

EDITORIAL

DRA. MA. ELISA CELIS BARRAGÁN

La actual Mesa Directiva se ha propuesto como una de sus metas llevar a cabo actividades de educación continua. Tanto dirigidas a médicos generales como a especialistas. A través de estas acciones pretendemos colaborar en la actualización del médico en lo referente a métodos actuales de diagnóstico, tratamiento y prevención de los padecimientos frecuentes en el campo de la neumología, con el fin de incrementar la calidad de atención que brinde a la población y por lo tanto elevar el nivel de salud de la misma.

La educación continua debe suponer el esfuerzo permanente de los médicos, ya que dadas las características del mundo contemporáneo, donde el gran avance científico y tecnológico están originando cambios en forma constante, es lógico pensar que en el área de la salud los contenidos, habilidades y técnicas también se estén transformando día a día, se calcula que cada año aparecen alrededor de un 10% de conocimientos nuevos, el 50% de ellos se vuelven obsoletos en 5 años, mientras más profundo y especializado sea el conocimiento mayor necesidad existe de renovarlo periódicamente, el conocimiento médico útil se duplica cada 14 o 15 años y pronto se duplicará en menos tiempo, esto aunado a la evolución natural del proceso mental que lleva al olvido de los conocimientos adquiridos, justifica que el médico competente necesite estar renovando continuamente sus conocimientos con el objeto de llevar al alcance de los habitantes del país todos estos progresos.

En México en los últimos años se ha registrado un notable descenso en las tasas de morbi-mortalidad correspondientes a algunos padecimientos transmisibles, pero persisten ciertas enfermedades de distribución amplia en el país de naturaleza infecciosa y se han incrementado otras, como es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En los últimos años hemos visto importantes cambios tanto en la definición como en el concepto clínico, incidencia y tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Los avances en el estudio de la fisiopatología de estas entidades y otras distintas también crónicas y manifestadas por obstrucción así como, nuevos conocimientos del comportamiento bioquímico de la alfa 1antitripsina, los agentes tenso-activos, y la reproducción experimental en animales del enfisema, han venido modificando los conceptos, hasta integrar como una sola entidad patológica a un conjunto de enfermedades dentro de lo que entendemos en la actualidad como neumopatía obstructiva crónica, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualmente, además de la bronquitis crónica y el enfisema se incluye al asma, las bronquiectasias y aún otras entidades patológicas que son menos frecuentes pero que pueden dar lugar a manifestaciones clínicas o fisiológicas parecidas como son la enfermedad de las vías respiratorias de pequeño calibre, la muco-visidosis, poliarteritis, y aún el síndrome de Sjögren.

La bronquitis crónica y el enfisema constituyen las formas más frecuentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Constantemente encontramos en literatura anglosajona referencias que demuestran el aumento de frecuencia alarmante en algunos países de la enfermedad, el impacto que tiene sobre la mortalidad sobre todo, en sujetos en edad madura o avanzada pero aún productivos y la repercusión económica que significa al ocasionar pérdidas económicas por ausentismo laboral e invalidez con la consiguiente repercusión familiar de esta última.

Inglaterra es el país que tiene los mejores datos sobre el impacto económico de estos padecimientos, se reporta en un lapso de un año a la bronquitis

* Presidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, A. C.

crónica y el enfisema como responsables de 1,235 días de incapacidad por mil varones en comparación con 723 días para la influenza y 567 días para la artritis y el reumatismo, en Estados Unidos por un periodo similar la frecuencia fue de 1,103 por 1,000 personas por año, y los días de invalidez en cama de 1,505 por 1,000 personas por año, ambos estudios indican que este padecimiento es uno de los más importantes de ausentismo laboral y de actividad limitada tanto en EE.UU., como en Inglaterra.

La ocupación hospitalaria debida a estos padecimientos también es de gran importancia, en Inglaterra, existen 120 camas por 1'000,000 habitantes ocupadas permanentemente con pacientes con bronquitis crónica con una estancia media de 25.4 días, esto trae un costo calculado de 30 a 35 millones de días de trabajo por año y si esto se traslada a valor monetario en donde se incluyan pérdida de salarios y de producción, costos médicos, invalidez prematura y muerte, esta cifra debe de ser de muchos millones de dólares.

En México la bronquitis crónica y el enfisema han aumentado también en los últimos años, en cifras reportadas en 1971, estos padecimientos quedaron dentro de las 10 principales causas de defunción en personas mayores de 45 años con una tasa de mortalidad de 16 por 100,000 habitantes esta tasa aumentó a

94.1 en los grupos entre 65 a 74 años y a 277.9 en los mayores de 75 años de edad.

En 1978, la Unidad de Información de la S.S.A., reporta a la neumopatía obstructiva crónica incluyendo al asma como en 12ava. causa de muerte con una tasa de 17.5 por 100,000 habitantes, y en el 10o. lugar como causa de hospitalización, es importante señalar que si bien el asma no tiene una elevada mortalidad sí morbilidad. Siendo en algunos hospitales pediátricos la primera causa de consulta neumológica. En el I.M.S.S., en 1981 la bronquitis crónica fue la 7a. causa de consulta.

Las definiciones de la bronquitis crónica y del asma se basan esencialmente en la descripción de sus manifestaciones clínicas que al no ser únicas requieren de la exclusión de otras enfermedades con manifestaciones clínicas similares. Por otra parte, los cambios anatómicos del enfisema pulmonar han permitido establecer una definición suficientemente específica para definir esta enfermedad en términos patológicos, sin embargo, es necesario establecer con precisión la terminología, clasificación y definición de la bronquitis crónica, asma y el enfisema pulmonar para facilitar la comunicación y promover la investigación en una forma coherente en relación a este grupo de enfermedades.

1421

PATOGENIA DEL ASMA BRONQUIAL

DR. ALVARO PEDROZA

El asma bronquial es un padecimiento tan antiguo como la misma humanidad, como lo corroboran la existencia de jeroglíficos egipcios que datan desde siglos antes de nuestra era; en los que se intentaba representar esta entidad clínica. Los expertos en la materia interpretan esta simbología como "sed de aire", "disnea", "jadeo"; que es la manifestación clínica principal de esta enfermedad (Fig. 1).

Para ubicarnos en la patogenia del asma bronquial es conveniente recordar la estructura anatómica básica del bronquio, constituida por una mucosa epitelial y glándulas mucosas; músculo liso y una amplia irrigación vascular, siendo precisamente éstas, los órganos de choque en el asma bronquial.



Jeroglífico egipcio del asma o disnea.

FIG. 1. (Tomado de Kretschmer, R: *Asma*, 399 Gac Méd Méx, septiembre, 1980).

Como todo músculo liso, se encuentra sujeto a control por parte del sistema nervioso autónomo a través del simpático y parasimpático, quienes tienen una acción fundamental en la regulación del "tono bronquial". Existe también una acción humoral por parte de las glándulas suprarrenales, en la regulación de dicho "tono bronquial", participando productos de secreción tanto de la médula como de la corteza (Fig. 2).

Bien podemos decir que en condiciones normales existe un equilibrio entre la broncodilatación y broncoconstricción fisiológicas, obviamente sin ninguna manifestación clínica anormal.

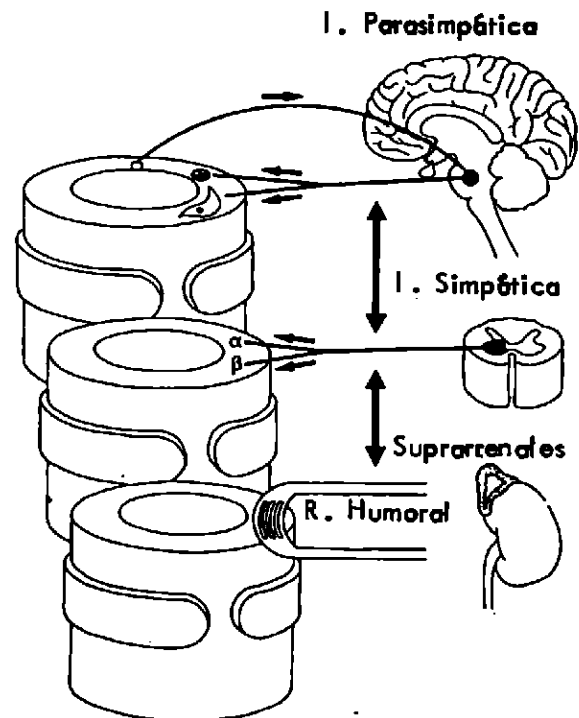


FIG. 2. Esquema de la regulación del tono bronquial por parte del Sistema Nervioso Autónomo y la participación humoral por parte de las glándulas suprarrenales. (Tomado de "La regulación fisiológica del tono bronquial". *Triangle*, Vol 17, Nos. 3/4, 1978).

El sistema nervioso autónomo en su unión con las estructuras anatómicas que va a inervar tiene receptores específicos, tanto para el simpático como parasimpático; y estos mismos receptores los podemos encontrar, además del músculo liso bronquial, en los vasos sanguíneos, células cebadas y glándulas mucosas.

Refiriéndonos específicamente al músculo bronquial, existen receptores del SNA como son: los alfa,

beta 2, colinérgicos y otros como H1 para histamina, PGE1, 2 y PGF2 alfa para prostaglandinas; dependiendo del receptor estimulado será el efecto fisiológico final. Así, los estímulos a los receptores alfa, colinérgicos, H1 y de prostaglandinas PGF2 alfa; o bien el bloqueo de los beta 2 receptores, el efecto final será broncoobstrucción. Por el contrario la estimulación de los receptores beta 2, PGE1 y 2 o bien el bloqueo de los alfa y colinérgicos, el efecto será broncodilatación (Fig. 3) u otros efectos fisiológicos según el órgano estimulado.



FIG. 3

El conocimiento de la funcionalidad de estos diferentes receptores ha traído como consecuencia un desarrollo muy importante en la fisiología, pues la manipulación de éstos (ya sea estimulándolos o bien bloqueándolos) ha permitido también avances en la farmacoterapia con amplia aplicación en la clínica.

Ahora bien, existe una traducción bioquímica intracelular, cuando dichos receptores son estimulados, pues se activan sistemas enzimáticos membranales del tipo adenil y guanilciclasas dependiendo del receptor activado, que en presencia de ATP y Mg⁺⁺ se producirán alteraciones en los niveles de los nucleótidos cíclicos como son el AMPc y el GMPc con el consiguiente efecto fisiológico; que si se trata del músculo liso bronquial, el efecto final será una broncodilatación o broncoconstricción fisiológicas, existiendo en condiciones normales, al igual que otros sistemas biológicos universales un equilibrio dinámico intracelular de estos nucleótidos cíclicos, con la consiguiente normalidad del órgano involucrado (Fig. 4). Por otra parte el des-



FIG. 4

equilibrio de estos nucleótidos cíclicos se puede traducir por manifestaciones clínicas anormales como ocurre en el caso de los padecimientos atópicos, y en particular en el asma bronquial (Fig. 5).

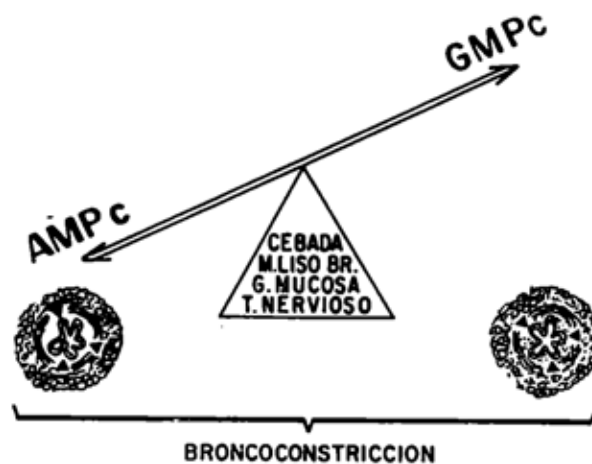


FIG. 5

En resumen podríamos concluir que en la regulación funcional de las diferentes estructuras que constituyen el bronquio y en forma muy particular el tono muscular bronquial participan como una unidad dinámica integral los siguientes elementos:

SNA (simpático, parasimpático) → vías nerviosas → receptores específicos (alfa, beta, colinérgicos, etc.) → sistemas enzimáticos membranales (adenil, guanil ciclasas) → nucleótidos cíclicos → efecto fisiológico final (broncoconstricción-broncodilatación).

La alteración de cualquiera de estas partes de este sistema integrado repercutirá en la función final específica del órgano involucrado; que el caso que nos ocupa como es el tono bronquial se manifestará por una tendencia a la broncoconstricción (Fig. 5 - 6).

Volviendo a nuestro tema; tradicionalmente han existido diversas hipótesis para explicar la patogenia del asma bronquial, pero las que más evidencias tienen para apoyarla son:

- La inmunológica
- La neuroendócrina farmacológica (teoría del beta bloqueo de Szentivanyi)
- De la hiperreactividad bronquial

En un principio que se fueron conociendo los mecanismos inmunopatogénicos, la teoría inmunológica fue de las más atractivas dentro del conocimiento reciente para explicar la patogenia del asma, sin embargo, en años siguientes se comprobó que no todos los tipos de asma se explican con esta hipótesis. Posteriormente en los años sesenta aparece la teoría

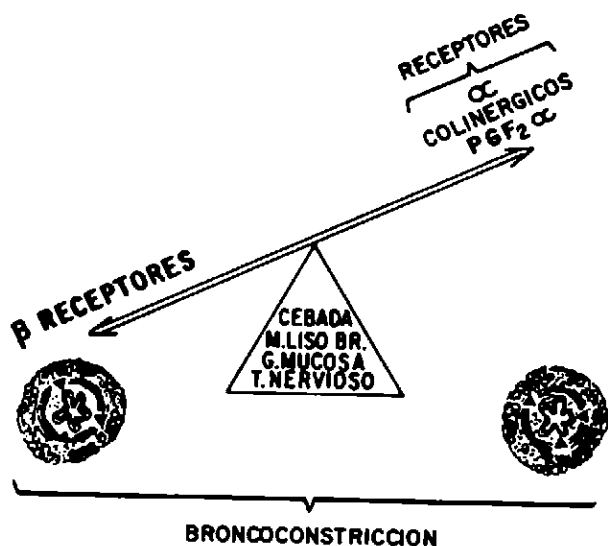


FIG. 6

neuro-endocrino-farmacológica, también llamada del beta bloqueo emitida por Szentivanyi, quien postuló que en el enfermo asmático existe un bloqueo parcial de los receptores beta adrenérgicos, ocurriendo un predominio real o relativo del parasimpático a través de sus receptores colinérgicos. Al igual que la teoría inmunopatogénica se llegó a pensar que con esta hipótesis se podría explicar cualquier tipo de asma, hecho que no se corroboró, sin embargo, al considerar el conocimiento que ambas aportan, muy bien podemos incluir interpretaciones patogénicas de otros tipos de asma bronquial.

Sin embargo, recientemente ha aparecido el concepto fisiopatológico relativamente viejo de hiperreactividad bronquial, postulado en los años cuarentas por Curry y Tiffenau para explicar el diferente comportamiento de los bronquios de algunos asmáticos, a diversos estímulos no inmunoalérgicos.

Ellos demostraron que los bronquios de los asmáticos eran hiperreactivos al administrar en forma inhalada la histamina y metacolina en comparación a los sujetos normales, aunque también se ha corroborado que otros estímulos pueden actuar como irritantes y manifestarse tal reactividad bronquial.

Con estos antecedentes, bien podemos decir que la patogenia del asma bronquial se puede explicar en la actualidad, en base a la integración de estas tres hipótesis, es decir:

- La inmunoalérgica
- Del bloqueo parcial de los beta receptores
- Y de la hiperreactividad bronquial; podemos explicar la mayoría de los diferentes tipos de asma bronquial.

Revisaremos los aspectos más generales de la teoría inmunológica y de la hiperreactividad bronquial. No hablaremos específicamente de la hipótesis de Szentivanyi, sin embargo, se analizará su concepto fundamental, ya que es uno de los postulados básicos que explican la HRB.

La inmunológica postula que el asma se debe a una reacción antígeno-anticuerpo (IgE) en el epitelio respiratorio, que se presenta en una persona previamente sensibilizada liberándose sustancias farmacológicamente activas que actuaran en las diferentes estructuras anatómicas del bronquio, que sirven como órganos de choque, con las consiguientes manifestaciones clínicas.

Para que se lleve a cabo este mecanismo se requieren diferentes elementos:

- Predisposición genética
- Antígenos (alérgenos)
- Sujeto sensibilizado
- Anticuerpos citotrópicos tipo IgE o IgG4
- Células cebadas, basófilos (células blanco)
- Sustancias vasoactivas (mediadores de las reacciones alérgicas)
- Organos de choque

Desde hace tiempo se sabe que los padecimientos alérgicos tienen una base hereditaria, y fue en 1923 cuando Coca y Cooke introdujeron el término atopía, el cual lo definieron como un tipo de hipersensibilidad sujeto a una influencia hereditaria.

Se sabe, que si ambos padres tienen historia de algún problema alérgico, las probabilidades de que sus descendientes lo hereden son alrededor de un 60%, y si uno de los padres tiene historia de alergia, la posibilidad de heredarla en sus hijos, son de un 30%, y si no existen antecedentes alérgicos en los padres, el riesgo desciende a un 13% (R. Hamburger et. al.)

Los alérgenos son los antígenos que dan lugar a la sensibilización alérgica con producción de anticuerpos de la clase IgE y más rara vez del tipo IgG4

Los anticuerpos citotrópicos (IgE, IgG4) antes llamados reaginas tienen la particularidad de fijarse a la membrana de los basófilos y células cebadas, localizadas en diferentes tejidos como puede ser piel, epitelios respiratorios, digestivos, etc.

Se sabe que una característica del enfermo atópico es su capacidad y tendencia a producir niveles elevados del anticuerpo IgE, que es un prerequisite para el desarrollo de manifestaciones clínicas de tipo alérgico.

La determinación de los niveles de IgE total, es de utilidad en la evaluación inicial de un paciente asmático. Si los niveles son altos se justifica la investigación de etiología alérgica, pero si son bajos, se

puede asumir que las probabilidades de alergia disminuyen, aunque no se descartan totalmente. Los valores normales pueden fluctuar entre 20 y 100 U. I/ml, aunque existen sujetos sanos con IgE no detectable y otros con varios miles de U. I/ml.

Los estímulos para inducir la producción de IgE, es la presentación del antígeno a través de las superficies mucosas, generalmente la respiratoria o gastrointestinal. Los linfocitos y células plasmáticas localizadas en la submucosa, generan IgE específica, la cual es secretada y fijada, a través de su porción Fc, a los receptores específicos de las células cebadas y basófilos; de ahí que niveles elevados de IgE se encuentran en individuos que están expuestos a alérgenos inhalados o en casos de parasitosis, cuando grandes cantidades del antígeno son presentados en el tracto digestivo.

Se sabe que la fijación de IgE a los basófilos y células cebadas, es proporcional a los niveles séricos. La vida media de esta inmunoglobulina es de 2-3 días.

Los contactos subsiguientes del o las antígenos con la IgE específica, desarrollarán reacciones antígeno-anticuerpo a nivel de las membranas del basófilo y célula cebada, desencadenando diversos eventos moleculares a nivel intracelular, que traerá como consecuencia, la liberación y activación de diferentes mediadores químicos, farmacológicamente activos, y al ser liberados al exterior, actuarán en las estructuras anatómicas del órgano donde ocurre la reacción Ag-Ac.

Estos mediadores pueden ser divididos en 2 clases preformados y otros de síntesis de "novo" derivados del ácido araquidónico, y al ser liberados, actuarán en las estructuras anatómicas del bronquio, desencadenando las manifestaciones clásicas del asma, como son el espasmo, el edema y la hipersecreción, y que son consecuencia del efecto farmacológico de tales sustancias sobre el músculo, la permeabilidad y las glándulas mucosas, respectivamente.

Existen procedimientos para detectar anticuerpos IgE específicos mediante métodos del tipo radioinmunoensayo (RAST), e inmunoenzimático (ELISA), pero hasta el momento, el mejor método "in vivo" para detectar IgE específica, son las pruebas cutáneas intradérmicas.

Al ocurrir la reacción antígeno-IgE, en la célula cebada se suceden cambios en la permeabilidad de su membrana, lo que permite la penetración del calcio extracelular, iniciándose una secuencia de eventos bioquímicos como es la activación de una proesterasa, que activa una esterasa, luego un paso energético con participación de calcio, que permite una agregación microtubular, y finalmente el movimiento de los grá-

nulos, que contienen los mediadores y la subsiguiente liberación al exterior.

Paralelamente a estos eventos ocurre una disminución en la actividad de la enzima adenilciclasa ligada a la membrana del basófilo y célula cebada, generando una caída del AMPc intracelular y un incremento real o relativo del GMPc intracelular (Fig. 7).

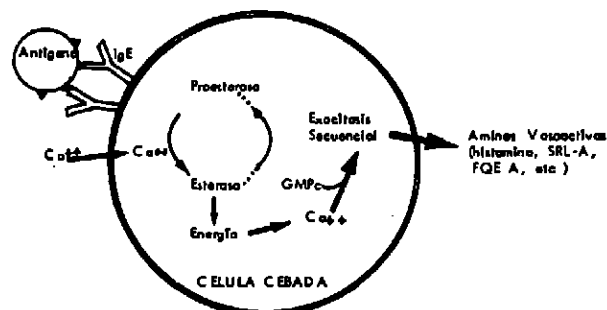


FIG. 7. Esquema de los principales eventos bioquímicos en una reacción tipo I (Ag IgE) que ocurre a nivel de la célula cebada o basófilo, con la consecuente liberación de sustancias vasoactivas.

Como ya mencionamos anteriormente existen dos tipos de mediadores, que son liberados

I.—Preformados asociados a los gránulos celulares, como son la histamina, factores quimiotácticos del eosinófilo y neutrófilos, heparina y algunas enzimas proteolíticas.

II.—Mediadores asociados a la membrana, de nueva síntesis, y que derivan de productos del metabolismo del ácido araquidónico que por dos vías metabólicas (ciclooxigenasa, y lipooxigenasa) generarán:

- Prostaglandinas primarias (PGE₂, PGF₂alfa, PGD₂)
- Prostaciclina (PGI₂)
- Tromboxanos (Vía ciclooxigenasa)
- Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A), que no son más que derivados metabólicos del ácido araquidónico vía lipooxigenasa, que reciben el nombre genérico de leucotrienos (LT C₄→LTD₄→LTE₄) (Fig. 8).

Es importante enfatizar que la degranulación del basófilo y célula cebada, no es un proceso de lisis celular, más bien es un proceso activo de secreción celular, que requiere condiciones fisiológicas muy particulares, pues existe una necesidad absoluta del calcio extracelular dependiente de energía.

De los mediadores preformados la histamina es el primero descrito y asociado con las enfermedades alérgicas. Su efecto más característico es la contracción del músculo liso y otros eventos pro-inflamatorios, tal como el aumento de la permeabilidad capilar, actuan-

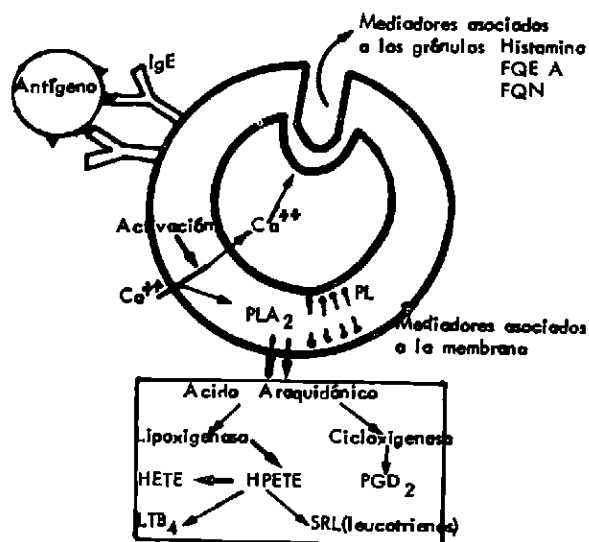


FIG. 8. Mediadores liberados por las células cebadas.

do sobre receptores específicos del tipo H_1 existentes en tales estructuras. El efecto sobre los receptores capilares, puede ser bloqueado por los antihistamínicos tradicionales. La histamina también activa otros receptores llamados H_2 , con efectos antiinflamatorios importantes. La cimetidina es un bloqueador H_2 específico.

Es importante mencionar que las células cebadas y basófilos no se degranulan en forma indefinida, sino que existe un sistema biológico de autoregulación que en condiciones normales evita se siga degranulando en base a la existencia de receptores H_2 sobre la membrana de tales células, de tal manera que parte de la histamina liberada actuará sobre tales receptores, siendo su efecto, el impedir la continua degranulación.

Por otra parte, la histamina también actúa sobre las glándulas suprarrenales estimulando la secreción de catecolaminas las que a su vez actuarán sobre las células cebadas y basófilos a través de la enzima adenilciclase incrementando el AMPc intracelular, por lo tanto impidiendo o inhibiendo la liberación de los mediadores.

Los antihistamínicos H_1 no son capaces de bloquear el broncoespasmo provocado por histamina suponiéndose que se debe a que se encuentran en concentraciones tan elevadas en los tejidos que es difícil su bloqueo; por otra parte, participan otros mediadores como responsables del broncoespasmo. En experimentos recientes se ha demostrado que la histamina es la responsable de la broncoconstricción en los minutos iniciales después de una exposición antigénica, es decir, su efecto es fugaz; no es responsable de la fase de contracción prolongada, y que corresponde al 95%

de la respuesta total, en la que parecen estar involucrados los otros mediadores de membrana productos del ácido araquidónico (vía lipooxigenasa) con el denominador común de sustancia de reacción lenta (SRL-A) o Leucotrienos, que también se generan de los basófilos y células cebadas, posterior a una reacción Ag-IgE. También se sabe que la SRL-A se puede originar de una variedad de monocitos y leucocitos polimorfonucleares.

