

Tratamiento combinado en el asma: ¿siempre una constante?

A. Sebastián Ariño^a, J. Arribas Barcelona^b, G. Sampérez Abad^c y F. Duce Gracia^d

^aServicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

^bServicio de Neumología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

^cServicio de Medicina Interna. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.

^dServicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

Introducción

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias. En todos los casos, incluso en las formas más leves de la enfermedad, se demuestra de forma consistente una infiltración de la mucosa bronquial por una serie de células inflamatorias de estirpe inmunológica. La inflamación de las vías respiratorias va ligada a la aparición de la hiperreactividad bronquial inespecífica. Este hecho determina una respuesta exagerada de las vías respiratorias a estímulos de muy diversos tipos que, por otra parte, son muy bien tolerados por las personas sanas.

Dado que el asma es un trastorno inflamatorio, la mejor manera de seguir la evolución de esta enfermedad debería ser mediante la evaluación de los parámetros que, directa o indirectamente, midan la actividad inflamatoria; desafortunadamente, hasta el momento no es posible por motivos lógicos en el primer caso (requerimiento de pruebas invasivas y con riesgo) y por problemas metodológicos y prácticos en el segundo; los métodos no invasivos, como la medición del óxido nítrico exhalado (NO_e) o el esputo inducido, no están lo suficientemente estandarizados, ni mucho menos aún difundidos para su utilización en la rutina clínica actual. En la actualidad hay un acuerdo prácticamente unánime en la comunidad médica por el que el método más válido en la práctica para el manejo del asma debe combinar los síntomas asmáticos, las mediciones de la función pulmonar (espirometría, flujo espiratorio máximo [FEM]) y los fármacos para controlar la enfermedad¹.

La necesidad de estandarizar la actitud clínica ante el asma ha llevado al desarrollo de diversos consensos desde los años noventa; actualmente el de mayor difusión en el mundo es la Global Initiative for Asthma (GINA)². Este consenso clasifica el asma en intermitente y persistente, y esta última en leve, moderada y grave. Se trata de una clasificación dinámica que puede variar con la evolución de la enfermedad y tiene la virtud de permitir una base sólida para el tratamiento en cual-

quier región geográfica, aunque cada caso debe adaptarse a las peculiaridades del medio donde sea estudiado.

El objetivo final de la GINA es conseguir un control total o casi total del asma, pero en la realidad sólo se logra en un reducido porcentaje de pacientes³, lo que puede deberse a diversas causas: deficiente manejo de la medicación inhalada, falta de cumplimentación, déficit en el diagnóstico de los factores etiológicos, asociación con otras enfermedades, efectos adversos de otros fármacos o escasa respuesta o resistencia a los corticoides.

Corticoides inhalados y β_2 -agonistas en el tratamiento del asma

Los corticoides inhalados (CI) son capaces de suprimir la inflamación crónica de las vías respiratorias y disminuir la hiperreactividad bronquial en la mayoría de los asmáticos, incluso cuando se utilizan en dosis bajas. A pesar de su gran rendimiento, en general, hay una variabilidad de la respuesta a estos fármacos⁴ y, además, la curva dosis-respuesta es relativamente plana⁵, se consiguen los máximos efectos a dosis bajas y medias de corticoides inhalados y las dosis más altas no añaden un gran beneficio antiinflamatorio, a costa de aumentar de modo considerable los efectos secundarios⁶. De todas formas persiste la duda de que en algunos casos de asma grave sea preferible la utilización de CI a dosis altas y tampoco sabemos si éstas podrían prevenir mejor las exacerbaciones.

Los β_2 -agonistas de acción prolongada (BAP) actúan sobre aspectos fisiopatológicos distintos a los corticoides. Producen broncodilatación, inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos, la exudación de plasma y pueden reducir la activación de los nervios sensitivos⁷. Sabemos que ningún fármaco consigue actuar sobre todos los aspectos fisiopatológicos involucrados en el asma y que la respuesta de los asmáticos a los CI es variable; de estas consideraciones podemos deducir que cualquier tratamiento que intente conseguir un buen control de la enfermedad deberá ser combinado.

