

Nuevas estrategias en el asma infantil. II. Fármacos de reciente introducción para el control del asma a largo plazo

J. A. GÓMEZ CARRASCO, R. LÓPEZ ALONSO* y E. GARCÍA DE FRÍAS

El 95 % de los asmáticos podrá controlar adecuadamente su enfermedad y llevar una vida normal. Ello en gran medida se ha debido al desarrollo de fármacos más eficaces en la estabilización de la vía aérea de los pacientes, fármacos fundamentalmente con efecto antiinflamatorio, y más recientemente broncodilatadores de acción prolongada. El objetivo de esta revisión es ofrecer una panorámica sintética sobre lo que en el campo de la consulta pediátrica diaria pueden ofrecer dichos fármacos.

CORTICOSTEROIDES (CS) INHALADOS (beclo-metasona y budesonida)

Se consideran el avance terapéutico más importante de los últimos años en el tratamiento del asma. La beclometasona fue introducida en el mercado en la década de 1970, aunque hasta 1980 no se comenzaron a comercializar formulaciones que pudieran administrarse a niños. Son los fármacos que mejor han demostrado reducir la inflamación de las vías aéreas y, por consiguiente, la hiperreactividad bronquial, y son más efectivos que la inhalación regular de broncodilatadores en la consecución de una mejoría a largo plazo (1). En 1985, en Israel, Maayam y cols. publicaron uno de los primeros trabajos,

donde demuestran la mejoría de la función pulmonar en preescolares con corticoides inhalados, hecho que posteriormente ha sido corroborado por numerosos autores (2, 3), bien sean administrados en aerosol mediante cámara espaciadora, como con máscara facial blanda para lactantes o nebulizados (4).

Dosis:

Es necesario tener en cuenta que siempre debería utilizarse la dosis eficaz más baja posible. Al parecer 800 μ gr/día, repartidos en dos dosis podría ser la dosis estándar para escolares. Es preciso advertir que la eficacia terapéutica mejora cuando se administra en 3 ó 4 veces al día, por lo que ésta será la pauta inicial a prescribir en aquellos casos en que el niño permanece inestable. Cuando se utiliza solución para nebulizar mediante nebulizador eléctrico, la dosis debe ser elevada a 1-2 mg/día, dada la importante pérdida de dosis que ocurre con este sistema de administración.

Efectos secundarios

En lo que respecta a los esteroides inhalados, esta vía de administración aporta sustanciales ventajas, sobre otras, pero aun así debemos considerar que los CS inhalados pueden producir efectos indeseados a distintos niveles:

a) *Efectos locales*: la candidiasis orofaríngea es algo más frecuente en niños y es tanto más frecuente cuanto mayor es la dosis. La disfonía es debida a una miopatía de la musculatura intrínseca de la laringe. Ambos efectos pueden prevenirse mediante enjuagues tras la administración del corticoide. Los efectos locales pueden reducirse hasta niveles casi inexistentes, cuando se utilizan dispositivos espaciadores.

b) *Efectos sistémicos*: El retraso del crecimiento: Wolthers y cols. (5) estudiaron un grupo de 43 escolares a los que administraron dosis de 200, 400 y 800 μ gr de budesonida, demostrando que con 800 μ gr, la velocidad de crecimiento se reducía en 0,26 mm/semana, sin embargo con 200 y 400 μ g no existían diferencias con la administración del placebo. Godfrey y cols. (6) realizaron un seguimiento de 3 años en niños de 5 a 12 años, señalando que no tenían ningún efecto sobre el crecimiento. En todo caso se necesitarán estudios más amplios, sobre todo en un período que incluya la pubertad, para obtener datos más concluyentes.

Los estudios sobre los efectos de los CS inhalados sobre el eje hipotálamo-hipofisopararrenal han deparado resultados dispares, pero la conclusión más clara que puede extraerse de éstos es que la capacidad suprarrenal medida mediante la prueba del ACTH, permanece indemne cuando se administran a las dosis estándar de 400 a 800 μ gr/día, ya sea beclometasona o budesonida (7).

