

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

ASMA Y EMBARAZO

**“ANALISIS DE 13 CASOS REGISTRADOS EN EL
DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA DEL HOSPITAL
SAN JUAN DE DIOS, DEL 1ro. DE ENERO DE 1976
AL 31 DE DICIEMBRE DE 1980”**

JOSE RAFAEL CAMPOS POLANCO

GUATEMALA. JUNIO DE 1981

INDICE

INTRODUCCION

OBJETIVOS

ASMA Y EMBARAZO

- A) Asma Bronquial
- B) Clasificación y Etiología del Asma Bronquial
- C) Cuadro Clínico
- D) Fisiopatología
- E) Morfología

FISIOLOGIA RESPIRATORIA GESTACIONAL

- A) Cambios Anatómicos
- B) Ventilación Pulmonar

FUNCION PULMONAR EN EL ASMA BRONQUIAL DURANTE Y DES-
PUES DEL EMBARAZO

EFFECTO DEL EMBARAZO EN EL CURSO DEL ASMA BRONQUIAL

EL EFFECTO DEL ASMA BRONQUIAL EN EL EMBARAZO, EL FETO
Y EL NEONATO.

CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

VIII. CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRO

IX. PRINCIPALES MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL
BRONQUIAL

A) Brocodilatadores

a) Xantinas

b) Simpaticomiméticos

1) Adrenalina

2) Efedrina

3) Isoproterenol

4) Orciprenalina

5) Salbutamol

6) Fenoterol

B) Cromoglicato Disódico

C) Esteroides

X. MATERIAL Y METODOS

XI. RESULTADOS

XII. DISCUSION.

XIII. PROTOCOLO PARA EL MANEJO DE LA PACIENTE ASMATIC
EMBARAZADA.

- XIV. CONCLUSIONES
- XV. RECOMENDACIONES
- BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El asma bronquial es una enfermedad respiratoria frecuente en Guatemala que afecta a individuos de cualquier edad.

La intensidad de la enfermedad es variable, en su forma aguda produce dificultad respiratoria severa y aún insuficiencia respiratoria.

La mujer en edad reproductiva puede presentar la enfermedad, que en muchas oportunidades se agrava con el embarazo. En la condición de la mujer embarazada, el tratamiento de la enfermedad en este grupo es más problemático, debido a la acción de ciertos medicamentos sobre el feto, la limitación de desplazamiento diafragmático y las posibilidades de aborto o parto prematuro inducido por una crisis de asma.

Con el presente trabajo se da a conocer, los conceptos actuales sobre esta afección relacionada con el embarazo, analizando el efecto del asma bronquial en el curso del mismo y viceversa; así como su repercusión sobre el feto y el neonato tanto por la edad gestacional en sí como por los distintos tipos de drogas utilizadas para su tratamiento.

Al mismo tiempo se da a conocer la frecuencia de pacientes embarazadas que padecen de asma bronquial y que requirieron los servicios del Hospital San Juan De Dios, en el período de tiempo comprendido del 1er. de Enero de 1976 al 31 de Diciembre de 1980.

Al final del presente trabajo se propone un protocolo para el manejo de la paciente asmática embarazada, tomando cuenta los recursos existentes en el hospital.

OBJETIVOS

Conocer la frecuencia de asma bronquial en las pacientes embarazadas, que acudieron al departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital San Juan de Dios, del 1ro. de Enero de 1976 al 31 de Diciembre de 1980.

Presentar un enfoque sobre: definición, fisiología, patogenia, clasificación, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento.

Conocer los cambios fisiológicos y anatómicos normales del tracto respiratorio de la mujer embarazada.

Actualizar los conceptos sobre asma bronquial, relacionados con el embarazo.

Analizar el efecto del asma bronquial, sobre el curso de embarazo o viceversa y sus repercusiones en el feto y el neonato.

Analizar el enfoque diagnóstico y el tratamiento proporcionado a las pacientes embarazadas asmáticas; en el período de tiempo anteriormente mencionado.

Establecer un protocolo de manejo de la paciente embarazada asmática, de acuerdo con los recursos existentes en el Hospital San Juan de Dios.

ASMA BRONQUIAL (Definición)

El asma bronquial puede definirse como una "hiperreactividad bronquial", el mecanismo exacto aún no ha sido precisamente definido, que resultan en varios grados de broncoconstricción reversible de las vías aéreas pequeñas y grandes del pulmón, caracterizada clínicamente por la disnea inspiratoria y espiratoria "difusa". (3).

El asma puede dividirse en extrínseca e intrínseca. A su vez, la primera se subdivide en extrínseca atópica (Tipo I, mediada por IgE), y extrínseca no atópica (Tipo III, inmunocomplejo). Además del asma extrínseca mediada por IgE, parece agregarse otro tipo, mediado por IgE.

