró la cumplimentación terapéutica durante el estudio. Sí se afectó el crecimiento en los niños tratados con 800 µg/día de DPB frente a los otros dos grupos de tratamiento (fig. 3). Para Bisgaard²⁶, este estudio no permite obtener ninguna conclusión sobre los beneficios relativos a aumentar la dosis de CI frente a asociar a los CI un β₂-LD. Sin embargo, aunque desde el punto de vista clínico no existan grandes diferencias, no olvidemos que si

400 µg de DPM + 100 µg de salbutamol (SAL) es tan eficaz como 800 µg de DPB y con la primera pauta no se afecta el crecimiento del niño y con la segunda, sí, ¿por qué no emplear en pediatría la primera, que tiene menos efectos secundarios?

Estos datos en niños contrastan pues con los resultados de los estudios en adultos, como los de Greening et al⁴, Woolcock et al³ o el estudio FACET⁵. Para Verberne et al²⁸, esta diferencia podría explicarse porque se hubiera utilizado criterios de inclusión en el estudio, distintos entre los niños y los adultos, pero piensa que probablemente se deba a la diferencia del asma en el niño frente al del adulto, por lo general con muchos más años de evolución en el segundo. Es decir, el niño respondería mejor a los CI porque su proceso inflamatorio revertiría más fácilmente con los CI que el asma del adulto, ya que estos últimos, al llevar más años de evolución, presentarían un remodelado de la vía aérea que responde peor a los CI. De aquí se deduce que una intervención precoz con CI puede tener un efecto terapéutico beneficioso. Así pues, dado que el estudio de Verberne et al²⁸ no existieron diferencias entre las dosis de 400 u 800 µg de DPB respecto a los efectos clínicos y de cumplimentación del tratamiento, vale la pena investigar el efecto de los β₂-LD asociados a dosis bajas de CI en el niño.

En nuestro país, González Pérez-Yarza et al²⁹ realizó un estudio en 42 niños asmáticos graves, con dosis de unos 1.000 µg/día de CI (DPB o budesonida [BUD]) asociado a otros fármacos como teofilinas, nedocromil, corticoides orales, etc., añadiendo 50 µg de salmeterol cada 12 h, intentando disminuir la dosis de CI, y el resto de la medicación asociada que tuviesen, durante un período medio de 4,7 meses, consiguiendo suspender el resto de los fármacos y disminuir la dosis media de CI a 650 µg/día sin deterioro clínico, ni del FEV₁, con una mejoría de la función pulmonar del 78,5% de los niños y un ahorro de CI del 85,7%.

¿Varían los resultados según el sistema de inhalación?

Ahora bien, si aceptamos que la asociación de β₂-LD a los CI está indicado en aquellos casos en que se necesite aumentar la dosis de CI por encima de 400-500 µg/día, cabe preguntarse qué es más eficaz, emplearlos por separados o en el mismo sistema de inhalación. Para responder a esta pregunta, Van den Berg et al³⁰ realiza un estudio en niños de 4 a 11 años que están sintomáticos con CI en monoterapia a dosis de 400-500 µg/día de DPB o BUD o flunisolide o bien 200-250 µg/día de propionato de fluticasona, 4 semanas antes de iniciar el estudio. Para ello seleccionó 257 niños de 4 a 11 años (media, 7,6 años) y realizó dos grupos, manteniendo el tratamiento 12 semanas:

1. 125 niños con SAL + PF (en el sistema Diskus) a dosis 50/100 µg cada 12 h + placebo (se retiran 10).
2. 132 niños con SAL 50 µg en Diskus + PF 100 µg en sistema Diskus, cada 12 h (se retiran 10).

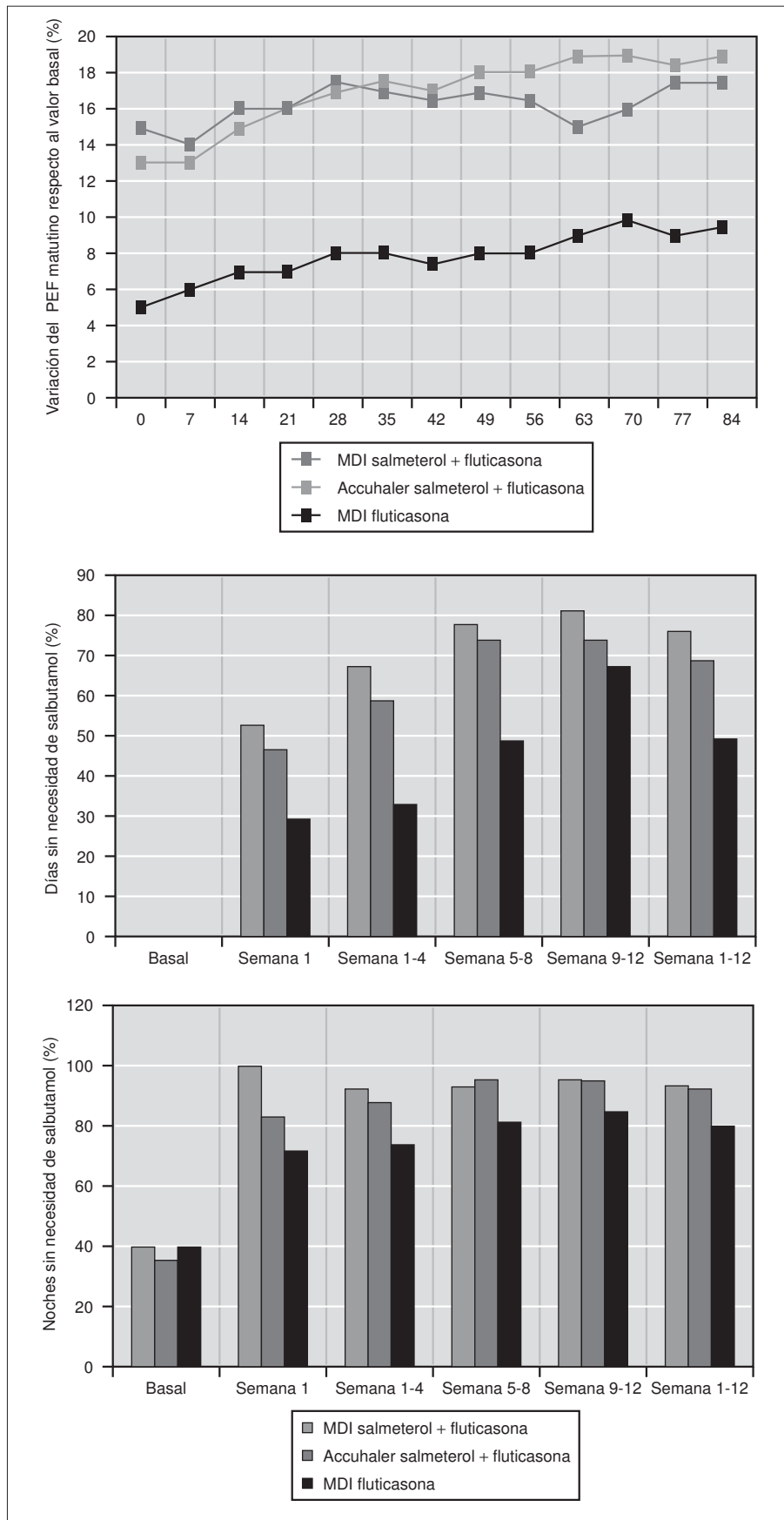


Figura 1. Porcentaje de variación del PEF matutino respecto al valor basal, días sin necesidad de salbutamol y noches sin necesidad de salbutamol, del artículo de Van Noord et al²⁷ comparando la asociación de salmeterol y fluticasona con sistema MDI con el sistema accuhaler y la fluticasona sola con sistema MDI.