Otros productos membranales derivados del ácido araquidónico, vía ciclooxigenasa son las Prostaglandinas, Tromboxanos y endoperóxidos, los cuales al parecer tienen importancia biológica en el control de la liberación de mediadores y en la contracción del músculo liso. La prostaglandina del tipo E tiene efecto broncodilatador e interactúa con receptores específicos de basófilos y células cebadas incrementando AMPc y disminuyendo liberación de mediadores.

La PG-F es potente broncoconstrictor y promueve la liberación de mediadores.

Por otra parte existen factores quimiotácticos que atraen eosinófilos al sitio de la reacción Ag-Ac, los cuales son células ricas en gránulos que vertirán en dicho lugar, y que son fundamentalmente sistemas enzimáticos del tipo histaminasa y arilsulfatasas que se encargan de la degradación de la histamina y la SRL respectivamente, considerándose éste, otro sistema de autoregulación.

En términos generales podemos decir que los sistemas biológicos antes analizados existen en condiciones normales, pero que en el sujeto atópico existe una disregulación de éstos sistemas homeostáticos.

Un objetivo fundamental en la investigación de la terapéutica de asma, es el evitar la secreción de mediadores. El organismo tiene muchos sistemas de modulación de los mecanismos que inducen la inflamación o bien procesos antiinflamatorios. Un sistema biológico clave en estos mecanismos de control son los niveles de nucleótidos cíclicos en el interior de las células cebadas y basófilos.

El uso tradicional de medicamentos agonistas beta adrenérgicos que estimulan adenilciclase, o bien el uso de xantinas tipo Teofilina para inhibir la enzima fosfodiesterasa ambos mecanismos incrementan niveles de AMPc intracelular, evitando la liberación de mediadores. Existen otras drogas, que por otros mecanismos evitan la degranulación de tales células, como son el cromoglicato, ketotifeno y oxatomida, que actúan bloqueando las membranas de las células cebadas y basófilos, y por lo tanto su degranulación.

También se está avanzando en la farmacología de las drogas que antagonizan los efectos de la SRL-A (leucotrienos) como son los esteroides, los antiinflamatorios no esteroideos, y requiriéndose una nueva

valoración de la Dietilcarbamizina, que hace algunos 25 años inició su investigación en México el Dr. Mario Salazar Mallén; al parecer su efecto es antagónico a la SRL-a.

En resumen diremos que el mayor conocimiento de los mecanismos básicos, que participan en el broncoespasmo, ya sea agudo o crónico, orientará mejor la investigación terapéutica de los enfermos asmáticos, donde predominan tales mediadores en su patogenia. Por otra parte los mecanismos inmunobiológicos antes analizados no son suficientes para explicar la patogenia de todos los tipos de asma, por lo que es conveniente considerar las otras hipótesis, donde se toman en cuenta otros eventos neurofisiológicos en la contracción del músculo liso.

Hasta ahora hemos analizado la teoría clásica del asma bronquial, en la que se postula que la contracción del músculo liso se debe a los efectos directos de mediadores químicos tales como la histamina y la Sustancia de Reacción Lenta (Leucotrienos) sobre el tono muscular, así como todos los cambios sobre la permeabilidad vascular y glándulas mucosas de las vías aéreas, que explican el edema y el incremento en las secreciones mucosas que ocurren durante una crisis asmática.

Ahora revisaremos otro punto de vista que nos explique la patogenia del asma, y es el referente al concepto Fisiopatológico de Hiperreactividad Bronquial, que se define como un síndrome que se caracteriza por la respuesta motora exagerada del músculo bronquial a diferentes estímulos que pueden ser inmunológicos, físicos, químicos, farmacológicos, infecciosos incluso psicológicos. Esta alteración parece ser la manifestación fisiopatológica común, tanto de la población asmática atópica, como no atópica (Fig. 9).

Como ya mencionábamos en un principio, este concepto de hiperreactividad deriva de las observaciones efectuadas por Curry y Tiffenau, quienes encontraron que los pacientes asmáticos desarrollan intensa bronco-

constricción sintomática después de la inyección o inhalación de pequeñas dosis de histamina o acetilcolina, y que en sujetos normales no producen un efecto sintomático y/o medible. Esta reactividad bronquial alterada es característica del asma, y precisamente la valoración de la respuesta a la histamina o metacolina inhalada ha sido propuesta como prueba diagnóstica de la presencia de la enfermedad. De tal manera podemos decir que el asma, no es más que el resultado de un carácter propio de las vías respiratorias del enfermo asmático, y que son muy sensibles a la acción farmacológica de los mediadores, ya sean derivados de las células cebadas y basófilos, o bien administrados en forma exógena, ya sea por vía parenteral o inhalada.

Aunque se desconoce la causa íntima de la hiperreactividad bronquial se han postulado 3 hipótesis para explicarla:

- I. Bloqueo adrenérgico parcial (Szentivanyi 1968).
- II. Deficiencia de adenilciclasa (Sutherland y Robinsob 1966).
- III. Falla homeostática del Sistema Nervioso Autónomo con predominio del Sistema Colinérgico (Nadel 1968).

Como mencionábamos en nuestra introducción que el tono muscular bronquial esta regulado por el SNA a través de mediadores que actuarán en receptores específicos; así los mediadores tipo catecolaminas que afectan a los receptores alfa inducen broncoespasmo, y los que actúan sobre los beta receptores provocan relajación bronquial.

En base a los trabajos de Szentivanyi se supone que los enfermos asmáticos tienen un bloqueo parcial de los receptores beta adrenérgicos, debido a una deficiencia heredada o adquirida de la enzima adenilciclasa. La deficiencia podría deberse a una síntesis reducida, un bloqueo parcial o una producción de moléculas enzimáticas defectuosas.

El desequilibrio del SNA con predominio de la actividad vagal a través de sus receptores colinérgicos sería el responsable de la tendencia a la broncoconstricción. Esta hipótesis se apoya en el bloqueo importante que produce la atropina, en la broncoconstricción experimental. H. A. Boushey y col. han propuesto cuatro posibles mecanismos que expliquen la HRB:

- I. Disminución del calibre basal (de reposo) de las vías aéreas (Fig. 10).
- II. Alteraciones del músculo liso bronquial manifestado por hipertrofia e hiperplasia, que lo hacen más susceptible a los diferentes estímulos, y a un inadecuado control neural. En los casos de asma atópica se han encontrado una mayor sensibilidad farmacológica a los mediadores

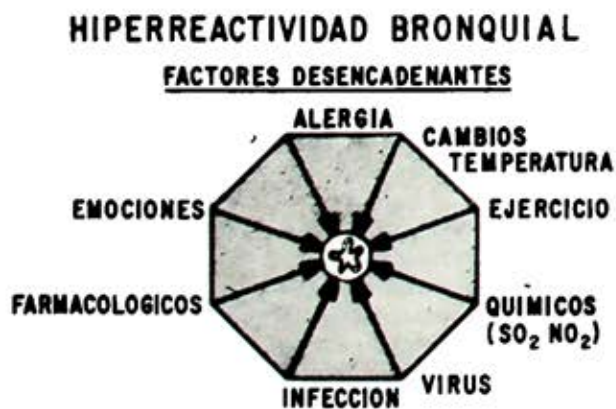


FIG. 9

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

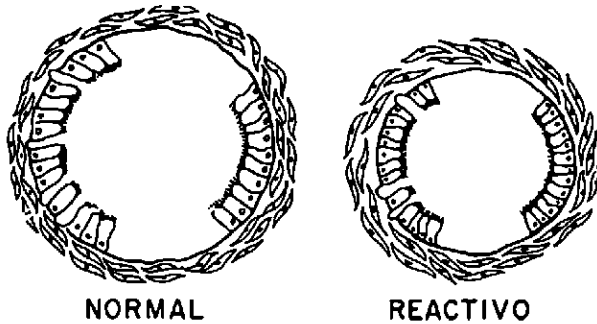


FIG. 10

químicos, en comparación a la población normal (Fig. 11).

- III. Trastornos en la regulación del Sistema Nervioso Autónomo que se puede relacionar a:
- Un incremento en la actividad parasimpática o colinérgica.
 - Incremento en la actividad alfa adrenérgica.
 - Disminución de la actividad beta adrenérgica.
 - Disminución de la actividad inhibitoria de un "sistema inhibitor no adrenérgico" propio del músculo liso bronquial (Fig 6).
- IV. Alteraciones de la permeabilidad de la mucosa bronquial, debido a que existe un incremento en la separación de los desmosomas de las células epiteliales, permitiendo una mayor exposición de los receptores irritantes del vago, con el exterior. Esta alteración de la permeabilidad al igual que la HRB, puede ser de carácter congénito o adquirida, como ocurre

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

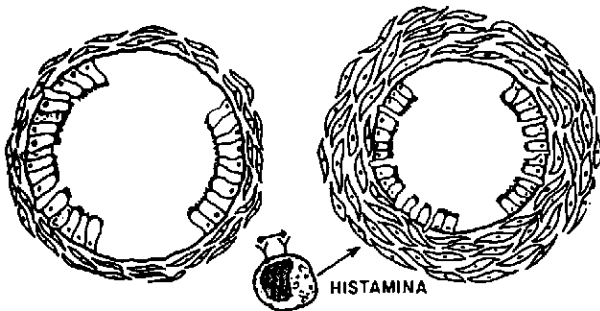


FIG. 11

posterior a las infecciones virales o por Mycoplasma, pues al destruir la mucosa bronquial, se produce una mayor exposición de estos receptores (Fig. 12).

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

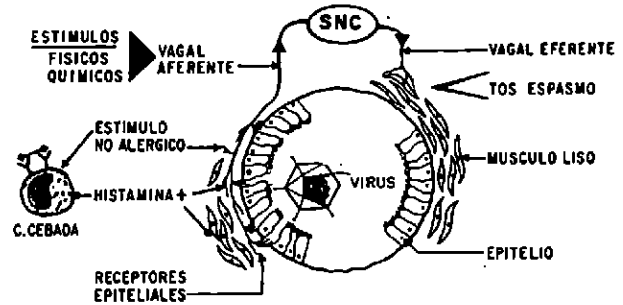


FIG. 12

Las alteraciones del control autonómico del músculo bronquial tienen su traducción bioquímica a nivel intracelular, así la disminución de la actividad beta adrenérgica se manifiesta por un déficit en el AMPc, por otra parte el predominio real o relativo de la actividad colinérgica y alfa adrenérgica se traducirá por un incremento en los niveles del GMPc intracelular, siendo el resultado clínico, la broncoconstricción, como vía final común de ambas alteraciones bioquímicas (Fig. 5).

Como mencionaban en un principio la, HRB puede ser de carácter congénito como lo podemos encontrar en buen porcentaje de la población atópica, o adquirido como lo observamos en el asma ocupacional, la exposición crónica a contaminantes ambientales (SO₂, NO₂, Ozono, etc.), y la secundaria a infecciones respiratorias (Fig. 9).

Por último de las explicaciones bioquímicas más recientes para tratar de interpretar las anomalías del asma bronquial, es la que puede existir una alteración en el metabolismo del calcio. Se sabe que existe un denominador común de este elemento en diversos eventos biológicos como son:

- La degranulación de las células cebadas.
- La secreción de las glándulas mucosas.
- La contracción de la musculatura bronquial.
- Así como también en los fenómenos de quimiotaxis celular (Fig. 13).

Hay autores que suponen que puede existir una alteración íntima del metabolismo del calcio, que nos pudiera explicar la mayor parte de las alteraciones fisiopatológicas del asma bronquial. Se sabe que sí existe un incremento del calcio iónico disponible, se traducirá por un incremento del tono muscular, y un

**HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL
REACCIONES DEPENDIENTES DE CALCIO**

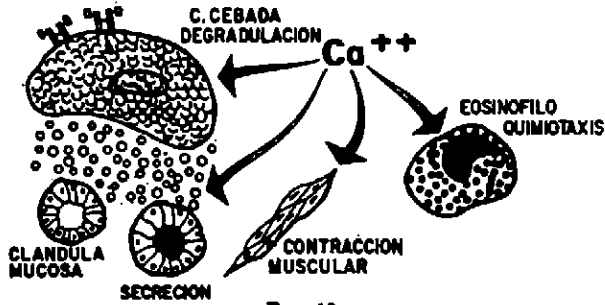


Fig. 13

decremento del calcio iónico disponible, es igual a una disminución del tono muscular (Fig. 13).

Este campo de la investigación, aunque relativamente joven, ha dado origen a una nueva rama de la Farmacología, la de los antagonistas del calcio, como parece ser uno de los mecanismos farmacológicos de los medicamentos profilácticos del asma.

Para demostrar en forma objetiva la HRB en la clínica se requiere la siguiente metodología:

- Utilización de fármacos que provoquen contracción bronquial (histamina, acetilcolina metacolina, carbacol, etc.).
- Estandarización de la vía de administración, del nebulizador, del aerosol.
- La prueba de ejercicio, se puede utilizar para documentar HRB.
- Los indicadores funcionales más usados son VEF₁, FMEM.
- El índice de HRB (PC₁₅) es la disminución de un 15 a 20% del VEF₁ (Fig. 14).

REACTIVIDAD BRONQUIAL

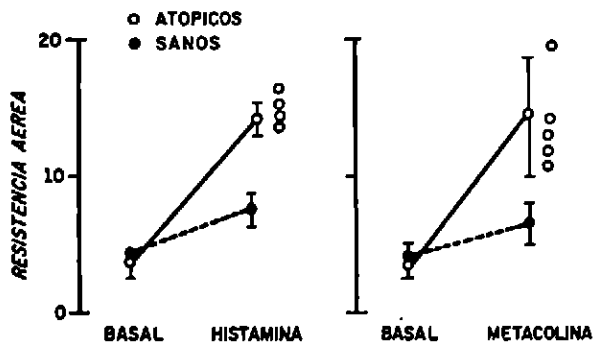


Fig. 14

Finalmente podemos decir que ninguna de las hipótesis analizadas en forma individual, ofrece en forma satisfactoria una explicación sobre la forma o el mecanismo por el que muchos factores precipitantes, causan asma. La combinación de éstas diferentes teorías explican la mayoría de los fenómenos.

Para concluir diremos que las observaciones de una gran cantidad de investigadores, coinciden que es una entidad sindrómica, en la que multiplicidad de factores, desde inmunológico físicos (temperatura, ejercicio), químicos, farmacológicos, infecciosos e incluso psicológicos tienen como vía final común la broncoconstricción sintomática, o asma bronquial.

REFERENCIAS

1. Nadel J A: Autonomic Regulation and Airway Responsiveness en Weiss and Segal, *Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics*, 1 ed, Little Brown and Co, Boston, 155, 1975.
2. Szentivanyi A, Krzanowski JJ, Polson JB: The Autonomic Nervous System en Middleton E, Reed Ch E, Ellis EF: *Allergy Principles and Practice* second ed The CV Mosby Co St Louis Toronto, 303, 1983.
3. Miesch RP: The electrophysiology and Biochemistry of Smooth muscle en Stein M, *New Directions in Asthma* Ed, The American College of Chest Physicians, Park Ridge Illinois, 21, 1975.
4. Bellanti JA: Immunological mediated diseases en Bellanti Immunology II Ed Saunders, 471, 1978.
5. McFadden ER: Pathogenesis of Asthma, *J Allergy Clin Immunology*, vol 73, No. 4, 413-424, Apr 1984.
6. Kretschmer R.: *Gaceta Médica de México*, Vol 116, No. 9, 399-410, Sept 1980.
7. Williams HE, Phelan PD: Asthma en *Respiratory Illness in Children*, Ed Blackwell, 116, 1975.
8. Morley J.: *Bronchial Hyperreactivity*, Ed Academic Press, 1982.
9. Hamburger RN: Heredity, IgE and Development of Atopic Allergy, en *Allergy Unmasked*, Ed *Pharmacia Diagnostic*, 6, 1979.
10. Johansson SGO: Immunoglobulin E (IgE) and The New understanding of Allergy en *Allergy Unmasked*, Ed *Pharmacia Diagnostic*, 6, 1979.
11. Frick OL: Immediate Hypersensitivity, en Fundenberg HH, Stiles DP, Caldwell JL, Wells JV: *Basic and Clinical Immunology* Erd Ed, 274, 1980.
12. Ass K: Biochemical and Immunological Basis of Bronchial Asthma Triangle, Vol 17 No. 3/4, 103-107, 1978.
13. Szentivanyi A: La Flexibilidad de Conformación de los Adrenorreceptores y las Bases Constitucionales de la Ato- pia, Triangle, Vol 18 No 4, 109.
14. Lichtenstein JM, Boushey H, Gold W: New Advances in Asthma, *Amer Thoracic Soc*, Medical Section of The American Lung Association, 4-12, 1984.
15. Boushey HA: Modifying Bronchial Responsiveness, Syllabus 40 th Annual Congress The American College of Allergist, San Francisco Cal, 5, 1984.
16. Wasserman SI: Chemicals Mediators; Their Role in the Pathogenesis of Asthma, Syllabus 40th Annual Congress The American College of Allergist, San Francisco Cal, 3, 1984.
17. Nadel JA, Nolte D, Hargreave FG, Fabbri L, Lowhagen O, Bierman CW: *Bronchial Hyperreactivity The Key to Asthma*, Ed Fisons Corporations Masach, 2-14, 1984.
18. Boucher RC: Mechanisms of Pollutant Induced Airways Toxicity Clinics in Chest Medicine Vol.2 No 3, Sept 1981.

1422

ESTUDIO DOBLE A CIEGAS CRUZADO CON BEROTEC* SOLUCION AL 0.5% EN PACIENTES ASMATICOS Y/O ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

DR. ATTILIO D. RENZETTI**

OBJETIVO

El objeto de esta prueba doblemente a ciegas cruzada fue determinar la eficacia y la dosis óptima de Berotec Solución al 0.5%, administrado mediante nebulizador Maxi-Myst y comparar esta dosis óptima con una dosis de Berotec administrada mediante un inhalador dosificado, y con una dosis de placebo administrada empleando Maxi-Myst. Se puso especial atención en el inicio de la acción y en la duración de la efectividad. También se evaluaron los efectos colaterales y las reacciones adversas, incluyendo los efectos sobre el pulso y la presión sanguínea.

NÚMERO Y TIPO DE CASOS

Dieciocho pacientes ambulatorios masculinos o femeninos cuyas edades variaban de 17 a 62 años fueron admitidos y dieciséis pacientes completaron el estudio. Dos pacientes en quienes no se podía confiar que asistieran al laboratorio fueron desechados después de recibir parte del tratamiento. Ningún paciente sufrió efectos secundarios. El diagnóstico de los pacientes era de asma bronquial y/o enfermedad pulmonar obstructiva (EPOB) basado en el criterio de la Sociedad Torácica Americana. La obstrucción que padecían en las vías respiratorias era de estacionaria leve a severa. La obstrucción reversible de las vías respiratorias fue indicada por una mejoría de por lo menos 15% sobre la línea base de FEV₁ durante el transcurso de los 30 minutos subsiguientes a la inhalación de 0.15 mg de sulfato de isoproterenol.

Fueron excluidos del estudio los pacientes en cuya historia clínica aparecía enfermedad sistémica significativa, hipersensibilidad a aminas simpatomiméticas y las mujeres con probabilidad de estar embarazadas.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Sólo se administró un mínimo de medicación concomitante compatible con la seguridad del paciente. No se permitieron otros medicamentos de investigación. El uso de broncodilatadores de acción prolongada o medicación simpatomimética o antihistamínica fue excluido por lo menos durante 12 horas antes de comenzar las pruebas funcionales pulmonares y durante el periodo de pruebas. Medicación con broncodilatadores de acción breve se excluyó 8 horas antes del periodo de pruebas y durante este. Ocho pacientes recibieron dosis estabilizadas de esteroides cada tercer día (fueron permitidos 10 mg al día o Prednisona o su equivalente) 20 mg cada tercer día, y hubo una interrupción de ocho horas por lo menos entre la dosis de prueba y las pruebas de funcionamiento pulmonar. Dos pacientes recibieron dipropionato de beclometasona. El día del estudio se podía tomar antibióticos como de costumbre, antes y durante el periodo de pruebas.

RESTRICCIONES DIETÉTICAS

Al paciente se le permitió tomar un desayuno ligero antes de pasar al laboratorio de funcionamiento pulmonar y se le permitió una comida ligera inmediatamente después de la tercera hora de pruebas. No se permitió café, té o bebidas con cola durante el periodo de pruebas. El paciente no debía fumar durante dos horas por lo menos antes de pasar al laboratorio pulmonar ni durante el periodo de pruebas, y debía permanecer en el edificio en donde se llevaba a cabo la prueba durante la duración de las mismas.

* Marca registrada. Boehringer Ingelheim.

** Profesor Jefe. División de Medicina Crítica y Ocupacional (pulmonar), Escuela de Medicina, Universidad de Utah, E.U.A.

MÉTODO DEL ESTUDIO

Pruebas cruzadas 7 veces doblemente a ciegas

Cinco dosis de solución de Berotec, una dosis del inhalador dosificado de Berotec y solución de placebo fueron probadas de acuerdo a un arreglo prescrito al azar cada uno de los siete días de tratamiento.

1/2a Inhalación oral con nebulizador Maxi-Myst
Inhalación oral con inhalador dosificado

MEDICINAS ESTUDIADAS

Berotec Solución al 0.5% con nebulizador Maxi-Myst
0.5, 1.0, 1.5, 2.0, y 2.5 mg
(0.1, 0.2, 0.3, 0.4, y 0.5 cc)

Placebo con nebulizador Maxi-Myst
Inhalador Berotec dosificado 2 inhalaciones (0.2/mg/
inhalación)

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Hasta completar las pruebas cruzadas de 7 con un periodo de descanso de por lo menos 24 horas entre la administración de cada dosis de medicamento.

OBSERVACIONES

Un historial completo se obtuvo antes del estudio. Un examen físico, presión sanguínea sistólica y diastólica y frecuencia del pulso se llevaron a cabo antes del estudio y al concluir este.

Se hicieron pruebas a la misma hora del día en la siguiente forma: en la línea base, 15 minutos, 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 8 horas después de administrar el medicamento para FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅% frecuencia del pulso y presión sanguínea; y en la línea base y 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 8 horas después de la administración del medicamento para R_{aw}, V_{T0}, FRC SG_{aw}. La pletismografía corporal siempre precedió a la espirometría. Al establecerse la incidencia de taquicardia después del tratamiento no se tomó en consideración a pacientes que tenían una frecuencia de pulso en la línea base (antes del tratamiento) de más de 100 pulsaciones/minuto. Pacientes que mostraron un incremento de la frecuencia de pulso menor de 10% por sobre el valor de la línea base durante periodos de hasta tres horas después de la administración no se consideraron como casos de taquicardia clínica, aunque la frecuencia llegara a 100 pulsaciones/minuto. Casos en los que el pulso no aumentó a más de 100 pulsaciones/minuto hasta tres horas después de la administración también fueron excluidos.

Se hicieron observaciones para encontrar efectos secundarios durante el periodo de prueba.

RESULTADOS

Dosis óptima de Berotec Solución al 0.5%

La acción significativa se definió como 1) incremento medio sobre la línea base por lo menos de 15% para FEV₁ y 2) estadísticamente significativa mayor que placebo (p < 0.05) en cambio promedio ajustado desde la línea base. Una mayor duración de efectividad se vio después de 2.5 mg de Berotec que después de las cuatro dosis menores. Efectos secundarios fueron temblor o inestabilidad dependiendo de la dosis: en un paciente después de 0.5 mg, en seis pacientes después de 1.0 mg, en nueve pacientes después de 1.5 mg, en diez pacientes después de 2.0 mg y en doce pacientes después de 2.5 mg. Síntomas del sistema nervioso central (mareo, nerviosidad, cefalea) fueron reportados, en un paciente después de 0.5 y 2.5 mg; en dos pacientes, después de 1.5 mg y 2.0 mg, y en tres pacientes después de 1.0 mg. Hubo casos individuales de sequedad en la boca o salivación o congestión nasal (después de 1.5 mg), sudoración (después de 2.0 mg) y somnolencia, congestión cefálica o palpitaciones (después de 2.5 mg). Se observó taquicardia en un paciente después de 1.0 mg, en el mismo paciente, después de 1.5 mg. La mayoría de efectos secundarios fueron considerados leves y el procedimiento de pruebas no fue interrumpido.

	Berotec 0.5 mg	Berotec 1.0 mg	Berotec 1.5 mg	Berotec 2.0 mg	Berotec 2.5 mg
Inicio y duración de la "acción significativa" en FEV ₁	15 min. a	15 min. a	15 min. a	15 min. a	15 min. a
Area promedio bajo la curva en FEV ₁ (ajustada)	4 horas	6 horas	6 horas	6 horas	8 horas
	3.38	5.19	4.85	5.58	5.87

Se determinó que la solución Berotec de 2.5 mg era la dosis de eficacia óptima con un nivel de efectos secundarios aceptables y se utilizó para comparar con otros tratamientos.

Comparación de Berotec Solución al 0.5% 2.5 mg, Berotec Inhalador Dosificado (MDI) y Solución de Placebo

Utilizando la medida estándar "acción significativa", se observó mayor efectividad después de Berotec 2.5 mg que después de las otras dosis de prueba.

La comparación individual de los tratamientos en cada medición de prueba de funcionamiento pulmo-

mar no mostró diferencias estadísticas ($p < 0.01$ requerido por la desigualdad de Bonferroni) en las respuestas de FEV₁ después de la administración de Berotec Solución al 2.5% en comparación con la dosis de MDI. La dosis de solución de 2.5 mg fue estadísticamente superior a la dosis MDI en FEF_{25-75%} en las horas 1 y 6, y en SG_{aw} de 1 a 6 horas ($p < 0.01$). Tanto la dosis de solución de 2.5 mg y la dosis MDI fueron estadísticamente superiores al placebo de 1 a 8 horas en FEV₁, FEF_{25-75%} y SG_{aw} y en las áreas debajo de la curva de tiempo en estas pruebas de funcionamiento pulmonar ($p < 0.05$).