Esta hipótesis se ha comprobado en la práctica clínica. En 1994, Greening et al⁸ demostraron que los pacientes con un asma mal controlado mediante dosis bajas de CI, mejoraban mucho más añadiendo salmeterol que aumentando la dosis de los corticoides. Este estudio estimuló la

Correspondencia: Dr. A. Sebastián Ariño.
Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Avda. San Juan Bosco, s/n. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: antonio.sebastian@able.es

realización de muchos ensayos con distintos tipos de corticoides y de BAP que confirmaron el hallazgo preliminar de que la asociación de BAP con CI era útil en el tratamiento del asma, tanto con la combinación formoterol/budesonida⁹ como con salmeterol/fluticasona^{10,11}.

Como resultado de todo ello, en el año 2000, se publicó un metaanálisis sobre 9 estudios¹² que concluyó definitivamente que la adición de salmeterol era superior a la duplicación de la dosis de CI.

La base de esta potenciación entre ambos fármacos es genética. Se ha demostrado que los corticoides aumentan la transcripción de los genes de receptores β_2 ; además protegen contra la pérdida de dichos receptores que se produce en los tratamientos prolongados con β_2 -agonistas.

Por su parte, los β_2 -agonistas pueden potenciar los mecanismos moleculares de las acciones de los corticoides, produciendo un aumento de la localización nuclear de los receptores de glucocorticoides y la supresión de la liberación de los mediadores inflamatorios. Aunque todavía no se sabe de forma definitiva si la adición de BAP a los CI tiene un efecto aditivo o sinérgico en clínica, es indudable la eficacia de esta asociación que permite controlar bien la enfermedad con dosis bajas de fármacos.

En el asma, el problema del cumplimiento terapéutico se puede disminuir simplificando los tratamientos, lo que ha hecho que surjan presentaciones que reúnen en un mismo dispositivo los CI y los BAP. Además de ser cómoda, la utilización conjunta de estos 2 fármacos parece controlar el asma mejor que su utilización en dispositivos separados, como ha demostrado un reciente metaanálisis de 4 estudios realizados con salmeterol y fluticasona¹³. Los autores sugieren que este hecho se debe a un aumento de oportunidades para que se dé una interacción sinérgica entre ambas moléculas.

Aunque la asociación CI-BAP ha demostrado ser el mejor tratamiento para el control del asma, hay otras alternativas, entre las cuales las más destacables hasta el momento son las combinaciones de corticoides inhalados con teofilina y antileucotrienos.

Antileucotrienos y corticoides

Los participaciones de los cisteinil leucotrienos en el asma se demostró a partir de unos ensayos clínicos en los que se observó que, después de la estimulación con un antígeno, se liberaban LTC₄, LTD₄ y LTE₄¹⁴, y que los valores de cisteinil leucotrienos en los líquidos corporales de los pacientes asmáticos estaban más elevados que en los sujetos normales, sobre todo después de los ataques agudos.

Los cisteinil leucotrienos ejercen sus efectos mediante la activación de receptores específicos situados en la superficie de las células diana y producen la obstrucción de las vías respiratorias de los pacientes asmáticos mediante broncoconstricción, edema e inflamación de las vías respiratorias e hipersecreción mucosa¹⁵⁻¹⁷.

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) son una serie de sustancias que inhiben la acción o la formación de estos compuestos. Se han desarrollado 2 aproximaciones para desarrollar fármacos antileucotrienos:

– Inhibidores de su síntesis, que pueden ser inhibidores directos de la 5-LO o antagonistas del cofactor esencial FLAP.

– Los ARLT, de uso habitual en la práctica clínica en España.

El tratamiento con CI no consigue un control completo en algunos pacientes asmáticos y puede ser que los antagonistas de los leucotrienos posean una actividad antiinflamatoria que complemente la proporcionada por los CI¹⁸. Estas premisas han llevado a diversos autores a la utilización de los ARLT en pacientes tratados con CI.

Así, Laviolette et al administraron 10 mg/día de montelukast oral a 642 pacientes tratados con propionato de beclometasona insuficientemente controlados. Se consiguió una mejoría del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁), una disminución de los síntomas y del consumo de β_2 -agonistas¹⁹. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico, doble ciego con placebo de 16 semanas de duración destinado a valorar si la adición de montelukast a los CI era útil en el tratamiento del asma²⁰. El estudio fue realizado en España sobre 639 pacientes con asma leve-moderada (FEV₁ \geq 55%) y edades comprendidas entre 18 y 70 años; 313 pacientes recibieron budesonida más placebo y 326 budesonida más montelukast. El resultado más destacable fue un descenso del 35% en el número de días con exacerbación de asma en el grupo tratado con montelukast. También se produjeron mejorías significativas en el número de días libres de asma, los despertares nocturnos, la utilización de agonistas β_2 de rescate y el FEM matutino. No hubo cambios significativos en los síntomas asmáticos diurnos, la calidad de vida y el FEV₁. Tampoco hubo diferencias significativas en el número de efectos adversos.

