

11220 N-9
2E.1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

FACULTAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

DE MEDICINA "DR. BERNARDO SEPULVEDA"

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

SET. 1 1991 Instituto Mexicano del Seguro Social

SEC. DE SALUD
SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
INIMM

**COMPARAR LA CAMARA DE RETENCION, EL
ESPACIADOR Y EL INHALADOR DE DOSIS MEDIDA
(MDI) PARA DETERMINAR CUAL ES EL MEJOR
PARA LA INHALACION DEL SALBUTAMOL EN
AEROSOL**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PRESENTA LA DRA.
MA. DE LA LUZ GPE. VAZQUEZ ACEVES
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA**



IMSS

**DIRECTOR DE TESIS,
DR. SALVADOR MARTINEZ-CAIRO CUETO
ASESOR DE TESIS,
DR. GUILLERMO ANTONIO ARISTONDO MAGAÑA**

MEXICO, D. F. MARZO DE 1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

DIRECTOR DE TESIS:


DR. SALVADOR MARTINEZ-CAIRO CUETO

ASESOR DE TESIS:

DR. GUILLERMO ANTONIO ARISTONDO MAGAÑA

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION:


DR. NIELS WACHER RODARTE



I. M. S. S.
Hospital de Especialidades
del C. M. N.

★ OCT. 4 1994 ★

JEFATURA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Quien es el principio y el fin de mi vida.

A mis queridas hijas Karime y Dennise:

Quiénes con su amor y comprensión me estimularían
siempre a seguir adelante.

A mi Mamá:

La que con su amor, fortaleza, tenacidad
y ejemplo me ha enseñado el camino en
la vida.

A mi Abuelita:

Quien siempre vivirá en mi
corazón.

A Carlos:

Mi eterno agradecimiento
por su apoyo y ayuda.

A mis tíos:

Salvador, Alicia y Ma. Trinidad y

A mis primos:

Alejandro, Alicia, Lily, Federico.

Jaime, Judith y Salvador.

Por su cariño.

Al Dr. Salvador Martínez-Cairo Cueto.

al Dr. Guillermo Aristondo Magaña,

al Dr. Sergio Islas Andrade,

al Dr. Jaime Mejía Ortega,

al Dr. José Huerta López,

al la Dra. Nelly Cisneros González;

por sus enseñanzas desinteresadas.

A mis compañeros con cariño:

Sergio, Emila, Paty, Mauricio,

Rodolfo, Gaby y José Ángel

por el tiempo que compartimos.

RESUMEN

Existen diversos dispositivos conocidos como espaciadores y cámaras de retención, diseñados para facilitar la distribución de los medicamentos en aerosol en las vías aéreas pulmonares de los pacientes asmáticos. El presente estudio intenta determinar si el incremento en el VEF1 es mayor al administrar salbutamol a través de la cámara de retención de los laboratorios Fisons en comparación con el inhalador de dosis medida (MDI) y el espaciador de Fisons.

Se incluyeron a 13 pacientes con diagnóstico de asma y que cumplieran con los criterios de selección, a los cuales se les sometió a espirometría en 3 sesiones antes y después de aplicar salbutamol por alguno de los dispositivos de prueba escogidos al azar.

El porcentaje de mejoría en promedio del VEF1 con el MDI fue del 22.76%, con el espaciador fue de 23.35% y con la cámara de retención de 23.94%.

El análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre los resultados, por lo que inferimos que los 3 dispositivos tienen la misma efectividad para administrar salbutamol en aerosol, sin embargo, es un estudio preliminar y es necesario realizarlo con una muestra calculada de pacientes para darle validez a dicha observación.