Ver figura 1 adjunta a este informe. Los resultados se resumen a continuación:

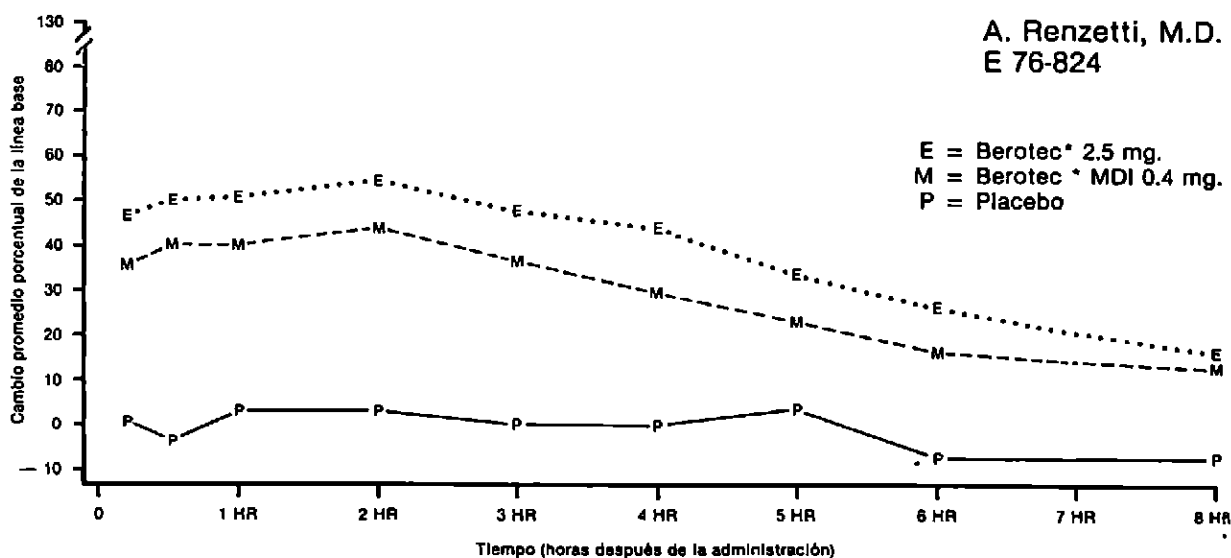
FEV₁ Y FEF 25-75%, RESPUESTAS

	Berotec 2.5 mg solución	Berotec dosis graduada inhalador	Placebo solución
Inicio y duración de la "acción significativa" en FEV ₁	15 min. a 8 horas	15 min. a 6 horas	—
Area promedio bajo la curva en FEV ₁ (ajustada)	5.87*	4.46*	-0.16

*Estadísticamente superior a placebo $p = 0.001$.

Las diferencias promedio en frecuencia de pulso y presión sanguínea fueron pequeñas después de todos los medicamentos de prueba y no se consideraron clínicamente significativas.

FEV_{1.0}: Perfil de tiempo de cambio promedio porcentual de la línea base, por tratamiento



	Berotec 2.5 mg solución	Berotec dosis graduada inhalador	Placebo solución
Inicio y duración de la "acción significativa" en FEF _{25-75%}	15 min. a 8 horas	15 min. a 8 horas	—
Area promedio bajo la curva en FEF _{25-75%} (ajustada)	7.32*	5.25*	0.23
Area promedio bajo la curva en SG _{aw} (ajustada)	0.74*	0.48*	-0.00

* Estadísticamente superior al placebo $p = 0.001$.

Los efectos secundarios fueron temblores o inestabilidad en doce pacientes después de la dosis de 2.5 mg. de solución y en tres pacientes después de la dosis de MDI. Un sólo caso de sensación de mareo se reportó en el mismo paciente después de cada uno de los tres tratamientos. También hubo casos aislados de palpitaciones y congestión cefálica después de la dosis de 2.5 mg. de solución. Los efectos secundarios no interfirieron con el procedimiento de las pruebas.

RESUMEN

Dosis de pruebas individuales de Berotec Solución a cinco niveles de dosificación se evaluaron en dieciséis pacientes con asma bronquial y/o (EPOC) (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) para determinar la dosis óptima basada en eficacia con un nivel de efectos secundarios aceptables; la dosis óptima fue entonces

comparada con el Inhalador Dosificado (MDI) de 0.4 mg. y también con una solución de placebo para comprobar eficacia y efectos secundarios. Las pruebas de funcionamiento pulmonar y signos vitales se midieron durante las 8 horas siguientes a la administración del medicamento. 2.5 mg. (0.5 cc) de Berotec fueron seleccionados como la dosis óptima.

Usando el estándar (>15% de mejoría en FEV₁ y superioridad estadística sobre placebo), la duración de efectividad fue de 15 minutos a 8 horas después de 2.5 mg. de Berotec Solución al 0.5%, y de 15 minutos a 6 horas después de Berotec MDI. Las únicas diferencias estadísticas encontradas entre Berotec Solución

y las dosis MDI fueron una superioridad después de la administración de 2.5 mg. de Berotec Solución en dos mediciones espaciadas en FEF₂₅₋₇₅% y de 1 a 6 horas en SG_{aw}. Tanto Berotec Solución como las dosis MDI fueron altamente superiores al placebo en cada una de las mediciones estadísticas.

Hubo un efecto de temblor dependiente de la dosis después de la administración de Berotec Solución al 0.5% - doce pacientes después de la dosis de 2.5 mg. en comparación con tres pacientes después de la dosis de 0.4% mg. de MDI. Otros efectos secundarios fueron similares después de todos los tratamientos. La mayoría de efectos secundarios se consideraron "leves".

145

ESTUDIO DOBLE A CIEGAS CON BEROTEC* SOLUCION AL 0.5% EN PACIENTES ASMATICOS

DR. GARY N. GROSS**

OBJETIVO

El objetivo de este estudio paralelo doble-ciego fue comparar la inocuidad y efectividad relativa de Berotec Solución 0.5% y de Bronkosol administrados por IPPB (aparato de presión intermitente positiva para respiración) en pacientes asmáticos con exacerbación de síntomas en la Sala de Urgencias del Centro Médico de la Universidad del Suroeste de Texas. El interés primordial fue establecer si Berotec era más efectivo que Bronkosol para dar y mantener un alivio de la exacerbación de síntomas durante el periodo de 4 horas posterior a la administración de la dosis de prueba.

NUMERO Y TIPO DE CASOS

57 pacientes adultos (hombres y mujeres) cuyas edades variaban de 12 a 73 años fueron admitidos en el estudio. Los sujetos tenían un diagnóstico de asma bronquial basado en el criterio de "The American Thoracic Society", como sigue:

	<i>Berotec pacientes tratados</i>	<i>Bronkosol pacientes tratados</i>
<i>Sexo</i>	7 H 22 M	7 H 21 M
DIAGNÓSTICO		
Asma bronquial intrínseca	18	23
Asma bronquial extrínseca	11	4
Asma bronquial, intrínseca y extrínseca	0	1
SEVERIDAD DE LA INDICACIÓN		
Leve	6	7
Moderada	20	16
Grave	9	5

En cada programa de medicación (29 con Berotec y 29 con Bronkosol) la enfermedad fue considerada con una duración hasta de 19 años en más de 70% de los pacientes. Los demás pacientes habían estado enfermos durante períodos hasta de 59 años.

Se excluyó del estudio a pacientes basándose en las siguientes condiciones:

Pacientes con evidencia de enfermedad que amenazara su vida, como cambios en la conciencia agotamiento obvio, tórax silencioso, retención de bióxido de carbono, neumotórax y neumomediastino.

Se excluyó a pacientes con trastornos cardiacos, renales, hepáticos, endocrinos o metabólicos significativos, así como también a pacientes con conocida hipersensibilidad a las aminas simpaticomiméticas. Se excluyó a mujeres con probabilidad de embarazo.

METODO DE ESTUDIO

Se administraron soluciones de Berotec o Bronkosol mediante un aparato Bennett AP-5 IPPB según las instrucciones del fabricante.

Los pacientes fueron escogidos al azar por orden de admisión, ya sea a Berotec o Bronkosol, según un programa aleatorio. El medicamento fue colocado en la cámara de nebulización del aparato IPPB por un tercer grupo no implicado en la administración del tratamiento ni en la evaluación del paciente.

<i>Medicación del estudio</i>	<i>Vía</i>
Berotec solución al 0.5%	0.5 cc
Bronkosol solución	0.5 cc

Inhalación oral por medio de un aparato de presión intermitente positiva para respiración.

Ambos medicamentos fueron diluidos en solución salina isotónica hasta un volumen total de 2.5 cc. El tratamiento fue seguido hasta que toda la solución

* Marca registrada. Boehringer Ingelheim.

** Universidad del Suroeste de Texas, Centro Médico, Clínica principal para asma e investigación, Dallas, Texas, E. U. A.

(2.5 cc) fue administrada en un máximo de 15 minutos. En caso de quedar parte de la solución en la cámara al término de los 15 minutos se recogía, medía y registraba.

Duración del tratamiento

Dosis única con 4 horas de prueba. Para aquellos pacientes en quienes no fue posible un seguimiento de 4 horas, 2 horas fue el mínimo aceptable. Criterios para la terminación del estudio (fracaso) o adición de otros medicamentos:

Ninguna mejoría clínica en el transcurso de 10-30 minutos o menos de 15% de mejoría en el FEV₁ (como porcentaje de línea base) en el transcurso de 30 minutos. Una vuelta a los valores de FEV₁ durante el periodo de seguimiento después de una mejoría temporal hasta de 15% de los valores previos al tratamiento (como porcentaje de línea base). Disnea con valoración 3 (severa) después de 10-30 minutos o si regresa a 3 o a cualquier etapa, cuando el juicio clínico del médico así lo considere.

Uso medicamentoso concomitante

Ningún medicamento concomitante administrado por vía oral, intravenosa o subcutánea fue permitido durante el estudio. Se permitió el uso de oxígeno y de fluidos intravenosos p.r.n. Se llevó a cabo un registro completo de todos los medicamentos administrados en las 24 horas anteriores a la admisión a la sala de urgencias. En el registro se incluyó dosificación y duración de la administración de cada medicamento.

OBSERVACIONES

El reconocimiento médico general para evaluar la gravedad del asma y la presencia de enfermedades colaterales incluyó historia clínica, física y c.b.c.

Se realizaron las siguientes pruebas antes (línea base) y 10 minutos, 30 minutos y 1, 2, 3, y 4 horas después de la administración del medicamento: FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅%, PEFR, valoración de disnea*, frecuencia del pulso y frecuencia respiratoria.

- *Valoración de disnea: 3= severa (incluyó hallazgos auscultatorios de respiración difícil y prolongación de la fase espiratoria.
2= moderada (incluyó respiración difícil moderada)
1= leve (incluyó respiración difícil leve)
0= sin disnea ni respiración difícil.

Un reconocimiento periódico para descubrir efectos colaterales como temblor, nerviosidad, cefalea y náuseas fue llevado a cabo por un médico o especialista en vías respiratorias, y fue registrado.

RESULTADOS

Veintiún sujetos —12 que recibieron Bronkosol y 9 que recibieron Berotec tuvieron valores FEV_{1.0} de línea base mayores de 70% de su valor esperado y sin respiración difícil al ser admitidos en el estudio.

Los datos fueron analizados en relación a estos sujetos y sin relación a ellos, aunque es cuestionable que se hubiera considerado a estos sujetos, ya que no presentaban exacerbación de síntomas asmáticos.

Con excepción de 2 pacientes tratados con Berotec, ninguno de los pacientes alcanzó un aumento de 15% en el FEV_{1.0} después del tratamiento y, por lo tanto, se consideraron fracasos, aunque estaban bien antes y después del tratamiento.

Comparación de los valores de línea base

Antes de analizar los porcentajes de éxito obtenidos con cada medicamento se compararon los promedios de línea para FEV₁, FEV₁ esperado, porcentaje de FEV₁ esperado, FEF₂₅₋₇₅%, PEFR, FVC, disnea y porcentaje auscultatorio (respiración difícil). Se hicieron las comparaciones utilizando a todos los sujetos y después solamente a aquellos con valoraciones esperadas de FEV₁ menores o iguales a 70%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de la línea base de ninguno de los grupos que indicaran que los grupos de tratamiento eran comparables.

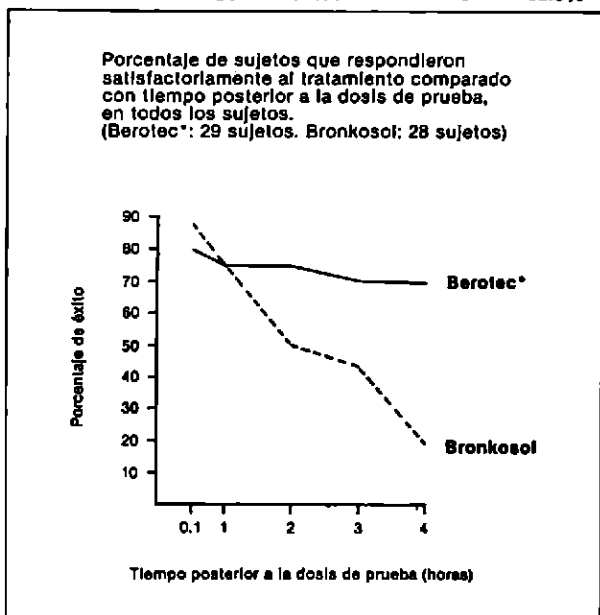
Comparación de eficacia de los porcentajes de éxito	Pacientes con \leq 70% esperado
---	-----------------------------------

El análisis de los datos de los pacientes con valores de línea base menores o iguales a 70% de su valor esperado demostró que ambos medicamentos, Berotec y Bronkosol, proporcionaron una mejoría mayor de 15% sobre la línea base promedio 30 minutos después de la administración del medicamento (80% de los pacientes después de la aplicación de Berotec y 87.5% de los pacientes después de la aplicación de Bronkosol). Sin embargo, el número de pacientes que mantuvo una respuesta efectiva durante 4 horas después de administrado Berotec (70%) fue estadísticamente mayor ($p=0.026$) que el número de pacientes con respuesta efectiva después de la administración de Bronkosol (18.8).

Esto se presenta en la siguiente tabla:

NUMERO Y PORCENTAJE DE SUJETOS QUE RESPONDIERON SATISFACTORIAMENTE AL TRATAMIENTO CON DOSIS DE PRUEBA Y TIEMPO POSTERIOR A LA DOSIS DE PRUEBA, EN SUJETOS CON FEV₁:₀ ESPERADO MENOR O IGUAL A 70%

Tiempo	Berotec (20 sujetos)		Bronkosol (16 sujetos)	
	éxitos	porcentaje	éxitos	porcentaje
30 minutos	16	80%	14	87.5%
1 hora	15	75.0%	12	75.0%
2 horas	15	75.0%	8	50.0%
3 horas	14	70.0%	7	43.8%
4 horas	14	70.0% ^b	3	18.8%



^b Berotec tuvo un porcentaje ($P=0.26$) significativamente mayor que Bronkosol, en el tratamiento con éxito de sujetos durante 4 horas.

Comparación de eficacia de porcentajes de éxito

Una proporción de pacientes ligeramente baja alcanzó una mejoría mayor de 15% sobre la línea base promedio al ser considerada toda la población entera del estudio. En este análisis, Berotec demostró tener más efectividad que Bronkosol durante el periodo de prueba de 4 horas, también estadísticamente después de 4 horas ($p=0.001$). Esto se presenta en la siguiente tabla:

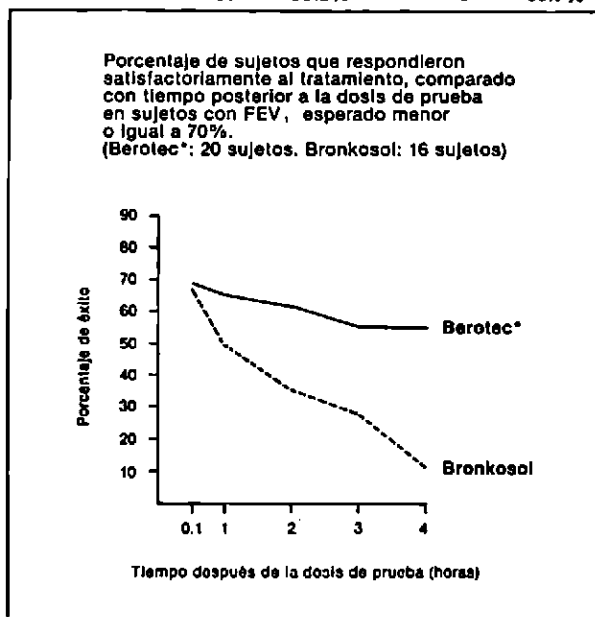
INOQUIDAD

Los efectos colaterales reportados con más frecuencia fueron:

Después de Berotec: temblores (6 pacientes) y después de Bronkosol: estreñimientos o temblores (3 pacientes). Se reportó sensación de hormigueo en las extremidades o entumecimientos después de Berotec (3 pacientes) y entumecimiento, mareo y/o parestesia

NUMERO Y PORCENTAJE DE SUJETOS QUE RESPONDIERON SATISFACTORIAMENTE AL TRATAMIENTO CON DOSIS DE PRUEBA, Y TIEMPO POSTERIOR A LA DOSIS DE PRUEBA, EN TODOS LOS PACIENTES

Tiempo	Berotec (29 sujetos)		Bronkosol (28 sujetos)	
	éxitos	porcentaje	éxitos	porcentaje
30 minutos	20	60.0%	19	67.9%
1 hora	19	65.5%	14	50.0%
2 horas	18	62.1%	10	35.7%
3 horas	16	55.2%	7	28.0%
4 horas	16	55.2% ^b	3	10.7%



^b Berotec tuvo un porcentaje de éxito ($P=0.001$) significativamente mayor que Bronkosol, en el tratamiento de sujetos durante 4 horas.

después de Bronkosol (3 pacientes). Después de cada medicamento un paciente presentó náusea y se observó taquicardia en 2 pacientes después de cada medicamento. Ninguno de los efectos colaterales tuvo la severidad suficiente para interferir con el procedimiento de prueba.

RESUMEN

Cincuenta y siete pacientes adultos que se presentaron a la Sala de Urgencias de un hospital para el tratamiento de exacerbación de los síntomas de asma bronquial fueron admitidos en este estudio. Pacientes con problemas que pusieran en peligro su vida no fueron evaluados. Se efectuó un reconocimiento médico antes del tratamiento. Se realizó un estudio doble ciego en forma paralela y, haciendo uso del IPPB, fueron administradas dosis únicas de 0.5 cc de Berotec Solución al 5% 6 de 0.5 cc de Bronkosol en 2 cc de Solución salina isotónica.

Pruebas de la función pulmonar, signos vitales y una escala de valoraciones para la disnea y los hallazgos auscultatorios fueron registrados hasta 4 horas después de cada una de las dosis de prueba.

Los resultados mostraron que en los pacientes con enfermedad más aguda (Valores de línea base $\leq 70\%$ esperados para FEV₁) hubo una proporción mayor de sujetos que después de la administración de Berotec tuvo una respuesta efectiva de 1 a 4 horas en compa-

ración con el grupo que recibió Bronkbsol ($p=0.026$ a las 4 horas). Cuando los datos de los pacientes con enfermedad más aguda se combinaron con los datos de los que tenían $> 70\%$ esperado para FEV₁ se encontró que había una respuesta un poco menor, aunque la efectividad de Berotec excedió a la de Bronkosol durante el periodo de prueba ($p=0.001$ a las 4 horas). Los efectos colaterales fueron mínimos y no interfirieron con el procedimiento de prueba.

14211

EFFECTOS DE DOSIS PROGRESIVAS CON BEROTEC* AEROSOL EN ASMA BRONQUIAL

DR. RONALD B. GEORGE**

Este estudio fue proyectado para determinar la eficacia broncodilatadora y la inocuidad de dosis únicas inhaladas de fenoterol comparándolas con dosis únicas inhaladas de isoproterenol. Se puso especial énfasis en el comienzo, duración y efectos pico de cada medicamento así como en sus efectos colaterales comparativos.

Métodos

Se admitió al estudio a ocho hombres y a catorce mujeres cuyas edades variaban de 21 a 64 años. Todos los pacientes tenían una obstrucción respiratoria leve o moderada relativamente estable, pero reversible parcialmente. Los pacientes mostraron reversibilidad de su broncoespasmo al responder a una dosis de prueba de 2 inhalaciones de sulfato de isoproterenol de un inhalador dosificable lo que dio por resultado un aumento del VEF₁ de por lo menos 20% en el transcurso de 30 minutos. Todos los pacientes padecían asma bronquial, la cual fue diagnosticada de acuerdo al criterio de la Sociedad Torácica Americana. Dos pacientes no completaron este estudio; los resultados en los 20 pacientes restantes se registran más adelante.

Los pacientes recibieron un total de cinco tratamientos, con intervalos de al menos 24 horas. Con el propósito de asegurar la naturaleza doblemente a ciegas del estudio, cada tratamiento consistió en una inhalación procedente de 2 inhaladores dosificables (ID) de aspecto idéntico. Con cada inhalador se administró una dosis calculada de una cualquiera de las sustancias de prueba: placebo, sulfato de isoproterenol (0.075 mg/inhalación), o fenoterol (Berotec*) (2 concentraciones, 0.100 mg/inhalación ó 0.200 mg/inhalación). Por lo tanto, tres de los tratamientos consistieron en ad-

ministrar en cada uno fenoterol a dosis de 0.100, a 0.200 y 0.400 mg. Los dos tratamientos restantes consistieron en administrar ya sea placebo o isoproterenol (0.150 mg.). Los tratamientos fueron administrados en forma aleatoria. Sin embargo, las tres dosis de fenoterol fueron administradas en una secuencia de concentraciones crecientes.

La eficacia se determinó al medir la función pulmonar en términos de capacidad vital forzada (CVF), de volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) flujo mesoespiratorio forzado (FEF_{25-75%}), y de la resistencia de las vías respiratorias (R_s). De todos estos parámetros, los primeros tres fueron medidos (espirometría) en la línea base y a los 1, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 y 480 minutos de haber inhalado 2 descargas de los inhaladores dosificables. La medición restante se efectuó en la línea base y se repitió a los 15, 30, 90, 180, 240, 300, 360 y 480 minutos después de la dosis de prueba.

La consideración clínica del médico en cuanto a la eficacia y la propia evaluación del paciente respecto a su respuesta al tratamiento fueron registradas después de cada dosis de prueba. Para valorar la inocuidad fueron registradas las reacciones adversas a cada dosis de prueba. Antes de iniciar el tratamiento se tomó la historia clínica del paciente y se le efectuó a éste una exploración física. La exploración física se repitió después de concluido el estudio. Los siguientes exámenes de laboratorio se realizaron antes del inicio del tratamiento y al término del mismo: CBC (recuento sanguíneo completo), análisis de orina y SMA-12. La medición del pulso y la presión sanguínea se efectuó todos los días de la prueba con los mismos intervalos de la prueba de la función pulmonar.

* Marca registrada, Boehringer Ingelheim.

** Jefe del Departamento de Enfermedades Pulmonares, Escuela de Medicina de Shreveport, Universidad del Estado de Louisiana, E. U. A.

RESULTADOS

Volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁)

Después de la administración de una dosis de prueba única de fenoterol e isoproterenol, se observó una mejoría clínica significativa en la función pulmonar que se manifestó por un aumento del VEF₁ (sobre la línea base) de por lo menos 15% en 20 de los 30 pacientes que recibieron dosis de 0.2 mg. de Berotec y 0.15 mg. de isoproterenol, y en 19 de los 20 pacientes que recibieron dosis de 0.1 y 0.4 mg. de Berotec*

La mayoría de los pacientes pertenecientes a los grupos de tratamiento de fenoterol (Berotec*) e isoproterenol (es decir, 11 de 20 que recibieron las dos dosis más bajas de fenoterol, 13 de 20 que recibieron una dosis de 0.4 mg. de fenoterol y 16 de 20 que recibieron una dosis de isoproterenol) mostraron aumentos de esta magnitud en el intervalo más corto de la prueba (1-minuto). En la mitad de los pacientes que participaron en la prueba estos aumentos persistieron durante por lo menos 3 horas después de la dosis de 0.1 mg. de fenoterol, 5 horas después de las dosis de 0.2 y 0.4 mg. de fenoterol y 1.5 horas después de la dosis de 0.15 mg. de isoproterenol (Tabla 1).

Se calcularon los cambios medios a partir de los valores VEF₁ de la línea base después de administrar dosis únicas de prueba de fenoterol, isoproterenol y placebo, de tal manera que pudieran efectuarse pos-

teriormente comparaciones entre los diferentes tratamientos (Tabla 2). Hubo aumentos promedio de al menos 15% en por lo menos 3 horas después de administrar la dosis de 0.1 mg. de fenoterol, de por lo menos 4 horas después de la dosis de 0.2 mg. de fenoterol, de por lo menos 5 horas después de la dosis de 0.4 mg. de fenoterol. El isoproterenol produjo aumento promedio en el VEF₁ de por lo menos 15% durante sólo 15 minutos. No se observó ningún efecto broncodilatador en el placebo después de ninguno de los intervalos de prueba (Fig. 1).