La reacción tipo I es la reacción inmunológica básica responsable en las enfermedades alérgicas comunes. En los pulmones ésta comienza a los minutos de haberse producido la unión de los alérgenos inhalados o circulantes con los mastocitos ubicados en la mucosa bronquial o con los leucocitos circulatorios cuyas superficies hayan sido sensibilizadas a estos alérgenos por anticuerpos específicos del tipo de la IgE. Esta unión libera histamina de los gránulos de las células sensibilizadas, con producción de edema y vasodilatación. También son liberados otros materiales vasoactivos, tales como SRA (sustancia de liberación lenta de la anafilaxis), y probablemente también quinina, que causan aumento de actividad de glándulas mucosas y broncoconstricción prolongada. Existe eosinofilia, no hay destrucción tisular y no es necesaria la presencia de complemento.

Los inmunocomplejos, por otra parte, son agregados moleculares grandes formados por la unión del antígeno con el anticuerpo y a veces con el complemento. Son formados constantemente en el sistema circulatorio en los casos en que el antígeno persiste en ese sector. -

Con respecto al asma intrínseca los pacientes tienden a comenzar sus accesos en la edad adulta, en lugar del comienzo temprano de los atópicos. El asma intrínseca denota la enfermedad en la cual los ataques no guardan relación patente con alérgenos exógenos. En estos sujetos, muy diversos estímulos parecen desencadenar los ataques e incluyen infecciones respiratorias comparativamente triviales, ejercicio, enfriamiento y en particular, tensión emocional. En algunos pacientes el asma parece ser una enfermedad psicósomática.

Recientemente, Szentivanyi (26) ha formulado una teoría que puede ayudar a explicar la aparición de asma en atópicos como en no atópicos, así como su ocurrencia en ausencia de reacciones inmunológicas demostrables. Esta teoría, llamada también beta adrenérgica, considera el asma como un tipo especial de hiperreactividad bronquial, donde la interacción antígeno-anticuerpo es sólo uno entre un amplio espectro de estímulos.

El árbol bronquial es influenciado por las catecolaminas que actúan sobre los receptores alfa (broncoconstricción), los beta (dilatación). Normalmente existe un equilibrio entre ambos. La teoría postula que los asmáticos tendrían una deficiencia adquirida o hereditaria de adenilciclase, y que como resultado existe una hiperreactividad exagerada de los receptores alfa con broncoconstricción resultante.

De acuerdo con la teoría del inbalance beta-adrenérgico la hiperreactividad bronquial se debe a un bloqueo parcial del sistema beta-2-adrenérgico, con un concomitante exceso relativo en los sistemas alfa-adrenérgicos y colinérgico. Al nivel molecular esto se traduce en una tendencia a la baja en la síntesis o la preservación de AMP cíclico, con un simultáneo aumento en GMP cíclico intracelular. Estos nucleótidos son sintetizados a partir de ATP y GTP por sus respectivas ciclasas (adenil ciclase y guanil-ciclase) y son degradados ambos por la fosfodiesterasa. (9) (ver fig. No. 1)

Las inmunoglobulinas homocitotrópicas en el humano, la IgE y en menor escala la IgG de la subclase 4, tienen acceso

lulas cebadas, células cuyo origen pudiera ser común. Las células cebadas derivan de los mastoblastos que son sorprendentemente abundantes en el timo. Los basófilos por su parte, derivan de los hemocitoblastos de la médula ósea. Interesantemente los basófilos carecen de receptores colinérgicos y alfa-adrenérgicos, los cuales son muy prominentes en las células cebadas. Más que estas diferencias, sin embargo, impresionan la semejanza de ambas células; su profusión de receptores para las reacciones, sus receptores beta-2-adrenérgicos y desde luego, su capacidad para desencadenar el fenómeno anafiláctico.

Las reagentas encuentran cabida reversible en estos receptores por su porción Fc no alterada. Si la concentración en la membrana es suficiente y la célula se encuentra al alérgeno o polivalente apropiado, se desencadena una cascada de eventos moleculares que se inician con la entrada de iones de calcio a la célula. (9). (ver fig. No. 2).

El siguiente paso molecular, bloqueable con difluorofosfato, consiste en la activación del otro sistema clásico de amplificación de la respuesta inmunológica que es el del complemento. Sigue luego un paso energético bloqueable como 2-deoxiglucosa o con dinitrofenil, y un nuevo paso que requiere calcio, bloqueable con agentes quelantes. Así se llega a la encrucijada de los mediadores intracelulares secundarios, el AMP y GMP cíclicos. La reacción alérgica provoca una caída en la concentración de AMP cíclico y un ascenso de GMP cíclico, que seguidos de la orientación del sistema de microtúbulos (por cierto notoriamente exiguo en el basófilo humano) y de las microfibrillas, culmina con la liberación de una serie de mediadores químicos que incluyen: la histamina, la sustancia de reacción lenta en la anafilaxia (SRS-a), factores quimiotácticos para eosinófilos y otros leucocitos, bradisininas y prostaglandinas, derivados del ácido araquidónico. (9) (ver fig. No. 3).

Algunos de esos mediadores (histamina y factor quimiotáctico de los eosinófilos (ECF-a) se encuentran almacenados, mientras que otros (SRS-a, PAF, RACS) son rápidamente sintetizados en el curso de la misma reacción.