INDICE

HOJA FRONTAL.....	1
RUBRICAS.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
RESUMEN.....	6
INDICE.....	7
ANTECEDENTES.....	8
PROBLEMA.....	13
HIPOTESIS.....	14
OBJETIVO.....	15
MATERIAL Y METODO.....	16
RESULTADOS.....	21
ANALISIS DE RESULTADOS.....	22
CONCLUSIONES.....	23
CARTA DE CONSENTIMIENTO.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	25
ANEXOS.....	28

ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad pulmonar caracterizada por obstrucción de las vías aéreas, reversible, en forma espontánea o con tratamiento, inflamación de las vías aéreas e incremento de la reactividad de la vía aérea a una variedad de estímulos (1-3).

La obstrucción de la vía aérea es responsable de las manifestaciones clínicas. Las vías aéreas de los pacientes asmáticos son infiltradas por células inflamatorias, tienen alteración epitelial y edema de la mucosa, que participa en la hiperreactividad bronquial (4,5).

El asma se caracteriza por hiperreactividad bronquial, que es una condición manifestada por una respuesta de broncoconstricción exagerada a muchos cambios físicos y agentes químicos y farmacológicos (6). Los asmáticos desarrollan síntomas después de exposición a alérgenos, irritantes, infecciones virales, aire frío o ejercicio (7). El grado de hiperreactividad de la vía aérea correlaciona con la severidad clínica del asma (8).

Las exacerbaciones en el asma se caracterizan por disminución del flujo aéreo respiratorio. La contracción del músculo liso bronquial es una anomalía obstructiva primaria en asma. Las vías aéreas se obstruyen debido a broncoespasmo, edema de la mucosa y secreción de moco. El aire queda atrapado detrás de la oclusión. Para determinar la severidad del asma aguda objetivamente, la medición del flujo aéreo es crítica. La medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y del pico de flujo espiratorio (PEFR) refleja la obstrucción del flujo aéreo espiratorio; la reducción de la capacidad vital forzada correlaciona con el nivel de hiperinflación pulmonar (9).

El diagnóstico de asma se basa en la historia clínica, exploración física y exámenes de gabinete.

Los síntomas incluyen tos, sibilancias, opresión torácica y producción de esputo. Aunque se cree que las sibilancias son la manifestación clínica principal del asma, algunos pacientes pueden no presentarlas, pero presentan disnea o tos (10,11). El asma se puede asociar a rinitis, sinusitis, poliposis nasal y dermatitis atópica. Los síntomas pueden ser perennes, estacionales o perennes con exacerbación estacional. Los factores precipitantes y exacerbantes son infecciones respiratorias virales, exposición a alérgenos, químicos o irritantes, como el humo del tabaco, contaminantes aéreos, vapores, gases y aerosoles, alteraciones emocionales, drogas, (aspirina, betabloqueadores, antiinflamatorios no esteroideos), aditivos de alimentos (sulfitos), cambios ambientales, exposición al aire frío, ejercicio, factores endócrinos (menstruación, embarazo) (11,12).

La exploración física del asma se enfoca en el tracto respiratorio superior, el tórax y la piel. Se puede encontrar rinitis y/o sinusitis y pólipos nasales, uso de músculos accesorios de la respiración, sibilancias, una fase prolongada de espiración forzada y eczema flexural.

El diagnóstico diferencial del asma en niños incluye obstrucción de las vías aéreas de gran calibre por cuerpos extraños, anillos vasculares, laringotraqueomalacia, tumores, estenosis, obstrucción que involucra las vías aéreas grandes y pequeñas por bronquiolitis viral, fibrosis quística, infección por *Chlamydia trachomatis*, displasia broncopulmonar, broncoaspiración por disfunción de la deglución o reflujo gastroesofágico, edema pulmonar. En adultos obstrucción mecánica de las vías aéreas, disfunción laríngea, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, falla cardíaca

congestiva, embolismo pulmonar, infiltración pulmonar con eosinofilia, tos secundaria al uso de drogas (betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).

La espirometría permite documentar la severidad de la obstrucción de la vía aérea y la respuesta a la terapia broncodilatadora, además se debe considerar la realización de biometría hemática, la radiografía de tórax, examen del esputo y secreción nasal, determinación de IgE específica, rinoscopia, radiografía de senos paranasales, reto bronquial, evaluación de reflujo gastroesofágico (11).

