

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO  
COMBINADO DE UN  $\beta_2$  AGONISTA DE LARGA  
DURACIÓN MÁS UN ESTEROIDE INHALADO EN  
ASMA MODERADA PERSISTENTE EN NIÑOS.

**TESIS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

**PEDIATRIA MÉDICA**

PRESENTA

DRA. HALILI MINOR BORREGO

MÉXICO, D.F. 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SUBDIVISIÓN  
DIVISIÓN DE  
FACULTAD

HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

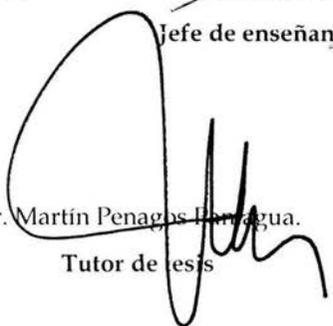
EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO  
COMBINADO DE UN  $\beta_2$  AGONISTA DE LARGA  
DURACIÓN MÁS UN ESTEROIDE INHALADO EN  
ASMA MODERADA PERSISTENTE EN NIÑOS.

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA MÉDICA

  
Dr. Héctor David Vera García  
Director médico.

  
Dra. Patricia Saltigeral Simental  
jefe de enseñanza

  
Dr. Martín Penagos Barragán.  
Tutor de tesis

## DEDICATORIA.

*A mi mami... ..*

Por ser una gran mujer, mi ejemplo, mi amiga incondicional mi mayor apoyo durante mi especialidad, gracias por todo por tus apoyos tanto moral como económico, por tu comprensión por ser mi mayor sostén durante los momentos difíciles por darme la fuerza para seguir adelante y lograr finalmente uno de mis más grandes sueños el del ser pediatra.

*A mi padre... ..*

Gracias por tu apoyo.

*A mis hermanos: Kena y Fernando... ..*

Gracias por su apoyo y comprensión y por entenderme en situaciones difíciles.

*A Osvi... ..*

Gracias por apoyarme tanto y por estar a mi lado, por darme ánimos, por estar conmigo en las buenas y en las malas por ser mi apoyo incondicional cuando más lo necesitaba, por comprenderme y gracias por compartir uno de mis más grandes sueños el ser: pediatra.

*A mí tía Patricia... ..*

Gracias por confiar y creer en mi, por apoyarme incondicionalmente por ser una parte muy importante en uno de mis más grandes sueños, gracias por ser mi "hada madrina" , gracias por escucharme y apoyarme.

*Al Dr Leobardo Ruíz... ..*

Gracias por confiar y ceer en mi por darme la oportunidad de demostrar mi capacidad, de permitirme realizar mi sueño, gracias.

*A la Dra Saltigeral... ..*

Gracias por darme esta gran oportunidad, por creer en mí, por su apoyo, por la transmisión de sus conocimientos, en general por todas sus enseñanzas.

*A mis niños... ..*

Por permitirme aprender de ustedes en todos los aspectos, de manera integral y ser la pieza fundamental en el objetivo de mi preparación académica, gracias.

*A mi tutor de tesis: Dr. Penagos... ..*

Gracias por su apoyo y su dedicación a la realización de este trabajo que sin su apoyo no se hubiera podido haber realizado con tanto éxito, gracias.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	17
CONCLUSIÓN.....	18
DISCUSIÓN.....	27

## **RESUMEN**

### **OBJETIVO.**

Determinar la eficacia y seguridad en el uso de un cortocorticoide más un  $\beta_2$  agonista de larga duración en pacientes con asma moderada persistente.

### **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se buscaron y analizaron estudios entre el año de 1970 al 2004, utilizando los términos de: asma, formoterol/budesonide, fluticasona/salmeterol, tratamientos combinados. Las variables que se analizaron fueron las siguientes: tipo de diseño, droga control, consentimiento informado, atopías presentes o no, diagnóstico, número de pacientes, edad promedio, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) expresado en L/min y en porcentaje, flujo de pico espiratorio matutino y vespertino, (PEF) expresado en L/min, reacciones adversas, exacerbaciones y remisiones del cuadro, presencia de síntomas nocturnos y uso de medicamentos de rescate.

### **RESULTADOS.**

Se encontraron 863 artículos. Se excluyeron todos aquellos estudios en los que se realizaron estudios comparativo entre monofármacos, los que evaluaron únicamente los costos sin medir la función respiratoria, así como los resúmenes. Sólo 33 cumplieron los criterios de selección. Todos fueron publicados entre los años 1999 y 2004. Treinta de los estudios (91%) fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Se estudiaron 18,751 pacientes de 33 estudios. La mediana para la edad fue de 25 años (Liq 12 - 40). Doce estudios (36%) se realizaron en niños y 21 en adultos (64%). Del total de los pacientes, 7484 pacientes fueron tratados con fluticasone/salmeterol; 2500 pacientes fueron tratados con formoterol/budesonide y 8767 con otros (fluticasone, budesonide o, placebo/montelukast ). Todos los pacientes fueron diagnosticados con asma moderada a severa persistente y algunos de ellos utilizaban como medicamento previo beclometasona u algún otro esteroide inhalado.

En 19 estudios (58%) se utilizó la combinación de fluticasona mas salmeterol, en 11 (33%) la combinación de budesonida mas formoterol, en tres mas otras combinaciones (9%).

Veintiuno estudios emplearon un esteroide inhalado como droga control (64%), cuatro placebo (12%), dos un antileucotrieno (6%), dos un esteroide mas un antileucotrieno (6%), dos un beta 2 agosnita de acción prolongada (6%) y dos un esteroide mas un beta 2 agosnita de acción prolongada (6%).

### **CONCLUSIÓN.**

Todos los estudios concluyeron que la administracion de tratamientos combinados son eficaces y seguros.

## INTRODUCCIÓN.

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia, siendo la única enfermedad crónica tratable en el mundo. (34,35,36,37)

Se define como una enfermedad pulmonar crónica manifestada (34,35,36) por: 1) obstrucción reversible de la vía aérea incompleta; 2) inflamación de la vía aérea por hipersecreción de moco, edema de la mucosa e infiltración celular con descamación epitelial e 3) hiperreactividad bronquial secundaria a estímulos.