Recientemente, se ha desarrollado un estudio multicéntrico internacional que comparaba la combinación montelukast/budesonida con la duplicación de la dosis de budesonida²¹. El estudio se realizó en 889 sujetos asmáticos de 15 a 75 años de edad, con una historia de asma de al menos un año e insuficientemente controlados con dosis de 600-1.200 μ g/día de budesonida, beclometasona, triamcinolona, flunisolida o 300-800 μ g/día de fluticasona. Los pacientes fueron aleatorizados a uno o 2 grupos terapéuticos durante 12 semanas. El grupo 1 (448 pacientes) tomó 10 mg diarios de montelukast oral y 800 μ g/día de budesonida, y el grupo 2 (441 pacientes) 1.600 μ g/día de budesonida y placebo de montelukast. Los resultados más destacables fueron los siguientes: la mejoría del FEM matutino en las últimas 10 semanas de tratamiento activo fue similar con ambas estrategias terapéuticas (33,5 l/min en el grupo 1 frente a 30,1 l/min en el grupo 2), la mejoría inicial (3 días) del FEM matutino ocurrió más rápidamente y más intensamente ($p < 0,001$) en el grupo tratado con montelukast y CI a dosis baja (20,1 l/min) que en el grupo tratado sólo con CI a dosis alta (9,6 l/min). El uso de β_2 -agonistas de rescate y la mejoría de los síntomas de asma siguieron el mismo patrón. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento mejoraron, sin diferencias significativas entre ellos, en los despertares nocturnos,

la media de días con exacerbaciones de asma, la proporción de pacientes que requirieron corticoides orales o ingresos hospitalarios, la media de días libres de asma, el cambio en la cifra de eosinófilos en sangre desde la situación basal y el número de salidas del estudio por causa del asma. Los días con exacerbaciones asmáticas disminuyeron en ambos grupos en los 2 períodos de 4 semanas de tratamiento con respecto a las 4 semanas posteriores a la aleatorización. Los cambios en la calidad de vida fueron similares con ambos regímenes terapéuticos, que se toleraron muy bien, sin diferencias significativas en el número de pacientes con efectos secundarios ni de abandonos causados por éstos. El número de efectos secundarios diagnosticados por los investigadores fue significativamente inferior en el grupo 1 que en el grupo 2 (el 11,6 frente al 16,6%; $p < 0,05$). Los autores sugieren que la adición de montelukast a los CI ofrece un control del asma comparable al que se consigue doblando la dosis de éstos últimos con un inicio de acción más rápido, y podría ofrecer un riesgo menor de efectos secundarios asociados con la administración prolongada de los CI a dosis elevadas.

También se han realizado algunos estudios que comparan las combinaciones CI/BAP y CI/ARLT.

Nelson et al²² realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos de 12 semanas de duración, en 447 pacientes asmáticos insuficientemente controlados con fluticasona a dosis bajas. Los pacientes fueron tratados con 200 µg/día de fluticasona más 100 µg/día de salmeterol, o 200 µg/día de fluticasona más 10 mg de montelukast. El primer esquema de tratamiento consiguió un mejor control global del asma ya que los autores encontraron mejorías significativas en el FEM matutino (+ 24,9 frente a + 13,0 l/min; $p < 0,001$) y el vespertino (+ 18,9 frente a + 9,6 l/min; $p < 0,001$), y FEV₁ (+ 0,34 frente a + 0,20 l; $p < 0,001$), así como un mayor número de días sin precisar salbutamol (+ 26,3 frente a + 19,1%; $p = 0,032$). El número de exacerbaciones fue significativamente inferior ($p = 0,031$) en el primer grupo (4 pacientes [2%]) que en el segundo (13 pacientes [6%]). Los efectos adversos fueron similares.