Los estudios de función pulmonar son esenciales para el diagnóstico del asma y para determinar la severidad del asma. La función pulmonar se determina por medio de valores objetivos que miden los volúmenes y flujos pulmonares producidos con el máximo esfuerzo espiratorio. La técnica más práctica para medir volúmenes y flujos es la espirometría. Las anomalías de la función pulmonar se clasifican en restrictivas y obstructivas. Los defectos obstructivos se deben a imposibilidad del flujo aéreo a través de la tráquea y bronquios. Las secreciones bronquiales, el broncoespasmo, o el edema de la pared bronquial producen obstrucción.

Para determinar si la reducción de la capacidad vital es debida a restricción u obstrucción, se obtienen las medidas del flujo. Los flujos se miden directamente o determinando el volumen espirado en un período de tiempo. El VEF1 es el volumen de aire espirado en el primer segundo después de una inspiración máxima (13,14).

Una capacidad vital normal con disminución del VEF1 indica obstrucción pura. Cuando el VEF1 está severamente reducido con evidencia clara de obstrucción (relación VEF1/FVC: Capacidad vital

forzada menor del 75%), también puede disminuir la capacidad vital por la obstrucción severa. El VEF1 es la mejor medida de función pulmonar para determinar la severidad de la obstrucción (6,11,15).

Los efectos farmacológicos deseados de los agonistas beta-adrenérgicos en la terapia del asma resulta de su acción sobre los receptores beta-2 adrenérgicos. Los beta-2 agonistas relajan el músculo liso de la vía aérea. Los agonistas beta-2 disponibles tienen una duración de acción de 4 a 6 horas (16-18), como el salbutamol el cual alcanza su efecto máximo a los 30 minutos (19). El salbutamol aumenta el VEF1 hasta por 5 horas en pacientes asmáticos con broncoespasmo (20,21), e inhibe la broncoconstricción inmediata inducida por el reto con alérgeno (22).

La terapia inhalada es mejor que la oral para producir broncodilatación con menos efectos adversos y tiene un inicio de acción más rápido (17). Los agonistas beta-2 son los medicamentos de elección para el tratamiento de exacerbaciones agudas del asma (23).

Los pacientes con asma pueden experimentar broncoconstricción paradójica como resultado de la administración de agonistas beta-2 inhalados administrados por inhalador de dosis medida (MDI). La respuesta paradójica es un empeoramiento de los síntomas del asma y/o disminución de los flujos espiratorios después de la inhalación del agonista beta-2 (24).

Todos los medicamentos en aerosol que se usan para tratar el asma están disponibles en MDI. La ventaja de la aplicación directa a las vías aéreas es que altas concentraciones de la droga pueden distribuirse en la vía aérea, mientras que los efectos secundarios sistémicos generalmente son mínimos. La principal desventaja es que se requiere entrenamiento y

destreza para coordinar la activación del MDI con la inhalación de la droga. Esto ha llevado al desarrollo de dispositivos como espaciadores y cámaras de retención, diseñados para facilitar la distribución del aerosol en las vías aéreas pulmonares (25).

Los espaciadores permiten la descarga de la droga en una cámara donde las partículas del medicamento se mantienen en suspensión por 3 a 5 segundos. Durante este tiempo los pacientes pueden inhalar la droga. Los espaciadores eliminan la alta velocidad inicial de las partículas, disminuyendo las propiedades irritantes del aerosol y la tendencia a la tos. Además reducen la deposición en la boca y orofaringe, disminuyendo la tos (26-28). Los espaciadores tienen como objetivo mantener un espacio entre la boca del paciente y la salida del aerosol, habitualmente entre 6 a 12 cms., tienen forma tubular y se insertan entre la boca del paciente y la boquilla de salida del aerosol.

Las cámaras de retención, también denominadas aerocámaras tienen como finalidad retener el aerosol disparado del envase, para que se forme una mezcla con el aire contenido en la propia cámara y el paciente inhale de esta mezcla de acuerdo a su ritmo inhalatorio y de esta forma el aerosol penetre a las vías aéreas en forma pasiva, gradual y progresiva, sin ser afectada por la falta de coordinación entre el disparo y la inhalación.