Sobre la posible osteoporosis existen varios trabajos que apoyan la posibilidad de que los CS inhalados tengan efectos negativos sobre la producción de hueso. Se ha demostrado que a dosis superiores a 1000 μ gr/día, disminuyen los niveles plasmáticos de osteocalcina, la cual es una proteína exclusivamente producida por los

osteoclastos, siendo utilizada, por ello, como marcador de la actividad formadora de hueso por parte de estas células. Esto sugiere que el tratamiento con estos medicamentos no es totalmente inocuo para el metabolismo óseo y puede ocasionar osteoporosis (8).

En todo caso, existen abundantes estudios que al comparar beclometasona y budesonida, no encuentran diferencias sustanciales ni en los efectos adversos ni en el nivel de eficacia, cuando se utilizan a las mismas dosis. A pesar de estos efectos sistémicos descritos, se pueden y se deben emplear las dosis necesarias para controlar y estabilizar el asma, ya que siempre serán menores que los producidos por vía oral. Así desde el punto de vista terapéutico, 400 μ gr de beclometasona o budesonida equivale a una dosis de 5-5.5 mg de prednisona oral. La dosis siempre deberá reducirse una vez que se establezca una mejoría clínica.

Resumimos las indicaciones de los CS inhalados en el asma infantil diciendo que fundamentalmente están indicados en el asma «moderada», que según el consenso internacional (9) sería aquel asma que presenta síntomas más de 1 vez/semana y/o síntomas nocturnos más de 2 veces/mes, y/o síntomas que afectan a la actividad física de la persona o alteran apreciablemente su sueño y/o necesitan β -agonistas casi diariamente y/o su FEV-1 o PEFr se sitúa frecuentemente entre el 60 y el 80 % de su medida récord-personal (ver tabla I). Siguiendo la Guía del Manejo del Asma (10) de la British Thoracic Society y la British Paediatric Association, se emplearían en un 3.º peldaño, después del previo ensayo terapéutico con cromoglicato. Se iniciarían a dosis de 50-200 μ gr dos veces al día, pudiendo subir a un 4.º peldaño con dosis de 800 μ gr/día.

No existen pautas definidas al respecto de la interrupción o supresión de los este-

roides inhalados, pero la misma Guía del Manejo del Asma 48 (10), sugiere interrumpir un tratamiento antiinflamatorio tras 6 a 12 meses de ausencia de síntomas o con síntomas muy escasos. Por otra parte, si los síntomas sólo fuesen estacionales, los esteroides serían interrumpidos al finalizar la estación de riesgo. Pérez-Yarza (11) y cols. recomiendan reducir la dosis de esteroides inhalados cada 3 meses hasta una dosis de 400 μ gr/día, asociando nedocromil en ese momento, coexistiendo ambos fármacos durante 6 semanas, para retirar, por último, los corticoides inhalados.

β -ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN PROLONGADA

Los β -adrenérgicos fueron introducidos en el mercado a finales de los años sesenta. La ventaja que ofrecen es su rápido inicio de acción en el broncoespasmo agudo. Esa acción se logra mediante la relajación del músculo liso y, en menor medida, mejorando el aclaramiento mucociliar. Todos se han sintetizado mediante diversas modificaciones de la molécula del Isoproterenol, encaminadas a aumentar la selectividad de la acción sobre los receptores β -2. Hay un amplia lista de agentes β -2-agonistas, aunque los de uso clínico más extendido son el salbutamol, la terbutalina y el fenoterol. Estos fármacos son comparables en cuanto a la potencia broncodilatadora y duración de acción (entre 4 y 6 horas). Asimismo son utilizables por vía inhalatoria, oral o parenteral.

En los últimos años se han desarrollado β -2 agonistas de larga duración de actividad. Son los más conocidos el Bambuterol y el Salmeterol. Han sido diseñados específicamente para el uso regular, a largo plazo en el asmático. Su efecto terapéutico puede durar 12 o más horas. El inicio de su actividad es más lento que el de los β -2 agonistas de corta duración, por lo que no se deben emplear en las crisis agudas. Son de gran

utilidad en la profilaxis del asma nocturno, y en la estabilización de los pacientes con asma severo, cuya actividad está muy limitada por la enfermedad. A continuación describimos algunas de las características más relevantes del Salmeterol, que es el actualmente existente en España para utilización por vía inhalatoria.

