



Protocolos basados en la evidencia para el tratamiento del asma en Atención Primaria

MARTIN ECCLES, NIKKI ROUSSEAU, BERVARD HIGGINGS y LOIS THOMAS

Grupo para el Desarrollo de los Protocolos sobre el Asma del Norte de Inglaterra

Ésta es una versión actualizada del primer protocolo para el Tratamiento del Asma del Norte de Inglaterra (1,2) y resume las pautas completas (3). En este artículo se presentan todas las recomendaciones incluidas en los protocolos y, cuando éstas son nuevas o están alteradas sustancialmente de las de la versión original, también se presenta un resumen de la evidencia en que se basan.

Los objetivos y métodos del desarrollo de estos protocolos (resumido en la Tabla 1) son iguales que los de la versión original, a la cual remitimos a los lectores si necesitan más detalles. Las cuestiones de investigación suscitadas durante el desarrollo de los protocolos se muestran en la Tabla 2).

Fármacos utilizados para el tratamiento del asma

Aceptación

Recomendación:

- La aceptación del tratamiento es importante y debe investigarse regularmente, especialmente si el control de los síntomas es escaso o si va a aumentarse el tratamiento (D).

Agonistas beta-2 de acción corta inhalados

Recomendaciones:

- Deberían utilizarse agonistas beta-2 de acción corta inhalados "si son necesarios" para aliviar los síntomas (B).

- Deberían utilizarse antes del ejercicio en pacientes que padecen broncoespasmo inducido por el ejercicio (A).
- Puesto que no hay pruebas claras de que haya diferencias clínicamente importantes entre los distintos agonistas beta-2 de acción corta inhalados, los pacientes deberían ser tratados con la preparación más barata y eficaz que puedan utilizar (D).

Agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada

Recomendaciones:

- La mayoría de los pacientes tratados con agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada estarán bien controlados con 50 µg de salmeterol dos veces al día o con 12 µg de eformoterol dos veces al día. Si se utilizan dosis más elevadas, se debe prestar atención a los efectos secundarios (A).

- Si los síntomas de los pacientes no están controlados con 1000 µg de beclometasona al día (o un equivalente), deben añadirse regularmente al tratamiento agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada (A).

- El tratamiento con un agonista beta-2 de acción corta inhalado debe continuarse en función de su "necesidad" (B).

- Se puede considerar la posibilidad de administrar agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada si se requiere alivio nocturno (A).

- Deben utilizarse de forma preferente agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada en vez de cromoglicato de sodio o broncodilatadores orales (A).

- Si no existen pruebas de que existan diferencias clínicamente importantes entre los distintos agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada, los pacientes deberían tratarse con la preparación más barata y eficaz que puedan utilizar (D).

En una evaluación a corto plazo se comprobó que salmeterol era tan seguro como un agonista beta-2 de acción corta inhalado (I) (5). Los agonistas beta-2 de acción prolongada inhalados producen una broncodilatación considerable durante 12 horas (I) (6,7). Se consigue un pequeño efecto adicional con dosis diarias superiores a 12 µg de eformoterol o a 50 µg de salmeterol dos veces al día, pero los efectos secundarios de salmeterol aumentan (I) (6,8-11). Salmeterol y eformoterol tienen un efecto broncodilatador equivalente durante más de 12 horas, pero el comienzo de la acción de eformoterol es más rápido (I) (12). La inhalación de agonistas beta-2 de acción prolongada dos veces al día fue más eficaz que la inhalación de agonistas beta-2 de acción corta cuatro veces al día (con un inhalador o pulverizador) en estudios de poblaciones donde una proporción (generalmente una

Tabla 1. Estrategia de la investigación, categorías de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

Estrategia de la investigación y resumen de la literatura

Buscamos en las bases de datos informáticas MEDLINE, EMBASE y en la Base de Datos de Revisiones Cochrane (1994-1997) usando varios temas en los encabezamientos y términos libres en los textos, con el fin de localizar las revisiones sistemáticas, los metaanálisis y los estudios aleatorios. La búsqueda se basó en el conocimiento y experiencia de los miembros del grupo. Se valoró la calidad de los estudios más relevantes y se resumió cualitativamente la información de éstos.

