

## TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL EN LA INFANCIA

*R.G. Suárez López de Vergara*

*Centro de Salud Finca España. Tenerife  
Sociedad Española de Neumología Pediátrica*

### TERAPIA FARMACOLÓGICA DEL ASMA

El asma es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por inflamación de la vía aérea, obstrucción bronquial reversible e hiperrespuesta bronquial. El diagnóstico es fundamentalmente clínico en el niño pequeño y se puede complementar con pruebas funcionales en los niños mayores.

Una vez realizado el diagnóstico de asma en el niño, tomaremos una actitud terapéutica.

#### **OBJETIVOS a conseguir:**

- Ausencia de síntomas del asma o disminución ostensible de los mismos.
- Conseguir el control del asma: mejor función pulmonar posible o variabilidad del PF <20 %.
- Ausencia de limitación de las actividades habituales (escolar, deportiva, social).
- Ausencia de crisis agudas, visitas a urgencias, ingreso hospitalario, nula o mínima necesidad de medicación rescate.
- Buena tolerabilidad del fármaco y mínimos efectos secundarios.

Existen numerosos fármacos que pueden ser utilizados para el tratamiento del niño asmático, éstos se engloban en dos grupos: broncodilatadores y antiinflamatorios.

#### BRONCODILADORES (Tabla I):

- AGONISTAS BETA 2 ADRENÉRGICOS: de acción corta ( $\beta_2$  AAC)  
de larga acción ( $\beta_2$  LA)
- ANTICOLINÉRGICOS
- METILXANTINAS: Teofilinas y aminofilinas

**TABLA I. Dosis pediátricas de la medicación broncodilatadora más empleada**

Fármaco	MDI y/o polvo seco	Nebulización	Oral	Parenteral
<b>Salbutamol</b>	<b>100 µg/dosis (MDI)</b> 100-200 µg/dosis "a demanda"	<b>5 mg/ml</b> 0.03 ml/kg/dosis hasta 4 ml de SF (flujo de 6-8 l/min)	<b>2 mg/5 ml</b> <6a: 1-2 mg/6-8h >6a: 2 mg/6-8h	<b>0.5 mg/ml</b> 0.2 mg/kg/min iv. Max: 2.5 mg/kg/min 8µg/kg/dosis sc.
<b>Terbutalina</b>	<b>250 µg//500 µg/dosis</b> 250-500 µg/dosis "a demanda"	<b>10 mg/ml</b> 0,03 ml/kg/dosis hasta 4 ml SF (flujo de 6-8l/min)	<b>1.5 mg/5 ml</b> 0.075 mg/kg	<b>0.5 mg/ml</b> 0.012 µg/kg/dosis sc. Máx. 4 al día
<b>Salmeterol</b>	<b>25 µg//50 µg/dosis</b> 25-50 µg/12 h			
<b>Formoterol</b>	<b>12 µg/dosis(polvo seco)</b> 4.5 µg y 9 µg/dosis hasta 12 µg/8-12 h			
<b>Bromuro de Ipratropio</b>	<b>20 µg//42 µg/dosis</b> 80-160 µg/dosis	<b>250-500 µg/2ml</b> 250-500 µg/dosis asociado o no a β <sub>2</sub> AAC		
<b>Teofilina</b> Acción rápida			<b>80 mg/15 ml</b> dosis ataque: 5-6 mg/kg mantenimiento: 13-21 mg/kg/día	
<b>Teofilina</b> Acción retardada			<b>100, 175, 200, 250, 300 y 600 mg/comp.</b> 13-14 mg/kg/día en dos dosis	
<b>Eufilina</b>				<b>193.2mg teofilina/10 ml</b> inicial: 5.4 mg/kg mantenimiento: 0.8-0.9 mg/kg

MDI: aerosol dosificador presurizado

**ANTIINFLAMATORIOS:**

- CROMONAS: Cromoglicato disódico y Nedocromil sódico.
- ANTILEUCOTRIENOS.
- CORTICOIDES: inhalados (Tabla II) y sistémicos.