Esta representa el 23% de ausentismos escolares. Tiene mayor predominancia en hombres que en mujeres invirtiéndose su proporción después de la pubertad. (34,35,36,37)

El Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia reclutó a 500 mil niños de 50 países y encontró en los jóvenes de entre 13 y 14 años de edad una prevalencia de síntomas asmáticos entre 1.6% y 36.8%.<sup>(35)</sup> Las prevalencias más altas hasta XX fueron encontradas en Inglaterra, Nueva Zelanda, Irlanda y Australia; con cifras más bajas en Grecia, China, India y Etiopía. (35,37)

encontradas en Inglaterra, Nueva Zelanda, Irlanda y Australia; con cifras más bajas en Grecia, China, India y Etiopía. (35,37)

En México no existe un estudio a nivel nacional en población abierta que muestre la prevalencia general o por grupos de edad y sexo; sin embargo se han realizado encuestas en niños escolares en Villahermosa, Tabasco; Guadalajara, Jalisco; Mérida, Yucatán; que demuestran la prevalencia acumulativa en este grupo de edad de 12%. (35)

El asma tiene un patrón de herencia por carácter poligénico o multifactorial, localizado en el cromosoma 11q13 y 5q31-33. (35,36,37)

En los países desarrollados el asma es un padecimiento de los principales motivos de atención, tanto en los consultorios pediátricos como en el servicio de urgencias. Se considera que causa 3 4 millones de consultas médicas y 149mil hospitalizaciones al año.

(35)

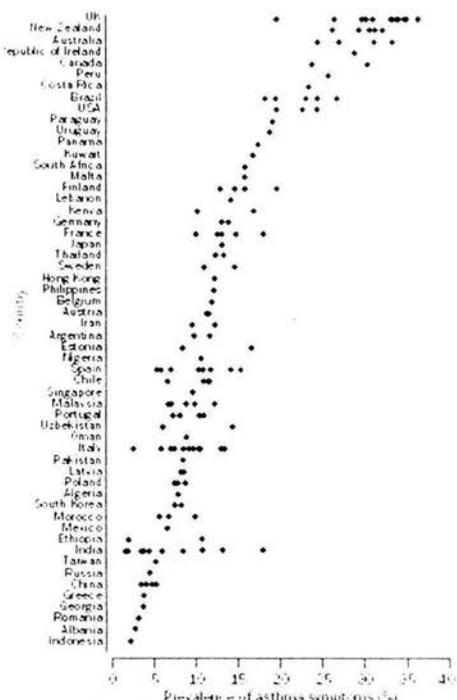


Figure 1: 12-month prevalences of self-reported asthma symptoms from written questionnaires

En México, la mortalidad por asma ocurre principalmente en los extremos de la vida, tanto en menores de 5 años como en mayores de 65 años de edad. Un estudio del Grupo de Estudio del Asma en el Niño encontró una tasa de mortalidad de 2/100,000 habitantes en niños de 1 a 4 años de edad. (35)

El costo es elevado, representando hasta un 15% del ingreso familiar en promedio. (35)

El tratamiento debe de ser dinámico y acorde con la gravedad de la enfermedad. (35)

La gravedad de la enfermedad puede establecerse en niños mayores de 5 años en función de la frecuencia y horario de los síntomas y variabilidad del PEF y FEV1.

Clasificación	Días con síntomas	Síntomas nocturnos	Predichos del FEV1 o PEF	Variabilidad del PEF
Leve intermitente	< 2 por semana	< 2 por mes	> 80%	< 20%
Leve persistente	> 2 por semana	2 a 4 por mes	> 80%	20 a 30%
Moderada persistente	Diario	> 5 por mes	> 60% a <80%	> 30%
Grave persistente	Continuos	Frecuentes	<60%	>30%

Los objetivos del tratamiento del asma son:

1. Prevenir los síntomas crónicos.
2. Mantener la función pulmonar “normal” .
3. Actividad física normal.
4. Prevenir exacerbaciones recurrentes y minimizar la necesidad de asistencia a servicios de urgencias y hospitalización.
5. Emplear el tratamiento farmacológico óptimo con el menor número posible de efectos adversos.
6. Calidad de vida normal.

Las drogas deben administrarse en lo posible por vía inhalada con el mismo efecto benéfico a una dosis menor y que causa menores efectos sistémicos. La mayoría de las guías de tratamiento del asma incluyen un abordaje escalonado, las cuales varían desde los  $\beta_2$

agonistas solos para el asma leve intermitente hasta los esteroides por boca para el asma crónica. El tratamiento se selecciona de acuerdo a la frecuencia, características e intensidad de los síntomas, así como la función pulmonar.

### *Esteroides Inhalados*

Los esteroides inhalados son la piedra angular del tratamiento del asma. Estos son especialmente útiles en pacientes con asma leve a moderada, mejoran la función pulmonar, reducen la tasa de síntomas y las exacerbaciones, así como las admisiones hospitalarias y muertes asociadas al asma.

Los esteroides inhalados se recomiendan para todos los pacientes que requieren más de un disparo al día del  $\beta_2$  agonista inhalado. Estos medicamentos tienen dos limitaciones que son necesarias de comentar: Primero, aunque las dosis bajas de esteroide son muy efectivas, las dosis altas tienen un efecto limitado. El duplicar o cuadruplicar la dosis de un esteroide inhalado puede mejorar la sintomatología, sin embargo, el agregar un  $\beta_2$  agonista de acción prolongada tiene una efectividad mayor. Segundo, a largo plazo, las dosis altas de esteroide puede causar efectos adversos sistémicos, incluyendo disminución de la densidad ósea, incremento del riesgo de desarrollar cataratas, glaucoma y retraso del crecimiento.