Categorías de la evidencia

- I: evidencia de metaanálisis de estudios aleatorios y controlados o de al menos un estudio aleatorio y controlado
- II: evidencia de al menos un estudio controlado sin aleatorización o al menos un estudio cuasi-experimental de otro tipo
- III: evidencia de estudios descriptivos no experimentales, como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles
- IV: evidencia de informes de comité de expertos u opiniones y/o experiencia clínica de autoridades en la materia

Fuerza de la recomendación

- A basada directamente en evidencia de la categoría I
- B basada directamente en evidencia de la categoría II o en extrapolación de recomendaciones de la evidencia de la categoría I
- C basada directamente en evidencia de la categoría III o en extrapolación de recomendaciones de la evidencia de las categorías I o II
- D basada directamente en evidencia de la categoría IV o en extrapolación de recomendaciones de la evidencia de las categorías I, II o III

mayoría) de pacientes estaban sometidos también a tratamiento profiláctico (I) (13-22). En estudios donde todos los pacientes estaban en tratamiento profiláctico, el uso de un agonista inhalado beta-2 de acción prolongada mejoró el control del asma (1) (23-26) y en otro estudio,

los pacientes pudieron reducir su dosis de corticosteroides inhalados y seguir experimentando mejorías (I) (27).

En un estudio, algunos pacientes tratados con 1000 µg de beclometasona o un equivalente de ésta mejoraron más añadiendo un agonista beta-2 de acción prolongada

Tabla 2. Cuestiones de Investigación

Agonistas beta-2 de acción corta

¿Cuál es el lugar relativo de la dosis regular o p.r.n. de los agonistas beta-2 de acción corta?

Corticosteroides inhalados

¿Cuál es la dosis más baja de corticosteroides inhalados con la que mejoran los pacientes añadiendo agonistas beta-2 de acción prolongada?

¿Cuándo y con qué velocidad deben reducirse los corticosteroides inhalados?

¿Es eficaz aumentar la dosis de corticosteroides inhalados durante el curso de otras enfermedades simultáneas?

¿Son seguros los corticosteroides inhalados y cuál es la significación de las variaciones en el cortisol sérico?

¿Hay alguna situación en la que deban utilizarse los corticosteroides como primera línea de tratamiento?

Antagonistas del leucotrieno

¿Qué lugar ocupan los antagonistas del leucotrieno en el tratamiento del asma?

Terapias complementarias

¿Qué lugar ocupan las terapias complementarias en el tratamiento del asma?

Educación y autotratamiento de los pacientes

Las ventajas de los distintos planes de autotratamiento debe evaluarse en un estudio pragmático aleatorio y controlado de la comunidad.

¿Se puede aprender algo sobre percepción de síntomas y autocontrol usando un medidor de flujo máximo?

¿Qué papel desempeña el flujo máximo para predecir los episodios agudos en la Atención Primaria en el Reino Unido?

¿Qué pacientes deberían controlarse con medidas regulares de la tasa de flujo expiratorio máximo y cuándo?



inhalado que aumentando la dosis de un corticosteroide inhalado (I) (28). En estudios donde una proporción de pacientes (generalmente una mayoría) estaban en tratamiento profiláctico, la adición de un agonista beta-2 inhalado de acción prolongado produjo mejoría mayores de varios parámetros que la adición de cromoglicato sódico, terbutalina oral o teofilina (I) (29-32).

Antiinflamatorios inhalados

Corticosteroides inhalados

Recomendaciones:

- Los pacientes que necesitan más de dos a tres dosis al día de agonistas beta-2 de acción corta inhalados deberían ser tratados con corticosteroides inhalados (A).
- Los corticosteroides inhalados deberían utilizarse generalmente dos veces al día (no una vez al día ni cuatro veces al día) (B).
- Si los síntomas no se controlan administrando las dosis dos veces al día y existe preocupación sobre la dosis diaria total, debe intentarse aumentar la frecuencia de la dosis a cuatro veces al día, alcanzando una dosis total diaria igual (A).
- Si los pacientes no se controlan recibiendo la dosis dos veces al día y existe preocupación sobre la dosis diaria total, debe intentarse aumentar la frecuencia de la dosis a cuatro veces al día, pero manteniendo la misma dosis diaria total (A).
- Si los síntomas no se controlan con 1000 µg de beclometasona al día (o un equivalente), debe añadirse regularmente un agonista beta-2 de acción prolongada inhalado (A).
- Si los síntomas no se controlan con las dosis estándar (un equivalente diario de 1000 µg de beclometasona) más la adición de agonistas beta-2 de acción prolongada inhalados, deben utilizarse dosis más altas de corticosteroides inhalados hasta alcanzar una dosis diaria equivalente a 2000 µg de beclometasona (D).
- Debe comprobarse que el paciente experimenta un período de estabilidad de uno a tres meses antes de reducir lentamente por pasos los corticosteroides inhalados, reduciendo la dosis aproximadamente un 25-50% en cada paso (D).
- Como no existen pruebas claras de que haya diferencias clínicamente importantes entre los diferentes corticoides inhalados, los pacientes deberían tratarse con el corticosteroide inhalado más barato y eficaz que pudieran utilizar y que controlara sus síntomas (D).