PROBLEMA

GENERAL

¿ES MAYOR EL INCREMENTO DEL VEF1 AL ADMINISTRAR SALBUTAMOL ATRAVES DE LA CAMARA DE RETENCION EN COMPARACION CON EL ESPACIADOR Y EL MDI?

ESPECIFICOS

1.- ¿CUAL ES EL INCREMENTO DEL VEF1 AL ADMINISTRAR SALBUTAMOL ATRAVES DE LA CAMARA DE RETENCION?

2.- ¿CUAL ES EL INCREMENTO DEL VEF1 AL ADMINISTRAR SALBUTAMOL ATRAVES DEL ESPACIADOR?

3.- ¿CUAL ES EL INCREMENTO DEL VEF1 AL ADMINISTRAR SALBUTAMOL ATRAVES DEL MDI?

HIPOTESIS

EL INCREMENTO EN EL VEF1 SERA MAYOR AL ADMINISTRAR SALBUTAMOL A TRAVES DE LA CAMARA DE RETENCION EN COMPARACION CON EL ESPACIADOR Y EL MDI.

OBJETIVO

GENERAL

DETERMINAR SI EL INCREMENTO EN EL VEF1 ES MAYOR CON LA ADMINISTRACION DE SALBUTAMOL ATRAVES DE LA CAMARA DE RETENCION EN COMPARACION CON EL ESPACIADOR Y EL MDI.

ESPECIFICOS

1.- DETERMINAR EL INCREMENTO EN EL VEF1 AL ADMINISTRAR SALBUTAMOL ATRAVES DE LA CAMARA DE RETENCION.

2.- DETERMINAR EL INCREMENTO EN EL VEF1 AL ADMINISTRAR SALBUTAMOL ATRAVES DEL ESPACIADOR.

3.- DETERMINAR EL INCREMENTO EN EL VEF1 AL ADMINISTRAR SALBUTAMOL ATRAVES DEL MDI.

MATERIAL Y METODO

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Ensayo clínico, aleatorio, prospectivo, longitudinal, comparativo.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Se incluyeron en el estudio 13 pacientes con diagnóstico de asma según la Sociedad Americana de Tórax (ATS) (29), del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES:

1. DEPENDIENTES:

a) VEF1 es el volumen de aire espirado en el primer segundo después de una inspiración máxima. La capacidad vital forzada (CVF) es el máximo volumen de aire que puede exhalarse con un esfuerzo forzado máximo después de una inspiración máxima. Se clasificarán de acuerdo a la siguiente tabla:

	Disminución leve	Moderada	Grave
CVF	65-79	50-65	<50
VEF1	65-79	50-65	<50
VEF1/CVF	66-69	55-65	<55

Tomado del Clinical Practitioners Pocket Guide to Respiratory Care.

Danaf Oakes.

2. INDEPENDIENTES:

a) **MDI (Inhalador de dosis medida).** Son dispositivos de inhalación presurizados de dosis medida que proporcionan una dosis determinada del medicamento en cada disparo, en el caso del salbutamol proporcionan de 90 a 100 mcg por disparo.

b) **Espaciador.** Son dispositivos de forma tubular que se insertan entre la boca del paciente y la boquilla de salida del MDI, para conservar un espacio de 6 a 10 cms. entre la boca del paciente y la salida del aerosol, para desacelerar las partículas del aerosol. El espaciador que utilizaremos es de los laboratorios FISIONS el cual mide 11,5 cms. de longitud y tiene una capacidad de 80 cc de volumen.

c) **Cámara de contención.** Es un dispositivo de mayor volumen en el cual se conecta el MDI en un extremo y el otro extremo tiene una boquilla de salida con una válvula unidireccional, lo que permite aplicar el aerosol en la cámara para que se forme una mezcla con el aire contenido en la propia cámara, y el paciente inhale de esta mezcla de acuerdo a su ritmo inhalatorio y de esta forma el aerosol penetre a las vías aéreas en forma pasiva, gradual y progresiva, sin ser afectada por la falta de coordinación entre el disparo e inhalación. El que probaremos es también de los laboratorios FISIONS el cual tiene una longitud de 21 cms., con un volumen de 850 cc.

