

112401



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
PROCATEROL EN EL TRATAMIENTO DE LA
HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL INDUCIDA
POR INFECCIÓN DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS ATENDIDOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA:
DRA. CARMEN HERMINIA BERMÚDEZ URRUTIA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**



México, D.F.

2005

0349501



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

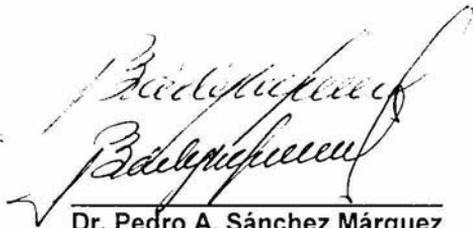
NOMBRE: _____

FECHA: _____

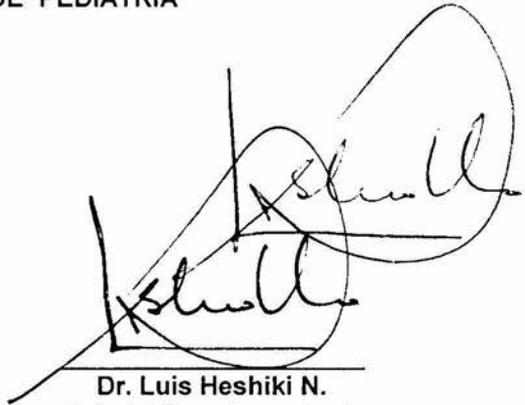
FIRMA: _____

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

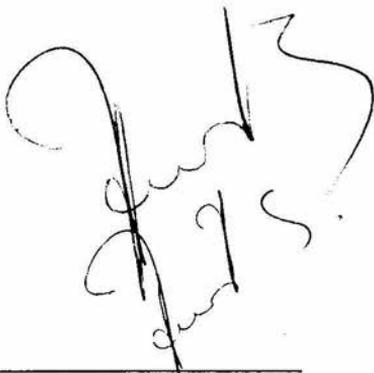
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PROCATEROL EN
EL TRATAMIENTO DE LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL INDUCIDA
POR INFECCIÓN DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA



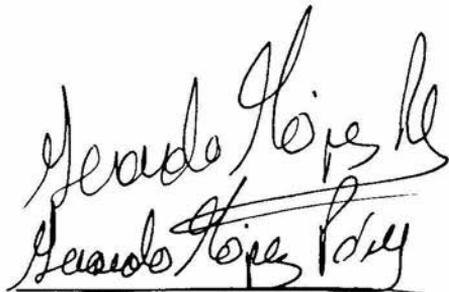
Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
Director de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki N.
Jefe del Departamento de
Pre y Posgrado



Dr. José G. Huerta López
Profesor Titular del Curso de Alergia
e Inmunología Clínica Pediátrica



Dr. Gerardo T. López Pérez
Tutor del trabajo de Investigación



INDICE

	Página.
Resumen.....	1
Introducción.....	3
Justificación.....	5
Objetivo.....	5
Hipótesis.....	5
Clasificación de la Investigación.....	6
Material y Método.....	6
Resultados.....	9
Discusión.....	10
Gráfica 1.....	13
Tablas 1 y 2.....	14
Tablas 3 y 4.....	15
Gráfica 2.....	16
Tablas 5 y 6.....	17
Tablas 7 y 8.....	18
Gráfica 3.....	19
Tablas 9 y 10.....	20
Tablas 11 y 12.....	21
Gráfica 4.....	22
Tablas 13 y 14.....	23
Gráfica 5.....	24

Anexo 1.....	25
Anexo 2.....	27
Bibliografía.....	28

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hiperreactividad Bronquial (HB) es una característica fisiopatológica de inflamación de vía aérea en el asma. Puede desencadenarse ante una variedad de factores broncoconstrictores: farmacológicos, estímulos físicos e infecciones virales. La mayoría de los niños que sufren infecciones de vías aéreas superiores (IVAS), desarrollan signos y síntomas secundarios a inflamación y pueden recuperarse rápidamente.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del procaterol en pacientes pediátricos que desarrollan HB inducida por IVAS.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorio, doble ciego placebo controlado. Se llevó a cabo en el Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría. Se incluyeron pacientes de ambos géneros, entre 6 a 13 años, con antecedentes de IVAS. Para el análisis estadístico se aplicó prueba Chi-Cuadrada y T de Student.

RESULTADOS: Se incluyeron 60 pacientes, 35 masculinos y 25 femeninos, entre edades de 6 a 13 años inclusive, con un promedio de 8.7 años; 30 en el grupo placebo y 30 en el grupo con procaterol. Los resultados obtenidos al comparar medicamento (grupo 1: placebo; grupo 2: procaterol) con cada una de las variables estudiadas (tos, sibilancias, disnea, FEM, Radiografía de tórax inicial y final), no mostraron diferencia significativa entre ambos grupos. Los efectos adversos que se presentaron, fueron iguales en ambos grupos, en cuanto a severidad y frecuencia, considerándose leves.

DISCUSIÓN: En este estudio no se mostró diferencia significativa entre grupo placebo y grupo procaterol, ambos mejoraron su cuadro clínico. Por lo que este medicamento, por vía oral, no fue efectivo para controlar la HB desencadenada por IVAS en esta población. No encontramos efectos adversos importantes, por lo que su seguridad es buena.

Palabras Claves: hiperreactor bronquial, infección de vías aéreas superiores

EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF PROCATEROL TO THE TREATMENT OF AIRWAY HYPERREACTIVITY SECONDARY TO UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN MEXICAN CHILDREN TREAT AT THE NATIONAL INSTITUTE OF PEDIATRICS

ABSTRACT

BACKGROUND: The Bronchial Hyperreactivity (BH) is a physiopatology feature of the airway inflammation in asthma. It appears secondary to several bronchialconstrictor factors: drugs, physical factors and Upper Respiratory Tract Infections (URTI). Children who suffer URTI present signs and symptoms secondary to airway inflammation.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of procaterol in BH secondary to URTI in children.

METHODS: We evaluated patients from the Allergy Service at the National Institute of Pediatrics. We included patients of both gender, between six and thirteen years old with URTI and cough and/or wheezing. To the statistical analysis we applied chi2 test and T Student test.

RESULTS: Sixty patients were evaluated, thirty five males and twenty five females, the range of age was 6 to 13 years old (mean 8.7 years old). When we compared the drugs (placebo and procaterol) with the variables in study: cough, wheezing, dyspnea, peak expiratory flow and radiographics; we didn't find significative difference between both groups. The side effects were mild.

CONCLUSIONS: the BH no improvement with procaterol treatment in this study group. The side effects were mild and the drug is safe.

INTRODUCCIÓN

Los procesos alérgicos tienen un origen multifactorial destacando elementos propios del sujeto como son: los antecedentes atópicos y el estado emocional; así como factores del medio: aeroalergenos, contaminantes, dieta y agentes infecciosos, todos interrelacionados entre sí y ante los cuales cada individuo responde de manera particular con manifestaciones en diferentes órganos y sistemas (1,2). En lo que se refiere al papel que juegan los agentes infecciosos con relación al desarrollo de alergia, se ha descrito que las infecciones respiratorias provocan crisis asmáticas, así como incrementos de la respuesta de la vía aérea en pacientes no asmáticos (3-9). Por otro lado se ha reportado que las infecciones virales del tracto digestivo ocasionadas por rotavirus pueden condicionar incremento de IgE específica a proteínas de la leche de vaca en aquellos niños que durante su cuadro agudo continuaron alimentándose con ese tipo de leche (10).

