

4

ASMA

TRATAMIENTO ACTUAL

* Alejandro Londoño Villegas

RESUMEN

Los conceptos fisiopatológicos del Asma desarrollados en la última década, en cuanto a considerarla una enfermedad inflamatoria y crónica han influido y cambiado el enfoque terapéutico del paciente asmático. Medicamentos que anteriormente considerábamos de primera línea hoy en día los tenemos relegados al tercer y cuarto lugar y por el contrario, los que antes usábamos en etapas tardías de la enfermedad hoy los recomendamos precozmente.

Estos cambios en el tratamiento, junto con el interés de educar al paciente asmático y a su familia, el uso de los inhaladores con cámara espaciadora y la correcta utilización del Flujo Pico probablemente disminuyan la morbilidad y mortalidad de la enfermedad en el futuro.

Palabras clave: Asma, beta-2, corticoides, inhalador, cámara espaciadora, flujo pico, teofilina, cuidados intensivos, volumen espiratorio forzado (VEF1).

SUMMARY

Newer pathophysiologic concepts about Asthma developed during the last decade, of being a chronic and an inflammatory disease, lead to changes in the way to focus the therapy of the asthma patients. Medicaments that were once considered as of first choice are now our third and/or fourth choice, but drugs that were used on the latter stages of the disease, we recommend to be used early.

These new changes in the treatment of asthma, together with the will to educate not only the asthmatic patient but his or her family as well, the adequate use of the inhalers with chambers, and the correct uses of the Peak Flow are likely to decrease morbidity and mortality of the disease in the future.

Key words: Asthma, inhaled beta-Adrenergic, aero chamber, peak flow, intensive care unit.

* *Neumólogo Internista. HPTU, Soma, Medellín.*

Separatas: Dr. Alejandro Londoño Villegas, Unidad de Neumología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Apartado Aéreo 3466, Medellín, Colombia.

El manejo del paciente asmático ha cambiado en los últimos años debido al mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, una vez que en el momento es considerada una entidad inflamatoria crónica, cuya mortalidad y morbilidad han aumentado principalmente en pacientes jóvenes de raza negra y en hispanos de bajos recursos socioeconómicos donde se ha implicado como causa la mayor presencia de alérgenos, irritantes de las vías aéreas y humo de cigarrillo (1).

INFLAMACION

Estudios recientes han demostrado que la inflamación caracterizada por la denudación del epitelio de la vía aérea, de colágeno en la membrana basal, el edema y la infiltración de células inflamatorias como eosinófilos y linfocitos son los cambios que predominan en el asma y que existen desencadenantes específicos como los alérgenos, irritantes ambientales y ocupacionales, el ejercicio y las infecciones, en su gran mayoría virales, las cuales se presentan como cuadros de bronquiolitis, muchos de ellos severos (2).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Sigue teniendo vigencia aquella recomendación antigua de que "no todo lo que silba es asma" ya que otras entidades pueden presentarse con sibilancias, entre ellas: el edema pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la obstrucción de las vías aéreas superiores, aspiración de cuerpo extraño, neumonía, tromboembolismo pulmonar, neumotórax espontáneo y otras. Recientemente la mejor utilización de pruebas sencillas de función pulmonar como la espirometría o curva de flujo volumen con la obtención del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la medición del flujo pico (FP), han facilitado no sólo el diag-

nóstico sino el manejo y seguimiento después de iniciada la terapia.

EDUCACION

"Ninguna otra enfermedad, excepto quizá la diabetes mellitus, demanda tanta educación al paciente y a la familia como el asma; a menudo pobremente entendida e impropriamente tratada" (3). En el asma, como en otras enfermedades, la percepción de la enfermedad es muy diferente de paciente a paciente, existiendo dos grupos grandes: el de los hipersensibles y el de los insensibles y es en estos grupos donde el adecuado entrenamiento en el uso del flujómetro y la medición del FP facilita al médico instalar un mejor manejo individualizado (4). Los programas de educación para pacientes asmáticos tienen respaldo científico y se ha demostrado que disminuyen en forma significativa no sólo la frecuencia de hospitalizaciones sino el promedio de días estancia una vez ya hospitalizado el paciente (5).

Se debe hacer énfasis en la fisiopatología básica, desencadenantes, síntomas y signos, control, tratamiento y seguimiento de la enfermedad, con miras a lograr los objetivos propuestos en el manejo del asma.