**TABLA II. Dosis comparativa de los distintos corticoides inhalados**

Fármacos	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Dipropionato de beclometasona MDI 50 µg/dosis//250 µg/dosis	100-400 µg/día	400-800 µg/día	> 800 µg/día
Budesonida MDI (50-200 µg/dosis) Polvo seco (100-200-400 µg/dosis)	100-200 µg/día	200-400 µg/día	> 400 µg/día
Budesonida solución nebulización 0.25 y 0.5 mg/ml (2cc)	<500 µg/día	500-1000 µg/día	> 1000 µg/día
Propionato de fluticasona MDI (50-250 µg/dosis) Polvo seco (100-500 µg/dosis)	100-200 µg/día	200-500 µg/día	> 500 µg/día

\* Los dispositivos de polvo seco permiten reducir la dosis en un 50%, dado que incrementan hasta el doble el depósito del fármaco en la vía aérea.

MDI: aerosol dosificador presurizado

Una vez efectuado el diagnóstico del paciente asmático, actuaremos siguiendo al Comité de Expertos del GINA 2.002 <sup>1</sup>.

Los fármacos para el tratamiento del asma pediátrico son dos tipos: fármacos **controladores o de mantenimiento** y fármacos **aliviadores o de rescate**.

Los fármacos controladores o de mantenimiento, son aquellos que se administran diariamente, a largo plazo, para alcanzar y mantener el control del asma.

Estos fármacos son:

- glucocorticoides inhalados (GCI) y sistémicos
- modificadores de los leukotrienos (antileucotrienos)
- cromonas
- metilxantinas
- beta adrenérgicos de acción prolongada.

En la actualidad, los GCI son los medicamentos que han demostrado ser más eficaces en el tratamiento del asma.

Los fármacos **aliviadores o de rescate** se administran en casos de reagudizaciones o crisis. Actúan rápidamente para “aliviar” la broncoconstricción y sus síntomas acompañantes (sibilancias, opresión torácica y tos), siendo los fármacos de elección para aliviar rápidamente los síntomas agudos.

Estos fármacos son:

- $\beta_2$  agonistas de acción corta
- anticolinérgicos

Para el manejo farmacológico del paciente asmático hoy día, se ha establecido el criterio de la terapia escalonada, es decir, utilizar distintos pasos o escalones de tratamiento, según el grado de afectación clínica y funcional del paciente.

Años atrás se utilizaba el sistema escalonado ascendente, en el que se iniciaba la terapia en el escalón más bajo y se aumentaba progresivamente hasta lograr el control. En la actualidad, se emplea con mayor frecuencia el **sistema escalonado descendente**, que consiste en iniciar el tratamiento en el escalón superior al de su diagnóstico (clínico-funcional) y así lograr un rápido control del asma, para después ir descendiendo escalones hasta el nivel mínimo en donde esté controlada la enfermedad. Por todo ello es importante hacer un seguimiento periódico del paciente.

El esquema de tratamiento según la clasificación de los niveles de gravedad del asma se encuentra en la Tabla III, y está basado en las últimas recomendaciones del Grupo Internacional de Expertos que conforma la Global Initiative for Asthma (GINA), en su última revisión del 2002.

**Tabla III. Tratamiento recomendado según el nivel de gravedad del asma en la infancia (GINA 2002)**

**Para todos los escalones de gravedad:**  
debería utilizarse para el alivio sintomático, un  $\beta_2$  de AAC a demanda;  
pero no debe usarse más de 3-4 veces/día.

