

Uso racional del medicamento en el asma infantil

A. Lora Espinosa^a, M. Praena Crespo^b, J. Rodríguez Castilla^c

^aPediatra. CS. Puerta Blanca. Málaga.

^bPediatra. CS La Candelaria. Sevilla.

^cFarmacéutico. DS Huelva-Sierra Andévalo Norte.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2008;10 Supl 2:S155-65

Alfonsa Lora Espinosa, alora@telefonica.net

Resumen

Más del 50% de los pacientes con asma tienen un tratamiento no consistente con las guías de práctica clínica (GPC). El pediatra no recibe información periódica de su prescripción para conocer y reflexionar sobre su adecuación o no a los criterios de las GPC.

Objetivo: conseguir y mantener el mejor control posible del asma infantil, promoviendo el uso racional de los fármacos antiasmáticos.

Método: partiendo de un caso clínico, analizaremos interactivamente las opciones terapéuticas posibles y daremos argumentos para elegir la mejor. Análisis de la prescripción en Extremadura.

Conclusiones: el tratamiento de elección en la mayor parte de los niños con asma es un corticoide inhalado (CI) a dosis bajas-medias en monoterapia. Las indicaciones de antileukotrienos en monoterapia son las de su ficha técnica: familia sin capacidad para emplear inhaladores y no existencia reciente de crisis asmáticas que hayan precisado corticoides orales. Los beta-agonistas de acción larga (BAAL) asociados al CI deben restringirse a los escalones de mayor gravedad del asma en niños mayores de 4 años si no existiera buen control con el CI. Actualmente no puede recomendarse el uso de la asociación BAAL/CI como tratamiento de rescate en menores de 18 años. Salbutamol y terbutalina son los medicamentos de elección para el asma inducida por ejercicio. En las crisis el B2 agonista de acción rápida es el medicamento de elección. El bromuro de ipratropio sólo en crisis graves, junto al B2. En las crisis moderadas-graves asociar tandas cortas de corticoides orales.

Palabras clave: Agentes antiasmáticos, Montelukast, Agonistas adrenérgicos de acción larga, Agonistas adrenérgicos de acción corta, Corticoides inhalados, Uso racional de medicamentos.

Abstract

More than 50% of patients with asthma are treated in a way that is not consistent with the Clinical Practice Guidelines (GPC). Paediatricians do not receive regular information on their prescriptions to be able know and reflect on their appropriateness to the criteria of the CPG.

Objective: to obtain and to maintain the best control possible of children's asthma, promoting the rational use of antiasthmatic drugs.

Methods: based on one clinical case, we will analyze the possible therapeutic options interactively and we will give arguments to choose the best. Analysis of the prescription in Extremadura.

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

Conclusions: *the treatment recommended for most children with asthma is an inhaled corticosteroid (CI) at low-medium doses as monotherapy. The indications of monotherapy with montelukast are those of the data sheet: family without desire/ability to use inhalers and lack of recent asthma attacks. Steroid and long-acting , agonist (BAAL) associated should be restricted to the most serious grades of asthma in children older than 4 years unless good control with CI. The association BAAL / CI cannot be recommended currently as maintenance and rescue therapy in patients less than 18 year of age. Salbutamol and Terbutaline are drugs recommended for the exercise induced asthma. In attacks: a quick action B2 agonist is the drug of choice. Ipratropium bromide only in serious attacks, with Beta-2. In moderate-severe crises can be associated short oral corticosteroids rounds.*

Key words: *Anti-asthmatic agents, Montelukast, Long-action adrenergic agonists, Short-action adrenergic agonists, Inhaled corticosteroids, Rational use of drugs.*

Introducción

El asma es la enfermedad crónica de mayor prevalencia en la edad infantil. Disminuye la calidad de vida de un elevado número de niños y familias por su morbilidad y consume numerosos recursos sanitarios¹.

El asma infantil es, además, una enfermedad dinámica y variable, ya que cada paciente puede presentar una historia natural y una evolución diferentes, con una intensidad, percepción y tolerancia de los síntomas distinta, lo que puede conducir a un retraso en la demanda de asistencia, y genera incertidumbre en los profesionales sanitarios en cuanto a los pasos a seguir para su manejo¹.