Definitivamente existen células cebadas en la pared bronquial. Se les encuentra intercaladas profundamente entre las células ciliadas y las globosas de la mucosa bronquial, pero interesantemente están adosadas a la membrana basal, es decir sin acceso directo a la luz bronquial, como se antojaría encontrarlas. Sin embargo, en lavados bronquiales de individuos asmáticos, se han encontrado células "basofiloides", que podrían estar presentes en la luz bronquial y al primer encuentro con los alérgenos liberar mediadores que aumentarían la permeabilidad de la mucosa, separando las uniones de las células epiteliales y permitir así el acceso de alérgenos a las células cebadas, situadas más profundamente. Es evidente que si en las secreciones bronquiales hubieran anticuerpos bloqueadores de la Clase IgA o IgG, estos podrían impedir localmente al proceso alérgico, a diferencia de los anticuerpos bloqueadores presentes en el suero, que por estar en la circulación se encuentran estratégicamente mal colocados para esta función.

Basta señalar que si bien toda la zona conductiva y transicional del árbol respiratorio contribuye al aumento en la resistencia al flujo del aire respirado en el asma, el área más crítica y por ende provoca mayores trastornos fisiológicos, los constituyen los bronquios de la 16-17 generación menores de 2 mm. de diámetro que por carecer de soporte cartilagosos en su pared requieren de una presión residual de unos cuantos milímetros de agua para permanecer abiertos al final de la espiración. Si el tono muscular de estos bronquios aumenta, como ocurre en el asma, resulta fisiológicamente imperativo aumentar la presión residual para mantenerlos abiertos al final del ciclo respiratorio y evitar su colapso. (9) (ver fig. No. 4). Esto se logra aumentando la capacidad funcional residual del pulmón y esto a su vez, no lo puede hacer sino a expensas de la capacidad vital, ya que la capacidad funcional total no puede aumentar tan liberalmente, dadas las limitaciones estructurales que le impone la caja torácica. A nivel de intercambio de gases, no todas las áreas pulmonares se ven afectadas de la misma manera. De hecho, la existencia de áreas hiperventiladas y normo o hiperfundidas en el pulmón asmático,

vecinas a las áreas hipoventiladas y normo o hiperperfundidas, contribuye al complejo y dinámico panorama de perturbaciones de la ventilación-perfusión (VQ) en el asma, lo que se traduce en la conocida secuencia de hipocapnia y alcalosis inicial, seguida de hiperpcapnia y acidosis tardía. (9) (ver Fig. No.5).

La evidencia más reciente sugiere, que las prostaglandinas puede ser un mediador químico muy importante en el asma bronquial. La porstaglandina específica $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$) es un constituyente normal del tejido tisular en el hombre y se ha encontrado que produce efectos broncoconstrictores. Se cree que esta relacionado tanto a una sensibilidad bronquial aumentada a la $PGF_2\alpha$ endógena, como el resultado a una reacción previa de Antígeno-Anticuerpo. Capaz de ser producida por un número de alérgenos diferentes o bien a una disminución de su inactivador 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa o bien por ambos factores. (3).

CUADRO CLINICO

En la mayoría de los pacientes, previamente en estado de remisión o con broncoespasmo habitual, el comienzo de un ataque es precedido por tos no productiva, posteriormente sensación de ahogo y opresión torácica. En general el comienzo de la disnea es raramente abrupto. El examen físico muestra en estas circunstancias a un paciente ansioso, disneico, empleando músculos respiratorios auxiliares, con hipersonoridad pulmonar, con sibilancias auscultables en inspiración y espiración, y aún audibles a distancia, y escasa entrada de aire con espiración prolongada, En un ataque severo puede observar se cianosis.

La duración de los accesos es extremadamente variable, desde horas, a días y aún semanas. Cuando el paciente no responde a la medicación habitual y la incapacidad ventilatoria se exagera, se considera que se esta frente al status asthmaticus. El cual puede conducir al agotamiento del paciente, en estas circunstancias el enfermo se encuentra cerca del paro respiratorio.

Es notable observar en esta enfermedad, como se produce un verdadero acostumbramiento de los pacientes a la incapacidad ventilatoria, resultando así muy difícil evaluarlos sin recurrir a pruebas objetivas y reproducibles como la espirometría forzada.

Considero adecuado describir los siguientes términos, ya que los mismos serán mencionados en las diferentes partes de esta tesis.

CAPACIDAD VITAL (VC)

Es el máximo volumen de gas que puede ser expelido de los pulmones por un esfuerzo grande, seguido de una inspiración máxima.

CAPACIDAD INSPIRATORIA (IC)

Es el máximo volumen de gas que puede ser inspirado desde un nivel espiratorio en reposo.

VOLUMEN DE RESERVA EXPIRATORIO (ERV)

Es el máximo volumen de gas que puede ser espirado desde un nivel espiratorio en reposo.

CAPACIDAD FUNCIONAL RESIDUAL (FRC)

Es el volumen de gas que queda en los pulmones en la posición espiratoria en reposo.

VOLUMEN RESIDUAL (RV)

Es el volumen de gas que queda en los pulmones al final de una espiración máxima.