Nivel de gravedad	Medicación controladora diaria	Otras opciones de tratamiento
Escalón 1 Asma Intermitente	No necesaria	
Escalón 2 Asma Leve Persistente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GCI (100-400 <math>\mu\text{g}</math> de budesonida o fluticasona 50-200 <math>\mu\text{g}/\text{día}</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modificadores de los leukotrienos, ó</li> <li>• Cromonas, ó</li> <li>• Teofilinas de liberación retardada</li> </ul>
Escalón 3 Asma Moderado Persistente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GCI (400-800 <math>\mu\text{g}</math> de budesonida o fluticasona 200-400 <math>\mu\text{g}/\text{día}</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GCI a dosis mayores (&lt; 800 <math>\mu\text{g}</math> de budesonida o equivalente) ó</li> <li>• GCI + <math>\beta_2</math> agonistas de larga acción, ó modificadores de los leukotrienos, ó teofilinas de liberación retardada</li> </ul>
Escalón 4 Asma Grave Persistente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GCI (&gt;800 <math>\mu\text{g}</math> de budesonida o fluticasona &gt; 400 <math>\mu\text{g}/\text{día}</math>) + uno o más de los siguientes: <math>\beta_2</math> agonistas de larga acción modificadores de leukotrienos corticoides orales teofilina de liberación retardada</li> </ul>	

Para todos los escalones de gravedad: una vez que hemos alcanzado el control del asma y se ha mantenido durante al menos tres meses, deberíamos intentar la reducción gradual del tratamiento de base con CGI en un 25 % cada tres meses, hasta conseguir el mínimo tratamiento requerido para el control de la enfermedad

Las recomendaciones generales son:

Los pacientes pueden tener síntomas y pruebas funcionales que estén en diferentes escalones de gravedad del asma, la actitud a tomar sería la de ubicarlo en el escalón de mayor gravedad para iniciar el tratamiento.

La clasificación del paciente asmático es dinámica, por ello es imprescindible su seguimiento periódico.

En los niños menores de 4 años, la clasificación y posterior terapéutica, se basan en criterios clínicos.

En el asma estacional (poco frecuente en nuestra región), la medicación antiinflamatoria de mantenimiento debe iniciarse 4 semanas antes del inicio de la estación polínica.

Pero en la práctica diaria nos surgen multitud de interrogantes, que debemos tratar de tener un criterio firme y uniforme, para lograr transmitir seguridad a los padres del paciente asmático.

Los interrogantes podrían ser:

### **¿Hay que administrar GCI al niño asmático?**

Los protocolos consensuados sobre el tratamiento del asma del niño, consideran que son la mejor opción para iniciar el tratamiento del asma. (Nivel 1 de evidencia o prueba, GINA 2002)<sup>1</sup>

(Nivel 1 A: evidencia basada en ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCT) o metaanálisis de éstos, de un tamaño de muestra adecuados como para asegurar un bajo riesgo de incorporar resultados falso-positivo o falso-negativo).

### **¿En qué dosis y cuándo hay que administrar los GCI en el niño?**

La dosis ideal sería la menor dosis posible, capaz de controlar el asma, es decir, resolver los síntomas, evitar exacerbaciones y lograr la mejor función pulmonar posible.<sup>2</sup>

El inicio del tratamiento ha de ser precoz, puesto que se asocia a mejores resultados funcionales y menor incremento de reingresos en el niño pequeño.<sup>3</sup>

Pero a pesar de todo ello, se nos plantean dudas: **¿este control es suficiente?, ¿controlamos con ello correctamente el proceso inflamatorio?, ¿persiste cierto grado de inflamación subyacente en aquellos pacientes con dosis mínimas?. Y ¿qué ocurre con los efectos secundarios de los GCI y las dificultades para la administración de GCI en ciertos niños?.**

No todas estas preguntas tienen respuesta con los conocimientos actuales. Además, los datos obtenidos de las investigaciones en el adulto, no son extrapolables al niño en su totalidad. Sabemos que los GCI a dosis bajas y medias, infrecuentemente presentan efectos secundarios. Cabe destacar que en la actualidad las dosis consideradas como medias o bajas se han reducido con respecto a los criterios previos (Tabla II) <sup>2</sup>.

También se sabe que los GCI disminuyen la velocidad de crecimiento durante el primer año de su uso, pero no influyen en la talla final del paciente<sup>4,5,6,7</sup>. Afirmándose que un mal control del asma, parece ser el principal factor responsable del escaso crecimiento del niño asmático<sup>8,9</sup>.