Existen fármacos muy eficaces para el control de la sintomatología y las ex-

acerbaciones, por lo que se asume que la morbilidad que acompaña al asma infantil es, la mayor parte de las veces, evitable¹⁻⁷.

Numerosas guías de práctica clínica (GPC) y publicaciones de relevancia internacional insisten en la necesidad de aumentar los conocimientos y habilidades de los profesionales para que el variable espectro de gravedad que pueda presentar esta patología y la complejidad de su diagnóstico y/o tratamiento se maneje de acuerdo a las mejores evidencias de práctica clínica^{2,3}.

No existen estudios en edad pediátrica, pero Cohen⁵, entre otros autores, comunica que el 58% de los pacientes adultos con asma tienen un tratamiento no consistente con las GPC, es decir que aunque existen GPC accesibles, de ex-

tendida lectura, su puesta en práctica es inferior a lo esperado, existen por tanto, además del conocimiento, otros factores que intervienen en la prescripción y que sería interesante analizar.

En Atención Primaria, en términos generales, el pediatra no recibe información periódica de su prescripción, lo que sin duda le ayudaría a reflexionar sobre su adecuación o no a los criterios recomendados por las GPC.

En algunas comunidades autónomas se empiezan a contemplar indicadores de calidad de prescripción para el asma infantil vinculados a los contratos programa de las unidades clínicas.

El objetivo de la actividad a desarrollar en la IV Reunión de la AEPap en Cáceres es conseguir y mantener el mejor control posible del asma infantil, promoviendo un uso racional de los fármacos antiasmáticos en los niños y adolescentes.

Métodos

- Partiendo de un caso clínico, analizaremos de forma interactiva las opciones terapéuticas posibles y daremos argumentos para aprender a elegir la mejor.
- Análisis de la prescripción de fármacos para el asma infantil en algunas áreas de Extremadura.

Eficacia y seguridad de los distintos fármacos en los distintos niveles de gravedad del asma infantil

El asma en los niños menores de 6 años, en Atención Primaria, se diagnostica exclusivamente por la clínica, dada la imposibilidad de objetivar su función pulmonar, debiéndose poner especial atención en hacer un correcto diagnóstico diferencial, dado que existen otras patologías con signos y síntomas similares. A partir de esta edad, en niños colaboradores el diagnóstico es clínico y funcional como en el adulto.

En la historia clínica detallada en el momento del diagnóstico deben constatar los síntomas, signos y características de los episodios de crisis, valorar los períodos intercrisis e identificar los factores precipitantes y agravantes⁵.

Una vez establecido el diagnóstico de asma, se debe clasificar en función de su gravedad (tabla I) para iniciar el tratamiento en el escalón adecuado e ir adaptándolo al paciente, monitorizando la evolución (grado de control, tabla II) y la respuesta a los distintos fármacos.

Primer escalón: asma episódica ocasional

No precisa ningún tratamiento de mantenimiento, sólo se contempla el empleo de los beta-agonistas de acción

corta (salbutamol o terbutalina) de forma inhalada según lo demande la sintomatología^{2,3}; no tiene sentido usar estos fármacos de forma pautada salvo en pacientes con dificultades para comprender el uso "a demanda". En caso de que se necesiten usar los beta-agonistas de acción corta más de dos veces por semana, se considera el asma no controlado, los pacientes deben subir el escalón de tratamiento comenzando a ser trata-

dos con un corticoide inhalado (CI)^{2,3}.

Los agonistas beta-2 de acción corta se seguirán empleando a demanda, en el resto de escalones de gravedad del asma para el control de los síntomas agudos, independientemente de los fármacos que estén pautados como medicación de mantenimiento.

Salbutamol y terbutalina son también los medicamentos de elección para el asma inducida por ejercicio^{2,3}.