CAPACIDAD FUNCIONAL TOTAL (TFC)

Es la máxima cantidad de gas que pueda estar contenida en los pulmones cuando están expandidos totalmente.

VOLUMEN PERIODICO (PV)

Es el volumen de aire que se mueve adentro o fuera de la nariz y de la boca, con cada inspiración o espiración.

VOLUMEN MINUTO (MV)

Es el volumen de aire que se mueve adentro o afuera de la nariz y de la boca por minuto (es decir volumen periódico por la frecuencia respiratoria por minuto).

CAPACIDAD DE RESPIRACION MAXIMA (RMC)

Es el volumen máximo de gas que puede ser respirado por minuto por un esfuerzo voluntario.

FISIOPATOLOGIA DEL ASMA

La hipoxemia arterial, ocasionalmente severa, resulta de una desigualdad de la ventilación y la perfusión. Esto es debido a grados variables de obstrucción aérea, producidos por broncoconstricción, edema bronquial y secreción mucosa bronquial aumentada. La disminución del PO_2 arterial, es el mayor reflejo de la severidad de la enfermedad y una guía importante para su manejo. Aunque la disminución del PCO_2 arterial ($PaCO_2$) se observa más comúnmente, la elevación del $PaCO_2$ (hipoventilación) puede ocurrir. La retención de bióxido de carbono (aumento de $PaCO_2$), ocurre en aproximadamente 15 a 25 por ciento de pacientes con enfermedad severa, y si la compensación renal de bicarbonato no es adecuada, se produce la acidosis respiratoria. La muerte debido a asma, es el resultado de "asfixia". Patológicamente se encuentran impactaciones amplias mucoides aumentada de los bronquios, y distensión de los bronquiolos los cuales tienen aproximadamente de 5 mm. de ancho. (3)

Funcionalmente puede dividirse al asma bronquial en cinco etapas o grados.

- I. Remisión completa
- II. Remisión parcial. (asintomática)
- III. Broncoespasmo moderado
- IV. Broncoespasmo severo
- V. Status asthmaticus (a: inicial, y b) terminal)

Se llama remisión completa a la ausencia total de signos clínicos y de trastornos funcionales. En estas circunstancias, para realizar diagnóstico se puede efectuar pruebas de provocación, particularmente mediante la inhalación de histamina o acetilcolina, aprovechando la hiperreactividad bronquial que se halla en todos los pacientes con asma.

En el grado II, el enfermo se encuentra asintomático. El espirograma forzado puede estar normal o moderadamente alterado, principalmente el flujo medio forzado, mostrando trastornos en

la vía aérea de escaso diámetro. Así se tiene que existe aumento del volumen residual, que la distensibilidad pulmonar dinámica se muestra dependiente de la frecuencia respiratoria y que el gradiente alveolo arterial del oxígeno esta alterado.

En el grado III ya hay trastornos evidentes del espirograma forzado. La capacidad Residual Funcional y la Capacidad Pulmonar Total están elevadas, existe distribución gaseosa irregular, y mayor resistencia de la vía aérea. La distensibilidad estática está aumentada. La PaCO_2 desciende y la PaO_2 respirando aire ya es baja.

En el grado IV los parámetros enunciados estan empeorando, siendo hipoxemia franca. Comienza a formarse tapones mucosos, que obstruyen bronquios y bronquillos causando atelectasias.

En el grado V se caracteriza por un empeoramiento total de los parámetros enunciados, existe taponamiento difuso de las vías aéreas, agotamiento muscular y peligro de paro cardíaco. En etapa inicial la PaCO_2 es normal y la terminal es elevada. La hipoxia es de mayor importancia que en las etapas anteriores, y a la acidosis respiratoria se agrega con mucha frecuencia acidosis metabólica. El electrocardiográficamente se ha descrito, en el status asthmaticus un cuadro compatible con hemibloqueo anterior izquierdo que desaparece al disminuir la obstrucción de la vía aérea.

MORFOLOGIA DEL ASMA

Los cambios anatómicos principales en el asma se observan en bronquios y bronquiolos; a menudo se acompaña de alteraciones secundarias, de la índole de hiperinflamamiento de alveolos o áreas focales de atelectasia, pero el diagnóstico depende de demostrar tapones mucosos tenaces dentro de bronquios y bronquiolos, que a menudo los ocluyen por completo. Las paredes bronquiales pueden tener aspecto algo más grueso que el normal, y a veces hay desprendimiento o esfacelo de fragmentos de epitelio. En el asma no complicado no suele haber supuración importante en bronquios ni bronquiolos.

En el asma verdadero hay muchas alteraciones histológicas notables, de la índole de tapones de secreción mucosa basófila dentro de los bronquios, En los casos característicos, la secreción es PAS-positiva y a menudo presenta "espirales de Curchmann", cristales de Charcot-Leydig y abundantes eosinófilos. El epitelio subyacente es edematoso y presenta infiltrado inflamatorio intenso, sobre todo de eosinófilos y linfocitos. Se advierte engrosamiento de la membrana basal epitelial e hipertrofia del músculo liso subyacente. Las glándulas mucosas bronquiales a menudo son hiperplásicas. Si bien los pulmones a menudo presentan hiperinflamación, es raro descubrir destrucción importante de los tabiques alveolares o cambios infisematosos verdaderos. Si ha sobrevenido infección bacteriana crónica, las alteraciones corresponden a las de bronquitis inflamatoria y dejan de ser el trastorno, que se ha definido como asma. (19).