Dado que los esteroides inhalados reducen la necesidad de esteroides orales, el objetivo es mantener la menor dosis posible del

Table 1. Characteristics of Inhaled Glucocorticoids \*

Glucocorticoid	Relative Bronchodilator Activity†	Relative Bronchodilator Efficacy‡	Inhaled Dose (µg/act)
Beclo-methasone dipropionate	9.4	600	50¶
Beclo-methasone monopropionate	12.5	450	—
Triamcinolone	2.6	330	100¶
Flunisolide	1.8	330	250
Budesonide**	9.4	900	50, 100, 200
Fluticasone**	18.0	1200	25, 50, 125

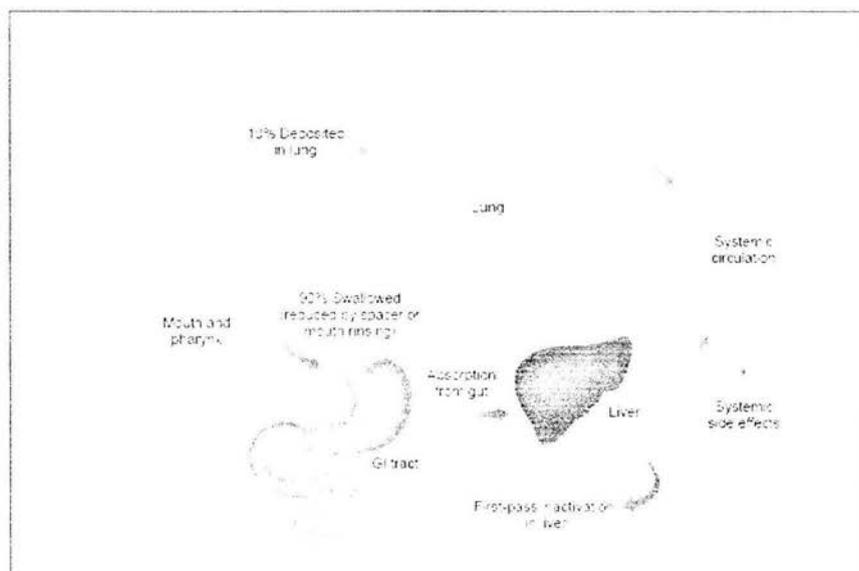


Figure 1. Pharmacokinetics of Inhaled Glucocorticoids

These drugs reach the systemic circulation through either the gastrointestinal (GI) tract and liver (from the swallowed fraction) or the lung (from the inhaled fraction).

esteroide para mantener al paciente en buenas condiciones. La mayoría de los pacientes requieren dosis bajas, lo cual produce un beneficio máximo con riesgo bajo de efectos adversos a largo plazo. Rara vez se requieren más de 800 µg de beclometasona o de 400 µg budesonida (equivalente a 400 y 200 µg de fluticasona respectivamente, dado que ésta es dos veces mas potente que ambas).

### β<sub>2</sub> agonistas

Los β<sub>2</sub> agonistas de acción corta como el salbutamol y la terbutalina son muy efectivos en la prevención del asma inducida por el ejercicio y como agentes de rescate en las exacerbaciones. Definitivamente no proporcionan un beneficio cuando se administran en forma regular y algunos pacientes pueden deteriorarse, particularmente aquellos con polimorfismo del receptor β<sub>2</sub> Arg 16. Por lo que estos agentes sólo deben indicarse en caso de exacerbaciones. Su uso excesivo se relaciona con la muerte y aquellos pacientes que los requieran frecuentemente deberían ser reevaluados.

Por el contrario, los β<sub>2</sub> agonists de acción prolongada como el salmeterol y formoterol, mejora el control del asma y reduce el número de exacerbaciones. Ambas drogas son efectivas por más de 12 horas y deben indicarse 2 veces al día. La principal diferencia entre ambas drogas es el inicio de acción más rápido del formoterol.

En niños, los resultados de los estudios que evalúan la eficacia de la combinación de beta 2 agonistas mas un anticolinérgico son controversiales. En crisis de asma leve a moderada algunos estudios no han encontrado efecto superior al del salbutamol. Existen trabajos como los de Goggin en 2001 en niños de 1 a 18 años con crisis asmática severa, comparando la administración de salbutamol con la adición de bromuro de ipatropio a dosis de 250mg sin encontrar diferencias en ambos grupos de manejo en cuanto a mejoría clínica y saturación de oxígeno. El estudio de Qureshil y col basado en un ensayo clínico, doble ciego controlado, con 400 niños entre 2 y 18 años concluyendo que al comparar la administración de salbutamol solo con la adición de bromuro de ipatropio a dosis de 500mg y recibiendo prednisona ambos grupos, hubo mejoría clínica significativa y menor posibilidad de hospitalizarse en el grupo que recibió ipatropio comparado con el grupo control (24% vs 36.5%). Aunque la posibilidad de hospitalizarse no se modificó en los niños con crisis moderada, si hubo cambios a favor de la adición de ipatropio en cuanto a síntomas y saturación de oxígeno. Las pruebas de función pulmonar no evidenciaron diferencias entre ambos grupos. La combinación de bromuro de ipatropio a salbutamol está aceptada en las Guías Internacionales para el tratamiento del asma en el manejo agudo de la crisis, antes de considerar el uso de aminofilina (GINA 2002).

El bromuro de ipatropio solo no se recomienda como terapia de primera línea para las crisis de asma.

Existe un fuerte razonamiento para la combinación de esteroides y beta 2 agonistas de acción prolongada; los esteroides incrementan la expresión de receptores beta 2 al aumentar la transcripción del gen para el receptor, doblando el ritmo de transcripción. Si se administran los beta 2 agonistas solos, pueden incrementar la supervivencia de eosinófilos, mientras que los esteroides la reducen. Por lo tanto, los esteroides tienen la capacidad para prevenir los efectos del uso prolongado de beta 2 agonistas. Los beta 2 agonistas tienen muy poco efecto en el proceso inflamatorio, sin embargo, hay un incremento en el efecto esteroideo cuando ambos medicamentos son administrados sugiriendo que hay sinergia. (Barnes, 2002)

En los casos de asma leve intermitente se recomienda sólo el empleo de beta 2 agonistas en caso de broncoespasmo.