Con respecto a otros problemas de seguridad en relación al uso de GCI, hay que insistir en el enjuague de la boca tras su administración, con el fin de disminuir la absorción orofaríngea, y también la producción de caries.<sup>1</sup>

Se ha relacionado también el uso de GCI con el riesgo de padecer cataratas en el adulto.

Però, si hemos elegido iniciar el tratamiento con GCI **¿hasta cuándo hemos de mantener dicho tratamiento?**

Pues, después de 25 años de experiencia clínica en el uso de los GCI aún no tenemos una respuesta científicamente probada, acerca de cuánto tiempo debemos utilizarlo<sup>10</sup>. Recordemos la última recomendación del GINA 2002 (Tablas III)<sup>1</sup>.

Y las otras terapias antiastmáticas, como por ejemplo los antileucotrienos, (Montelukast) **¿cuándo utilizarlos?**

El GINA 2002 lo recomienda como fármaco de elección, como monoterapia, en los casos de asma leve persistentes del niño<sup>1</sup>. Esta afirmación va avalada por los estudios de Knorr et al<sup>11</sup>, entre Montelukast (5 mg/día) frente a placebo, sobre un grupo de niños entre 6 y 14 años, observando mejora de la función pulmonar (FEV1), reduce el uso de  $\beta_2$  AAC (efecto de inicio rápido: 24 horas tras su administración) y reducción del número de días de exacerbaciones del asma, así como del número de pacientes con dichas exacerbaciones. Posteriormente Knorr et al<sup>12</sup>, realizan un estudio en pacientes entre 2-5 años Montelukast (2 mg/día) frente a placebo, observando que mejora los síntomas del asma diurno (tos, sibilancias, respiración difícil y limitación de la actividad), se mejora también los síntomas del asma nocturno, y el porcentaje de días con síntomas de asma, disminuye asimismo el uso de  $\beta_2$  AAC, y el número de exacerbaciones.

Y, **¿existen otras opciones como monoterapia, en el asma leve persistente?**. El nedocromil sódico y las teofilinas, han sido aceptadas también como tratamiento de este tipo de asma, no obstante existe controversia al respecto de su uso<sup>13</sup>.

Con respecto a la teofilina oral, presenta una ventana terapéutica estrecha, preocupando la toxicidad por sobredosis, por ello se ha de llevar a cabo un control frecuente de la teofilinemia del paciente<sup>14</sup>.

#### TERAPIA COMBINADA

El GINA 2002 vuelve a hacer hincapié en la necesidad de la asociación de fármacos para el control del asma. Encontrándose indicada cuando:

1. No se logra el control del asma con un solo fármaco
2. El grado del asma lo requiere

3. El paciente presenta exacerbaciones frecuentes
4. No se alcanzan los objetivos del tratamiento con una única medicación control, incluso a dosis elevadas.

Surge entonces la terapia combinada, en la que se añade un segundo fármaco. Pero de todas las posibilidades de combinación existentes **¿cuál sería la más indicada?**

La asociación de GCI con  $\beta_2$  de larga duración **¿es útil?**. Distintos autores han observado que esta asociación produce una broncodilatación estadísticamente significativa (mejoría de PF y FEV1), aunque la mejoría clínica fue de escasa importancia<sup>15,16,17</sup>. Pero, **¿qué es más eficaz, añadir  $\beta_2$  de larga duración a los GCI o aumentar la dosis de GCI en el asma no controlado?**

En los estudios practicados por Verberne et al.<sup>18</sup>, en tres grupos de pacientes (GCI con salmeterol o placebo y GCI a dosis altas), no encontraron diferencias entre los grupos respecto al score de síntomas, índice de exacerbaciones, PF, FEV1 o respuesta a metacolina. Todos los grupos mejoraron debido al cumplimiento terapéutico durante el estudio. Los niños tratados con GCI a dosis altas mostraron afectación del crecimiento.

