

11231

13
2y

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO**

"LA RAZA"

**MEDICION INDIRECTA DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA
BECLOMETASONA INHALADA EN SUJETOS ASMÁTICOS.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA ESPECIALIDAD EN
NEUMOLOGIA CLINICA**

PRESENTA:

DR. JOSE ALFREDO DE LA TRINIDAD AGUILAR.

**ASESOR DE TESIS
DR. AARON CRUZ MERIDA**

MEXICO, D.F.

1996.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

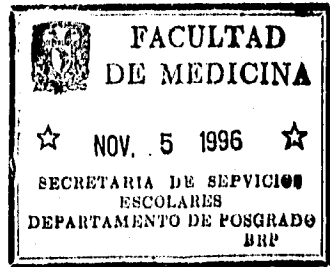
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

JEFE DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA

DR. F. GERARDO RICO MENDEZ.



HOSPITAL GENERAL

**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA**

DR. EMILIO ESCOBAR PIÑASSO

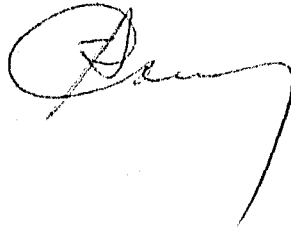
Stamp: **SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES DEPARTAMENTO DE POSGRADO BRF**

ASESOR DE TESIS

DR. AARON CRUZ MERIDA

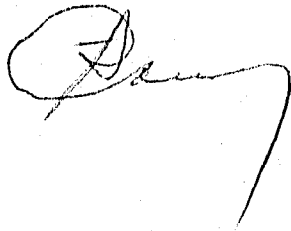
JEFE DEL SERVICIO DE

FISIOLOGIA PULMONAR

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Cruz Merida', written in a cursive style. The signature starts with a large, circular flourish on the left and ends with a long, sweeping tail that curves downwards and to the right.

ASESOR DE TESIS

DR. AARON CRUZ MERIDA
JEFE DEL SERVICIO DE
FISIOLOGIA PULMONAR

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Cruz Merida', written in a cursive style. The signature starts with a large, circular initial 'A' and ends with a long, sweeping horizontal stroke that curves downwards at the end.

INDICE GENERAL

	PAGINA
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
OBJETIVO GENERAL	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION	9
IDENTIFICACION DE VARIABLES	10
HIPOTESIS	12
DISEÑO EXPERIMENTAL	13
MATERIAL Y METODOS	14
ANALISIS ESTADISTICO	18
RECURSOS Y FACTIBILIDAD	20
RESULTADOS	22
DISCUSION	40
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFIA	44

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El asma es una enfermedad de las vías aéreas del pulmón, caracterizada por hiperreactividad de todas ellas, centrales y periféricas, desencadenada por estímulos comunes para el resto de la población (1,2).

Este padecimiento continúa siendo una causa principal de morbilidad en todo el mundo, a pesar de un tratamiento cuidadosamente controlado y suministrado en dosis altas (3); es más frecuente en ciertas razas, afecta a ambos sexos y a todas las edades (4).

En México, la mortalidad por asma se reporta conjuntamente con la debida a bronquitis crónica y enfisema, lo que modifica su verdadera tasa (5). No obstante, según estadísticas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, la media aritmética de la tasa es de 3.49 por 100 000 habitantes, de ambos sexos y de todas las edades, y con una tendencia creciente en su incidencia (5). A pesar de estas deficiencias estadísticas, González y cols. Ubican al asma, junto con la bronquitis crónica y el enfisema, en el décimo tercer lugar, por debajo de la influenza y de la diabetes mellitus como causa de morbilidad hospitalaria en todo el Sector Salud del País (6).

En relación con la patogénesis de la hiperreactividad de las vías aéreas, en la actualidad se sabe que es secundaria a la inflamación desencadenada por diversos agentes etiológicos, mediante una respuesta de hipersensibilidad tipo I y/o una disfunción del sistema nervioso autónomo (1,7,8). La hipersensibilidad tipo I se

inicia con la unión de una molécula de antígeno a dos moléculas de IgE, sobre la superficie de las células cebadas de las vías aéreas; estímulo que inicia una serie de reacciones en cascada que termina con la ruptura de su membrana plasmática y la subsecuente exocitosis de mediadores químicos preformados del tipo de la histamina, proteasas, proteoglucanos, etc. (9); y la síntesis "di novo" de otros tantos tales como la Prostaglandina D2 (PGD2), Leucotrieno B4 (LTB4), Factor Activador de Plaquetas (PAF), Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Interleucina 1, 4, 5, 6 (IL-1,4,5,6), Factor Estimulante de las Colonias de Granulocitos y Monocitos (GM-CSF), Interleucina 3 (IL-3), etc. (9,10).

En términos generales, la actividad biológica de este conjunto de moléculas puede resumirse en dos tipos principales: 1) Inducen y median de manera directa el montaje de la respuesta inflamatoria de las vías aéreas, generando vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular e infiltración de células inflamatorias; es decir, la tríada característica de la Inflamación; y 2) Inducen la síntesis de otro amplio y variado grupo de sustancias bioactivas que amplifican y perpetúan la inflamación, entre las que destacan la producción de segundos mensajeros (Trifosfato de Inositol, Diacilglicerol), agentes vasodilatadores (Prostaglandina I2, Oxido Nítrico), moléculas de adhesión de células vasculares (por ejemplo VCAM-1), sustancias quimiotácticas para polimorfonucleares y mononucleares, etc. (11,12). Este segundo grupo de moléculas causan, además, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, engrosamiento de la membrana basal, hiperplasia de las glándulas seromucosas y descamación del epitelio, alteraciones típicas del asma crónica (10).

Desde el punto de vista clínico, es pertinente aclarar que el primer grupo de sustancias es responsable de la reacción de la fase inmediata del ataque asmático, en tanto que el segundo lo es de la reacción de la fase tardía.

Con respecto a la disfunción del sistema nervioso autónomo, en la actualidad se comentan por lo menos dos mecanismos capaces de generar la respuesta inflamatoria característica del asma, inducida por agentes que no son de naturaleza inmunogénica (13). En primer término, se sabe que en los sujetos expuestos crónicamente a sustancias irritantes disminuye el umbral de excitabilidad de los receptores vagales a la irritación, lo que significa que con estímulos de bajo voltaje envían señales nerviosas hasta los centros integradores, desde los cuales parten los impulsos eferentes que contraen al músculo liso de las vías aéreas (14).

No obstante, desde finales de los setentas se descubrió que en el interior de esas terminales vagales coexisten la acetilcolina junto con varios neuropéptidos con probadas acciones broncoconstrictoras y proinflamatorias, tales como el neuropéptido Y (NPY) las taquiquininas (A,B,SP), el péptido relacionado con el gene de la calcitonina (CGRP) y la galanina, entre otros (15). Así, cuando dichas terminales son estimuladas liberan el neurotransmisor clásico en conjunto con los neuropéptidos mencionados, causando no sólo constricción directa del músculo liso, sino además inflamación de las vías aéreas (16).

En segundo término, también en la década de los setentas, el Dr. Richardson describió una tercera rama de inervación autonómica del pulmón denominada

"Sistema Nervioso No Adrenergico No Colinérgico" (NANC) (17,18), la cual, como su nombre lo indica, no depende para la neurotransmisión ni de acetilcolina ni de adrenalina, sino de un neurotransmisor desconocido hasta la fecha, aunque muy probablemente pueda tratarse del óxido nítrico (19). Sea cual fuere esta sustancia, el hecho es que su capacidad relajante del músculo liso de las vías aéreas es dos veces mayor que la de la adrenalina; de tal manera que en aquellos sujetos donde este sistema falla, el músculo liso se contrae más fácil y más enérgicamente y puede permanecer contraído.

Independientemente de la vía desencadenante de la inflamación de las vías aéreas del sujeto asmático, desde el punto de vista histopatológico presentan infiltración de eosinófilos, macrófagos y linfocitos; edema e hipersecreción mucosa. En los casos crónicos como ya se asentó, además, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y de las glándulas mixtas, engrosamiento de la lámina basal y descamación epitelial.

Dicho sustrato histopatológico disminuye el diámetro de todas las vías aéreas, lo que funcionalmente se traduce como un aumento de la resistencia al flujo aéreo, caracterizado por disminución de la conductancia específica y de las velocidades de flujo de las vías aéreas periféricas (VF50 y VF75).

En el terreno terapéutico, el asma continúa representando un terrible reto, tanto para el Médico General como para el Neumólogo. Desde tiempos inmemoriables se han venido usando una vasta cantidad y variedad de remedios naturales con actividad antiinflamatoria y/o antibroncoespástica (efedrina, xantinas, alcaloides de la belladona, medicamentos homeopáticos, etc.) (20). Actualmente, uno de los

grandes logros terapéuticos en el tratamiento de la inflamación de las vías aéreas del asmático es el uso por aerosol de por lo menos tres sales de corticoesteroides inhalados (Beclometasona, Betametasona y Budesonida), con potente acción antiinflamatoria y prácticamente nula toxicidad, según se reporta en la literatura internacional (21-30).

Así pues, la aparición en el mercado de estos antiinflamatorios locales ha permitido el control satisfactorio de la inflamación de las vías aéreas, prácticamente sin necesidad del uso de otros fármacos antiasmáticos, por lo menos durante los periodos intercrisis (31-38).

En relación con sus mecanismos de acción, se ha demostrado que cuando las moléculas corticoesteroides contactan con las células se unen a receptores específicos para regular transcripcionalmente a los genes blanco, de lo que resulta una modificación de la función celular. Esta regulación genética consiste en activación directa o indirecta de dichos genes, cuyo resultado final es la síntesis de nuevas proteínas, entre las que se incluyen receptores simpáticos beta dos y lipocortina, por ejemplo (30). Sobre los receptores beta dos, los corticoesteroides no sólo aumentan su síntesis, sino que también previenen y revierten su subregulación (downregulation), con lo cual mantienen el efecto funcional de las catecolaminas.

La lipocortina actúa, a su vez, como un modulador de los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides. Esta molécula es un miembro perteneciente a la familia de proteínas denominadas anexinas, cuya principal acción antiinflamatoria consiste en inhibir a la fosfolipasa A2 (PLA2), la enzima autolimitante en la movilización del

ácido araquidónico desde los fosfolípidos de la membrana; acción que subsecuentemente evita la generación de moléculas antiinflamatorias, del tipo de los leucotrienos y las prostaglandinas.