TRATAMIENTO ACTUAL

Como "Enfermedad diversa que es, no se puede dogmatizar y admite entonces la prueba de ensayo y error" (6). Para esto, se han establecido unos objetivos de manejo como lo son: mantener actividad diaria normal, mantener las pruebas de función pulmonar normales, prevenir síntomas crónicos, prevenir las exacerbaciones y evitar los efectos secundarios de los medicamentos (7). Para lograrlo debemos considerar, además de la educación, otras medidas no farmacológicas como el control ambiental, con miras a evitar alérgenos en el polvo casero: forrar el colchón, forrar la almoha-

da, lavar tendidos de cama dos o tres veces en la semana, limpiar (aspirar) el polvo de la habitación, evitar muebles y juguetes peludos y como medidas deseables debemos disminuir la humedad (< 50%), quitar tapetes de la habitación y utilizar insecticidas con el objetivo de disminuir o exterminar la población de ácaros (7).

La inmunoterapia también ha sido utilizada como medida terapéutica y en algunos pacientes se logra disminuir los síntomas cuando se han identificado alérgenos específicos como el polvo casero (ácaros), el pelo de animales, polen y otros (ej. alternaria). Previene la inflamación alérgica y la hiperreactividad bronquial y se puede utilizar tanto en niños mayores de 5 años como en adultos y aún hay interrogantes que en el momento no es posible aclarar como lo son la duración del tratamiento, el tiempo de seguimiento, los costos y quizá lo más importante, la idoneidad del personal que maneja los programas de inmunoterapia.

En cuanto a medicación en el asma se refiere, también ha habido cambios fundamentales en los últimos diez años: la teofilina, que era el medicamento de primera línea por muchos años, pasó a ser la tercera o cuarta opción después de los corticoides, los beta adrenérgicos y en algunos casos los anticolinérgicos como el bromuro de ipatropium. La cronobiología de la enfermedad y por ende la cronoterapia de la misma es otro tópico sujeto de investigación en los últimos años, principalmente cuando tenemos pacientes con asma "nocturna" o con exacerbación de la enfermedad en las horas de la noche. En este tipo de pacientes algunos protocolos han demostrado la mejor utilización de los medicamentos en las horas de la tarde (ej. corticoides a las 15:00) o en la noche (ej. preparaciones de larga acción teofilina o beta-adrenérgicos en dosis únicas en la noche).

ANTIINFLAMATORIOS

CORTICOIDES

En el asma, los corticoides se han convertido en la droga de primera línea, principalmente en su presentación inhalatoria y existen en la literatura reciente, múltiples estudios que así lo demuestran. Cuando se comparan con los beta adrenérgicos (Beta-2), muestran diferencias significativas después de la semana seis de uso continuo (8). Además cuentan estos con menos efectos colaterales que el corticoide administrado en forma oral y tanto en el asma como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) disminuye o retardan el deterioro de la función pulmonar (9). Cuando se agrega el corticoide inhalado al beta adrenérgico, se disminuye la morbilidad, la hiperreactividad bronquial y la obstrucción de las vías aéreas (10).

En el asma aguda (crisis asmática) se recomienda utilizar dosis de hidrocortisona intravenosa de 10 a 15 mg/K/día (600-900 mg) o su equivalente en prednisona oral (150-225 mg/día) o metil-prednisolona (120-180 mg/día); a las 48 horas la medicación se puede dar oral a dosis de 1 mg/K/día de prednisona (o su equivalente) y se debe iniciar el corticoide inhalado en dos o tres dosis diarias (11). Otros autores recomiendan pasar a la medicación oral sólo cuando la medición del FP haya alcanzado siquiera el 60% del esperado o del Mejor Flujo Pico (MFP) conocido para ese paciente (12).

En cuanto a la disminución de los mismos y el tiempo que deben emplearse, hay trabajos recientes que demuestran que el uso durante las crisis moderadas a severas por 7 a 14 días es suficiente y que utilizado por este tiempo no hay diferencias ni mayores recaídas que cuando se suspende abruptamente (11,12,13).

Es importante recordar que en el consultorio de urgencias una sola dosis de corticoides no logró demostrar beneficio sobre el placebo (14), y que lo que finalmente determina la necesidad de hospitalizar al paciente asmático es la severidad de la bronquitis descamativa y la presencia de tapones de moco manifiestas por un pobre FP y una escasa respuesta a los beta adrenérgicos y es precisamente en estos casos severos, cuando la respuesta a los corticoides tarda días y no horas para hacerse notoria, porque el daño de la vía aérea requiere tiempo para sanar.