FISIOLOGIA RESPIRATORIA GESTACIONAL

El embarazo representa uno de los mejores ejemplos de adaptación selectiva en términos de fisiología respiratoria.

Las alteraciones en la fisiología respiratoria incluyen no sólo el balance ácido-básico, sino también modificaciones de fisiología pulmonar basada sobre cambios hormonales y mecánicos. (11).

CAMBIOS ANATOMICOS

Hacia el final del 3er. trimestre la circunferencia promedio de la caja torácica materna ha aumentado alrededor de 5 a 7 centímetros. Este incluye tanto el diámetro transverso, como el anteroposterior. Se nota además un incremento del ángulo sub-esternal de 68° a 103° . Estos cambios compensan por una disminución en el diámetro vertical del tórax, el cual alcanza aproximadamente 4 centímetros, debido a la presión ejercida sobre el diafragma y la caja torácica por el útero grávido. Esta elevación esta asociada con una disminución de la altura dentro de las cavidades pleurales, sin embargo el efecto completo es modificado por un aumento en la anchura de la caja torácica.

En el 75% de todas las mujeres embarazadas, las cuerdas vocales falsas, y la región aritenoides de la laringe, aparece hinchada y roja ocasionalmente produciendo cambios en la voz y haciendo la respiración nasal más difícilmente al término del embarazo (11).

VENTILACION PULMONAR

Una ventilación minuto aumentada es uno de los cambios más tempranos y más obvias del tracto respiratorio en el embarazo. Es aparente durante el 1er. trimestre y a término, es ta entre el 40 y 57% sobre el nivel normal de las no embarazadas. Este cambio es el resultado de un aumento progresivo en el volumen periódico a través de la gestación el cual alcanza tanto como un 25 a 40% sobre el nivel de la no embarazada. Es tos cambios son acompañados por un ligero aumento en la frecuencia respiratoria y un aumento en la ventilación alveolar a término en alrededor del 70%.

La utilización de O_2 , permanece sin cambio hasta el segundo mes, pero aumenta progresivamente de ahí en adelante, alcanzando un pico a término. El consumo de oxígeno aumenta en alrededor del 20% y el metabolismo basal alrededor de 15 a 20%. La elevación del metabolismo basal puede probablemente ser calculada por la adición del metabolismo fetal y placentario. El aumento del 50% de la ventilación minuto, también como en el aumento del consumo de O_2 y el metabolismo basal, resulta en una elevación del equivalente de ventilación (o sea la ventilación expresada como litros de aire requeridos por cada 100 ml., de O_2 consumido). El ph plasmático permanece normal debido a una pérdida compensatoria de bicarbonato en la orina.

Por otra parte la capacidad funcional residual está disminuida a término en un 17 a 20% si se compara con la mujer no embarazada. Esto sucede por una disminución en el volumen de reserva espiratoria de alrededor de 150 cc. y de volumen residual en alrededor de 200 cc. a término.

La reducción en la capacidad residual funcional, es principalmente un resultado de la elevación del diafragma y en un menor grado, un aumento del volumen sanguíneo pulmonar.

Bajo condiciones de obesidad, posición reclinada o trabajo de parto, se nota una reducción mayor en la capacidad residual funcional y una reducción de reserva inspiratoria.

Los hallazgos repetidos de un contenido bajo de CO_2 plástico alveolar, así como un bajo poder convinante; una concentración aumentada de iones de hidrógeno y una reserva alcalina reducida, resultando de una disminución de las bases fijadas y una reducción igual del contenido de aniones del plasma, ha conducido a la conclusión de que la hipernea es debida a estimulación central. La progesterona es la única hormona que aparentemente afecta el centro respiratorio por su acción de estimulación respiratorio leve. El resultado es una leve hiperventilación con una tensión de CO_2 disminuida. (11).

Durante el primer estadio del trabajo de parto, el cuál incluye la dilatación cervical, la ansiedad y el dolor de la contracción causan un aumento de la respiración. La ventilación alveolar también esta incrementada con una reducción en la capacidad residual funcional causada por una redistribución del flujo sanguíneo uterino, dentro del sistema venoso central resultando en una dilución disminuida del aire inspirado dentro de los alveolos.

Con el descenso de la parte fetal de presentación, como ocurre en el 2do. estado del trabajo de parto, el incremento relativo en la intensidad y la frecuencia de las contracciones uterinas combinadas con la urgencia de dar a luz, trae más alteraciones en las funciones respiratorias.

Se ha observado un descenso en la saturación de O_2 durante el trabajo de parto con una recuperación completa 24 horas después del parto. La saturación de O_2 disminuida, que ocurre durante una contracción uterina es tan transitoria, como lo es la contracción por sí misma.