Aunados a los efectos señalados en el párrafo anterior, los corticoesteroides también afectan algunos eventos postranscripcionales. Por ejemplo, alteran la estabilidad y consecuentemente los niveles de equilibrio de varios RNA mensajeros específicos (mRNAs), como los de algunas citoquinas proinflamatorias (IL-1, GM-CSF, IL-2, IL-3, TNF-alfa, INF-gama). Un ejemplo ilustrativo es el caso de la dexametasona que reduce la vida media del mRNA, inhibe moderadamente la translación e intensamente la liberación de la interleucina proinflamatoria 1-beta (IL-1-beta) (30).

Finalmente, los corticoesteroides ejercen efectos inhibitorios sobre las células inflamatorias, como las cebadas, los eosinófilos, linfocitos CD4⁺, macrófagos y neutrófilos (43-45). En conclusión, tomando en cuenta todos los mecanismos antiinflamatorios señalados, es obvio que los corticoesteroides constituyen un recurso terapéutico de primera línea en el manejo de los sujetos con asma.

Ante la dificultad que entraña la medición directa del efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides inhalados, mediante biopsias seriadas de la pared bronquial; se realizará de manera indirecta usando parámetros de la mecánica ventilatoria que detectan el grado de obstrucción, causado por el proceso inflamatorio, tanto de las vías aéreas centrales como de las periféricas. La conducta específica (CE) es el parámetro más sensible para determinar la resistencia al flujo, generado por la obstrucción de las vías aéreas centrales (mayores de 2.0 mm de diámetro interno);

la velocidad del flujo al 50% de la capacidad vital forzada (VF50), lo es para las vías aéreas medianas periféricas (entre 1.99 a 0.5 mm de diámetro interno) y la velocidad del flujo al 75% de la capacidad vital forzada (VF75), para las vías aéreas pequeñas periféricas (menores de 0.5 mm de diámetro interno).

También se incluirá el volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV-1"), El cual aunque es inespecífico, no detecta un tipo de vías aéreas en especial, y sólo se altera en casos de obstrucción severa, es muy utilizado en todo el mundo porque se dice es de alta sensibilidad.

OBJETIVO GENERAL:

Investigar mediante la medición de la resistencia al flujo de las vías aéreas centrales (CE) y periféricas (VF50, VF75), si el efecto antiinflamatorio del dipropionato de beclometasona es suficientemente capaz de contrarrestar la inflamación característica del asma; administrada como única droga a un grupo de asmáticos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION:

El asma representa en México un problema de salud pública, que origina gran ausentismo laboral y escolar; lo que aunado a lo costoso y prolongado de su tratamiento genera una carga económica considerable, tanto para la familia como para el estado.

Así, la ejecución del presente protocolo de investigación obedece precisamente, a la necesidad de encontrar una alternativa terapéutica fácil de administrar y relativamente barata, para desactivar, o en su caso inhibir, los mecanismos inductores de la inflamación de las vías aéreas de los sujetos con asma leve y moderada. Para este fin, y tomando en cuenta que no existe experiencia nacional reportada, se decidió probar la eficacia del dipropionato de beclometasona, administrada en aerosol como única droga a razón de 500 mcg/m² SC/día (22,23,39,40), partiendo de la siguiente pregunta central:

¿La administración de beclometasona inhalada, será capaz de modificar la resistencia al flujo de las vías aéreas, generada por la inflamación, de los sujetos asmáticos?

IDENTIFICACION DE VARIABLES:

INDEPENDIENTE:

Dipropionato de Beclometasona.

Definición conceptual. Corticoesteroide sintético.

Definición operacional. Fármaco antiinflamatorio, administrado por vía inhalada, específico para tratar a sujetos asmáticos.

Escala de medición: Porcentual.

Unidad de medida: Microgramos por metro cuadrado de superficie corporal (mcg/m² SC/día).

DEPENDIENTES: Inflamación de las vías aéreas, valorada en forma indirecta por la resistencia al flujo que se mide por:

1) Conductancia específica (CE).

Definición conceptual. Es la inversa de la resistencia específica ($CE=1/RE$).

Definición operacional. Es un parámetro de la mecánica ventilatoria que detecta la resistencia que oponen las vías aéreas centrales al flujo de aire.

Escala de medición: Porcentual.

Unidad de medida: Litros/cmH₂O/segundo.

2) Velocidad del flujo al 50% (VF50).

Definición conceptual. Velocidad del flujo cuando el sujeto ha expulsado el 50% de su capacidad vital forzada (CVF).

Definición operacional. Parámetro de la mecánica ventilatoria que detecta la obstrucción de las vías aéreas medianas periféricas.

Escala de medición: Porcentual.

Unidad de medida: Litros/segundo.

3) Velocidad del flujo al 75% (VF75).

Definición conceptual. Velocidad del flujo cuando el sujeto ha expulsado el 75% de su capacidad vital forzada (CVF).

Definición operacional. Parámetro de la mecánica ventilatoria que detecta la obstrucción de las vías aéreas pequeñas periféricas.

Escala de medición: Porcentual.

Unidad de medida: Litros/segundo.

4) Volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV- 1").

Definición conceptual. Volumen espiratorio al final del primer segundo de la capacidad vital forzada (CVF).

Definición operacional. Parámetro inespecífico de la mecánica ventilatoria que se afecta sólo cuando la obstrucción de las vías aéreas es muy ostensible.

Escala de medición: Porcentual.

Unidad de medida: Litro.

HIPOTESIS:

GENERAL. En los sujetos asmáticos, la inflamación de las vías aéreas centrales y periféricas, y por tanto su resistencia al flujo, es diferente después de la inhalación de beclometasona.

HO. En los sujetos asmáticos, la inflamación de las vías aéreas centrales y periféricas, y por tanto su resistencia al flujo permanece igual después de la inhalación de beclometasona.

Hi. En los sujetos asmáticos, la inflamación de las vías aéreas centrales y periféricas, y por tanto su resistencia al flujo mejora después de la inhalación de beclometasona.

DISEÑO EXPERIMENTAL:

TIPO DE ESTUDIO:

Observacional

Prospectivo

Longitudinal (cuatro meses).

Comparativo

Unicéntrico

Clínico

Unicondicional

Multivariable

MATERIAL Y METODOS:

UNIVERSO DE TRABAJO:

Se estudiarán 50 sujetos con el diagnóstico clínico de asma leve o moderada, según la clasificación del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y sangre (NHLBI), y ratificado mediante estudio funcional basal y postbroncodilatador; derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, que acudan a los servicios de Fisiología Pulmonar y/o inhaloterapia del Hospital General del Centro Médico La Raza; durante el lapso de septiembre de 1995 a enero de 1996.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1) Sujetos con diagnóstico de asma leve a moderada, establecido por clínica y pruebas de función pulmonar.
- 2) Sujetos de ambos sexos.
- 3) Edad: 4 a 65 años.
- 4) Que no estén recibiendo esteroides sistémicos o inhalados por lo menos ocho semanas previas al estudio.
- 5) Con autorización escrita del sujeto, o de alguno de los padres en caso de ser menor de edad.

.CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- 1) Menores de 4 años.
- 2) Mayores de 65 años.
- 3) Que no se haya confirmado el diagnóstico de asma.
- 4) Que no acepten participar o no se cuente con la debida autorización en caso de ser menores de edad.
- 5) Que estén en crisis asmática.
- 6) Que cursen con alguna infección sobreagregada.
- 7) Que tengan alguna malformación congénita del aparato respiratorio.
- 8) Que durante el estudio requieran para su control de algún otro (s) medicamento (s) antiasmático.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1) Abandono del tratamiento.
- 2) Sujetos que no cooperen para la realización de su estudio funcional.
- 3) Sujetos que experimenten una o más crisis durante el periodo de estudio. En tal situación serán canalizados al Servicio de Urgencias, y se considerarán como fracasos.

METODOLOGIA:

Una vez aceptado, el sujeto asmático se someterá a la siguiente secuencia de acciones:

- 1) Recolección de datos clínicos.
- 2) Realización de estudio de función pulmonar (Pletismografía Corporal), en condiciones basales y después de la administración de salbutamol. La administración de este fármaco es con el único fin de valorar que tan hiperreactoras permanecen las vías aéreas después del uso sistemático de la beclometasona, durante el lapso de estudio.
 - A) La resistencia al flujo de las vías aéreas centrales se medirá a través de la conductancia específica (CE).
 - B) La resistencia al flujo de las vías aéreas medianas periféricas se medirá a través de la velocidad del flujo al 50% (VF50) de la capacidad vital forzada (CVF) y la de las pequeñas periféricas a través de la velocidad del flujo al 75% (VF75) de la capacidad vital forzada (CVF).
 - C) Los valores teóricos normales de cada parámetro de la mecánica ventilatoria utilizados en el estudio, se calcularán con las ecuaciones de regresión lineal del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - D) Los valores de la CE, VF50, VF75 y FEV-1", del sujeto problema se dividirán entre los valores teóricos normales correspondientes, para obtener la cifra porcentual de cada parámetro.

- 3) Administración de Dipropionato de Beclometasona a razón de 500 mcg/m².
SC/día , repartiendo la dosis total diaria en 3 tomas (cada 8 horas), mediante el uso de un espaciador, desde su aceptación al protocolo hasta la terminación del mismo.
- 4) Revaloración clínica y funcional cada 15 días, hasta el término del estudio.
- 5) Se someterán al análisis estadístico los siguientes parámetros funcionales de Mecánica Ventilatoria:
 - A) Conductancia específica (CE).
 - B) Velocidad del flujo al 50% de la CVF (VF50).
 - C) Velocidad del flujo al 75% de la CVF (VF75).
 - D) Volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV-1").
- 6) Cada sujeto será su propio control, en base al análisis comparativo de cada uno de sus resultados de función pulmonar.

ANALISIS ESTADISTICO:

A) TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se calculó en base a la siguiente ecuación:

$$N = \frac{(Z)^2 (P \cdot q)}{d^2}$$

N= Número total de casos.

Z= Nivel de confiabilidad.

P= Proporción de casos positivos.

q= Resto de casos.

d = Desviación standar.

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.666) (0.333)}{(0.130536)^2}$$

$$N = \frac{3.8416 \cdot 0.221778}{0.0170396473}$$

$$N = \frac{0.851990048}{0.0170396473}$$

$$N = 50$$

B) CALCULO DE RESULTADOS.

Se aplicará la Curva Z para valores paramétricos, para grandes muestras con diferencia de medias.

$$Z = \sqrt{\frac{\bar{X}_a - \bar{X}_b}{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}}$$

En donde :

Z= Diferencia de medias.

\bar{X}_a = Media de a.

\bar{X}_b = Media de b.

S1 = Desviación estandar de a.

S2 = .Desviación estandar de b.

n1 = Número de sujetos de la muestra a.

n2= Número de sujetos de la muestra b.

Nivel de significancia: 1.96 (95%).

RECURSOS Y FACTIBILIDAD:

El trabajo se efectuará en el Laboratorio de Fisiología Pulmonar, del Hospital General del Centro Médico la Raza, el cual cuenta con los recursos humanos y físicos necesarios para su realización.

