

EFFECTO DE LOS ANTIASMÁTICOS INHALADOS SOBRE LA TASA DE FLUJO SALIVAL

Yanire Zambrano* • María de L León-Camacho ** • Juan Ackermann* • Oswaldo Parra-Márquez**

*Odontólogo, ejercicio privado. **Cátedra de Patología Clínica y Terapéutica Estomatológica. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida- Venezuela. Servicio de Medicina Oral del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida- Venezuela. E-mail: maggy_angel1@hotmail.com

RESUMEN:

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias. Existen diversos tipos de medicamentos y vías de administración para su tratamiento, éstos generan efectos secundarios sistémicos y locales; en cavidad bucal, se asocian a la disminución, producción y secreción de saliva. El objetivo de esta investigación fue analizar el efecto del tratamiento inhalado para el asma bronquial sobre la tasa de flujo salival (TFS). Este estudio tuvo un enfoque cuantitativo, observacional, descriptivo y transversal. La muestra estuvo conformada por 50 pacientes que acudieron a la consulta de neumonología de la Cruz Roja Venezolana, ambulatorio Dr. Joaquín Mármol Luzardo de Mérida-Venezuela, con diagnóstico de asma bronquial y con prescripción médica. El instrumento de recolección de datos fue un cuestionario, la TFS fue medida por sialometría. Se realizó un análisis exploratorio de datos, análisis de varianza y la prueba t-student según fue el caso, concluyendo que la mayoría de los pacientes evaluados presentaron una TFS disminuida con tendencia a la hiposialia, sin predilección de género. No se evidenció variación en la TFS con respecto al tiempo de tratamiento. En función a la frecuencia de uso del tratamiento, hubo una relación directamente proporcional; por último, los β_2 -adrenérgicos y los corticoesteroides resultaron ser los medicamentos que disminuyen en mayor medida la TFS, al igual que el spray inhalado y el polvo seco en relación con la presentación farmacéutica.

Palabras clave: Flujo salival, asma, antiasmáticos, inhaladores.

EFFECT OF ASTHMA INHALED ON SALIVARY FLOW RATE

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory system. There are different types of drugs and routes to administer them, these drugs generate systemic and local side effects; in oral cavity, are associated to decrease, production and secretion of saliva. The objective of this research was to analyze the effect of the inhaled therapy for bronchial asthma on the Rate of Salivary Flow (TFS). This study was quantitative, observational, descriptive and transversal. The sample was 50 patients with bronchial asthma diagnosis and prescription who attended the consultation of Pneumology of the Venezuelan Red Cross, ambulatory Dr. Joaquín Mármol Luzardo, Mérida-Venezuela, The data collection tool was a questionnaire; the TFS was measured by sialometry. An

exploratory analysis of data, analysis of variance and the t-student were made depend on the case, concluding that most of the majority of patients evaluated presented a TFS decreased prone hyposialia, no gender predilection. Not showed variation in the TFS with respect to the treatment time. Depending on the frequency of use of the treatment, there was a directly proportional relationship; finally, the β_2 -adrenergic and corticosteroids were medications that decrease to a greater extent the TFS, as well as the inhaled spray and dry powder in relation to the pharmaceutical presentation.

Key words: Salivary flow, asthma, asthma inhalers.

Introducción

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con episodios de obstrucción variable de flujo aéreo, reversibles de forma espontánea o tras medicación (1). Su prevalencia ha ido incrementando desde la década de los ochenta sin predilección por grupo etario, raza o género (2), y por ello se ha observado un aumento proporcional en el uso del tratamiento de la misma (1).

Existen diversos fármacos para el tratamiento del asma: de alivio rápido o de rescate (utilizados en las crisis para aliviar los síntomas); de control a largo plazo y los de mantenimiento (3). Asimismo, éstos se encuentran disponibles en varias presentaciones y vías de administración: inhaladores dosificados, soluciones para nebulizar, tabletas de liberación prolongada, comprimidos, jarabes, entre otros.

Los fármacos empleados por vía inhalatoria son los preferidos para el manejo terapéutico del asma, gracias a su actividad directa sobre las vías aéreas, a su mecanismo de acción rápido y a los requerimientos de dosis menores que ellos implican, lo que disminuye los efectos sistémicos y mejora la función respiratoria (2). Pese a los beneficios demostrados por la terapia inhalada, por tratarse de una entidad crónica, el uso continuo de estos medicamentos ha traído

secuelas a nivel sistémico y también local, siendo resaltante las repercusiones a nivel bucal.