La mayoría de niños que sufren una infección respiratoria viral desarrollan signos y síntomas secundarios a la inflamación de la vía aérea y se recuperan rápidamente. En otros casos pueden desarrollar bronquitis o neumonía con obstrucción. Otros presentan bronquiolitis con inflamación de la vía aérea superior y obstrucción de la vía aérea inferior (11-14).

Existen estudios controlados que confirman la asociación entre infecciones virales del tracto respiratorio bajo con hiperreactividad de la vía aérea. Así, en 25 a 56% de pacientes que sufrieron bronquiolitis durante su niñez, desarrollaron posteriormente asma, siendo más común cuando existía historia personal o familiar de atopia. Con disminución de PEFr, FEV1/FVC, FEV1, FEF en la espirometría e incremento de la resistencia de la vía aérea persistiendo, en algunos casos, dichas anomalías hasta por 10 años después de la resolución clínica de la infección (6).

Los agentes virales encontrados en asociación a sibilancias en niños pequeños son VSR, Parainfluenza, influenza B, adenovirus y coronavirus, el primero de ellos es el más frecuente en esta edad. Mientras que influenza A se ha encontrado en niños mayores y adolescentes, y el rinovirus prácticamente en todos los grupos etarios (15).

Por otro lado, es importante la relación entre la persistencia del asma y una alta prevalencia de adenovirus, sugiriéndose como un factor causal o desencadenante (16).

Las estaciones del año juegan un papel importante en la distribución de los agentes virales causantes de infección respiratoria, así el VSR es más frecuente en los meses de invierno, con un pico máximo en enero y marzo. El virus parainfluenza 1 es común entre octubre y diciembre y el parainfluenza tipo 3 se presenta todo el año, aunque su mayor prevalencia es en invierno (17).

El VSR se ha reportado como factor de riesgo para el desarrollo de asma e hiperreactividad de la vía aérea, observándose la presencia de asma con una asociación del 15% en los niños con bronquiolitis y 7% en los niños con neumonía y una incidencia de hiperreactividad de la vía aérea de 62 y 45%

respectivamente (5). Los mecanismos que se han propuesto para que las infecciones virales finalmente desencadenen hiperreactividad de la vía aérea y también desarrollo de alergia son: a) Producción de anticuerpos IgE específica al virus, b) Efecto viral sobre la respuesta de la inmunidad celular dentro de los que se incluye: inversión de la relación CD4/CD8 e inhibición potencial de la adhesión de leucocitos y presentación de antígenos, c) aumento de la función de células inflamatorias entre ellas: células cebadas, basófilos, macrófagos alveolares, neutrófilos y eosinófilos, d) Aumento de los factores involucrados en el desarrollo de una respuesta alérgica tardía, e) Alteración en la función del Sistema Nervioso Autónomo y f) Daños en el epitelio de la vía aérea.

El empleo de los β_2 adrenérgicos, en especial el procaterol, en los pacientes con hiperreactividad de la vía aérea se justifica, además de su efecto broncodilatador, por otros mecanismos de acción, los cuales han sido demostrados en una serie de estudios (18-28) ver cuadro 1.

Mecanismos de acción de β_2 adrenérgicos	
1.	Disminución de la función efectora y vida media del eosinófilo
2.	Reducción de liberación de histamina
3.	Estimulación de la adenilato-ciclasa
4.	Incremento de TXA2 e inhibición de LTC4.
5.	Bloqueo de la Sustancia P
6.	Broncodilatación
7.	Disminución de mediadores químicos inflamatorios y el edema microvascular

Cuadro 1. TXA2: tromboxano A2, LTC4: leucotrieno C4.

El procaterol fue sintetizado originalmente por Yoshizaki y col. De la compañía Otsuka de Japón, con mayor efectividad broncodilatadora que isoprenalina y salbutamol y además alta selectividad β_2 .

En aerosol tiene un efecto pico de 60 a 90 minutos y duración de 6 a 10 horas (29). Por vía oral, el procaterol, se absorbe rápidamente después de la administración oral, la Cmax es de 358 pg/ml con un tmax de 1.6 hr. Su vida media de 4.2 hr, se metaboliza y se elimina principalmente en hígado (30).

Se han realizado ensayos clínicos en donde se demuestra la eficacia del procaterol administrado oralmente a niños de 6 a 13 años. Uno de ellos lo comparan contra placebo y contra clenbuterol, después de una administración de 1.5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Observándose mejoría significativa en los valores de FEV1 y FEF25-75 (31).

La dosis establecida de 1.5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ha sido determinada en varios estudios, entre ellos, uno con niños de 6 a 12 años en donde se comparó con dosis de 0.5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Se presentó como efecto secundario mayor temblor, no obstante se argumenta que el riesgo-beneficio en pacientes con asma justifica emplear esta dosis (32-33).

En un estudio multicéntrico de 223 niños, la dosis de 0.05 mg fue administrada dos veces al día por 2 semanas seguido por 0.10 mg dos veces al día, durante 10 semanas, observándose un pico de 1.5 a 3 horas y una vida media de 5 horas (34).

Las indicaciones recomendadas actualmente para el procaterol son: broncoespasmo agudo, asma y profilaxis de broncoespasmo. Al igual que otro β_2 de acción prolongada, el procaterol es usado en asma inducida por ejercicio (35).

Se han reportado los siguientes efectos adversos con el procaterol cuando se ha administrado por vía oral: Sistema Nervioso Central: temblor, nerviosismo y cefalea. Sistema Cardiovascular: taquicardia, palpitaciones y ocasionalmente arritmias ventriculares.

JUSTIFICACIÓN.

Las infecciones de vías aéreas superiores agudas en la edad pediátrica son una de las primeras causas de morbimortalidad en nuestro país que pueden condicionar el desarrollo de un estado de hiperreactividad de las vías aéreas manifestadas por tos y/o sibilancias e incluso presentar disnea, que puede ser transitoria y perpetuarse por varias semanas. Es causa de consulta al médico de primer contacto, quien tradicionalmente prescribe antibióticos y otros medicamentos sintomáticos sin tomar en cuenta el fenómeno fisiopatológico de hiperreactividad bronquial. Por lo que en estos sujetos el uso de antagonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada administrada en forma oral espaciada, puede acortar el tiempo de presentación de estas manifestaciones clínicas.

OBJETIVO.

Evaluar la eficacia clínica del Procaterol usado en pacientes que desarrollan hiperreactividad bronquial inducida por infección de las vías aéreas superiores comparada con placebo.

HIPÓTESIS.

Hipótesis de Efectividad.

Hipótesis de Nulidad.

Ho. El efecto broncodilatador del Procaterol es igual que el del Placebo para el tratamiento de la hiperreactividad bronquial inducida por infección aguda de las vías aéreas superiores en pacientes pediátricos.

Hipótesis Alterna.

Hi. El Procaterol es mejor que el Placebo para el tratamiento de la hiperreactividad bronquial inducida por infección aguda de las vías aéreas superiores en pacientes pediátricos.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorio, doble ciego placebo controlado.