No pudieron efectuarse comparaciones estadísticas entre los tratamientos en términos de los cambios promedio del FEV₁ en cada intervalo de mediciones más allá de 4 horas debido a la falta de observaciones. Los aumentos promedio del VEF₁ obtenidos después de la administración de fenoterol (todas las dosis) excedieron a los obtenidos después de administrar el placebo en un grado estadísticamente significativo ($p < 0.05$) en 1, 15, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos (Tabla 3).

Los aumentos promedio del VEF₁ obtenidos después de la administración de isoproterenol excedieron a los obtenidos después de la administración del placebo en un grado estadísticamente significativo ($p < 0.05$) en un tiempo de 1, 15, 30, 180 y 240 minutos.

Los aumentos porcentuales máximos promedio después de la administración de dosis de 0.1, 0.2 y 0.4 mg. de fenoterol y dosis de 0.15 mg. de isoproterenol fueron en término medio de 38, 55, 54 y 40%, res-

Tabla 1

Duración de aumentos de 15% en el VEF₁ en respuesta a dosis de prueba en 20 sujetos^(a)

Duración de aumentos de 15%	Número de sujetos			
	Fenoterol			Isoproterenol .15 mg
	.1 mg	.2 mg	.4 mg	
1 minuto	2	1	1	2
15 minutos	1	0	0	3
30 minutos	0	1	0	3
1 hora	2	1	1	2
2 horas	2	0	1	1
3 horas	3	2	2	1
4 horas	1	4	2	0
5 horas	4	4	5	2
6 horas	3	3	2	1
8 horas	1	4	5	5
15% no efectuado	1	0	1	0
Mediana	3 horas	5 horas	5 horas	1.5 horas

^(a) Procedencia de los datos: Valores VEF₁ - Apéndices T1-T10 (Reporte Estadístico) Duración - Apéndice N

TABLA 2

CAMBIOS PROMEDIO DESDE LA LINEA BASE DEL VEF₁ EN 20 SUJETOS*

Tratamiento (cambio porcentual)

Tiempo	Placebo 0 mg	Fenoterol			Isoproterenol .15 mg
		.1 mg	.2 mg	.4 mg	
Línea base	1308.5	1353.8	1315.5	1232.5	1335.5
1 minuto	4.2 (0.3)	213.8 (15.8)*	355.0 (27.0)*	321.0 (26.0)*	378.2 (28.3)*
15 minutos	-36.2 (-2.8)	314.0 (23.2)*	545.8 (41.5)*	470.0 (38.1)*	391.5 (29.3)*
30 minutos	-2.0 (-0.2)	411.2 (30.4)*	569.8 (43.3)*	570.5 (46.3)*	281.8 (21.1)*
1 hora	66.2 (5.1)	421.8 (31.2)*	638.8 (48.6)*	564.5 (45.8)*	111.8 (8.4)
2 horas	41.0 (3.1)	376.5 (27.8)*	544.8 (41.4)*	510.8 (41.4)*	156.2 (11.7)
3 horas	-26.5 (-2.0)	352.5 (26.0)*	542.5 (41.2)*	485.0 (39.4)*	137.0 (19.2)*
4 horas	-170.8 (-13.0)	190.0 (14.0)*	356.0 (27.1)*	373.0 (30.3)*	101.2 (7.6)*
5 horas	-180.9 (-13.8)	87.5 (6.5)	145.0 (11.0)	313.0 (25.4)	73.5 (5.5)
6 horas	-206.2 (-15.8)	-35.3 (-2.6)	172.8 (13.1)	170.0 (13.8)	-7.2 (-0.5)
8 horas	-205.2 (-15.7)	-144.8 (-10.7)	27.3 (2.1)	56.5 (4.6)	-4.2 (-0.3)

* Procedencia de los datos: Valores del VEF₁ — Apéndices T1 - T10

Volumen de espiración forzada, un segundo.

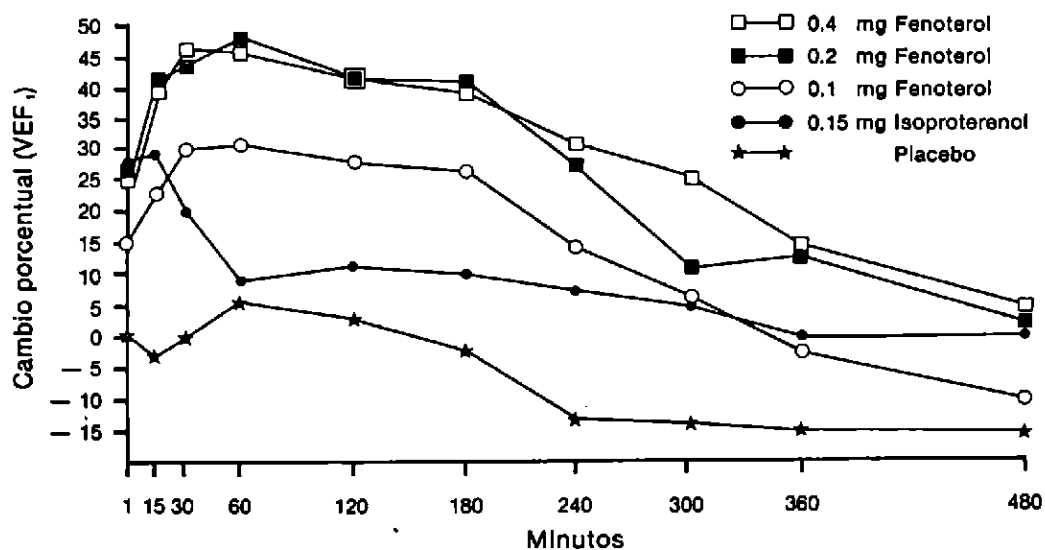


FIG. 1. Ronald G. George, M.D. "Efectos de dosis progresivas de aerosol Fenoterol en asma bronquial".

Tabla 3
Cambio Promedio desde la Línea Base en el VEF₁ en 20 sujetos ^(a)

Tratamiento (cambio porcentual o tiempo)

Tiempo/ Característica	Placebo 0 mg	Fenoterol			Isoproterenol .15 mg
		.1 mg	.2 mg	.4 mg	
Línea base	1308.5	1353.8	1315.5	1232.5	1335.5
1 minuto	4.2 (0.3)	213.8 (15.8)*	355.0 (27.0)*	321.0 (26.0)*	378.2 (28.3)*
15 minutos	-36.2 (-2.8)	314.0 (23.2)*	545.8 (41.5)*	470.0 (38.1)*	391.5 (29.3)*
30 minutos	-2.0 (-0.2)	411.2 (30.4)*	569.8 (43.3)*	570.5 (46.3)*	281.8 (21.1)*
1 hora	66.2 (5.1)	421.8 (31.2)*	638.8 (48.6)*	564.5 (45.8)*	111.8 (8.4)
2 horas	41.0 (3.1)	376.5 (27.8)*	544.8 (41.4)*	510.8 (41.4)*	156.2 (11.7)
3 horas	-26.5 (2.0)	352.5 (26.0)*	542.5 (41.2)*	485.0 (39.4)*	137.0 (19.2)*
4 horas	-170.8 (-13.0)	190.0 (14.0)*	356.0 (27.1)*	373.0 (30.3)*	101.2 (7.6)*
Cambio pico promedio	188.25 (1.59 horas) ^a	518.25 (1.54 horas) ^b	728.15 (1.44 horas) ^c	670.5 (1.28 horas) ^{b,c}	533.75 (.91 horas) ^b
Media de las raíces cuadradas de las áreas bajo la curva del tiempo	14.39 ^a	34.19 ^{b,c}	43.61 ^d	40.31 ^{b,d}	26.51 ^c

^(a) Procedencia de los datos:
(Reporte Estadístico)

Valores del VEF₁ - Apéndices T1-T5

Cambios pico y tiempo de los cambios pico - Apéndices P

Análisis de Varianza:

Cambios desde la línea base - Apéndice I

Cambios pico desde la línea base - Apéndice L

Raíces cuadradas de las áreas situadas bajo las

curvas de tiempo - Apéndice H

*El cambio promedio desde la línea base en el fenoterol y el isoproterenol fue significativamente mayor estadísticamente que el cambio promedio desde la línea base en el placebo, $p < .05$.

Los cambios promedio que tienen un índice común sobrescrito (a, b, c, d) horizontalmente no tienen una diferencia significativa estadísticamente en $p = .05$.

Tabla 4
Duración promedio (horas) en 20 sujetos

Variable	Fenoterol			Isoproterenol
	.1 mg	.2 mg	.4 mg	.15 mg
VEF ₁	3.26 ^a	4.67 ^a	4.70 ^a	3.26 ^a
FEF _{25-75%}	3.82 ^a	4.30 ^a	5.22 ^a	4.23 ^a

^aProcedencia de los datos: Duraciones - Apéndices N y O
(Reporte estadístico) Análisis de Varianza - Apéndice M

Los promedios con un índice sobrescrito común (a) (es decir, horizontal) no son significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico en $p = .05$.

pectivamente. Las diferencias en las respuestas pico promedio después de dosis de 0.1 y 0.4 mg. de fenoterol y 0.15 mg. de isoproterenol no fueron significativas estadísticamente. La dosis de 0.2 mg. de fenoterol produjo un cambio máximo promedio ($p < 0.05$) significativamente mayor desde la línea base que el isoproterenol.

Con el objeto de obtener otro indicador de respuesta relativa, las áreas que se encuentran bajo la curva de tiempo producida por los cambios desde la línea base de los valores del VEF₁ en cada intervalo (durante 4 horas), fueron determinadas para cada paciente y las medidas de las raíces cuadradas de estas áreas fueron determinadas para cada tratamiento. Estos análisis mostraron respuestas significativamente mayores después de todas las dosis administradas de fenoterol e isoproterenol comparadas con las obtenidas con el placebo. Además, se produjeron respuestas significativamente mayores después de administrar 0.2 mg. y 0.4 mg. de fenoterol que después de administrar 0.15 mg. de isoproterenol.

La duración promedio de los efectos clínicamente significativos (determinados por el tiempo en que los sujetos alcanzaron finalmente por lo menos 15% de aumento de el VEF₁) fue calculada para cada paciente y se hicieron comparaciones estadísticas entre los tratamientos utilizando un análisis unidireccional de Winer para las observaciones correlacionadas. Los resultados de estos análisis mostraron una duración más prolongada del efecto con fenoterol (0.2 y 0.4 mg.) que con isoproterenol (0.15 mg.); estas diferencias no fueron significativas estadísticamente (Tabla 4).

Flujo mesoespiratorio forzado (FEF₂₅₋₇₅%)

Las tres dosis de Berotec y la dosis de isoproterenol produjeron aumento promedio significativamente mayores ($p < 0.05$) sobre la línea base de los valores del FEF₂₅₋₇₅% que el placebo. Estos aumentos se observaron primero en el intervalo de un minuto después de la administración de 0.4 mg. de fenoterol y de 0.15 mg. de isoproterenol y en el intervalo de 15 minutos después de la administración de 0.1 mg. y 0.2 mg. de fenoterol.

Las diferencias significativas estadísticamente en favor del Berotec continuaron observándose durante por lo menos 4 horas (todas las dosis). Las diferencias estadísticamente significativas que favorecieron al isoproterenol sólo se observaron en 3 intervalos consecutivos (1, 15 y 30 minutos).

Los aumentos en el FEF₂₅₋₇₅% de por lo menos 15% sobre la línea base se presentaron en casi todos los pacientes después de administrar el fenoterol y el isoproterenol. En la mayoría de los pacientes estos aumentos ocurrieron en el transcurso de un minuto.

Los aumentos de esta magnitud continuaron observándose en la mitad de los pacientes que participaron en la prueba, tres horas después de la dosis de prueba de 0.1 mg. de fenoterol y 5 horas después de la dosis de prueba de 0.2 y 0.4 mg. de fenoterol y 3.5 horas después de la inhalación de 0.15 mg. de isoproterenol.

Resistencia de vías respiratorias (R_a)

Comparadas con el placebo, las tres dosis de fenoterol produjeron disminuciones promedio ($p < 0.05$) en la resistencia de vías respiratorias, significativamente mayores, que se iniciaron en el intervalo de 15 minutos de la prueba y continuaron hasta durante el intervalo de 4 horas de la prueba. El isoproterenol produjo disminuciones significativamente mayores en la resistencia de vías respiratorias que el placebo en 15, 30 minutos, 3 horas y 4 horas.

Evaluaciones globales

Todas las evaluaciones globales se clasificaron como: excelente-5, bueno-4, favorable-3, sin cambios-2, y peor-1. La clasificación global promedio más alta (hecha por el médico y el paciente) fue asignada al fenoterol (0.2 y 0.4 mg.) y no al isoproterenol. La clasificación global promedio efectuada por el médico fue significativa estadísticamente con un valor más alto para los 0.2 mg. de fenoterol que para el isoproterenol.

Presión sanguínea sistólica

El fenoterol produjo cambios promedio en la presión sanguínea sistólica que fluctuaron desde un descenso de 2.9% (2 horas después de 0.1 mg.) hasta un aumento de 1.5% (1 minuto después de 0.1 mg.). Se observó un aumento máximo de la presión sanguínea sistólica después de la administración del placebo en el intervalo de 4 horas (3.4%). En el intervalo de un minuto no se presentó ningún cambio después de administrar placebo. El isoproterenol produjo cambios promedio en la presión sanguínea sistólica que fluctuaron desde un descenso de 3.1% (después de 30 minutos) hasta un ascenso menor del 1% (después de 1 y 15 minutos).

Presión sanguínea diastólica

Los cambios promedio en la presión sanguínea diastólica después de administrar el fenoterol fluctuaron entre un descenso de 4.5% (30 minutos después de los 0.4 mg.) y un ascenso de 1.7% (1 minuto después de 0.1 mg.). Se observaron aumentos hasta de 1.4% (a las 3 horas) con el placebo. El isoproterenol produjo un descenso máximo de 1.4% a los 15 minutos y a las 3 horas de la administración de una dosis de prueba).

Pulso

Los cambios promedio desde la línea base después de administrar el fenoterol fluctuaron desde un aumento del 2.9% (4 horas después de los 0.2 mg.) hasta un descenso de 6.8% (2 horas después de los 0.4 mg.). Los cambios promedio en la frecuencia del pulso después de administrar el placebo fluctuaron desde un aumento del 0.9% (a las 4 horas) hasta un descenso de 4.6% (a las 2 horas). El isoproterenol produjo un aumento máximo un poco mayor del 1% después de 1 minuto y un descenso máximo de 6% (después de 1 hora).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas después de haber administrado el fenoterol fueron del tipo generalmente asociado a la administración de simpaticomiméticos (p. ej.: nerviosidad y taquicardia). Los datos de laboratorio generalmente se encontraron dentro de límites normales. Se supone que dos pacientes con niveles elevados de glucosa sanguínea no ayunaron antes de que se les tomara la segunda muestra de sangre.

DISCUSIÓN

Se valoraron los efectos de tres diferentes dosis únicas de fenoterol inhaladas con el empleo de un inhalador dosificable en 20 sujetos con asma bronquial, y se compararon con los efectos del isoproterenol y del placebo. Se estableció una relación importante dosis-respuesta para el fenoterol en relación con el VEF₁. Se encontró una mejoría significativa ($p < 0.05$) en la función pulmonar (VEF₁) después de la inhalación de las tres dosis de fenoterol y la dosis de iso-

proterenol, en comparación con el placebo. El comienzo del efecto con las tres dosis de fenoterol (0.1 mg., 0.2 mg. y 0.4 mg.) y el ID de isoproterenol 0.15 mg.) ocurrió en el transcurso de un minuto tal como se pudo observar por los aumentos del VEF₁ de por lo menos 15% en la gran mayoría de los pacientes y por los aumentos promedio estadísticamente significativos sobre los valores base del VEF₁ comparados con el placebo.

En la mitad de los pacientes la duración del efecto fue de 3 horas después de la administración de 0.1 mg. de fenoterol, 5 horas después de 0.2 y 0.4 mg. de fenoterol y 1.5 horas después de administrar 0.15 mg. de isoproterenol. El fenoterol y el isoproterenol también produjeron una mejoría significativamente mayor que el placebo en el FEF₂₅₋₇₅% y en la R_a. Otras comparaciones (p. ej.: área debajo de las curvas de tiempo del VEF₁ promedio) mostraron una mejoría significativamente mayor de la función pulmonar después de administrar el fenoterol (0.2 y 0.4 mg.) que después de administrar el isoproterenol. Las respuestas del VEF₁ máximas promedio fueron mayores después de administrar las dosis de 0.2 mg. y 0.4 mg. de fenoterol (55% y 54%, respectivamente). La respuesta del VEF₁ máxima promedio después del isoproterenol fue de 40%. Además, la apreciación global de la respuesta fue mayor después de administrado el fenoterol que con el isoproterenol, siendo significativas estadísticamente ($p < 0.05$) las diferencias entre la dosis de 0.2 mg. de fenoterol y el isoproterenol.

Basados en estos resultados, se observa que la dosis óptima de fenoterol (Berotec) en estos pacientes fue 0.2 mg. Con esta dosis, la duración fue significativamente prolongada comparada con el isoproterenol y los efectos adversos fueron mínimos.

14200

BASES TERAPEUTICAS Y FARMACODINAMIA DE LO BRONCODILADORES Y CORTICOSTEROIDES

DR. CARLOS NUÑEZ PÉREZ-REDONDO*

Sin duda alguna la orientación terapéutica de cualquier proceso patológico es evitar o prevenir que se presenten las causas o factores que desencadenan dicho proceso; con frecuencia, éstas no son bien conocidas como en el caso del asma siendo entonces imposible su prevención o tratamiento adecuado por lo que, las medidas terapéuticas tendientes a controlar los síntomas adquieren un lugar relevante cuando se presenta la enfermedad, en ocasiones, es difícil evitar los factores etiológicos aunque éstos estén plenamente reconocidos como es el caso de la bronquitis crónica en el fumador y el control de la contaminación atmosférica en los habitantes de las grandes ciudades, por mencionar sólo más importantes.

Otro aspecto que conviene mencionar y que contribuye a incrementar la importancia que la terapéutica sintomática tiene en estos casos es que: la bronquitis crónica, el asma y el enfisema pulmonar son definidos en base a: manifestaciones clínicas, fisiológicas y de anatomía patológica respectivamente, esto hace más complejo el estudio del paciente que por otro lado, demanda alivio inmediato a su problema en tanto el médico trata de encontrar la mejor orientación en el manejo del enfermo con el propósito de controlar la causa cuando esto sea posible.

En las últimas 3 décadas se ha visto un desarrollo dramático en relación a las drogas para el manejo de las enfermedades obstructivas crónicas del aparato respiratorio; inicialmente, se introdujeron los corticoides y el cromoglicato disódico, actualmente el refinamiento de los agentes adrenérgicos ha llevado al uso cada vez más selectivo de agonistas beta 2,^{1, 2-3} perfeccionando los sistemas de dosificación de partículas inhaladas que reducen en forma importante los efectos secundarios, lo mismo ocurre actualmente empleando otras vías de administración.⁴

Para analizar las bases terapéuticas y farmacodinamia de los broncodilatadores y corticoides debemos recordar por un lado, la fisiopatología de la obstrucción bronquial y por el otro, las acciones farmacológicas de estos agentes señalando fundamentalmente el sitio en el cual actúan.

En la obstrucción bronquial que se presenta en los padecimientos pulmonares obstructivos crónicos y el asma juegan un papel importante el espasmo del músculo liso bronquial, la inflamación y edema de la mucosa y la hipersecreción de moco. Estos 3 elementos están presentes en la mayoría de los casos. La mayor o menor participación de cualquiera de ellos depende de los factores desencadenantes, evolución y manejo instalado. Todos por separado producen obstrucción al flujo del aire en las vías aéreas; generalmente el espasmo bronquial es rápidamente reversible con el manejo adecuado, en tanto la inflamación, edema y la hipersecreción de moco se resuelven más lentamente y en casos graves o mal tratados la obstrucción por estos factores puede ser irreversible.

En la figura 1, se representa esquemáticamente las vías aéreas; se muestra el control neurológico del músculo liso bronquial en donde la estimulación colinérgica a través del vago lo contrae, y la estimulación beta lo relaja.⁵ La inervación alfa adrenérgica en las vías aéreas es muy escasa por lo tanto el estímulo de los receptores que dependen en buena parte de los mediadores humorales circulantes, es menos importante que la estimulación de los receptores beta.⁶

Recientemente se ha descrito el sistema inhibitorio No adrenérgico que produce relajación del músculo bronquial, pero aún no se ha identificado su mediador.⁷

En el extremo izquierdo se señala la concentración de mastocitos en las vías aéreas que tienen particular importancia ya que al liberar mediadores, éstos pro-

* Médico adscrito por oposición a la Unidad de Neumología "Dr. Alejandro Celis" del Hospital General de México, S.S.A.

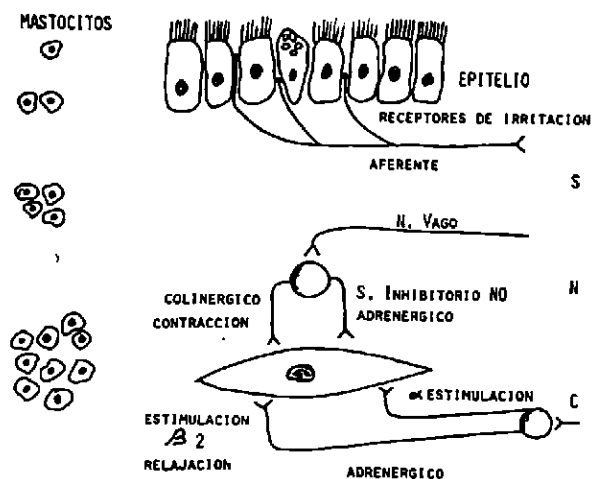


FIG. 1 CONTROL NEUROHUMORAL DEL MÚSCULO LISO BRONQUIAL

ducen contracción del músculo liso, inflamación, edema y aumento en la secreción de moco, cuando la reacción es mediada por alérgenos.

También se muestra el sitio que ocupan los receptores que responden a los estímulos irritantes a través de la rama aferente del parasimpático y que en forma refleja produce broncoconstricción.⁶

En el cuadro 1, observamos en resumen el control neurológico y humoral del músculo liso bronquial y

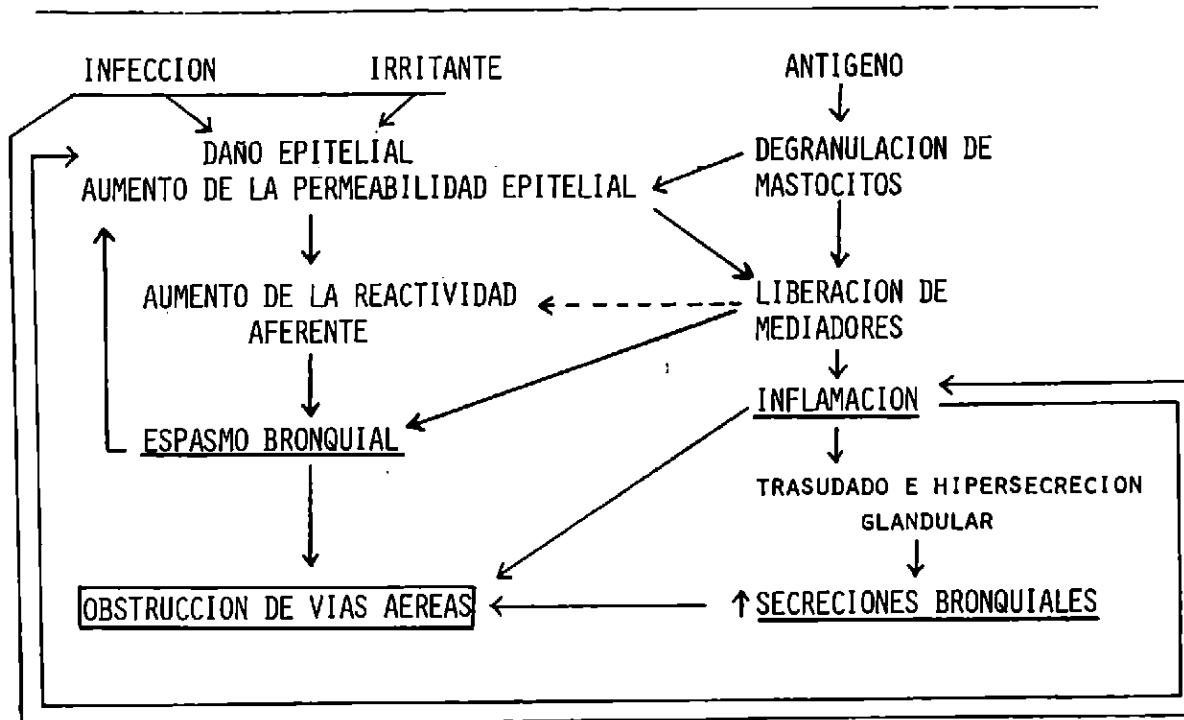
su distribución anatómica.⁸ El sistema nervioso parasimpático tiene una amplia distribución en las vías aéreas, y su estimulación contrae el músculo. El papel de los receptores humorales colinérgicos no es claro ya que su mediador no circula normalmente. Los receptores H no tienen inervación directa, la función de los receptores H2 no es clara, actualmente se postula que integran un mecanismo de retroalimentación con los H1. La estimulación de los receptores alfa produce contracción de los bronquios, sin embargo, la intensidad de ésta es mínima a menos que exista bloqueo beta adrenérgico. La distribución de los receptores beta 2 es muy amplia en las vías aéreas, sobre todo en la periferia en donde son estimulados por las catecolaminas circulantes. Se ha mencionado que el mediador del sistema inhibitorio no adrenérgico es una purina, pero, no se ha demostrado y se ha visto que no es adrenérgico ya que no es antagonizado por el propranolol.