La exploración clínica intraoral en pacientes asmáticos ha permitido detectar altos índices de caries, gingivitis, erosión dental y xerostomía (cambios en la composición, volumen y pH salival); manifestaciones clínicas altamente asociadas al contacto directo entre los tejidos bucales y dichas sustancias químicas (3). Los efectos adversos descritos influyen negativamente en la calidad de vida y bienestar de los pacientes, de allí la importancia de difundir y proveer información a la población y a los profesionales de la medicina sobre las consecuencias que los antiasmáticos inhalatorios producen en la cavidad bucal, logrando así disminuir y prevenir la prevalencia de las enfermedades relacionadas con la alteración del flujo salival y fortalecer el manejo interdisciplinario de las afecciones que aquejan a los pacientes que acuden diariamente a las consultas en busca de un restablecimiento de su salud integral.

El propósito de este estudio fue analizar el efecto del tratamiento inhalado para el asma bronquial sobre la tasa de flujo salival en pacientes asmáticos que acuden a la consulta externa de neumonología de la Cruz Roja Venezolana, Ambulatorio Dr. Joaquín Mármol Luzardo de Mérida, Venezuela.

Materiales y métodos

El diseño de esta investigación fue de tipo observacional, descriptivo, transversal con enfoque cuantitativo. La población seleccionada estuvo conformada por pacientes que acudieron a la consulta externa de neumonología en la Cruz Roja Venezolana – Seccional Mérida, Ambulatorio Dr. Joaquín Mármod Luzardo. La muestra estuvo constituida por 50 pacientes, de ambos géneros con edades comprendidas entre 18 y 38 años, que acudieron a la consulta en el periodo comprendido entre julio y octubre del año 2014.

Se excluyeron de la muestra aquellos pacientes inmunosuprimidos o con enfermedades sistémicas (VIH, trastornos psíquicos y neuromotores, diabetes mellitus, enfermedad renal, cáncer, entre otros); pacientes que se encontraran bajo tratamiento con otros fármacos que afecten el flujo salival y pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario o secundario.

La recolección de los datos fue a través del método de la entrevista y la exploración clínica odontológica. El instrumento consistió en un cuestionario previamente validado por expertos en el área, en el cual se registraron los datos filiatorios de la muestra seleccionada, el tipo de medicamento inhalado que utilizaban, tiempo de uso, frecuencia, dosis y la presencia o no de xerostomía. Asimismo, se cuantificó el flujo de saliva medido por sialometría, por medio del test de drenaje salival a cada paciente.

Para cumplir con las normas bioéticas internacionales, esta investigación solicitó el consentimiento informado de los participantes por medio de una planilla en la cual se explicó detalladamente el procedimiento al cual serían sometidos y se aclaró que no recibirían remuneración por su colaboración en el estudio. Los pacientes que ameritaron tratamiento odontológico integral fueron referidos a la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes para recibir atención integral oportuna.

El procedimiento inició con la entrega del cuestionario a los pacientes, donde reflejaron sus datos filiatorios y respondieron las preguntas planteadas en el instrumento. Seguidamente se pidió al paciente que permaneciera sentado durante un lapso de tiempo de 5 minutos en posición de cochero y acumulara toda la saliva en su boca producida en ese momento sin deglutir, cuando lo consideraba necesario escupiría de manera suave y no forzada dentro del recipiente plástico graduado provisto para tal fin. Transcurridos los 5 minutos correspondientes, dicho recipiente fue retirado y se dejó reposar la saliva hasta que desaparecieran las burbujas. Una vez obtenida una muestra salival uniforme y sin burbujas, se realizaba una marca en el recipiente plástico, con un marcador de tinta indeleble y se anotaba la medida, reflejada en mililitros, en la hoja del cuestionario del paciente, para su posterior análisis y discusión.

Con respecto al análisis de datos, en primer lugar se hizo un análisis exploratorio de datos que permitió determinar la estructura intrínseca de la información, en este sentido se utilizó la estadística descriptiva univariante y multivariante. En segundo lugar, se hizo uso de la inferencia estadística que permitió conocer si la media de tasa de flujo salival de los pacientes era diferente a los valores promedio normales reflejados por la literatura, en este caso, se utilizó el análisis de varianza y la distribución t-student según fuese necesario.