SELECCION DE LA MUESTRA:

1. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluirón 13 pacientes, 2 hombres y 11 mujeres.

2. CRITERIOS DE SELECCION:

A) CRITERIOS DE INCLUSION:

a) Pacientes con diagnóstico de asma de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Tos, esputo, sibilancia y disnea, principalmente cuando los síntomas son episódicos y empeoran en la noche, con intervalos libres de síntomas o con disminución de los síntomas.

2. Limitación del flujo aereo, parcial o completamente reversible en forma espontanea o con tratamiento. Las medidas de talla, ecuaciones de predicción y corrección de las diferencias raciales se basarán en las establecidas en la declaración oficial de la ATS sobre "Pruebas de función pulmonar: Selección de valores de referencia y estrategias de interpretación" (30). Las medidas espirométricas se realizarán después de suspender broncodilatadores inhalados por 6 hrs y de broncodilatadores de acción prolongada por 24 hrs. Se determinará VEF1, CVF y VEF1/CVF por espirometria. Cuando exista limitación al flujo aereo, manifestado por disminución de los indicadores antes mencionados a menos del límite inferior normal de acuerdo a la población de referencia, se repetira la espirometria después de administrar un agonista beta adrenérgico inhalado. Una mejoría del VEF1 del 12% o mayor confirma reversibilidad significativa y con la historia apropiada el diagnóstico de asma (29).

b) Con síntomas más de 2 veces por semana.

c) Disminución del VEF1 de acuerdo a la población de referencia.

- d) Pacientes por lo demas sanos sin alguna otra neumopatía asociada.
- e) Pacientes con radiografía posteroanterior de tórax normal.
- f) Pacientes que no esten utilizando esteroides.
- g) Pacientes que no esten utilizando anticolinérgicos.
- h) Pacientes que no hayan utilizado broncodilatadores de acción prolongada en las últimas 24 hrs y que no hayan utilizado salbutamol en las últimas 6 hrs.
- i) Pacientes que no esten utilizando preventivos del asma (cromoglicato de sodio o ketotifeno).

B) CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- a) Pacientes con patrón restrictivo o mixto en las PFR (capacidad vital disminuida), o con problema obstructivo no reversible.
- b) Pacientes con radiografía de tórax anormal.
- c) Pacientes asintomáticos.
- d) Pacientes que esten usando esteroides, anticolinérgicos, broncodilatadores de acción prolongada, cromoglicato de sodio o ketotifeno.

C) CRITERIOS DE EXCLUSION:

- a) Pacientes con hipersensibilidad o efecto paradójico al salbutamol.

PROCEDIMIENTO.

El día de ingreso al estudio se realizará espirometría a cada paciente antes y después de aplicar salbutamol en aerosol (200 mcg) con uno de los dispositivos de inhalación (MDI, espaciador o cámara de retención) escogidos en forma aleatoria. después de un mínimo de 6 hrs de haber realizado la primera prueba se realizará la segunda prueba aplicando salbutamol en aerosol con otro de los dispositivos también escogido en forma aleatoria, y finalmente después de un mínimo de 6 hrs de haber realizado la segunda prueba se realizará la tercera y última prueba utilizando el dispositivo restante. Se realizarán 3 mediciones del VEF1 antes y después de aplicar el salbutamol en aerosol por alguno de los dispositivos y el resultado más alto será el que se tomará en cuenta en cada prueba. Se compararán los resultados y se determinará si hubo diferencia en el incremento del VEF1 de acuerdo al dispositivo utilizado.