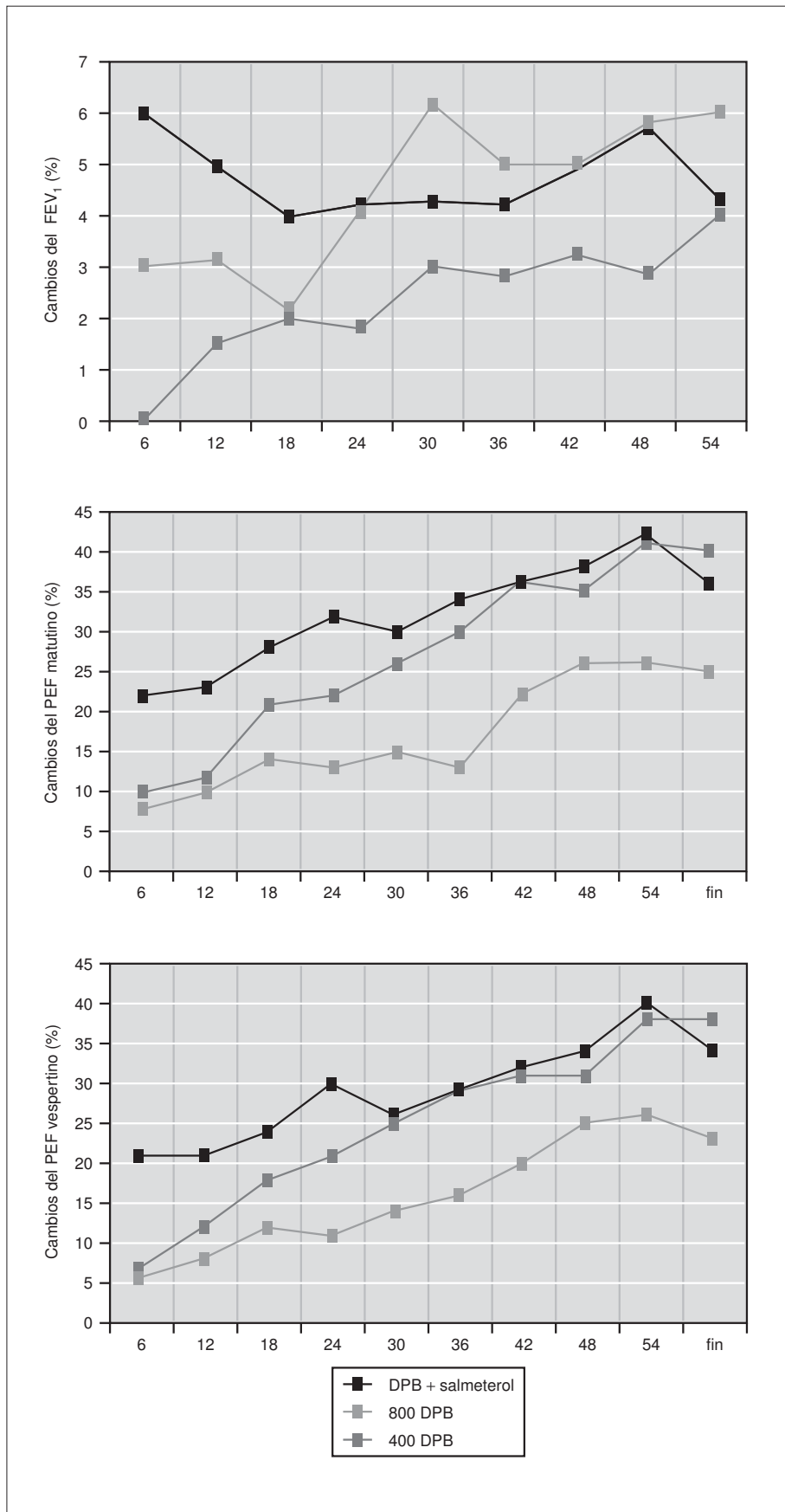


Figura 2. Porcentaje de cambios en el FEV₁, PEF matutino y vespertino del artículo de Verberne et al²⁸ comparando la asociación de salmeterol y dipropionato de beclometasona (DPB) con 800 µg de DPB y 400 mg de DPB.

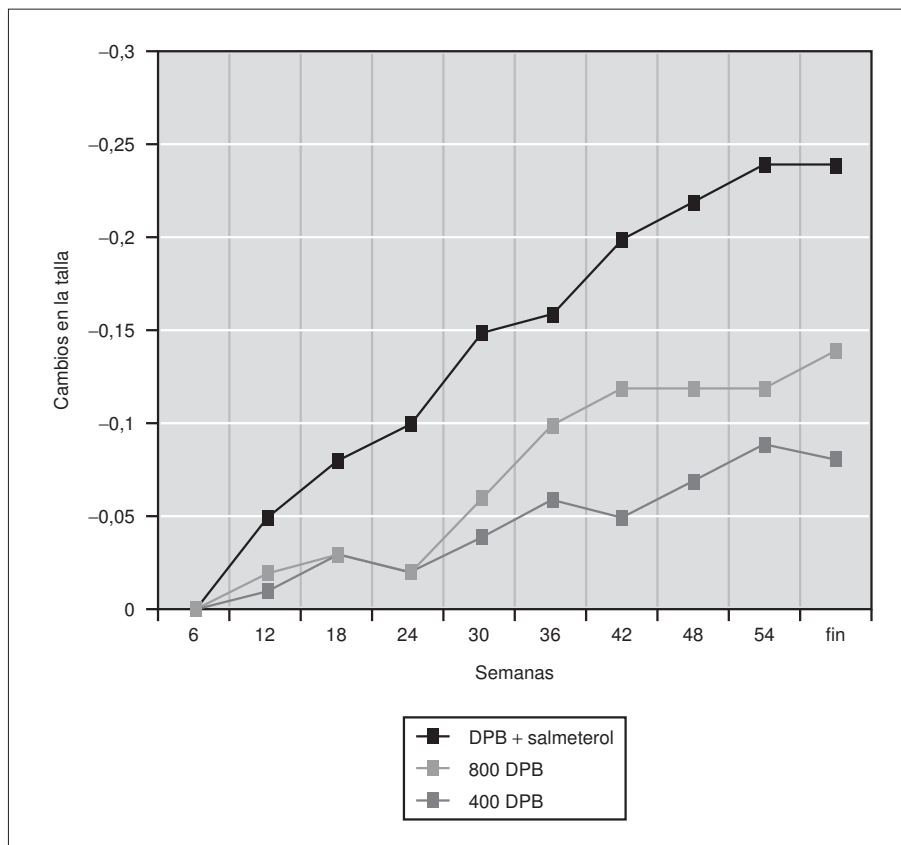


Figura 3. Evolución de la talla del estudio de Verberne et al²⁸ durante 1 año, comparando la asociación de salmeterol y dipropionato de beclometasona (DPB) con 800 µg de DPB y 400 mg de DPB.

Tras esas 12 semanas se obtienen los siguientes resultados (fig. 4):

1. Existe una mejoría del flujo espiratorio máximo (FEF) matutino y vespertino similar en ambos grupos.
2. Existe una mejoría del FEV₁ en ambos grupos.
3. Existe una mejoría clínica (referida a síntomas y uso de β₂ de acción corta de rescate) en ambos grupos.
4. La seguridad en ambos grupos fue similar.