Tabla I. Clasificación de la gravedad del asma⁵

	Episodios/sintomatología	Síntomas con ejercicio	Función pulmonar*
Episódica ocasional	Episodios de pocas horas o días de duración (menos de una vez cada 10-12 semanas) Máximo de 4-5 crisis al año Asintomático en la intercrisis	Buena tolerancia al ejercicio	Normal en la intercrisis (FEV1 > 80%, variabilidad PEF < 20%)
Episódica frecuente	Episodios menos de una vez cada 5-6 semanas Máximo 6-8 crisis al año Intercrisis asintomáticas	Sibilancias a esfuerzos intensos	Normal en la intercrisis (FEV1 > 80%, variabilidad PEF < 20%)
Persistente moderada	Episodios más de una vez cada 4-5 semanas Síntomas leves en las intercrisis Síntomas nocturnos ≤ de 2 veces a la semana Necesidad de agonistas beta-2 de acción corta de rescate ≤ 3 veces por semana	Sibilancias a esfuerzos moderados	FEV1 entre el 70-80% del predicho, variabilidad PEF entre 20-30%)
Persistente grave	Episodios frecuentes Síntomas en las intercrisis Síntomas nocturnos > de 2 veces a la semana Necesidad de agonistas beta-2 de acción corta de rescate > 3 veces por semana	Sibilancias a esfuerzos mínimos	FEV1 < 70% de su valor predicho, variabilidad PEF > 30%

Tabla II. Grado de control del asma (GINA-2006)²

Característica	Controlado (todo lo siguiente)	Parcialmente controlado (alguna presente en cualquier semana)	No controlado
Síntomas diarios	Ninguno (2 veces /semana)	> 2 veces/semana	Tres o más características de asma parcialmente controlada en cualquier semana
Limitación	Ninguno	Cualquiera	
Síntomas al despertar	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de tratamiento de alivio o rescate	Ninguno (2 veces /semana)	> 2 veces/semana	
Función pulmonar (PEF o FEV ¹) [*]	Normal	< 80% predicho o mejor personal si se conoce)	
Exacerbaciones	Ninguna	Una o más/año [†]	Una en cualquier semana [‡]

^{*} En cualquier exacerbación debe revisarse pronto el tratamiento de mantenimiento para asegurarse de que sea adecuado.
[†] Por definición, una exacerbación en cualquier semana se considera un asma no controlado en una semana.
[‡] La función pulmonar no es un test fiable para niños de 5 años y más pequeños.

Segundo escalón: asma episódica frecuente

El tratamiento de elección son los corticoides inhalados. Los CI son los medicamentos más efectivos para el control del asma. Son los fármacos más eficaces para mejorar la función pulmonar, sintomatología, frecuencia y severidad de las exacerbaciones y calidad de vida de los pacientes^{2,3}.

Los CI se deben pautar a dosis bajas (tabla III). Prácticamente el 80% del efecto de los CI se consigue a dosis bajas-medias, por lo que a estas dosis responderán la mayor parte de los pacientes⁷⁻¹¹.

A dosis bajas-medias los CI son bastante seguros y el balance riesgo/beneficio es favorable^{2,3,12}. Con dosis altas se consigue mejorar algo más la eficacia, pero a cambio se eleva el riesgo de efectos adversos¹². Por este motivo, en pacientes con asma estable tratados con dosis de CI moderadas-altas se recomienda intentar reducir la dosis del CI hasta la mínima efectiva¹³.

Corticoides inhalados versus antileukotrienos

Los CI a dosis bajas son superiores a los antileucotrienos (AL) en cuanto a

Tabla III. Dosis recomendadas en microgramos/día de corticoides en el asma

		Menor de 5 años	5 a 12 años	Mayor de 12 años
Budesonida	Rango habitual	100-400	100-400	200-800
	Inicio y mantenimiento aconsejado	200	200	400
	Dosis introducción terapia combinada	200-400 (máx.)	200-400 (máx.)	400-800 (máx.)
	Dosis alta en asma grave	> 400 (800 máx.)	> 400 (800 máx.)	> 800 (2.000 máx.)
Fluticasona	Rango habitual	100-200	100-200	100-500
	Inicio y mantenimiento aconsejada	100	100	200
	Dosis introducción terapia combinada	100 (200 máx.)	100 (200 máx.)	200-500 (máx.)
	Dosis alta en asma grave	> 200 (500 máx.)	> 200 (500 máx.)	> 500 (1.000 máx.)