MATERIAL Y MÉTODO.

Criterios de Inclusión.

1. Pacientes de ambos géneros.
2. Edad de 6-13 años
3. Antecedentes de infección de vías aéreas superiores remitida no hace más de tres semanas.
4. Cuadro clínico de tos y/o sibilancias.
5. Firma de carta de aceptación y consentimiento por el padre o tutor.

Criterios de Exclusión

1. Diagnóstico previo de Asma (IgE elevada y pruebas cutáneas positivas).
2. Rinosinusitis crónica.
3. Uso concomitante de otros broncodilatadores y/o esteroides.
4. Pacientes con otra patología pulmonar crónica agregada a hiperreactividad.
5. Paciente con cardiopatía u otras enfermedades graves.

Criterios de Eliminación.

1. Pacientes que no cumplan con un 80% de ingesta del medicamento.
2. Pacientes que sufran agravamiento en sus condiciones clínicas o disnea que ameritaran el recibir otros tratamientos.
3. Pacientes que falten a una visita de seguimiento.
4. Desarrollo de algún evento adverso del medicamento.

Material y Método.

Se consideró como hiperreactor bronquial susceptible de ser incluido, a aquel paciente que acudió al servicio de alergia presentando tos, disnea y/o sibilancias y que tuviese IgE normal y pruebas cutáneas negativas. La infección de vías aéreas superiores fue documentada por clínica.

El Procaterol fue proporcionado por Laboratorios Grossman S.A. en forma farmacéutica de solución oral con 5 µg/ml en frascos de 210 ml, cada paciente

recibió 6 frascos. El Placebo se proporcionó en idéntica presentación y cantidad.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron colocados al azar en números iguales en uno de dos grupos de tratamiento:

- A. Procaterol 1 ml por 5 Kg de peso cada 12 horas una hora después de los alimentos por 3 semanas.
- B. Placebo 1 ml por cada 5 Kg de peso cada 12 horas una hora después de los alimentos por 3 semanas.

El esquema de aleatorización fué realizado y guardado por la Dirección de Investigación Clínica de Laboratorios Grossman S.A.

El código individual para cada paciente se proporcionó al investigador principal, en sobres cerrados para que estuviesen disponibles en caso de que se presentara alguna reacción adversa severa.

Los pacientes no recibieron ningún medicamento además del procaterol o placebo durante las 3 semanas que duró el estudio.

Los pacientes fueron seleccionados a través de una evaluación clínica y un cuestionario de ingreso para obtener la información de los datos generales del paciente, inicio de su padecimiento y presencia y gravedad de los síntomas: tos, sibilancias y disnea. Se realizó una espirometría obteniendo el flujo espiratorio máximo (FEM) y una radiografía de tórax.

A través de un diario se recopiló diariamente la información de la presencia e intensidad de los síntomas, así como mediciones matutinas y vespertinas de FEM con flujómetro.

Los dos grupos de pacientes fueron citados cada semana (fin de la semana 1, 2 y 3) para evaluar la respuesta al tratamiento, a través de las hojas de diario de síntomas y mediciones matutinas y vespertinas de FEM; así como por la exploración física y la espirometría al momento de la visita. También se interrogó sobre la posible presentación de algún efecto adverso por el uso del tratamiento.

UBICACIÓN DEL ESTUDIO.

El estudio se realizó en la consulta externa del Servicio de Alergia Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

VARIABLES DEL ESTUDIO.

Variables de interés primario.

1. Cuantificación objetiva de los síntomas: tos y disnea, a través de una escala mostrada en la hoja de recolección de datos.
2. Cambios en dichas variables ante las dos modalidades de tratamiento.
3. Cambios en las mediciones matutinas y vespertinas del FEM, al inicio y después de iniciadas las dos modalidades de tratamiento.

4. Comparación de dichas variables entre el grupo con medicamento y con placebo.

Variables sustitutas de interés primario.

1. Número de recaídas, que no ameritaran abandono del tratamiento durante el estudio.
2. Existencia de cualquier evento inesperado o adverso ante la medicación.
3. Comparación en los números de recaídas entre las dos modalidades de tratamiento.

Variables auxiliares.

1. Edad, sexo.
2. Antecedentes heredofamiliares de atopia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Tamaño de la muestra.

El tamaño de muestra se basó en que la respuesta de los pacientes al procaterol evaluada por medio del flujo respiratorio máximo fuera de un 29% o mayor en comparación al placebo, con un valor alfa de 0.05, y un valor beta de 0.10, el número de pacientes evaluables requerido por grupo es de 30.

La homogeneidad al ingreso a los grupos de tratamiento fué evaluada estadísticamente para los resultados basales del Peak-flow (variable de pronóstico) fueron evaluados con la prueba de T de Student.

El análisis estadístico fue realizado por personal capacitado del laboratorio ya mencionado.

Todos los resultados fueron resumidos en tablas. El nivel de significancia fué establecido en un 5% (valor alfa) y con un poder del 90% (valor beta) para valores de p de 2 colas.

Las variables continuas se resumieron en términos de promedio y desviación estándar. Los resultados de Peak-flow fueron evaluados con la prueba de T de Students, y la comparación entre ambas poblaciones con prueba exacta de Fisher y X cuadrada.

ÉTICA.

Consideraciones éticas.

Se consideró una investigación de riesgo mínimo, ya que el procaterol es un medicamento que ha sido utilizado en niños en diverso estudios clínicos (citados en la bibliografía), con buenos resultados y con un buen margen de seguridad y mínimos efectos secundarios. Además el paciente se encontró durante todo el estudio bajo supervisión por los investigadores participantes.

DEFINICIONES OPERACIONALES

HIPERREACTOR BROQUIAL

Es un término que describe la habilidad de la vía aérea de estrecharse después de la exposición a un agente constrictor; se manifiesta clínicamente con: tos, sibilancias y disnea, principalmente.

FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO (FEM)

Es una maniobra espiratoria forzada, que mide rapidez con que se exhala el aire inhalado posterior a una inhalación forzada. Se realiza la medición en la mañana, antes de aplicación del broncodilatador y, en la noche, 5 a 10 minutos, después de éste.

VARIABILIDAD

Es la diferencia entre el valor de FEM mayor y FEM menor, dividido entre FEM mayor o el promedio entre ellos.

RESULTADOS

Se incluyeron a 60 pacientes de ambos sexos, 35 masculinos y 25 femeninos, entre las edades de 6 a 13 años, con una edad media de 8.7 años. La distribución de los pacientes comparando sexo con medicamento (placebo y procaterol) fue: 17 niños y 13 niñas, en el grupo placebo; 18 niños y 12 niñas, en el grupo de procaterol, sin diferencia entre ambos, $p=0.79$ (gráfica 1).

