

# Efecto de la terapia con salmeterol y salmeterol con beclometasona inhalados sobre el volumen del flujo salival y la cantidad de IgA secretora en pacientes con asma crónica moderada persistente

■ CORONA HERNÁNDEZ L, \* DEL RÍO NAVARRO BE,\*\* FRAGOSO RÍOS R,\*\*\* CUAIRÁN RUIDÍAZ V\*\*\*\* ■

Se considera al asma bronquial como un desorden crónico inflamatorio de las vías aéreas causando episodios de crisis recurrentes reversibles espontáneas. Para su control son utilizados los B2 inhalados solos o en combinación con corticosteroides en aplicadores de dosis medidas. Se han encontrado alteraciones a nivel de la cavidad oral con el uso de los B2 de acción corta y de los corticosteroides, pero no hay reportes de las repercusiones de los B2 de acción larga solos o combinados con los esteroides sobre el estado bucal. El objetivo de este estudio fue valorar el estado de la mucosa oral, determinar el flujo salival, las proteínas y la IgA secretora en pacientes asmáticos con terapia de salmeterol solo (B2 acción prolongada) y en combinación con beclometasona (corticosteroide) en inhaladores de dosis medidas durante seis semanas cada uno y una semana de lavado entre cada tratamiento. Se hizo una valoración clínica detallada de la mucosa oral, se determinó el flujo salival y se colectó saliva para determinación de proteínas y la IgA secretora, antes y después de cada terapia. La mucosa oral se vio más alterada (gingivitis) con salmeterol solo que combinado con beclometasona (46.42% vs 39.28%); el flujo salival y las proteínas no tuvieron cambios significativos, mientras que la IgA secretora posterior al tratamiento con salmeterol solo si tuvo un aumento significativo ( $p < 0.05$ ).

Palabras clave: Terapia con salmeterol.

Bronchial asthma is considered as a chronic inflammatory disorder of the airways, which caused recurrent exacerbations that is often reversible either spontaneously or with treatment. For its control are used single inhalator B2 or in combination with corticosteroids in inhaler metered dose. There have been found oral cavity alterations with the use of short-acting B2 and corticosteroids, however there are no reports by single long-acting B2 or in concomitantly with corticosteroids on the oral cavity repercussions. The aim of this study was to evaluate the oral mucosal, to determine salivary flow, proteins and secretory IgA in asthmatic patients with therapy of single salmeterol (long-acting B2) and in combination with beclomethasone (corticosteroid) in inhaler metered dose, each one for six weeks and one washing week between both treatment. It was made an exhaustive clinical evaluation of the oral mucosal, the salivary flow was determined and saliva was collected to determine proteins and IgA before and after each treatment. The oral mucosal was more altered (gingivitis) with single salmeterol in combination with beclomethasone (46.42% vs 39.28%); salivary flow and proteins did not present significant changes, whereas the posterior to salmeterol secretory IgA presents a significant increment ( $p < 0.05$ ).

Keywords: Salmeterol therapy.

## INTRODUCCIÓN

El asma bronquial afecta a millones de personas en el mundo. Se considera un desorden crónico inflamatorio de las vías aéreas en donde varias células se encuentran invo-

lucradas, particularmente los mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En individuos susceptibles, esta inflamación causa episo-

\* Residente de Estomatología Pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

\*\* Jefa del Servicio de Alergia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

\*\*\* Jefe del Departamento de Estomatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

\*\*\*\* Jefe del Área de Estomatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

*El tratamiento crónico  
con estos  
medicamentos mejora  
los síntomas y la  
función pulmonar.*

dios recurrentes, sibilancias, falta de aire, disnea y tos, particularmente en la noche o al despertar. Estos síntomas se asocian con limitación variable del flujo de aire que es reversible parcialmente, ya sea de manera espontánea o con tratamiento.<sup>1,4</sup>

La iniciativa global para el manejo del asma (GINA, enero de 1995) la clasifica de acuerdo a su intensidad en:<sup>1</sup>

- 1) Intermitente. Presenta síntomas de menos de una vez a la semana, síntomas nocturnos menos de dos veces al mes. Flujo espiratorio máximo (FEM) predecible (80% con variabilidad del 20%).
- 2) Leve persistente. Presenta síntomas una o más veces a la semana, nocturnos de más de dos veces al mes, puede afectar actividades y sueño. FEM predecible (80% con variabilidad del 20-30%).
- 3) Moderada persistente. Tiene síntomas diarios, los nocturnos por más de una vez a la semana, afecta actividades y sueño. FEM predecible (60%-80% con variabilidad del 30%).
- 4) Grave persistente. Síntomas continuos con exacerbaciones frecuentes, síntomas nocturnos frecuentes y limita actividades. FEM predecible (60% con variabilidad del 30%).