Con respecto a los efectos locales que tienen los corticoides inhalados, menciono la aparición de candidiasis orofaríngea en el 20% de los casos y a la vez la reducción al 0% con la sola recomendación de usar un espaciador, lo que hace el uso del mismo prácticamente mandatorio (6).

CROMOGLICATO DE SODIO

Es otro de los medicamentos considerado como antiinflamatorio, aunque con un efecto menor que el de los corticoides. Actúa inhibiendo la liberación de mediadores y controlando por ende tanto la respuesta inmediata al asma desencadenada por alérgenos y por el ejercicio y previniendo la respuesta tardía así como la hiperreactividad de las vías aéreas. Recientemente se ha aprobado en Estados Unidos el uso de Nedocromil, otra sustancia de este grupo ya evaluada en Europa y que pronto estará disponible en nuestro medio.

A diferencia del corticoide inhalado, el cromoglicato tiene muy buena aceptación en niños, dado que no tiene los mismos efectos que sobre el crecimiento pudieran tener los corticoides (15). Cuando los síntomas son desencadenados por el ejercicio (casi el 90% de los pacientes asmáticos), el uso de cromoglicato o el uso de los beta adrenérgicos en forma preventiva, 30 mi-

nutos antes del ejercicio, logra controlar la aparición de los mismos.

BRONCODILATADORES BETA ADRENERGICOS

Es otra de las opciones de primera línea en el manejo del asma, inclusive sin corticoides, cuando la enfermedad es muy leve y se presenta con síntomas esporádicos o cuando hay síntomas sólo desencadenados con el ejercicio.

Consideraremos algunos aspectos importantes en lo que hace referencia a los efectos secundarios y a su posible papel en cuanto a mortalidad se refiere. Una publicación en el New England Journal of Medicine en 1989 sobre un estudio hecho en Nueva Zelanda entre 1981 y 1983 encontró que el uso del Fenoterol se asociaba a la mortalidad (riesgo relativo 1.55) y a su vez, otros factores, como utilizar más de tres medicamentos, haber estado hospitalizado en el último año y haber recibido corticoide en el momento de la admisión, tenían un riesgo relativo progresivamente mayor (16). Posteriormente, otro artículo mencionó la asociación del uso del Beta adrenérgico inhalado y el riesgo de muerte y otra vez fue mayor en los que usaban fenoterol que en los que usaban salbutamol (Albuterol) (17). Sin embargo, el autor contempló la posibilidad de que no fuera el Beta adrenérgico el responsable del riesgo sino un simple marcador de la severidad de la enfermedad, por lo que es importante tener presente que el incremento en el uso del broncodilatador debe alertar al médico sobre el curso tórpido de la enfermedad.

Otro concepto que viene ganando aceptación es la "tolerancia" que se presenta en los pacientes al uso del beta adrenérgico. Sabemos que afecta más la duración que el pico máximo de efecto, que es mayor cuando el medicamento se utiliza oral que inhalado, que se presenta en dos a cuatro semanas, que es transitoria y completamen-

te reversible cuando se suspende el medicamento, que puede ser cruzada entre las distintas presentaciones y que están implicados los Beta receptores. Por todo lo anterior algunos investigadores han demostrado, con diferentes medicamentos, que es mejor utilizarlos "a necesidad" que en forma continua (18,19).

La forma en que deben utilizarse también es convertida, sin embargo, la medicación por vía inhalatoria, sea nebulizada o inhalada, en aparatos de dosis medida, no tienen diferencias entre sí y a su vez son mejor toleradas que las presentaciones orales o inyectadas (20). La comodidad y aceptación del tratamiento por parte del paciente, también ha llevado a probar Beta adrenérgicos inhalados de acción prolongada (Formoterol y Salmeterol) y se ha encontrado que su efecto es mayor que las presentaciones y dosis usuales de salbutamol, con menor dosificación (sólo dos veces al día) (21,22); estos medicamentos los tendremos prontamente a disposición en nuestro medio.

ANTICOLINERGICOS

Contamos con el Bromuro de Ipratropium y con la atropina; estos medicamentos tienen un papel primario y reconocido en la EPOC, sin embargo, por su buen efecto broncodilatador, tienen papel en cierto grupo de pacientes asmáticos, principalmente aquellos hipersecretores con bronquitis por tabaquismo asociada.