Los resultados obtenidos al comparar medicamento (placebo, grupo 1 y procaterol, grupo 2) con cada una de las variables analizadas fueron:

- A) Tos basal, no encontramos diferencia significativa, en cuanto a gravedad, en ambos grupos, con $p=0.98$. La gravedad de la misma no fue significativa en la primera, segunda y tercera semana, con $p=0.58$, $p=0.10$, $p=0.21$, respectivamente. Con respecto a la duración, no encontramos diferencia significativa al final de la primera, segunda y tercera semana, con $p=0.51$, $p=0.13$, $p=0.26$, respectivamente (tablas 1, 2, 3 y 4; gráfica 2)
- B) Sibilancia basal, la gravedad de ésta no fue significativa, con $p=0.34$. No encontramos diferencia significativa en cuanto a gravedad de las sibilancias al final de la semana, encontrando en la primera semana $p=0.57$; segunda, $p=0.47$ y, tercera, 0.26. Así mismo, la duración no fue significativa, en la primera semana, $p=0.27$; segunda semana, $p=0.55$; tercer semana, $p=0.5$ (tablas 5, 6, 7 y 8; gráfica 3).
- C) Disnea basal, no encontramos diferencia en cuanto a gravedad, con $p=0.07$. La gravedad al final de cada semana no fue significativa, con $p=0.17$, primera semana; $p=0.34$, segunda semana; $p=0.21$, tercera semana. La duración de la disnea no fue significativa al final de cada semana, con $p=0.44$, en primer semana; $p=0.27$, segunda semana; $p=0.25$, tercer semana (tablas 9, 10, 11 y 12; gráfica 4).

- D) Medición del Flujo Máximo (FEM), se obtuvo la variabilidad de cada paciente por semana, se analizó $FEM > 20\%$ en ambos grupos, encontrando que ésta no fue significativa, con $p=0.12$, en primera semana; $p=0.19$, segunda semana y, $p=0.56$, en tercera semana.
- E) Se realizó una comparación de los hallazgos radiológicos al inicio y final de la administración del medicamento, reportándola como normal o anormal (sobredistensión, alteraciones a nivel de hilios y trama vascular, abombamiento de arteria pulmonar y arco aórtico). En ambos grupos analizados, no encontramos diferencia significativa, obteniendo en las radiografías de tórax de inicio: $p=0.76$; en las radiografías de tórax al final del tratamiento: $p=0.38$ (tablas 13 y 14; gráfica 5).
- F) Los efectos adversos encontrados en los pacientes a quienes se les administró placebo o procaterol fueron: temblor fino, cefalea, visión borrosa, prurito, taquicardia, angustia y dolor torácico; presentándose 7 reacciones adversas en 5 pacientes del grupo placebo, donde 2 pacientes tuvieron cada uno dos tipos de reacciones simultáneas. El grupo de procaterol presentó un total de 6 reacciones vistas en 5 pacientes, donde un paciente presentó dos reacciones concomitantes.

DISCUSIÓN

La Hiperreactividad Bronquial (HB) es un término que describe habilidad de la vía aérea de estrecharse después de la exposición a un agente constrictor (36). Es conocido que la HB puede presentarse ante una variedad de elementos broncoconstrictores: farmacológicos (histamina, acetilcolina, metacolina, cisteinil leucotrienos, prostaglandinas D2 y F2) (37-40), estímulos físicos (ejercicio, frío, aire seco, aerosoles hipo e hipertónicos) (41-43) e infecciones virales (44). La HB se puede manifestar clínicamente con tos, sibilancias y disnea. Los niños tienen una alta prevalencia de HB asintomática (45,46), por lo que se considera importante detectarla tempranamente. La HB es una característica fisiopatológica de inflamación de vía aérea en el asma, por lo que podría ayudar a identificar oportunamente a los niños con mayor riesgo de desencadenarla (36). En animales de experimentación se ha demostrado presencia de células inflamatorias en la vía aérea, con manifestaciones de HB. Esta asociación también existe en los humanos después de inhalar ozono y alérgenos (47-51). Algunos mecanismos propuestos son: engrosamiento de la pared de la vía aérea, pérdida del epitelio bronquial, edema de la vía aérea, alteración del control presináptico de liberación de acetilcolina, activación local del reflejo axonal y alteración de la función del músculo liso de la vía aérea (36). Todos los medicamentos que son útiles en el tratamiento de los pacientes asmáticos han demostrado mejorar la HB. Estos medicamentos han sido separados en cuatro grupos: antagonistas específicos de receptor (antihistamínicos, anticolinérgicos), antagonistas funcionales ($\beta 2$ agonistas), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides (36).

Los medicamentos β_2 agonistas mejoran la HB por las siguientes acciones farmacológicas: 1. broncodilatación, 2. inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios, 3. estimulación del aclaramiento mucociliar (52).

Los medicamentos β_2 agonistas pueden ser administrados por dos vías: inhalada y oral. La primera ofrece las siguientes ventajas: inicio de acción rápida, menor dosis comparadas con la dosis oral, menores efectos adversos y depósito en el órgano blanco. La vía oral es de fácil, simple y con intervalo corto de administración, tiene una reproducibilidad exacta y control de las dosis, resulta muy útil y práctica en los pacientes, especialmente en la edad pediátrica, ya que no requiere de entrenamiento previo y se asegura que la dosis administrada es la correcta; tiene la desventaja de presentar más efectos adversos (52).

El Procaterol es un β_2 agonista de tercera generación (53) que ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de la HB, tanto por vía oral como inhalada. Del Negro y cols, en la HB no específica, analizaron su efecto broncodilatador en sujetos atópicos, administraron el medicamento por vía oral a dosis única vs tres veces al día; encontraron que no hubo diferencia y que el procaterol es un potente broncodilatador y mejora la HB (54). Kishida y cols, evaluaron los cambios de la HB en pacientes pediátricos asmáticos después de la inhalación de procaterol por 5 meses; encontraron que estos pacientes con uso regular de procaterol presentaban una disminución de la HB (55). Takishima y cols demostraron que el pretratamiento con procaterol por vía oral en una sola dosis, era efectivo para el tratamiento de la HB (56).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron diferentes a los descritos, ya que no existió diferencia significativa en la eficacia clínica entre el grupo placebo y grupo con procaterol. En la inclusión de los pacientes no se encontró diferencia en cuanto a la edad y sexo.

Así mismo, no hubo diferencia en cuanto a la zona de procedencia, considerando que el medio pudiera influir en los resultados; la mayoría de los pacientes pertenecían a la zona sur del Distrito Federal.

El tiempo de inicio del padecimiento no influyó en los resultados, ya que la respuesta fue igual en los pacientes cuyo padecimiento inició antes de los 10 días (35 pacientes: 20 con placebo, 15 con procaterol) que en aquellos que iniciaron después de los 10 días (25 pacientes: 10 con placebo, 15 con procaterol).

La adhesión al tratamiento se comprobó con la asistencia a las citas, llenado correcto de diarios y el registro del medicamento.

La dosis recomendada en una serie de estudios fue entre $0.5\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{día}$ a $1.5\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{día}$ (30,57); por lo que la dosis que nosotros administramos a nuestros pacientes ($1\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{dosis}$, bid) no pudo influir en la no eficacia clínica obtenida. Sin embargo, Morooka y cols investigaron el efecto del procaterol, comparando la vía inhalada y oral, en la prevención del broncoespasmo inducido por ejercicio en niños asmáticos; encontraron que la vía inhalada era más efectiva que la vía oral en mejorar la capacidad pulmonar y corregir el broncoespasmo (58). Por lo que nuestro estudio permite la posibilidad de realizar la comparación del medicamento por vía oral e inhalada en una población similar a la estudiada.