El Salmeterol es un fármaco que fue desarrollado a partir de la molécula básica de salbutamol, con un brazo lateral lipofílico largo, que se imbrica en el interior del receptor β -2. Este brazo lateral mantiene la molécula firmemente unida a la proteína receptora. Mientras que el salbutamol sólo actúa durante 4-6 horas, el salmeterol prolonga su actividad terapéutica durante 12 horas, por lo que su administración regularmente se prescribirá dos veces/día. Verberne y cols. (12) señalan que la duración de actividad puede llegar a ser de hasta 16 horas, por lo que en ocasiones puntuales podría estar justificado su empleo una vez/día. Su inicio de acción, como se ha advertido antes, también es algo más lento, por tanto no debe emplearse en la terapia de la crisis asmática.

Diversos trabajos han demostrado que el salmeterol presenta efectos protectores para los estímulos broncoconstrictores como los producidos por la metacolina (13) e histamina inhaladas o por el ejercicio, durante más tiempo que el salbutamol, en voluntarios sanos o en pacientes asmáticos, y evita el aumento de la hiperrespuesta bronquial no específica y la fase tardía de la broncoconstricción inducida por alérgenos una vez cesada la broncodilatación (14). Se han sugerido también otras acciones antiasmáticas más allá de la mera relajación del músculo liso bronquial. Así «in vitro» inhibe la liberación de mediadores inflamatorios y disminuye la hiperreactividad bronquial inducida por la histamina.

Existen experiencias sobre el efecto protector del salmeterol frente a la inhala-

ción de metacolina, cuando el fármaco es utilizado a largo plazo, y las dos más relevantes obtienen resultados diferentes.

Por un lado Cheung y cols. (15) siguen a un grupo de pacientes con asma moderada, que son mantenidos con salmeterol, sin esteroides, durante dos meses. Demuestran que tras 8 semanas de tratamiento se mantiene la protección frente a la broncoconstricción inducida por metacolina, aunque el nivel de protección había descendido desde un incremento de 10 veces en la PC_{20} (concentración de metacolina que es capaz de reducir el FEV_1 en un 20 % sobre el basal), en los primeros días de iniciado el tratamiento, hasta únicamente 2 veces el valor pretratamiento. Además a los 4 días de finalizado el tratamiento la PC_{20} no se diferenciaba del valor antes de iniciado el mismo. Por otro lado Booth y cols. (16), con un diseño algo diferente, pues siguen asmáticos algo más severos, que en su mayoría además inhalan esteroides, obtienen un grado de protección frente a metacolina inicialmente algo menor que en el estudio de Cheung, pero que se mantiene estable a lo largo de los dos meses de estudio. De modo similar en cuanto se suprime el salmeterol, desaparece rápidamente el efecto protector. En ambos estudios el control clínico de los pacientes que recibieron salmeterol fue bueno. En base a estos estudios no se puede afirmar ni excluir con rotundidad que exista una tolerancia al salmeterol, por lo que la recomendación más extendida y prudente es la de utilizar este fármaco para el tratamiento de mantenimiento en el asma moderado-severo en asociación con medicación antiinflamatoria, esteroides, cromoglicato o nedocromil.

Existen experiencias con Salmeterol en uso continuado prolongado, y entre ellas hacemos mención a Lundback y cols. (17),

que siguen a un elevado número de pacientes (190), durante largo tiempo (12 meses, demostrando que el 50 μ gr dos veces al día de salmeterol, consiguen un control eficaz de la enfermedad asmática moderada a severa, sin deterioro de la función pulmonar.

Comparando el salmeterol con el salbutamol podemos decir que: el salmeterol posee una duración de acción más prolongada, mejora el FEV_1 tanto matinal como vespertino, mejora apreciablemente el asma nocturno, no existe una clara evidencia de tolerancia al efecto broncodilatador y no existen diferencias en los efectos adversos entre ambos preparados (16, 18, 19). El Salmeterol es tan eficaz y más duradero en la protección contra el asma de ejercicio, bloqueando la broncoconstricción por éste durante las 9 horas siguientes a su administración (20).