Las pruebas de función respiratoria se realizarán con un espirómetro marca Flowmate L E modelo 2500 de Spirometrics INC.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Se les informará a los participantes las características del estudio y previa carta de consentimiento informado firmada por el paciente y los testigos se incluirá en el estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron a 13 pacientes, 2 hombres de 28 y 51 años, y 11 mujeres con edades de 29 a 52 años.

Al realizar la prueba con el MDI presentaron un VEF1 basal promedio de 1.53 lts/min antes de aplicar el broncodilatador y un VEF1 promedio de 1.99 lts/min después de aplicar el salbutamol es aerosol con el MDI, lo que significo una mejoría promedio del 22.76%.

Con el espaciador los pacientes presentaron un VEF1 basal promedio de 1.53 lts/min antes de aplicar el broncodilatador y un VEF1 promedio de 2.02 lts/min después de aplicar el broncodilatador, lo que significo una mejoría promedio del 23.35%.

En la prueba con la cámara de retención se obtuvo un VEF1 basal promedio de 1.52 lts/min y un VEF1 promedio de 2.03 lts/min después de aplicar el broncodilatador, lo que significo una mejoría promedio del 23.94%.

ANALISIS DE RESULTADOS

Se aplicaron pruebas paramétricas no encontrándose distribución normal, por lo que se usaron pruebas no paramétricas, en este caso la prueba de Kruskal-Wallis para comparar los 3 grupos no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos con una p de 0.9.

También se utilizó la prueba de Mann-Whitney la cual, al comparar los resultados del MDI con los del espaciador presento una p de 0.9; al comparar los resultados del MDI con los de la cámara de retención presento una p de 0.8; al comparar los resultados del espaciador con los de la cámara de retención presento una p de 1. Ninguno de los resultados presenta diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

Por medio del presente estudio no encontramos diferencia significativa en la mejoría del VEF1 en pacientes asmáticos después de aplicar salbutamol en aerosol por cualquiera de los 3 dispositivos probados, por lo que concluimos que tienen la misma efectividad para la administración de medicamentos en aerosol, sin embargo, el presente es un estudio piloto, por lo que la inferencia mencionada no es definitiva, habría que realizar otro estudio con una muestra calculada de pacientes para determinar si esta observación es verdadera.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
PARTICIPACION EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA**

México, D. F. Marzo de 1994.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado "Comparar la cámara de retención, el espaciador y el inhalador de dosis medida para determinar cual es el mejor para la inhalación de salbutamol en aerosol".

El objetivo de este estudio es determinar cual de los 3 dispositivos que se probarán es el mejor para inhalar salbutamol en aerosol en los pacientes con asma bronquial.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en acudir a las citas que se me indiquen para que someterme a espirometrias, antes y después de la aplicación del salbutamol por alguno de los dispositivos escogidos al azar.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee relacionada con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme en cualquier momento sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

Nombre y firma del paciente.

Nombre, matrícula y firma del investigador

Testigo.

Testigo.

BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-34.
2. Burrows B, Huang N, Hughes R, Johnston R, Kilburn K, Kuhn C, Miller W, Mitchell M and Snider G. American College of Chest Physicians, American Thoracic Society. Pulmonary terms and symbols. *Chest* 1975; 67:583-93.
3. Reed C. New therapeutic approaches in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:537-43.
4. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Wemyss OP, Howarth PH and Holgate S. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:434-57.
5. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava and Haahela. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:599-606.
6. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR and Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:289-414.
7. Bleecker ER. Airways reactivity and asthma: significance and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:21-4.
8. Cockcroft NW. Airway hyperresponsiveness: therapeutic implications. *Ann Allergy* 1987; 59:405-14.
9. McFadden ER, Kiser R and DeGroot WJ. Acute bronchial asthma: relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 1973; 288:221-5.
10. McFadden ER. Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975; 292:555-9.
11. Sheffer AL. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. Definition and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:427-38.
12. McFadden ER. Exercise and Asthma. *N Engl J Med* 1987; 317:502-4.
13. Gardner RM, Hankinson JL, Clausen JL, Crapo RO, Johnson RL and Epler GR. American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1987 Update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1285-1298.
14. Morris J. Spirometry in the evaluation of Pulmonary Function. *The Western Journal of Medicine* 1976; 125:110-118.