La exposición a un irritante puede producir una reacción inflamatoria exudativa y proliferativa, habrá edema y migración de las células inflamatorias a la mucosa bronquial y aumentará la exposición de los receptores de irritación al estímulo. Ver cuadro II. La reacción inflamatoria es común en infecciones, inhalación de irritantes y otros, ésta, aumenta la permeabilidad del epitelio haciéndolo más reactivo. Si existe un antígeno, se iniciará el proceso por la degranulación

CUADRO 1

SISTEMA	EFFECTO EN ML	INERVACION VIAS AEREAS	RECEPTORES HUMORALES
PARASIMPATICO	CONSTRUCTOR	PRIMERAS 9 GENERACIONES NO EN LA PERIFERIA	TODAS LAS VIAS AEREAS
HISTAMINA H1	CONSTRUCTOR	NO EXISTE INERVACION DIRECTA	?
H2	DILATADOR		
SIMPATICO α_1 α_2	CONSTRUCTOR	PRIMERAS 6 GENERACIONES SI HAY BLOQUEO β	EN LA PERIFERIA BLOQUEO β
β_2	DILATADOR	PRIMERAS 6 GENERACIONES	TODAS LAS VIAS AEREAS
INHIBIDOR NO-ADRENERGICO	DILATADOR	PRIMERAS 9 GENERACIONES ?	NO

CUADRO II FISIOPATOLOGIA DE LA OBSTRUCCION BRONQUIAL



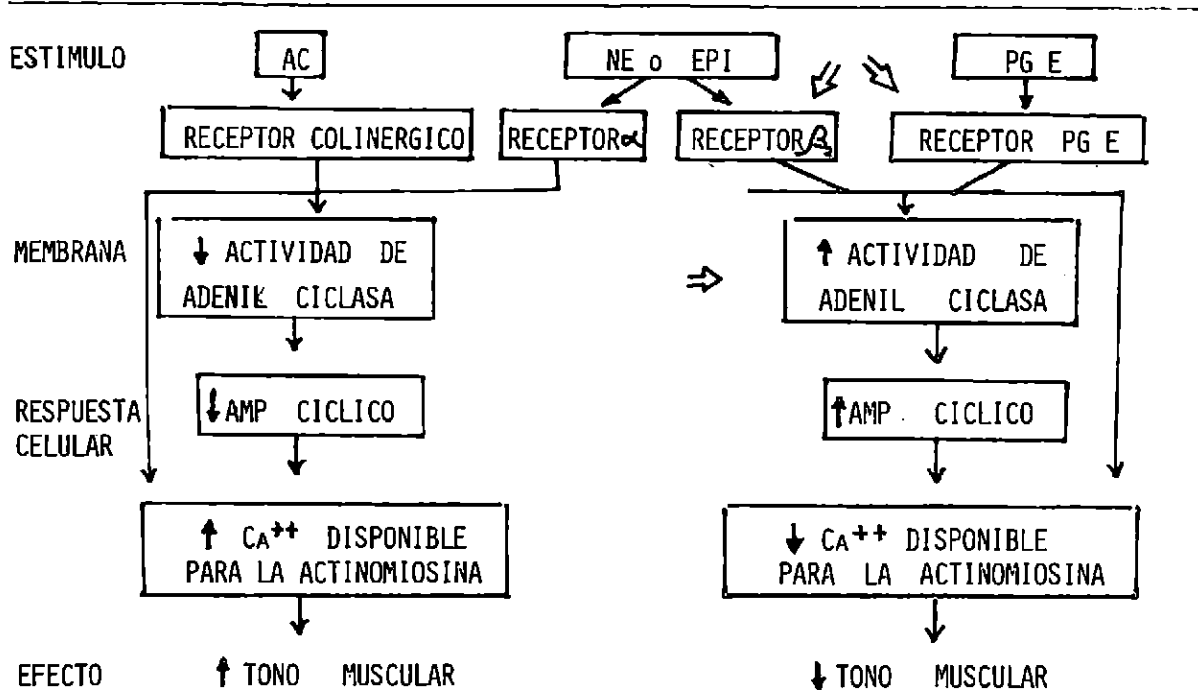
de pocas células cebadas (recordemos que en la superficie del epitelio existe poco número) y al aumentar la permeabilidad del epitelio la degranulación será cada vez mayor. Estos mediadores estimulan directamente al músculo liso bronquial que se contrae lo cual daña al epitelio y aumenta la permeabilidad o se produce inflamación que también ocasiona el mismo efecto, por lo tanto, mayor número de mastocitos podrán ser degranulados conforme avanza el proceso, además, los receptores de irritación juegan un papel importante en éste caso.^{9, 10} Se ha visto que la reacción inflamatoria es la responsable del daño epitelial, por este motivo, existe un gran número de células epiteliales en el esputo de pacientes con neopatía obstructiva crónica (N.O.C.) o asma y trae como consecuencia una actividad mitótica del epitelio exagerada que ocasiona engrosamiento de la membrana basal.^{11, 12}

Existen otros factores que contribuyen a producir broncoconstricción como son algunos fármacos, entre los más comunes tenemos: Agentes bloqueadores beta adrenérgicos; inhibidores de la enzima prostaglandin-sintetasa como son la aspirina, indometacina, etc.; Factores psicológicos que siguen siendo materia de debate y por último mencionaremos la pérdida de

calor por el aparato respiratorio o asma inducida por el ejercicio.

El control del tono muscular bronquial depende en última instancia de la disponibilidad de iones de calcio intracelular.⁸ El secuestro de este ión intra o extracelular trae como consecuencia la disminución en la contractibilidad y viceversa. En el Cuadro III se representa la regulación del tono muscular de las vías aéreas en donde resulta evidente que la estimulación adrenérgica debe ser lo más selectiva posible sobre los receptores beta 2 para evitar la estimulación alfa. Las xantinas favorecen la broncodilatación al evitar la inactivación del AMP cíclico por la fosfodiesterasa y al inhibir la acción del grupo F2 alfa de las prostaglandinas con lo cual predomina entonces la acción de las prostaglandinas del grupo E. Los anticolinérgicos como el bromuro de ipratropium producen inhibición del estímulo colinérgico promoviendo así la disminución del tono bronquial, su efecto primario no es broncodilatador y su uso en clínica debe valorarse cuidadosamente ya que aumenta la viscosidad de las secreciones lo cual es un efecto indeseable y peligroso en NOC y asma. Los agentes antagonistas del calcio disminuyen la disponibilidad del ión y promueven la broncodilatación su uso en clínica esta en

CUADRO III
REGULACION DEL TONO MUSCULAR DE LAS VIAS AEREAS



estudio.⁸ Conviene señalar que los bloqueadores beta favorecen la acción de los receptores alfa adrenérgicos además de evitar los efectos propios de la estimulación beta 2 con lo cual se promueve el espasmo bronquial.

En el cuadro IV se esquematiza el mecanismo de acción de los agonistas beta 2. Depende de 3 unidades estructurales en la membrana celular. El primero es el receptor. Una vez ocupado por su agonista, existe

una interacción con la proteína reguladora del nucleótido guanina, y esta combinación entonces activa al tercer componente que es la Adenil Ciclase, enzima que convierte el ATP en AMP cíclico que representa el mediador que regula la mayoría de la respuesta beta adrenérgica. En el esquema se ha incluido la actividad de la fosfodiesterasa con el fin de señalar una de las acciones de las metilxantinas al inhibir esta enzima.¹⁸

En el Cuadro V, se resumen las principales acciones de los beta 2 estimulantes. Como ya vimos en los cuadros de fisiopatología es importante el papel de los mediadores en la génesis del broncoespasmo, se ha visto que las aminas simpaticomiméticas beta 2 inhibe la secreción de histamina (mediador broncoconstrictor). La producción de anticuerpos y enzimas de los polimorfonucleares pueden ser efectos convenientes sobre todo si está presente una infección, lo cual ocurre con frecuencia en pacientes bronquíticos crónicos.

En el Cuadro VI se muestra algunas de las características principales de los beta adrenérgicos más importantes agrupados en orden cronológico de investigación, se observa cada vez mayor selectividad, potencia, duración del efecto y menor tendencia a desarrollar taquifilaxia con los fármacos más recientes.

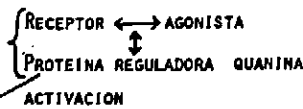
CUADRO IV
AMINAS SIMPATICOMIMETICAS

β_2 AGONISTAS

MECANISMOS DE ACCION

1.- RECEPTOR β_2

2.- INTERACCION



3.- ADENIL CICLASA



CUADRO V
EFFECTOS β_2

BRONCODILACION

INHIBE LA SECRECION DE HISTAMINA DE LOS MASTOCITOS

PRODUCCION DE ANTICUERPOS POR LINFOCITOS

LIBERACION DE ENZIMAS DE POLIMORFONUCLEARES

RELAJACION UTERINA

CUADRO VI

	SELECTIVIDAD	POTENCIA	DURACION	TOLERANCIA
EPINEFRINA	α β	POTENTE	EFFECTO CORTO	3 MESES
ISOPROTERENOL	β_1 β_2	"	"	2-3 MESES
ISOETARINA	β_1 β_2	"	"	---
METAPROTERENOL	β_1 β_2	"	"	2 MESES
TERBUTALINA		"	E. PROLONGADO	6 SEMANAS
ALBUTEROL	β_2	"	"	4 SEMANAS
FENOTEROL		"	"	3 MESES

Se ha demostrado que la inhibición de la fosfodiesterasa por las Xantinas no es su principal acción¹⁴ y existen bases muy sólidas en relación a los otros mecanismos que se mencionan en el cuadro VII como principales participantes en los mecanismos de acción de las Xantinas; recientemente se ha encontrado que el bloqueo de los receptores de adenosina afecta más la diuresis que el tono bronquial.¹⁶⁻¹⁸

CUADRO VII.- XANTINAS

MECANISMOS DE ACCION

- 1.- INHIBE LA LIBERACION DE HISTAMINA Y LEUCOTRIENOS DE LAS CELULAS CEBADAS
- 2.- INHIBE PROSTAGLANDINAS
- 3.- BLOQUEA LOS RECEPTORES DE ADENOSINA
- 4.- INHIBE LA FOSFODIESTERASA

En el cuadro VIII aparece un resumen de los principales efectos farmacológicos de las Xantinas (teofilina y aminofilina). Algunos autores consideran que el aumento del trabajo del músculo estriado representa uno de los efectos más importantes en cuanto a la ventilación alveolar mejorando la contractilidad diafragmática. Este efecto es más notable en diafragmas que han sido sometidos a un excesivo trabajo como en los casos graves de exacerbación por infección agregada u otros factores.^{10, 20} La reducción del tiempo de coagulación debe tenerse en mente en pacientes hospitalizados porque aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica pulmonar.

CUADRO VIII.- XANTINAS

EFFECTOS FARMACOLOGICOS

ESTIMULA SNC

" SISTEMA CARDIOVASCULAR

{ VASODILATACION SISTEMICA
VASOCONSTRICION SNC

- RELAJA MUSCULO LISO BRONQUIAL
- AUMENTA LA CAPACIDAD DE TRABAJO MUSCULO ESTRIADO DIURETICO
- * AUMENTA SECRECION GASTRICA
- ACORTA TIEMPO DE COAGULACION (↑ FACTOR V)

Se considera a los agonistas beta 2 y a las Xantinas como las drogas de primera línea en el tratamiento de la neumopatía obstructiva crónica y el asma, se recomienda la vía intravenosa e inhalada para casos graves.

Algunas ventajas de la vía inhalada son: Efectos colaterales mínimos, requerimiento de dosis pequeñas y la obtención de efectos rápidos y enérgicos.²¹

No es el propósito de esta revisión analizar en detalle todos los efectos de los corticoesteroides, sino solo aquellos que contribuyen a mejorar la obstrucción bronquial. Los receptores para los esteroides se han encontrado en múltiples tejidos, sin embargo, el mecanismo íntimo de sus múltiples acciones permanece aún en estudio.^{22, 23} ver Cuadro IX.

CUADRO IX

CORTICOIDES EFFECTOS FARMACOLOGICOS

- AUMENTAN EL EFFECTO DE LOS β_2 AGONISTAS
- RESTITUYEN LA REACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES
- ANTIINFLAMATORIOS
- PREVIENE O SUPRIME LA RESPUESTA INFLAMATORIA POR HIPERSENSIBILIDAD

Conociendo sus efectos benéficos en los problemas broncoobstructivos podemos emplearlos juiciosamente ya que sus múltiples efectos en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos, proteínas, electrolitos y secreciones exócrinas entre otros, deben ser tomados en cuenta para valorar el riesgo beneficio al utilizarlos. Por todas estas características no es conveniente recomendar a los corticoides como medicamentos de primera línea.

Para concluir se señalan en el Cuadro X las cualidades de un buen broncodilatador.

CUADRO X.- CARACTERÍSTICAS DE UN BUEN BRONCODILATADOR

SELECTIVIDAD

POTENCIA

DURACION DEL EFECTO

VIA DE ADMINISTRACION

TOLERANCIA

TOXICIDAD

BARATO

REFERENCIAS

1. Fischl MA, Pitchenik A, Gardner LB: An index predicting relapse and need for hospitalization in patients with acute bronchial asthma. *N Engl J Med*, 305: 783-89, 1981.
2. Ahlquist RP: A study of adrenergic receptors. *Am J Physiol*, 154: 586-600, 1948.
3. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TG: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature (London)*, 214: 597-98, 1967.
4. Turner-Warwick M: Some clinical problems in patients with airways obstruction. *Chest*, 1: 3s-7s, 1982.
5. Nadel JA: Structure and function relationships in the airways. *Med Thorac*, 22: 231, 1965.
6. Szentivanyi A: The Beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy*, 42: 203, 1968.
7. Richardson JB, Bolande J: Non-adrenergic inhibitory nervous system in human airways. *J Appl Physiol*, 41: 764, 1976.
8. Alan L: Pathophysiology of asthmatic bronchoconstriction. *Chest*, 1: 13s-21s, 1982.
9. Dolovich J, Hargreave FE: The asthma syndrome: inciters, inducers and host characteristics. *Thorax*, 36: 641-44, 1981.
10. Austin KF, Orange RP: Bronchial asthma: The possible role of the chemical mediators of immediate hypersensitivity in the pathogenesis of subacute chronic disease. *Am Rev Respir Dis*, 1975.
11. Callera ML, Condemi JJ, Bohrod MG, Vaughan JM: Immunological reaction of bronchial tissues in asthma. *N Engl J Med*, 284: 459, 1971.
12. Dunnill MS: The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol*, 13: 27, 1960.
13. Nelson HS: Beta adrenergic agonist. *Chest*, 1: 33s-38s, 1982.
14. Dolson JB, Krzanowski J, Anderson W, Sventivany A: Inhibition of human pulmonary phosphodiesterase activity by therapeutic levels of theophylline. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 5: 536-539, 1978.
15. Fredholm B: Theophylline actions on adenosine receptors. *Eur J Respir Dis*, 61 (Suppl 109): 29-35, 1980.
16. Svedmyr K: Beta-2 adrenoceptor stimulants and theophylline in asthma therapy. *Europ J Respir Dis*, 62: Suppl 116, 8-48, 1981.
17. Horrobin DF, Manku MS, Franks DJ, Hamet P: Methylxanthine phosphodiesterase inhibitors behave as prostaglandin antagonist in a perfused rat mesenteric artery preparation. *Prostaglandins*, 13: 33-40, 1977.
18. Middleton E: Antiasthmatic drug therapy and calcium ions. Review of pathogenesis and role of calcium. *J Pharm Sci*, 69: 2; 243-51, 1980.
19. Aubier M, De Troyer A, Sampson M: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med*, 305: 249-52, 1981.
20. Icles FA, MacLeod MS, Levison H: Theophylline, new thoughts about an old drug. *Chest*, 1: 49s-53s, 1982.
21. Newhouse TM: Principles of aerosol therapy. *Chest*, 1: 39s-41s, 1982.
22. Toogood JH: Steroids and cromolyn for treatment of chronic asthma. *Chest*, 1: 43s-44s, 1982.
23. Rousseau GC, Baxter JD, Tomkins GM: Glucocorticoid receptors: relations between steroid binding and biological effects. *J Mol Biol*, 67: 99-115, 1972.

1426

DIAGNOSTICO DE OBSTRUCCION BRONQUIAL DE VIAS AEREAS MENORES

DRES: EULO LUPI-HERRERA. MARIO SEOANE Y JULIO SANDOVAL

FISIOPATOLOGÍA

Si consideramos al pulmón para fines didácticos, como un embudo, la porción delgada e inicial correspondería a la tráquea cuya superficie de corte transversal es cercana a 5 cm.² En el extremo opuesto está la zona distal cuyo tamaño y superficie contrasta con la previa, ya que el área es cercana a 70 m² (Fig. 1). La llamada vía aérea menor se ubica anatómicamente en la 16a. generación a partir de la tráquea. Está compuesta por ductos aéreos de menos de 3 mm. de diámetro interno cuya superficie aproximada es de 900 cm.² Estas estructuras son el punto que marca las dos zonas del aparato respiratorio: la de conducción, que se origina en la tráquea hasta la 16a. generación y la llamada zona respiratoria que va, desde este sitio hasta la extensa superficie alveolar.^{1,2}

Al bronquiolo terminal (BT) en un pasado se le prestó poca atención, más es el puente entre el sistema de conducción aéreo y la porción del intercambio gaseoso. Es el que da el suplemento de aire a esa porción específica del parénquima llamada "acino pulmonar".

Desde el punto de vista histológico, la superficie del bronquiolo en relación a la del alveolo difiere en varias situaciones. La del bronquiolo está cubierta por cilios los que están rodeados de una solución protéica distinta al moco, ya que no hay células productoras de tal substancia en el bronquiolo distal. Este líquido diferente al surfactante, contiene albúmina, proteínas sintetizadas en el pulmón, lactoferina, lisozimas e inmunoglobinas.³

Se cree que esta capa protéica es secretada por las células de Clara, mismas que se encuentran en gran número mezcladas con las ciliadas. La cantidad de líquido que se requiere para cubrir los cilios del bronquiolo terminal es considerable por ser la super-

ficie tan extensa. En los pulmones de humanos, el número de BT es aproximadamente 30 a 35 mil. Tienen longitud de 1.6 mm y diámetro aproximado de 0.6 mm. La fuerzas de tensión superficial en el bronquiolo dependen del radio de la curvatura de la pared. Para cilindros la fórmula de Laplace sería $P = T/r$, donde P es la presión a través de la pared, T es la tensión superficial y r es el radio de la curvatura. Si asumimos que T es de 50 dinas/cm (la del agua es de 72 dinas/cm), la tensión superficial para los bronquiolos de 0.6 cm de diámetro sería de 1.7 cm de agua y para los bronquiolos de 0.1 mm de diámetro de 10 cm de agua.³

Por ser de tamaño tan pequeño el bronquiolo se comporta como un tubo capilar. Pequeñas cantidades de líquido que penetren al bronquiolo pueden ocluirlo y formar un menisco que impida su distensión. En el gato, el diámetro del bronquiolo terminal a capacidad pulmonar total (CPT) es de 0.43 mm, a un 50% de volumen de 0.3 mm y a 8% de volumen el diámetro es de tan solo 0.1 mm. La pared del bronquiolo es delgada y por lo tanto ofrece poca resistencia al colapso. Sin embargo, la pared está íntimamente relacionada a los septos alveolares y a las fibras de tejido conectivo. Por esta relación tan estrecha con las estructuras alveolares, las paredes de los bronquiolos forman parte del complejo "estructura del tejido conectivo del pulmón" y permanecen abiertos cuando el pulmón está inflado.¹⁻³

El BT clásicamente se considera inestable. Se le da esta connotación y característica sui génesis porque es factible que sea sujeto a modificaciones de su diámetro interior, por efecto en los cambios en los volúmenes pulmonares. Su soporte prácticamente está dado por las estructuras alveolares, para algunos también por surfactante, por las pequeñas arteriolas y por las venas pulmonares.¹

* Del Servicio de Cardiopneumología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D. F.

Concepto importante es, que, la mayor resistencia al flujo de la vía aérea se encuentran en la zona de conducción y representa el 80% de la resistencia total de la misma. En cambio a la vía aérea periférica se le designa el 20% restante o menos.⁴ Esta última condición acontece porque la superficie va aumentando de manera considerable.

El flujo aéreo en la zona de conducción es de alta velocidad, turbulento y con la característica de ser dependiente de la densidad de los gases (Fig. 1). Por

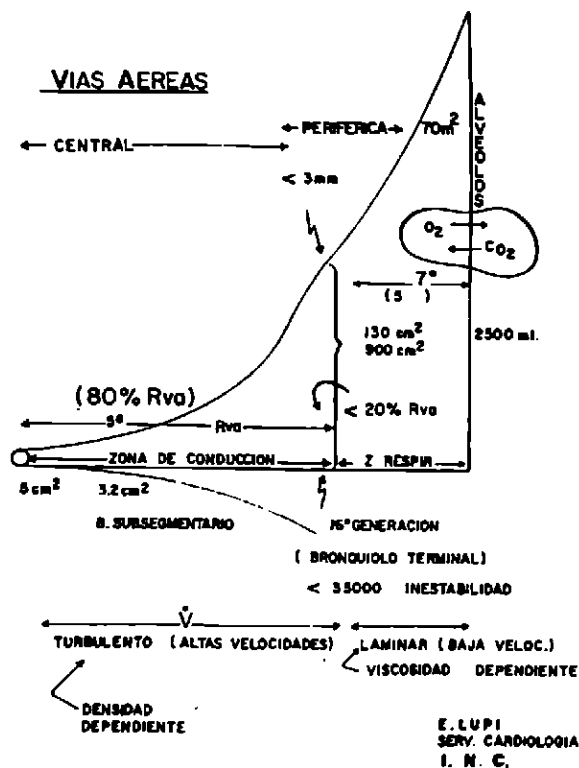


FIG. 1. Representación esquemática del pulmón. Aspectos de la función mecánica de los flujos aéreos. Véase texto.

el contrario en la zona respiratoria, en particular en los bronquiolos el flujo es de baja velocidad, laminar y dependiente de la viscosidad de los gases. Por lo tanto, contrario a lo que podría esperarse la resistencia del flujo aéreo en los bronquiolos es baja y la velocidad lineal también lo es. Además debe señalarse que las alteraciones de la zona de conducción se caracterizan en clínica por el predominio de manifestaciones obstructivas (componente broncoespástico, tos y producción de secreciones). En cambio la zona respiratoria es más "silenciosa" y se traduce tardíamente por disnea, alteraciones del intercambio gaseoso y poliglobulia secundaria. Como antes anotamos, cada bronquiolo terminal comunica a un acino pulmonar.

El acino está constituido por varias generaciones de bronquiolos respiratorios y ductos alveolares. Cada BT suministra aire a 20 mil alveolos. Por ende, la obstrucción del BT deprivará a estos alveolos de su principal fuente de ventilación. Una pequeña parte del aporte de gas a estas zonas se mantiene por ventilación colateral. Esta última está dada por los poros de Kohn, por comunicaciones entre los bronquiolos respiratorios y alveolos aledaños y por comunicaciones bronquiolo-bronquiolares.¹⁻³

Al existir ventilación inadecuada la tensión de oxígeno en las áreas obstruidas disminuye. De comprometerse la ventilación colateral por líquidos o exudados la presión de los gases en el acino tenderá a igualarse con la presión de los gases de la sangre venosa mezclada. El acino se convertirá en una zona pobremente ventilada y de existir un número significativo de bronquiolos obstruidos aparecerá hipoxemia.

De estos conceptos se desprende que, cuando ocurran alteraciones en la vía aérea distal o periférica no darán traducción clínica relevante de obstrucción bronquial. En cambio, las anomalías serán fundamentalmente del intercambio gaseoso. Es menester señalar, además que la superficie involucrada anatómicamente o el compromiso funcional deberá ser importante en la zona respiratoria para que exista expresión clínica de su patología.⁵

Concepto de volumen de cierre.

En condiciones de normalidad y de reposo el sujeto respira mediante su volumen corriente, el que está ubicado fisiológicamente sobre el nivel respiratorio de reposo. Cuando se realiza inspiración máxima (capacidad pulmonar total) (CPT), tanto los alveolos que se encuentran en la porción superior, como los que están en ubicación basal logran su máxima distensión (100% del volumen de su capacidad alveolar). Cuando se desciende al nivel espiratorio de reposo, aunque tanto los alveolos que se ubican en la porción superior como inferior se encuentran distendidos, el volumen de gas alveolar superior es mayor que el que tienen los alveolos que están en los sitios dependientes del pulmón. Esta condición funcional tiene consecuencias sobre la dinámica de la vía aérea menor. La vía aérea distal carece de soporte cartilaginoso y su sostén lo dan en parte las características elásticas del parénquima pulmonar. De tal manera que al encontrarse con menor grado de distensión (por tener menor volumen pulmonar) los alveolos de la porción inferior del pulmón guardan la tendencia al colapso parcial o total de la vía aérea. Más aún, si el individuo llega cerca del volumen residual, (VR) por las diferencias del volumen alveolar, los alveolos de la porción superior permanecerán distendidos con las vías aéreas permeables mien-

tras que los alveolos de la parte inferior que tienen volumen reducido podrán colapsarse. Esta dinámica fisiológica da como consecuencia el concepto de volumen de cierre, mismo que tiene aplicación clínica y práctica.

En condiciones de normalidad cuando el individuo está a GPT todas las vías aéreas se encuentran abiertas y los alvéolos están a su máxima distensión. A medida que se empieza a perder volumen y se alcanza la capacidad funcional residual se inicia el cierre de porciones de la vía aérea distal. Así, se calcula que en el punto intermedio entre la CFR y el VR el 20% de las vías aéreas se encuentran cerradas, porcentaje que aumenta a la cifra aproximada del 50% al estar el individuo en el VR.¹

Cuando existe patología en la vía aérea distal, el cierre o colapso de la misma ocurre precozmente, es decir a volumen pulmonar más cercano a la CFR. Por otro lado, el sujeto normal que está en la séptima década de la vida, el número de vías aéreas cerradas a nivel de la CFR es mayor, producto de modificaciones propias de la edad en las características de distensión elástica del parénquima pulmonar.