Sobre las presentaciones y dosis recomendadas ver tabla II. Sus indicaciones ya se han adelantado parcialmente, pero las resaltamos de nuevo: en pacientes con asma moderada a severa (siguiendo el consenso internacional, (tabla I), siempre combinado con fármacos antiinflamatorios, para el alivio del asma nocturno frecuente y para el asmático cuya actividad física se ve muy limitada por una gran hiperreactividad por ejercicio.

En cuanto a la experiencia del Salmeterol en niños Lenney y cols. (21) han seguido a un grupo de 1.000 pacientes asmáticos en edad pediátrica durante 3 meses, demostrando que ninguno presentó exacerpciones del asma ni broncoconstricción de rebote tras la interrupción del tratamiento. El mismo autor y otros (22, 23, 24) señalan la buena tolerancia, la eficacia y la seguridad del producto en niños, no superando los efectos adversos del salmeterol a los del salbutamol.

TABLA I. TRATAMIENTO DEL ASMA CRÓNICO EN NIÑOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FUNCIÓN PULMONAR (PEFR o FEV-1)	TRATAMIENTO
<p>ASMA LEVE:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Síntomas intermitentes y breves (<1 hora), máximo 2 veces/semana. * Asintomático entre crisis * Síntomas breves tras ejercicio * Tos/sibilancias nocturnas poco frecuentes (<2 veces/mes) 	<p>Asintomático (> 80 % del basal)</p> <p>Sintomático (o variación > 20 %)</p>	<p>β-2 y/o cromoglicato y/o nedocromil antes del ejercicio o antes de la exposición al alérgeno u otro estímulo</p> <p>β-2 a demanda</p>
<p>ASMA CRÓNICO MODERADO:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Síntomas > 1-2 veces/semana * Crisis pueden durar varios días. * Asistencia a urgencias ocasional 	<p>60-80 % del basal</p> <p>Variación circadiana 20-30 %</p>	<p>β-2 a demanda más</p> <p>Antiinflamatorios mantenidos (Cromoglicato o Nedocromil, 2-4 veces/día). Si existe limitación importante a la actividad física, añadir β-2 de acción larga</p> <p><i>Si no hay mejoría, asociar Corticoides inhalados (retirar cromoglicato o nedocromil).</i></p>
<p>ASMA CRÓNICO SEVERO:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Síntomas continuos * Nivel de actividad limitado * Crisis frecuentes. * Síntomas nocturnos frecuentes * Hospitalizaciones y consultas urgentes ocasionales. 	<p>< 60 % del basal</p> <p>Gran variabilidad circadiana (> 30 %)</p>	<p>β-2 a demanda más</p> <p>Antiinflamatorios mantenidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> * corticosteroides inhalados (2-4 veces/día) con o sin: * cromoglicato o nedocromil (2-4 veces/día) con o sin: * β-2 larga duración 1-2 veces/día <p><i>Si no mejoría:</i></p> <p>Considerar corticoide oral (en < de 5 años 5-10 mg cada 48 horas; en > de 5 años, la más baja posible para estabilizar función pulmonar; <i>dosis en días alternos</i>)</p>

TABLA II. FÁRMACOS, EN AEROSOL, PARA EL CONTROL DEL ASMA CRÓNICO
Presentación, dosis recomendada y sistema espaciador que corresponden a cada preparado comercial