#### GUIAS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Medicamentos recomendados de acuerdo a la gravedad de la enfermedad		
En todos los niveles debe usarse un $\beta_2$ agonista de rescate de acuerdo a requerimientos, pero debe evitarse emplearse más de 4 veces al día de manera regular.		
Nivel de gravedad	Fármaco de uso diario	Otras opciones de tratamiento
Nivel 1 Asma intermitente	No es necesario	
Nivel 2 Asma persistente leve	Glucocorticoide inhalado (100 a 400 $\mu\text{g}$ )	Teofilina de liberación prolongada Cromonas Inhibidor de leucotrienos
Nivel 3 Asma persistente moderada	Glucocorticoide inhalado (400 a 800 $\mu\text{g}$ )	Glucocorticoide inhalado (< 800 $\mu\text{g}$ ) mas teofilina de liberación prolongada  Glucocorticoide inhalado (< 800 $\mu\text{g}$ ) mas $\beta_2$ agonista de larga acción  Glucocorticoide inhalado a dosis altas (> 800 $\mu\text{g}$ )  Glucocorticoide inhalado (< 800 $\mu\text{g}$ ) mas inhibidor de leucotrienos

<p>Nivel 4 Asma persistente grave</p>	<p>Glucocorticoide inhalado a dosis altas (&gt; 800 µg) más uno o más de los siguientes: Teofilina de liberación prolongada β<sub>2</sub> agonista de larga acción Inhibidor de leucotrienos Esteroides orales</p>	
<p>Una vez que se alcanza el control del asma y se mantiene por espacio de 3 meses, debe iniciarse una reducción gradual del tratamiento, con el propósito de utilizar el menor número de medicamentos posible.</p>		

El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad en el uso de corticoesteroide más un β<sub>2</sub> agonista de larga duración en pacientes con asma moderada persistente.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó una búsqueda detallada en bases electrónicas: OVID, MEDLINE, Md Consult, science@direct y proquest. Se buscaron y analizaron estudios entre el año de 1970 al 2004, utilizando los términos de: asma, formoterol/budesonide, fluticasona/salmeterol, tratamientos combinados. Los estudios tuvieron el propósito de evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento en el asma moderada. Todos los artículos fueron analizados y revisados por los investigadores del estudio.

Las variables que se analizaron fueron las siguientes: tipo de diseño, droga control, consentimiento informado, atopias presentes o no, diagnóstico, número de pacientes, edad promedio, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) expresado en L/min y en porcentaje, flujo de pico expiratorio matutino y vespertino, (PEF) expresado en L/min, reacciones adversas, como infecciones respiratorias, faringitis, candidiasis oral, rinitis, bronquitis, infecciones virales entre otras, exacerbaciones y remisiones del cuadro, presencia de síntomas nocturnos, uso de medicamentos de rescate.

## RESULTADOS

Dadas las palabras clave, se encontraron 863 artículos. Se excluyeron todos aquellos estudios en los que se realizaron estudios comparativo entre monofármacos, los que evaluaron únicamente los costos sin medir la función respiratoria, así como los resúmenes.

Sólo 33 cumplieron los criterios de selección. Todos fueron publicados en revistas incluidas en el *Index Medicus* entre los años 1999 y 2004. Treinta de los estudios (91%) fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Se estudiaron 18,751 pacientes de 33 estudios. La mediana para la edad fue de 25 años (Liq 12 - 40). Doce estudios (36%) se realizaron en niños y 21 en adultos (64%). Del total de los pacientes, 7484 pacientes fueron tratados con fluticasone/salmeterol; 2500 pacientes fueron tratados con formoterol/budesonide y 8767 con otros (fluticasone, budesonide o, placebo/montelukast ). Todos los pacientes fueron diagnosticados con asma moderada a severa persistente y algunos de ellos utilizaban como medicamento previo beclometasona u algún otro esteroide inhalado.

En 19 estudios (58%) se utilizó la combinación de fluticasona mas salmeterol, en 11 (33%) la combinación de budesonida mas formoterol, en tres mas otras combinaciones (9%).

En todos los ensayos clínicos controlados se indicó que se solicitó consentimiento informado.

Todos los pacientes tenían diagnóstico de asma moderada a grave y en todos los estudios se realizaron pruebas de alergia para identificar alérgenos.

Veintiuno estudios emplearon un esteroide inhalado como droga control (64%), cuatro placebo (12%), dos un antileucotrieno (6%), dos un esteroide más un antileucotrieno (6%), dos un beta 2 agonista de acción prolongada (6%) y dos un esteroide más un beta 2 agonista de acción prolongada (6%).

Todos los estudios concluyeron que la administración de tratamientos combinados son eficaces y seguros.

Cuadro 1. Comparación del Volumen espiratorio forzado en el primer segundo en ambos grupos de tratamiento.

AUTOR	FEV1 (L/MIN) C	FEV1(L/MIN) T	P
A. Tallin et al <sup>1</sup>	0.40 L/min	0.10 L/min	0.003
Umesh G et al <sup>2</sup>	-	-	-
Ilowite et al <sup>3</sup>	-1.18L./min	-0.71L./min	-
Busse et al <sup>4</sup>	0.10 L/min	0.00 L/min	≤ 0.07
Leif Bjerner et al <sup>5</sup>	0.11 L/min	0.19 L/min	≤ 0.001
Nightnaie A et al <sup>6</sup>	1.96L./min+-0.14	1.75L./min+-0.13/1.9L./min+-0.13	0.2
Currie et al <sup>7</sup>	0.15L/min	0.72L/min	<0.05
Stuart W et al <sup>8</sup>	-	-	-
Imran Aziz et al <sup>9</sup>	3.0L/min	3.3L/min	<0.05
Nicola A et al <sup>10</sup>	1.65L/min	0.91L/min	<0.001
S Nelson et al <sup>11</sup>	0.69L/min	0.51/0.47L/min	<0.013
L. Bjerner et al <sup>12</sup>	-	-	-
Steven A et al <sup>13</sup>	0.07	-0.03	<0.045
Christopher et al <sup>14</sup>	-	-	-
Christine J et al <sup>15</sup>	-	-	-
Pearlman S et al <sup>16</sup>	0.61 L/min	0.32 L/min	<0.001
A. Tal et al <sup>17</sup>	2.73L/min	2.51L/min	<0.01
Beer Sheva et al <sup>18</sup>	-	-	<0.05
Vermeulen et al <sup>19</sup>	2.3L/min	2.64L/min	0.01
Jonathan Matz et al <sup>20</sup>	-	-	0.054
S. Nelson et al <sup>21</sup>	-	-	-
A. Tal et al <sup>22</sup>	2.01L/min	1.91L/min	<0.05
Dorinsky Pet al <sup>23</sup>	0.09L/min	-0.01L/min	<0.02
S. Nelson et al <sup>24</sup>	0.34L/min	0.20L/min	<0.001
Bateman et al <sup>25</sup>	2.57L./min	2.46L./min	<0.001
Buhl et al <sup>26</sup>	2.32L/min	2.37L/min	<0.001
Laloo et al <sup>27</sup>	-	-	-
Zetterström et al <sup>28</sup>	2.47L/min	2.50L/min	<0.01
Tal et al <sup>29</sup>	2.01L/min	1.91L/min	<0.05
Chapman I <sup>30</sup>	-	-	-
Aubier et al <sup>31</sup>	-	-	-
Mona P. et al <sup>32</sup>	2.54L./min	2.47/2.49/2.5 L./min	-
Condemi J et al <sup>33</sup>	0.43L./min	0.33L./min	0.013