Un ph materno de 7.68 o más afecta adversamente la condición clínica y bioquímica del recién nacido. Se ha sugerido que ésto es el resultado de una vasoconstricción arterial uterina, debiendose a hipocapnia y alcalosis. (11).

EFFECTOS DE LOS CAMBIOS ENDOCRINOS DURANTE EL EMBARAZO

Se piensa que debido a los aumentos de Cortisol plasmático, e histaminasa en el embarazo normal, se produce un mejoramiento clínico en la mayoría de pacientes asmáticas durante el embarazo. Sin embargo las observaciones clínicas de pacientes asmáticas embarazadas no ha demostrado ningún efecto importante. (3).

Se ha demostrado que los niveles de Cortisol plasmático principian a aumentar después del 3er. mes de embarazo, alcanzando unas dos veces y media de lo normal en el último mes del embarazo. (30).

Los niveles de Cortisol plasmático elevados que ocurren durante el embarazo han sido puesto de manifiesto para hacer patente el mejoramiento del asma frecuentemente testificado durante el embarazo; pero los efectos clínicos posibles de los valores de Cortisol plasmático elevados, los cuales están acompañados por niveles de estrógeno plasmáticos aumentados son todavía congeturados. (30).

Es importante recordar que normalmente alrededor del 90% del Cortisol plasmático está ligado a proteínas plasmáticas y es fisiológicamente inactivo, de tal manera de que únicamente el restante 10% o menos del Cortisol plasmático es fisiológicamente activo. Cuando la paciente no embarazada se le da estrógeno hay un incremento en los niveles de Cortisol sanguíneo, pero esto se acompaña por un aumento de el Cortisol ligado por las proteínas plasmáticas, y una reducción en la secreción de Cortisol, de tal manera que ocurre un pequeño aumento si es que lo hay en la cantidad total de Cortisol no ligado o sea activo.

FUNCION PULMONAR EN EL ASMA BRONQUIAL DURANTE Y DESPUES DEL EMBARAZO

Se ha descrito que el embarazo no tiene ningún efecto en el asma. (23). Sin embargo Gordon (5), sugiere que el embarazo empeora el asma. Estos estudios se han confiado sobre la declaración subjetiva de la enfermedad, ya sea de la paciente o de su doctor.

Se ha estudiado extensamente, que los pacientes con asma en remisión, pueden tener una espirometría normal. (16).

Sims y colaboradores (25) fueron incapaces de demostrar cualquier cambio significativo en la capacidad vital o en la relación del Volumen Espiratorio Forzado (FEV_1) o en la relación: Volumen Espiratorio Forzado y Capacidad Vital Forzada (FEV_1/FVC), durante el embarazo o después del embarazo en las pacientes asmáticas o de control. En dicho estudio no encontraron evidencia que el embarazo afecte el asma o de que la capacidad vital cambie en el embarazo normal.

Por el contrario, Rubin y colaboradores (20) encontraron una caída terminal del 30% en la capacidad vital al final del embarazo, comparado con el post-parto.

EL EFECTO DEL EMBARAZO EN EL CURSO DEL ASMA BRONQUIAL

Según Schaefer y Silverman (23) consideran que el asma en las pacientes embarazadas, pueden permanecer estable, pueden empeorar o pueden mejorar. En general, si las pacientes asmáticas mejoran, es usualmente durante el primer trimestre y si la enfermedad empeora, esto usualmente ocurre durante el 2do. y 3er. trimestre. (3).

EL EFECTO DEL ASMA EN EL EMBARAZO, EL FETO Y EL NEONATO

El curso del embarazo puede ser afectado adversamente por el asma bronquial, con particular referencia a la mortalidad fetal y neonatal relacionada con el asma, se observa raramente, más que en pacientes severamente afectados y usualmente tratados inadecuadamente durante los episodios asmáticos intensos. El aumento de la mortalidad fetal y neonatal en esta situación, es más probable debida a episodios hipoxémicos severos experimentados por la madre, resultando en una hipoxemia fetal crítica. (3).

En un estudio efectuado por BAHNA en 1972 (1), encontró que durante el embarazo de pacientes asmáticas, la hiperemesis, la hemorragia y la toxemia, encontraron ser significativamente más frecuentes que en mujeres que no refirieron enfermedad antes del embarazo.

El porcentaje del trabajo de parto inducido fue significativamente mayor en las mujeres asmáticas (14.2%), en relación con los controles (9.1%). El trabajo de parto complicado también fue significativamente más frecuente entre las asmáticas de un 14.4%, comparado con un 9.6% de los controles.

Los forceps o vacun extractor fue un 2.9% y en los controles fue 2.4%. La operación cesárea fue de 1.8% y en los controles de 1.1%

Los nacimientos con malformaciones, enfermedad o lesión al nacimiento fueron ligeramente, pero no significativamente más frecuentes en las madres asmáticas (5.0%), en relación a los controles de (3.9%).

Los infantes nacidos prematuros (con un período de gestación menor de 37 semanas) fueron significativamente más frecuentes en las asmáticas, con un valor de 7.4%, comparado con un 5% de los controles. El porcentaje de infantes de bajo peso al nacer (o sea 2,500 grs. o menos) fue significativamente más alto en madres asmáticas con valor de 7.1%, en comparación de 3.7% de los controles.