FÁRMACO	SISTEMA AEROSOL	COMERCIAL	PRESENTACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	ESPACIADOR (*)
Beclometasona	aerosol MDI	Becotide	50 µgr	200-400 c/8 o 12 h.	
Beclometasona	aerosol MDI	Becloforte	250 µgr	200-500 c/8 o 12 h.	Volumatic.
Beclometasona	aerosol MDI	Becloasma	50 µgr	200-400 c/8 o 12 h.	
Beclometasona	aerosol MDI	Becloasma 0,25	250 µgr	250-500 c/8 o 12 h.	
Budesonida	aerosol MDI	Pulmicort Infant.	50 µgr	100-200-400 c/8 o 12 h.	Nebuhaler
Budesonida	aerosol MDI	Pulmicort	200 µgr	200-400 c/8 o 12 h.	Nebuhaler.
Budesonida	polvo seco	Pulmicort Turbuhaler	200 / 400 µgr	200-400 c/8 o 12 h.	
Budesonida	susp. para Nebuliz.	Pulmicort susp. nebuliz.	0,25 ó 0,5 mg/cc	1 mg c/12 h.	
Salmeterol	aerosol MDI	Serevent (y otros*)	25 µgr	25-50 µgr c/12 h.	Volumatic
Salmeterol	polvo seco	Serevent Rotadisk (**)	50 µgr	50 µgr c/12 h.	
Nedocromil	aerosol MDI	Ildor	2 mg	4 mg/ c/6-8-12 h.	Cámara Ildor
Nedocromil	aerosol MDI	Briofil	2 mg	4 mg/ c/6-8-12 h.	Nebuhaler
Nedocromil	aerosol MDI	Tilad	2 mg	4 mg/ c/6-8-12 h.	Fisonair

(*) La cámara Aerochamber, de pequeño volumen (150 ml) en teoría sirve para la mayoría de aerosoles MDI, dado que posee una boquilla elástica de silicona, que se adapta a la mayoría de boquillas de los MDI.

(*) Beglán, Betamicán, Inaspir: en idéntica presentación.

(**) Belán, Betamicán, Inaspir: idéntica presentación. Inhalar mediante sistema Diskhaler.

USO RACIONAL DE LOS β -2 AGONISTAS:

Al hablar de los agonistas β -2 en el tratamiento del asma a largo plazo, como medicación de mantenimiento, no podemos dejar de señalar que existen sospechas de que el riesgo de muerte por asma podría aumentar en los pacientes que han recibido de forma regular y mantenida los preparados (25) de corta duración de acción. En EE.UU. en 1987 ocurrieron 4.360 muertes por asma, un 33 % más que el número de dichas muertes en 1980 (26), aunque las causas podrían estar relacionadas tanto con el uso indiscriminado de β -2 agonistas de corta duración, como con una valoración inapropiada de la gravedad de la enfermedad por parte del paciente y del personal sanitario, con el consiguiente inadecuado y/o insuficiente tratamiento (27, 28, 29).

Por todo ello, proponemos un uso racional de los β -2 adrenérgicos, siguiendo las recomendaciones siguientes:

1. Utilizar los β -2 adrenérgicos de corta duración «a demanda» (30) y no de forma regular. Está demostrado que el uso continuado de estos preparados se asocia con el deterioro de la función pulmonar y con el aumento de la hiperreactividad bronquial (31, 32). En el asma moderada o severa se hace necesario el empleo de β -2 agonistas de larga duración, que deberá siempre simultanearse con agentes antiinflamatorios (33) tópicos (esteroides o nedocromil).

2. Preferentemente los β -2 adrenérgicos se usarán mediante vía inhalatoria, utilizando el dispositivo que se estime más adecuado para cada paciente y para cada situación clínica.

3. En el asma inducida por ejercicio los β -2 agonistas son medicamentos de elección. Se inhalarán 10 minutos antes de la iniciación de la actividad física, espe-

cialmente cuando ésta conlleve carrera al aire libre y más aún si el ambiente es frío.

NEDOCROMIL SÓDICO:

Es un fármaco con actividad antiinflamatoria sobre la vía aérea. Es una piracínolona, químicamente diferente al cromoglicato disódico, cuyo mecanismo de acción no es bien conocido, pero probablemente no sea único. Clásicamente se admite que el nedocromil sódico puede inhibir la actividad de varias células implicadas en la inflamación, entre ellas los mastocitos de mucosas, en los que impide la secreción de histamina (34). Otros efectos demostrados *in vitro* y que podrían tener importancia en la actuación del fármaco son: inhibición de la movilización de neutrófilos y eosinófilos originada por factores quimiotácticos (zimosán, factor activador de plaquetas, leucotrieno B_4) (35), inhibición de la producción de mediadores citotóxicos IgE-mediada (radicales libres, y otras moléculas citocidas), por macrófagos alveolares, leucocitos y plaquetas (36). En diseños experimentales sobre animales se ha demostrado un efecto protector del nedocromil contra la respuesta tardía antígeno-inducida, a través de un descenso significativo en el número de eosinófilos que infiltran la vía aérea (37). Por otra parte, el nedocromil ha demostrado eficacia en la neutralización del broncoespasmo producida por la exposición a bradikina, dióxido de azufre, metabisulfito o agua ultrasónicamente nebulizada, todos estos estímulos inducen broncoconstricción mediante el estímulo de fibras nerviosas amielínicas sensoriales de la vía aérea, por lo que la inhibición de dicha broncoconstricción por el nedocromil bien podría involucrar alguna acción a nivel neurogénico, aún no bien establecida (38). Por último, en humanos el nedocromil ha demostrado reducir la hiperreactividad bronquial

inducida por el PAF (39) y por la inhalación de adenosina 5'-monofosfato (AMP) (40).

Los estudios clínicos sobre el nedocromil empleado a largo plazo, han demostrado la capacidad del fármaco para mejorar la sintomatología tanto diurna como nocturna, mejorar los test de función pulmonar de los asmáticos, y disminuir el número de recaídas (41). Si además tenemos en cuenta que el fármaco es excepcionalmente bien tolerado y seguro, con sólo ocasionales y leves efectos adversos: mal sabor de boca (13 %) o náusea (4 %) (42), podemos decir que es un medicamento de elección en el mantenimiento del asmático moderado. El régimen de administración que se recomienda, es inicialmente de 4 mg 3 a 4 veces al día, y una vez conseguido un buen control clínico del paciente pasar a 4 mg dos veces al día, lo cual mejora notablemente el cumplimiento de la prescripción.

Lo que hemos comentado hasta ahora para el nedocromil sódico puede ser en gran medida superponible para el como-glicato disódico. Ambos fármacos pose-

en capacidad para bloquear el broncoespasmo inducido por estímulos inmunológicos y no inmunológicos, pero una mayoría de estudios señala que el nedocromil consigue este objetivo con dosis significativamente menores. En todo caso los datos disponibles actualmente no permiten concluir unas claras diferencias entre ambos productos, en lo que se refiere a eficacia y seguridad (43).

En este capítulo nos hemos centrado en los fármacos para el control del asma a largo plazo de más actualidad clínica y de más eficacia. No hemos hablado del lugar de las teofilinas de liberación sostenida, que según todas las recomendaciones han perdido vigencia. Son fármacos broncodilatadores de segundo orden, con un margen terapéutico escaso y con potencialidad de graves efectos tóxicos. En la actualidad podrían estar indicados en el asmático severo, como fármaco de tercera o cuarta línea, siempre asociado a β -2 agonistas de larga duración y esteroides tópicos, con o sin nedocromil. Probablemente muy pocos asmáticos llegarán a necesitarlos actualmente.

BIBLIOGRAFIA

1. FREW, A. J.; HOLGATE, S. T.: *Clinical pharmacology of asthma. Implications for treatment*. Drugs. 1993; 46: 847-859.
2. PEDERSEN, S.: *The role of inhaled steroids in childhood asthma. The fundamental issues*. Symposium at Atheneum Intercontinental Athens. Astra. 1991.
3. MILNER, A.: *Papel de los esteroides inhalados en los niños preescolares asmáticos. IV Forum Internacional de Alergología y Asmología Pediátricas*. J. R. Prous S. A. Barcelona. 1992; 27-31.
4. DE JONGSTE, J. C.; DVIVEMAN, E. J.: *Nebulised budesonide in severe childhood asthma*. Lancet. 1989; 1: 1388.
5. WOLTERS, O. D.; PEDERSEN, S.: *Growth of asthmatic children during treatment with budesonide a double blind trial*. Br. Med. J. 1991; 303: 163-165.
6. GODFREY, S.; BALFOUR-LYNN, L.; TOOLEY, M. A.: *Three-to-five-year follow-up of the use of corticosteroids in childhood asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1978; 62: 335-339.
7. SMITH, M. J.: *The place of high-dose inhaled corticosteroids in asthma therapy*. Drugs. 1987; 33: 423-429.
8. POW, E. M.; PRUMMEL, M. K.; OUSTING, H.; ROOS, C. M.; ENDERT, E.: *Beclomethasone inhalation decreases serum osteocalcin concentrations*. Br. Med. J. 1991; 302: 627-628.
9. SHEPHER, A. L.; BOUSQUET, J.; BUSSE, W. W.; CLARK, T. J.; DAHL, R.; EVANS, D.; FABBRY, L. M.; HARGREAVE, F. E.; HOLGATE, S. T.; MAGNUSSEN, H.; PARTRIDGE, M. R.; PAUWELS, R.;