Máx: máximo.

mejoría de la función pulmonar, sintomatología, tanto diurna como nocturna, mejoría de la calidad de vida y necesidades de fármacos beta-2 de rescate, y sobre todo en cuanto a la reducción de exacerbaciones.

Los AL no deben sustituir a los CI. Una revisión Cochrane¹⁴ que compara los CI a los AL en adultos y niños, pone de manifiesto que en cien pacientes tratados con AL tendremos cuatro exacerbaciones graves extras (con necesidad de corticoides orales), que no tendríamos si empleásemos los CI.

El estudio PACT¹⁵, también puso de manifiesto que la fluticasona en monote-

rapia fue superior a montelukast en porcentaje de días con asma controlada (días sin rescate con salbutamol, sin corticoides orales, sin síntomas, sin despertares nocturnos, hospitalizaciones, visitas a urgencias o ausencias a clase a causa del asma): 64,2% vs. 52,5%; $p = 0,004$; una media de 42 días menos con asma al año.

Fluticasona también fue superior a montelukast en el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación ($p = 0,002$) y en el porcentaje de pacientes a los que falla el tratamiento ($p = 0,0015$)¹⁵. De los 28 fallos de tratamiento en el grupo de montelukast, 25 lo fueron por producirse una exacerbación¹⁵.

Otro estudio ha puesto de manifiesto que en pacientes controlados con fluticasona a dosis de 100 mcg dos veces al día, si se les sustituía la fluticasona por montelukast, aparecían más fallos en el tratamiento: 30,3% vs. 20%; OR (*odd ratio*): 1,6 (95% CI 1,1-2,6; $p = 0,03$) en el grupo de montelukast que en el grupo donde se continuaba con la fluticasona.

El estudio MOSAIC¹⁶ (comentado en la ficha técnica de montelukast), es un estudio de no inferioridad (no es un ensayo clínico), que compara la eficacia de montelukast frente a fluticasona en niños asmáticos de 6-14 años. En él, montelukast "no fue inferior a fluticasona en la necesidad de medicación de rescate", pero el porcentaje de pacientes con una crisis asmática fue mayor (32,2% en el grupo de montelukast vs. 25,6% en el grupo de fluticasona; OR = 1,38 (1,04-1,38)). La necesidad de tener que usar corticoides sistémicos también fue mayor con montelukast que con fluticasona.

La ficha técnica de montelukast¹⁷ tiene aprobada la indicación de monoterapia para este fármaco a dosis de 4 mg/día en niños de 6 meses a 5 años y a dosis de 5 mg día en niños de 6-14 años, bajo dos condiciones: no existencia reciente de crisis asmática que haya

precisado corticoides orales y que el niño o la familia no muestren capacidad para usar inhaladores.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto un gran incremento de prescripciones de montelukast, en base a situaciones donde no tiene claras evidencias científicas (sibilancias inducidas por virus, asma ocasional, otras) y a situaciones donde lo adecuado es prescribir un corticoide inhalado.

Zafirlukast no tiene aprobada la indicación de monoterapia, y su empleo como tratamiento adicional a los CI sólo está aprobado para niños mayores de 12 años.

Tercer escalón: asma persistente moderada

En un tercer escalón, cuando el asma no se controla con CI a dosis bajas-medias, existen numerosos estudios que demuestran que resulta más eficaz añadir un BAAL (salmeterol o formoterol) que aumentar la dosis del CI^{2,3,18}.

En niños menores de 4 años los BAAL no han sido adecuadamente estudiados, sólo existe un estudio no controlado¹⁹, por lo que no deberían usarse, de hecho no tienen aprobado en ficha técnica¹⁷ su empleo en niños menores de 4 años, en este caso la opción sería añadir montelukast al CI^{2,3,5,7}.

Corticoides inhalados versus asociaciones de corticoides inhalados/beta-agonistas de acción larga

Los CI se deben pautar, de entrada, siempre en monoterapia. No tiene sentido comenzar un tratamiento con una asociación de CI/BAAL.