Esto indica, que sin entrar a discutir si se deben asociar β₂-LD a los CI, si se decide el uso de ambos asociados, el emplearlos en el mismo sistema de inhalación (Diskus) es igualmente eficaz que si se utilizan de forma separada. Además, en este grupo de niños que no estaban controlados con 400-500 µg/día de DPB u BUD o 200-250 µg/día de PF, se obtiene una mejoría en los parámetros clínicos y de la función pulmonar, aunque estos autores indican que puede ser por añadir SAL o bien por añadir la asociación SAL + PF. Estos datos contrastan para algunos autores o bien corroboran según otros, los de Verberne et al²⁸ que no encontraron diferencias funcionales o clínicas empleando SAL 100 µg + 400 µg de DPB frente a duplicar la dosis de DPB a 800 mg/día. Ahora bien, aunque los efectos "beneficiosos" fueron similares, sí hay que decir que el crecimiento se afectó más en los niños que emplearon 800 µg/día de DPB. Además, este estudio duró 1 año, fren-

te a las 12 semanas del estudio de Van der Berg et al³⁰, lo que indica que probablemente en niños no sea necesario emplear esta asociación más allá de 3 a 4 meses.

Uno de los aspectos más interesantes es analizar si los estudios sobre la eficacia de una terapéutica unitaria o la asociación de fármacos, que miden generalmente la función pulmonar y/o marcadores de la inflamación, se corresponde a una mejoría de la calidad de vida del asmático. Hay muchos trabajos que tratan de evaluar si esa mejoría en los parámetros, digamos médicos, se corresponde con una sensación de mejora de la calidad de vida del paciente. Uno de los más recientes es el realizado por Juniper et al³¹ que trata de analizar la mejoría en asmáticos tratados con budesonida con o sin formoterol durante 1 año, y llega a la conclusión de al añadir formoterol a la budesonida, mejora la calidad de vida de los adultos asmáticos, y estas mejoras se mantienen de forma similar a los indicadores clínicos.

Respecto a la posible actitud terapéutica de añadir β₂-LD como "ahorradores de CI" son necesarios más estudios a largo plazo para investigar los posibles efectos beneficiosos de los mismos.

Problemas que plantea el uso prolongado de los β₂ de larga duración

Las dos grandes interrogantes que se abren ante el uso prolongado de β₂-LD son:

1. ¿Disminuye los efectos protectores frente a estímulos broncoconstrictores?

2. ¿Su uso prolongado puede enmascarar la gravedad de la inflamación subyacente?

¿Disminuye los efectos protectores frente a estímulos broncoconstrictores?

Sabemos por los estudios de Pearlman et al³² que no se evidenció una taquifilaxia al efecto broncodilatador del salmeterol después de 12 semanas de uso regular. Los estudios de Van der Mollen et al³³ tras el uso de 6 meses con formoterol + CI en el asma leve o moderada no evidenciaron tampoco una pérdida de la eficacia broncodilatadora. En realidad, la incertidumbre sobre los β_2 -LD se relaciona más con la pérdida de broncoprotección más que con la pérdida de la capacidad de broncodilatación. El uso del salmeterol produce una marcada inhibición de la respuesta broncoconstrictora a la provocación con alérgenos, pero después de su uso regular durante 1 semana, esta protección esencialmente se perdía³⁴.

Barnes³⁵ realiza una revisión sobre el uso mantenido de los β_2 -LD y los CI sobre los receptores β_2 , de manera que sí parece existir (con el uso prolongado de β_2 de corta y larga duración) una desensibilización de los receptores β_2 , lo que podría inducir una pérdida de la eficacia broncodilatadora, aunque esto no parece ser un problema importante. Lo que sí parece existir es una pérdida del efecto broncoprotector frente a estímulos que condicionan un broncospasmo.

Gauvreau et al³⁶ trataron pacientes con asma leve con salbutamol 4 veces al día durante una semana (total 800 μ g/día) o bien placebo. El tratamiento se interrumpió 12 h y después los pacientes inhalaban un alérgeno conocido para estimular la broncoconstricción. El grado de broncoconstricción aguda no fue significativamente diferente en los 2 grupos de tratamiento, pero la magnitud de la respuesta de la última fase fue muy superior con salbutamol. Esto sugiere que el tratamiento regular con salbutamol modifica la vía aérea, permitiendo una mayor respuesta de última fase a un alérgeno inhalado.

También determinaron los polimorfonucleares eosinófilos (PMNe) en esputo y las células positivas EG-2. El grupo tratado con salbutamol tenía significativamente más eosinófilos activados. Esto sugiere que el uso de agonistas β_2 podría aumentar el grado de inflamación de la vía aérea?

Desde hace tiempo se sabe que el empleo regular de β_2 no ocasiona tolerancia broncodilatadora, pero sí modifica su antagonismo funcional. Este fenómeno aparece con las primeras dosis de los β_2 -LD. Para la mayoría de los autores, la tolerancia broncoprotectora no constituye un inconveniente sustancial, puesto que ésta parece tener poca repercusión clínica¹. Tampoco hay evidencias suficientes como para afirmar que la toma de β_2 -LD conlleve una menor actividad broncodilatadora de los β_2 de acción corta, aunque parece que es necesario diferenciar entre el sal-

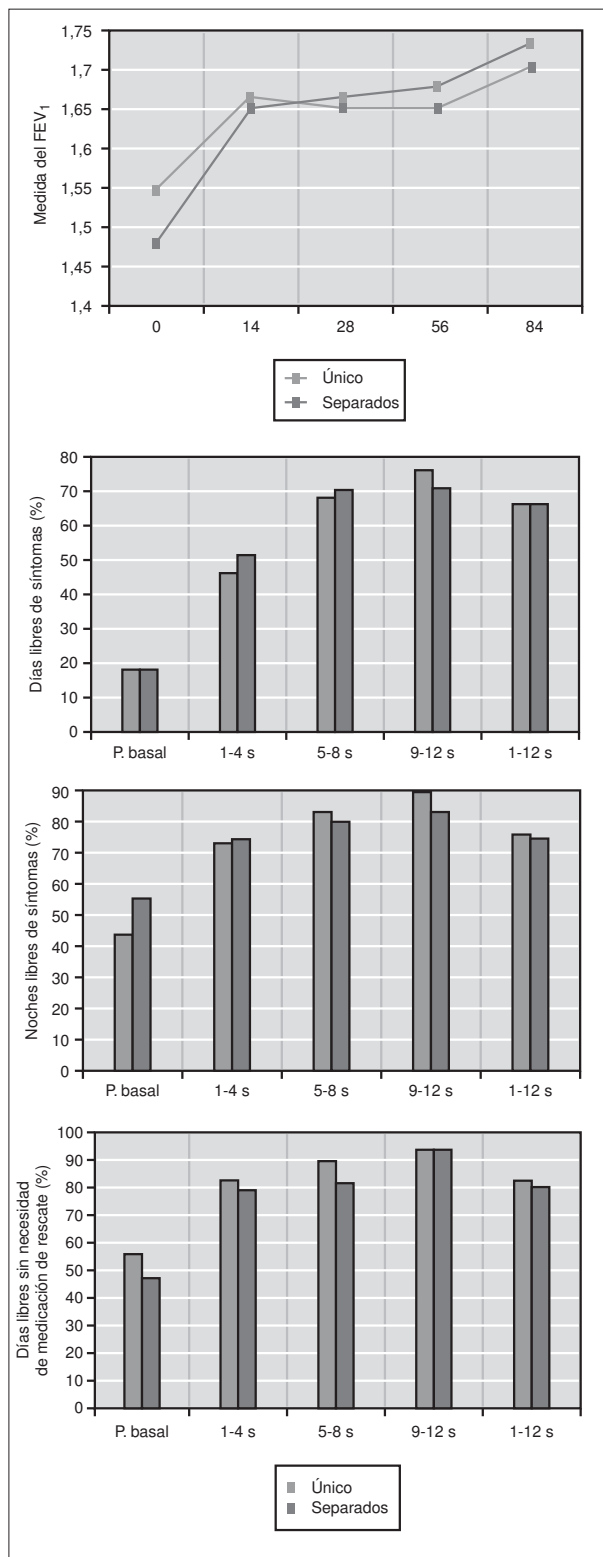


Figura 4. Medida del FEV₁, porcentaje de días libres de síntomas, de noches libres de síntomas y de días sin necesidad de medicación de rescate del trabajo de Van der Berg et al³⁰ que compara la asociación salmeterol y fluticasona en un único sistema de inhalación (sistema Diskus) frente a su uso por separado.