- RODRÍGUEZ-ROISÍN, R.; RUBINFELD, A.; RUBIO, M.; SEARS, M. R.; SZCZKILK, A.; WARMER, J.: *International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma (1992)*. National Institutes of Health Publication n.º 92-3091. Bethesda, Maryland.
10. *Guidelines on the management of asthma*. Thorax (supl.) 1993; 48: S1-S24.
 11. PÉREZ-YARZA, E. G.; MINTEGUI, J.; GARMENDIA, A.; ALBISU, Y.; CALLÉN, M. T.: *Antiinflamatorios inhalados en el asma infantil*. Inf. Ter Seg. Soc. 1993; 17: 25-32.
 12. VERBERNE, A. A.; HOP, W. C.; BOS, A. B.; KERREBJIN, K. F.: *Effect of a single dose of inhaled salmeterol on baseline airway caliber and methacholine-induced airway obstruction in asthmatic children*. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 91: 127-134.
 13. DEROM, E. Y.; PAWELS, R. A.; VAN-DER-STRAELEN, M. E.: *The effect of inhaled salbutamol on metacholine responses in subjects with asthma up to 12 hours*. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 89: 811-815.
 14. BROGDEN, R. N.; FAULDS, D.: *Salmeterol xinafoate. A Review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease*. Drugs. 1991; 42: 895-912.
 15. CHEUNG, D.; TIMMERS, N. C.; ZWINDERMAN, A. H.; BEL, E.; DIJKMAN, J.; STERK, P.: *Long-term effects of a long-acting β -2 adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with asthma*. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1198-1203.
 16. BOOTH, H.; FISHWICK, K.; HARWAT, R.; DEVEREUX, G.; HENDRICK, D.: *Changes in methacholine induced bronchoconstriction with the long acting β -2 agonist salmeterol, in mild to moderate asthmatic patients*. Thorax, 1993; 48: 1121-1124.
 17. LUNDBACK, B.; RAWLINSON, D. W.; PALMER, J. B.: *Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients*. Thorax. 1993; 48: 148-153.
 18. PEARLMAN, D.; CHERVINSKY, P.; LAFORCE, C.; SELTZER, J.; SOUTHERN, L.; KEMP, J.; DOCKHORN, R.; GROSSMAN, J. LIDDLE, R.; YANCEY, S.; COCCHETTO, D.; ALEXANDER, J. van AS A.: *A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma*. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1420-1425.
 19. BRITTON, M.: *Salmeterol and salbutamol: large multicentre studies*. Eur. Respir. Rev. 1991; 14: 188-292.
 20. GREEN, C.; PRICE, J.: *Prevention of exercise induced asthma by inhaled salmeterol xinafoate*. Arch. Dis. Chil. 1992; 67: 1014-1017.
 21. LENNEY, W.: *Efficacy and safety of salmeterol in children*. Allergy. 1992; 47: (suppl.): 348.
 22. VERBENE, A.; LENNEY, W.; KERREBJIN, K.: *A 3 way crossover study comparing twice daily dosing of salmeterol 25 μ g and 50 μ g with placebo in children with mild to moderate reversible airway disease*. Am. Rev. Resp. Dis. 1991; 143: A20.
 23. SIMONS, E.; BOSE, R.; WATSON, W.; BECKER, A.: *Bronchodilator and bronchoprotective effect of salmeterol in young patients with asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 89 (suppl.): 175.
 24. BONER, A.: *Salmeterol: long-term studies in children*. Eur. Resp. J. 1992; 5 (suppl.): 316-319.
 25. SPITZER, W. O.; SUISSA, S.; ERNST, P.; HORWITZ, R. I.; HABBICK, B.; COCKROFT, D.; BOIVIH, J. F.; MCNUTT, M.; BUIST, A. S.; REBUCK, A. S.: *The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma*. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 501-506.
 26. MCFADDEN, E. R. Jr.; GILBERT, I. A.: *Asthma*. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1928-1935.
 27. STABLEFORTH, D. E.: *Asthma mortality and physician competence*. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 80: 463-466.
 28. STRUNK, R.: *Ungerstanding asthma mortality*. Ann Allergy. 1992; 68: 291.
 29. JUEL, K.; PEDERSEN, P.: *Increasing asthma mortality in Denmark 1969-88 not a result of changed coding practice*. Ann. Allergy. 1992; 68: 180-182.
 30. FURIKAWA, C.; KEMP, J.; SIMONS, F. E.; TINKELMAN, D. G.: *The proper role of β -2 admergic agonists in the treatment of children with asthma*. Pediatrics. 1992; 90: 639-640.
 31. SEARS, M.; TAYLOR, D.; PRINT, C.; LAKE, D.; LI, Q.; FLANNERY, E.; YATES, D.; LUCAS, M.; HERBISON, P.: *Regular inhaled β -agonist treatment in bronchial asthma*. Lancet. 1990; 336: 1391-1396.
 32. WONG, C.; PAVORD, I.; WILLIAMS, J.; BRITTON, J.; TATTERSFIELD, A.: *Bronchodilator, cardiovascular, and hypokaliemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma*. Lancet. 1990; 336: 1396-1399.
 33. KERSTJENS, H.; BRAND, P.; HUGHES, M.; ROBINSON, N.; POSTMA, D.; SLUITER, H.; BLEECKER, E.; DEKHUIJZEN, R.; JONG, P.; MENGELERS, H.; OVERVEEK, S.; CHOONBROOD, D.: *A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease*. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1413-1419.
 34. PEARCE, F. L.: *Effect of nedocromil sodium on mediator release from mast cells*. J. Allergy Clin. immunol. 1993; 92: 155-158.