Cuadro 2. Comparación del porcentaje del Volumen espiratorio forzado en el primer segundo en ambos grupos de tratamiento.

AUTOR	FEV1 (%) C	FEV1 (%) T	P
A. Tallin et al <sup>1</sup>	-	-	-
Umesh G et al <sup>2</sup>	82%	81%	0.05
Ilowite et al <sup>3</sup>	0.71	-1.18	-
Busse et al <sup>4</sup>	80.5%	80.9%	-
Leif Bjerner et al <sup>5</sup>	72.7%	71.3%	<0.001
Nightnale A et al <sup>6</sup>	67%	61.6%/66.2%	-
Currie et al <sup>7</sup>	-	-	-
Stuart W et al <sup>8</sup>	-	-	-
Imran Aziz et al <sup>9</sup>	-	-	-
Nicola A et al <sup>10</sup>	-	-	-
S Nelson et al <sup>11</sup>	74.5%	74%	-
L. Bjermer et al <sup>12</sup>	-	-	-
Steven A et al <sup>13</sup>	-	-	-
Christopher et al <sup>14</sup>	-	-	-
Christine J et al <sup>15</sup>	-	-	-
Pearlman S et al <sup>16</sup>	74%	76%	<0.001
A. Tal et al <sup>17</sup>	73.8%	73.9%	-
Beer Sheva et al <sup>18</sup>	-	-	-
Vermeulen et al <sup>19</sup>	73.7%	73.6%	-
Jonathan Matz et al <sup>20</sup>	58.1%+-1.7	59.1%+-1.5	-
S. Nelson et al <sup>21</sup>	-	-	-
A. Tal et al <sup>22</sup>	86.7%	83%	-
Dorinsky Pet al <sup>23</sup>	72.7%	72.8%	-
S. Nelson et al <sup>24</sup>	67.9%	67.1%	<0.001
Bateman et al <sup>25</sup>	-	-	-
Buhl et al <sup>26</sup>	-	-	-
Laloo et al <sup>27</sup>	-	-	-
Zetterström et al <sup>28</sup>	-	-	-
Tal et al <sup>29</sup>	-	-	-
Chapman I <sup>30</sup>	75%	77%	-
Aubier et al <sup>31</sup>	73	73%	-
Mona P. et al <sup>32</sup>	78.2%	77%	-
Condemi J et al <sup>33</sup>	65%	85%	-

Cuadro 3. Comparación del flujo espiratorio pico en ambos grupos de tratamiento.

AUTOR	PEF C (L/min)	PEF T(L/min)	P
A. Tallin et al <sup>1</sup>	37L/min (m) 27L/min (v)	17L/min (m) 3L/min (v)	0.001 0.016
Umesh G et al <sup>2</sup>	16.5L/min (m) 13.7L/min (v)	7.3L/min (m) 4.2L/min (v)	0.002 <0.001
Ilowite et al <sup>3</sup>	55L/min (m) 47.4L/min (v)	40.8L/min (m) 33.4L/min (v)	-
Busse et al <sup>4</sup>	45.2L/min (m) 32.5L/min (v)	49.4L/min(m) 31.3L/min(v)	0.180 0.039
Leif Bjermer et al <sup>5</sup>	34.59L/min	17.73L/min	≤ 0.001
Nightnaie A et al <sup>6</sup>	14.4L/min+-18	14.8L/min+-16	<0.05
Currie et al <sup>7</sup>	-	-	-
Stuart W et al <sup>8</sup>	-	-	-
Imran Aziz et al <sup>9</sup>	473L/min (m) 486L/min (v)	460L/min (m) 472L/min (v)	<0.05
Nicola A et al <sup>10</sup>	-	-	<0.001
S Nelson et al <sup>11</sup>	66.5L/min (m) 51.5L/min (v)	43L/min/ 29.2L/min(m) 29.9L/min/21.6L/min (v)	<0.028 FSC vs FP <0.001 FSC vs sal
L. Bjermer et al <sup>12</sup>	-	-	-
Steven A et al <sup>13</sup>	36.7L/min	18.4L/min	<0.045
Christopher et al <sup>14</sup>	-	-	-
Christine J et al <sup>15</sup>	398L/min	369L/min	<0.01
Pearlman S et al <sup>16</sup>	81.4L/min (m) 64.6L/min (v)	41.9L/min (m) 38.8L/min (v)	≤0.001
A. Tal et al <sup>17</sup>	34L/min (m) 28L/min (v)	16L/min (m) 10L/min (v)	<0.001
Beer Sheva et al <sup>18</sup>	-	-	<0.001
Vermeulen et al <sup>19</sup>	267L/min (m) 266L/min (v)	274L/min (m) 283L/min (v)	-
Jonathan Matz et al <sup>20</sup>	352.3L/min (m)	353.9L/min (m)	≤0.04
S. Nelson et al <sup>21</sup>	-	-	-
A. Tal et al <sup>22</sup>	23.1L/min (m) 20.0L/min (v)	11.1L/min (m) 8.3L/min (v)	<0.001
Dorinsky Pet al <sup>23</sup>	39.4L/min	19.8L/min	≤0.02
S. Nelson et al <sup>24</sup>	24.9L/min (m) 18.9L/min (v)	13L/min (m) 9.6L/min (v)	<0.001
Bateman et al <sup>25</sup>	27.4L/min (m) 24L/min (v)	7.7L/min (m) 6.8L/min (v)	<0.001
Buhl et al <sup>26</sup>	27.4L/min (m)	22.8/-0.95L/min (m)	<0.001