El estudio ÓPTIMA¹⁸, que incluye a adultos y niños, concluye que en pacientes no tratados previamente con CI, comenzar directamente con la asociación CI/BAAL reduce la frecuencia de exacerbaciones por paciente en la misma medida que la budesonida en monoterapia.

El estudio PACT¹⁵, que incluye a niños de 6-14 años con asma persistente leve o moderada demuestra que de inicio, fluticasona en monoterapia es comparable a la combinación fluticasona/salmeterol en cuanto al porcentaje de días con asma controlada (días sin rescate con salbutamol, sin corticoides orales, sin síntomas, sin despertares nocturnos, hospitalizaciones, visitas a urgencias o ausencias a clase a causa del asma). Se vuelve a poner de manifiesto que comenzar con una combinación no aporta ningún beneficio adicional. En el estudio PACT, fluticasona se mostró incluso superior a la combinación fluticasona/salmeterol en variables como FEV1/CVF ($p = 0,015$).

Por otra parte, se ha puesto de manifiesto que en los niños, aproximadamente en el 70-75% de los casos el asma es episódica ocasional y en el 20% episódica frecuente. El asma persistente (única susceptible de ser tratada con una combinación de CI y BAAL), la sufren sólo alrededor del 5-10% de los niños con asma²⁰.

En lo que respecta a la seguridad, un metaanálisis con 33.826 pacientes concluye que, los BAAL frente a placebo incrementan el riesgo de exacerbaciones que requieren hospitalización (OR 2,6 [95% CI: 1,6-4,3]) y el riesgo global de exacerbaciones (OR 1,8 [CI: 1,1-2,9]). Las hospitalizaciones se incrementaron de forma estadísticamente significativa con salmeterol (1,7 [CI: 1,1-2,7]) y formoterol (3,2 [CI: 1,7-6,0]), tanto en niños (3,9 [CI: 1,7-8,8]) como en adultos (2,0 [CI: 1,1-3,9])²². La FDA²² recomienda que los BAAL sólo sean usados como tratamiento adicional en pacientes que no han respondido a dosis medias de corticoides inhalados y ha insertado en la información de estos productos la alerta del riesgo de su administración.

A pesar de todo lo expuesto, en los últimos años la prescripción de asociaciones de CI/BAAL ha sufrido un marcado incremento de uso, básicamente porque se están empleando en situaciones donde lo indicado es un CI en monoterapia.

Parece pues, justificado que en muchas situaciones no debería emplearse una combinación de CI/BAAL, ni comenzar directamente con dicha asociación.

Asociación de antileucotrienos para disminuir las dosis de corticoides inhalados

Los AL no han demostrado utilidad en ayudar a disminuir las dosis de CI. Un ensayo clínico hecho específicamente en niños que compara dar 400 mcg de budesonida frente a dar sólo 200 mcg de budesonida más montelukast tuvo como resultado que aparecía una mayor frecuencia de exacerbaciones (33,3% vs. 9,1%; $P < 0,01$) en el grupo que tomaba 200 mcg de budesonida más montelukast²³.

Cuarto escalón: asma persistente grave

En un cuarto escalón, la primera opción sería aumentar la dosis del CI y posteriormente, si sigue sin haber un buen control, añadir un tercer fármaco de mantenimiento.

Crisis de asma

En las exacerbaciones agudas del asma:

- El B2 agonista de acción rápida es el medicamento de elección, a la dosis necesaria para controlar los síntomas.

- El bromuro de ipratropio sólo se indica en crisis graves, junto al B2.
- En las crisis moderadas-graves se administrarán tandas cortas de corticoides orales (de 3 a 10 días de tratamiento) a dosis de 0,5 a 2 mg/kg/día de prednisona, según la gravedad^{2,3}.
- En la actualidad no puede recomendarse el uso de la asociación formoterol/budesonida como tratamiento de rescate en menores de 18 años¹⁷.