Un estudio reciente²³, multinacional, aleatorizado, doble ciego, realizado en pacientes asmáticos sintomáticos de ≥ 15 años de edad, comparó la combinación fluticasona 100 µg más salmeterol 50 µg, 2 veces/día con fluticasona 100 µg 2 veces/día más montelukast oral 10 mg una vez/día. La duración era de 12 semanas. El aumento ajustado del FEM matutino fue significativamente mayor en el primer grupo (36 l/min) que en el segundo (19 l/min). También se comprobó una mejoría del FEV₁ significativamente mayor en el primer grupo, así como en los días sin utilizar tratamiento de rescate. Los autores constataron un mejor control de los síntomas diurnos y nocturnos y menos exacerbaciones en el primer grupo. Los 2 tratamientos fueron bien tolerados.

De los estudios realizados con ARLT podemos concluir que algunos pacientes pueden mejorar con los ARLT, pero todavía no somos capaces de identificarlos previamente en la práctica clínica. La respuesta se producirá en un futuro más o menos lejano, mediante la identificación del perfil genético-molecular de los pacientes.

Teofilina y corticoides

Las indicaciones terapéuticas de la teofilina han experimentado múltiples cambios desde su descubrimiento en 1889. En un principio se utilizó como diurético y para el tratamiento del angor, posteriormente se descubrieron sus cualidades broncodilatadoras, y a partir de los años treinta se utilizó de forma masiva en el tratamiento del asma bronquial. Se mantuvo durante más de 50 años como fármaco de primera línea para el tratamiento del asma, pero al ser considerado fundamentalmente como fármaco broncodilatador, fue relegada a una posición de tercera línea por los CI, tras demostrarse la trascendencia de la inflamación sobre la patogenia de esta enfermedad, y por la superior capacidad broncodilatadora de los β_2 -agonistas.

Sin embargo, en la actualidad se están acumulando evidencias sobre nuevas propiedades de la teofilina que pueden resultar beneficiosas en el control del asma bronquial. A concentraciones séricas del fármaco significativamente inferiores a las necesarias para ejercer su efecto broncodilatador, se ha demostrado que es capaz de inhibir la liberación de mediadores inflamatorios de una variedad de células inflamatorias e inmunocompetentes²⁴. También puede inhibir la infiltración eosinofílica y linfocítica de las vías respiratorias de los pacientes asmáticos que se produce por la exposición a alérgenos²⁵. Esta actividad antiinflamatoria probablemente también es la responsable de su capacidad protectora, en función de la dosis, ante diversos estímulos broncoconstrictores²⁶.

Hay razones científicas consistentes para combinar la teofilina a dosis bajas con CI en el asma bronquial, particularmente en los casos graves. Aunque la teofilina de forma aislada posee una acción antiinflamatoria relativamente débil, administrada a dosis bajas es capaz de potenciar notablemente la acción de los corticoides sobre la expresión genética de la inflamación²⁷.

Las ventajas de utilizar CI combinados con dosis bajas de teofilina también se han visto confirmadas por diversos estudios clínicos. Kidney et al demostraron que la retirada de la teofilina del tratamiento de pacientes con asma moderada-grave, que también recibían CI a dosis altas, producía un deterioro en el control de su enfermedad asociado con un incremento en el número de linfocitos CD4+ y CD8+ en la vía respiratoria²⁸. Lim et al encontraron que la teofilina añadida a dosis bajas de CI es tan efectiva en el control del asma como la administración de dosis altas de CI²⁹, y Evans et al, por su parte, demostraron que la administración de budesonida a dosis bajas asociada a teofilina produce una mejoría en el FEV₁ y la capacidad vital forzada superior a la obtenida con budesonida sola a dosis altas³⁰. Así, podemos concluir que la estrategia dirigida a conseguir el control del asma con una combinación de CI y teofilina, administrados ambos a dosis bajas, puede ser una opción más atractiva, segura y más barata que administrar dosis altas de CI. No obstante, cabe recordar que está demostrado que la teofilina es algo menos efectiva que el salmeterol como tratamiento añadido a los CI en el control del asma bronquial³¹.