Hasta el momento hemos establecido dos conceptos fundamentales: 1) La vía aérea distal (VAD ofrece la menor proporción de resistencia al flujo aéreo y para que ésta se eleve es menester que exista destrucción significativa de la misma y 2) existe un volumen crítico en el que las vías aéreas distales se colapsan. Las alteraciones de la VAD pueden ser exclusivamente de orden funcional pero también anatómicas. Al existir estas dos posibilidades habrían mixtas. Las alteraciones anatómicas encontradas en la VAD incluyen exceso de moco en la luz bronquial, estenosis, inflamación y metaplasia.⁶ No es infrecuente la presencia de macrófagos, hecho que podría sugerir que la liberación de sustancias en ellos juegue algún papel en la dinámica de la VAD. Aunque es importante anotar que existen algunas fibras de músculo liso en esta porción de la vía aérea, es posible que ocurra broncoconstricción y se modifique la dinámica de las mismas, sin embargo, esta situación no es tan aparente como en la vía aérea central.

Los aspectos patológicos antes anotados se han documentado en individuos fumadores, que tienen la característica de tener flujos espirados normales⁷ aunque en el material de biopsia pulmonar se demuestran estas anomalías estructurales en la VAD. La alteración funcional de la VAD se ha documentado en diferentes entidades nosológicas. Entre las más frecuentes e importantes desde el punto de vista clínico y epidemiológico, se encuentran los fumadores, en el enfisema pulmonar, en la bronquitis crónica, en el asma, en la mucoviscidosis y en la bronquiolitis.⁸⁻¹² Asimismo,

se le ha documentado en la artritis reumatoide, en la esclerosis sistémica progresiva, en la obesidad extrema, en alveolitis alérgica extrínseca, en hipertensión arterial pulmonar de causa desconocida y en tromboembolia pulmonar. Las alteraciones funcionales de la VAM también se han descrito en pacientes con infarto agudo del miocardio y en padecimientos congénitos cardiovasculares (comunicación interauricular). En procesos donde exista edema pulmonar (ej. nefrópatas crónicas) y en otras entidades como la cirrosis hepática.¹³⁻¹⁶

La enfermedad crónica de la VAD, pura como tal, no es frecuente y semeja en mucho el espectro clínico y radiológico que se observa en las enfermedades intersticiales crónicas del pulmón.

En estos pacientes aparece inicialmente desde el punto de vista sintomatológico, disnea, que es por lo general progresiva conforme se avanza en la enfermedad. Hay poca tos y rara vez componente secretor. Estos enfermos evolucionan a la insuficiencia respiratoria incapacitante en forma lenta.¹

Si bien esta es una entidad rara, la VAD participa más frecuentemente en entidades con trastornos en la distensibilidad pulmonar, como en el enfisema y en algunas neumopatías intersticiales y con participación de la vía aérea mayor en la bronquitis crónica. En el asma bronquial también ocurre (Fig. 2). El

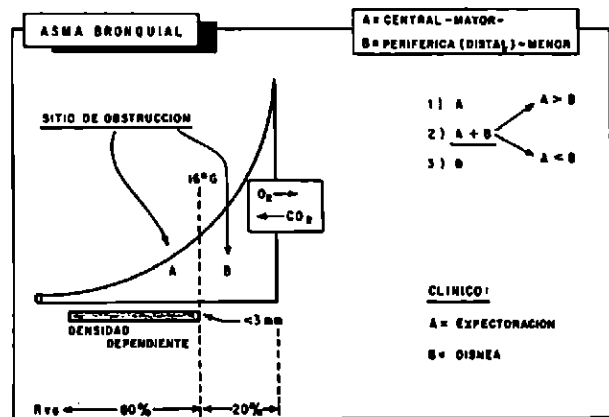


FIG. 2. Sitios de obstrucción bronquial en asma. Véase texto.

olvidarse de su existencia puede dar como resultado que pacientes asmáticos sintomáticos (que refieran disnea) y que no tengan componente broncoespástico clínico, o alteraciones en pruebas de función respiratoria (que no estudien concretamente la VAM) lleve a que se subestime su padecimiento, y que se enfoque tal sintomatología a la esfera psicológica.⁵

Así, en el asma cuando la broncoobstrucción ocurre con ubicación dominante en la vía aérea mayor el

cuadro clínico es florido y se caracteriza por tos, disnea y estertores sibilantes audibles a distancia. En cambio cuando participa la VAM, el cuadro es diferente. Habrá disnea y modificaciones en el intercambio gaseoso. Con preferencia disminución del bióxido de carbono, relacionado a la hiperventilación y vinculado a la disnea. Ahora bien, en el asma tampoco es frecuente que ocurran alteraciones anatomofuncionales exclusivamente sobre la vía aérea mayor. Lo habitual es que exista un espectro mixto de comportamiento.⁵

¿Cómo es posible documentar las alteraciones en la VAM? Se conoce que el volumen espirado forzado en un segundo (VEF₁) (parámetro que se utiliza ampliamente) no permite detectar en forma temprana la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).¹⁷⁻¹⁸ Por otro lado, se ha demostrado que el punto inicial donde ocurren las alteraciones en la EPOC y donde está el principal sitio de obstrucción bronquial son las vías aéreas de menos de 3 mm de diámetro interno.⁶ Estos conocimientos han llevado a que se desarrollen técnicas y pruebas que documenten la EPOC en las VAD.

Estos procedimientos son aparentemente complejos y laboriosos, incluyen: el estudio del volumen y la capacidad de cierre, el análisis de la pendiente de la fase II) en la curva de eliminación de nitrógeno, el estudio de la distensibilidad dinámica en relación a la frecuencia respiratoria y las curvas de flujo volumen respirando aire ambiente y mezclas de He-O₂ (gas menos denso que el aire).

¿Cuándo resulta pertinente y útil la aplicación de esta metodología de función respiratoria al estudio de la VAM?

Estos procedimientos diagnósticos pueden realizar en aquellos pacientes que no tengan elevación significativa de la resistencia total de las vías aéreas (Rva), mediciones que pueden efectuarse en forma directa o indirecta a través de la valoración con flujos aéreos espirados. No habrá indicaciones de realizarlas cuando la Rva total esté aumentada de manera considerable, lo que no permite conocer y deslindar el aporte de la VAM al incremento total de la Rva.

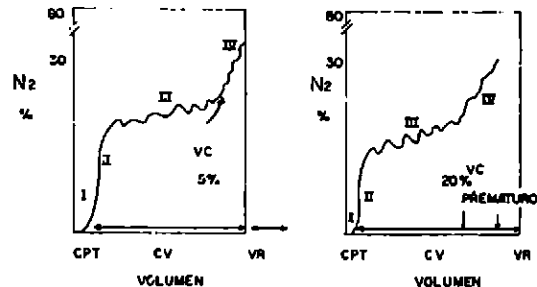
Es decir, el principio para diagnóstico de anomalías obstructivas en la VAD, radica en que la vía aérea central se encuentre respetada o que la Rva total no esté muy elevada. Si el paciente tiene estas características básicas, (Rva normal o discretamente elevada) entonces podemos estudiarlo con la siguiente metodología diagnóstica.

Estudio del volumen de cierre, capacidad de cierre y pendiente de la fase III.¹⁹

Valiéndonos de un gas normalmente presente en el organismo como sería el nitrógeno (o con gases

que no radican naturalmente en el cuerpo humano como lo son: el xenón o el argón) se puede estudiar a que nivel de volumen pulmonar ocurre el cierre de la VAD. En condiciones normales la proporción de nitrógeno es cercana al 80% del total del gas alveolar. Al llevar al sujeto a exhalación máxima (volumen residual), los alveolos de las regiones inferiores del pulmón (por lo ya explicado) se cierran. Si a nivel del VR, el sujeto inhala oxígeno puro, los alvéolos de la porción inferior reciben una proporción mayor de oxígeno (que diluye el gas alveolar) que los de la porción superior (ya que hay mayor volumen de gas inicial con menor ventilación y por lo tanto menor dilución). Las vías aéreas centrales y la tráquea contendrán obviamente O₂ puro. Si el gas espirado se procesa con un analizador rápido de N₂, (Fig. 3) y se registra en el eje horizontal el volumen pulmonar y en el vertical la concentración de nitrógeno, se obtiene inicialmente concentración de 0% (por la salida del oxígeno puro) lo que define la fase I. Conforme la espiración progresa se produce un ascenso rápido en la concentración de N₂ (fase II). Después se obtiene una porción lenta que se conoce como fase III o alveolar y que corresponde al registro por el analizador de la cantidad de nitrógeno que proviene del terri-

VIAS AEREAS DISTALES: (Xe, ARGON, N₂)
 - VOLUMEN DE CIERRE (CV, CC)
 - PENDIENTE DE LA FASE III, ΔN₂/L



$$\frac{CV}{VC} = \frac{\text{FASE IV \%}}{CV} \quad \begin{matrix} \text{♂ NF } 0.332 + 0.357 \text{ (E años)} \pm 4.15 \\ \text{♀ NF } 2.812 + 0.293 \text{ (E años)} \pm 4.09 \end{matrix}$$

$$\frac{CC}{CPT} = \frac{\text{FASE IV} + \text{VR \%}}{CPT} \quad \begin{matrix} \text{♂ NF } 14.8 + 0.496 \text{ (E años)} \pm 4.09 \\ \text{♀ NF } 14.4 + 0.536 \text{ (E años)} \pm 4.43 \end{matrix}$$

$$\text{PEND. FASE III} \cdot \begin{matrix} \text{♂ } \pm 0.30 \% \text{ N}_2/\text{L} \\ \text{♀ } 1.45 \pm 0.31 \% \text{ N}_2/\text{L} \end{matrix}$$

Fig. 3. Curvas de eliminación de nitrógeno para determinación del volumen y capacidad de cierre. Ecuaciones de regresión para su cálculo en hombres y mujeres.

torio alveolar. A medida que el sujeto se acerca al VR se produce un ascenso rápido o fase IV producto del mayor contenido de N₂ (menos diluido por el oxígeno) procedente de los alveolos de la porción superior del pulmón. El punto del cambio entre la fase III y la IV corresponde al sitio o punto de cierre de la vía aérea distal. Si se relaciona con la capacidad vital se designa volumen de cierre y si se hace con la GPT, se designa como capacidad de cierre. Se inferirá volumen de cierre anormal (Fig. 3 cuadro derecho) (premature), es decir cuando ocurre a volúmenes cercanos a la CFR (más lejanos del VR).

Otro procedimiento o método que estudia la VAD es el análisis de la distensibilidad dinámica en relación a la frecuencia respiratoria (Fig. 4). Para su estudio se requiere el registro de la presión transpulmonar (diferencia de la presión de la boca y de la pleura) (Pt), registro del flujo aéreo (V) y del volumen pulmonar (V).

Esta prueba se fundamenta en que, en condiciones ideales el flujo del gas (V) se distribuye de manera similar (tanto en volumen como en tiempo) en las diferentes unidades respiratorias. De tal forma que V x tiempo/volumen es igual a determinada constante de tiempo (CT). Por ejemplo:

$$CT = \frac{4 \text{ litros en 1 seg.}}{2 \text{ vol.}}$$

CT=2. Si existe obstrucción, en determinada unidad respiratoria sería:

$$CT = \frac{4 \text{ litros en 1 seg.}}{1 \text{ vol.}}$$

Puesto que el volumen que entraría menor por existir obstrucción bronquial daría CT=4 (Figs. 4-8).

De tal forma, que cuando existen unidades con diferente constante de tiempo (por ejemplo: por diferentes grados de distensibilidad) se pierde la homogeneidad en la ventilación pulmonar. Si las constantes de tiempo son homogéneas al aumentar la frecuencia respiratoria más de 60 por minuto no habrá variación en la distensibilidad dinámica. Empero, de haber obstrucción bronquial y por lo tanto diferentes constantes de tiempo (vaciamiento no homogéneo), el resultado será disminución en la distensibilidad dinámica pulmonar (Fig. 5). Esta prueba se afecta no sólo por alteraciones en la permeabilidad bronquial sino también por modificaciones en las características de distensión elástica del pulmón. Si existe alteración de la distensibilidad elástica, la prueba pierde especificidad para diagnóstico de obstrucción de la VAD.¹

DISTENSIBILIDAD DINAMICA (FRECUENCIA RESPIRATORIA)

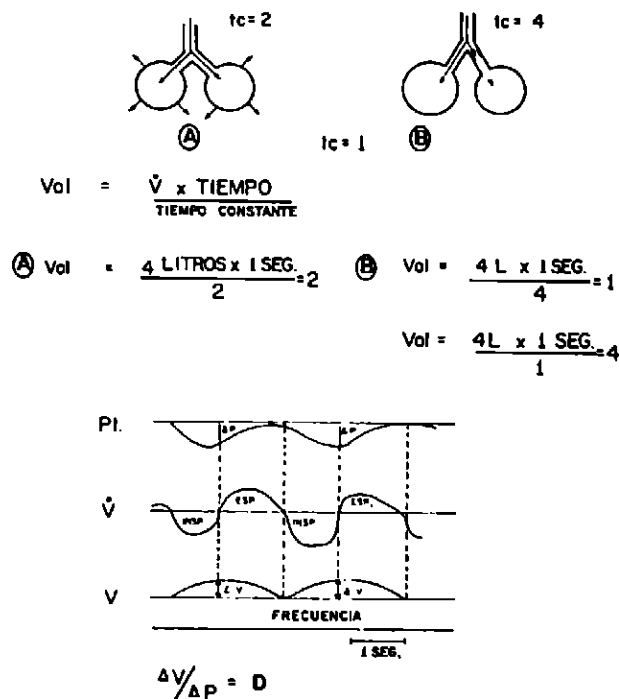


FIG. 4. Teoría de las constantes de tiempo. Gráfica inferior. Parámetros mecánicos para el cálculo de la distensibilidad dinámica. En los puntos del flujo (V) = a cero se mide V/P.

Curvas de flujo volumen (Fig. 6).

En la vía aérea mayor el flujo aéreo es dependiente de la densidad del gas. En cambio la columna de aire en la VAD, depende de la viscosidad del gas. Si el sujeto inhala un gas menos denso que el aire (por ejemplo helio), el flujo aéreo en la vía aérea mayor aumenta y como consecuencia así acontecerá en la VAD.

Define una curva de flujo volumen la relación que guarda el volumen pulmonar con el flujo aéreo (Fig. 6-A). Si ubicamos en el eje horizontal el volumen y en el vertical el flujo, podemos determinar la relación que guarda determinado flujo con el volumen pulmonar correspondiente. Así uno de los parámetros que se analizan es el flujo mesoespiratorio (FME) al 50% de la CV (Fig. 6-A). De este punto al del VR se considera a los flujos representativos de la mecánica bronquial de la VAD. Reducciones de los V al 50% o al 25% de la CV indican obstrucción de la vía aérea distal.

Al inhalar una mezcla gaseosa menos densa que el aire (He 80%, O₂ 20%) se obtienen curvas de V/V que traducen flujos mayores (curva punteada) que los que se obtienen con respecto a los registrados respi-

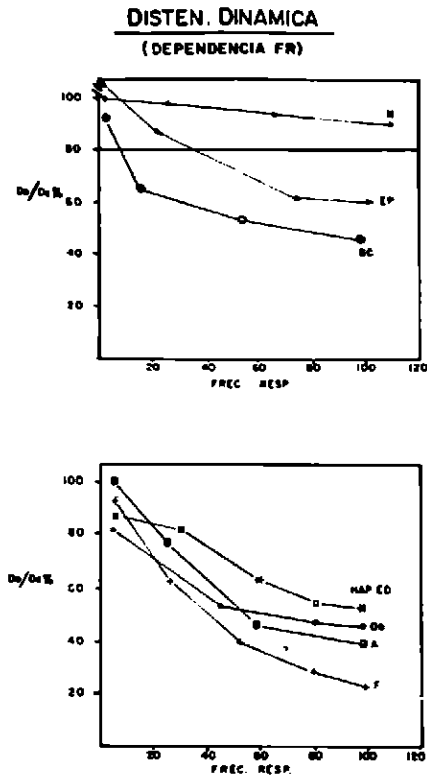


FIG. 5. Distensibilidad dinámica. Cuadro superior. Comportamiento normal (N) de la distensibilidad dinámica en relación a la frecuencia respiratoria. Ejemplos de anomalía en pacientes con enfisema pulmonar (EP), bronquitis crónica (BC), hipertensión arterial pulmonar de etiología desconocida (HAP-ED), obesidad extrema (O), asma (A) y neumopatía intersticial del pulmón (F).

rando aire ambiente (Fig. 6-B). En condiciones normales (cuando no hay obstrucción en la VAD) pueden aparecer puntos de flujo idéntico (PFI) entre las curvas de aire y las que se obtienen con He-O₂ abajo del 25% de la CPT (Fig. 6-B). Cuando se analizan este tipo de pruebas, la respuesta al He-O₂ debe ser mayor de un 20% a nivel del 50% de la CV. De no ocurrir esta situación indicará que existe obstrucción de la VAD como se ejemplifica en el esquema C.

Correlación clínico-patológica funcional.^{7, 9-13, 18, 20}

Se conoce que cuando otras pruebas de función respiratoria no demuestran anomalías la capacidad de cierre y la pendiente de la fase III pueden ser anormales en presencia de cambios histopatológicos en la VAD. La lesión primaria en las vías aéreas pequeñas se caracteriza por reacción inflamatoria que lleva a fibrosis con depósito de tejido conectivo en las paredes de la misma. También ha quedado como hecho fehaciente que la progresión de la enfermedad en las vías aéreas pequeñas correlaciona con el deterioro en la función pulmonar. La capacidad de cierre, el volu-

men de flujo idéntico y la pendiente de la fase III resultan anormales cuando el VEF₁/CV es normal. Debe hacerse notar que aunque se habla de reversibilidad de lesiones en estos estadios de evolución, pueden existir cambios fibróticos en las vías aéreas y grados ligeros de enfisema pulmonar.^{2, 5, 9}

El sitio más importante que ocupan estas pruebas radica en detectar disminuciones ligeras de los flujos aéreos en el estadio tal donde el proceso pueda ser reversible o detenerse. Las pruebas que documentan obstrucciones moderadas tienen un alto valor predictivo. Los pacientes fumadores que tienden a adquirir bronquitis o limitaciones importantes de los flujos aéreos son aquellos cuyo volumen espirado en 1 segundo tienen los valores más bajos. En cambio los que tienen los valores más altos tienen menos probabilidades de deterioro rápido. Esto no aplica, sin embargo a las edades cercanas a los 30 años en la cual VEF₁ similares, no permite separar a los pacientes. Es factible sin embargo, si se utilizan pruebas que examinen la función de la vía aérea periférica. Si se encuentran anomalías a esta edad, podría sugerirse que serán estos los pacientes que tendrán un descenso anormal no relacionado a la edad en el VEF₁. La verdad de esta hipótesis está siendo estudiada. No

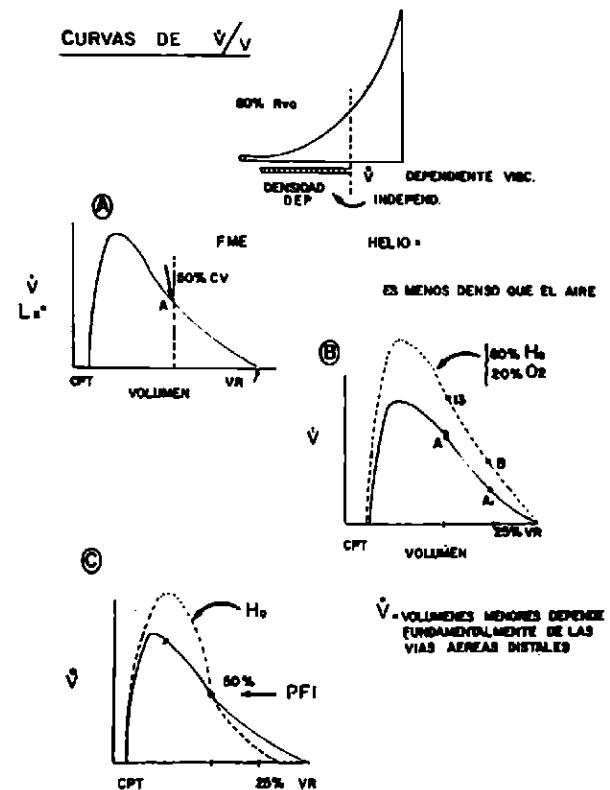


FIG. 6. Representación de curvas de flujo volumen, al respirar aire y mezclas de He-O₂. Véase texto.

obstante resutaría poco académico y clínico sugerirle a un fumador de 45 años de edad, que al estar su VEF₁ normal, que es poco probable que desarrolle obstrucción crónica al flujo aéreo.

La documentación de flujos máximos iguales a determinado (V max 50) volumen pulmonar respirando aire y mezclas de He-O₂ (80%-20%) resulta un método sensible para separar fumadores de no fumadores. Así el uso de He en pruebas de función pulmonar da suficiente evidencia para separar y encontrar anomalías funcionales en fumadores cuando el V max respirando aire ambiente está dentro de lo normal.^{9, 11} Se conoce que el V max 50 no guarda relación con la edad, sin embargo la presión de retracción elástica sí está condicionada al 50% de la CV, por lo tanto el V max 50 sí se ve influenciado por la presión de retracción elástica. La respuesta al He es específica para investigar el calibre de la VAD. Para conocer el calibre bronquial el PFI no es tan específico ya que la presión de retracción elástica sí influye sobre esta determinación. Sin embargo, es de hacerse notar que al dejar de fumar, tanto el V max 50 como el V max 25 mejoran sin documentarse cambio en la elasticidad pulmonar. Para algunos autores en fumadores, la determinación del PFI es el método más sensible para detectar anomalías tempranas de la VAD, y puede ocurrir en el 52% de los casos.¹¹ El V max 50% demostró anomalías en el 39%, la distensibilidad dependiente de la frecuencia en el 25%, la fase III en el 35% y el 39% tenían volumen de cierre anormal.¹¹

Si bien todos estos métodos exploran las vías aéreas distales distan por su relativa y compleja tecnología de ser accesibles a la mayoría de los hospitales. Afortunadamente, para fines epidemiológicos de detección temprana de EPOC el flujo espiratorio forzado 25-75% y más recientemente del FEF 75-85% han demostrado su utilidad. Parámetros que pueden obtenerse de la espirometría rutinaria.

REFERENCIAS

- Bates DV, Macklem PT, Christie RV: Respiratory function in disease. Philadelphia, WB Saunders Company, 1971.
- Thurlbeck WM: Small airways: Physiology meets Pathology. *New Engl J Med*, 298: 1310-1311, 1977.
- Ebert KV: Small airways of the lung. The importance of understanding and assessing the function of pulmonary bronchioles. *Am Int Med*, 88: 98-103, 1978.
- Macklem PT, Mead J: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol*, 22, 395, 1967.
- Small airways in health and disease. Editores: Sadoul P, Milic Emili J, Simonsson BG y Clark T.J.H. Proceedings of a symposium Copenhagen 29th-30th, Marzo 1979.
- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Eng J Med*, 278: 1355, 1968.
- Sobol BJ, Park SS, Emirgil C: Relative value of various spirometric test in the early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 107: 753, 1973.
- Buist AS, Ross BB: Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. *Am J Respir Dis*, 108: 1078, 1973.
- Fox WW, Bureau M, Taussing LA, Martin RR, Beaudry PH: Helium flow - volume curves in the detection of early small airway disease. *Pediatrics*, 54: 293, 1974.
- Cosio M, Ghezzi M, Hoog JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, Macklem PT: The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med*, 298: 1277-1281, 1977.
- Dosman J, Bode F, Urbanetti J, Martin R, Macklem PT: The use of a helium-oxygen mixture during maximum expiratory flow to demonstrate obstruction in small airways in smokers. *J Clin Invest*, 55: 1090-1099, 1975.
- Sobol BJ, Parks SS, Emirgil C: Relative value of various spirometric test in the early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 107: 753-762, 1973.
- Milic Emili J, Ruff F: Effects of pulmonary congestion and edema on the small airways. *Bull Physiopath Resp*, 7: 1181, 1971.
- Demedts M, Sniderman A, Utz G, Palmer WH, Becklake MR: Lung volume and arterial blood gas measurements in acute ischaemic left heart failure. *Bull Physiopath Resp*, 10: 11, 1974.
- Hales ChA, Kazemi H: Small-airways function in myocardial infarction. *N Eng J Med*, 290: 761, 1974.
- Fernández Bonetti P, Lupi E, Martínez Guerra ML, Barrios R, Seoane M, Sandoval J: Peripheral airways obstruction in idiopathic pulmonary artery hypertension (Primary). *Chest*, 83, 732, 1983.
- Morris JF, Koski A, Breese JD: Normal values and evaluation of forced end-expiratory flow. *Am Rev Respir Dis*, 111: 755, 1975.
- Kryger M, Aldrich F, Reeves JT, Grover RF: Diagnosis of airflow obstruction at high altitude. *Am Rev Respir Dis*, 117: 1055, 1978.
- Buist AS, Ross BB: Predicted values for closing volumes using a modified single breath nitrogen test. *Am Rev Respir Dis*, 107: 744, 1973.
- Lupi HE: La utilidad de la determinación de los flujos aéreos espirados. *Arch Inst Cardiol Méx*, 53: 385, 1983.