Conclusiones

- El tratamiento de elección en la mayor parte de los niños con asma es un CI a dosis bajas-medias en monoterapia.
- Los CI a dosis bajas-medias son más eficaces que los AL.
- El empleo de un BAAL asociado al CI debe restringirse a los escalones de mayor gravedad del asma en los niños mayores de 4 años si no existiera buen control con el CI en monoterapia.
- En la actualidad no puede recomendarse el uso de la asociación formoterol/budesonida como tratamiento de mantenimiento y rescate en menores de 18 años.

- Salbutamol y terbutalina son los medicamentos de elección para el asma inducida por ejercicio.
- Bajar la medicación tras alcanzar un buen control del asma sigue sin tener unas pautas bien definidas, se recomienda disminuir la dosis paulatinamente tras un buen control mantenido al menos de 2 a 3 meses, intentando indicar la mínima medicación que garantice el control óptimo del paciente.
- Otros aspectos como la educación para el autocontrol del asma son

imprescindibles e inseparables del tratamiento adecuado del niño con asma, pero exceden el objetivo de esta actividad.

Nota de los autores

Dada la intensa y frecuente investigación en este campo, se podría dar la circunstancia de que en el transcurso del tiempo aparecieran nuevos fármacos o nuevas evidencias sobre los mismos, lo que implicaría la necesaria revisión del tema.

Bibliografía

1. Equipo de Elaboración del PAI Asma-Andalucía. Proceso Asistencial Integrado Asma en la Edad Pediátrica. Plan de Calidad de la Consejería. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía [consultado el 23/03/2008]. Disponible en www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/default.asp

2. Global Initiative for Asthma (GINA). Guide for global strategy for asthma management and prevention Revised 2006 [consultado el 23/03/2008]. Disponible en www.ginasthma.com

3. The British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Revised edition July 2007 [consultado el 23/03/2008]. Disponible en www.sign.ac.uk

4. Grupo Español para el Manejo del Asma. GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma. Barcelona: Ediciones Mayo; 2003.

5. Asociación Española de Pediatría. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007;67:253-73.

6. Cohen S, Taitz J, Jaffé A. Paediatric prescribing of asthma drugs in the UK: are we sticking to the guideline? Arch Dis Child. 2007;92:847-9.

7. Grupo de Trabajo de Vías Respiratorias. Documentos y Normas técnicas del Grupo de Vías Respiratorias [consultado el 23/03/2008]. Disponible en www.aepap.org/gvr/protocolos.htm

8. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. BMJ. 2001;323:253-6.

9. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD002310. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub2.

10. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child*. 2004;89:902-7.
11. Wilson AM, Lipworth BJ. Dose-response evaluation of the therapeutic index for inhaled budesonide in patients with mild-to-moderate asthma. *Am J Med*. 2000;108:269-75.
12. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Me J Aust*. 2003;178:223-5.
13. Hawkins G. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ*. 2003;326:1115.
14. Ng D, Di Salvio F, Hicks G. Agentes antileucotrienos comparados con corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma recurrente y/o crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>. (Traducida de The Cochrane Library. 2007. Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
15. Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martínez FD, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:64-72.
16. García ML, Wahn U, Guilles L, Swern A, Tos, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*. 2005;116:60-9.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AMPS. Fichas técnicas de los fármacos en el sitio web de la AEMPS. Ministerio de Sanidad y Consumo [consultado el 23/03/2008]. Disponible en www.agedmed.es
18. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomised trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1392-7.
19. Sekhsaria S, Alam M, Sait T, Starr B, Parekh M. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in combination with a long-acting beta2-agonist in asthmatic children under age 5. *J Asthma*. 2004;41:575-82.
20. Henderson J, Knox S, Pan Y, Britt H. Changes in asthma management in Australian general practice. *Primary Care Respir J*. 2004;13:138-43.
21. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144:904-12.
22. Food and Drugs Administration. Alert for Healthcare Professionals en el sitio web de la FDA (Food and Drug Administration). U.S. Department of Health & Human Services [consultado el 10/03/2008]. Disponible en www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/salmeterolHCP.htm
23. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 mcg of inhaled budesonide vs. 200 mcg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomised controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:397-401.
24. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *NEJM*. 2007;356:2027-39.