La variabilidad, que se define como la diferencia entre FEM mayor y FEM menor dividido entre FEM mayor o el promedio de ellos, fue igual en ambos grupos.

En las radiografías iniciales y finales no hubo diferencias entre los reportes normales y anormales, considerando que los hallazgos anormales fueron: presencia de sobredistensión, anomalías en hilios y trama vascular, abombamiento de arteria pulmonar y arco aórtico.

Los efectos adversos reportados por los pacientes fueron iguales en ambos grupos, con presencia de éstos en forma leve y transitoria, que no ameritó el empleo de algún medicamento para contrarrestar o mejorar el efecto indeseado; con estos datos demostramos que el procaterol es un medicamento de administración segura por vía oral, con pocos efectos adversos y buena tolerancia.

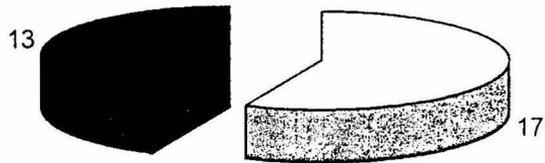
La infección de vías aéreas superiores puede ocasionar HB transitoria, con una duración hasta de 8 semanas, considerando que los agentes etiológicos principales son virus, la identificación de éstos es poco frecuente en la práctica cotidiana. No obstante, en nuestro medio, se han identificado: VSR, Parainfluenza B, adenovirus y coronavirus (59). La persistencia de los síntomas de HB hace necesario, en ocasiones, la aplicación de tratamiento sintomático, por lo que se justificó en este estudio la administración de procaterol. En los resultados se encontró una mejoría de los síntomas investigados (tos, sibilancias y disnea), tanto en el grupo placebo como en el grupo con procaterol; con lo que se demuestra que el proceso es autolimitado y que no es mejor el procaterol vía oral que el placebo en la HB de pacientes con infección de vías aéreas superiores. Hay otros medicamentos que se han demostrado ser útiles en la HB, por lo que consideramos interesante realizar una evaluación del procaterol con estos medicamentos y valorar su utilidad clínica.

CONCLUSIÓN

Concluimos que el procaterol administrado por vía oral no fue efectivo para controlar la HB desencadenada por infección de vías aéreas superiores en este grupo estudiado, pese a la adecuada administración del medicamento y monitorización del paciente, así mismo no encontramos efectos adversos importantes, por lo que su seguridad es buena y su empleo en otras indicaciones, puede ser considerada. Los resultados obtenidos pueden servir de base para la realización de investigaciones futuras, donde se realice una comparación del medicamento.

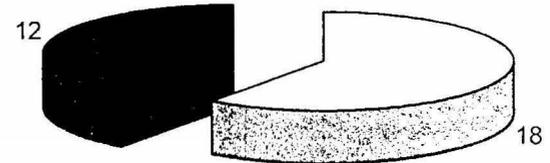
GRÁFICO 1

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR SEXO
COMPARADO CON PLACEBO



□ NIÑOS ■ NIÑAS

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR SEXO
COMPARADO CON PROCATEROL



□ NIÑOS ■ NIÑAS

LA DISTRIBUCIÓN POR SEXO SIN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE
GRUPO PLACEBO Y PROCATEROL: $p=0.79$

TABLA 1

Tos Basal					
Medic.	0	1	2	3	Total
0	0	14	12	4	30
1	1	6	14	9	30
Total	1	20	26	13	60

p=0.98

Tos:

0: ausente

1: leve

2: moderado

3: grave

Medic: Medicamento

0: placebo

1: procaterol

TABLA 2

Tos Global Semana 1					
Medic.	0	1	2	3	Total
0	6	16	6	2	30
1	5	12	9	4	30
Total	11	28	15	6	60

p=0.58

TABLA 3

Tos Global Semana 2

Medic.	0	1	2	9	Total
0	14	7	3	6	30
1	12	15	1	2	30
Total	26	22	4	8	60

$p=0.10$

TABLA 4

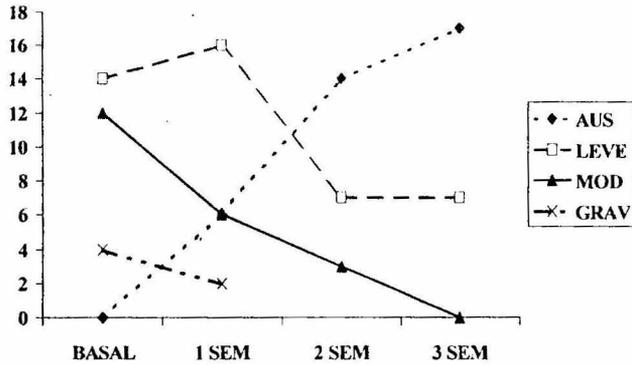
Tos Global Semana 3

Medic.	0	1	2	9	Total
0	17	7	0	6	30
1	15	12	1	2	30
Total	32	19	1	8	60

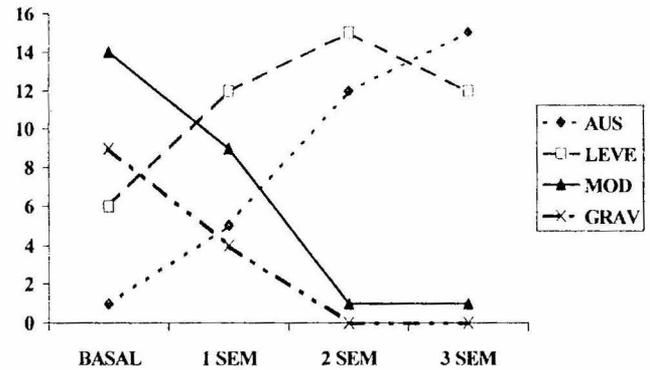
$p=0.21$

GRÁFICA 2

COMPORTAMIENTO DE TOS CON PLACEBO



COMPORTAMIENTO DE TOS CON PROCATEROL



TOS SIN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA EN SU EVOLUCIÓN ENTRE PLACEBO Y PROCATEROL

BASAL: p=0.98
 PRIMERA SEMANA: p=0.58
 SEGUNDA SEMANA: p=0.10
 TERCERA SEMANA: p=0.21

TABLA 5

Sibilancias Basales					
Medic.	0	1	2	3	Total
0	22	8	0	0	30
1	21	6	1	2	30
Total	43	14	1	2	60

p=0.34

Sibilancias:

0: ausente

1: leve

2: moderado

3: grave

TABLA 6

Sibilancias Globales semana 1					
Medic.	0	1	2	3	Total
0	23	6	1	0	30
1	23	6	0	1	30
Total	46	12	1	1	60

p=0.57

TABLA 7

Sibilancias Globales semana 2

Medic.	0	1	9	Total
0	23	2	5	30
1	26	2	2	30
Total	49	4	7	60

p=0.47

TABLA 8

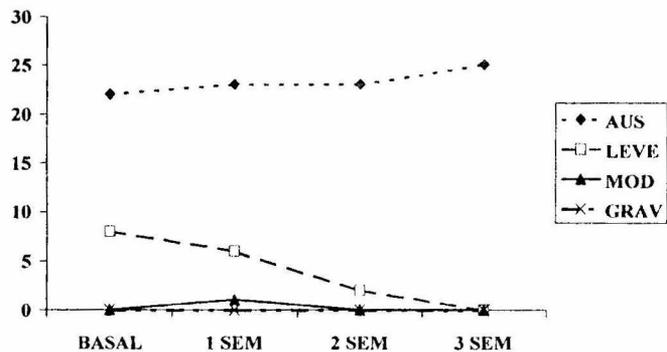
Sibilancias Globales semana 3

Medic.	0	1	9	Total
0	25	0	5	30
1	26	2	2	30
Total	51	2	7	60

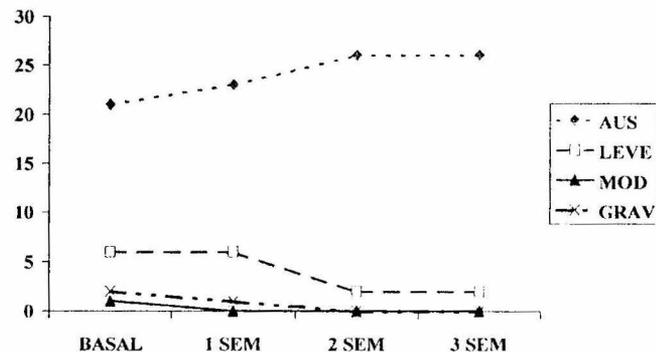
p=0.19

GRÁFICA 3

COMPORTAMIENTO DE SIBILANCIAS CON PLACEBO



COMPORTAMIENTO DE SIBILANCIAS CON PROCATEROL



SIBILANCIAS SIN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA EN SU EVOLUCIÓN ENTRE PLACEBO Y PROCATEROL:

BASAL: $p=0.34$
PRIMERA SEMANA: $p=0.57$
SEGUNDA SEMANA: $p=0.47$
TERCERA SEMANA: $p=0.26$

TABLA 9

Disnea Basal

Medic.	0	1	2	Total
0	22	7	1	30
1	18	5	7	30
Total	40	12	8	60

$p=0.07$

Disnea:

0: ausente

1: leve

2: moderado

TABLA 10

Disnea Global semana 1

Medic.	0	1	2	Total
0	24	6	0	30
1	20	7	3	30
Total	44	13	3	60

$p=0.17$

TABLA 11

Disnea Global semana 2

Medic.	0	1	2	9	Total
0	22	3	0	5	30
1	21	6	1	2	30
Total	43	9	1	7	60

p=0.34

TABLA 12

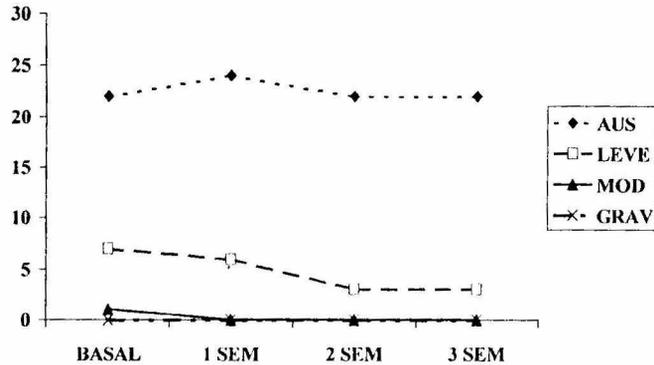
Disnea Global semana 3

Medic.	0	1	2	9	Total
0	22	3	0	5	30
1	21	4	3	2	30
Total	43	7	3	7	60

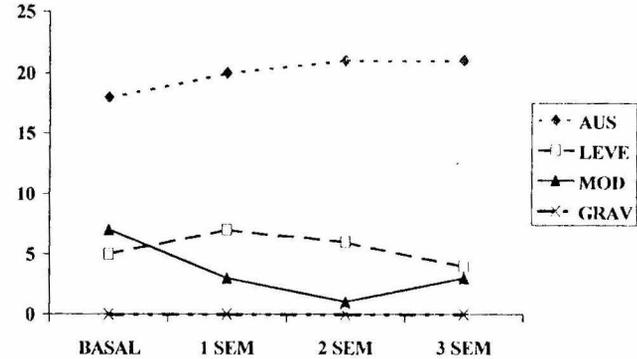
p=0.21

GRÁFICA 4

COMPORTAMIENTO DE DISNEA CON PLACEBO



COMPORTAMIENTO DE DISNEA CON PROCATEROL



DISNEA SIN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA EN SU EVOLUCIÓN ENTRE PLACEBO Y PROCATEROL

BASAL: p=0.07
PRIMERA SEMANA: p=0.44
SEGUNDA SEMANA: p=0.27
TERCERA SEMANA: p=0.25

TABLA 13

Radiografía de tórax inicial

Medic	1	2	9	Total
0	1	26	3	30
1	2	26	2	30
Total	3	52	5	60

p=0.76

Radiografía:

1: normal

2: anormal

9: no se tomó

TABLA 14

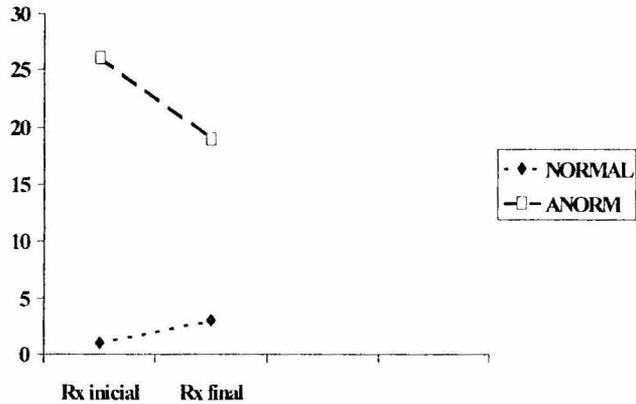
Radiografía de tórax final

Medic	1	2	9	Total
0	3	19	8	30
1	5	21	4	30
Total	8	40	12	60

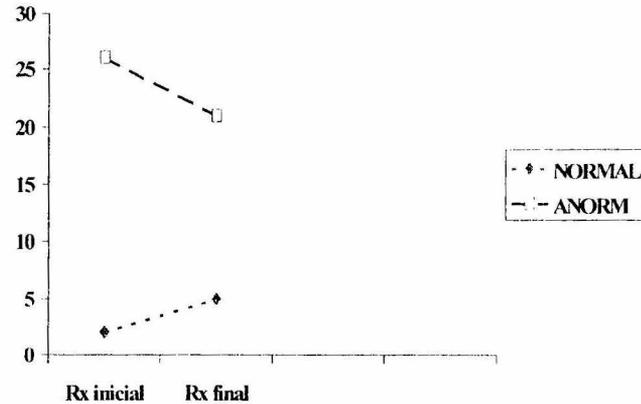
p=0.38

GRÁFICA 5

COMPORTAMIENTO DE RADIOGRAFÍA DE TÓRAX
CON PLACEBO



COMPORTAMIENTO DE RADIOGRAFÍA DE TÓRAX
CON PROCATEROL



RADIOGRAFÍA SIN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA EN SU EVOLUCIÓN ENTRE PLACEBO Y PROCATEROL
RADIOGRAFÍA INICIAL: $p=0.76$
RADIOGRAFÍA FINAL: $p=0.38$

ANEXO 1
FORMA DE ACEPTACIÓN Y CONSENTIMIENTO.
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL PROCATEROL EN EL TRATAMIENTO DE
LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL INDUCIDA POR INFECCIÓN DE VÍAS
AÉREAS SUPERIORES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

1 Mi hijo, _____, ha sido invitado como voluntario(a) para ingresar a un estudio clínico con un medicamento por vía oral que no se encuentra aprobado para su venta en el mercado mexicano para el tratamiento de la hiperreactividad de las vías aéreas. El propósito de mi participación en este estudio es obtener información sobre la eficacia de este medicamento en la hiperreactividad de las vías aéreas.