	11.8L/min (v)	18.8/-4.8L/min (v)	
Lalloo et al <sup>27</sup>	16.5L/min (m) 13.7L/min (v)	7.3L/min (m) 4.2L/min (v)	<0.01
Zetterström et al <sup>28</sup>	35.7L/min (m) 24.8L/min (v)	32/0.2L/min (m) 22.3/-3.7L/min (v)	<0.001
Tal et al <sup>29</sup>	23.1L/min (m) 20.0L/min (v)	11.1L/min (m) 8.3L/min (v)	<0.001
Chapman I <sup>30</sup>	398L/min (m)	365L/min (m)	-
Aubier et al <sup>31</sup>	359 (m)	345 (m)	-
Mona P. et al <sup>32</sup>	-	-	-
Condemni J et al <sup>33</sup>	26.4L/min (m) 38.2L/min (v)	2.3L/min (m) 21.2L/min (v)	<0.001 <0.001

Cuadro 4. Proporción de remisiones y exacerbaciones en ambos grupos de tratamiento.

AUTOR	REMISIONES	P	EXACERBACIONES	P
A. Tallin et al <sup>1</sup>	-	-	1.7% vs 3.5%	-
Umesh G et al <sup>2</sup>	16% vs 10%	0.007	7% vs 7%	0.02
Ilowite et al <sup>3</sup>	1.69 vs 1.15días/semana	-	19% vs 20.1%	-
Busse et al <sup>4</sup>	11.6 vs 6.2% <sup>4</sup>	0.07	12.3% vs 24%	0.1
Leif Bjerner et al <sup>5</sup>	0.76 vs 0.71	<0.001	19.1% vs 20.1%	-
Nightnale A et al <sup>6</sup>	0.9 vs 0.8	-	18%/14.5% vs 8%	-
Currie et al <sup>7</sup>	-	-	-	-
Stuart W et al <sup>8</sup>	-	-	-	-
Imran Aziz et al <sup>9</sup>	-	-	-	-
Nicola A et al <sup>10</sup>	-	-	-	-
S Nelson et al <sup>11</sup>	30.3% vs 24.9%/29.6%	-	3.71%/4.6 vs 4.27%	-
L. Bjerner et al <sup>12</sup>			19.1% vs 20.1%	-
Steven A et al <sup>13</sup>	11.8% vs 5.8%	≤0.045	-	-
Christopher et al <sup>14</sup>	-	-	11% vs 17%	-
Christine J et al <sup>15</sup>	60% vs 34%	<0.001	-	-
Pearlman S et al <sup>16</sup>	40.3% vs 27%	≤0.001	3% vs 6%	0.109
A. Tal et al <sup>17</sup>	79 vs 71	0.05	-	-
Beer Sheva et al <sup>18</sup>	-	-	-	-
Vermeulen et al <sup>19</sup>	-	-	-	-
Jonathan Matz et al <sup>20</sup>	1.1 vs 0.9 pac	-	41% vs 63%	0.005
S. Nelson et al <sup>21</sup>	-	-	-	-
A. Tal et al <sup>22</sup>	77.5 %vs 75.1%	-	5% vs 3%	-
Dorinsky Pet al <sup>23</sup>	11% vs 5.9%	-	-	-
S. Nelson et al <sup>24</sup>	14-+26.3 vs 15.8- +19.1	-	2% vs 6%	0.031
Bateman et al <sup>25</sup>	60.4% vs 55.5%	-	-	-
Buhl et al <sup>26</sup>	14.3% vs 11.9%	<0.05	-	-
Falloor et al <sup>27</sup>	16% vs 10%	<0.01	-	-

Zetterstrom et al <sup>28</sup>	25% vs 8%	<0.001	-	-
Tal et al <sup>29</sup>	12.5% vs 5.1%	-	-	-
Chapman I <sup>30</sup>	-	-	-	-
Aubier et al <sup>31</sup>	-	-	-	-
Mona P. et al <sup>32</sup>	-	-	-	-
Conde mi J et al <sup>33</sup>	26% vs 10%	<0.001	10% vs 14%	-

Cuadro 5. Frecuencia de síntomas nocturnos y uso de medicamentos de rescate en ambos grupos de tratamiento.

AUTOR	SÍNTOMAS NOCTURNOS	p	MEDICAMENTOS DE RESCATE	p
A. Tallin et al <sup>1</sup>	-	-	1.3 vs 1.2 inhalaciones/día	-
Amesh G et al <sup>2</sup>	23% vs 14%	0.025	-0.33 vs -0.1 inhalaciones/día	0.025
Blowitz et al <sup>3</sup>	-79 vs -1.02	-	-1.66 vs -1.15 inh/día	-
Busse et al <sup>1</sup>	-0.37 vs -0.47	1.00	- 0.43 vs - 0.21 inhal/día	0.022
Leif Bjerner et al <sup>5</sup>	-1.74 vs -1.68	<0.001	3.3 vs 3.3 inhla/día	-
Nightmale A et al <sup>6</sup>	0.6+/-0.1 vs 0.6+/-0.1 / 0.4+/-0.1	-	4.1+/-0.9 vs 5.0+/-0.7 / 3.6+/-0.8 inhla/día	-
Currie et al <sup>7</sup>	-	-	-	-
Stuart W et al <sup>8</sup>	-	-	2.28 vs 2.53 inhalaciones/día	-
Imran Aziz et al <sup>9</sup>	-	-	2.5 vs 7.5 inhala/día	<0.05
Nicola A et al <sup>10</sup>	-	-	-1.0 vs -0.2/0.1	0.002
S Nelson et al <sup>11</sup>	19.6% vs 20.5%/17.2%	-	-2.4% vs -1.8%/-1.6%	-
L. Bjerner et al <sup>12</sup>	-	-	-	-
Steven A et al <sup>13</sup>	-	-	-0.30 vs -0.18	≤0.045
Christopher et al <sup>14</sup>	-	-	-	-
Christine J et al <sup>15</sup>	-	-	33% vs 64%	<0.001
Pearlman S et al <sup>16</sup>	70.2% vs 80.4%	0.011	46.6% vs 73.3%	≤0.001
A. Tal et al <sup>17</sup>	3.4% vs 8.6%	0.05	-	-
Beer Sheva et al <sup>18</sup>	-	-	-	-
Vermeulen et al <sup>19</sup>	-	-	-	-
Jonathan Matz et al <sup>20</sup>	-	-	3.7 vs 4.1 inhalaciones/día	0.029
Nelson et al <sup>21</sup>	-	-	-	-
A. Tal et al <sup>22</sup>	5.5 vs 6.6%	-	1.7% vs 1.9%	-
Dorinsky Pet et al <sup>23</sup>	-	-	0.97 vs 1.04 inhalacio/día	-
S. Nelson et al <sup>24</sup>	-	-	73.7% vs 81%	<0.001
Bateman et al <sup>25</sup>	-	-	-0.31 vs -0.13 inhalaciones/día	-
Buhl et al <sup>26</sup>	-	-	-0.37 vs -0.10 inhalaciones/día	-
Laloo et al <sup>27</sup>	-	-	-0.33 vs -0.1 inhalaciones/día	-
Zetterström et al <sup>28</sup>	-	-	-0.99 vs -0.44 inhalaciones/día	-
Tal et al <sup>29</sup>	-	-	-0.11 vs -0.09 inhalaciones/día	-
Chapman <sup>30</sup>	-	-	-	-
Aubier et al <sup>31</sup>	-	-	-	-
Mona P. et al <sup>32</sup>	-	-	-	-
Condemi J et al <sup>33</sup>	-0.22 vs -0.11	<0.001	51% vs 29%	<0.001