Otros antiinflamatorios inhalados

Recomendación:

- Pueden utilizarse nedocromil o cromoglicato sódico en algunos pacientes como ayuda de los esteroides inhalados o como una alternativa para aquellos pacientes que no pueden tolerar o no desean tomar corticosteroides inhalados. Deberían considerarse como segunda línea de tratamiento de los corticosteroides inhalados (B).

Antagonistas de leucotrieno

Recomendación:

- La posición terapéutica adecuada de los antagonistas del leucotrieno no se conoce (D).

En pacientes que no reciben ninguna otra medicación antiinflamatoria, los antagonistas de leucotrieno son más eficaces que el placebo en cuanto a mejoría de la espirometría, uso de agonistas beta-2 de acción corta inhalados y síntomas manifestados por los pacientes (I). En estudios en que los pacientes también se trataron con corticosteroides inhalados, los antagonistas de leucotrieno pueden conseguir que se eliminen los corticosteroides (I) (33-42).

Dispositivos para administrar los fármacos

Recomendaciones:

- Los profesionales sanitarios que atiendan a los pacientes deben utilizar el dispositivo para administración del fármaco más barato que el paciente pueda utilizar con la mayor eficacia (D).
- Los pacientes inicialmente deberían tratarse con un inhalador con dosificador (ICD) (D).
- Si los pacientes no pueden coordinar la activación de un ICD, debe añadirse un difusor de gran volumen (C).
- Los difusores de gran volumen deben utilizarse con fármacos inhalados cuando el objetivo sea eliminar los problemas de coordinar el uso de un ICD o aumentar la eficacia de los fármacos inhalados sin aumentar la dosis. Además, deberían utilizarse con corticosteroides inhalados de dosis altas para reducir la candidiasis oral (A).
- Los pacientes que no puedan utilizar un ICD más un difusor de gran volumen deberían tratarse con el nebulizador o con el inhalador de aerosoles automático más barato que puedan conseguir (D).
- Los pacientes que tengan dificultad para llevar durante el día un difusor de gran volumen, debido a su volumen, deben ser tratados con el nebulizador o con el inhalador de aerosoles automático más barato que puedan conseguir para el uso diario (D).
- En situaciones agudas, los difusores son una alternativa eficaz a los nebulizadores para administrar dosis altas de broncodilatadores (A).

Técnicas del inhalador

Recomendaciones:

- Los profesionales deberían asegurarse de que los pacientes puedan usar los inhaladores adecuadamente (D).
- La técnica de inhalación debería reevaluarse cuando se dude del control (D).

Broncodilatadores orales

Recomendación:

- Los broncodilatadores orales deberían considerarse como segunda línea de tratamiento después del uso conjunto de broncodilatadores y corticosteroides inhalados (A).

Secuencia de fármacos

En la Figura 1 se muestra una secuencia del tratamiento.

Recomendaciones:

- El motivo para aumentar el tratamiento en todas las fases es que no exista buen control de los síntomas.

Las pautas de la Sociedad Torácica Británica (4) definen el control como: mínimo (no ideal), síntomas crónicos mínimos, idealmente ninguno; exacerbaciones mínimas (poco frecuentes), necesidad mínima de broncodilatadores aliviadores; sin limitación de las actividades (D).

- Debe comprobarse la aceptación del tratamiento antes de realizar cualquier aumento del mismo (D).

- Debe demostrarse que hay un periodo de uno a tres meses de estabilidad antes de reducir el tratamiento, des-

cendiendo la dosis de corticosteroides inhalados aproximadamente un 25-50% en cada paso (D).