2 He sido informado(a) de que las infecciones de vías aéreas superiores agudas en la edad pediátrica son una de las primeras causas de morbimortalidad en nuestro país, y que en ocasiones puede condicionar el desarrollo de un estado de hiperreactividad de las vías aéreas manifestada por tos y/o sibilancias e incluso presentarse dificultad para respirar, que puede ser transitoria y durar varias semanas.

3 He sido informado(a) que existen otros tratamientos que se usan para el tratamiento de la hiperreactividad como los broncodilatadores, los cuales están aprobados para su uso por la SSA.

4 Este estudio será llevado a cabo en el Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

5 He sido informado(a) que no todos los pacientes que sean admitidos al estudio recibirán el mismo medicamento, ya que unos recibirán Procaterol y otros una sustancia sin actividad (placebo).

6 El tratamiento será administrado dos veces al día durante 3 semanas

7 Durante la participación de mi hijo(a) en el estudio se le realizará una historia clínica y un examen físico completo, y se le realizarán los siguientes estudios de acuerdo al esquema establecido durante el protocolo: flujometría y llenado de hoja de diario de síntomas.

8 Ya que puede ocurrir una complicación, directa o indirectamente relacionada con su problema, y si mi médico considera que por mi bienestar deba suspender el tratamiento en evaluación seré informado de ello y sacado del estudio.

9 He sido informado de que existen los siguientes riesgos y molestias: se han reportado los siguientes efectos adversos con el Procaterol cuando se ha administrado por vía oral:

Sistema Nervioso Central: temblor, Nerviosismo y cefalea

Sistema Cardiovascular: taquicardia, palpitaciones y ocasionalmente
Arritmias ventriculares.

10 Sólo utilizaré el medicamento prescrito por mi médico y/o el investigador clínico. Un registro cuidadoso del uso deberá ser llevado.

11 Entiendo que si el procatenol es efectivo, me puedo beneficiar directamente de dicho tratamiento. Entiendo que un posible beneficio derivado será también en beneficio de la humanidad en general.

12 Si cualquier información nueva que esté disponible sobre estos medicamentos y que pueda alterar mi deseo de participar en el estudio clínico, ésta me será dada rápidamente.

13 Entiendo que los expedientes médicos usados para documentar mi tratamiento serán mantenidos en confidencialidad, pero que la información necesaria para el análisis estadístico en la interpretación del estudio clínico en todos los pacientes que están involucrados podrá ser revisada por las autoridades regulatorias. Entiendo que estas autoridades pueden inspeccionar estos expedientes pero mi identidad no será descubierta a las autoridades, excepto en circunstancias extraordinarias, y que seré informado si se dan estas circunstancias.

14 Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta a mis médicos y a sus representantes acerca de mi participación en el programa.

15 Entiendo que puedo abandonar el estudio clínico en cualquier momento sin perjuicio de otras oportunidades de tratamiento en la institución en la cual se está llevando el estudio clínico o por mi médico.

16 También entiendo que el estudio clínico puede ser suspendido en cualquier momento y que si esto sucede esta suspensión es en interés de mi bienestar, o en el interés del bienestar del estudio clínico como un todo.

17 En el caso de que yo sea dañado de cualquier forma como resultado de mi participación en el programa, o si tengo cualquier pregunta o problema referente a mi participación continua en el programa, entiendo que deberé contactar inmediatamente a mi médico del estudio.

18 Entiendo que mi participación inicial y continua en el estudio clínico es voluntaria, y que mi rechazo a participar no involucrará una pena o pérdida de beneficios a los cuales yo tengo derecho.

Nombre del investigador Firma

Nombre del paciente Firma

Nombre del testigo Firma

Nombre del testigo Firma

ANEXO 2
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE:

FECHA DE INGRESO:

NÚMERO DE CASO:

INICIO DEL PADECIMIENTO:

Síntomas	Día 1	Día 2	Día 3	Días 4	Día 5	Día 6	Día 7
Fecha							
Tos							
Silbido de Pecho							
Dificultad para respirar							
Peak-flow Matutino							
Hora							
Peak-flow Vespertino							
Hora							

Este calendario será llenado con números que corresponden a la gravedad de cada síntoma de la siguiente manera:

- 0: nada
- 1: poquito
- 2: regular
- 3: mucho

BIBLIOGRAFÍA

1. López G, García R, Pedroza A, Huerta L. Infecciones Virales y Asma. Mecanismos Fisiopatológicos. *Alergia Inmunol Pediatr* 1995;4:84-87.
2. Weiss ST. Environmental risk factors in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998 ;28 Suppl 5:29-34.
3. Busse WW. The Role of Respiratory Infections in Airway Hyperresponsiveness and Asthma. *Am J Respir Care Med* 1994; 150:S77-9.
4. Planter R, Smith T. Respiratory Infections, Wheezing and Asthma. *Respir Infect* 1993;13:141-157.
5. Korppi M, Kuikka L, Reijonen T. Bronchial Asthma and Hyperreactivity after early childhood Bronchiolitis or Pneumonia. *Arch Pediatr Adolesc med* 1994;148:1079-1084.
6. Cypcar D, Busse WW. Role of Viral Infections in Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1993;13:745-746.
7. Duff AI, Pomeranza E, Gelbe L. Risk Factors for acute wheezing in infants and virusses, pasive smoke and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993;92:535-540.
8. Witten MI, Mc Kee J, Ciark L. Fractal and Morphometric analysis of lung structures after canine adenovirus. Induce bronchiolitis in beagle puppies. *Pediatr Pulm* 1993;16:62-68.
9. Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med* 2000;21:289-300.
10. Lopez PG, García CR, Andraca R, Huerta L. Infección por rotaviurs como factor desencadenante de alergia a las proteínas de leche de vaca. *Alerg Inmunol Pediatr* 1995;4:102-106.
11. Macek V, Sorlij, Koprivas, Marin J. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. *Am J Respir Crit Med* 1994;150:7-10.
12. Busse WW. The relationship Between viral infections and onset of allergy disease and asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19:1-9.
13. Peebles RS, Hartert TV. Respiratory viruses and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:10-4.
14. Von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J* 1999;14:4-11.
15. Samtj, Cushing A, Lambert W. comparability of parent reports of respiratory illnesses with clinical diagnoses in infants, *Am Rev Respir Dis* 1993;148:441-446.
16. Hoggj. Adenoviral infection and chilhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:2-3.
17. Taussing L. He Tucson Children`s Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1989;129:1219-1231.