En la historia del tratamiento del asma se ha observado una indudable eficacia de los agonistas B2 adrenérgicos inhalados de acción corta (cuatro a seis horas) para crisis o exacerbaciones, por su acción broncodilatadora inmediata y los de acción larga (más de doce horas) como el formeterol y salmeterol para control de los síntomas nocturnos persistentes. La sal del salmeterol tiene una estructura semejante al salbutamol, con modificaciones que hacen que tenga una vida media prolongada teniendo una eficacia y seguridad probada en niños mayores de seis años.<sup>1,6</sup> Los B2 inhalados de acción prolongada actúan sobre receptores beta del músculo liso, relajándolo por mayor tiempo en base a su prolongada vida media. El tratamiento crónico con estos medicamentos mejora los síntomas y la función pulmonar, sobretodo, cuando se combina con un antiinflamatorio esteroideo con Inhalador de Dosis Medidas para asma crónica moderada.<sup>7-8</sup> Desafortunadamente, los B2 tiene efectos colaterales como la estimulación cardíaca, temblor muscular, hipocalemia leve y a nivel de la cavidad oral, se ha descrito una disminución en un 20% de la cantidad de saliva total y un 35% de la saliva parotídea.<sup>5,3,3</sup>

Como se citó anteriormente, el tratamiento a largo plazo con los agonistas B2 parece no reducir la inflamación, por lo que suele combinarse con corticoesteroides inhalados como la beclometasona. Éste es un esteroide que se presenta en inhalador de dosis medidas que actúa en el metabolismo del ácido araquidónico, ya que inhibe la fosfolipasa A2 e interfiere con la síntesis de leucotrienos, tromboxanos y el factor de acción plaquetaria, disminuyendo la hiperreactividad por el control de la inflamación, cuya expresión clínica se manifiesta con menores síntomas, frecuencia e intensidad de las exacerbaciones, mejoría de la función pulmonar y de la calidad de vida.<sup>14</sup> Los efectos colaterales más frecuentes son la candidiasis orofaríngea y la disfonía que se presenta en el 20% de los casos cuando no se utilizan espaciadores de volumen.<sup>15,17</sup> Éstos son tubos de extensión que se colocan entre el IDM y la boca del paciente, para que al momento de ser activado, el aerosol se vierta en el espaciador, con lo cual el paciente inhala las partículas con menor velocidad y reduce su depósito a nivel de la orofaringe, con lo que aumenta su penetración a las vías aéreas. Con respecto a la repercusión sobre el crecimiento y metabolismo óseo, no se han observado en dosis de 400 microgramos, administrados por tres meses.<sup>17,18</sup>

Leñander-Lumikary y colaboradores, en su investigación con esteroides y B2 de acción corta, reportó una disminución del flujo salival e incremento de gingivitis, sin encontrar candidiasis oral, ni cambio en las proteínas salivales.<sup>11</sup> El flujo salival representa un mecanismo de defensa inmunológica específica e inespecífica.<sup>19</sup> La saliva tiene funciones de protección, lubrica-

ción, mantiene la integridad de las mucosas, así como su reparación; crea un balance ecológico que inhibe la adherencia y desarrollo bacteriano por medio de la IgA, así como también nivela el pH y ayuda a mantener la integridad de los tejidos dentales.<sup>2</sup> El volumen de saliva producido en un día es variable y va de 1.0-1.5 litros, dependiendo de factores gástricos (hambre) y orales (estado de hidratación), entre otros.<sup>21</sup>

La inmunoglobulina A secretora (IgAs), que se encuentra en fluidos del tracto respiratorio, salival y secreciones gastrointestinales, interviene en mecanismos de protección bucodental, inhibiendo la adherencia microbiana en las células epiteliales y en el esmalte dentario, así también, neutraliza enzimas bacterianas como la glucosiltransferasa y fosfotransferasa para la glucosa; oponen a microorganismos para su destrucción por células fagocíticas y bloquea la penetración de los productos de la placa dentobacteriana al epitelio.<sup>22,25</sup> Un niño, al año de edad, tiene IgA, sus secreciones llegan a ser similares a los de los adultos, teniendo un valor normal de 19.4 mg/di en la saliva total. A diferencia de los valores séricos máximos de IgA, que los alcanzan hasta los doce años. Los niveles de IgA secretora pueden ser variables, sin embargo, la forma más aceptada de la medición de IgAs en la saliva siempre va acompañada con la determinación de proteínas totales para corregir la dilución de IgA secretora, influido por el estado de hidratación.<sup>1\*</sup>