Resultados

En los resultados de este estudio se observó una media de TSF de 0,24ml/min. Mientras que los niveles normales de la tasa de flujo salival oscilan entre 0,4ml/min y 1,5ml/min (4). Al comparar estas medias, se encontró que los datos de la investigación mostraron un valor menor al rango de normalidad establecido. Dichos valores fueron obtenidos en pacientes que

se encontraban bajo tratamiento inhalado para el asma bronquial (Tabla N°1).

Tabla N° 1. Promedio de tasa de flujo salival obtenido.

	Muestra	Media
Tasa de flujo salival	50	0,2428 ml/min

Al determinar la TFS en pacientes bajo tratamiento inhalado, se evidenció una tendencia a la hipo salivación. Para su determinación, se evaluaron todas las sialometrías de la muestra seleccionada. Dichos resultados se aprecian en el gráfico N°1, en el que se observan de forma ascendente las sialometrías de los pacientes así como el promedio de la TFS, que se encontró en 0,24ml por minuto.

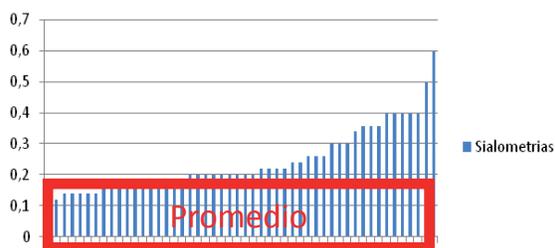


Gráfico N°1 Medida (en ml/min) de los pacientes

La prueba de T-student fue empleada con el fin de comparar la media de tasa de flujo salival de la muestra, con el valor mínimo (0,4ml por minuto) del rango de normalidad descrito en la literatura, se encontró que la misma arrojó diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere que el tratamiento inhalado para el asma bronquial disminuye el flujo salival. Dicho resultado se observa en la tabla N°2.

Tabla N° 2 Diferencia de medias de TSF.

	Media TFS	Mínimo TFS	Diferencia de medias
Tasa de flujo salival	0,2428 ml/min	0,4 ml/min	-0,1572 ml/min

La muestra de este estudio incluyó un total de 50 pacientes, de los cuales 27 eran del género masculino representando el 54% de la muestra y 23 del género femenino, siendo el 46% restante.

Para relacionar la TFS y el género de los pacientes se aplicó la prueba de t-student para muestras independientes, encontrando los resultados mostrados en la tabla N°3; donde no se observa relevancia estadística en base a un valor de significancia de 0,01. Si bien los valores de ambos géneros se encontraron por debajo del rango de normalidad, la diferencia entre ambos no fue significativa.

Tabla N° 3 Media de TFS con respecto al género de los pacientes.

	Femenino	Masculino	Significancia
Media de Tasa de flujo salival	0,23 ml/min	0,22 ml/min	0.01
Número de pacientes	23	27	-

Al evaluar si el tiempo de uso del tratamiento inhalado para el asma influye sobre la TFS, no se encontró diferencias estadísticamente significativas, haciendo uso de la aplicación de un análisis de varianza, el cual reveló que el tiempo de uso del tratamiento no influye sobre la variable ya descrita; aun cuando la muestra fue dividida en cuatro grupos de acuerdo al tiempo de uso de los medicamentos para un mejor análisis. Los resultados se exponen en la tabla N°4.

Tabla N° 4 Media de TFS con respecto al tiempo bajo tratamiento antiasmático.

Tiempo bajo tratamiento	De 0 a 5 años	De 6 a 10 años	De 11 a 15 años	De 16 a 20 años
Media TFS	0,40 ml/min	0,20 ml/min	0,24 ml/min	0,25 ml/min
Número de pacientes	2	13	20	15

Por su parte, como se puede observar en el gráfico N°2, a medida que los pacientes hacen más frecuente el uso de los medicamentos inhalados, disminuye la TFS. Ellos fueron

subdivididos en grupos de acuerdo a la frecuencia con que hacían uso del medicamento, aun cuando la distribución entre ellos no fue equitativa, se puede observar la diferencia (ver Tabla N°5).

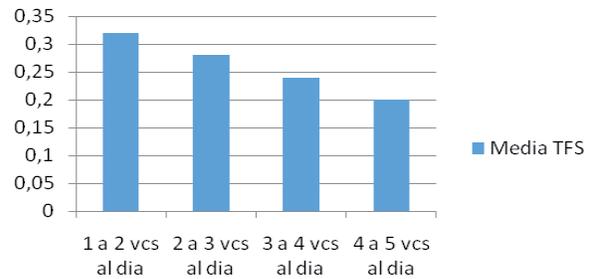


Gráfico N° 2 Media de TFS con respecto a la frecuencia de uso del tratamiento inhalado.