Así mismo, el fármaco en estudio, Dipropionato de Beclometasona, no constituye un obstáculo, ya que se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos del Instituto.

I. HUMANOS:

- 1) Un médico clínico responsable de la investigación.
- 2) Un médico asesor de tesis.
- 3) Un médico asesor y revisor de la metodología estadística.
- 4) Un técnico en fisiología pulmonar.

II. MATERIALES:

- 1) Pleiismógrafo corporal computarizado de volumen constante y presión variable (marca Jaeger).
- 2) Báscula corporal con altímetro.
- 3) Hoja de recolección de datos:
 - 3.1-Clínicos.
 - 3.2-Funcionales.
- 4) Dipropionato de Beclometasona en aerosol. CLAVE 5078.
- 5) Espaciadores para la Administración del medicamento.

III. AREA DE TRABAJO:

Laboratorio de Fisiología Pulmonar.

Hospital General, Centro Médico la Raza, 4o. Piso.

RESULTADOS

En el cuadro número 1 se concentran los datos de los 40 sujetos asmáticos que ingresaron al estudio por haber llenado los requisitos solicitados, en relación con su sexo, rangos de edad y sus medias aritméticas de las edades de cada grupo. El rango de edad de todo el grupo fue de 5 a 65 años, con una media de 25.27 años. De los 40 sujetos asmáticos estudiados (100%) hubo 19 adultos (47.5%) y 21 niños (52.5%).

En el cuadro número 2 se presenta la clasificación de los 40 sujetos asmáticos estudiados, de acuerdo a los lineamientos del Reporte del Programa para la Educación del Asmático, elaborado en 1991 por el Panel de Expertos del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Como puede observarse, 20 de los sujetos estudiados (50%) portaban asma mínima, 11 asma moderada (27.5%) y los 9 restantes asma severa (22.5%).

En las tablas 1 a 4 aparecen las cifras porcentuales basales (BASAL) de la conductancia específica (CE), el volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV-1"), la velocidad del flujo al 50% (VF50) y la velocidad del flujo al 75% (VF75), respectivamente, de cada uno de los 40 sujetos asmáticos estudiados. Los siguientes 7 valores (BECLOMETASONA) corresponden a los registros quincenales de los 4 parámetros estudiados durante la administración de

CUADRO No. 1

**SEXO Y RANGOS DE EDAD DE LOS
40 SUJETOS ASMATICOS ESTUDIADOS**

SUJETOS	No.	RANGOS DE EDAD	x
ADULTOS	19	20-65	42.42
Femenino	12	20-65	40.83
Masculino	07	30-62	45.14
NIÑOS	21	5-15	9.76
Femenino	07	5-15	9.42
Masculino	14	5-13	9.92

CUADRO No. 2

**CLASIFICACION DE LOS 40 SUJETOS ASMATICOS ESTUDIADOS,
SEGUN EL REPORTE DEL PROGRAMA PARA LA EDUCACION DEL
ASMATICO ELABORADO POR EL PANEL DE EXPERTOS DEL NHLBI (1991).**

ASMA		
MINIMA	MODERADA	SEVERA
20	11	9
(50%)	(27.5%)	(22,5%)

beclometasona. La novena columna (POS) representa las medias aritméticas de los 7 registros quincenales de cada parámetro, por paciente. El análisis cuantitativo de estos valores demuestra que en 12 pacientes (30%), las medias posbeclometasona de los 4 parámetros cayeron por abajo de sus medias basales; en 2 (5%) se mantuvieron sin cambio y en los 26 restantes (65%) aumentaron. Es importante asentar que las caídas se presentaron en el grupo de pacientes con asma mínima y moderada, ya que los aumentos se registraron en los sujetos con asma severa y moderada. No obstante, el comportamiento de todo el grupo fue a la alza, tal como puede observarse en los valores de las medias basales de los 4 parámetros (76.43) y las medias posbeclometasona (87.58); es decir que hubo una mejoría del 11.15%, la cual, excepto en el caso del FEV-1", no alcanzó significancia estadística.

La zona marcada como POSBRONCODILATADOR, de cada tabla, corresponde a los siguientes datos: la primera columna registra los valores posbroncodilatador de las cifras basales, las 7 columnas siguientes los valores posbroncodilatador de cada uno de los 7 registros quincenales y la última columna las medias aritméticas de los 8 registros posbroncodilatador, por paciente. A diferencia de lo que sucedió con la administración de beclometasona, en el caso del salbutamol sólo 5 pacientes presentaron caída de sus medias posbroncodilatador en relación con las basales; 4 corresponden al grupo con asma mínima y 1 al de asma moderada. Cabe enfatizar que la caída fue mayor en el caso de la beclometasona (15.59%), comparada con la del broncodilatador (7.29%). Finalmente, las medias posbroncodilatador de los 4 parámetros funcionales fue mayor que las basales (95.26 y 76.43, respectivamente), lo que demuestra una mejoría de 18.83%, cifra estadísticamente significativa.

CONDUCTANCIA ESPECÍFICA

%

PACIENTE	BASAL																			FO
1	99	77	71	66	31	93	74	62	67.29	100	96	83	74	61	105	93	89	87.86		
2	28	75	31	24	15	25	30	35	33.57	42	83	33	34	21	29	35	40	39.63		
3	83	82	57	68	88	88	88	79	83.80	79	71	89	78	81	89	98	78	70.88		
4	85	85	88	92	118	114	98	100	98.25	101	101	66	52	118	114	98	103	102.75		
5	69	49	70	31	107	138	132	135	94.57	129	112	104	86	107	141	136	144	117.30		
6	84	84	66	88	88	88	88	88	88.88	102	102	102	102	103	88	104	103	101.88		
7	29	97	96	89	90	92	89	100	93.57	42	103	100	92	99	92	92	105	90.63		
8	107	114	89	66	70	97	122	128	99.29	129	123	90	113	78	112	122	128	111.88		
9	102	101	112	118	118	118	118	119	119.19	119	119	119	119	117	120	130	130	116.13		
10	100	99	87	82	88	98	99	100	85.43	100	113	108	95	101	100	110	103	103.75		
11	77	95	89	106	82	87	107	110	88.14	115	106	127	186	127	131	123	121	119.50		
12	107	106	118	140	139	123	121	129	127.34	107	137	138	146	119	123	131	133	128.88		
13	27	72	99	102	86	75	70	90	83.43	35	79	106	104	88	100	85	100	86.13		
14	101	110	125	112	91	97	98	132	109.29	114	112	125	114	114	103	131	132	118.13		
15	117	102	102	119	78	88	88	88	88.88	111	107	110	119	106	103	166	166	110.83		
16	124	166	129	118	105	122	115	118	116.43	130	128	135	118	112	139	129	126	126.88		
17	94	151	109	129	97	108	104	107	115.00	100	151	124	129	110	112	104	109	117.38		
18	89	109	131	127	130	129	129	119	114.71	108	122	138	145	87	135	139	117	138.90		
19	19	24	66	45	22	14	45	50	40.43	27	46	66	74	40	29	71	80	56.25		
20	121	89	99	93	117	100	114	83	99.29	135	92	114	104	131	117	145	99	117.13		
21	107	84	66	88	88	88	88	88	88.88	114	102	88	102	87	89	89	89	87.88		
22	112	100	71	42	103	98	112	112	91.14	112	116	98	74	109	98	112	112	104.13		
23	58	83	89	186	84	81	91	95	91.57	77	99	89	186	84	85	91	100	91.63		
24	12	10	14	12	12	11	10	11	12.88	18	17	19	18	18	17	20	19	17.75		
25	31	29	29	29	37	33	42	30	32.71	35	33	30	32	42	40	50	45	38.38		
26	56	58	89	77	74	77	84	85	74.86	62	63	75	80	81	90	91	95	78.83		
27	109	109	73	89	103	110	109	109	92.57	80	119	89	109	110	103	100	100	102.75		
28	82	78	68	52	78	111	100	105	84.57	112	109	84	52	102	121	105	115	99.63		
29	53	36	21	25	30	33	35	40	31.43	83	66	46	56	35	38	39	47	51.25		
30	88	88	87	57	88	88	88	88	88.88	114	83	111	109	90	90	85	89	89.38		
31	82	113	87	113	100	105	107	105	104.29	111	123	112	117	103	110	111	115	112.75		
32	86	88	95	100	105	100	108	110	100.57	101	101	119	110	115	111	119	120	112.00		
33	78	88	88	111	100	114	117	128	117.71	121	118	121	128	118	129	135	135	118.29		
34	101	97	97	66	91	97	100	113	97.14	116	101	100	95	100	97	100	103	101.50		
35	77	88	58	82	85	88	102	98	83.00	77	103	87	70	89	90	102	99	87.00		
36	118	112	124	109	109	109	109	112	113.29	118	118	124	109	109	109	121	114	114.88		
37	90	186	104	88	100	104	85	87	96.14	87	117	99	66	94	105	96	100	96.13		
38	80	78	57	71	66	62	57	89	88.57	95	90	70	85	80	76	70	95	82.63		
39	80	78	74	81	84	72	74	71	81.00	78	78	74	74	78	72	74	74	78.00		
40	34	45	60	63	60	95	69	61.57	47	61	63	63	63	63	85	89	69	62.50		