Tratamiento no farmacológico

Acupuntura, homeopatía y yoga

Recomendación:

- Los pacientes no deben ser tratados sólo con acupuntura, yoga u homeopatía (A).

No hay pruebas claras de que se consigan mejoras terapéuticas con la acupuntura (I) (43,44-46), homeopatía (I) (47) o yoga (I) (48). En el único estudio sobre el yoga identificado, la reactividad bronquial descendía.

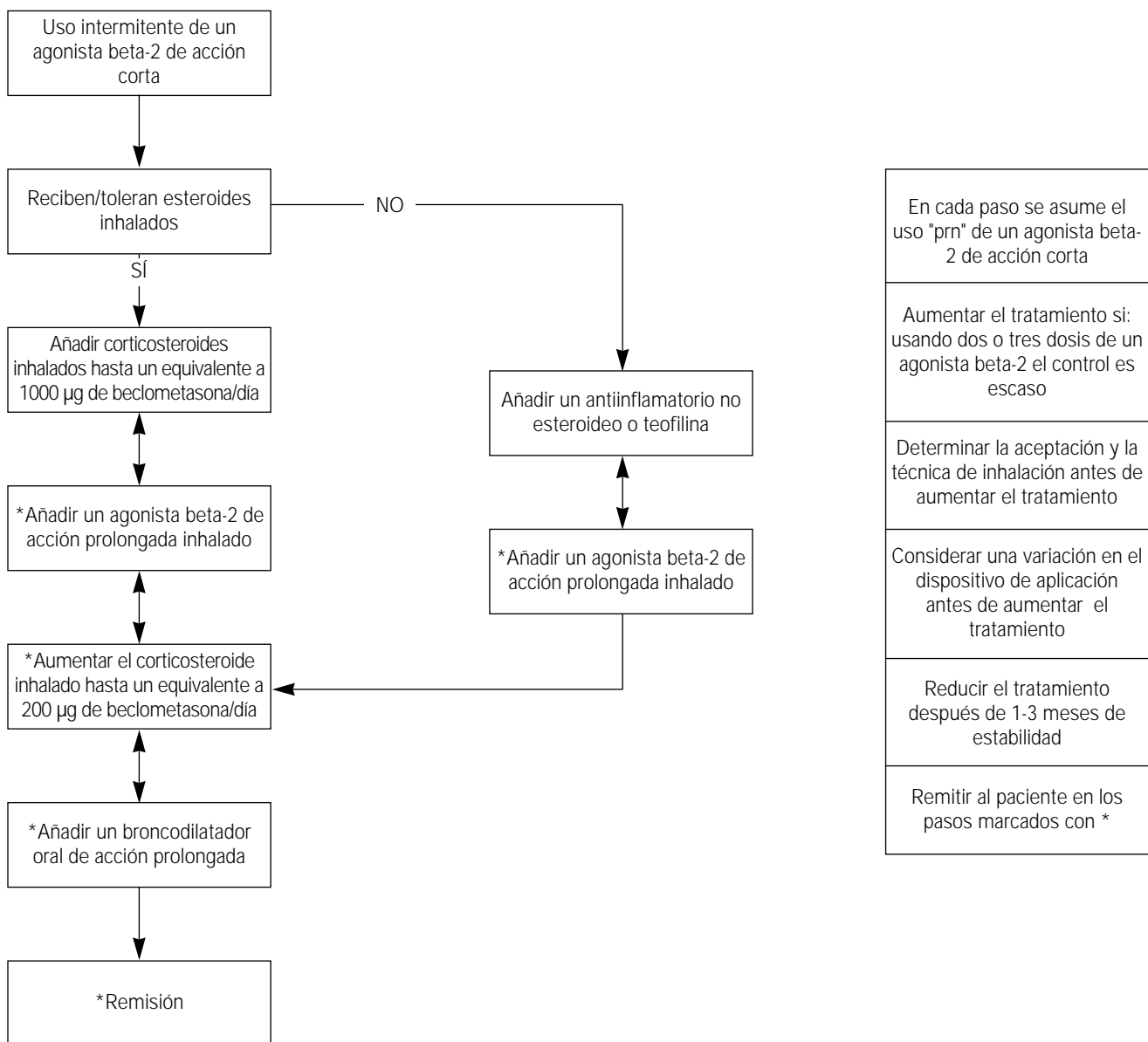


Figura 1. Algoritmo de la secuencia de tratamiento.