15. Vollmer W, Johnson LR, McCamant LE and Buist AS. Methodologic issues in the analysis of lung function data. **J Chron Dis** 1987; 40:1013-23.

16. Webb-Johnson DC and Andrews JL. Bronchodilator therapy. **N Engl J Med** 1977; 297:476-82.

17. Nelson HS. Adrenergic therapy of bronchial asthma. **J Allergy Clin Immunol** 1986; 77:771-85.

18. Sears MR, aylor DR, Print CG, Lake DC, Li Q, Flannery EM, Yates DM, Lucas MK and Herbison GP. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. **Lancet** 1990; 336:1391-6.

19. Drug Evaluations Anual 1993. American Medical Association.

20. Mazza J, ashkin DP and Reed CE. Evaluation of procaterol and albuterol (salbutamol) aerosol in the treatment of asthma. **Ann Allergy** 1992; 68:267-73.

21. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ and Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. **Thorax** 1992; 47:162-6.

22. aylor IK, O'Shaughnessy KM, Choudry NB, Adachi M, Palmer JBD and Fuller RW. A comparative study in atopic subjects with asthma of the effects of salmeterol and salbutamol on allergen-induced bronchoconstriction, increase in airway reactivity, and increase in urinary leukotriene E4 excretion. **J Allergy Clin Immunol** 1992; 89:575-83.

23. Rossing H, Fanta CH, Goldstein DH, Snapper JR, McFadden ER. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. **Am Rev Respir Dis** 1980; 122:365-71.

24. Nicklas RA. Paradoxical bronchospasm associated with the use of inhaled beta-agonist. **J Allergy Clin Immunol** 1990; 85:959-64.

25. Newhouse M and Dolovich MB. Control of asthma by aerosols. **N Engl J Med** 1986; 315:870-4.

26. Bronsky E, Busholtz GA and Busse WW. Comparison of inhaled albuterol powder and aerosol in asthma. **J Allergy Clin Immunol** 1987; 79:741-7.

27. Summer W, Elston R, harpe L, Nelson S and Haponik EF. Aerosol bronchodilator delivery methods. **Arch Intern Med** 1989; 149:618-23.

28. Newman SP and Clarke SW. Bronchodilator delivery from Gentlehaler. a new low-velocity pressurized aerosol inhaler. **Chest** 1993; 103:1442-6.

29. Chan-Yeung M, Harber P, Bailey W, Balmes J, Barnhart S, Hargreave FE, Malo JL, Reed C and Richerson H. American horacic Society. Guildelines for

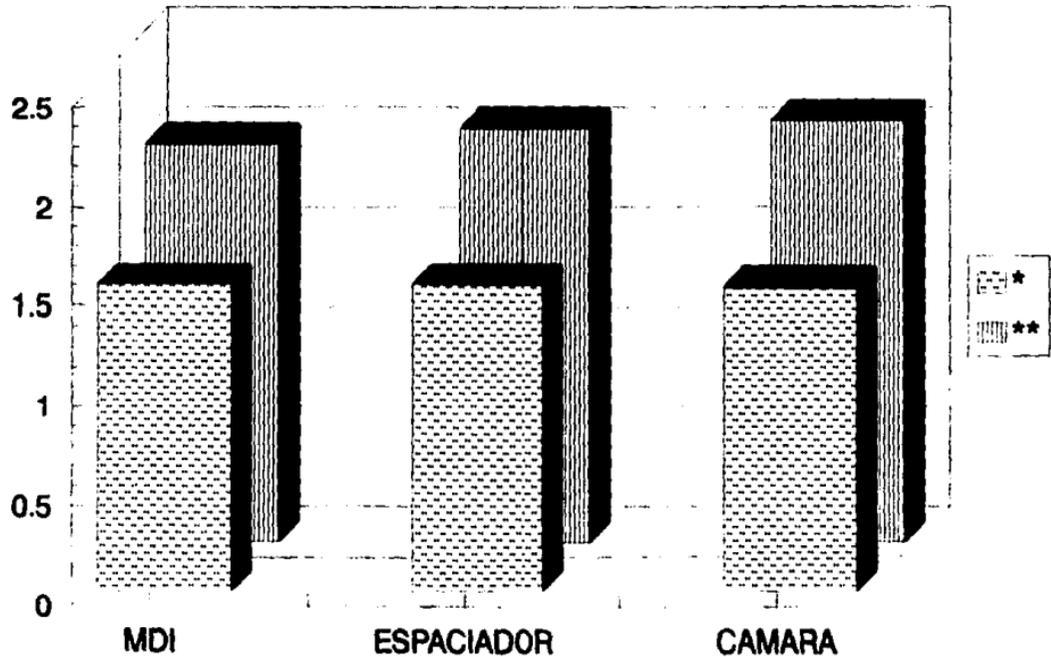
the Evaluation of Impairment/Disability in patients with asthma. **Am Rev Respir Dis** 1993; 147:1056-61.