meterol y el formoterol. El salmeterol es un agonista β_2 parcial y el formoterol es un agonista β_2 completo. Esto significa que un agonista parcial necesita ocupar más receptores que un agonista completo para inducir el mismo efecto (es decir, si usamos salmeterol necesitaríamos más dosis de β_2 de acción corta para conseguir el mismo efecto broncodilatador que si empleamos formoterol de forma mantenida). Actualmente se desconoce el papel que el uso de β_2 -LD puede suponer ante una vía aérea con un asma de moderada a grave¹. Así pues, parece razonable admitir que el uso prolongado de β_2 -LD induce a una aparición de tolerancia frente a la broncoprotección ante diversos estímulos (metacolina, histamina, aire frío, esfuerzo, hiperventilación, etc.), sin modificar su acción broncodilatadora.

¿Se puede enmascarar la gravedad de la inflamación subyacente, al asociar β_2 -LD a dosis bajas de CI?

Otra duda actual sobre los β_2 -LD es su potencial para enmascarar la inflamación subyacente debido al alivio de los síntomas y a sus propiedades broncodilatadoras, de manera que se infratratara la inflamación subyacente.

Este interrogante es el que puede plantear una mayor inquietud. Mc Givov et al³⁷ analizan un grupo de asmáticos controlados con dosis altas de CI (> 1.500 $\mu\text{g}/\text{día}$ de DPB o BUD), a los cuales añadieron salmeterol 50 μg cada 12 h o placebo. Transcurrida una semana, la cantidad de CI se redujo de forma progresiva hasta que aquéllos fueron suprimidos o el enfermo presentó una agudización leve. Se determinó el porcentaje de PMNe en esputo, y se vio que aumentan antes de que aparezcan los síntomas indicativos de exacerbación o se modifique el grado de obstrucción. Este porcentaje era superior en los que estaban recibiendo salmeterol frente a los que recibían placebo. En opinión de estos autores³⁷ estos hallazgos orientan en una dirección: la broncodilatación y la mejor situación clínica condicionada por el empleo regular de salmeterol parecen enmascarar el aumento de la inflamación y retrasan el que los pacientes sean conscientes de su empeoramiento del asma.

Se podría argumentar que los β_2 -LD poseen un efecto antiinflamatorio demostrado *in vitro*, pero los estudios realizados *in vivo* en pacientes son más controvertidos^{38,39}. Algunos autores han comunicado una disminución en algunos marcadores de la inflamación (PMNe y proteína catiónica del eosinófilo) en suero e incluso recientemente se ha destacado la capacidad del salmeterol de provocar un ahorro en la dosis de CI en pacientes dependientes de éstos⁴⁰. Sin embargo, cuando se analizan las variaciones en las células y marcadores de la inflamación en esputo inducido en estudios con seguimiento a corto y largo plazo⁶, no ha sido posible, de momento, demostrar de forma fehaciente la existencia de esta acción antiinflamatoria con la adición de β_2 -LD.

Recientemente, Korn et al⁴¹ han demostrado cómo la asociación de un β_2 -LD al corticoide inhalado, en concreto formoterol a la budesonida, inhibe eficazmente dos me-

diadores inflamatorios prominentes en el asma: la interleucina (IL-8) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), en cultivos de células epiteliales bronquiales primarias. Para Rodríguez Rosin⁴² esto facilitaría interacciones complementarias, cuando no sinérgicas, entre estos dos preparados farmacológicos, cuya combinación parece tener connotaciones terapéuticas muy favorables para los pacientes con asma bronquial. En otro trabajo, la asociación de salmeterol y propionato de fluticasona provocó una disminución significativa de los eosinófilos EG-1 positivos en la lámina propia⁶. Para Konx et al⁴³ existe un número creciente de evidencias que sugiere que en diversas células de las vías respiratorias relevantes para el asma, *in vitro*, pueden darse interacciones beneficiosas entre los agonistas β de acción prolongada y los corticoides. Resulta, en palabras de este autor, tentador especular que esta interacción puede ser importante para disminuir el número de exacerbaciones y mejorar el asma, hallazgos que se observan en estudios que combinan ambos preparados, aunque se requieren estudios adicionales.

Estas discrepancias podrían atribuirse a diversos aspectos metodológicos: diversidad en la selección de pacientes, variabilidad en la metodología para el estudio del esputo, etc., pero lo cierto es que sigue sin conocerse la posibilidad de reducir la dosis de CI sin deteriorar la función pulmonar al añadir β_2 -LD¹.

Probablemente las razones que justifican la eficacia terapéutica de la administración conjunta de β_2 -LD y CI son aún poco comprendidas, pero debieran buscarse en una interacción entre ambos fármacos sobre los receptores para los corticoides, los β_2 receptores y la posibilidad de diversos factores de crecimiento y mediadores relacionados con el proceso reparador¹.

Los consensos internacionales han destacado la importancia de la inflamación en el asma, e incluso se ha demostrado que la inflamación eosinofílica está presente de forma precoz en niños con asma⁴⁴. Para medir esta inflamación bronquial, la posibilidad de una biopsia bronquial es éticamente imposible, por lo cual tenemos que recurrir a otros parámetros, como los síntomas, el FEF, etc., y ahí radica el problema con el uso de los β_2 -LD en el niño, que estas drogas son eficaces en reducir los síntomas y mejorar el FEF, pero no tienen efecto sobre la inflamación⁴⁴. En adultos, un reciente estudio³⁹ mediante LBA y biopsia bronquial, en 2 grupos, uno empleando salmeterol y otro placebo durante 6 semanas, demostró que en el grupo tratado con salmeterol mejoraron los síntomas y el FEF y se necesitó menos β_2 de acción corta de rescate, pero no existió diferencia en los marcadores inflamatorios en la biopsia y en el LBA entre ambos grupos³⁹. Estos datos podrían extrapolarse a niños, de manera que en la actualidad no hay evidencias de que los β_2 -LD tengan acción antiinflamatoria en niños⁴⁵.

Por ello, aunque no existen datos directos en niños sobre los β_2 -LD y su efecto antiinflamatorio, sí se dispone de

evidencias clínicas que apoyan que persiste la actividad antiinflamatoria de la vía aérea, cuando se emplean sólo los β_2 -LD como monoterapia. Así, un estudio de Verberne et al²⁵ usando salmeterol durante 1 año como monoterapia, condicionó un empeoramiento de la sintomatología, función pulmonar y respuesta bronquial. El estudio de Simons²⁴ demostró una mejoría clínica, pero sin cambios significativos en la respuesta bronquial. Además, se ha visto que tras 3 semanas de tratamiento con salmeterol, no se evidencian cambios en el óxido nítrico exhalado⁴⁶.