La hipoxia al momento del nacimiento se observó en 1.6% de los recién nacidos de madres asmáticas, con un 0.7% de los recién nacidos de los controles; tal diferencia es estadísticamente significativa.

En resumen, la comparación reveló que las mujeres asmáticas experimentan complicaciones más frecuentes durante el embarazo y el trabajo de parto, y que los recién nacidos son más frecuentemente prematuros, de bajo peso al nacer, con tazas hipoxémicas y una alta mortalidad neonatal. Estos hallazgos indican que las embarazadas asmáticas y sus recién nacidos deberían ser considerados grupos de alto riesgo, los cuales requieren atención y cuidados especiales.

CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

El asma bronquial a pesar de ser una enfermedad de alta frecuencia, por ejemplo 2% de la población de Gran Bretaña sufre de esta afección, es una entidad descuidada en su manejo terapéutico. Ello conduce a un número elevado de pacientes que sufre exageradamente en vano, y un porcentaje no despreciable de personas que fallecen. (4). En un estudio efectuado por el Dr. Salgado Rauda en 1979 (21) en pacientes de ambos sexos, tratados en el Hospital Roosevelt, encontró un 3.6% de muertes. Reportando como causa más frecuente de muerte, el Cor pulmonar en un 80% y 20% la Bronconeumonía.

La Dra. Turner-Warwicka, ha señalado que los enfermos asmáticos, cualquiera que sea su clasificación (extrínseca o intrínseca), pueden catalogarse en tres tipos: el asmático "irreversible" (largos períodos de obstrucción permanente durante el día). El asmático lábil (aquel con amplias variaciones en el día y en días sucesivos), y el asmático con agravaciones matinales. La otra distinción útil para orientar el tratamiento del asma es la catalogación clínica de su grado de severidad. A este respecto la separación entre asma leve (una crisis ocasionalmente cada 2 ó 3 meses, que no compromete la actividad

diaria del paciente), asma moderada (una crisis semanal, que interfiere con la capacidad de ejercicio y que requiere de la más estrecha atención del médico) y asma severa (crisis diarias, que ocupan la mayor parte del día, con exacerbaciones nocturnas y al amanecer, y limitación de toda actividad del paciente. (4).

En su forma más típica, el asma bronquial evoluciona con episodios agudos de obstrucción de las vías aéreas y períodos libres de síntomas. Diversos factores contribuyen al fenómeno obstructivo durante las crisis, entre ellos el broncoespasmo, edema de la mucosa, hipersecreción glandular y taponamiento mucoso de los bronquios más finos. Durante los períodos de remisión clínica puede haber regresión completa del trastorno funcional, pero en muchos casos se mantiene un grado variable de obstrucción residual de las vías aéreas pequeñas (de menos de 2 mm. de diámetro) que solo es posible demostrar con pruebas funcionales especiales (14, 12).

El tratamiento del asma debe estar orientado, no sólo a superar la crisis, sino también a prevenir nuevos ataques y a mantener una función de las vías aéreas. (4).

PRINCIPALES MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

Existen tres clases de medicamentos antiasmáticos: Bronco dilatadores, Cromoglicato disódico y Corticosteroides.

BRONCODILATADORES: (Ver figs. 6 y 7).

Los broncodilatadores se definen como drogas con acción antibrococonstrictora, (17) es decir, que actúan fundamentalmente relajando la musculatura lisa bronquial. Que se extiende desde la tráquea hasta los conductos alveolares y está bajo control del sistema nervioso autónomo y sus neurotransmisores post-ganglionares, acetilcolina y norepinefrina, que actúan a través de receptores ubicados en la superficie celular. (4).

Los receptores beta se han superado en β_1 , cuya estimulación es responsable de los efectos cardíacos de los broncodilatadores y en β_2 , que al activarse produce broncodilatación.

XANTINAS

Para el individuo que necesita tratamiento continuo, las metilxantinas son la base de la acción broncodilatadora. La teofilina y su análogo etilendiamino, la aminofilina, son los broncodilatadores más usados. Son eficaces en el sistema de nucleótido cíclico al inhibir la enzima fosfodiesterasa que degrada el monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), a un compuesto ineficaz. La eficacia de cualquiera de estos preparados depende de su capacidad de lograr una concentración útil en la corriente sanguínea (10 a 20 ug. por ml). Es necesario que los niveles hemáticos permanezcan en estos límites para obtener una respuesta terapéutica satisfactoria. Por lo general, la dosis de 4 a 6 mg. por Kg. de peso corporal cada 6 horas, produce los niveles señalados, así como broncodilatación eficaz. Sin embargo, la rapidez de absorción y captación y excreción metabólica, varía de un individuo a otro e incluso en el mismo paciente, y por esta razón hay que individualizar las dosis y medir los niveles de teofilina en suero.

Sin embargo, el individuo con hepatopatía o nefropatía crónica debe ser tratado con mayor cuidado, porque la teofilina se metaboliza en el hígado y se excreta por el riñón. La depuración lenta por la falla de cualquiera de estos mecanismos de excreción hará que se acumule el fármaco y aparezca efectos secundarios tóxicos. (15).