TABLA 1

VOLÚMEN ESPIRATORIO FORZADO DEL PRIMER SEGUNDO

PACIENTE	%																	
	BASAL	POS																
1	85	86	86	86	82	101	90	90	88.71	101	97	86	97	94	105	97	97	98.75
2	43	56	48	39	48	50	50	53	49.14	52	60	57	52	40	55	53	55	53.00
3	82	91	82	84	88	80	89	88	86.71	101	100	87	84	83	87	88	100	84.83
4	77	75	86	59	86	95	103	103	87.00	87	83	86	59	88	95	103	103	80.00
5	81	81	84	54	101	111	114	118	94.43	104	108	104	77	101	124	114	120	106.50
6	71	71	83	81	88	85	85	80	80.43	71	71	87	91	88	95	81	88	88.00
7	41	76	87	99	99	93	89	93	92.29	52	76	93	99	99	93	99	93	88.00
8	107	104	107	91	93	107	111	127	105.71	114	121	114	115	96	114	122	127	115.38
9	83	83	77	88	88	88	88	87	80.88	52	87	78	88	185	110	185	113	93.50
10	85	114	91	85	93	95	84	91	85.14	95	122	85	85	97	100	97	93	99.63
11	89	102	188	114	82	98	114	115	104.71	102	117	114	114	110	121	114	117	113.63
12	89	99	88	101	89	89	91	85	88.14	89	108	114	101	108	102	110	107	108.58
13	91	127	128	123	119	121	135	130	126.14	91	139	133	123	127	136	135	135	127.38
14	79	112	117	102	95	135	141	132	119.14	96	112	117	109	112	143	141	132	120.25
15	130	81	113	119	118	120	115	115	112.71	142	115	119	119	122	126	130	130	122.88
16	115	139	122	129	122	127	142	125	129.43	120	144	132	129	122	136	142	130	131.88
17	82	95	92	95	83	83	88	98	93.14	82	95	92	85	83	83	85	99	91.88
18	59	88	117	118	84	108	78	120	107.88	88	88	131	138	119	111	118	120	110.83
19	52	55	81	80	58	55	97	95	74.14	59	80	88	101	91	76	121	100	90.88
20	90	95	93	101	85	87	82	90	91.88	92	98	103	117	99	100	101	93	100.38
21	107	88	107	101	100	105	105	105	105.88	108	117	113	107	120	115	188	185	114.00
22	86	66	80	85	89	93	89	89	85.88	89	71	77	85	89	99	99	104	91.63
23	98	119	111	108	83	85	116	110	107.57	102	119	111	108	83	101	116	115	108.50
24	35	35	39	38	38	39	43	39	38.88	39	37	41	38	41	42	48	42	40.88
25	62	69	69	73	73	77	69	70	71.43	69	73	75	80	77	81	75	81	76.38
26	88	88	89	89	86	86	91	92	88.43	90	91	92	80	90	93	95	97	92.25
27	128	188	180	78	131	131	142	123	117.71	123	110	130	78	136	131	127	128	118.38
28	185	106	111	106	127	127	110	107	113.43	108	112	116	115	127	127	111	185	115.25
29	87	70	63	74	75	75	78	80	73.57	107	100	90	110	100	90	85	85	85.88
30	40	88	88	78	88	88	88	88	82.57	88	102	81	88	80	100	107	118	84.75
31	128	130	105	125	120	124	120	119	120.43	128	130	120	132	123	125	120	123	125.13
32	96	96	87	90	95	94	98	97	93.88	104	104	100	100	100	101	100	101	101.25
33	84	105	101	103	101	102	103	105	102.88	104	100	101	107	103	101	103	105	101.13
34	91	94	80	94	94	94	80	101	85.43	91	94	99	94	94	94	94	91	85.75
35	100	100	89	113	113	116	106	116	107.57	100	100	89	115	82	113	109	116	104.25
36	118	110	113	120	128	128	128	113	118.14	120	118	113	120	128	128	113	118	118.25
37	108	110	85	106	102	98	96	94	100.96	98	110	110	110	102	106	105	118	107.50
38	122	122	91	122	122	125	125	133	120.00	122	125	100	120	125	128	130	121.25	
39	88	88	88	78	83	83	83	88	78.00	78	78	88	88	78	83	83	88	78.88
40	93	93	100	100	104	100	100	100	99.57	100	93	100	104	104	100	100	100	100.14

TABLA 2

VELOCIDAD DEL FLUJO AL 50%

%

PACIENTE	BASAL																POS	
1	92	68	75	54	54	90	68	65	67.71	92	90	75	97	79	104	81	81	87.38
2	17	46	20	25	17	22	26	25	25.88	27	51	32	34	20	28	31	30	31.83
3	58	37	37	37	37	37	37	37	37.00	66	80	42	47	53	59	66	66	57.38
4	60	65	67	79	85	73	85	80	77.71	73	71	67	79	85	85	85	90	79.38
5	57	47	50	26	81	82	87	88	67.29	95	83	83	40	81	89	96	97	84.25
6	98	88	74	37	37	83	71	88.88	88	88	82	74	71	82	85	88	88	88.75
7	24	115	102	84	102	90	94	102	98.88	49	115	110	84	102	90	94	102	94.50
8	115	118	90	66	53	78	78	96	82.71	123	133	103	89	82	87	126	96	108.83
9	55	72	118	118	118	118	117	117	117.00	87	88	88	88	88	88	88	88	112.38
10	104	97	63	70	72	70	77	78	75.00	104	113	82	75	78	79	82	85	87.00
11	56	89	91	79	51	80	85	90	80.71	78	100	96	79	84	123	112	114	98.00
12	128	140	140	140	140	140	140	140	140.00	125	144	147	147	147	147	147	147	151.28
13	40	69	89	105	88	77	90	95	87.57	40	84	108	112	103	113	108	110	97.38
14	78	140	137	126	100	140	159	124	132.29	108	148	137	137	128	182	170	124	138.75
15	104	84	81	88	80	88	82	85	81.43	88	83	88	88	88	88	88	88	113.75
16	129	143	137	122	112	125	139	136	136.88	138	164	148	122	118	142	148	143	140.00
17	144	158	142	158	145	130	152	150	147.88	144	158	142	150	154	140	152	153	150.13
18	51	82	139	141	141	141	141	141	141.00	87	123	117	117	117	117	117	117	139.88
19	22	15	44	35	20	20	49	52	34.00	33	33	54	55	46	38	63	85	53.13
20	104	95	118	74	105	115	113	90	101.43	114	103	138	98	115	118	117	95	111.83
21	68	70	68	31	71	80	88	88	78.71	88	78	88	88	88	88	88	88	82.00
22	104	100	82	42	96	82	119	119	90.00	115	116	96	42	104	115	119	119	103.25
23	110	116	104	125	118	88	113	111	112.14	110	116	104	125	118	101	113	115	112.75
24	11	9	9	7	39	34	48	58	38.71	14	18	48	48	48	48	48	48	28.50
25	24	26	26	26	27	28	31	28	27.14	28	30	31	32	35	30	38	37	32.75
26	53	55	83	85	83	88	88	71	64.43	58	58	70	70	68	72	71	80	68.13
27	67	74	85	85	81	87	88	88	88.00	88	88	88	88	88	88	88	88	87.83
28	82	88	82	67	89	93	95	100	67.88	82	100	83	83	111	108	100	105	98.00
29	46	38	20	28	32	30	33	35	30.57	80	88	40	40	35	37	37	39	47.00
30	16	48	48	48	48	48	48	48	48.00	78	77	80	80	80	80	80	80	67.25
31	74	129	85	109	100	110	108	118	110.00	108	181	118	124	115	113	115	125	121.88
32	113	113	85	110	115	113	115	117	108.71	116	116	118	118	118	117	117	120	117.00
33	117	117	117	117	117	117	117	117	117.00	117	117	118	118	118	118	118	118	118.83
34	69	80	83	58	55	80	83	68	60.71	76	62	68	58	58	68	85	68	64.00
35	78	82	82	84	92	94	96	98	88.71	76	62	80	84	98	94	88	98	89.50
36	72	76	76	76	76	76	76	76	76.00	111	103	76	76	76	76	76	76	88.83
37	129	138	120	111	131	108	133	133	125.00	111	109	142	111	128	111	129	129	121.38
38	104	115	138	88	91	113	86	82	101.43	100	110	130	95	95	115	80	80	103.13
39	88	88	88	88	88	88	88	88	88.00	88	88	88	88	88	88	88	88	88.88
40	35	35	35	35	35	35	35	35	47.00	37	42	42	42	42	42	42	42	48.88

28

TABLA 3

VOLÚMEN DEL FLUJO AL 75%

%

PACIENTE	BASAL																	POS
1	65	71	68	48	51	65	71	68	65.57	95	97	68	91	68	103	82	68	65.38
2	14	29	22	15	15	20	29	28	22.57	32	36	37	22	15	27	34	35	29.75
4	44	40	59	58	88	73	88	103	72.88	73	70	73	58	88	88	88	103	80.25
5	63	57	57	29	88	108	91	88	78.14	114	97	75	40	88	113	102	108	82.00
6	80	96																78.88
7	20	108	108	88	189	78	88	189	101.88	48	189	108	88	108	88	85	189	88.00
8	140	127	121	71	58	107	91	110	97.88	152	158	134	101	105	114	121	110	124.38
9	80	88	128	125	120	113	118	127	121.14	88	100	124	138	138	118	108	127	128.88
10	100	105	82	71	75	74	80	79	78.00	109	124	85	77	79	80	82	87	80.50
11	65	97	97	76	59	86	97	100	87.43	81	113	108	76	91	136	124	115	105.38
12	101	98	148	145	151	127	138	148	141.71	81	148	148	148	148	148	148	148	141.88
13	40	78	101	104	86	72	89	105	82.43	40	90	112	120	114	100	119	115	101.63
14	68	149	132	133	121	149	141	137	137.43	85	183	132	140	136	170	141	137	136.13
15	105	82	101	111	88	97	78	78	78.00	113	113	113	113	113	113	113	113	121.38
16	135	152	148	127	100	138	141	148	138.14	144	185	185	127	116	152	157	153	180.13
17	151	151	158	174	147	142	154	150	153.43	151	151	158	174	170	153	154	152	157.63
18	100	134	138	180	138	138	138	138	138.00	138	138	138	138	138	138	138	138	137.13
19	21	21	43	38	17	21	51	52	34.71	34	21	55	51	83	34	81	80	56.13
20	107	98	127	80	100	105	110	91	103.14	118	108	151	80	103	107	115	93	110.75
21	88	73	78	78	88	88	88	88	88.00	107	88	88	88	88	88	88	88	87.00
22	103	103	75	44	84	94	122	122	88.43	112	122	112	44	113	112	122	122	107.38
23	93	114	101	117	102	85	102	110	103.88	89	114	101	117	105	102	102	111	108.38
24	10	88	10	38	117	117	117	117	117.00	117	12	18	14	18	18	18	18	14.38
25	25	28	38	30	30	35	30	33	30.88	29	32	36	33	37	42	36	40	35.50
26	34	38	43	47	36	40	50	53	43.57	40	41	50	55	48	49	80	80	50.38
27	84	88	88	88	88	88	88	88	88.00	88	88	88	88	88	88	88	88	83.38
28	90	89	63	63	88	88	101	105	88.43	80	108	90	98	128	108	107	110	104.75
29	47	36	20	25	28	33	35	33	38.80	77	68	40	30	32	36	38	37	44.93
30	18	88	88	88	88	88	88	88	88.00	88	88	88	88	88	88	88	88	81.88
31	78	136	88	125	85	88	100	105	108.14	101	188	115	136	110	118	115	107	121.83
32	103	103	88	100	110	111	115	118	107.57	103	103	118	105	110	108	115	120	110.38
33	111	134	118	118	130	130	130	130	130.00	130	130	130	130	130	130	130	130	128.38
34	40	39	52	42	39	48	57	61	48.28	68	43	57	42	48	48	63	61	53.50
35	60	88	80	88	92	84	88	101	88.71	84	80	84	88	88	92	96	101	90.38
36	77	88	88	88	88	88	88	88	88.00	88	77	88	88	88	88	88	88	80.38
37	117	148	78	83	122	68	108	72	88.88	83	108	150	78	117	180	85	85	103.38
38	127	135	148	59	55	97	72	72	81.14	125	137	145	70	75	105	100	100	107.13
39	84	88	88	88	88	72	72	72	72.00	84	84	84	84	84	84	84	84	85.38
40	32	35	45	48	53	50	53	53	48.43	35	40	48	53	53	53	57	57	48.75

TABLA 4

Los Gráficos 1 a 4 representan las medias aritméticas de las cifras basales posbeclometasona y posbroncodilatador de la CE, FEV-1", VF50 y VF75, respectivamente, de cada uno de los 40 pacientes estudiados.