PASADO Y FUTURO DE LOS INHALADORES DE DOSIS MEDIDA

Se vienen utilizando desde 1950; sólo el 10% de cada inhalación alcanza el objetivo en las vías aéreas distales, la técnica es compleja para muchos pacientes y entre el 24 y el 67% lo hacen mal, y lo que es peor aún, el uso del mismo es mal enseñado en el

50% de los casos; el inserto que acompaña al empaque del inhalador es equivocado y ahora preferimos utilizarlo con espaciador. Estos inhaladores utilizan como vehículo propelente los clorofluorocarbonos, compuestos que deterioran la capa de ozono y que de acuerdo con el protocolo de Montreal en 1987 y una reunión más reciente en Río de Janeiro, deben desaparecer para el año 2000, según acuerdo firmado por los representantes de un centenar de naciones participantes. Esto ha hecho que las casas farmacéuticas trabajen en la producción de un nuevo propelente menos nocivo, quizá el hidrofluorocarbono, o vehículos utilizados anteriormente como el polvo seco (23). Los nebulizadores seguirán teniendo un papel importante en la administración de los distintos broncodilatadores.

METILXANTINAS

La aminofilina fue hasta hace pocos años un medicamento de primera línea en el asma a pesar de su efecto broncodilatador leve, del margen terapéutico estrecho, las numerosas interacciones y las reacciones tóxicas (24). En 1990 se encontraba ya relegada al tercer o cuarto lugar. En 1988 se publicaron los resultados de un metanálisis sobre estudios acerca de la aminofilina y el asma publicados entre 1975 y 1985 (25), encontrando que sólo 13 de ellos reunían criterios de inclusión en el estudio; de éstos, siete concluían que no había diferencias entre el uso de aminofilina y el uso de placebo, tres estudios demostraron que el efecto de la aminofilina era mayor y otros tres estudios demostraron que era mejor el placebo que la aminofilina; de dicho metanálisis se concluyó que no había diferencias significativas entre usarla o no y que no existían evidencias que apoyaran o rechazaran su uso.

En 1991, otro estudio, esta vez en el consultorio de urgencias, demostró que aun-

que el FP no variaba en forma significativa a los 60 y 90 minutos y que la evaluación médica y del paciente tampoco establecía diferencias entre utilizarla o no, sí hubo diferencia en la frecuencia de admisión a hospitalización, la cual fue tres veces mayor en el grupo que no recibió la Aminofilina (26). Por ahora, por lo menos en la hospitalización, ya sea administrada en forma oral o intravenosa y en el asma de predominio nocturno, la seguimos utilizando y es por eso que para algunos autores las metilxantinas (Aminofilina o Teofilina) permanecen como drogas seguras y efectivas en el manejo del asma crónica (27).

OTROS MEDICAMENTOS

Para el tratamiento del asma se han utilizado y se vienen investigando otras sustancias diferentes de las mencionadas como los antileucotrienos (28), gamaglobulinas, antimetabolitos como el Metotrexate, antagonistas del factor activador plaquetario y recientemente los diuréticos de Asa.

De todos los anteriores, el Metotrexate tiene una trayectoria más larga y su efecto antiinflamatorio se traduce en el ahorro de corticoides, aunque los seguimientos clínicos muestran inconsistencia y habría que evaluar la relación riesgo beneficio, ser cautelosos en su uso, seleccionar bien los pacientes y obtener el consentimiento pertinente del paciente en tratamiento. La recomendación es darlo durante seis meses, lapso de tiempo que determina quien va a beneficiarse con la terapia y quien no. Con respecto a los diuréticos de Asa, todavía no contamos con estudios suficientes que demuestren su utilidad clínica en el asma aguda (crisis asmática).

OTRAS MEDIDAS

ENTRENAMIENTO DE MUSCULOS INSPIRATORIOS

Así como la simple educación en asma evita hospitalizaciones, el programa de entrenamiento de los músculos inspiratorios también mejora los síntomas, disminuye las visitas a urgencias, las ausencias laborales o escolares y la necesidad de medicación (29).