Exacerbaciones del asma

Recomendaciones:

- Los pacientes con una exacerbación del asma deberían ser tratados con corticosteroides orales; actualmente no hay ninguna evidencia que recomiende usar corticosteroides inhalados en dosis altas como alternativa (A).

- Debería darse prednisona en dosis de 30-40 mg al día y continuar hasta que se resuelva el episodio, los síntomas se controlen y la función pulmonar haya vuelto a los niveles previos máximos.

Aunque siete días de tratamiento generalmente serán suficientes, puede ser necesario continuar hasta los veintidós días (B).

- Los corticosteroides orales no necesitan ser reducidos poco a poco; pueden eliminarse en dosis completas. En pacientes sometidos a tratamiento de mantenimiento con esteroides orales, el tratamiento debería reducirse a la dosis anterior a la exacerbación en vez de detenerlo (D).

- En pacientes que experimentan una exacerbación pueden administrarse agonistas beta-2 de acción prolongada corta inhalados tan eficazmente con un difusor como con un nebulizador (A).

- Deben utilizarse preferentemente tratamientos inhalados en vez de agonistas beta-2 intravenosos para el tratamiento de las exacerbaciones del asma (A).

- En pacientes que reciben un agonista beta-2 de acción corta inhalado mediante un difusor, los clínicos deberían considerar la posibilidad de repetir las dosis a los 30-60 minutos; la revisión de dichos pacientes es importante (A).

Los corticosteroides orales son eficaces para el tratamiento de las exacerbaciones del asma; la administración oral es tan eficaz como la intravenosa o la intramuscular (I) (49,50). Usados en ciclos cortos, los corticosteroides orales son seguros; producen tasas muy bajas de hemorragia gastrointestinal. El mayor riesgo lo experimentan los pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o que reciben anticoagulantes (III) (51). En un estudio con poder bajo no se demostró ninguna ventaja de los esteroides inhalados en dosis altas sobre los esteroides orales para tratar las exacerbaciones del asma (I) (52).

La aminofilina intravenosa consigue pocas ventajas sobre los antagonistas beta-2 en el tratamiento del asma aguda (I) (53-55). Salbutamol nebulizado es más eficaz que salbutamol intravenoso en el tratamiento del asma aguda (I) (56). Los difusores de gran volumen pueden ser tan eficaces como los nebulizadores para administrar fármacos para el tratamiento del asma aguda (I) (57). En pacientes que reciben un agonista beta-2 de acción corta por medio de un difusor de gran volumen, la espirometría mejora más si la dosis inicial se repite después de 30-60 minutos (I) (58). La adición de ipatropium a salbutamol consigue pocas ventajas adicionales en cuanto a la espirometría (I) (59-61).

Precipitantes

Evitación de alérgenos e inmunoterapia específica frente a los alérgenos

Recomendaciones:

- No deben recomendarse sistemáticamente métodos para la reducción de ácaros (A).

- La inmunoterapia específica frente a los alérgenos puede ser apropiada para algunos pacientes, pero no es actualmente un tratamiento de atención primaria (A).

Los métodos que intentan reducir la exposición a los alérgenos o ácaros del polvo de la casa parecen ser ineficaces para conseguir ventajas clínicas significativas (I) (62). La inmunoterapia específica frente a los alérgenos reduce los síntomas del asma y las necesidades de medicación, pero no ejerce un efecto constante sobre la función pulmonar. Reduce la hiperreactividad bronquial específica frente a los alérgenos en mayor grado que la hiperreactividad bronquial inespecífica (I) (63).

Hábito de fumar y abandono del mismo

Recomendaciones:

- Debe conocerse el estado actual de tabaquismo de todos los pacientes (B).

- Aunque no hay ninguna estrategia eficaz para todos los pacientes, el tratamiento de los pacientes debe centrarse en el asesoramiento y en el apoyo del profesional de la salud, y en un tratamiento de sustitución de nicotina en aquellos que estén motivados para abandonar el hábito (A).

- El asesoramiento y las estrategias del tratamiento deben diseñarse para cada circunstancia individual (D).

- Los pacientes deberían evitar el tabaquismo pasivo (D).

El asesoramiento de un profesional sanitario y el tratamiento de sustitución de nicotina pueden ayudar a los pacientes a dejar de fumar (I) (64,65).

Educación y autotratamiento de los pacientes

Recomendaciones:

- Se debería ofrecer a los pacientes formación sobre su enfermedad y su tratamiento (A).