Cuadro 6. Frecuencia de efectos adversos en ambos grupos de tratamiento.

AUTOR	REACCIONES SECUNDARIAS.	p
A. Tallin et al <sup>1</sup>	1.7% vs 1.7%	-
Umesh G et al <sup>2</sup>	12.5% vs 11.8%	-
Illoite et al <sup>3</sup>	4.2% vs 2.4%	0.06
Busse et al <sup>4</sup>	44 vs 47%	-
Leif Bjerner et al <sup>5</sup>	72.4% vs 71	0.01
Nightnale A et al <sup>6</sup>	49%/37% vs 49%	-
Currie et al <sup>7</sup>	-	-
Stuart W et al <sup>8</sup>	-	-
Imran Aziz et al <sup>9</sup>	-	-
Nicola A et al <sup>10</sup>	33.3%/35%/30% vs 35.6%	-
S Nelson et al <sup>11</sup>	3% vs 0%	-
L. Bjermer et al <sup>12</sup>	-	-
Steven A et al <sup>13</sup>	-	-
Christopher et al <sup>14</sup>	-	-
Christine J et al <sup>15</sup>	-	-
Pearlman S et al <sup>16</sup>	62% vs 62%	-
A. Tal et al <sup>17</sup>	60% vs 36.8%	-
Beer Sheva et al <sup>18</sup>	-	-
Vermeulen et al <sup>19</sup>	-	-
Jonathan Matz et al <sup>20</sup>	-	-
S. Nelson et al <sup>21</sup>	-	-
A. Tal et al <sup>22</sup>	52% vs 39%	-
Dorinsky Pet al <sup>23</sup>	-	-
S. Nelson et al <sup>24</sup>	6% vs 4%	-
Bateman et al <sup>25</sup>	-	-
Buhl et al <sup>26</sup>	-	-
Laloo et al <sup>27</sup>	-	-
Zetterström et al <sup>28</sup>	-	-

Tal et al <sup>29</sup>	-	-
Chapman J <sup>30</sup>	-	-
Aubier et al <sup>31</sup>	-	-
Mona P. et al <sup>32</sup>	73% vs 77%	-
Condemi J et al <sup>33</sup>	86% vs 86%	-

## DISCUSIÓN

En los pacientes con asma moderada a severa persistente ya sea en pacientes pediátricos o adultos; la terapia farmacológica con budesonide/formoterol parece ser más efectivo que la terapia inhalada de sus componentes por separado y todavía más efectivo que la monoterapia a altas dosis inhalada con budesonide o propionato de fluticasone en pacientes con asma moderada persistente.

Además de comprobar que la combinación budesonide/formoterol tiene acción broncodilatadora más potente, rápida y efectiva en comparación con la combinación salmeterol/propionato de fluticasone, comprobando que con dos disparos dos veces al día de budesonide/formoterol a dosis de 320/9 por 7 meses parece incrementar el FEV<sub>1</sub> más que un solo disparo de salmeterol/propionato de fluticasone 50/250 en personas con asma moderada a severa; además de disminuir el número de exacerbaciones comparado con salmeterol/propionato de fluticasone y con esteroides solamente (2,34)

Ambas combinaciones parecen ser efectivas al disminuir el porcentaje de utilización de medicamentos de rescate, de los cuales en todos los casos, el albuterol fue el medicamento mayormente utilizado.(2).

Aunque también se ha comprobado que ya sea la combinación budesonide/formoterol o salmeterol/fluticasona tiene la misma eficacia sin haber diferencias significativas en ambos grupos, sobretodo en pruebas de funcionamiento pulmonar, con una mejoría hasta del 60% de los pacientes con asma moderada a severa persistente.

En tanto que la monoterapia con corticoesteroide o con  $\beta_2$  - agonista de larga duración, por sí solo es eficaz; sin embargo las diferencias en cuanto a la función pulmonar son significativas.

Otras combinaciones empleadas han sido el uso de un corticoesteroide con un inhibidor de leucotrienos ; sin embargo en estudios comparativos no se demuestra tanta efectividad como con tratamientos combinados con beta 2 agonistas de larga duración.

En este estudio se demostró que mejora notablemente el FEV y PEF, además que existen mayores remisiones para ambos grupos tanto para salmeterol/fluticasone y formoterol/budesonide aunque en la literatura se refiera que si existen diferencias significativas. Así como el número en porcentajes de exacerbaciones es menor en pacientes con tratamientos combinados que solos.

El uso de medicamentos de rescate es menor en pacientes con tratamientos combinados que en los que no se combinan.