Tabla N° 5 Media de TFS con respecto a la frecuencia de uso del tratamiento inhalado.

Frecuencia de uso del tratamiento	1 a 2 veces diarias	2 a 3 veces diarias	3 a 4 veces diarias	4 a 5 veces diarias
Media TFS	0,32 ml/min	0,28 ml/min	0,24 ml/min	0,20 ml/min
Número de pacientes	5	8	21	16

Pese a que la muestra no fue dividida equitativamente entre los tipos o la presentación del medicamento utilizado, el análisis de las medias de TFS, reflejado en la tabla N° 6, muestra que tanto los β_2 -adrenergicos como los cortico esteroides producen mayor disminu-

ción de la misma. Del mismo modo, el Spray inhalado y el polvo seco muestran una mayor disminución de la TFS de los pacientes evaluados, en comparación con la nebulización que fue la otra presentación evaluada, tal como se observa en la tabla N° 7.

Tabla N°6 Media de TFS en relación al tipo de medicamento.

Tipo de medicamento	β_2 -adrenergicos	Anticolinergicos	Corticoesteroides
Media TFS	0,23 ml/min	0,34 ml/min	0,23 ml/min
Número de pacientes	33	4	13

Tabla N°7 Media de TFS en relación a la presentación del medicamento.

Presentación del medicamento	Nebulización	Polvo seco	Spray
Media TFS	0,29 ml/min	0,23 ml/min	0,24 ml/min
Número de pacientes	30	16	4

Discusión

La disminución de la TFS está sujeta a diversos factores, dentro de los que se encuentra el tratamiento farmacológico (5, 6, 7). A su vez existen enfermedades crónicas que ameritan medicación continua, como es el caso del asma bronquial y el uso de medicamentos inhalados.

En el presente estudio, los resultados reflejan una media de TFS de 0,24ml/min, lo cual se encuentra por debajo del rango normal descrito previamente en la literatura (4), otros autores refieren que ese rango se encuentra entre 0,4 y 2ml/min, en comparación con éste, la media de TFS obtenida en esta investigación sigue estando por debajo de los límites establecidos. Dentro de las sialometrías que llegaron a esa media se encontraron valores máximos de 0,60 y valores mínimos de 0,08 ml/min.

Los resultados de este estudio muestran una marcada tendencia a la hipo salivación, esto sugiere que el uso de antiasmáticos inhalados produce una disminución considerable de la TFS.

En ambos géneros se halló una tasa de flujo salival disminuida, observándose una mayor disminución en el grupo femenino, sin embargo, esta diferencia no es representativa estadísticamente. Lo que demuestra que en el presente trabajo no hay una relación entre la disminución de la TFS y el género de los pacientes. Estos resultados no coinciden con lo encontrado por Persival (8), quien halló diferencias estadísticamente significativas al evaluar el flujo salival y relacionarlo con la edad y el sexo de su muestra. Él observó que el sexo femenino tuvo una marcada disminución del flujo salival y lo relacionó con el tamaño de las glándulas de la mujer, que en teoría son más pequeñas que las de los hombres y sus distintos cambios hormonales que afectan directamente el flujo salival. Del mismo modo los resultados de dicho estudio demostraron que el flujo salival no estimulado está relacionado con la edad y se vio

significativamente disminuido en pacientes no medicados y sanos de 80 años o más, al compararlo con los pacientes jóvenes. En la presente investigación se decidió descartar la comparación por edades, ya que con el paso del tiempo y la degeneración de los órganos, incluidas las glándulas salivales, se podrían presentar falsos positivos en lo que respecta a la disminución de la TFS, es por ello que se decidió incluir una muestra de pacientes que estuviesen dentro de un rango de edades específico y que no abarcará la tercera edad (entre 18 y 38 años).

El tiempo de uso no parece alterar la TFS de los pacientes bajo tratamiento inhalado para el asma bronquial, ya que al observar los resultados de la correlación de las mismas no se evidenció una relación representativa estadísticamente para un nivel de significancia de 0,01. Con estos resultados se entra en desacuerdo con los obtenidos por Hunter (9) en el cual concluye que, las tasas de flujo salival no estimulado rápidamente se acercaban a cero con el número creciente de medicamentos, el tiempo desde que habían sido indicados y las enfermedades presentes en sus sujetos de estudio. Dicho trabajo presenta diferencias metodológicas significativas en cuanto a la presente investigación, en lo que se refiere a tiempo de toma de muestra, horario en que se recolectó y número de pacientes incluidos, podría deberse a esto, la diferencia de resultados encontrados, ya que además los referidos por Ava relacionaban a los sujetos con un grupo control.