ASMA DE DIFÍCIL CONTROL

Hay evidencia reciente que muestra la importancia del uso ordenado de un protocolo de manejo para los pacientes asmáticos de difícil control, en el que se debe preguntar si lo que tiene el paciente es verdaderamente asma o no, si es sólo asma o no, si la medicación es apropiada o no, si hay aceptación al tratamiento, si hay reflujo gastroesofágico (RGE), si utiliza antiinflamatorios inhalados, si tienen sinusitis, si hay sensibilidad a los medicamentos, si se abusa del isoproterenol, si hay un buen control ambiental, si cursa con aspergilosis broncopulmonar alérgica o si es candidato a citotóxicos (30). Los resultados obtenidos se resumen en que identifica los ASMATICOS DIFICILES, que si se corrige el problema de fondo se mejora el 74%, que puede ser multifactorial y que el RGE puede coexistir con otros factores o estar aislado inclusive en forma silente para el paciente y qué se debe mejorar en lo relacionado con la aceptación al tratamiento adecuado. En conclusión, se propone realizar sistemáticamente este protocolo, insistir en el corticoide inhalado, hacer búsqueda activa del RGE y lograr la aceptación al tratamiento.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO RECOMENDADO SEGUN SEVERIDAD DEL ASMA (7):

ASMA LEVE

VEF 1 y Flujo Pico	TRATAMIENTO
ASINTOMATICO (> 80%)	Beta -2 a necesidad o cromoglicato
SINTOMATICO	Beta -2 c/3 a 4 horas (a necesidad)

ASMA MODERADA

VEF 1 y Flujo Pico	TRATAMIENTO
60 - 80%	
SINTOMATICO Varía 20-30%	Beta -2 a/n + Corticoide 2 a 4 inh c/12h ó Cromoglicato 2 inh c/6h adicional: aumenta corticoide Teofilina? Beta - 2 oral
Varía > 30%	Agrega Corticoide oral.

ASMA SEVERA

VEF 1 y Flujo Pico	TRATAMIENTO
< 60% Varía 20 - 30 %	Beta -2 a/n + Corticoide 2 a 6 inh c/6 a 12h ó Cromoglicato 2 inh c/6h Teofilina pm y/o Beta - 2 oral
Varía > 50%	Beta -2 dosis medida (2-4) ó nebulizado "extras" Corticoide oral: Prednisona 40mg/día por 7 a 14 días

Si tenemos pacientes y familiares educados en el tema del asma, el manejo inicial de una exacerbación severa de la enfermedad podemos hacerla en casa. La recomendación es la de iniciar el Beta-2 adrenérgico inhalado o nebulizado c/20 minutos durante la primera hora; si la respuesta fue buena (FP mayor de 70%), se continúa el Beta-2, 2 inhalaciones c/3 a 4 horas. Si la respuesta fue incompleta (FP entre 50 a 70%), se continúa el Beta-2 c/hora, se inicia un corticoide oral (por 7 a 14 días) y se comunica con el grupo de médicos tratantes. Si por el contrario, la respuesta es pobre (FP menor que el 50%), se comunicará con el equipo de salud para advertir la situación e intentará por una o dos oportunidades más espaciadas por 10 a 20 minutos, 4 a 6 inhalaciones de Beta-2, iniciará o aumentará dosis de corticoide oral y finalmente buscará asistencia médica en el servicio de urgencias si no hay mejoría significativa en 30 minutos, si persisten síntomas severos o el FP permanece por debajo del 50% o si continúa requiriendo Beta-2 cada hora a cada tres horas por más de seis a 12 horas (31).

UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

Es preciso identificar los factores de riesgo en las crisis asmáticas, previendo la necesidad de trasladar estos pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos cuando tienen alteraciones funcionales, empeoramiento progresivo, infecciones severas, complicaciones previas y hospitalizaciones recientes.

Desde el punto de vista clínico, ayudan a tomar una correcta decisión, la presencia de: disnea severa, opresión torácica, dificultad para narrar la historia, síncope o episodios cercanos al síncope, tórax "silencioso", sudoración profusa y agotamiento extremo, barotrauma, presencia de pulso

paradójico mayor de 12 mm Hg, uso de músculos accesorios, diaforesis e incapacidad de permanecer acostados, taquicardia mayor de 120 latidos por minuto o taquipnea mayor de 30 respiraciones por minuto, VEF1 o FP menor del 50% del predicho o del MFP, incapacidad para mejorar un 10% del FP después del tratamiento inicial, PaO2 menor de 60 mm Hg o saturación menor del 90% y retención de CO2 mayor de 40mm Hg y por último, acidosis láctica.