30 Becklake M and Crapo RO. American Thoracic Society. Lung Function testing: Selection of reference values and interpretational strategies. **Am Rev Respir Dis** 1991; 144:1202-18.

31. Downie MN and Heath RW. *Métodos estadísticos aplicados*. Harper and Row. New York, 1986.

PROMEDIO DE VEF1

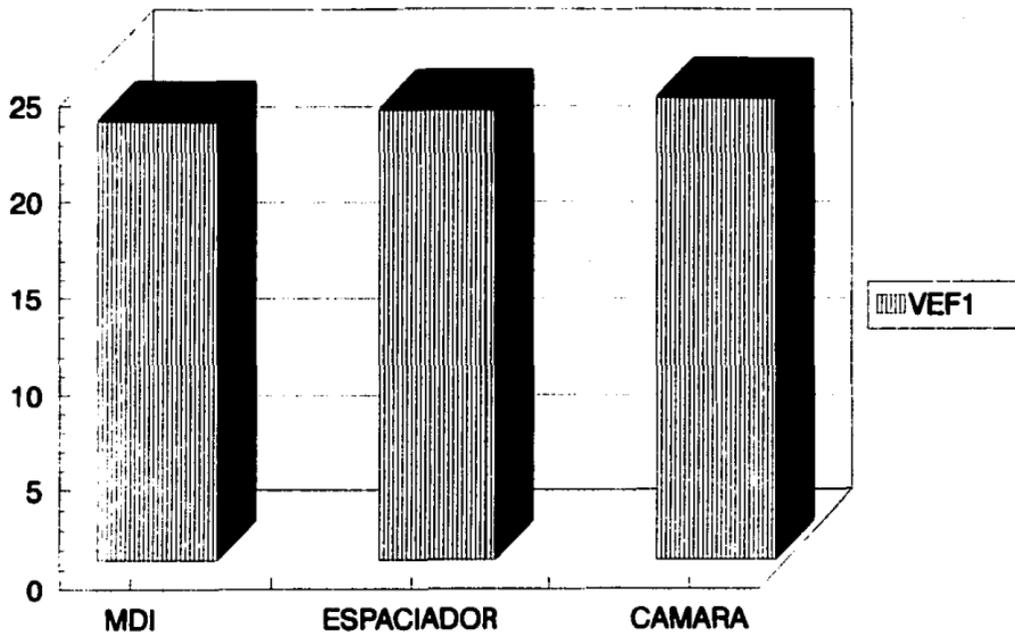
CON DIFERENTES DISPOSITIVOS DE INHALACION



*SIN BRONCODILATADOR **CON BRONCODILATADOR

PORCENTAJE DE MEJORIA DEL VEF1

CON DIFERENTES DISPOSITIVOS



DESPUES DE APLICAR SALBUTAMOL