En las tablas 5 a 8 aparecen, al final de cada columna, la media, la varianza y la desviación standar de la CE, FEV-1", VF50 y VF75, respectivamente, de las condiciones basales (BASAL) posbeclometasona (POS/A) y posbroncodilatador (POS/B).

En el cuadro número 3 se concentran los Valores Z de cada parámetro funcional, de los 40 pacientes estudiados, con su correspondiente significancia estadística.

Como puede observarse en este cuadro, las medias de la CE, el VF50 y el VF75 después de la administración de beclometasona son prácticamente iguales a sus medias prebeclometasona o basales, o sea que no hubo significancia estadística ($p=0.075$, 0.075 y 0.037 , respectivamente). El único parámetro funcional que demuestra significancia estadística es el FEV-1" ($p=0.017$), lo que significa que la administración de beclometasona mejoró la resistencia al flujo de todas las vías aéreas, tanto centrales como periféricas.

La correlación entre los valores de las medias posbroncodilatador con las medias basales de los cuatro parámetros analizados, resultó altamente significativa, aunque debe destacarse que fue nuevamente el FEV-1" el de mayor significancia.

CONDUCTANCIA ESPECÍFICA

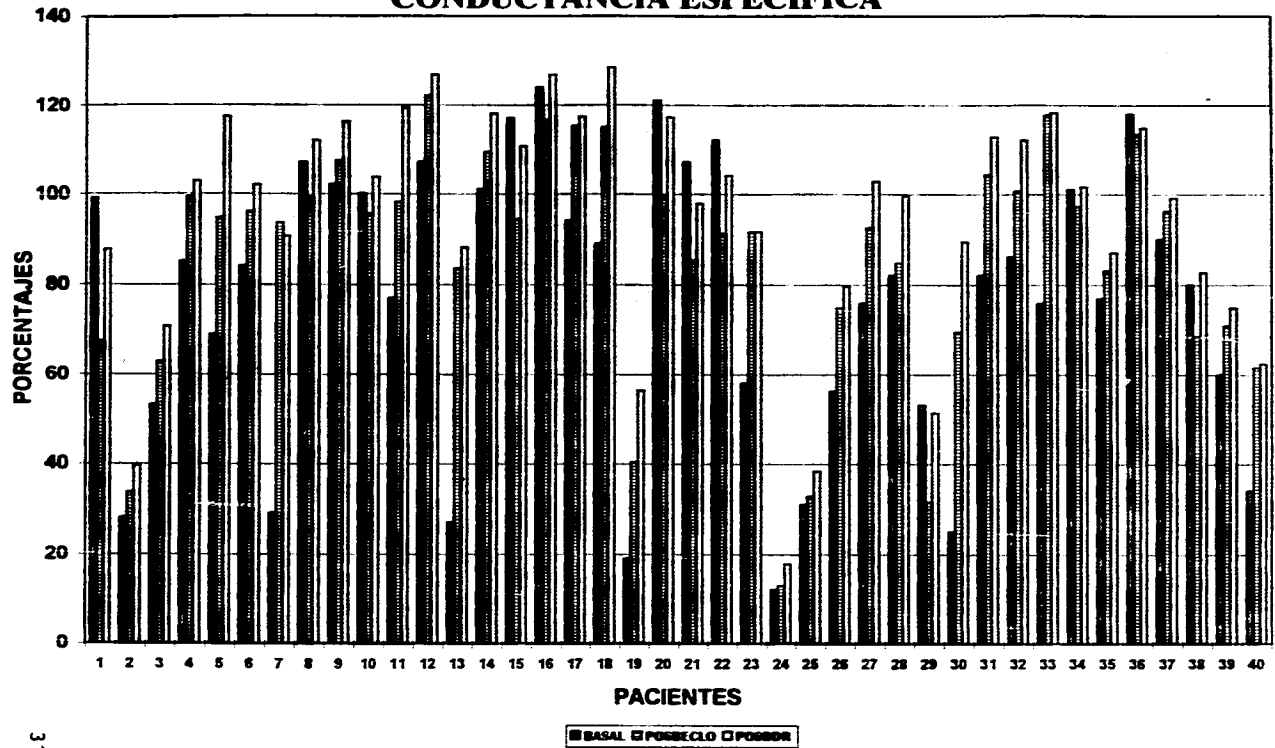


GRAFICO 1

VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO DEL PRIMER SEGUNDO

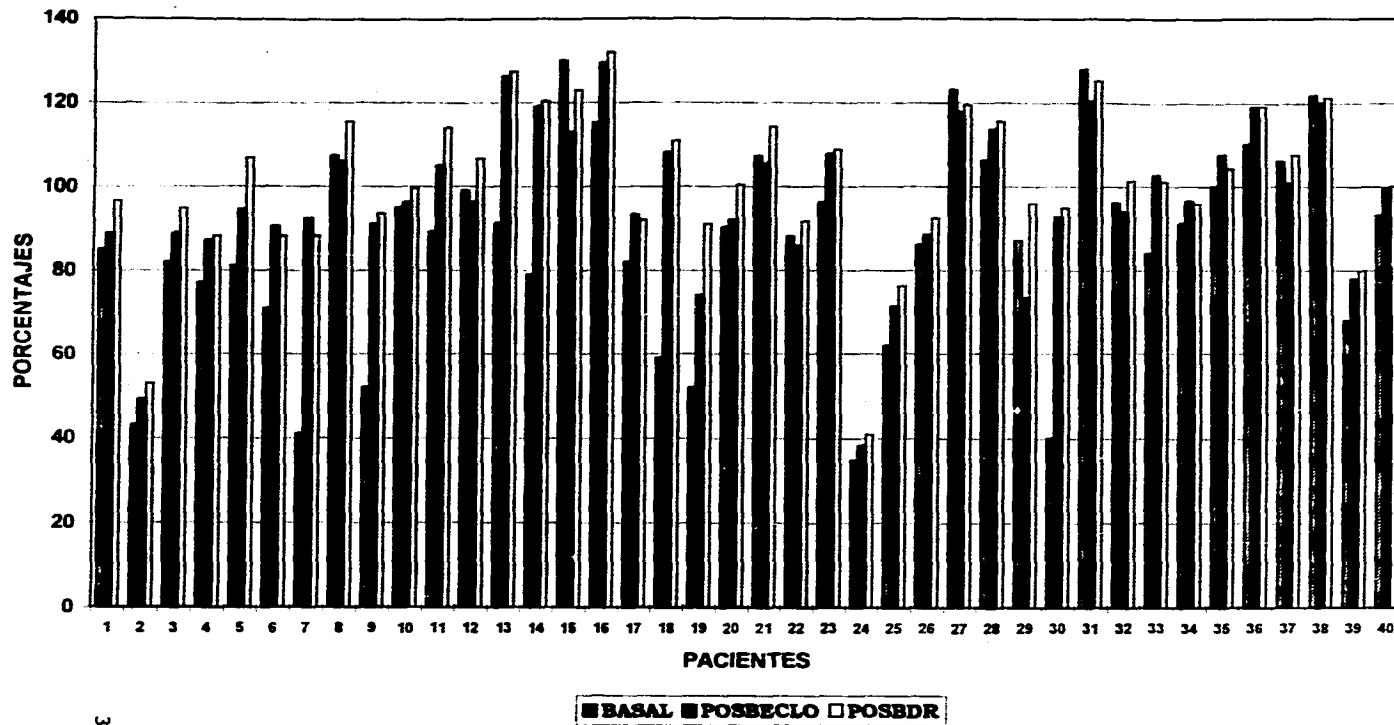


GRAFICO 2

VELOCIDAD DEL FLUJO AL 50%

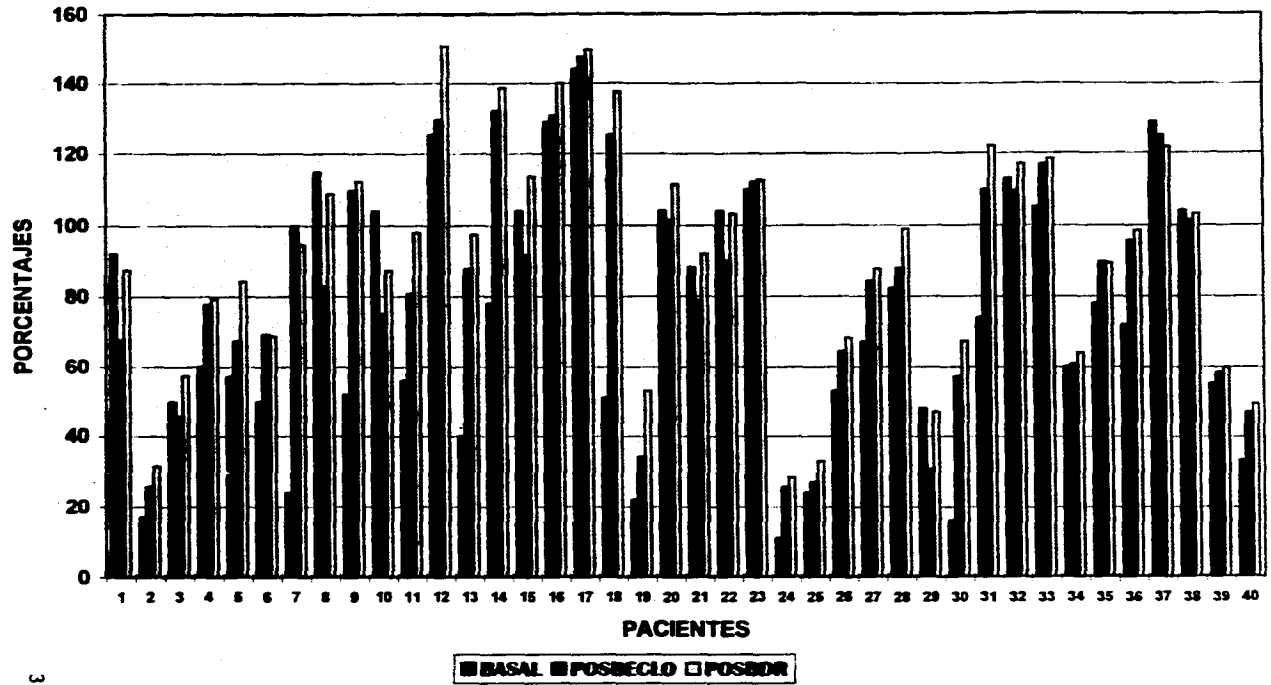


GRAFICO 3

VELOCIDAD DEL FLUJO AL 75%

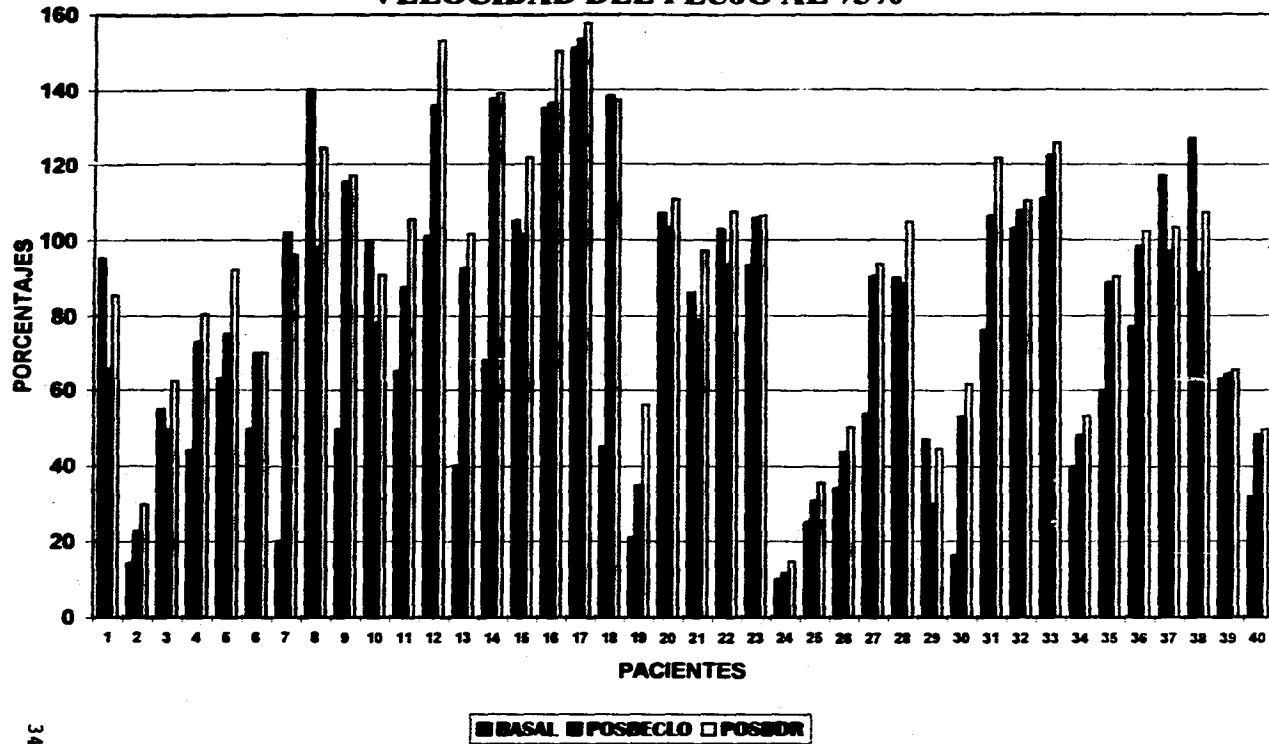


GRAFICO 4

CONDUCTANCIA ESPECÍFICA

%

PACIENTE	A			B					
	BASAL	(n-2)	(n-2) ²	POS	(n-2)	(n-2) ²	POS	(n-2)	(n-2) ²
1	89	22.800	519.840	67.286	-18.271	333.845	87.625	-7.118	50.632
2	28	-8.200	232.240	33.571	-51.986	2702.514	39.625	-55.116	3037.732
3	53	30.200	538.240	63.000	-22.557	508.825	30.875	-23.880	569.584
4	85	8.800	77.440	99.286	13.729	186.474	102.750	8.000	64.150
5	69	-7.200	51.840	94.571	9.014	81.257	117.375	22.634	512.315
6	84	7.800	60.840	88.000	10.600	100.800	100.875	7.134	50.889
7	29	-47.200	2227.840	53.571	8.014	64.229	80.625	-4.116	16.936
8	107	30.800	948.640	99.286	13.729	186.474	111.875	17.134	293.587
9	102	30.800	948.640	107.286	21.729	472.131	116.125	21.384	457.291
10	100	23.800	566.440	95.429	9.871	97.445	103.750	9.000	81.169
11	77	0.800	0.640	98.143	12.586	158.400	119.500	24.750	613.027
12	107	30.800	948.640	122.143	38.886	1388.514	126.875	32.134	1032.618
13	27	-49.200	2420.640	83.429	-2.129	4.531	88.125	-6.816	43.766
14	101	24.800	615.040	109.286	23.729	563.045	118.125	23.384	546.829
15	189	40.800	1664.640	84.429	-8.871	78.702	110.829	18.894	252.513
16	124	47.800	2284.640	116.429	30.871	953.045	126.875	32.134	1032.618
17	84	17.800	316.840	115.000	29.443	866.882	117.375	22.634	512.315
18	88	12.800	163.840	114.714	28.157	850.139	128.500	33.789	1139.885
19	19	-57.200	3271.840	40.429	-45.129	2036.586	56.250	-38.491	1481.528
20	121	44.800	2007.040	98.286	13.729	186.474	117.125	22.384	501.060
21	107	30.800	948.640	86.143	-0.414	0.172	97.875	3.134	8.824
22	112	35.800	1281.640	91.143	5.586	31.200	104.125	9.384	88.086
23	56	-18.200	331.240	91.571	6.014	36.172	91.625	-3.116	9.707
24	103	44.200	1953.640	12.957	-32.700	5386.280	17.750	-78.880	5627.556
25	31	-45.200	2043.040	32.714	-32.843	2792.368	38.375	-56.388	3177.084
26	56	-18.200	331.240	74.857	-10.700	114.490	79.625	-15.116	228.482
27	78	-42.200	1780.840	82.571	7.014	49.200	102.750	8.000	64.150
28	82	5.800	33.640	84.571	-0.986	0.972	89.625	4.884	23.857
29	53	-23.200	536.240	31.429	-54.129	2929.802	51.250	-43.491	1891.434
30	25	-51.200	2621.440	88.571	-18.888	296.543	89.375	-5.888	28.780
31	82	5.800	33.640	104.286	16.729	350.759	112.750	18.000	324.338
32	86	8.800	77.440	100.571	15.014	225.429	112.600	17.258	297.886