En estos pacientes críticos que recién llegan al consultorio de urgencias instalamos tratamiento con el Beta-2 c/20 minutos durante la primera hora y oxígeno suficiente para mejorar la saturación por encima del 90%; además iniciamos corticoides si no hay respuesta inmediata al Beta-2 o si el episodio es muy severo o el paciente previamente tomaba corticoides en forma ambulatoria. Después de la primera hora, el Beta-2 se sigue administrando cada hora o en forma continua y se puede intentar añadir un anticolinérgico inhalado, además del corticoide sistémico y si es preciso, se puede utilizar el Beta-2 en otra presentación (sc, iv o im). Si en una hora más, con las medidas anteriormente descritas, el paciente continúa deteriorándose, debe ser trasladado a la unidad de cuidados intensivos donde además de continuar las medidas instaladas, se agregará aminofilina intravenosa y se decidirá si es preciso la intubación orotraqueal para ventilación mecánica o no (31).

REFERENCIAS

- Center for Disease Control. Asthma - United States, 1980-1987. *MMWR* 1990; 39: 493-497.
- Hogg JC: Asthma as a bronchiolitis. *Semin Respir Dis* 1992; 13(2): 114-118.
- Smith I. Managing asthma. More than child's play. *RT* 1993; 6:18-28.
- Kerr F et al. Assessment of the therapeutic benefit in asthmatic patients. The international clinical respiratory group. *Chest* 1993; 103: 914-916.
- Mayo PH, Richman J, Harris HW: Results of a program to reduce admissions for adult asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 864-871.
- Barnes PJ: A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1989; 321: 1517-1527.
- National Asthma Education Program, Expert panel report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. *J All Clin Immunol* 1991; 88: 425-534.
- Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Comparison of B2 agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *New Eng J Med* 1991; 325: 388-392.
- Dompeling E, Van Schayck CP, Van Grunsven PM et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids, a 4 year prospective study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 770-778.
- Kerstjens HAM, Brand PL, Hughes MD, et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *New Engl J Med* 1992; 327: 1413-1419.
- Mc Fadden ER. Dosages of corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1306-1310.
- Woolcock AJ, Jenkins C. Corticosteroids in the modulation of bronchial hyperresponsiveness. *Inmunol All Clin N A* 1990; 10: 543-557.
- O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993; 341: 324-327.
- Stein LM, Cole RP. Early administration of corticosteroids in emergency room treatment of acute asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 822-827.
- Leech JA, Hodder RV, Ooi D, Gay J. Effects of short term inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate on serum osteocalcin in premenopausal women. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 113-115.

16. Crane J, Pearce N, Flatt A, et al. Prescribed Fenoterol and death rate from asthma in New Zeland, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989; i: 917-922.
17. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P et al. The use of Beta agonists and the risk of death and near death from asthma. *New Engl J Med* 1992; 326: 501-506.
18. Vayn Schayck CP, Dompeling E, Van Herwaarden CLA. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or demand. A randomized control trial. *Br Med J* 1991; 303: 1426-1431.
19. Sears MR, Taylor DR, Pruitt CG, Lake DC, Li Q, Flannery EM, Yates DE, Lucas MK, Herbison GP. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-1396.
20. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993; 104: 665-672.
21. Kesten S, Chapman KR, Broder I et al. A three month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 622-625.
22. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild to moderate asthma. *New Engl J Med* 1992; 327: 1420-1425.
23. Epstein SW. Is the MDI doomed to extinction? *Chest* 1993; 103: 1313.
24. Lam A, Newhouse MT. Management of asthma and chronic airflow limitation. Are methylxantines obsolete? *Chest* 1990; 80: 44-52.
25. Littenberg B. Aminophylline treatment in severe, acute asthma. A meta-analysis. *JAMA* 1988; 259: 1678-1689.
26. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991; 115: 241-247.
27. Milgrom H, Bender B. Current issues in the use of theophylline. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: s33-s39.
28. Impens N, Reiss TF, Teahan JA et al. Acute bronchodilation with an intravenously administered leukotriene D4 antagonist, MK-679. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1442-1446.
29. Weiner P, Azgad Y, Ganam R, Weiner M. Respiratory muscle training in patients with bronchial asthma. *Chest* 1992; 102: 1357-1361.
30. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult to control asthma. *Chest* 1993; 103: 1662-1669.
31. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. Bethesda, Maryland, USA. 1992.