- La educación sobre autotratamiento consiste en un plan de acción por escrito, autocontrol y revisión médica regular que debería ofrecerse a los adultos con asma (B).

- No es obligatorio el uso sistemático en casa de medidores del flujo máximo para el autotratamiento (A).

La educación de los pacientes puede mejorar el conocimiento y la morbilidad, y alterar beneficiosamente el comportamiento (I) (66).

Un sistema de autotratamiento, que abarque una revisión regular, autocontrol y planes de acción por escrito in-

dividualizados puede ser más eficaz que la educación sola para reducir la morbilidad y el uso de recursos (I) (67).

Remisión

Remisión a un especialista neumólogo

Recomendaciones:

Es adecuada la remisión a un especialista respiratorio para:

- Pacientes en los que hay duda diagnóstica (3).
- Pacientes con posible asma ocupacional (D)
- Pacientes que presentan un problema de tratamiento (D).

Agradecimientos

Queremos agradecer a las siguientes personas la revisión de la versión completa de los protocolos: M.R.Partridge (médico consultor), C. Griffiths (MG), L. Duff (Facultad Royal de Enfermería), B. Harrison (médico consultor), J. Webb (médico consultor), G. Douglas (médico consultor), R. Neville (MG) y T. Weller (coordinadora de Educación Profesional, Centro de Formación del Asma). Agradecemos a Maureen Craig, Linda Duckworth y Liz Wood su trabajo de secretariado en la elaboración de las pautas. La actualización de las pautas fue financiada por el Departamento de Salud de Inglaterra y Gales. El Centro de Investigación de Servicios de Salud es miembro de la Colaboración para la Investigación de Servicios de la Salud MRC.

Grupo de desarrollo de los protocolos: J. Anderson (MG), S. Bailey (formadora nacional, Centro Nacional de Formación sobre el Asma y Aparato Respiratorio, enfermera profesional), W. Cunningham (MG y jefe de grupo), M. Eccles (metodólogo de los protocolos), B. Higgins (consultor especialista de tórax y recursos), K. Jones (MG), J. Mason (economista sanitario), N. Rousseau (investigadora asociada desde el 1 de mayo de 1998), L. Thomas (investigador asociado hasta el 30 de abril de 1998).

Bibliografía

1. North of England Evidence Based Guideline Development Project. Evidence Based Clinical Practice Guideline: The Primary Care Management of Asthma in Adults Report 75. Newcastle upon Tyne: Centre for Health Services Research, 1996.
2. North of England Asthma Guideline Development Group. North of England evidence based guidelines development project: summary version of evidence based guideline for the primary care management of asthma in adults. *Br Med J* 1996; 312: 762-766.
3. North of England Evidence Based Guideline Development Project. The Primary Care Management of Asthma in Adults 97 Newcastle upon Tyne: Centre for Health Services Research. Evidence Based Clinical Practice Guideline. 1999.
4. British Thoracic Society, British Paediatric Association, Royal

College of Physicians et al. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 4S: s1-s24.

5. Castie W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment [see comments]. *Br Med J* 1993; 306: 1034-1037.
6. Bronsky EA, Kemp JP, Orgel HA et al. A 1-week dose-ranging study of inhaled salmeterol in patients with asthma. *Chest* 1994; 105: 1032-1037.
7. Quebe-Fehling E, Brambilla R, Bromly CL, Fishwick K, Walters EH, Hendrick DJ. The duration of action of inhaled formoterol dry powder. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 446-449.
8. Schreurs AJ, Sioninghe Damste HE, de Graaff CS, Greeffhorst AP. A dose-response study with formoterol Turbuhaler as maintenance therapy in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 1678-1683.
9. Fitzpatrick MF, Mackay T, Driver H, Douglas NJ. Salmeterol in nocturnal asthma: a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled beta 2 agonist [see comments]. *Br Med J* 1990; 301: 1365-1368.
10. Palmer JB, Stuart AM, Shepherd GL, Viskum K. Inhaled salmeterol in the treatment of patients with moderate to severe reversible obstructive airways disease—a 3-month comparison of the efficacy and safety of twice-daily salmeterol (100 micrograms) with salmeterol (50 micrograms). *Respir Med* 1992; 86: 409-417.
11. Faurchou P, Engel AM, Haanaes OC. Salmeterol in two different doses in the treatment of nocturnal bronchial asthma poorly controlled by other therapeutics. *Allergy* 1994; 49: 827-832.
12. van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JA, Bommer AM, Maesen FP. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J* 1996; 9: 1684-1688.
13. Britton MG, Earnshaw JS, Palmer JB. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. European Study Group [published erratum appears in *Eur Respir J* 1993; 6(1): 150]. *Eur Respir J* 1992; 5: 1062-1067.
14. Pearlman VS, Chervinsky P, LaForce C et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420-1425.
15. Lundhack B, Rawlinson DW, Palmer JB. Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. European Study Group. *Thorax* 1993; 48: 148-153.
16. D'Alonzo GE, Nathan RA, Henochowicz S et al. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 1412-1416.
17. Jones KP. Salmeterol xinafoate in the treatment of mild to moderate asthma in primary care. UK Study Group. *Thorax* 1994; 49: 971-975.
18. Stalenheim G, Wegener T, Grettve L et al. Efficacy and tolerance of a 12-week treatment with inhaled formoterol in patients with reversible obstructive lung disease. *Respiration* 1994; 61: 305-309.
19. Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM, Guyatt GH, Bouiet LP, Haukioja A. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 66-70.