Existen escasos estudios sobre la repercusión del uso de B2 de acción corta a nivel de la cavidad oral en sujetos asmáticos. De éstos, se ha reportado la correlación de la disminución del flujo salival con el incremento secundario de caries.<sup>10,12,26,28</sup> Así, también Bjerkeborn<sup>29</sup> y Ryberg<sup>26</sup> han descrito las alteraciones en la composición salival de pacientes asmáticos, incluso con dos dosis de agonistas B2 adrenérgicos, 18 horas antes de la determinación. Siguiendo esta línea de estudios, Ryberg y colaboradores<sup>30</sup> reportan, además de la alteración del flujo salival y el desarrollo subsecuente de caries, una disminución de la cantidad de IgA secretora en pacientes asmáticos adultos tratados con agonistas B2 de acción corta, comparados con controles sanos. Un mecanismo posible de la acción de los B2 de acción corta, es su efecto sobre receptores B2 adrenérgicos presentes en el sistema secretor de las glándulas salivales.<sup>4,3</sup> La estimulación de los B adrenoceptores activa la producción de adenosinmonofosfato cíclico AMPC, lo que reduce la secreción salival y la síntesis de proteínas, y de manera secundaria origina la disminución de la IgA secretora.

Hipotéticamente, con base en los estudios en asmáticos con B2 de acción corta, los B2 con vida media prolongada pudieran ejercer este efecto, que puede ser potenciado con el uso concomitante de esteroides en inhalador de dosis medidas, porque al depositarse en la cavidad oral afectaría los mecanismos

inmunes locales y la producción de IgA secretora. Dentro de los efectos secundarios de los esteroides inhalados, como ya se ha mencionado en diversos estudios, tenemos la aparición de candidiasis y la disminución del flujo salival, sin reporte alguno sobre la IgA secretora.<sup>11-17</sup>

Con los nuevos conceptos de la fisiopatología, clasificación y del tratamiento escalonado del asma, actualmente se utilizan de manera preventiva fármacos beta agonistas de acción prolongada, solos o en combinación con antiinflamatorios (esteroides) para administrarse por vía inhalada -en inhaladores de dosis medidas- para el tratamiento del asma moderada persistente. En vista de que esto es relativamente nuevo, no existen reportes acerca de la administración en inhalador de dosis medidas de este tipo de medicamentos sobre la repercusión en la cavidad oral (flujo salival, IgA secretora, estado de la mucosa, caries), por lo tanto, se consideró necesario investigar el efecto sobre el flujo salival, proteínas, IgA secretora y el estado clínico de la mucosa oral.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico, con terapias de Beclometasona con Salmeterol contra Salmeterol en 28 niños de seis a quince años de edad, ambos sexos, con diagnóstico de asma moderada crónica persistente (ACMP) estable. Pacientes que acudieron a 1ª consulta externa del servicio de alergia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. No presentaban inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, desnutrición, alteraciones pulmonares distintas al asma, ni de vías aéreas superiores e inferiores. Seis semanas anteriores al estudio no habían tomado antihistamínicos, anticonvulsivantes, B2 de acción corta o larga, esteroides orales o inhalados, ni tratados con quimioterapia o radioterapia. Se excluyeron a los pacientes con incapacidad para manejar el inhalador de dosis medidas (IDM), con alteraciones o lesiones en la mucosa oral o lengua, con deshidratación de las mucosas (xerostomía), así como también a los que tuvieran historia de hipersensibilidad al Salmeterol y Beclometasona. Se eliminaron del estudio a los niños que no cumplieron el tratamiento, que no asistieran a sus citas, que no cooperaron con el estudio. Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de los padres o tutores sobre el procedimiento a realizar. A los pacientes, junto con sus familiares o tutores, se les adiestró sobre el uso correcto del IDM, a través de la cámara espadadora con placebo antes de iniciar la administración de los medicamentos en estudio, corroborando en cada visita la técnica de administración.

Se realizó nuevamente un examen clínico exhaustivo de la cavidad oral, determinando el flujo salival y tomando mues-

tras de saliva para cuantificar la IgA secretora y las proteínas salivales. La primera muestra antes del tratamiento inicial (Tx1, basal "O"). La segunda, al final de éste y antes de iniciar el segundo tratamiento (Pos Tx1), y la tercera, al finalizar el segundo tratamiento (Pos Tx2). La determinación del flujo salival y la toma de muestras se realizó entre las siete y las ocho horas de la mañana, en ayuno, para todos los pacientes, previa estimulación salival por medio de la masticación de parafina (un gramo), no endulcorada durante quince minutos, de acuerdo a la técnica reportada McDonal y colaboradores en niños y adolescentes.<sup>21</sup>

Se inició el tratamiento 1 con Beclometasona y Salmeterol después de una semana de lavado (sin tratamiento) se administró el segundo tratamiento con 100 ug/día de Salmeterol solo, administrados por vía inhalada con espaciadores. La valoración de la mucosa oral se realizó mediante un examen clínico exhaustivo de la cavidad oral, determinando el estado de las mucosas de carrillos, labial, vestibular, gingival, palatina y lingual. Para su evaluación se utilizó una escala de tipo dicotómica (cualitativa nominal) con valoración de acuerdo al estado de los tejidos blandos de la cavidad oral en:

- 1) Normal. Encías de color rosa coral, delgadas, siguiendo el contorno de los dientes en forma de collar, de superficie finamente lobulada y firme. Las mucosas labial y vestibular de color rojo, lisas, brillantes y laxas. La mucosa palatina color rojo con rugas palatinas, firme e insertada. Finalmente, la mucosa lingual de color roja, tensa, con papilas en su parte ventral y bordes laterales, color violácea, lisa y tensa en su cara dorsal. Sin inflamación, cambios de textura, aumentos de volumen, hemorragias, ni presencia de ulceraciones, candidiasis o algún otro tipo de patología.
- 2) Alterada. Enrojecimiento y aumento de volumen de la encía que se vuelve lisa, edematosa, con pérdida de firmeza y con facilidad a la hemorragia (gingivitis) y ulceraciones, candidiasis o cualquier otra patología en las mucosas.<sup>30</sup>

El flujo salival se determinó con la técnica modificada de Schirmer, colocando tiras fabricadas con papel filtro Whatman del 41, con 1 cm de ancho y el largo graduado en centímetros del 0 al 17 con marcas cada 5 mm, con un doblez dirigido hacia el piso de la boca y sostenido con su propia lengua, tomando como el inicio de la escala el bermellón. Se dejó la tira durante un minuto y se retiró para tomar la medida de humedad en el papel en unidad de milímetros, como lo describió Ceballos.<sup>31</sup> Este método nos indicó de manera indirecta el flujo salival de la cavidad oral, medido en mm/min. Posteriormente,

se realizó la colección de saliva total en tubos de ensayo calibrados en milímetros, obteniendo 10 mm por paciente en cada muestra, en tubos de ensayo estériles. Se etiquetaron por número de muestra y se llevaron a laboratorio en donde fueron centrifugadas durante quince minutos a 300 rpm con el fin de separar las células y el moco. El sobrante se congeló a -40° C hasta el momento de su análisis. La determinación de la IgA en saliva se realizó por medio de nefelometría (Nefelometry Array 360 Systems de Beckman). Al mismo tiempo, se determinó la concentración de proteínas totales en la saliva por medio de la técnica Lowry.<sup>32</sup>

En el análisis estadístico, se obtuvieron medidas de tendencia central con su dispersión, realizando un análisis de varianza univariada, considerando como factores el tipo y orden de tratamiento y pruebas *post hoc* de Tukey y Bonferroni en un programa SPSS versión 8. Las variables no paramétricas (estado de la mucosa oral: gingivitis, candidiasis, úlcera) se analizaron por medio de Chi<sup>2</sup>.

## RESULTADOS

Considerando que todos los pacientes tuvieron los mismos tratamientos, los resultados se analizaron en conjunto (universo = 28).

En la evaluación inicial, la mucosa oral de los niños fue normal. Posterior a Beclometasona con Salmeterol (PostBeclSal) once niños tuvieron las mucosas anormales, diez con gingivitis y uno por lesión ulcerosa en la mucosa labial inferior, teniendo un 39.28% de alteración. Posterior a Salmeterol solo (PostSal), se encontraron trece con mucosa anormal por gingivitis, que representó un 46.42%. No hubo candidiasis oral ni otras lesiones después de alguno de los tratamientos. No se mostró una diferencia significativa después de analizar estas variables no paramétricas por medio de Chi<sup>2</sup> (tablas 1 y 2).

El flujo salival basal (0) tuvo una media de 16.28 ± 7.04 mm/min (intervalo de confianza [IC 95%: 13.67-18.89]), posterior a Beclometasona+Salmeterol (PostBeclSal) 16.57 ± 5.54 mm/min (IC 95%: 14.51-18.62), y el posterior al Salmeterol solo (PostSal) 13.53 ± 5.93 mm/min (IC 95%: 11.33-15.73). No hubo diferencia significativa al comparar los valores basales con los posteriores a los tratamientos (p < 0.05) (tablas 1 y 2, gráfica 1).

El valor medio de la IgA O fue de 4.99 ± 1.96 mg/dl (IC 95%: 4.26-5.71), PostBeclSal de 4.82 ± 1.98mg/dl (IC 95%: 4.08 a 5.56), y PostSal de 6.53 ± 3.02 mg/dl (IC 95%: 5.41-7.65). No hubo diferencia significativa al comparar los valores de IgA O con los de IgA PostBeclSal (p < 0.05), no así en la compara-

ción de IgA O con IgA PostSal, al igual que IgA PostBeclSal con IgA PostSal, ya que entre éstas, si hubo un aumento significativo ( $p < 0.05$ ) (tablas 1 y 2, gráfica 1).