Al relacionar la TFS con la frecuencia de uso del tratamiento se evidenció una relación inversamente proporcional, ya que, a mayor frecuencia, menor sería el resultado de la sialometría, tal como lo propone Hershkovich (10) en su estudio publicado en el 2005, en el que se describe que las personas con edad avanzada tienen la secreción salival alterada y disminuida, tanto en calidad como en cantidad,

lo que puede llegar a reducir sus capacidades, también refieren que el uso de medicamentos de forma frecuente es un factor influyente en la disminución del flujo salival. Mientras que en el presente estudio los datos obtenidos no mostraron un nivel de significancia, lo que los hace estadísticamente no significativos, los investigadores suponemos que dicha significancia no fue mayor debido a que la muestra no se encontraba dividida numéricamente de forma equitativa de acuerdo a la frecuencia de uso de su tratamiento.

El subgrupo de la muestra que se encontraba bajo tratamiento con β_2 -adrenérgicos representó el grupo con mayor hiposialia. Es importante recordar que el mecanismo de acción de este medicamento produce vasodilatación a nivel de bronquios, mientras que a nivel de mucosa produce vasoconstricción, que a su vez induce a la disminución de secreciones (11). Lo cual justifica el hecho de que sea el medicamento que produjo mayor disminución en la tasa de flujo salival de la muestra evaluada. Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura (12), donde se demostró que los fármacos β_2 -adrenergicos inhiben la producción de secreciones desde cavidad bucal hasta bronquios y bronquiolos y con respecto a la edad y el uso de β_2 -adrenérgicos alteran la función glandular salival, tanto en cantidad como en calidad, pero sus efectos difieren de acuerdo al tipo de secreción salival examinado (13).

Los dispositivos en aerosol o spray inhalado, fue la presentación del medicamento inhalado que produjo mayor hiposialia, al compararse con la tasa de flujo salival de los pacientes. Esto puede deberse a dos motivos, el primero es que el medicamento más común presentado en forma de aerosol es el β_2 -adrenérgico (12) y a su vez a que los mismos liberan altas concentraciones de medicamento directamente a las vías aéreas, estando en contacto en todo momento con la cavidad bucal, afectando directamente

sus mucosas como efecto secundario (14). Estando de acuerdo con investigaciones previas en las cuales se refiere el dispositivo en aerosol o micronebulizador como el de primera elección en el tratamiento del asma (15).

En general, todos los pacientes evaluados en este estudio presentaron una tasa de flujo salival con tendencia a la hiposialia, en coincidencia con lo descrito en la literatura consultada (16), donde se describe que una de las posibles causas de aparición de la caries dental en pacientes asmáticos, es la hipofunción de las glándulas salivales como efecto secundario de la medicación utilizada para su tratamiento (17).

Si bien el género de los pacientes no influye en la tasa del flujo salival, ya que tanto en hombres como en mujeres se evidenció una disminución de la misma, la frecuencia de uso del tratamiento inhalado en cambio, si se relaciona directamente con la disminución, ya que a medida que los pacientes aumentan las aplicaciones disminuye la tasa de flujo salival.

El tiempo de uso del tratamiento no afecta, al menos en los resultados obtenidos en este estudio, la tasa de flujo salival, aun cuando toda la muestra la presenta disminuida. Por último los β_2 -adrenérgicos y los corticoesteroides evidenciaron ser los medicamentos que disminuyen en mayor número la TFS esto posiblemente se deba al mecanismo de acción de ambos fármacos, los cuales al ser administrados mediante micro nebulizaciones o spray inhalado convierten al mismo en la presentación que produce mayor disminución de la TFS.

Si bien no toda la muestra presentó hiposalivación, teniendo en cuenta que: el hecho de encontrarse con una disminución en la TFS no es sinónimo de hiposalivación, ya que la literatura describe que para hablar de ella, la sialometría debe ser menor a 0,2ml/min (4). En los resultados de esta investigación el promedio de tasa de flujo salival estuvo en 0,24ml/min, esta diferencia podría deberse a distintos fac-

tores de susceptibilidad asociados a cada uno de los sujetos, tales como lo son: la higiene oral, porque al ser deficiente, genera una posible alteración en la secreción salival; hábitos orales como la respiración bucal por ser un factor que favorece la resequeidad oral; hábitos alimenticios, debido a que una dieta no balanceada podría alterar el funcionamiento de las glándulas salivales y a los distintos aditivos presentes en los medicamentos, debido a que ellos podrían traer efectos no estudiados previamente en cavidad bucal(13). Si bien estos factores podrían llegar a afectar la tasa de flujo salival, no fueron considerados al momento de la realización de esta investigación.