1427

ESTUDIO COMPARATIVO FENOTEROL VS. SALBUTAMOL, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD BRONCOPULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

DRES. JAIME SÁNCHEZ MARTÍNEZ* Y HELLMUTH MONTFORT HAPPEL**

RESUMEN

Se estudió el efecto terapéutico y profiláctico del fenoterol y del salbutamol, en 50 pacientes adultos con enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, por medio de espirometría y ergometría.

Tras dos semanas de tratamiento, con una inhalación de fenoterol aerosol dosificador, tres veces al día o dos inhalaciones de salbutamol aerosol dosificador, tres veces al día, se observó una acción profiláctica del fenoterol al ser administrado antes de las pruebas de esfuerzo y una acción terapéutica después del tratamiento sostenido y de ser administrado posterior a la prueba aguda de esfuerzo. En comparación, el salbutamol sólo mostró acción terapéutica broncodilatadora al ser administrado después de la prueba de esfuerzo aguda y acción menor que fenoterol en el transcurso de los quince días de tratamiento. Ambos productos fueron bien tolerados; los efectos secundarios fueron leves en ambos grupos.

INTRODUCCIÓN

Desde hace varios años, se encuentran en el mercado el fenoterol comprimidos y solución oral, medicamento broncodilatador y antialérgico con propiedades agonistas sobre los receptores beta-2 adrenérgicos. Recientemente, se cuenta también con una nueva forma farmacéutica de esta droga, el aerosol dosificador. Para comprobar su efectividad profiláctica y terapéutica por inhalación, se realizó un estudio comparativo entre fenoterol y salbutamol en pacientes con afecciones broncopulmonares obstructivas crónicas. Los medicamentos en estudio se proporcionaron a razón de 200 mcg. de fenoterol ó 100 mcg. de salbutamol, por cada pulverización respectivamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 50 pacientes adultos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 19 y 65 años de edad (promedio 41.1 años), con enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, (Cuadro 1).

CUADRO 1

	Grupo fenoterol	Grupo salbutamol
Edad promedio	41.2 años	41.0 años
Sexo	14 M 11 F	14 M 11 F
Bronquitis crónica	12	13
Bronquitis asmática	6	5
Asma bronquial	7	7

Como criterios para la inclusión, se aceptaron pacientes con volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁), entre 75 y 90% del valor teórico. Se excluyeron del estudio, pacientes con afecciones cardíacas, renales, hepáticas o metabólicas descompensadas, así como pacientes con insuficiencia coronaria. A todos los pacientes se les practicó historia clínica, exploración física, espirometría, electrocardiograma (ECG), biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina, al inicio del estudio. Al final de la primera y segunda semana, se investigaron los posibles efectos secundarios, signos vitales, pruebas espirométricas y ECG. Al final de la segunda semana, se repitieron los exámenes de laboratorio.

Al inicio del estudio, todos los pacientes fueron sometidos a una prueba de esfuerzo con ergómetro de bicicleta, para establecer el ejercicio necesario para provocar una frecuencia cardíaca submáxima del 80% predecible, según las tablas de Sheffield. Este mismo esfuerzo fue aplicado en cada nueva investigación espirométrica.

* Jefe del Servicio de Neumología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, S.S.A., México, D. F.
** Departamento Médico, Boehringer Ingelheim, México.

En el grupo de fenoterol, 22 pacientes practicaron la prueba de esfuerzo con 75 Watts y 3 pacientes con 50 Watts; en el grupo de salbutamol, 19 pacientes fueron sometidos a 75 Watts y 6 pacientes a 50 Watts.

La secuencia de investigación se especifica en el Cuadro 2. Las pruebas espirométricas se practicaron con un espirómetro tipo Pulmonette Goddard.

CUADRO 2

SECUENCIA DE REGISTRO DE PARAMETROS

	1er día	8o. día	15o. día
ECG (a los 8 min.) espiro	x	x	x
ECG, espirometría y signos vitales	x	x	x
Medicación inhalada (fenoterol/salbutamol)*		(x)	
Ergometría (broncoespasmo)	x	x	x
Medicación inhalada (fenoterol/salbutamol)*			(x)
Espirometría (a los 5 min.) y signos vitales	x	x	x
ECG (a los 8 min.)	x	x	x
Espirometría (a los 20 min.) y signos vitales	x	x	x

* Fenoterol: 1 inhalación o Salbutamol: 2 inhalaciones.

RESULTADOS

En el Cuadro 3 se anotan los valores obtenidos de los exámenes espirométricos practicados durante las dos semanas de tratamiento con fenoterol o salbutamol (promedios).

Los valores tensionales (sistólico y diastólico) y frecuencia cardíaca durante la selección, al 8o. y 15o. días, no presentaron modificaciones. Las gráficas Nos. 1, 2 y 3 muestran respectivamente, la capacidad vital, VEF/1 seg y volumen residual en la selección, al 8o. y 15o. días.

Los efectos secundarios observados, fueron todos en grado mínimo y no requirieron de la suspensión del tratamiento en ningún paciente; en el Cuadro No. 4 se especifica el número de pacientes que los presentaron, en forma esporádica o continua durante el tratamiento.

DISCUSIÓN

De los 50 pacientes estudiados, se observó que la tensión arterial no presentó variaciones importantes

CUADRO 3

VALORES PROMEDIO DE 25 PACIENTES TRATADOS CON FENOTEROL Y 25 PACIENTES TRATADOS CON SALBUTAMOL

Parámetros	Selección (1er. día)				8o. día				15o. día					
	Valor basal	* (erg)	5 min	20 min	Valor basal	0 (med)	* (erg)	5 min	20 min	Valor basal	* (erg)	0 (med)	5 min	20 min
GRUPO TRATADO CON FENOTEROL														
Vol. residual	1996	*	2042	2008	1899	0	*	1876	1888	1882	*	0	1826	1848
VEF ₁	2274	*	2008	1968	2530	0	*	2622	2606	2732	*	0	2794	2804
Cap. vital	3128	*	3064	3044	3176	0	*	3144	3156	3160	*	0	3166	3172
GRUPO TRATADO CON SALBUTAMOL														
Vol. residual	1880	*	1956	1974	1832	0	*	1862	1846	1868	*	0	1800	1808
VEF ₁	2520	*	2116	2100	2518	0	*	2452	2484	2614	*	0	2668	2656
Cap. vital	3284	*	3220	3190	3272	0	*	3256	3228	3240	*	0	3236	3278

* Ergometría 0 Medicación

A la mitad de los pacientes se les administró una pulverización de fenoterol aerosol dosificador (200 mcg), tres veces al día, durante dos semanas consecutivas y la otra mitad recibió dos pulverizaciones de salbutamol aerosol dosificador (200 mcg), también tres veces al día, durante dos semanas.

Los parámetros investigados fueron: Tensión arterial, frecuencia cardíaca, volumen residual (VR), volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁), capacidad vital (CV), ventilación máxima voluntaria (VMV), ECG y efectos secundarios manifestados al final de cada semana de tratamiento y aquellos manifestados u observados durante cada sesión espirométrica.

en ambos grupos, ni cuando se administró el medicamento antes del ejercicio, ni después del mismo. La frecuencia cardíaca aumentó al administrar salbutamol después del ejercicio.

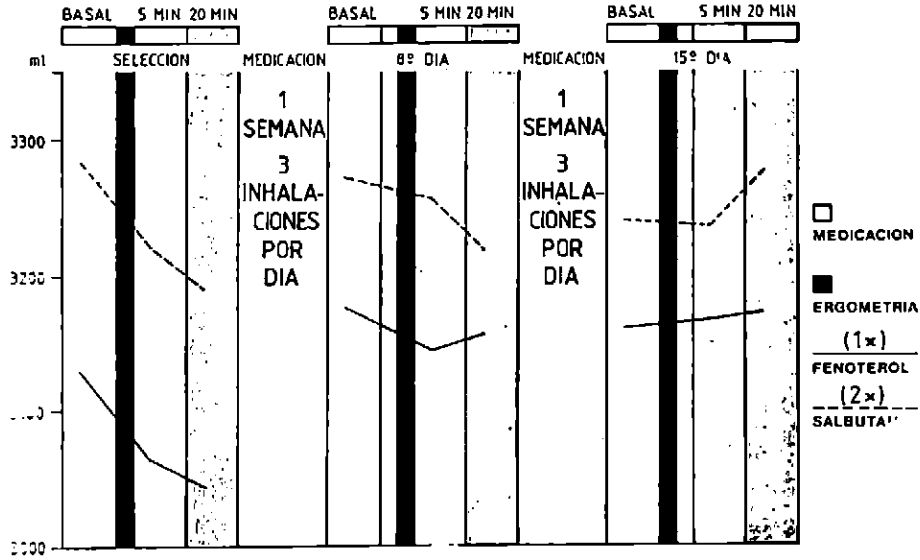
CUADRO 4

NUMERO DE PACIENTES QUE PRESENTARON ALGUN EFECTO ADVERSO ESPORADICO O CONTINUO

Efectos adversos	Taqui-cardia	Palpitaciones	Extrasístoles	Temblor	Ansiiedad	Angustia	Insomnio
Fenoterol	3	2	0	4	0	0	1
Salbutamol	4	4	0	6	2	1	2

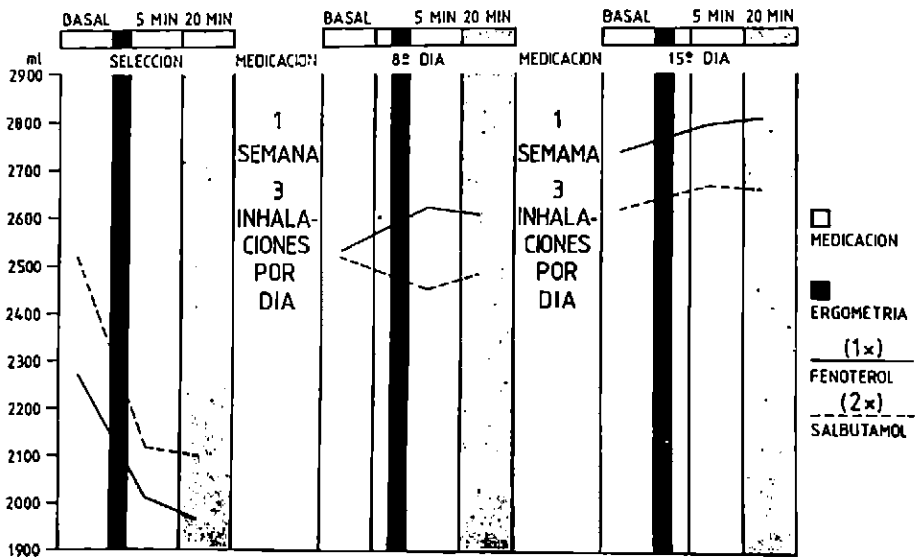
CAPACIDAD VITAL

Valores promedio de 25 pacientes tratados con fenoterol y 25 pacientes tratados con salbutamol



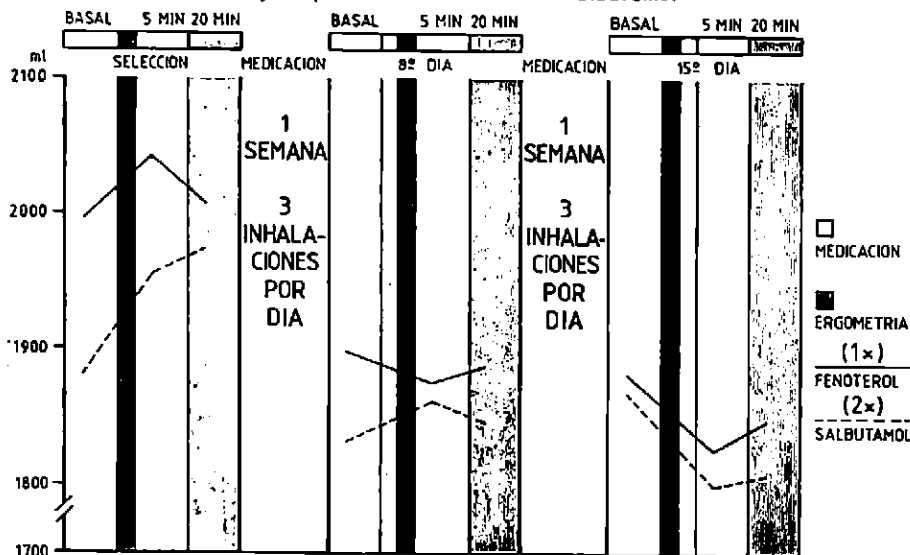
VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO 1 SEGUNDO

Valores promedio de 25 pacientes tratados con fenoterol y 25 pacientes tratados con salbutamol



VOLUMEN RESIDUAL

Valores promedio de 25 pacientes tratados con fenoterol
y 25 pacientes tratados con salbutamol



En la espirometría, los valores de capacidad vital (CV) durante la selección, fueron paralelos, descendiendo tras la prueba de ejercicio a los 5 minutos y a los 20 minutos. Cuando se administró la medicación al 8o. día, antes del ejercicio, se observó que los valores de CV de los pacientes tratados con fenoterol, descendió discretamente a los cinco minutos, para ascender nuevamente a los veinte minutos, mientras que los pacientes tratados con salbutamol mostraron a los cinco y a los veinte minutos, descenso de los valores. Al decimoquinto día, los valores de la CV aumentaron con salbutamol entre los cinco y veinte minutos después de la prueba de esfuerzo (dato estadísticamente no significativo).

En el transcurso de los 15 días de tratamiento, la CV aumentó con el tratamiento con fenoterol, mientras que con salbutamol no hubo modificación substancial entre el primero y el decimoquinto día.

El VEF_1 en la primera visita (selección), muestra una importante disminución de los valores, tras la prueba del ejercicio, en ambos grupos de pacientes ($p < 0.005$)*.

Entre el primer y octavo día, los valores basales del VEF_1 se incrementaron en el grupo tratado con fenoterol ($p = 0.15$)* y entre el primer día y el decimoquinto día, se incrementaron aún más ($p = 0.025$)*, mientras que con salbutamol entre el primer y octavo día, no se modificaron substancialmente los valores VEF_1 ($p > 0.3$)* y entre el primero y de-

cimoquinto días, los valores se incrementaron escasamente ($p > 0.25$)*.

En la valoración del efecto protector, administrando previamente el medicamento a la prueba de esfuerzo (octavo día), se observa que los valores del VEF_1 ascendieron en los pacientes que recibieron fenoterol, mientras que los del grupo salbutamol descendieron, lo que hace evidente que el fenoterol tiene un efecto profiláctico al broncoespasmo provocado por ejercicio, mismo que no se manifiesta con la misma intensidad al administrar salbutamol.

Al decimoquinto día del estudio, al administrar el medicamento después del ejercicio, los valores del VEF_1 se incrementan con ambos productos a los cinco minutos; con fenoterol vuelven a subir discretamente los valores VEF_1 a los 20 minutos y con salbutamol bajan discretamente. Entre ambos productos no existen diferencias significativas en su acción terapéutica inmediata ($p > 0.3$)*.

El volumen residual (VR) se incrementa tras la prueba de ejercicio sin medicación.

Al octavo día de tratamiento y al decimoquinto día, el VR disminuye en relación al primer día, en ambos grupos. Esta reducción del VR es mayor en el grupo tratado con fenoterol.

Al administrar fenoterol antes del ejercicio, al oc-

* Valoración estadística realizada por la Lic. Esperanza Sáinz López (Lic. en Matemáticas Aplicadas a las Ciencias Sociales. Inst. Tec. Aut. de México).

tavo día, el VR disminuyó mientras que con salbutamol el VR aumentó. Estas diferencias no son significativas, pero indican una discreta mejoría en el grupo de fenoterol. Al decimoquinto día, al administrar el medicamento después del ejercicio, en ambos grupos se observa una reducción del VR.

Los valores de ventilación máxima voluntaria (V_{MV}), muestran una mejor ventilación a los 5 minutos después del ejercicio al octavo día, tras la administración de fenoterol, en comparación al salbutamol.

Las diferencias de este parámetro no fueron significativas.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Los datos observados en el presente estudio, nos indican que el fenoterol, aparte de la acción broncodilatadora terapéutica, posee un efecto protector mayor que el salbutamol, en el broncoespasmo provocado por el ejercicio.

El efecto terapéutico de una inhalación de fenoterol, tres veces al día, durante dos semanas consecutivas, es mayor que el efecto terapéutico de dos inhalaciones de salbutamol tres veces al día, durante el mismo tiempo de administración. Ambos medicamentos tienen acción inmediata sobre el broncoespasmo, presentándose ésta antes de transcurrir 5 minutos después de la inhalación.

Ambos medicamentos provocan una respuesta terapéutica similar tras su inhalación aguda, pero al administrarlos en forma continua (durante dos semanas consecutivas), la capacidad vital, el VEF/1 seg y el volumen residual, mejoran en mayor grado con fenoterol que con salbutamol. Los efectos adversos son menos frecuentes al administrar el fenoterol.

Por los resultados obtenidos, se deduce que fenoterol es un medicamento útil en la prevención y tratamiento del broncoespasmo en pacientes con asma bronquial, bronquitis crónica y bronquitis asmática.

REFERENCIAS

1. Masci V, Sanguinetti CM, Gasparini S, Bonifazi F, Venarucci LS: Prevenzione dell' asma indotta da esercizio. *Fisiopat Resp 1*: 451-472, 1980.
2. Giles RE, Williams IC, Finkel MP: The Bronchodilator and cardiac stimulant effects of Th 1165a (fenoterol), salbutamol and isoproterenol. *J Pharmacol Exp Ther* 186: 472-481, 1973.
3. Benjamin C: A comparative study of the broncho-dilator effects of five beta-adrenoreceptor stimulant drugs in patients with reversible broncho-obstruction. *Medical Proceedings, Mediese Bydrags 18*: 35-40, 1972.
4. Chervinsky P: Clinical evaluation of fenoterol aerosol in asthma. *Annals of Allergy*, 39: 179-183, 1977.
5. Brandon ML: Long-term study comparing fenoterol and isoproterenol inhalation in asthmatic patients. *Annals of Allergy*, 40: 86-93, 1978.
6. Nolte D: Conducta de la resistencia de las vías aéreas y volumen intratorácico de gas tras inhalación de un derivado hidroxifenilo de la orciprenalina (Th 1165.). *Respiration*. 27: 396-405, 1970.



14/2/8

DIAGNOSTICO DE LAS ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS BRONQUIALES CRONICAS

JAIME VILLALBA CALOCA*

Los padecimientos que producen obstrucción crónica de las vías respiratorias, han sido enmarcadas, en el término de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y son la Bronquitis crónica, el Asma bronquial, la Bronquiolitis y el Enfisema pulmonar.

Estas enfermedades producen obstrucción de forma diferente, es posible identificarlas por separado y en cuanto a su tratamiento y control el manejo es distinto. Por estas características en la actualidad, según diferentes autores, ya no se deberían encajonar en el término de E.P.O.C.

Las definiciones de estas enfermedades, tienen como base, aspectos clínicos como en la bronquitis, en el asma bronquial, aspectos de tipo funcional y en el enfisema aspectos estructurales; es decir los caracteres con que se enuncian dependen de datos sintomatológicos, funcionales o anatómicos.

Así tenemos que la bronquiolitis se define como inflamación de las vías aéreas distales, la bronquitis crónica que desde 1962 Fletcher la denominó como "una condición en la cual un sujeto presenta tos y expectoración abundante en la mayoría de los días, por lo menos durante tres meses al año, durante dos años consecutivos o más, excluyendo otros padecimientos tales como tuberculosis, bronquiectasias, etc".

El enfisema pulmonar se define en base a estructura: "Crecimiento anormal de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal acompañado por cambios destructivos de las paredes alveolares". Por último, el asma bronquial es una "condición que cursa con gran estrechamiento de las vías aéreas, que es reversible espontáneamente o con tratamiento y que las exacerbaciones se intercalan con periodos asintomáticos".

El diagnóstico de estas patologías se hace en base principalmente de

HISTORIA CLINICA

ESTUDIOS RADIOGRAFICOS

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA

Fig. 1

La historia clínica, piedra angular en el estudio de estos enfermos, deberá ser detallada y precisa en todos los capítulos que la componen.

El estudio radiográfico del tórax, es necesario en estos pacientes y será suficiente la placa simple de tórax y placas laterales. Las pruebas de mecánica ventilatoria y de intercambio gaseoso, son de gran utilidad para revelar grados de lesión, prevenir daños de mayor cuantía hacer diagnóstico diferencial y para llevar a cabo tratamientos congruentes, con el fin de mejorar las condiciones de función respiratoria.

BRONQUIOLITIS

La inflamación de las vías aéreas distales, puede presentarse en forma aguda o crónica. En esta última no es habitual establecer el diagnóstico, debido a que las alteraciones a nivel pulmonar son sutiles y solo son detectables con pruebas que muestran cambios en la pared o en la luz de las pequeñas vías aéreas.

Las personas fumadoras, las que laboran en lugares contaminados, o bien expuestos a la contaminación atmosférica, pueden presentar este tipo de obstrucción de las pequeñas vías aéreas, que es posible diagnosticar con pruebas dependientes del volumen y de la frecuencia.

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

El volumen de cierre, prueba que indica que en determinado volumen pulmonar, se cierran las pequeñas vías aéreas, debido a la retracción elástica del pulmón por patología de la pared del bronquiolo, es indicativa de lesión.

Otra prueba que se utiliza para diagnosticar obstrucción en vías aéreas pequeñas, es la medición de la porción inferior de la capacidad vital, denominada tasa máxima de flujo medio-respiratorio (MMFR), que cuando es inferior a la normal, habla de obstrucción de pequeñas vías aéreas. Esta tasa máxima de flujo medio-respiratorio depende de las cualidades de los bronquiolos y de la presión elástica pulmonar.

El estudio del flujo respiratorio máximo con gases menos densos que el aire, como por ejemplo He, es de utilidad para valorar las condiciones de las vías aéreas pequeñas.

En la siguiente figura, que en A es de un individuo normal, utilizando aire y HeO₂, la tasa máxima de flujo respiratorio aumenta un 50% cuando respira HeO₂, en cambio en la figura B, que es de un obstruido de vías pequeñas, la tasa máxima de flujo respiratorio es de menor con HeO₂ pero igual con aire.

Estos dos flujos aire y HeO₂ (volumen de isoflujo) son iguales en el individuo con patología de bronquiolo.

Esta prueba de volumen de isoflujo, cuando está alterada refleja enfermedad de las pequeñas vías aéreas.

E.P.O.C

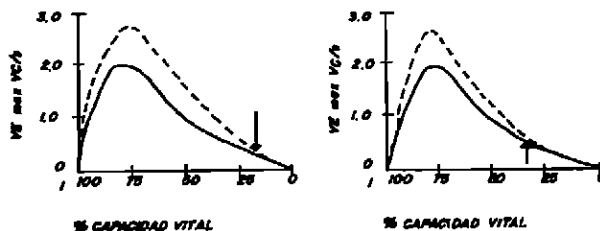


Fig. 2

BRONQUITIS CRÓNICA

La bronquitis crónica tal como la definió Fletcher en 1962, es un padecimiento que cursa con hipersecreción de moco, que produce tos y expectoración durante tres meses al año, por lo menos a lo largo de dos años consecutivos.

No encierra graves dificultades para su diagnóstico.

La historia de fumar, o de tener relación con contaminantes, junto con el dato de tos, expectoración consistente y disnea relacionada a diferentes tipos de esfuerzo hacen el diagnóstico de bronquitis crónica.

Desde un punto de vista práctico es de utilidad dividirla en:

- a) Bronquitis crónica simple, en la que la expectoración no es purulenta.
- b) Bronquitis crónica con expectoración purulenta.
- c) Bronquitis crónica, con obstrucción al flujo de aire y trastornos de intercambio gaseoso.

En la bronquitis crónica simple y la bronquitis crónica con expectoración purulenta, si no hay obstrucción al flujo aéreo que se traduzca con el síntoma disnea, el pronóstico puede ser favorable, pues cuando la obstrucción se produce por exceso de moco o porque estén involucrados los bronquiolos y haya disnea, el grado de reversibilidad es de poca cuantía.

Desde el punto de vista radiográfico, el paciente puede tener la placa de tórax normal, o bien encontrarse imágenes que hagan sospechar el cuadro patológico. En ocasiones se observan imágenes compatibles con enfisema pulmonar.

La broncografía, que es un estudio que se lleva a cabo esporádicamente en ese tipo de patología se observan zonas amputadas por la presencia de moco o zonas en que el medio de contraste no llena plenamente la luz bronquial. Además son características pequeñas protuberancias en las paredes bronquiales.

Las pruebas de función respiratoria son de gran utilidad en estos pacientes, ya que hablan del grado de obstrucción al flujo aéreo.

En el caso siguiente, se observa aumento del volumen residual, VMF-VF50-VF25 y conductancia disminuidas por obstrucción y la distensibilidad pulmonar dinámica, la distensibilidad pulmonar estática disminuidas pero la distensibilidad pulmonar específica y la retracción elástica normales, datos que revelan obstrucción de vías aéreas pequeñas.

MECANICA VENTILATORIA

Resultados	Obtenidos	%	%
Capacidad pulmonar total (ml)	5420	118	116
Capacidad vital (ml)	2900	110	112
Volumen residual (ml)	2649	136	126
VMF (l/seg)	4.0	64	61
VF50 (l/seg)	2.5	53	59
VF25 (ml/seg)	0.80	48	66
Conductancia esp (cm H ₂ O seg) ⁻¹	0.088	36	43
DPd (l/cmH ₂ O)	2.230	55	55
Dpe. (l/cmH ₂ O)	0.21	50	65
Dp. específica	0.066	110	115
P. retracción clásica (cmH ₂ O)	12.33	100	98

En las siguientes pruebas de función respiratoria, pueden observar el importante aumento del volumen residual, la gran disminución de los flujos y la retracción elástica, en un paciente con bronquitis crónica y enfisema pulmonar.