A su vez, el valor medio de las proteínas iniciales fue de  $8.76 \pm 9.51$  mg/ml (IC 95%: 5.24-12.29), PostBeclSal de  $6.66 \pm 0.92$  mg/ml (IC 95%: 6.32-7.00), y PostSal de  $6.25 \pm 0.80$  mg/

**TABLA 1**  
Valores cualitativos y cuantitativos de las variables dependientes

Paciente	Edad	Sexo	Muc. BSaI	Muc. SaI	FlujoO	Flujo BSaI mm/miu	Finjo SaI	IgAO	igA BSaI mg/ml	IgA SaI	Prot.O	Prot.BSaI	Prot. SaI
1	12	M	Gingivitis	Gingivitis	25	25	15	3.37	4.08	6	5.69	6.97	6.12
2	15	F	Normal	Normal	10	25	21	5.85	3.84	6.92	7.62	6.98	6.52
3	9	F	Normal	Normal	20	20	10	3.62	3.03	6.21	9.53	8.47	6.47
4	10	F	Gingivitis	Gingivitis	5	15	5	4.87	4.21	5.58	6.61	6.05	5.97
5	12.9	M	Gingivitis	Gingivitis	5	10	4	7.76	4.05	13.9	8.07	6.55	7.73
6	12.1	M	Normal	Normal	22	17	20	3.53	4.18	4.26	6.31	7.05	4.89
7	10.1	M	Normal	Gingivitis	32	16	15	6.73	7.62	9.68	6.73	6.63	6.92
8	14	M	Normal	Normal	10	9	10	8	9.69	13.9	7.78	8.23	7.21
9	12	F	Normal	Normal	10	14	18	6.47	5.76	7.82	6.25	7.38	6.65
10	11.11	F	Gingivitis	Gingivitis	25	22	19	4.29	4.6	4.51	6.07	6.55	6.2
11	12.2	M	Normal	Normal	25	25	21	2.35	2.41	2.95	7.56	5.72	5.56
12	9	M	Normal	Normal	15	13	3	8.16	6.95	4.96	9.46	7.77	7.77
13	8	M	Gingivitis	Gingivitis	10	10	6	4.5	6.6	7.66	5.35	6.44	6.98
14	8.3	F	Normal	Gingivitis	20	20	15	3.78	4.31	5.05	5.61	5.69	5.49
15	10.7	F	Gingivitis	Normal	10	10	9	2.88	1.86	2.98	4.74	7.51	5.3
16	6.11	M	Gingivitis	Gingivitis	15	15	9	3.98	4.46	5.36	5.99	5.37	5.45
17	14.3	M	Normal	Normal	20	15	15	6.39	4.23	6.44	6.6	5.03	5.61
18	9.1	M	Gingivitis	Gingivitis	18	25	12	3.92	4.53	5.28	5.08	5.48	5.65
19	11.5	M	Normal	Normal	12	20	14	6.53	5.11	7.23	7.94	6.69	6.49
20	7.2	F	Normal	Normal	12	10	15	3.29	3.58	4.06	8.17	8.09	7.35
21	9.9	F	Gingivitis	Gingivitis	16	20	10	3.98	4.8	7.11	7.14	7.45	6.05
22	9.8	M	Normal	Normal	25	20	18	2.51	2.45	3.77	7.11	6.25	5.89
23	9.11	M	Úlcera	Normal	18	20	19	4.4	4.36	5.12	5.85	5.91	6.41
24	8.7	M	Normal	Normal	21	16	13	3.43	3.54	3.66	6.17	5.77	5.29
25	9.8	M	Gingivitis	Gingivitis	10	20	15	4.34	4.12	4.77	6.33	6.15	5.73
26	11.1	F	Gingivitis	Gingivitis	20	17	29	4.93	5.65	6.86	7.37	6.23	5.14
27	9.11	M	Normal	Normal	20	10	9	10.6	10.7	13.9	7.65	7.96	7.15
28	12.3	F	Normal	Gingivitis	5	5	10	5.3	4.34	7	9.48	6.31	7.14

Grupo A: Tx 1 "Becl Sal" Tx 2 "Sal"

Grupo B: Tx 1 "Sal" Tx 2 "Becl Sal"

Muc.BsaI: Estado de la mucosa oral posterior a Becl Sal

Muc.SaI: Estado de la mucosa oral posterior a Salmeterol

FlujoÚ: Flujo salival inicial

FlujoBSaI: Flujo salival posterior a Becl Sal

FlujoSaI: Flujo salival posterior a Salmeterol

IgAO: IgAs inicial

IgABSaI: IgAs posterior a Becl Sal

igA SaI: IgAs posterior a Salmeterol

Prot.O: Proteínas iniciales

Prot. BsaI: Proteínas posterior a Becl Sal

Prot.SaI: Proteínas posterior a Salmeterol

Fuente: Directa.