33	78	-42.200	1780.840	117.714	32.157	1094.882	118.250	23.889	863.891
34	101	24.800	615.040	67.143	11.586	134.279	101.500	6.759	45.689
35	77	0.800	0.640	83.009	-2.557	6.539	87.000	-7.741	59.917
36	118	41.800	1747.240	113.286	27.729	768.874	114.625	19.884	385.386
37	98	13.800	190.440	96.143	10.586	112.057	98.125	4.384	19.223
38	80	3.800	14.440	86.571	-16.986	289.514	82.625	-12.116	146.788
39	89	22.800	519.840	71.000	-14.557	211.810	75.000	-18.741	351.282
40	34	-42.200	1780.840	61.571	-23.986	575.314	62.500	-32.241	1039.458
SUMA:	3049	0.0000	36742.40	3422.285714	0.00	28887.58	3789.625	0.00	27010.07
MEDIA:	76.2		918.56	85.55714286		674.69	94.748625		675.25
VARIANZA:			918.56			674.69			675.25
DESVIACION ESTANDAR:			31.12169661			25.97478762			25.98568821

TABLA 5

VOLÚMEN ESPIRATORIO FORZADO DEL PRIMER SEGUNDO

PACIENTE:	%								
	A			B			C		
	BASAL	(-s)	(+s)	POB	(-s)	(+s)	POB	(-s)	(+s)
1	85	-1.200	1.440	88.714	-8.079	85.283	86.750	-4.347	18.885
2	43	-3.200	1888.240	49.143	-47.850	2270.523	53.800	-48.007	2313.309
3	82	-4.800	17.880	88.714	-8.079	85.283	84.825	-6.422	41.880
4	77	-9.200	84.640	87.800	-9.700	96.800	88.000	-13.007	171.528
5	81	-5.200	27.040	94.429	-2.364	5.580	108.500	5.403	28.194
6	77	-18.000	231.880	88.429	-8.364	40.304	88.000	-13.007	88.388
7	41	-5.200	2043.040	92.288	-4.507	20.314	88.000	-13.007	171.528
8	107	20.800	432.840	108.714	8.821	79.592	115.375	14.278	203.885
9	93	-34.200	1188.840	80.887	-5.808	38.230	88.388	-2.887	57.213
10	85	8.800	77.440	85.143	-0.850	0.422	89.625	-1.472	2.188
11	89	2.800	7.840	104.714	7.921	82.749	113.625	12.528	156.954
12	86	12.800	163.840	88.143	-0.880	8.422	88.388	-2.887	37.888
13	91	4.800	23.040	126.143	29.350	861.423	127.375	26.278	680.540
14	79	-7.200	51.840	119.143	22.350	488.523	120.250	19.153	386.842
15	138	-43.800	112.714	18.821	28.888	122.873	21.778	474.287	474.287
16	115	28.800	829.440	129.429	32.636	1065.080	131.875	30.778	947.293
17	82	-4.200	17.640	83.143	-3.650	13.322	91.875	-9.222	85.043
18	98	-27.200	2738.840	102.887	11.064	122.418	110.428	9.528	88.788
19	52	-34.200	1168.840	74.143	-22.650	513.023	80.675	-10.222	104.487
20	90	3.800	14.440	91.857	-4.936	24.361	100.375	-0.722	0.521
21	107	-20.800	432.840	108.288	-8.403	72.128	114.880	-30.888	168.491
22	88	1.800	3.240	85.857	-10.936	119.580	91.625	-9.472	89.716
23	96	9.800	86.040	107.571	10.779	118.178	108.500	7.403	54.806
24	88	-51.200	3821.880	38.429	-88.384	3488.280	40.875	-88.222	3828.874
25	62	-24.200	585.840	71.429	-25.364	843.347	78.375	-24.722	611.171
26	86	-0.200	0.840	88.429	-8.364	89.961	92.250	-8.847	78.267
27	123	38.800	1354.340	117.214	38.821	437.788	118.375	18.278	334.880
28	188	19.800	392.040	113.429	16.636	276.747	115.250	14.153	200.311
29	87	0.800	0.840	73.571	-23.221	539.235	86.875	-5.222	27.288
30	80	38.800	218.840	92.571	-4.221	17.880	84.750	-8.347	78.283
31	128	41.800	1747.240	120.429	23.636	558.647	125.125	24.028	577.351
32	98	9.800	98.040	93.857	-2.936	8.618	101.250	0.153	0.023
33	84	-2.800	6.840	102.857	6.084	38.778	101.125	0.028	0.001
34	91	4.800	23.040	96.429	-0.364	0.133	95.750	-5.347	28.589
35	100	13.800	180.440	107.571	10.779	116.178	104.250	3.153	8.942
36	118	23.800	388.440	119.143	22.380	488.523	119.250	18.153	288.888
37	106	19.800	392.040	100.857	4.064	18.518	107.500	6.403	41.800
38	122	35.800	1281.840	120.000	23.207	538.571	121.250	20.153	406.148
39	88	-18.200	391.240	78.000	-18.788	383.171	79.875	-21.222	450.388
40	93	6.800	48.240	99.571	2.778	7.720	100.125	-0.972	0.945
SUMA:	3448	0.00	23188.40	3871.714288	0.00	13829.39	4043.875	0.00	13198.20
MEDIA:	86.29			96.79285714			101.096875		
VARIANZA:			579.96			348.23			329.96
DEVIACION ESTANDAR:			24.07612926			18.66104614			18.16533532