**¿Los resultados varían según el sistema de inhalación empleado? ¿en el mismo sistema o en sistemas separados?**

En el estudio practicado a dos grupos de pacientes que se trataron con el mismo sistema de inhalación y con sistemas separados, se concluye que en ambos grupos mejoró la clínica y las pruebas de función pulmonar, por lo que no había diferencias en la mejora del curso del asma, sin embargo cuando la medicación está incluida en el mismo sistema, se observa una mejoría del cumplimiento<sup>19</sup>.

La asociación de GCI y leucotrienos en el asma moderado **¿es ventajosa?**

Las observaciones obtenidas indican que clínicamente disminuye el número de exacerbaciones y además se aprecia un menor consumo de  $\beta_2$  AAC, también existe una mejoría de la función pulmonar (PF y FEV1) y existe un menor número de eosinófilos en sangre periférica<sup>20,21</sup>. Asimismo, los antileucotrienos son ahorradores de GCI<sup>22,23</sup> observándose que pueden reducirse de forma segura el tratamiento con GCI, en pacientes con asma moderado y grave.

En el momento actual se puede afirmar que, los niños no controlados con una dosis media de GCI es razonable añadir un segundo fármaco. Las posibilidades son añadir un antileucotrieno o un  $\beta_2$  LA. La elección dependerá de la sintomatología clínica, el funcionalismo pulmonar, el grado de cumplimiento, la experiencia en el uso de estos fármacos.

## TRATAMIENTO DE LA CRISIS ASMÁTICA EN DOMICILIO Y CONSULTA: MANEJO DE LA EXACERBACIÓN ASMÁTICA

### **VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD:**

Medición del PF: valores < 80% del mejor personal  
Síntomas: tos, disnea, opresión torácica, utilización de musculatura accesoria.



### **TRATAMIENTO INICIAL:**

$\beta_2$  adrenérgico de acción corta 2-4 inhalaciones /20 min en la 1ª hora si es necesario (máximo 3 dosis).



### **BUENA RESPUESTA**

#### **Crisis leve**

- \* PF > 80% de referencia o mejor valor personal.
- \* No Sibilancias o Taquipnea.
- \* Respuesta a  $\beta_2$  AAC mantenida a las 4 horas.
- \* Puede continuar con  $\beta_2$  AAC cada 3-4 h. durante 24-48 h. en domicilio.



### **RESPUESTA INCOMPLETA**

#### **Crisis moderada**

- \* PF 60%-80 % de referencia o mejor valor personal.
- \* Persisten Sibilancias y Taquipnea.
- \* Continuar con  $\beta_2$  AAC y aumentar dosis o pautar GCI en domicilio, mínimo 1 mes.
- \* Añadir corticoides orales.



### **MALA RESPUESTA**

#### **Crisis grave**

- \* PF < 60% de referencia o mejor valor personal.
- \* Marcadas Sibilancias, Taquipnea o Silencio auscultatorio.
- \* Repetir inmediatamente dosis de  $\beta_2$  AAC.
- \* Añadir anticolinérgicos inhalados.
- \* Oxigenoterapia 6-8 l/min.
- \* Aminofilina iv.
- \* Añadir corticoides: vo ó iv.
- \* Traslado a Urgencia hospitalaria.

## INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA EN EL ASMA

Consiste en la administración de cantidades gradualmente crecientes de extracto alergénico a un paciente alérgico, para intentar reducir los síntomas asociados a la eventual exposición posterior de alergenos.

La inmunoterapia específica actúa modificando múltiples pasos de la cascada alérgica y hoy se ha visto que es eficaz en la terapia con monoextractos.

**INDICACIONES:** Asma leve o moderada mediada por Ig E  
Monosensibilizados, sensibilizados a un alérgeno predominante, o a un grupo de alergenos con marcada reactividad cruzada.

### OPINIÓN DE EXPERTOS. GINA 2002

Considera la indicación de la inmunoterapia en los casos que hayan fallado la evitación alergénica estricta y el tratamiento farmacológico correcto, y no se ha logrado el control del paciente asmático.