20. Steffensen I, Faurischou P, Riska H, Rostrup J, Wegener T. Inhaled formoterol dry powder in the treatment of patients with reversible obstructive airway disease. A 3-month, placebo-controlled comparison of the efficacy and safety of formoterol and salbutamol, followed by a 12-month trial with formoterol. *Allergy* 1995; 50: 657-663.
21. Boulet LP, Laviale M, Boucher S, Knight A, Hebert J, Chapman KR. A twelve-week comparison of salmeterol and salbutamol in the treatment of mild-to-moderate asthma: a Canadian multicenter study *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 13-21.
22. LeBlanc P, Knight A, Kreisman H, Borkhoff CM, Johnston PR. A placebo-controlled, crossover comparison of salmeterol and salbutamol in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 324-328.
23. Lai CKW, Chan CHS, Ho SS, Hui ACF, Lai KN. Inhaled salmeterol and albuterol in asthmatic patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Chest* 1995; 108: 36-40.
24. Boyd G. Salmeterol xinafoate in asthmatic patients under consideration for maintenance oral corticosteroid therapy. UK Study Group. *Eur Respir J* 1995; 8: 1494-1498.
25. Faurischou P, Steffensen I, Jacques L. Effect of addition of inhaled salmeterol to the treatment of moderate-to-severe asthmatics uncontrolled on high-dose inhaled steroids. European Respiratory Study Group. *Eur Respir J* 1996; 9: 1885-1890.
26. van der Molen T, Postma DS, Turner MO et al. Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids The Netherlands and Canadian Formoterol Study Investigators. *Thorax* 1997; 52: 535-539.
27. Wilding P, Clark M, Coon JT et al. Effect of long-term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomized crossover study. *Br Med J* 1997; 314: 1441-1446.
28. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488.
29. Brambilla C, Chastang C, Georges D, Berlin L. Salmeterol compared with slow-release terbutaline in nocturnal asthma. *Allergy* 1994; 49: 421-426.
30. Bousquet J, Aubert B, Bons J. Comparison of salmeterol with disodium cromoglycate in the treatment of adult asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 189-194.
31. Paggiaro PL, Giannini D, Di Franco A, Testi R. Comparison of inhaled salmeterol and individually dose-titrated slow-release theophylline in patients with reversible airway obstruction. European Study Group. *Eur Respir J* 1996; 9: 1689-1695.
32. Pollard SJ, Spector SL, Yancey SW, Cox FM, Emmett A. Salmeterol versus theophylline in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 457-464.
33. Barnes NC, Pujet JC. Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma. *Thorax* 1997; 52: 523-527.
34. Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, Guerreiro D, Reiss TF. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 556-561.
35. Spector SL, Smith LJ, Glass M et al. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 618-623.
36. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF et al. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. *Clin Ther* 1997; 19: 675-690.
37. Israel E, Rubin P, Kemp JP et al. The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild-to-moderate asthma. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1059-1066.
38. Israel E, Cohn J, Dube L, Drazen JM. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. A randomized controlled trial. Zileuton Clinical Trial Group. *J Am Med Assoc* 1996; 96: 931-936.
39. Reiss TF, Sorkness CA, Stricker W et al. Effects of montelukast (MK-0476); a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997; 52: 45-48.
40. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1235-1240.
41. Suissa S, Dennis R, Ernst P, Sheehy O, Wood-Dauphinee S. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 177-183.
42. Schwartz HJ, Petty T, Dube LM, Swanson LJ, Lancaster JF. A randomized controlled trial comparing zileuton with theophylline in moderate asthma. *Arch Intern Med* 1998; 158: 141-148.
43. Tashkin DP, Kroening RJ, Bresler DE, Simmons M, Coulson AH, Kerschmar H. A controlled trial of real and simulated acupuncture in the management of chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 855-864.
44. Kleijnen J, ter Riet G, Knipschild R. Acupuncture and asthma: a review of controlled trials. *Thorax* 1991; 46: 799-802.
45. Slater CH, Linder SH. A reassessment of the additive scoring of health practices. *Med Care* 1988; 26: 1216-1227.
46. Linde K, Jobst K, Panton J. Acupuncture for the treatment of asthma bronchiale (Cochrane Review). In *The Cochrane Library Issue 2*. Oxford: Update Software, 1998.
47. Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma (Cochrane Review). In *The Cochrane Library Issue 2*. Oxford: Update Software, 1998.
48. Singh V, Wisniewski A, Britton I, Tattersfield A. Effect of yoga breathing exercises (pranayama) on airway reactivity in subjects with asthma [see comments]. *Lancet* 1990; 335: 1381-1383.
49. Rowe BH, Keller JL, Oxman DA. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 301-310.
50. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. The effectiveness of corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of asthma: a meta-analysis of their effect on relapse following acute assessment (Cochrane Review). In *The Cochrane Library Issue 2* Oxford: Update Software, 1998.
51. Carson JL, Strom BL, Schionar R, Duff A, Sim E. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. *Am J Med* 1991; 91: 223-228.
52. Levy ML, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short course