35. BRUIJNZEEL, P.; WARRINGA, R.; KOK, P.; HME-LINK, M.; KRBUKNIET, H.; KOENDERMAN, L.: *Effects of nedocromil sodium on in vitro induced migration, activation, and mediator release from human granulocytes*. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 159-164.
36. JOSEPH, M.; TSICOPOULOS, A.; TONNEL, A.; CAPORN, A.: *Modulation by nedocromil sodium of immunologic and nonimmunologic activation of monocytes, macrophage, and platelets*. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 165-170.
37. ABRAHAM W.: *Effect of nedocromil sodium on specific mediator and antigen-induced airway responses in allergic sheep*. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 171-176.
38. BARNES, P. J.: *Effect of nedocromil sodium on airway sensory nerves*. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 182-186.
39. HAYES, J. P.; CHUNG, K. F.; BARNES, P. J.: *Nedocromil sodium attenuates platelet activating factor induced bronchoconstriction in normal subjects*. Eur. Respir. J. 1992; 5: 1173-1196.
40. CHURCH, M.; HOLGATE, S.: *Adenosine-induced bronchoconstriction and its inhibition by nedocromil sodium*. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 190-194.
41. SCHWARTZ, H. J.; KEMP, J. P.; BIANCO, S.; BONE, M.; BRUDERMAN, I.; REBUCK, A.; BERGMANN, K.: *Highlights of nedocromil sodium clinical study presentations*. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 204-209.
42. FOULDS, R.: *An overview of human safety data with nedocromil sodium*. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 202-203.
43. WASSERMAN, S.: *A review of some recent clinical studies with nedocromil sodium*. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 210-215.

Petición de Separatas:

Dr. J. A. GÓMEZ CARRASCO
 Departamento de Pediatría
 Hospital Príncipe de Asturias.
 Ctra. Barcelona Km. 33
 ALCALÁ DE HENARES (MADRID).