En resumen, Bisgaard²⁶, en una excelente revisión, señala que el papel del salmeterol añadido a niños asmáticos en tratamiento con CI condiciona una mejoría leve de los síntomas, FEF y función pulmonar. Los consensos internacionales pediátricos aconsejan añadir β_2 -LD cuando no se controle el asma del niño con dosis moderadas de CI, y esto basado en los estudios hechos en adultos³⁻⁷, aunque en niños, los estudios de Verberne et al²⁵ no han demostrado esta eficacia. Por ello, en niños es urgente encontrar datos que avalen la necesidad de esta asociación⁴⁵. Los estudios en niños y adultos durante semanas o meses, puede que no se puedan extrapolar a niños asmáticos crónicos (años de duración) y lo que es más importante, debe encontrarse un parámetro válido para evaluar el efecto de los β_2 -LD en el niño⁴⁵. Hasta que se logren realizar más estudios que permitan valorar de forma directa o indirecta la inflamación bronquial, síntomas, FEF y función pulmonar, para Verberne et al⁴⁵ deberíamos emplear los β_2 -LD como fármaco de rescate.

ASOCIACIÓN DE CORTICOIDES INHALADOS Y ANTILEUCOTRIENOS

Ya se ha comentado que basados en estudios en adultos³⁻⁷ se ha demostrado que en caso de asma no controlada, la asociación de un segundo fármaco, en lugar de aumentar la dosis de CI, obtiene un mejor control de su asma. Por otra parte, los antileucotrienos han demostrado una mejoría en el control del asma en adultos^{47,48} y niños⁴⁹⁻⁵⁴, con un efecto beneficioso en el asma inducida por el ejercicio^{50,51} e incluso reduciendo la concentración de leucotrienos en la vía respiratoria de niños con asma persistente⁵², o la de óxido nítrico exhalado⁵³. Recientemente, su uso se ha extendido a niños preescolares^{55,56}. En esta revisión, se pretende valorar la asociación de antileucotrienos a otros fármacos, fundamentalmente a los CI, y si ello supone una ventaja, destacando que son muy escasos los estudios realizados hasta la fecha en niños.

Antileucotrienos asociados a corticoides inhalados frente a placebo

Laviolette et al⁸ estudian los efectos complementarios de montelukast y beclometasona inhalada en 642 pacientes adultos mayores de 15 años, no fumadores, con asma intermitente o persistente tratados con una dosis de CI equivalente a 400-500 $\mu\text{g}/\text{día}$ de DPB, al menos durante unas

6 semanas previas a la primera visita. Se realizó la asignación aleatoria de asmáticos mal controlados (media del $\text{FEV}_1 = 72\%$ del valor de referencia, puntuación de síntomas asmáticos diurnos > 64 , utilización de agonistas $\beta_2 > 1$ inhalación/día) que habían recibido 400 μg de DPB inhalada/día con cámara de inhalación AeroChamber[®], durante 4 semanas. Tras este período de 4 semanas tomando 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ de DPB + un comprimido de placebo, se distribuyen aleatoriamente de modo ciego y con simulación doble, en 4 grupos de tratamientos durante 16 semanas:

1. 10 mg de montelukast + 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ de DPB inhalada (193 pacientes).
2. Comprimido de placebo + 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ de DPB inhalada (200 pacientes).
3. 10 mg de montelukast + placebo inhalado (tras retirar la beclometasona inhalada) (201 pacientes).
4. 10 mg de placebo + placebo de DPB inhalada (48 pacientes).

El tratamiento con montelukast asociado a los 400 μg de DPB proporcionó un efecto beneficioso clínico significativo, mejorando el FEV_1 ($p < 0,001$), la puntuación de síntomas diurnos de asma ($p < 0,041$), el pico espiratorio de flujo matutino ($p = 0,004$), los despertares nocturnos ($p = 0,027$), frente al grupo con monoterapia de DPB. Además, tuvieron menos días con exacerbaciones de asma y menos crisis asmática. Para estos autores, la conclusión de que montelukast proporciona efectos añadidos a los del tratamiento con DPB inhalada se validó al demostrarse que la retirada de la beclometasona inhalada (grupo placebo) originó un empeoramiento del control del asma. Este efecto beneficioso clínico adicional de los antagonistas del receptor de leucotrienos y los CI también se ha demostrado en pacientes estables con dosis altas de CI^{53,54}, con lo cual permitiría reducir la dosis de éstos.

En este estudio también se observó, además del efecto clínico beneficioso, una disminución en el recuento de eosinófilos en sangre periférica.

Basados en los estudios realizados en adultos^{9,10}, recientemente se ha publicado un trabajo añadiendo 5 mg de montelukast o placebo, a niños que tomaban 400 mg/día de budesonida vía Turbuhaler^{®11}. A 279 niños de 6 a 14 años, que toman al menos durante las 6 semanas anteriores, una dosis de budesonida de 200 a 800 mg/día o bien fluticasona de 100 a 500 mg/día. Durante el período de *run-in* de 1 mes, se monitorizan con 400 mg de budesonida al día, y posteriormente se dividen en dos grupos a doble ciego, añadiendo placebo o 5 mg de montelukast durante 12 semanas. Se monitoriza la función pulmonar mediante el FEV_1 y el pico espiratorio de flujo. Además, se valora las exacerbaciones de asma, uso de β_2 , aspectos de calidad de vida y eosinófilos en sangre periférica.

Como resultados obtienen que el grupo tratado con budesonida + montelukast obtuvo una importante mejoría en la función pulmonar, medida mediante el FEV₁, pico de flujo matutino y vespertino y en los síntomas clínicos, medidos mediante un menor número de exacerbaciones y menor consumo de β_2 . Además, existió una mejora en el número de eosinófilos en sangre. Para estos autores, la disminución del número de eosinófilos en sangre periférica es consecuencia del efecto antiinflamatorio de montelukast, como se ha demostrado en adultos, en esputo⁵⁷, biopsia bronquial⁵⁸ o mediante óxido nítrico exhalado en niños^{53,59}. Este estudio amplía los resultados del estudio de Knorr⁴⁹ y confirma los realizados en adultos^{8,9}.

Ya se ha comentado que las dos opciones terapéuticas, añadir montelukast o β_2 -LD (salmeterol y formoterol) ha demostrado su eficacia en niños ya adultos. El tema está en valorar las ventajas y desventajas de cada opción terapéutica. Para esto se halla en curso un amplio estudio en adultos⁶⁰.

Antileucotrienos como ahorradores de corticoides inhalados

Como se ha comentado anteriormente, una de las posibilidades, muy atractivas para el pediatra, sería la posibilidad de disminuir dosis altas de CI necesarias para controlar el asma, y con ello disminuir los efectos secundarios de los mismos. Löfdahl et al⁹ realizan un estudio en 226 adultos asmáticos, tratados con altas dosis de CI. A un grupo de 113 se añade 10 mg de montelukast y a otro grupo de 113, placebo. El grupo tratado con montelukast redujo de forma significativa ($p = 0,046$) la dosis de CI (montelukast 47 % frente a placebo 30 %). Estos datos se han demostrado también con zafirlukast^{61,62}.

CI Y β_2 -LD FRENTE A CI Y ANTILEUCOTRIENOS

Hasta hora parece demostrada que la asociación a los CI de un segundo fármaco, bien β_2 -LD o antileucotrienos, mejora el control del asmático adulto y del niños, al menos en aquellas circunstancias que requieren superar unas dosis concretas de CI. Ahora bien, la pregunta sería: ¿qué es mejor asociar a los CI, un β_2 -LD o un antileucotrieno? No son muchos los trabajos que tratan de responder a esta pregunta, entre otras cosas porque los antileucotrienos llevan pocos años en el mercado. La mayoría de los estudios están realizados en adultos, aunque hay trabajos de investigación en niños, que verán la luz próximamente.