ses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax* 1996; 51: 1087-1092

53. Littenberg B. Aminophylline treatment in severe, acute asthma. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1988; 259: 1678-1684.

54. Wrenn K. Slovis CM. Murphv F. Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. [see comments]. *Ann Intern Med* 1991; 115: 241-247.

55. Murphy DG, McDermott ME Rydman RJ, Sloan EP, Zalenski RJ. Aminophylline in the treatment of acute asthma when beta 2-adrenergics and steroids are provided. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1784-1788.

56. Salmeron S, Brochard L, Mal H et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicenter, double blind, randomized study. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 1466-1470.

57. Cates CJ. Comparison of holding chambers and nebulisers for betaagonists in acute asthma. In *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software.1998.

58. Karpel JP, Aldrich TK, Prezant DJ, Guguchev K, Guitan-Salas A. Pathiparti R. Emergency treatment of acute asthma with albuterol metered-dose inhaler plus holding chamber: how often should treatments be administered? *Chest* 1997; 112: 348 356.

59. Garrett JE, Town GI. Rodwell P Kelly AM. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 165-170.

60. Karpel JP, Schacter EN, Fanta C et al. A comparison of ipratropium and albuterol vs albuterol alone for the treatment of acute asthma. *Chest* 1996; 110: 611-616.

61. Fitzgerald JM, Grunfeld A. Pare PD et al. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. *Chest* 1997; 111:311-315.

62. Hammarquist C, Burr ML. Gotzsche PC. House dust mite control measures for asthma. In *The Cochrane Library Issue 1*. Oxford: Update Software, 1999.

63. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. In *The Cochrane Library Issue 1*. Oxford: Update Software. 1999.

64. Lancaster T, Silagy C. Fullerton D. Tobacco addiction module of the Cochrane Database of Systematic Reviews. In *The Cochrane Library Issue 4*. Oxford: Update Software, 1998.

65. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Smoking cessation: what the health service can do. *Effectiveness Matters* 1998; 3.

66. Gibson PG. Coughlan J, Wilson AJ et al. The effects of limited (information only) patient education programs on the health outcomes of adults with asthma. In *The Cochrane Library Issue 3*. Oxford: Update Software. 1995

67. Gibson PG. Coughlan J. Wilson AJ. Bauman A. Henslev MJ. Walters EH. The effects of self-management education and regular practitioner review in adults with asthma. In *The Cochrane Library Issue 3*. Oxford: Update Software. 1998.