*Laurikainen encuentra que el flujo salival disminuye significativamente en adultos asmáticos sin tratamiento, creyendo así que el asma, por sí sola, es un factor que reduce el flujo salival.*

mi (IC 95%: 5.95-6.55). Sin diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) (tablas 1 y 2, gráfica 1).

Al comparar los valores de IgA y de las proteínas existió diferencia significativa de los valores basales, comparados con los valores posteriores al salmeterol, así como también del valor posterior a BecloSal comparado con salmeterol solo ( $p < 0.05$ ).

**DISCUSIÓN**

Existen múltiples controversias de los efectos secundarios de los tratamientos con B2 y esteroides en asmáticos. Con respecto a los estudios de Hyypä y col., Storhaug y Ryberg<sup>10,33,34</sup> reportan que los pacientes asmáticos tienen un mayor grado de gingivitis que los sanos. De igual manera, Laurikainen<sup>13</sup> encontró un aumento significativo de gingivitis en adultos asmáticos y un incremento del 45% de lesiones orales. McDerra<sup>12</sup> mostró un mayor índice de gingivitis en niños asmáticos de cuatro a 16 años, al compararlos con un grupo control sano. Lenander<sup>11</sup> encontró un aumento de gingivitis en adultos tratados con es-

teroides inhalados y B2 de acción corta, usado sólo por razón necesaria. Sin embargo, a diferencia de lo anterior, Bjerkeborn<sup>9</sup> no apoya estos resultados con el uso de B2 de acción corta. Con respecto a los esteroides inhalados, Shaw y Edmunds, Salzman y Toogood<sup>35,37</sup> manifestaron que su uso incrementa el riesgo de candidiasis oral, estos hallazgos discrepan con los de Lenander<sup>11</sup> y con los encontrados en este trabajo.

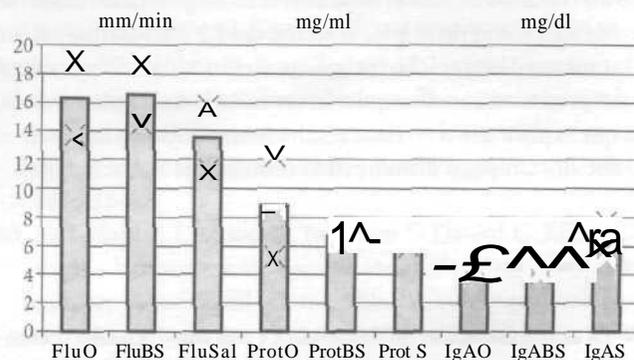
Con respecto al flujo salival y proteínas en niños asmáticos tratados con Salbutamol o terbutalina, por más de un año, Ryberg y Cois.<sup>26</sup> revelaron un 26% menos de secreción salival total, provocando secundariamente una disminución de proteínas al compararlo con pacientes sanos, más adelante, este mismo autor reconfirma estos hallazgos.<sup>10,33</sup> Con el advenimiento de la terapia con esteroides y el uso de B2 por razón necesaria, Lenander-Lumikary<sup>11</sup> encuentra que el flujo salival disminuía en adultos tratados con esteroides inhalados y B2 de acción corta, esto puede sugerir que los esteroides inhalados también

**TABLA 2**  
Flujo salival, IgAs y proteínas iniciales y con cada tratamiento

Tratamientos	Medía	S mayor	S menor	Intervalo de confianza 95%
Flujo 0	16.2857	7.0441	1.3312	13.6765-18.8948
Flujo BS	16.57140	5.5473	1.0483	14.5167-18.6260
Flujo S	13.5357	5.9347	1.1216	11.3373-15.7340
IgAO	4.9914	1.9658	0.3715	4.2632-5.7195
IgABS	4.8236	1.9883	0.3758	4.0870-5.5601
IgAS	6.5336	3.0288	0.5724	5.4116-7.6555
Proteína 0	8.7668	9.5175	1.7986	5.2415-12.2920
Proteína BS	6.6671	0.9229	0.1744	6.3252-7.0089
Proteína S	6.2561	0.8065	0.1524	5.9573-6.5548

Fuente: Directa.

**GRÁFICA 1**  
Efectos del tratamiento durante seis semanas con Beclometasona y Salmeterol vs Salmeterol en un grupo de 28 niños con asma moderada crónica persistente



Valores medios e intervalo de confianza del flujo, proteínas e IgA salivales,

$p < 0.05$

Fuente: Tabla 2.

pueden provocar por sí solos una disminución de la secreción salival. Sin embargo, Laurikainen<sup>13</sup> encuentra que el flujo salival disminuye significativamente en adultos asmáticos sin tratamiento, creyendo así que el asma, por sí sola, es un factor que reduce el flujo salival. Estudios contradictorios son los de Laurikainen y col., Jensen y col. y Nederfors<sup>13-9,40</sup> que manifiestan que los B2 de acción corta, durante siete días, no tienen efecto sobre el flujo salival. En este estudio tampoco se encontró diferencia significativa, al comparar los valores basales del flujo salival con los valores posteriores a los tratamientos, ni entre éstos mismos. Aunque no se pueda extrapolar esos resultados con los aquí encontrados, debido a que en este estudio se utilizó B2 de acción prolongada, se puede inferir que aunque la vida media sea diferente, el efecto de los B2 de acción prolongada puede ser similar a la de los B2 de acción corta que se administran repetidamente (cada seis horas).