Conclusión

Consideramos que el tratamiento combinado con CI y salmeterol o formoterol continúa siendo —de momento, y previsiblemente en un futuro próximo— el mejor para lograr el control de la enfermedad asmática. Sin embargo, no debemos olvidar otras combinaciones alternativas a los β_2 -agonistas de larga duración, que aportan una acción antiinflamatoria adicional a los corticoides, son bien toleradas y pueden resultar eficaces en muchos pacientes asmáticos.

Recientemente, en el último congreso de la Sociedad Europea de Respiratorio, en Viena, se discutieron algunos estudios sobre el uso de la combinación de budesonida/formoterol con dosis ajustables en el manejo del asma^{32,33}. En 2004 se ha publicado un estudio en este sentido³⁴ con la posibilidad de la asociación formoterol/budesonida en dosis ajustables en función de la clínica del paciente. Es el propio paciente asmático, siguiendo normas del protocolo, quien modifica aumentando o disminuyendo el número de inhalaciones diarias de la citada asociación. El estudio demuestra que se consigue un mejor control del asma gracias a una reducción en el número de exacerbaciones y en la utilización de medicación de rescate. Es un planteamiento novedoso del tratamiento del asma con combinaciones de BAP y CI, que está posibilitado por la buena tolerancia del formoterol.

BIBLIOGRAFÍA

- Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
- NHBI/WHO Workshop Report: global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication n.º 02.3659. Updated 2002.
- Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, Maier WC. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002;96:142-9.
- Chung KF. Corticosteroid responsiveness and the evolution of asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:126-32.
- Busse WW. Inflammation in asthma: the cornerstone of the disease and target of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:S17-22.
- Szefler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19:182-91.
- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-24.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect on inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and corticosteroids establishing Therapy (FACET) International Study Group *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
- Kavuru M, Melamed J, Gross G, Laforce C, House K, Prillaman B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1108-16.
- Jenkins C, Woolcock AJ, Saarelainen P, Lundback B, James MH. Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 500/250 microg twice daily is more effective than budesonide 800 microg twice daily in treating moderate to severe asthma. *Respir Med* Jul 2000;94:715-23.
- Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320:1368-73.
- Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:29-36.
- Dahlen SE, Hedqvist P, Hammarstrom S, Samuelsson S. Leukotrienes are potent constrictor of human bronchi. *Nature (London)* 1980;288:484-6.
- Drazen JM, Austen KF. Leukotrienes and airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:985-98.
- Adelroth E, Morris M, Hargreave FE, O'Byrne PM. Airway responsiveness to leukotriene C4 and D4 and to metacholine in patients with asthma and normal controls. *N Engl J Med* 1986;315: 480-4.
- Laitinen LA, Laitinen A, Hahtela T, et al. Leukotriene E4 and granulocyte infiltration into asthmatic airway. *Lancet* 1993;341:989-90.
- Sampson AP, Diamant Z. Leukotriene modulators. En: Yeadon M, Diamant Z, editors. *New and exploratory therapeutic agents for asthma*. New York-Basel: Marcel Dekker Inc., 2000; p. 285-328.
- Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Puget JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-8.
- Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiñá M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevención de Exacerbaciones Asmáticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:370.
- Price DB, Hernández D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
- Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1088-95.
- Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, et al. International Study Group. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97:234-41.
- Page CP. Theophylline as an anti-inflammatory agent. *Eur Respir Rev* 1996;6:74-9.
- Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in asthma. *Lancet* 1994;343:1006-8.
- Magnussen H, Reuss G, Jörres R. Theophylline has a dose-related effect on the airway response to inhaled histamine and methacholine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1163-7.
- Barnes PJ. Theophylline. New perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:813-8.
- Kidney JC, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma: demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1907-14.
- Lim S, Jatakanon A, Gordon D, Macdonald C, Chung KF, Barnes PJ. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax* 2000;55:837-41.
- Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung F, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
- Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001281.
- Moretti AM, canonica GW, Sanguinetti CM, Mangrella M, Stabili M and the CAST study team. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol controls asthma symptom severity and maintains lung function with a lower overall dose than fixed dosing: results of an Italian study. *Eur Respir J* 2003;22:S259.
- Sears MR, McOvors A, Becker A, Fitzgerald JM, Boulter LP, Ernst P, et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing effectively improves asthma symptom severity: a multicentre Canadian study. *Eur Respir J* 2003;22:S258.
- Aalbers R, Backer V, Kava TTK, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C, et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Current Med Research and Opin* 2004;20:225-40.