CI y β_2 -LD frente a CI y antileucotrienos en dosis únicas

Una forma de realizar el estudio comparativo es empleando dosis únicas. Dempsey et al⁶³ compararon el efecto del montelukast añadido a CI frente al del salmeterol, analizando el efecto broncoprotector y broncodilatador mediante un test de provocación con monofosfato de ade-

nosina (AMP). Estos adultos asmáticos reciben una dosis media de 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ de CI, y realiza 5 grupos, añadiendo:

1. Montelukast 10 mg + placebo inhalado.
2. 50 μg de salmeterol + placebo comprimido.
3. Montelukast 10 μg + 50 μg de salmeterol.
4. Montelukast 10 mg + 100 μg de salmeterol.
5. Placebo en comprimidos + placebo inhalado.

A estos 5 grupos se realiza un test de provocación bronquial con AMP, encontrando, lógicamente, que en los 4 grupos en los que se añade montelukast y/o salmeterol se mejoran la broncoprotección y la broncodilatación. La asociación 10 mg de montelukast con 100 μg de salmeterol producen una mejoría significativa frente a 10 mg de montelukast. Esos cambios no son tan significativos frente a 50 μg de salmeterol o frente a la asociación 10 mg de montelukast + 50 μg de salmeterol. Este estudio viene a sugerir que la adición de antileucotrienos y β_2 de acción prolongada, a pacientes que con CI no están controlados, en una dosis única, es beneficiosa, en términos de broncoprotección y broncodilatación, pero son necesarios estudios a más largo plazo para valorar las indicaciones reales de esta triple asociación. Bjermer et al⁶⁰ plantean un estudio que aún no ha terminado, en el cual comparan el efecto de añadir 10 mg de montelukast frente a 100 μg de salmeterol, en adultos que toman 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ de fluticasona. Se plantea durante un período de 48 semanas, y aún no se dispone de los resultados del mismo.

CI + β_2 -LD frente a CI + antileucotrienos

Ya se ha comentado que añadir β_2 -LD a CI permite controlar el asma de forma similar o superior a monoterapia de los CI a altas dosis³⁻⁷. Sin embargo, puesto que los agonistas β_2 de acción prolongada son broncodilatadores y actúan principalmente en la base de la cascada de la inflamación, existe la preocupación por un posible enmascaramiento de una inflamación subyacente y una posible tolerancia a sus efectos broncodilatadores y broncoprotectores.

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos son una nueva clase de fármacos disponibles para el tratamiento del asma. Poseen una actividad antiinflamatoria y broncodilatadora, aunque de inferior magnitud a la de los corticoides inhalados o la de los agonistas β_2 de acción prolongada, respectivamente⁶⁴.

Basados en los estudios con dosis únicas⁶³, estos autores realizan un estudio a más largo plazo, analizando también el efecto sobre la broncoprovocación con AMP, que causa broncoconstricción indirectamente por liberación de mediadores de la inflamación por los mastocitos cebados, así como el óxido nítrico exhalado y el recuento de eosinófilos en sangre periférica, control diario de los síntomas, la necesidad de broncodilatadores de rescate, el FEF y la

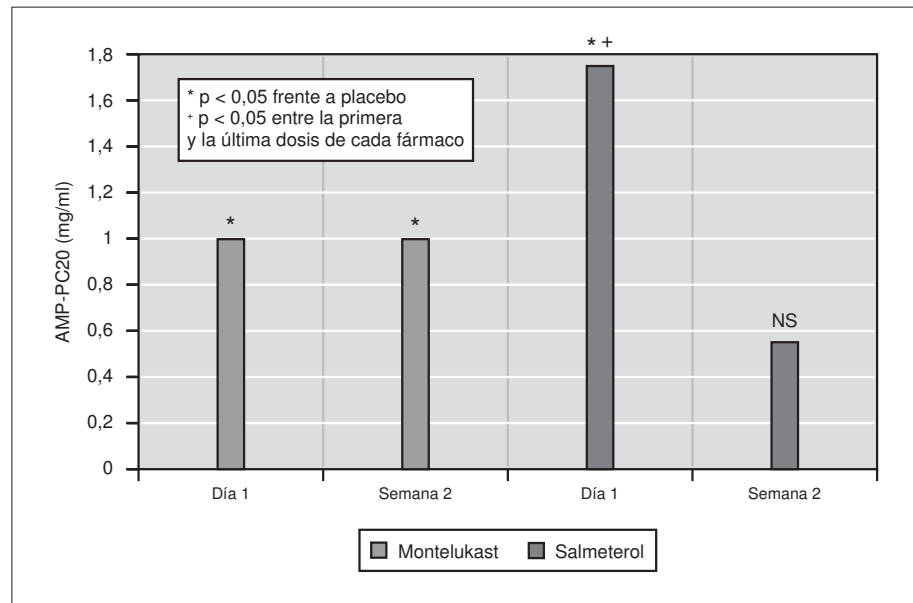


Figura 5. Resultados del artículo de Wilson et al⁶⁵ sobre la broncoprovocación con AMP en 20 adultos asmáticos tratados con corticoides inhalados, añadiendo montelukast o salmeterol.

función pulmonar⁶⁵. Estudian 20 adultos asmáticos, con asma de persistente a moderada, con un control subóptimo a pesar de una dosis superior a 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ de CI (media de 800 $\mu\text{g}/\text{día}$). Se realiza un estudio aleatorizado, controlado con placebo, a simple ciego (los comprimidos de placebo no eran idénticos a los de tratamiento), doble simulación y cruzado de 2 semanas de duración, con un período de lavado intermedio de 1 semana. A un grupo se añade 50 μg cada 12 h de salmeterol y un comprimido de placebo y al otro placebo inhalado + 10 mg de montelukast. Las conclusiones a las que se llegan es que ambos fármacos produjeron mejorías significativas frente a placebo en el control del asma, y el montelukast produjo efectos significativos sobre la broncoprovocación con AMP (fig. 5) y sobre el recuento de eosinófilos en sangre periférica, pero de todas formas son necesarios estudios más amplios.

Estos resultados clínicos no los refleja el estudio de Nelson et al⁶⁶, que comparan la asociación de PF + SAL en un sistema único de inhalación frente al PF y montelukast. Para ello seleccionan a 447 asmáticos de más de 15 años en tratamiento con CI a dosis bajas para adultos, con un control subóptimo del asma. Durante 3 semanas los tratan con 100 μg cada 12 h de PF, y después distribuyen 2 grupos de tratamiento durante 12 semanas:

1. 222 los trata con PF 100 mg + 50 μg de SAL cada 12 h + comprimido de placebo.
2. 225 con PF 100 μg cada 12 h + 10 mg/día de montelukast.

A continuación analiza el pico de flujo matutino y vespertino, el uso de salbutamol inhalado, una escala de síntomas y exacerbaciones de asma. Esos autores encuentran una mejoría del pico de flujo matutino durante los prime-

ros 7 días de la asociación PF + SAL frente al PF + montelukast. Este resultado se mantiene también a las 12 semanas, con una mejoría también en el FEV₁, menor uso de medicación de rescate y menos exacerbaciones (2 frente a 6%). Parece que los datos funcionales y clínicos indican un mejor resultado en la asociación PF + SAL frente a PF + montelukast (fig. 6). Sin embargo, este estudio no analiza otros parámetros, como la respuesta broncoprotectora y broncodilatadora frente a estímulos como la metacolina o el AMP, mediación de óxido nítrico exhalado o recuento de eosinófilos en sangre periférica.