TABLA 6

36

VELOCIDAD DEL FLUJO AL 50%

%

PACIENTE	A			B					
	BASAL	(n-2)	(n-2) ²	POS	(n-2)	(n-2) ²	POS	(n-2)	(n-2) ²
1	92	19.500	380.250	67.714	-16.139	260.477	67.375	-4.734	22.414
2	17	-55.500	3080.250	25.857	-57.886	3367.586	31.625	-60.484	3650.360
3	90	-22.900	520.010	65.714	-38.139	1454.805	57.375	-34.734	1206.477
4	60	-12.500	156.250	77.714	-6.139	37.651	79.375	-12.734	162.164
5	57	-15.500	240.250	67.286	-16.566	274.494	84.250	-7.850	61.770
6	50	-22.900	520.010	69.286	-14.589	212.222	69.750	-23.329	545.880
7	24	-48.500	2352.250	59.857	16.004	256.114	94.500	2.391	5.715
8	115	42.500	1806.250	62.714	-1.139	1.288	106.625	16.516	272.786
9	52	-30.989	960.388	108.714	25.861	668.277	112.375	20.288	410.880
10	104	31.500	992.250	75.000	-8.654	74.388	87.000	-5.109	26.106
11	56	-16.500	272.250	80.714	-3.139	9.855	98.000	5.891	34.699
12	125	62.800	3943.840	129.429	69.578	2077.881	151.250	58.141	3487.614
13	40	-32.500	1056.250	87.571	3.718	13.822	67.375	5.286	27.727
14	78	5.900	34.810	132.286	48.432	2345.672	136.750	46.641	2175.348
18	104	31.500	992.250	91.689	7.578	57.431	113.750	21.641	469.317
16	129	56.500	3192.250	130.857	47.004	2209.336	140.000	47.891	2293.512
17	144	71.500	5112.250	147.857	64.004	4096.457	150.125	56.016	3365.813
18	51	-31.880	1016.334	126.148	41.288	1704.686	137.889	48.281	2080.368
19	22	-50.500	2550.250	34.000	-48.854	2385.579	53.125	-38.984	1519.781
20	104	31.500	992.250	101.429	17.575	308.681	111.625	19.516	380.860
21	88	-15.989	255.788	78.714	-5.139	26.412	68.889	-4.109	0.012
22	104	31.500	992.250	90.000	6.146	37.779	103.250	11.141	124.114
23	110	37.500	1406.250	112.143	28.289	800.284	112.750	20.641	426.025
24	11	-61.500	3782.250	23.714	-68.139	3389.177	26.375	-61.389	4068.153
25	24	-48.500	2352.250	27.143	-56.711	3216.105	32.750	-59.359	3523.536
26	53	-19.500	380.250	64.429	-19.425	377.331	68.125	-23.984	575.250
27	67	-4.889	23.882	84.143	0.288	0.084	87.625	-4.484	20.110
28	62	8.900	79.210	67.857	4.004	16.029	99.000	6.891	47.481
29	48	-24.500	600.250	30.571	-53.282	2838.987	47.000	-45.108	2034.856
30	18	-88.989	7918.382	57.143	-38.711	715.462	67.250	-34.859	617.888
31	74	1.500	2.250	110.000	28.146	683.636	121.875	28.796	885.982
32	113	40.500	1640.250	109.714	25.861	668.777	117.000	24.891	619.543
33	108	32.989	1088.382	117.689	33.146	1098.686	118.625	28.516	788.076
34	60	-12.500	156.250	60.714	-23.139	535.427	64.000	-28.109	790.137
35	78	5.500	30.250	89.714	5.861	34.348	69.500	-2.609	6.809
36	72	-0.900	0.810	86.714	11.891	140.877	89.625	6.518	42.480
37	129	56.500	3192.250	125.000	41.146	1693.029	121.375	29.288	854.477
38	104	31.500	992.250	101.429	17.575	308.681	103.125	11.016	121.344
39	55	-17.889	320.010	58.429	-28.425	808.491	58.875	-32.234	1039.026
40	33	-39.500	1560.250	47.000	-36.854	1358.186	49.375	-42.734	1826.227
SUMAL:	2900	0	49860	3354.142857	0.00	40491.04	3684.375	0	40502.75586
MEADIA:	72.5			83.85357143		1.012.28	92.109375		1.012.57
VARIANZA:			1.348.50			31.81628426			31.8208774
DEVIACION ESTANDAR:			35.3656689						

TABLA 7

VOLUMEN DEL FLUJO AL 75%

PACIENTE	%								
	BASAL	A		B		C		D	
		(n-2)	(n-2)	POS	(n-2)	(n-2)	POS		(n-2)
1	95	24.175	584.431	65.571	-16.593	345.894	25.375	-7.753	60.111
2	14	-56.825	3229.081	22.571	-61.593	3793.680	29.750	-63.378	4016.787
3	55	-15.825	256.431	62.571	-34.450	1188.803	62.375	-30.753	945.786
4	44	-26.825	719.581	72.857	-11.307	127.651	80.250	-12.678	165.646
5	63	-7.825	61.231	75.143	-9.021	61.386	92.000	-1.126	1.273
6	90	-20.825	433.681	70.000	-14.164	200.827	70.125	-23.689	528.144
7	20	-50.825	2583.181	101.857	17.693	313.037	88.000	2.872	8.248
8	140	69.175	4785.181	97.857	13.693	187.494	124.375	31.247	976.367
9	90	-20.825	433.681	115.143	30.879	628.872	118.875	23.747	383.894
10	100	29.175	851.181	78.000	-6.164	37.988	90.500	-2.628	6.907
11	65	-5.825	33.931	87.429	3.264	10.656	105.375	12.247	149.986
12	101	30.175	910.531	136.714	51.550	2867.403	153.000	59.872	3894.841
13	40	-30.825	950.181	92.428	8.264	68.298	101.625	8.487	72.197
14	68	-2.825	7.961	137.428	53.264	2837.064	139.125	45.907	2115.713
15	105	34.175	1167.831	101.288	17.121	293.145	124.750	28.822	878.212
16	135	64.175	4118.431	136.143	51.979	2701.772	150.125	56.997	3248.644
17	151	80.175	6428.031	153.429	69.264	4797.541	157.625	64.457	4159.847
18	45	-25.825	688.831	138.288	54.121	2829.128	137.125	43.887	1835.725
19	21	-49.825	2482.531	34.714	-49.450	2445.303	56.125	-37.003	1369.231
20	107	36.175	1308.631	103.143	18.979	360.186	110.750	17.622	310.530
21	88	15.175	2280.281	78.714	-5.450	28.702	87.000	3.872	14.981
22	103	32.175	1035.231	93.429	9.264	85.827	107.375	14.247	202.973
23	93	22.175	491.731	105.857	21.693	470.580	106.375	13.247	175.480
24	10	-60.825	3889.881	-11.571	-72.593	5288.723	14.375	-78.753	6322.066
25	25	-45.825	2089.931	30.857	-53.307	2841.851	35.500	-57.628	3321.001
26	34	-36.825	1356.081	43.571	-40.593	1647.780	50.375	-42.753	1827.830
27	54	-28.825	2283.881	80.143	5.979	38.743	93.375	0.247	0.081
28	90	19.175	367.881	88.429	4.264	18.184	104.750	11.622	135.088
29	47	-23.825	567.631	30.000	-54.164	2933.770	44.625	-48.503	2352.553
30	18	-64.825	3005.781	53.286	-30.879	883.488	61.889	-31.533	1882.447
31	76	5.175	25.781	106.143	21.979	483.058	121.625	28.487	812.072
32	103	32.175	1035.231	107.571	23.407	547.854	110.375	17.247	297.455
33	111	48.175	1814.831	122.288	38.121	1483.243	128.750	32.622	1884.187
34	40	-30.825	950.181	48.286	-35.678	1287.272	53.500	-39.628	1570.388
35	60	-10.825	117.181	68.714	4.550	20.703	80.375	-2.753	7.580
36	77	6.175	38.131	88.288	14.121	188.415	102.375	9.247	85.956
37	117	45.175	2132.131	98.857	12.693	161.109	103.375	10.247	104.988
38	127	56.175	3155.631	91.143	6.979	48.700	107.125	13.967	195.913
39	63	-7.825	61.231	84.288	-48.879	388.188	85.250	-27.878	777.180
40	32	-38.825	1507.381	48.429	-35.736	1277.041	49.750	-43.378	1881.682
SUMA:	2833	0.00	55781.78	3386.571429	0.00	46494.80	3725.125	0.00	47061.48
MEDIA:	70.825			84.16428571			93.128125		1.178.54
VARIANZA:			1.394.84			1.162.37			1.178.54
DESVIACION ESTANDAR:			37.34359885			34.09354703			34.38662838

TABLA 8

CUADRO No. 3

**VALORES Z DE LOS 4 PARAMETROS FUNCIONALES
Y SU SIGNIFICANCIA ESTADISTICA, DE LOS 40
PACIENTES ESTUDIADOS.**

PARAMETRO	BASAL/POS A	P	BASAL/POS B	P
CE	1.45	0.075	2.88	0.003
FEV-1"	2.19	0.017	3.12	0.001
VF50	1.51	0.075	2.60	0.003
VF75	1.66	0.037	2.78	0.003

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

DISCUSION

El objetivo del trabajo fue demostrar si la administración de beclometasona era suficiente para mantener estables, clínica y funcionalmente, a 40 sujetos asmáticos; sin importar su sexo y edad, ni las características del asma, en cuanto a fecha de inicio, frecuencia de las crisis y grado de la misma.