En estadios tempranos de bronquitis crónica el intercambio gaseoso puede dar datos normales, pero en

MECANICA VENTILATORIA

Resultados	Obtenidos	%	%
GPT (ml)	7553	105	105
CV (ml)	2000	50	54
VR (ml)	5653	172	168
VMF (l/seg)	3.3	46	46
VF50 (l/seg)	0.70	14	16
VF25 (l/seg)	0.30	13	17
CE (cmH ₂ O seg)-1	0.025	10	20
DPd (l/cmH ₂ O)	0.167	40	102
DPe (l/cmH ₂ O)	0.200	48	71
DP específica	0.042	70	206
PRE (cmH ₂ O) "90"	6.0	49	41
V. Cierre (% CV)			

* Cifras obtenidas después de salbutanol inhalado.

cuanto el trastorno se agudiza, se presenta desequilibrio entre ventilación y perfusión provocando cambios en el intercambio gaseoso, en éstas etapas los pacientes presentan diferentes grados de hipoxemia o de hipercapnia.

ENFISEMA PULMONAR

Como se definió al principio, el enfisema pulmonar es un término estructural o anatómico, pues se refiere al crecimiento de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, con destrucción de la pared alveolar.

Se han descrito varios tipos de enfisema, aquellos que no producen obstrucción, como son el senil, para-septal, panacinar, etc., y los que son obstructivos como el centroacinar, el enfisema lobar de la infancia, etc.

Desde el punto de vista clínico, el principal dato que presentan las personas con enfisema obstructivo, es la disnea en diferentes grados y prácticamente cursan sin tos ni expectoración. Estos pacientes desde el punto de vista anatomopatológico muestran enfisema pulmonar de tipo panacinar y en algunos de ellos se demuestra la deficiencia A-1 antitripsina.

Es conveniente aclarar y precisar que estos tipos de enfisema pulmonar se presentan, como se ha demostrado en estudios histológicos, entremezclados, bronquitis crónica más centroacinar, bronquitis crónica más panacinar, etc., y dependiendo de en donde se localicen las lesiones, predominarán los síntomas de tos, expectoración o disnea.

Radiográficamente se han descrito en el enfisema pulmonar, imágenes convencionales: diafragma bajo y plano, aumento del espacio retroesternal, corazón vertical y estrecho, vasos del hilio normales o crecidos, vasos pulmonares pequeños y escasos.

Desde el punto de vista funcional, el volumen residual está aumentado, los flujos muy disminuidos, no mejorando con la aplicación de broncodilatador.

Algunos pacientes, mantienen una ventilación útil y con apoyo de mayor trabajo respiratorio, sostienen

niveles normales o hasta bajos de Pa CO₂, siendo los llamados disneicos sonrosados (pink puffers= PP), en cambio los enfisematosos que tienen además bronquitis crónica, presentan hipoxemia e hipercapnia y se les llama congestivos azulados (blue bloaters= BB).

MECANICA VENTILATORIA

Resultados	Obtenidos	%	%
Capacidad pulmonar total (ml)	8938	118	110
Capacidad vital (ml)	3400	67	71
Volumen residual (ml)	5538	218	187
VMF (l/seg)	3.4	34	40
VF50 (l/seg)	0.75	11	11
VF25 (ml/seg)	0.5	13	10
Conductancia esp. (cm H ₂ O seg) -1	0.028	12	19
	Reposo		
Difusión de CO (ml/min/1 vent.)			
	Ejercicio		

La respuesta al ejercicio del que padece enfisema pulmonar, es limitada, debido seguramente a disminución de la superficie alveolo-capilar, en cambio el que padece bronquitis crónica más enfisema, la limitación al ejercicio es probablemente debido a deficiencias en el control ventilatorio.

ASMA BRONQUIAL

Asma significa jadeo, es decir dificultad para respirar.

En 1698 Sir John Floyer decía, "La curación del asma es considerada por todos los médicos que han intentado erradicar esa enfermedad crónica, como muy difícil y a menudo imposible de lograr, deduzco de ello que o bien no comprenden cabalmente la naturaleza del padecimiento, o no han hallado medicinas que puedan curarlo". Este padecimiento de difícil manejo, se diagnostica con facilidad, por el cuadro clínico aparatoso, en ocasiones angustioso de los síntomas que provoca, disnea muy importante, empleo de los músculos accesorios de la respiración, sibilancias audibles a distancia o por la auscultación, debidas al broncoespasmo. El asma bronquial ha sido dividido en extrínseca e intrínseca, cada una de ellas con características peculiares.

Asma alérgica extrínseca

Historia general por lo general positiva a otras alergias. Historia de eczema en la niñez.

Ataques relacionados con antígenos específicos. Respuesta favorable a la hiposensibilización.

Prueba de piel por lo general positiva. Asma alérgica intrínseca.

Historia familiar por lo general negativa. Sin historia de eczema durante la niñez.

Ataques relacionados con el ejercicio u otros estímulos no antigénicos. No ige-asociado.

Durante la crisis de asma bronquial, la placa radiográfica de tórax muestra hiperinsuflación, diafragmas abatidos, espacios intercostales horizontalizados, pulmonares prominentes, etc. datos que hablan de la retención de aire debido al broncoespasmo.

Funcionalmente, hay aumento de las resistencias de las vías aéreas, disminución de la conductancia, aumento del volumen residual, todo esto reversible a broncodilatador.

MECANICA VENTILATORIA

Resultados	%	%	%*
CPT (ml)	5067	100	100
CV (ml)	3200	80	90
VR (ml)	1867	176	139
VMF (l/seg)	5.45	75	93
VF50 (l/seg)	2.4	50	69
VF25 (l/seg)	1.0	—	—
CE (cmH ₂ O seg)-1	0.094	56	118

En cuanto a los gases en sangre, los enfermos con asma bronquial cursan con hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria, si el FEVI es bajo se presenta hipoxemia, pero si es normal, tiene el paciente PaO₂ dentro de límites normales.

El paciente asmático por lo general tiene diferentes grados de problemas inmunológicos, ya sea por una respuesta exagerada o por una deficiencia en su inmunoregulación. Para saber que grado de importancia tiene este aspecto se utilizan pruebas que pueden ser desde muy simples hasta muy sofisticadas:

Las pruebas de reto son usadas muy llimitadamente en nuestro medio pero nos demuestran claramente cuando un antígeno específico es capaz de producir el cuadro agudo. Las Ig séricas pueden estar alteradas. Por lo general encontramos IgE elevada y ocasionalmente IgG elevada, nunca se encontrará utilización de complemento.

Actualmente es posible la determinación cuantitativa de Ig específicas contra los agresores sospechosos. La disminución de títulos de anticuerpos puede ser útil para la valoración de tratamiento en especial en el paciente marcadamente inmunológico.

No consideramos adecuado el uso de pruebas dérmicas en el diagnóstico de asma ya que está sobradamente probado que el aparato respiratorio es un órgano inmune con respuesta diferente a la piel.

En este caso el volumen residual se encontraba aumentado con disminución de flujos, que mejoraron al aplicar el broncodilatador.

No hay que dejar de mencionar lo que se ha llamado estado asmático, que significa que la crisis de asma no responde al tratamiento habitual.

El estado asmático se ha relacionado más con la hipersecreción de moco que con el broncoespasmo, en base a estudios necrópsicos, pues se ha encontrado abundante secreción bronquial en pacientes que fallecen en este estado.

Los flujos respiratorios en el estado asmático se encuentran muy disminuidos y hay aumento importante del volumen residual, por lo que para obtener un volumen circulante suficiente es necesario grandes cambios de la presión trans-pulmonar.

La prueba terapéutica con broncodilatador en que una crisis de asma no cede, es dato clínico importante que nos dice que el paciente puede desarrollar "estado asmático".

Por último desde el punto de vista clínico, hay que tener en mente, para su diagnóstico oportuno, las alteraciones en otros órganos, como corazón, diafragma, estómago, hígado, riñón, sistema nervioso central, piel, etc. que provocan las enfermedades obstructivas crónicas.

En resumen: en la práctica general las enfermedades obstructivas crónicas pueden diagnosticarse con pruebas relativamente sencillas y no invasivas. El diagnóstico se basa en la clínica y se apoya y se confirma con PFR y la radiología nos es útil para descartar otras patologías.

REFERENCIAS

- Burrows B, Niden AH, Fletcher GM, Jones NL: Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago. *Am Rev Resp Dis*, 90: 14, 1964.
- McLean KH: The pathogenesis of pulmonary emphisema. *Am J Med* 25: 62, 1958.
- Johansson WG, Pierce AK: Lung structure and function whit agein normal rats whit papain emphisema. *J Clin Invest*, 52: 2921, 1973.
- Cohen AB: Interrelationships between the human alveolar macrophage and alpha 1 antitrypsin. *J Clin Invest*, 52: 2793, 1973.
- Kueppers F, Black LF: Alpha 1 antitrypsin and its deficiency. *Am Rev Dis*, 110: 176, 1974.
- Simposio: XVI. Bronquitis crónica y enfisema pulmonar. Progresos en patobiología. *Neumol Cir Torax Mex* vol 39 (1) 1978.
- John Crofton, Andrew Douglas: Enfermedades respiratorias, 1a Ed, Barcelona: Editorial Marín, 1971. Cap 18, pág 276-309.
- Lynne Reid: Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. En: Alfred P Fishman: Tratado de Neumología. Ed en español 1983. Libros McGraw Hill de México. Cap 40, pág 479.
- William M. Thurlbeck: Chronic airflow obstruction in lung disease: Vol V in the series Major Problems in Pathology. W Saunders Company. 1976.

A LOS AUTORES

NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DEL TÓRAX tendrá mucho gusto en publicar los trabajos científicos relacionados con la especialidad, o de interés general, de todos los médicos que lo soliciten, siempre y cuando sean originales, de publicación exclusiva y que tengan suficiente interés, valor y actualidad científicos.

Con el objeto de facilitar y acelerar la publicación de los trabajos nos permitimos hacer las siguientes sugerencias:

- a) Preferentemente la extensión máxima será de 20 cuartillas (hojas tamaño carta), escritas a máquina, a doble espacio y por un lado, en tinta negra y márgenes en ambos lados de las hojas.
- b) Se suplica enviar precisamente el original en papel grueso y no copias en papel delgado.
- c) Indicar al pie de la primera página el nombre de la institución en que se desarrolló el trabajo, el principal cargo o posición del autor o autores (docente, hospitalario, etcétera). Adjuntar la dirección y números telefónicos del autor principal.
- d) Es conveniente que el trabajo incluya los siguientes capítulos: Introducción o Antecedentes, Material y Métodos, Resultados, Comentarios, Resumen y Referencias Bibliográficas.
- e) Conviene que las ilustraciones sean de buena calidad y muy claras, de tamaño postal (9 × 12 cm). Los esquemas serán lo suficientemente grandes (tamaño carta) con sus leyendas en tipo grande. Todas las ilustraciones traerán su correspondiente pie explicativo y se indicará claramente el lugar preciso en que se desea sean intercaladas.
- f) Incluir un resumen del trabajo, de 15 a 20 líneas aproximadamente, que describa todos los puntos importantes del artículo. Proporcionará una dieta completa de los resultados y conclusiones. Si es posible, se adjuntará una traducción del resumen al inglés.
- g) Las referencias bibliográficas se numerarán según el orden en que se mencionan en el texto y se apegarán a las normas internacionales:

En cada cita primero se registrará el apellido del autor (coma), seguido de inicial del nombre. No escribir nombres completos. En el caso de varios autores se incluirán los nombres de todos ellos, evitando las fórmulas de "y cols." o "et al". En primer término aparecerá el apellido e inicial del nombre del autor principal y a continuación (separados por punto y coma) las de los otros autores en orden según el grado de participación en el trabajo. En caso de más de un apellido, se anotará primero el apellido paterno, después sólo la inicial del otro u otros apellidos, después viene coma, y finalmente, las iniciales del nombre o nombres. Ej.: En el caso de un trabajo escrito por los doctores: Jaime Fernández Ruiz,

Ernesto García Castellanos y Agustín Pérez Herrera, la parte correspondiente de la referencia se anotará así:

Fernández R., J.; García C., E. y Pérez H., A.: No se escribirá todo el apellido con mayúsculas.

A continuación se anotará el nombre o título del artículo citado. Se puede usar mayúscula inicial en cada una de las palabras que forman el título, excepto en los artículos y preposiciones. Ej.: El Uso de Anabólicos en el Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar. No usar comillas.

Después se anotará el nombre de la revista o publicación, usando la abreviatura adoptada por la publicación mencionada. Ej.: *Neumol. Cir. Tórax*. Este nombre irá subrayado, para indicar que la impresión será en tipo cursivo. A continuación se anotará el país de procedencia de la revista (entre paréntesis), cuando no aparecen en el nombre mismo. Ej.: *Neumol. Cir. Tórax (México)*.

Luego viene el número correspondiente al *Volumen*, o en su defecto, al *Número*, subrayado y seguido de dos puntos. Omitir las palabras: *Volumen*, *Vol.*, *Número*, *No.*, *Tomo*, etc. Después se anota el número de la página en que comienza el artículo, después guión y en seguida el número de la página en que termina el artículo. No es necesario anotar el mes. Algunos autores acostumbran citar la fecha completa en caso de publicaciones semanales o quincenales. Sigue el año de publicación. No usar números romanos. Todos los elementos que integran la referencia irán anotados a continuación uno del otro, sin punto y aparte.

Ejemplo completo:

Fernández, R., J.; García C., E. y Pérez H., A.: El Uso de Anabólicos en el Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar. *Neumol. Cir. Tórax (México)* 25: 190-199, 1964.

Cuando se trate de referencias a libros, se anotará de los autores en la misma forma que para revistas. Después viene el título del libro con mayúsculas iniciales y *subrayado*. A continuación se anota la edición del libro (1a., 2a., etc.). Después se consigna el lugar de la edición; nombre de la empresa editorial; año; volumen y página. Ejemplo completo:

Pérez S., C. y Sánchez P., J.: *Tratado de Enfermedades Cardiovasculares*. 2a. Ed., México, D. F., Editora Latina, 1962, vol. 1, pág. 486.

Cuando se haga referencia a un libro en que cada capítulo vaya firmado por su autor, deberá figurar en primer término el nombre de éste y no el de los autores generales del libro; el nombre de los últimos aparecerá como identificación. Ej.:

Lloir, J. F.: *Hypertension*. En: D. E. Green y W. E. Knos: *Research in Medical Science* 1a. Ed. New York, The Macmillan Co., 1950, pág. 407.

h) No se espere la devolución de originales aunque no se publiquen.

Berotec* aerosol

- triple protección
contra el
broncoespasmo
- intenso efecto
broncodilatador
- facilita el transporte
mucociliar

Fórmula:

Berotec® aerosol dosificador: Cada 100 g contienen: Bromhidrato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-[[1-(4-hidroxi-bencil)-etil]-amino]-etanol (bromhidrato de fenoterol), 0.4 g.
Indicaciones: Bronquitis aguda y crónica. Bronquitis asmática. Bronquitis enfisematosa. Asma bronquial, y en general en todos los procesos broncopulmonares con componente espástico.
Contraindicaciones: Tirotoxicosis, Estenosis subaórtica, Arritmias cardíacas con Taquicardia persistente, Infarto del miocardio reciente. El empleo de este medicamento durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico.
Reacciones secundarias: En caso de sobredosificación o de hipersensibilidad a los simpaticomiméticos, se pueden presentar fugazmente y en forma reversible: palpitaciones, nerviosismo, cefalea, temblor y vértigo. Por lo general estos efectos se evitan reduciendo la dosis o aumentando los intervalos entre la administración del preparado.
Posología: Berotec® aerosol dosificador: Como Terapia de sostén 1 ó 2 nebulizaciones c/B hrs. En las crisis de broncoespasmo; 1-2 nebulizaciones en el momento.
Presentación: Berotec® aerosol dosificador: Envase dosificador con adaptador bucal con 15 g. de suspensión = 300 dosis aisladas.
Precauciones: No se queme o perforo el envase, ni se exponga al calor. No se aplique cerca de los ojos. No se deje al alcance de los niños.

*Marcas registradas

Reg. No. 82068, S.S.A. I. Méd. JHE-3281/J
Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos

Bibliografía:

- 1 - C. Benjamín, Med. Proc. 18:35-40, 1972.
- 2 - Fugner; Experientia 29 708-710, 1973.
- 3 - J. Irovani; Int. J. Clin. Pharmacol: 4, 1972.
- 4 - Minette A; Int. Clin. Pharmacol, Ther Toxicol; Suppl. 4: 120, 1972.
- 5 - Riedel-Dibbern, E.; Int. Clin. Pharmacol., Suppl. 4:128-133, 1972.
- 6 - Schultze - Werninghams G. et al; Therapie Woche 25: 5727, 1975



**Boehringer
Ingelheim.**

NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX (NEUMOL CIR TORAX, MEX)

Organo oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, anteriormente Revista Mexicana de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio. Fundada en 1939

Dr. Emilio García Procel
EDITOR

Dr. Gerardo Rico Méndez
EDITOR ASOCIADO

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Fernando Cano Valle

Dr. Angel Gardida Chavarria

Dr. Ma. Luisa Díaz Gómez

Dr. Javier Castillo Nava

PUBLICACION TRIMESTRAL

Dirección: Oaxaca 23, México, D. F. Z.P. 7, Tel.: 514-91-27

SUSCRIPCIONES

En México: \$ 500.00

En el extranjero: 40.00 dólares

SOCIEDAD MEXICANA DE NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

MESA DIRECTIVA 1983-1984

Dr. Ma. Elisa Celis Barragán
PRESIDENTE

Dr. Rubén Argüero Sánchez
VICEPRESIDENTE

Dr. Carlos Núñez
SECRETARIO

Dr. Andrés Cruz Chávez
TESORERO

Dr. Eulo Lupi Herrera
VOCAL

Dr. Carlos Alonso Jiménez
VOCAL

Dr. Joaquín Loredó Hill
VOCAL

Dr. Hugo Sarmiento Díaz
VOCAL

Berotec* aerosol



Berotec*

Suspensión
en aerosol 15 g
Frasco
con dispositivo
dosificador

Via de administración
Oral por inhalaciones
mediante dispositivo
especial

Agítese antes de usarse

**Boehringer
Ingelheim***

MAS AIRE

para sus pacientes

Berosolvon*

¡un paso adelante en la terapia expectorante!



- acción mucorreguladora y mucolítica
- acción broncodilatadora selectiva
- acción estimulante del movimiento ciliar
- acción antialérgica



FORMULAS BEROSOLVON* Comprimidos: cada comprimido contiene Bromhexina de hidrato clorhidrato de 1,0 g, efedrina (1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etil)amino) 2,5 mg, Clorfeniramina maleato 2 mg, Escopolamina 0,5 mg. Solución: cada 100 ml contiene Bromhexina de hidrato clorhidrato de 1,0 g, efedrina (1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etil)amino) 2,5 mg, Clorfeniramina maleato 2 mg, Escopolamina 0,5 mg. **BEROSOLVON*** Solución: cada 100 ml contiene Bromhexina de hidrato clorhidrato de 1,0 g, efedrina (1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etil)amino) 2,5 mg, Clorfeniramina maleato 2 mg, Escopolamina 0,5 mg. **BEROSOLVON*** Comprimidos: cada comprimido contiene Bromhexina de hidrato clorhidrato de 1,0 g, efedrina (1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etil)amino) 2,5 mg, Clorfeniramina maleato 2 mg, Escopolamina 0,5 mg.

Indica acción sobre la mucosa y el sistema bronquial, y en general en todos los aspectos fisiológicos que componen la respiración. **CONTRAINDICACIONES:** Estenosis aórtica, hipertensión, arritmias de elevada frecuencia. **PRECAUCIONES:** Evitar el uso prolongado. Evitar la ingestión de alcohol, cafeína y derivados orgánicos, así como que se realice fumar con especial cuidado. **EFECTOS SECUNDARIOS:** Puede ocasionarse en raras ocasiones los efectos secundarios. **REACCIONES ADVERSAS:** Pueden producirse algunas molestias de los ojos, mareos, náuseas o palpitaciones. **EFECTOS:** Tos, estornudos, secreción, en caso de presentarse estos, conviene reducir la dosis.

Tipos de presentación: Berosolvon* 1 y 2 comprimidos cada 12 horas. Berosolvon* 1 comprimido cada 12 horas. Berosolvon* Solución: Adultos 1 a 2 cucharillas cada 4 horas. Escopolina 1 cucharilla cada 4 horas. Pre-escopolina 1/2 cucharilla cada 12 horas. Una cucharilla de 4 mililitros. Berosolvon* Solución: Niños 2 a 5 años: 1 cucharilla cada 4 horas. Berosolvon* Solución: Niños 6 a 12 años: 1 cucharilla cada 4 horas. Berosolvon* Solución: Niños 13 años y mayores: 2 cucharillas cada 4 horas. Berosolvon* Solución: Niños 13 años y mayores: 2 cucharillas cada 4 horas. Berosolvon* Solución: Niños 13 años y mayores: 2 cucharillas cada 4 horas.

Boehringer Ingelheim.

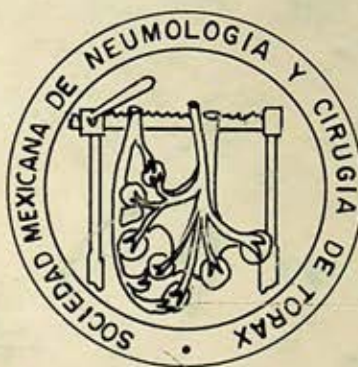


Vol. 45
Abr.-May.-Jun
Número 2
1984



00044

NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX



Organo oficial de la
Sociedad Mexicana
de Neumología y
Cirugía de Tórax



Berosolvon*

¡un paso adelante en la terapia expectorante!



- acción muco-reguladora y mucolítica
- acción broncodilatadora selectiva
- acción estimulante del movimiento ciliar
- acción antialérgica



FORMULAS BEROSOLVON® Comprimidos. Cada comprimido contiene: Bromhidrato de hidrocortisona (Bromhidrato de 1-(3,5-dibromofenilo)-2-(1-hidroxiciclohexil)-etanol) 2,5 mg. Clorhidrato de N-(4-ciclohexil-N-metil-2-piperidino)-3,5-dibromobencilo amina 8 mg. Excipiente s.p.a. 1 comprimido.

BEROSOLVON® Solución. Cada 100 ml. contiene: Bromhidrato de hidrocortisona (Bromhidrato de 1-(3,5-dibromofenilo)-2-(1-hidroxiciclohexil)-etanol) 25 mg. Clorhidrato de N-(4-ciclohexil-N-metil-2-piperidino)-3,5-dibromobencilo amina 100 mg. Excipiente s.p.a. 100 ml.

Cada 3 ml. de Solución contienen: 2,5 mg. de hidrocortisona y 10 mg. de Bromhidrato de hidrocortisona y Bromhidrato de hidrocortisona.

INDICACIONES. Bronquitis aguda y crónica.

Bronquitis aguda y crónica. Bronquitis asthmática. Asma bronquial, y en general en todos los procesos broncopulmonares que ocasionan el problema.

CONTRAINDICACIONES. Estomatitis aftosa, tuberculosis, anemia de elevada frecuencia.

PRECAUCIONES. En pacientes con infarto ventricular reciente y/o graves alteraciones cardíacas y vasculares orgánicas, se precisa con el médico curante del paciente, especialmente en el caso de niños, las dosis recomendadas.

REACCIONES SECUNDARIAS. Pueden presentarse ligeros temblores de los dedos, sensación de hipovolemia y palpaciones. También fatiga, insomnio y sudoración, en caso de presentarse estas, conviene reducir la dosis.

Usos. Véase en el prospecto.

Adultos: 1 a 2 comprimidos o 3 ml. de Solución 3 veces al día. Precaución: 100 comprimidos o 100 ml. de Solución.

PRECAUCIONES. BEROSOLVON® Comprimidos. Cada 30 días tomar una BEROSOLVON® Solución. Precaución: 100 ml. de Solución.

Su venta requiere receta médica. No se vende en forma de autoadministración.

Boehringer Ingelheim, S.A. Reg. No. 1112991, 1112992, U.S.A. REG. N.º 432-032-2

Boehringer
Ingelheim.



Berotec* aerosol



Berotec*

Suspensión
en aerosol 15 g
Frasco
con dispositivo
dosificador

Via de administración
Oral por inhalaciones
mediante dispositivo
especial

Agítese antes de usarse

**Boehringer
Ingelheim***

MAS AIRE

para sus pacientes

C O N T E N I D O

Editorial. <i>Dra. Ma. Elisa Celis Barragán</i>	49
Patogenia del asma bronquial. <i>Dr. Alvaro Pedroza</i>	51
Estudio doble a ciegas cruzado con Berotec* solución al 0.5% en pacientes asmáticos y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. <i>Dr. Attilio D. Renzetti</i>	59
Estudio doble a ciegas con Berotec* solución al 0.5% en pacientes asmáticos. <i>Dr. Gary N. Gross</i>	63
Efectos de dosis progresivas con Berotec* aerosol en asma bronquial. <i>Dr. Ronald B. George</i>	67

Bases terapéuticas y farmacodinamia de los broncodilatadores y corticosteroides. <i>Dr. Carlos Núñez Pérez-Redondo</i>	73
Diagnóstico de obstrucción bronquial de vías aéreas menores. <i>Dres. Eulo Lupi-Herrera, Mario Seoane y Julio Sandoval</i>	79
Estudio comparativo Fenoterol vs Salbutamol en pacientes con enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica. <i>Dres. Jaime Sánchez Martínez y Hellmut Montfort Happel</i>	87
Diagnóstico de las enfermedades obstructivas bronquiales crónicas. <i>Dr. Jaime Villalba Caloca</i>	93