Con respecto a la IgA salival, Hyyppä<sup>41</sup> no encontró diferencia significativa de IgA secretora entre niños asmáticos tratados con beclometasona al compararlo con niños sanos, concordando parcialmente con los resultados de esta investigación, cuando se analizan los valores basales con los posteriores al tratamiento de beclometasona con salmeterol. Sin embargo, los resultados posteriores al salmeterol difirieron con esto, ya que se elevaron ( $p < 0.05$ ). A controversia de esto, Ryberg y cois.<sup>10,3\*</sup> reportan una disminución de la IgA secretora en asmáticos tratados con terbutalina o salbutamol. Es de llamar la atención que a diferencia de estos reportes, en este estudio hubo un aumento significativo de los valores de IgAs basal al compararlos con los posteriores al salmeterol solo, al igual que la comparación de PostBacloSal con PostSal. Una explicación probable puede ser que el aumento secundario de la IgA secretora fue provocado por el incremento del número de lesiones orales (gingivitis 46% contra 39%), con el salmeterol en IDM, además de no haberse alterado el flujo salival ni las proteínas. Como se había referido al principio, la acción del B2 (salbutamol) sobre el aumento de AMP cíclico origina una reducción del flujo salival y sus proteínas, con disminución secundaria de la IgA secretora, lo que explica que si en estos resultados no hubo un flujo salival reducido, tampoco disminuyó la cantidad de IgA secretora.

#### CONCLUSIONES

- La administración de Salmeterol (100 mg/día) solo o combinado con Beclometasona (400 mg/día) en inhalador de dosis medida por seis semanas en niños con asma moderada crónica persistente, no tiene efectos sobre el flujo salival ni en las proteínas de la saliva.

- El estado de la mucosa oral y la cantidad de IgA secretora se alteran (aumenta la gingivitis y la cantidad de IgA secretora) significativamente con el uso de Salmeterol solo.

#### REFERENCIAS

1. National Heart, Lung and Blood Institute. Global initiative for asthma, global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO. Workshop Report Pub 1995;95:36-59.
2. Gazca A, Ortega M, Del Río B, Sienna JLL. Fisiopatología del asma. *Rev Alergia* 1998;4:92-7.
3. Sienna JLL, Del Río B. Asma aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999;56:185-93.
4. Pacheco C, Díaz G. Asma. Primera ed. México: UNAM; 1991.
5. Schwartz RH. Pediatric asthma, allergy & immunology. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *Pharmacologic Therapy: The Medications* 1997;11:59-71.
6. Moore RH, Khan A, Dickey BE. Long-acting inhaled beta 2-agonists in asthma therapy. *Chest* 1998;113(10):95-108.
7. Canny GJ. Inhalation devices for children with asthma. *Am J Asth Aller Pediatr* 1995;8:7-12.
8. Newhouse MT. Pulmonary drug targeting with aerosol. Principles and clinical applications in adults and children. *Am J Asth Aller Pediatr* 1993;7:23-35.
9. Friedlander AH, Friedlander IK, Yagiela J, Eth S. Dental management of the child with developmental dyslexia. *I Dent Child* 1994 Jan-Feb;39-45.
10. Ryberg M, Moller C, Ericson T. Saliva composition and caries development in asthmatic patients treated with beta 2-adrenoceptor agonists: a 4-year follow-up study. *Scand J Dent Res* 1991;99:212-8.
11. Lenander-Lumikari M, Laurikanein K, Kuusisto P, Vilja P. Stimulates salivary flow rate and composition in asthmatic and non-asthmatic adults. *Arch Oral Biol* 1998;43:151-6.
12. McDerra EJ, Pollard MA, Curzon ME. The dental status of asthmatic British school children. *Pediatr Dent* 1998;20:28-7.
13. Lourikainen K, Kuusisto P. Comparison of the oral health status and salivary flow rate of asthmatic patients with those of nonasthmatic adults-results of a pilot study. *Allergy* 1998; 53:316-9.
14. Mayes PA. Metabolismo de los ácidos grasos insaturados y de eicosanoides. En: *Bioquímica de Harper*. Editores: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. 11ª ed. México: Manual Moderno; 1998. p. 2208-15.