### CONTROL del paciente que recibe inmunoterapia

- No administrar en paciente febril o con asma activa
- Valorar reacción local previa: si  $> 5$  cm no subir dosis, consultar médica prescriptor
- Si reacción sistémica con dosis previa: no administrar dosis, consultar médico prescriptor
- Si PF  $<$  al 20% de su valor de referencia: no administrar dosis y tratamiento inhalado según criterio médico individualizado
- Tras la administración de la dosis: observación del paciente durante 30 min.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2.002 al [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
2. Síndrome de obstrucción bronquial en la infancia. Grupo de Trabajo para el Estudio de la Enfermedad Asmática en el niño. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Supl 7):37-60.
3. García-Marcos Álvarez L, Garde Garde J M, Escribano Montaner A, Malmierca Sánchez F. Asma en Pediatría. *Edipharma* 2002: 101-182.
4. Kerstjens H, Postma D, Van Doormaal J, Van Zanten A, Brand P, Dekhuijzen R, et al. Effect of short term and long term treatment with inhaled corticosteroids on bone metabolism in patients with airways obstruction. *Thorax* 1994; 49:652-656.

5. Lipworth BJ, Clark DJ, McFarlane LC. Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volumen space to asthmatic school children. *Thorax* 1997; 52: 686-689.
6. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am Respir Crit Care Med* 1998; 157: 178-183.
7. Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 652-657.
8. Sorva R, Junfunen-Basclleman K, Turpeinen M, Komulainen J. Bone mineral-density in astmatic children treated with corticosteroids. *Allergy* 1993; 48 (6) 28.
9. Oliva Hernández C, Suárez López de Vergara RG, Galván Fernández C, León González J, Rodríguez Hernández P, García Nieto V. Densidad mineral ósea en niños tratados con glucocorticoides inhalados. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (2) 57.
10. Becker A. Inhaled cortocosteroids: Too litte, too much, just right? Fith International Congress of Pediatric Pulmonology. EDK. Paris 2002; 52.
11. Knorr B, Matz J, Bernstein J, Nguyen H, Seidenberg B Reiss T et al. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year old children: a randomized, double-blind trial. *JAMA* 1998; 279:1181-1188.
12. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent astma in children age 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108 (3):48-60.
13. The chilhood astma manegement program research group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054- 1063.
14. Weimberger M Hendeles L.Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 1380-1396.
15. Russel G, Williams DAJ, Weller P, Prince JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75; 423-428.
16. Von Berg A, De Blic J La Rosa M, Kaad PH, Moorat A. A comparison of regular salmeterol vs “as required” salbutamol therapy in asthmatic children. *Respir Med* 1998; 92:292-299.
17. Brynes C, Shrewsbury S, Barnes PJ, Bush A. Salmeterol in paediatric asthma. *Thorax* 2000; 55:780-784.

18. Verberne AAPH, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Dutch Paediatric asthma study group. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:213-219.
19. Van Noord JA, Lill H, Carrillo Díaz T, Greefhorst AP, Davies P. Equivalencia clínica de un producto de combinación de salmeterol y propionato de fluticasona (50/500 µg) administrado mediante un inhalador presurizado sin clorofluorocarbóno y el mismo producto administrado mediante dispositivo accuhaler en pacientes con asma moderada a intensa. *Clin Drug Invest* 2001; 21:243-256.
20. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340:197-206.
21. Simons FER, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double blind, crossover study. *J Pediatr* 2001; 138:694-698.
22. Löfdanl CG, Reiss T, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF et al. Estudio con distribución al azar, controlado con placebo, para determinar el efecto de un agonista de los receptores de leucotrienos, el montelukast, en la reducción de dosis de corticoesteroides inhalados en pacientes asmáticos. *BMJ* 1999, 319:87-90.
23. Tohda Y, Fujimura M, Taniguchin H, Takagi K, Igarashi T, Yusuhara H, Takahashi K. El antagonista del receptor de leucotrienos montelukast puede disminuir la necesidad de corticosteroides inhalados al tiempo que mantiene la estabilidad clínica de los pacientes asmáticos. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1180-1186.