Diversos autores refieren efectos adversos en cavidad bucal como caries, enfermedad periodontal, erosión dental, xerostomía (4, 5, 6), asociados a la medicación diaria por enfermedades crónicas, todo esto pudiendo estar sujeto a la disminución de la tasa de flujo salival.

Conclusión

Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento inhalado para el asma bronquial, presentan una tasa de flujo salival reducida, con marcada tendencia a la hiposialia. El género de los pacientes bajo tratamiento inhalado para el asma bronquial no es un factor determinante en la disminución de su tasa de flujo salival. No existe una relación entre, el tiempo de uso del tratamiento inhalado para el asma bronquial y la disminución de la tasa de flujo salival. A medida que los pacientes incrementan la frecuencia de uso del tratamiento inhalado para el asma, la disminución de su tasa de flujo salival será más marcada.

Los β_2 -adrenérgicos y los corticosteroides, son el tratamiento que produce mayor hiposalivación, los cuales al ser administrados, mayormente por medio del spray inhalado, convierten al mismo en la presentación que produce una acentuada disminución de la TFS.

Referencias

1. Steinbacher D, Glick M. The dental patient with asthma: an update and oral health considerations. JADA. 2001; 132: 1229 – 1239.
2. Rubeth J. Variación del flujo saliva en niños asmáticos por el uso de inhaladores β_2 adrenérgicos. UNMSM. 2004; 1 – 42.
3. Shashikiran ND, Reddy V, Raju PK. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. JISPPD. 2007;25: 65–68.
4. Viloría C. Efectos a nivel dentario en niños asmáticos con uso continuo de corticosteroides inhalados o tomados. AOV. 2007; 45. 1.
5. Gallegos L, Martínez E. Efecto de los medicamentos inhalados en la salud oral de los pacientes asmáticos. Odontología Pediátrica. 2003; 11: 8.
6. Martínez E. Efecto de los medicamentos inhalados en la salud oral de los pacientes asmáticos. Odontología Pediátrica. 2004; 11: 8.
7. Nazan E, Figuen G, Nesrin E, Dilsah C, Esen D, Remsiye T, Sohret A. Oral and dental manifestations of young asthmatics related to medication, severity and duration of condition. Pediatric International 2006; 48: 549-554.
8. Percival R, Challacombe S, Marsh P. Flow Rates of Resting Whole and Stimulated Parotid Saliva in Relation to Age and Gender. Journal of Dental Research, 1994; 73 (8): 1416–1420.
9. Hunter K, Wilson W. The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva. Arch Oral Biol 1995; 40 (11): 983-989.

10. Nagler R, Hershkovich O. Age-related changes in unstimulated salivary function and composition and its relations to medications and oral sensorial complaints. 2005; 17: 358-366.
11. Goodman, Gilman. Las drogas en el tratamiento de los trastornos sistémicos. En las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na Edición. México DF 1996. Mc Graw Hill.
12. Ryberg M, Johansson I. The effects of long-term treatment with salmeterol and salbutamol on the flow rate and composition of whole saliva in the rat. 1995; 40: 4.
13. Bjerkeborn K, Dahllof G, Hedlin G, Lindell M, Modéer T. Effect of disease severity and pharmacotherapy of asthma on oral health in asthmatic children. European Journal of Oral Sciences 2007; 95: 159-164.
14. Masa A. Empleo de Farmacos por inhalación. 2008. Vol 65. Pag: 182-186. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-1998/sp984i.pdf>.
15. Giner J, Basualdo L, Casan P, Hernandez C, Macian V, Martinez I, Mengibar A. Normativa sobre la utilización de fármacos inhalados. Normativa SEPAR. Arch. Bronconeumol. 2000; 36:34-43.
16. Mohammed S. Caries experience in relation to salivary physicochemical and immunological changes among asthmatic patients in Mosul city / Iraq. 2013; 25: 87-90.
17. Huartamendia R, Nappa A, Queirolo R, Problemas de salud bucal relacionados al uso de medicamentos por vía inhalatoria en trastornos respiratorios. Odontoestomatología. 2012; 20: 4-16.