En cuanto las reacciones adversas parecen ser las mismas para ambos grupos inclusive mayor para los manejados con tratamientos

combinados; entre las más encontradas fueron las infecciones de vías respiratorias superiores, incluyendo en esta faringitis, rinitis y candidiasis oral entre otras menos frecuentes.

ESTADO DE GUATEMALA  
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

## BIBLIOGRAFIA.

1. Annika Tallin, Malcolm Sue-Chu et al. Effect of inhaled fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:72-8.
2. Umesh G. Laloo et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *CHEST* 2003;123:1480-1487.
3. Jonathan Illowite; Robert Webb et al. Addition of motelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:641-648.
4. William Busse, Steven M Koenig et al. Steroid-sparing effects of fluticasone propionate 100 microgr and salmeterol 50 microgr administered twice daily in a single product in patients previously controlled with fluticasone propionate 250 microgr administered twice daily. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:57-65.
5. Leif Bjermer, Hans Bisgaard et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults : one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891-899.

6. Julia A. Nighttingale, Duncan F Rogers et al. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol in patients with severe asthma. *CHEST* 2002;121:1401-1406.
7. G. P. Currie, J. Syme-Grant et al. Effects of low dose fluticasone/salmeterol combination on surrogate inflammatory markers in moderate persistent asthma. *Allergy* 2003;58:602-607.
8. Stuart W. Stoloff, David A. Stempel et al. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *Journal Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):246-251.
9. Imran Aziz, M Wilson et al. Effects of once-daily formoterol and budesonide given alone or in combinations on surrogate inflammatory markers in asthmatic adults. *CHEST* 2002;118:1049-1058.
10. Nicola A Hannania; Patrick Darken et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microgr)/salmeterol (50microgr) combined in the diskus inhaler for the treatment of COPD. *CHEST* 2003;124:834-843.
11. Harold S. Nelson; James D. Wolfe et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 44 microgr/salmeterol 21 microgr administered in a hydrofluoroalkane metered-dose inhaler as an initial asthma maintenance treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:263-269.
12. L. Bjermer; A. Greening et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone in patients with uncontrolled

- asthma: results of the impact trial. CHEST 2002;122(4):187ss.
13. Steven A. Sahn; Steven Yancey et al. The fluticasone propionate/salmeterol (FSC) combination product 100/50 mcg BID is steroid sparing in patients who require FP250mcg BID for asthma stability. CHEST 2002;6:182S.
  14. Christopher Kalberg, Amanda Emmett et al. The addition of salmeterol to fluticasone versus increased dose fluticasone : an analysis of asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2002;105(1) part 2:S161.
  15. Christine Jenkins; Anne Woolcock. Advair/seretide ( salmeterol/fluticasone propionate 250mcg bid) compared with budesonide 800mcg bid during the first week of treatment of moderate asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;105(1) part 2:S161.
  16. David S Pearlman; Martha V. White et al. Fluticasone propionate7salmeterol cobinatio compared with montelukast for the treatment of persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88:227-235.
  17. A Tal, G Simon et al. Rapid and sustained improvements in luna funtion and symtom control with budesonide7formoterol in adolescent asthma. Eur Respiratory Journal 2001;18 suppl 33:22-26.
  18. A Tal. Symbicort: controlling asthma in children. Respiratory medicine 2002;96 suppl A:S23-S28.
  19. Vermeulen JH, Simon G. Tal A et al. Symbicort ( budesonide and formoterol in a single inhaler ) improves

- lung function in asthmatic children aged 4-17 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):A851.
20. Jonathan Matz, Amanda Emmert et al. Addition of salmeterol to low dose fluticasone versus higher-dose fluticasone : an analysis of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:783-9.
  21. Harold S Nelson, Kenneth R Chapman et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:29-36.
  22. A Tal, G Simon et al. Budesonide/Formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:342-350.
  23. Paul M Dorinsky; Steve W. Yancey et al. Clinical markers of worsening asthma with the fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg diskus vs fluticasone propionate 250mcg alone in patients requiring FP 250mcg bid for asthma stability. *CHEST* 2003;27:88S.
  24. Harold S. Nelson; William W Busse et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1088-95.
  25. Bateman ED, Bantje TA, Gomes MJ et al. Combination therapy with single inhaled budesonide/formoterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in

- patients with moderate persistent asthma. *Am J Resp Med* 2003;2(3):275-81.
26. Buhl R, Creemers JPHM, Vodra V et al. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaled in adults with moderate persistent asthma. *Resp Med* 2003;97(4):323-30.
  27. Laloo UG, MalolepszyJ, Kozma D et al. Budesonide and formoterol in a single inhaled improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *CHEST* 20303;123(5):1480-7.
  28. Zetterström O, Buhl R. Mellen H et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaled, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001;18(2):262-8.
  29. Tal A Simon G, Vermeulen JH et al. Budesonide/formoterol in a single inhaled versus inhaled inhaled corticosteroids alone in treatment of asthma. *Pediatric Pulmol* 2002;34(5):342-50.
  30. Chapman KR, Ringdal N, Baker et al. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250mcg) administered via combination discus inhaler: as effective as given via separate discus inhalers. *Can Resp J* 1999;6:45-51.
  31. Aubier M, Pieters W et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500mcg) in combination on a discus inhaler ( seretide ) is effective and safe in treatment of steroid dependent asthma. *Respir Med* 1999;93:876-84.

32. Mona Palmqvist, et al. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2001 (14);29-34.
33. Condemi, Staneley Golstein et al. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. *Ann of Allergy Asthma and Immunol* 1999;824:383-30.
34. David R Golsmith, Gillan M Keating. Budesonide/formoterol: a review of its use in asthma. *Drugs* 2004;64(14):1597-1618.
35. José N Reynes y cols. Criterios pediátricos. Segundo Consenso Mexicano de Asma en Pediatría. *Acta pediátrica Méx* 2002;23(supl 1):S1-S39.
36. Acedemia Mexicana de Pediatría. Programa de actualización continua en pediatría. P-1. Tomo 2.9-47pp.
37. Manuel Baeza-Bacab. Tratamiento del asma en niños y adolescentes. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2002;59(3);198-208.
38. Nelson et al. Tratado de pediatría. Tomo 1. Ed. Interamericana