18. Okubo Y, Hossain M, Horie S, Momose T. Inhibitory effects of Theophylline and procaterol on eosinophil function. *Int Med* 1996;36:276-282.
19. Rubio N, Lizaso M, Mateo J, Elorza FL. Changes in histamine liberation induced by house dust mites. *Am Rev Respir Dis* 1986;138:1504-1509.
20. Schawarze J, Cieslewicz G, Hamelmann E, Joetham A, Shultz LD, Lamers MC, Gelfand EW. IL-5 and eosinophils are essential for the development of airway hyperresponsiveness following acute respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 1999;162:2997-3004.
21. Corrias A, Corona GB, Pelosi U, Cozzofinolo. Procaterol in the prevention of recurrent asthmatic bronchitis. Double-blind Study. *Pediatr Med Chir* 1998;10:165-167.
22. Foico Gc, Passoni E. New Pharmacological Aspects of the bronchodilating activity of procaterol. *Pharm Res* 1983;15:909-921.
23. Katsumata U, Sekisawa. Inhibitory actions of procaterol, a beta.2 stimulant, on substance P-induced cough in normal subjects during upper respiratory tract infection. *J Expect Med* 1989;158:105-106.
24. Watanabe-Kohno S, Shimizu T, Mizuta J, Ogino K, Yamamura H, Ohata K. Effect of procaterol on the isolated airway smooth muscle and the release of anaphylactic chemical mediators from the isolated lung fragments. *Arzneimittelforschung* 1990;40:669-74.
25. Momose T, Okubo Y, Horie S, Suzuki J, Isobe M, Sekiguchi M. effects of intracellular cyclic AMP modulators on human eosinophil survival degranulation and CD11b expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117:138-45.
26. Mirza ZN, Tokuyama K, Arakawa H, Kato M, Mochizuki H, Morikawa A. Inhaled procaterol inhibits histamine-induced airflow obstruction and microvascular leakage in guinea-pig airways with allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:644-52.
27. Tokuyama K, Arakawa H, Mochizuki H, Morikawa A. Ability of inhaled procaterol, a β_2 adrenoceptor agonist, to attenuate eicosanoid-induced airflow obstruction and airway microvascular leakage. *Clin Exp Allergy* 1995;25:371-8.
28. Nishi K, Fujimura M, Sakamoto S, Kurashima K, Saito M, Miyake Y, Matsuda T. Inhibitory effect of procaterol (β_2 agonist) on the release of cyclooxygenase products during antigen-induced bronchoconstriction in the guinea pig in vivo. *Arerugi* 1989;38:513-7.
29. Mitsuhashi M; Kimura T. Effect in inhaled procaterol hydrochloride in children with bronchial asthma, with particular reference to duration of effect. *J Asthma* 1985;22:200-207.
30. Eldon MA, Battie MM, Coon Mj. Clinical Pharmacokinetics and relative bioavailability of oral procaterol. *Pharm Res* 1993;10:603-605.
31. Boner AI, Sette L, Castellani C, Schiassi M. Oral Clenbuterol and Procaterol. A double blind comparison of bronchodilator effects in children with chronic asthma. *J Asthma* 1987;24:347-353.

32. Boner AI, Zanotto Ce, Piacentini G. Efficacy and duration of action of oral Procaterol in asthmatic children after single administration of different dosages. *J Asthma* 1990;27:21-30.
33. Tinkelman DG, DeJong R, Lutz C, Spangler DL. Evaluation of tremor and efficacy of oral procaterol in adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:719-28.
34. Petty TI, Brandpon MI, Busse WW. A comparison of oral procaterol and albuterol in reversible airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1504-1509.
35. Del Bufalo C, Faano L, Gunella G. Inhibition of exercise induced asthma by oral procaterol, a new beta 2 adrenergic drug. *Respiration* 1984;46:114-120.
36. Middleton E, Ellis E, Yunginger J, Reed C, Adkinson N, Busse W; Allergy, Principles and Practice; 5a edición; St Louis, Missouri; Editoriales Mosby 1998; pags:859-866.
37. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA: Bronchial reactivity of inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7:235-243.
38. Juniper EF, Frith PA, Dunnett C: Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Torax* 1978;33:705-710.
39. Adelroth E, Morris MM, Hargreave FE: Airway responsiveness to leukotrienes C4 and D4 and to methacholine in patients with asthma and normal controls. *N Engl J Med* 1986;315:480-484.
40. Hardy CC, Robinson C, Tattersfield AE: the bronchoconstrictor effect of inhaled prostaglandin D2 in normal and asthmatic men. *N Engl J Med* 1984;311:209-213.
41. Anderson SD, Silverman M, Godfrey S: Exercise-induced asthma: a review. *Br J Dis Chest* 1975;69:1-39.
42. O'Byrne PM, Ryan G, Morris M: Asthma induced by cold air and its relation to nonspecific bronchial responsiveness to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:281-285.
43. Anderson S, Schoeffel R, Finney M: Evaluation of ultrasonically nebulized solutions for provocative testing in patients with asthma. *Torax* 1983;38:284291.
44. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L: Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infections. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:131-139.
45. Sears MR, Jones DT, Holdaway MD: prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand Children. *Torax* 1986;41:283-289.
46. Salome CM, Peat J, Britton WJ:Bronchial Hyperresponsiveness in the populations of Australian school children. *Clin Allergy* 1987;17:221-281.
47. Holtzman MJ, Fabbri LM O'Byrne PM:Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:686-690.

48. Chung KF, Becker AB, Lazarus SC. antigen-induced airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in allergic dogs. *J Appl Physiol* 1985;58:1347-1353.
49. Sapienza S, Eidelman DH, Renzi PM: Role of leukotriene D4 in the early and late pulmonary responses of rats to allergen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:353-358.
50. Stelzer J, Bigby BG, Stulberg M: Ozone-induced changes in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J Appl Physiol* 1986;60:1321-1326.
51. De Monchy JGR, Kauffman HF, Venge P: Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reaction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:373-376.
52. Rau JL. *Respiratory Care Pharmacology*; St Louis, Missouri; Editorial Mosby, 1994; pags:129-160.
53. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos GS. Beta 2 agonists of third generation. *Allerg Immunol* 1986;18:31-2,35.
54. Del Negro RW, Zoccatelli O, Pomari C, Turco P, Monici pretty P. Protection against non-specific bronchial hyperreactivity and bronchodilating action of procaterol in atopics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986;24:323-5.
55. Kishida M, Sasamoto A, Saito S, Aoki T, Iikura Y. Bronchial hyperresponsiveness changes after 5 months of regular procaterol inhalation therapy in asthmatic children. *J Asthma* 1993;30:37-43.
56. Takishima T, Taguchi O, Hida W, Nogami H, Shimizu Y, Inoue H. New assessment of airway responsiveness. Effect of pretreatment with procaterol on allergen-induced bronchoconstriction. *Chest* 1989;96:522-7.
57. Spangler DL, Lutz CN, Tinkelman D. The effect of diet on the efficacy onset and duration of action of procaterol hydrochloride tablets. *Ann Allergy* 1987;58:59-62.
58. Morooka T, Nishima S, Ota S. Prevention of exercise-induced bronchospasm in asthmatic children. Effects of aerosol and oral procaterol hydrochloride. *J Astma* 1987;24:335-46.
59. Morfín MB, López PG, Estrada CY, García CR, Costello O, Huerta LG. Identificación temprana de virus respiratorios en niños asmáticos. *Rev Alergia Mex* 1996;2:45-48.