Del análisis cuantitativo de los resultados obtenidos surgen algunos tópicos interesantes que merecen comentario especial. En primer lugar sobresale el hecho de que el 30% de los pacientes tratados con beclometasona tuvieron un cambio del 15.59% ($P=0.175$) por abajo de sus cifras basales; aunque esto no significa necesariamente empeoramiento de su estado clínico ya que, contrariamente a lo esperado, sucedió en el grupo catalogado con asma mínima, principalmente. Esta caída porcentual de los parámetros funcionales utilizados en el estudio puede deberse a fallas en la técnica de inhalación de la beclometasona, alteración del horario u olvido en la administración del fármaco, a dosis insuficientes o la baja capacidad antiinflamatoria del medicamento. En segundo lugar, llama la atención el hecho de que la mejoría posbeclometasona observada en el 70% de los pacientes tratados fue significativamente menor, comparada con la obtenida possalbutamol ($p=0.037$ vs 0.003). Este resultado puede explicarse de la siguiente manera, o bien que en el grupo de asmáticos estudiados el factor espástico predominaba sobre el inflamatorio y/o que la hiperexcitabilidad del músculo de sus vías aéreas depende de otros factores, además de la inflamación.

Desde luego no hay que olvidar que el salbutamol no se administró de manera continua sino únicamente después de cada estudio quincenal de control. Seguramente si se administra sólo y en forma continua los resultados serán menores a los de la beclometasona, tomando en cuenta que aquel grupo de medicamentos induce el fenómeno de taquifilaxia, es decir, más droga con menos efecto, mismo que no comparte el grupo de esteroides inhalados. Independientemente de la significancia estadística obtenida para los dos fármacos, debe enfatizarse que ninguno de los 40 sujetos tratados durante el lapso de estudio presentaron crisis asmática, a pesar de haberse realizado durante la época de invierno y de que algunos pacientes sufrieron cuadros gripales. Esto significa que la beclometasona sólo si es un recurso terapéutico efectivo para estabilizar al sujeto asmático.

En tercer lugar, y en relación con los parámetros funcionales utilizados en el estudio, debe destacarse que fue el FEV-1" el único parámetro cuyo valor resultó con significancia estadística ($p=0.017$) tanto en la valoración posbeclometasona como posbroncodilatador, hecho que corrobora su mayor sensibilidad, tan comentada en los estudios internacionales de este tipo. No obstante, insistimos que se trata de un parámetro inespecífico debido a que no informa sobre el tipo de vía aérea que sensa; por lo que, como sucedió en este estudio, no es posible determinar si la mejoría observada posbeclometasona y/o posbroncodilatador corresponde a las vías aéreas centrales, medianas periféricas o pequeñas periféricas. Esta duda se despeja cuando se observan los resultados de los otros 3

parámetros por separado y se da cuenta que la mejoría partió principalmente de las vías aéreas pequeñas periféricas ($p=0.037$) y las medianas periféricas ($p=0.075$); es decir, que cada uno de los otros 3 si es específico para cada grupo de vías aéreas.

Algunos de los problemas encontrados en el estudio quizá derivan del tamaño de la muestra, que debiendo ser de 50 sujetos sólo 40 lo concluyeron. Es muy posible que si se agranda la muestra, el periodo estudio y la dosis del esteroide, o en su defecto se utiliza uno de mayor potencia (Budenosida, por ejemplo), los resultados que se obtengan sean más acordes con la hipótesis alterna que se planteó al iniciar el trabajo.

CONCLUSIONES:

- 1.- El dipropionato de beclometasona sí es capaz de contrarrestar la inflamación de las vías aéreas de los sujetos asmáticos.
- 2.- Su mayor efecto antiinflamatorio lo ejerció en las vías aéreas medianas y pequeñas periféricas.
- 3.- El parámetro funcional más sensible para valorar su efecto antiinflamatorio es el volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV-1").
- 4.- El FEV-1" es un parámetro funcional inespecífico, ya que no discrimina el tipo de vías aéreas involucrado.
- 5.- El salbutamol es un fármaco con gran potencia broncodilatadora.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Twentyman OP, Howarth PH, and Holgate. Mucosal Inflammation in asthma. *Am Rev of Respir Dis* 1990; 142:434-57.
- 2.- Díaz Mejía GS, Pacheco RC. Asma. México: Facultad de Medicina, 1991: 3-5.
- 3.- Horn CR, Clark TJH and Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and Morbidity from asthma. *Respiratory Medicine* 1990; 84:67-70.
- 4.- Woolcock AJ. Worldwidw Differences in asthma prevalence and mortality; Why is asthma mortality so low in the USA? *Chest* 1986;90:40-5.
- 5.- Ramos VE, Díaz Mejía GS. Asma México: Facultad de Medicina, 1991:19-32.
- 6.- González CE. Diagnóstico de la Salud en México. México: Trillas 1988:43-5.
- 7.- Rico G, Montero P. Inmunología Pulmonar Básica. México: Trillas 1991: 98-103.
- 8.- Pueringer RJ, Hunninghake GW. Inflammation and Airway Reactivity in asthma. *The Am Jour of Med* 1992; 92:32-8.
- 9.- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, Philadelphia 1994:284-9.
- 10.- Roit I. Essential Immunology. London 1994:315-8.
- 11.- Montefort S, Lai CKW, Kapahi P, Leung J. Circulating Adhesion Molecules in asthma. *Am Respir Crit Care Med* 1994; 149:1149-52.

- 12.- Kroegel C, Virchow Jr C, Kortsik C and Matthysh. Cytokines Platelet Activating Factor and Eosinophils in asthma. *Respiratory Medicine* 1992;86:375-89.
- 13.- Howder CL. Antimuscarinic and beta2-adrenoceptor Broncodilators in obstructive Airway Disease. *Respiratory Care* 1993;38:1364-82.
- 14.- Richardson JB. Nerve Supply to The Lungs. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:785-802.
- 15.- Udman R and Sundler F. Airway Neuropeptides. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:3-8.
- 16.- Macdonald DM. Neurogenic Inflammation in the Respiratory Tract. Actions of Sensory Nerve Mediators on Blood Vessels and Epithelium of The Airway Mucosa. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:65-72.
- 17.- Richardson J, Béland J. Nonadrenergic Inhibitory nervous system in human airway. *J Appl Physiol* 1976;41:764-71.
- 18.- Barnes PJ. The third nervous system in the lung: physiology and clinical perspectives (editorial). *Thorax* 1984;39:561-7.
- 19.- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42
- 20.- Goodman and Gilman's. *The Pharmacological basis of Therapeutics*. New York 1991:213-20.
- 21.- Levy J, Zalkinder I, Kuperman O, Skibin A, Apte R, Bearman JE, Mielke PW Jr, Tal A Effect of prolonged use of inhaled steroids on the cellular immunity of children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:806.12.

- 22.- Broide J, Soferman R, Kivity S, Golander A, Dickstein G, Spirer Z, Weisman Y. Low dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J. Clin Endocrinol metab* 1995;80:1243-6.
- 23.- Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, Howart PH, and Holgate St, Effects of an Inhaled Corticosteroid on Airway Inflammation and Symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:669-74.
- 24.- Freiygang R and Ashford R. Adrenal cortical function after long-term beclomethasone aerosol therapy in early childhood. *ANNALS OF ALLERGY* 1990; 64:342-44.
- 25.-Rutten van Molken MP, van Doorslaer EK, Jensen MC, Kerstjens HA, Rutten FF. Cost and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:975-82.
- 26.- Kerrebijn KF. Use of Topical Corticosteroids in the Treatment of Childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:77-81.
- 27.-Herrala J, Puolijoki H, Impiveera O, Lilpo K, Tala E, Nieminen MM. Bone mineral density in asthmatic women on high dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Bone* 1994;15:621-3.
- 28.-Konig P. Inhaled budesonide for mild asthma. *N Engl J Med* 1995;332:683-84.
- 29.- Prieto L., Berto JM, Gutierrez V, Tornero C. Effects of inhaled budesonide on seasonal changes in sensitivity and maximal response to methacholine in pollen sensitive asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994;7:1845-51.

- 30.-Taylor IK and Shaw RJ, The mechanism of action of corticosteroids in asthma. *Respiratory Medicine* 1993;87:261-77.
- 31.- Wang JH, Trigg CJ, Devalia JL, Jordan S, Davies RJ, Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on expression of proinflammatory cytokines and activated eosinophils in the bronchial epithelium of patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1025-34.
- 32.- Smith BJ, Buxton JR, Dickenson J, Heller RF. Does beclomethasone dipropionate suppress dehydroepiandrosterone sulphate in postmenopausal women? *Aust N Z J Med* 1994;24:396-401.
- 33.- Boulet LP, Giguere MC, Milot J, Brown J. Effects of long term use of high dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:796-803.
- 34.- Kuo HP, Yu TR, Yu CT. Hypodense eosinophil number relates to clinical severity, airway hyperresponsiveness and response to inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994;7:1452-59.
- 35.- Laurikainen K, Poukkula A, Korhonen P, Lehtonen L, Vidgren M, Silvasti M Comparison of two beclomethasone dipropionate inhalation aerosol spacer combinations in the treatment of asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32:293-98.
- 36.- Leblanc P, Mink S, Keistinen T, Saarelainen PA, Ringdal N, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate 200 micrograms/day with beclomethasone dipropionate 400 microgramos/day in adult asthma. *Allergy* 1994;49:380-85.

- 37.- Kerstjens HA, Postma DS, van Doormaal JJ, van Zanten AK, brand PL, Dekhuijzen PN, Koeter GH. Effects of short term and long term treatment with inhaled corticosteroids on bone metabolism in patient with airway obstruction. Dutch CNS-LD Study Group. *Thorax* 1994;49:652-56.
- 38.- Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with and inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-81.
- 39.- Grancis RS, Long-term beclomethasone dipropionate aerosol therapy in juvenile asthma. *Thorax* 1976;31:306-14.
- 40.-Godfrey S, Balfour-Lynn L, and Tooley M. A three to five year follow-up of the use of the aerosol steroid, beclomethasone dipropionate, in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:335-39.
- 41.- Morrow Brown G, Storey G, George WHS. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972;1:585-89.
- 42.-König P. Inhaled corticosteroids-Their present and future role in the management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:297-306.
- 43.- Townley RG and Suliaman F. The mechanism of corticosteroids in treating asthma. *Annals of Allergy* 1987;58:1-7.
- 44.- Simposio Internacional Los esteroides en el asma. Teoría y Práctica París, Septiembre de 1986;4-20.
- 45.- Morris HG. Mechanisms of glucocorticoid action in pulmonary disease. *Chest* 1985;88:133-41.