Fish et al⁶⁷ realizan un estudio multicéntrico, aleatorizado a doble ciego, grupos paralelos en mayores de 15 años y adultos con asma persistente de al menos 6 meses de evolución y que 6 semanas antes estaban sintomáticos a pesar del tratamiento con CI a dosis bajas o de forma intermitente, con un FEV₁ del 50-80% del previsto. Tras un período de 7 a 14 días de *run-in* se dividen en dos grupos:

1. 476 mantienen CI y se añade salmeterol 50 μg cada 12 h.
2. 472 mantienen CI y se añaden 10 mg de montelukast diario.

Los resultados indican que existe una mejoría del PEF matutino y vespertino superior en el grupo tratado con salmeterol frente a montelukast, con una $p \leq 0,032$, así como un mayor porcentaje de días libres de síntomas del salmeterol frente a montelukast (24 frente a 16%) y de la puntuación clínica global (39% del salmeterol frente a 31% con montelukast).

En resumen, puede decirse que a pesar de los numerosos trabajos realizados hasta la fecha, podemos concluir que los datos obtenidos en adultos no son totalmente ex-

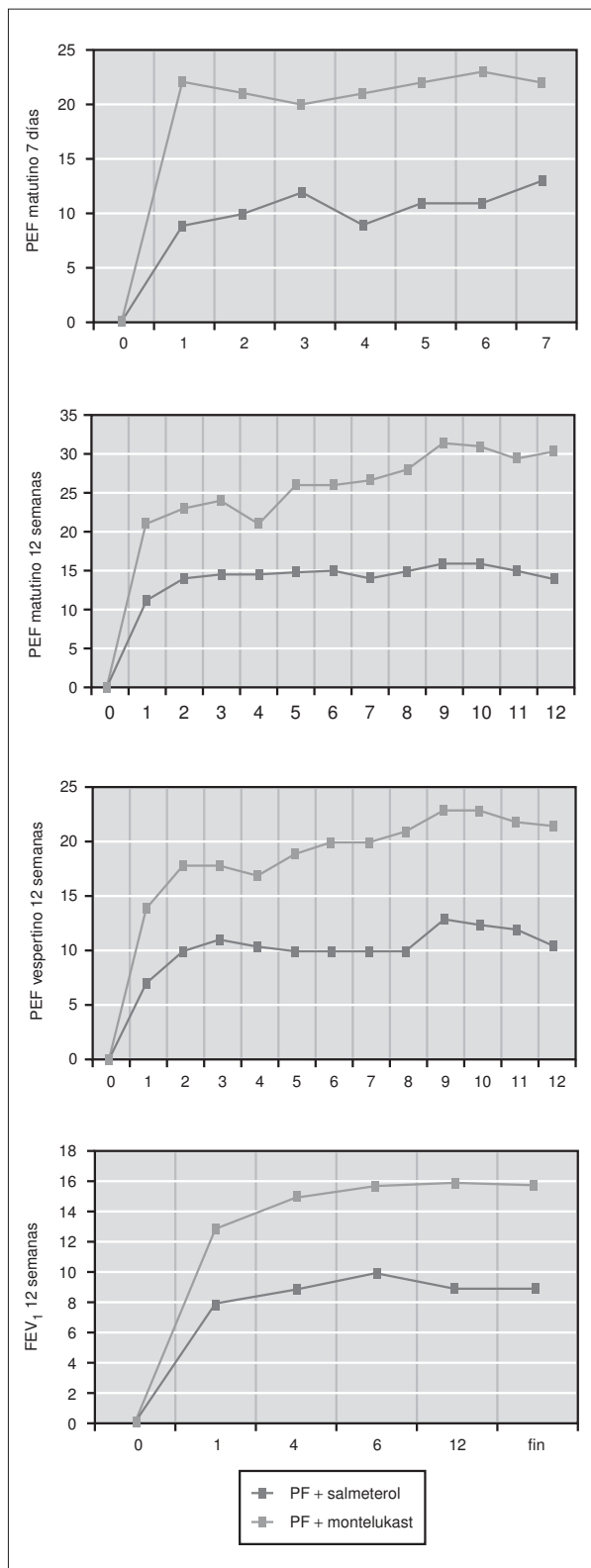


Figura 6. Valores del PEF matutino a los 7 días y a las 12 semanas, así como del PEF vespertino y FEV₁ a las 12 semanas de tratamiento, comparando el propionato de fluticasona (PF) con salmeterol frente al propionato de fluticasona con montelukast. Tomada de Nelson et al¹⁶⁶.

trapolables al niño. Parece razonable pensar que en niños no controlados con una dosis media de corticoides inhalados (400 mg/día de budesonida o 200 mg/día de fluticasona) es razonable añadir un segundo fármaco. Las dos posibilidades son un β_2 de acción prolongada o un anti-leucotrieno como el montelukast. Las dos opciones tienen sus ventajas e inconvenientes, y su elección dependerá de múltiples factores (grado de sintomatología clínica, deterioro de la función pulmonar, grado de cumplimentación, etc.). En cualquier caso, el uso de estas asociaciones en el manejo del niño asmático se va imponiendo, pero siempre valorando la evolución y respuesta al tratamiento, por la posibilidad ya comentada de “enmascarar” la inflamación subyacente. Tampoco sabemos el tiempo ideal para mantener esta posible asociación de fármacos, pero una opinión del autor es que si a los 2 o 3 meses el niño está controlado, cabe la posibilidad de suspender el segundo fármaco. En cualquier caso, son necesarios más estudios para llegar a un consenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pellicer Císcar C. Asociación de fármacos en el tratamiento del asma. ¿Son realmente útiles? Arch Bronconeumol 2000; 36: 491-493.
2. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report II: Guidelines of the diagnosis, management of asthma. U.S. Department of Health and Human Services. Bethesda: National Institute of Health, 1997.
3. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1481-1488.
4. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet 1994; 344: 219-224.
5. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Bryne P, Barnes JP et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 1405-1411.
6. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Bryne PM. A long term study of the antiinflammatory effects of low dose budesonide plus formoterol versus high dose budesonide in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 996-1001.
7. O'Bryne PM, Barnes PJ, Rodríguez-Rosin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1392-1397.
8. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I et al for the Montelukast/Beclomethasone additiv group. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1862-1868.
9. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF et al. Randomized, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. Br Med J 1999; 319: 87-90.
10. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma

- during reduction of high dose inhaled corticosteroid: The Tokyo Joshi Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1235-1240.
11. Simons FER, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double blind, crossover study. *J Pediatr* 2001; 138: 694-698.
 12. Van Schayck CP. ¿Merecen los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada un lugar diferente en las recomendaciones para el tratamiento del asma y la EPOC? *Eur Respir J* (ed. esp.) 2000; 1: 317-320.
 13. Perpiñá Tordera M. Asociaciones de fármacos en el tratamiento del asma. *Arch Bronconeumol* 1999; 35 (Supl 3): 10-14.
 14. Meijer GG, Postma DS, Mulder PGH, Van Aalderen WMC. Long term circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1887-1892.
 15. Russel G, Williams DAJ, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 423-428.
 16. Hewer SL, Hobbs J, French D, Lenney W. Pilgrim's progress: The effect of salmeterol in older children with chronic severe asthma. *Respir Med* 1995; 89: 435-440.
 17. Lenney W, Pedersen S, Bonner AL, Ebbutt A, Jenkin MM. Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 983-990.
 18. Von Berg A, De Blic J, La Rosa M, Kaad PH, Moorat A. A comparison of regular salmeterol vs "as required" salbutamol therapy in asthmatic children. *Respir Med* 1998; 92: 292-299.
 19. Zarkovick J, Götz MH, Holhate ST, Taak NK. Effect of long term regular salmeterol treatment in children with moderate asthma. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 169-175.
 20. Byrnes C, Shrewsbury S, Barnes PJ, Bush A. Salmeterol in paediatric asthma. *Thorax* 2000; 55: 780-784.
 21. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Vit P, Cobos N, Everad ML et al. Symbicort turbuhaler provides improved effect in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2000; (Suppl 31) poster.
 22. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Vit P, Cobos N, Everad ML et al. Rapid and sustains improvements in lung function and symptom control with budesonide/formoterol in adolescent asthma. *Eur Respir J* 2000 (Suppl 31) poster.
 23. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everad ML et al. Symbicort (budesonide/formoterol in a single inhaler) improves lung function compared with budesonide alone in children with persistent asthma. *Eur Respir J* 2000 (Suppl 31) poster.
 24. Simons FER. Canadian Beclomethasone dipropionate salmeterol xinafonate study group. A comparison of beclomethasone, salmeterol and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1659-1665.
 25. Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, Van der Laag H, Kerrebijn KF, Dutch Paediatric Asthma Study Group. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-695.
 26. Bisgaard H. Long acting beta 2 agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatric Pulmonol* 2000; 29: 221-234.
 27. Van Noord JA, Lill H, Carrillo Díaz T, Greefhorst AP, Davies P. Equivalencia clínica de un producto de combinación de salmeterol y propionato de fluticasona (50/500 µg) administrado mediante un inhalador presurizado sin clorofluorocarbono y el mismo producto administrado mediante dispositivo Accuhaler® en pacientes con asma moderada a intensa. *Clin Drug Invest* 2001; 21: 243-256.
 28. Verberne AAPH, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Dutch Paediatric Asthma Study Group. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 213-219.
 29. González Pérez Yarza E, Garmendia Iglesias A, Mintegui Aranburu J, Emparanza Knörr, Albisu Andrade Y. Tratamiento del asma severo con salmeterol. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 340-343.
 30. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/Fluticasone propionate (50/100 µg) in combination in a Diskus Inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatric Pulmonol* 2000; 30: 97-105.
 31. Juniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, Barnes JP, Bauer CA, Jöf Dahl CGA et al. Asma: calidad de vida durante un año de tratamiento con budesonida, con o sin formoterol. *Eur Respir J* (ed. esp.) 2000; 1 (2): 112-117.
 32. Pearlman DS, Chervinsky P, La Force C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild to moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420-1425.
 33. Van der Molen T, Postma DS, Turner MO, Meyboom de Jong B, Malo JL, Chapman K et al. Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroid. The Netherlands and Canadian Formoterol Study Investigators. *Thorax* 1997; 52: 535-539.
 34. Giannini D, Carletti A, Dente FL, Bacci E, Di Franco A, Vagaggini B et al. Tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge. *Chest* 1996; 110: 1452-1457.
 35. Barnes PJ. Efectos de los agonistas beta 2 y de los esteroides sobre los adrenorreceptores. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 55, 210-215.
 36. Gauvreau GM, Jordana M, Watson RM, Cockcroft DW, O'Byrne PM. The effect of regular inhaled albuterol on allergen induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subject. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1738-1745.
 37. Mc Givora RA, Pizzichine E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 924-930.
 38. Durham S. Long acting inhaled beta 2 agonists: anti inflammatory effects not evident during treatment of day today asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 249-250.
 39. Roberts AJ, Bradding P, Britten JM, Walls AF, Wilson S, Gratziau C et al. The long acting beta 2 agonist salmeterol xinafoate: Effects on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 275-282.
 40. Nielsen LP, Pedersen B, Faurschou P, Madsen F, Wilcke JTR, Dahl R. Salmeterol reduces the need for inhaled corticosteroids in steroid dependent asthmatics. *Respiration* 1999; 93: 863-868.
 41. Korn SH, Jerre A, Brattsand R. Effects of formoterol and budesonide on GM-CSF and IL-8 secretion by triggered human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2001; 17: 1070-1077.
 42. Rodríguez Roisin R. Presentación. *Eur Respir J* (ed. esp.) 2001; 280.
 43. Konx AJ, Zhu YM, Pang L. ¿Mejoran los agonistas de los receptores adrenérgicos β₂ de acción prolongada el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en el asma? *Eur Respir J* (ed. esp.) 2001; 2: 281-283.
 44. Busse W, Banks-Schlegel SP, Larsen GL. Childhood versus adult onset asthma. NHLBI, Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1635-1639.
 45. Verberne APH, De Jongste JC. Long acting beta 2 agonists in childhood asthma: Don't change a winning team (Yet). *Pediatric Pulmonology* 2000; 29: 169-171.
 46. Fuglsang G, Vikre Jorgensen J, Agertoft L, Pedersen S. Effect of salmeterol treatment on nitric oxide level in exhaled air and

- dose response to terbutaline in children with asthma. *Pediatric Pulmonol* 1998; 25: 314-321.
47. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg BC, Edwards TB for the Montelukast Clinical Research Study Group. Montelukast, a once daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1213-1220.
 48. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, Mc Burney et al for the Montelukast Asthma Study Group. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose related improvements in chronic asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 1232-1239.
 49. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TE, Becker A et al for the Pediatric Montelukast Study Group. Montelukast for chronic asthma in 6-14 years old children. A randomized, double blind trial. *JAMA* 1998; 279: 1181-1186.
 50. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC et al. Montelukast once daily inhibits exercise induced bronchoconstriction in 6-14 year old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 424-428.
 51. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA et al. The leukotriene D4 receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 1999; 134: 273-279.
 52. Volovitz B, Tabachnik E, Nussinovich M, Shtaf B, Blau H, Gil-Ad I et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1162-1167.
 53. Bisgaard H, Loland L, Anho J. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1227-1231.
 54. Pérez O. Tratamiento con montelukast en el niño con asma. Ensayo de prueba. *Rev Alergia México* 2000; XLVII: 30-32.
 55. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 187-190.
 56. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108 (3): e48.
 57. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Brulet LP, Wei LX et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: A randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-18.
 58. Ramsay C, Li D, Wang D, Ansari T, Barnes N, Jeffery P. Bronchial biopsy specimen variability: Requirement for large sample size and repeated measurements to improve reliability. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 655.
 59. Bratton D, Lanz MJ, Miyazawa N, White CW, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide before and after montelukast sodium therapy in school age children with chronic asthma: A preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 420-427.
 60. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening A, Haahtela T et al. Montelukast or salmeterol combined with an inhaled steroid in adult asthma: Design and rationale of a randomized, double-blind comparative study (the IMPACT investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy trial). *Respir Med* 2000; 94: 612-621.
 61. Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bochenek G, Kumlin M et al. Benefits from adding the 5 lipoxygenase inhibitor Zileuton to conventional therapy in aspirin intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1187-1194.
 62. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Sumerton L, Harris A and the Zafirlukast Study Group. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 578-585.
 63. Dempsey O, Wilson AM, Sims EJ, Mistry C, Lipworth BJ. Additive bronchoprotective and bronchodilator effects with single doses of salmeterol and Montelukast in asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids. *Chest* 2000; 117: 950-953.
 64. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonist. *Lancet* 1999; 353: 57-62.
 65. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Evaluation of salmeterol or montelukast as second line therapy for asthma not controlled with inhaled corticosteroids. *Chest* 2001; 119: 1021-1026.
 66. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low doses inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1088-1095.
 67. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120: 423-430.