15. Schwartz RH. Pediatric asthma allergy & immunology. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *Pharmacologic Therapy: Managing Asthma Long Term* 1997;11:81-104.
16. Simón MR, Houser WL, Smith KA, Long PM. Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids. *Ann Aller Asthma Immunol* 1997;79:333-8.
17. Pedersen S. Safety and efficacy of inhaled corticosteroids in children. En: *Immunology and allergy clinics of North America: corticosteroids in respiratory allergy*. Editores: Sztetler SJ, Donald Y, Leung M. 1 ra. ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 753-81.
18. Nelson HS. Role of systemic and inhaled glucocorticoids in asthma. En: *Immunology and allergy clinics of North America: corticosteroids in respiratory allergy*. Editores: Szeffler SI, Donald Y, Leung M. 1 ra. ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 739-51.
19. Gómez FE. Factores con función inmunitaria presentes en saliva. En: *Acosta AC, Cruz LM. Inmunología de las mucosas*. 1ª ed. México: DEM 1992; p. 43-9.
20. Mandel ID. The functions of saliva. *J Dent Res* 1987;66: 623-7.
21. McDonald R, Avery D. Caries dental en el niño y el adolescente. En: *McDonald R, Avery D, Stockey GK. Odontología pediátrica y del adolescente*. 6ª ed. México: Mosby; 1990. p. 209-43.
22. Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62:71-109.
23. Bratthall D, Serinirach R, Hamberg K, Widestrom L. Immunoglobulin A reaction to oral streptococci in saliva of subjects with different combinations of caries and levéis of mutans streptococci. *Oral Microbiol Immunol* 1997; 12(21):22-8.
24. Altaf A, Loftus BG. Immunodeficiency and asthma. *Am J Asthma Aller Pediatr* 1994;7:135-40.
25. Acosta E. Respuesta inmunitaria de la cavidad bucal. En: *Acosta AC, Cruz LM. Inmunología de las mucosas*. 1ª ed. DEM; 1992. p. 53-63.
26. Ryberg M, Moller C, Ericson T. Effect of B2-adrenoceptor agonists on saliva proteins and dental caries in asthmatic children. *J Dent Res* 1987;66:1404-6.
27. Ryberg M, Iohansson I, Mörnstad H, Ericson T. Effect of long-term isoproterenol treatment on caries development in the rat using a low-cariogenic model. *Caries Res* 1988; 22:297-301.
28. Kankaala TM, Virtanen JI, Larmas MA. Timing of first fillings in the primary dentition and permanent first molars of asthmatic children. *Acta Odontol Scand* 1998;56:20-4.
29. Bjerkeborn K, Dahllóf G, Hedlin G, Lindell M, Modéer T. Effect of disease severity and pharmacotherapy of asthma on oral health in asthmatic children. *Scand J Dent Res* 1987; 95:159-64.
30. Carranza FA. La encía. En: *Carranza FA. Periodontología clínica de Glickman*. 3ª. ed. México: Interamericana; 1986. p. 3-29.
31. Ceballos A, Urbano B, Planells E. Medición de electrolitos en saliva en pacientes VIH positivos. *Arch Odontostol* 1996;12:698-704.
32. Harlow ED, Lañe D. Antibodies. A laboratory manual. 1ª. ed. Cold Spring Harbor Laboratory; 1988. p. 675.
33. Hyypä TM, Koivikko A, Paunio KU. Studies on periodontal conditions in asthmatic children. *Acta Odontol Scand* 1979;37:15-20.
34. Storhaug K. Caries experience in disables pre-school children. *Acta Odontol Scand* 1985;43:241-8.
35. Shaw NJ, Edmunds AT. Inhaled beclomethasone and oral candidiasis. *Arch Dis Child* 1986;61:788-90.
36. Salzman GA, Pyszczynski DR. Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by meter-dose inhales alone and with Aero-chamber. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:424-8.
37. Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Frather LJ, Jennings B. Comparison of the asthmatic oropharyngeal and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the turbuhaler dry powder inhaler. *J Aller Clin Immuno* 1997;99: 186-93.
38. Ryberg M, Moller C, Ericson T. Saliva composition in asthmatic patients after treatment with two dose levéis of a B2-adrenoceptor agonist. *Arch Oral Biol* 1990;40:143-9.
39. Jensen JL, Brodin P, Berg T, Aars H. Parotid secretion of fluid, amilase and kallikrein during reflex stimulation under normal conditions and after acute administration of autonomic blocking agents in man. *Acta Physiol Scand* 1991; 143:321-8.
40. Nederfors T, Ericsson T, Twetman S, Dahlóf C. Effects of the B-adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human parotid and submandibular-sublingual salivary secretion. *J Dent Res* 1994;73:5-10.
41. Hyypä T. Salivary immunoglobulins in children with asthma. *I Ferio Res* 1980;15:227-31.