La teofilina se puede dar por vía oral o rectal. Sin embargo, su baja solubilidad, hace la absorción gastrointestinal errática, y su efecto irritativo local sobre el estómago causa náusea, vómitos y malestar abdominal. Los supositorios de aminofilina y la teofilina rectal pueden causar una proctitis química y algunas pacientes no pueden retener las soluciones rectales.

El fenobarbital, alopurinol y fumar cigarrillos, afecta el metabolismo de la teofilina. (29).

Los niveles séricos superiores de 20 ug. por ml. se acompaña a menudo de anorexia, náusea, cefalea, vómitos, taquicardia e irritabilidad. (15).

SIMPATICOMIMETICOS

1. Epinefrina (Adrenalina)

Actúa tanto sobre receptores alfa como beta, pero clínicamente sus efectos sobre los receptores beta sobrepasan con creces su acción sobre los receptores alfa. Activo sólo por vía parenteral, ya que por vía oral es rápidamente metabolizado por la Monoamino Oxidasa (MAO) presente en el tubo digestivo y la Catecol-o-Metil transferasa hepática (COMT).

Los efectos colaterales más importantes, consisten en taquicardia, aumento del gasto cardíaco y del consumo de Oxígeno del miocardio. (4).

Se ha reconocido por largo tiempo que la epinefrina inhibe la contractilidad del útero en las mujeres embarazadas a término. (27).

2. Efedrina

Tiene una discreta actividad directa sobre los receptores adrenérgicos, pero su mecanismo de acción principal es indirecto, induciendo la liberación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas simpáticas, por lo que tiene efectos tanto alfa como beta adrenérgicos.

Sus principales efectos colaterales derivan de su acción sobre los receptores alfa y beta₁. De particular importancia es el riesgo de retención urinaria en los pacientes protáticos. Por sus efectos estimulantes del SNC, muchas veces es administrada junto con sedantes o tranquilizantes menores. (4).

3. Isoproterenol

Es la catecolamina con acción más potente sobre los receptores beta. Actúa tanto sobre los receptores beta₁ como beta₂, y sus principales efectos colaterales son los cardíacos, similares a los de la epinefrina.

El uso repetido de isoproterenol puede producir tolerancia, debido a un producto de su degradación que tiene cierta acción bloqueadora de los receptores beta. También se ha descrito respuestas broncoconstrictora paradójica, con el uso de isoproterenol en aerosol, en algunas pacientes asmáticas estables. (4).

Las manifestaciones adversas: taquicardia, palpitaciones, arritmias e hipertensión, ansiedad, cefalea, náusea, nerviosismo y temblor fino de la musculatura esquelética, particularmente molestos en las manos. Las contraindicaciones absolutas y relativas comunes a todos estos medicamentos incluyen: la enfermedad coronaria aguda, el hipertiroidismo, arteriosclerosis cerebral, hipertensión arterial. Debe de evitarse el uso de epinefrina y efedrina en enfermos prostáticos. Anestésicos como el Halotamo y Cido propano pueden hacer más sensible el miocardio a las arritmias inducidas por simpaticomiméticos.

4. Orciprenalina

Por vía oral tiene discreta selectividad beta₂, la que sin embargo se pierde cuando la droga se administra por vía intravenosa. (4)

Cuando se administra en forma de aerosol, su eficacia es comparable a la de otros agonistas beta₂ selectivos y prácticamente no tiene efectos adversos en las dosis recomendadas. (7) para el adulto de 1 tableta o 2 inhalaciones de aerosol cada 4 a 6 horas.

5. Salbutamol.

El salbutamol es quizás el más potente y el más seguro de los broncodilatadores simpaticomiméticos, especialmente para la terapia intravenosa del broncoespasmo. (13) Por vía oral su efecto se inicia a los 30 minutos, siendo máxima entre 2 y 4 horas y se mantiene alrededor de 6 horas. Las dosis para el adulto son de 4 mg. cada 6 horas. Con éstas dosis un 30% de pacientes pueden presentar temblor musculoesquelético, lo cual se evita cuando se administra por vía inhalatoria. (17) siendo la dosis en el adulto de 200 mcg. de aerosol, o sea 2 inhalaciones cada 6 hrs. Sus efectos comienzan aproximadamente a los 5 minutos y son máximos a los 30 a 60 minutos y se mantienen alrededor de 6 horas.

6. Fenoterol

Sus propiedades clínica y farmacológicas no difieren mayormente de las del salbutamol, excepto que su efecto broncodilatador es más prolongado. Con las dosis orales para el adulto de 7.5 mg cada 8 a 12 horas. Las dosis de 200 a 400 mcg en aerosol, son altamente efectivas para el adulto y eluden los efectos adversos. (4).

Efectos de la estimulación de los receptores Adrenérgicos, Agonistas y Antagonistas.

	ALFA	BETA	
Efectos	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuye la actividad de la Adenilciclasa. Facilita la liberación de Histamina. - Constricción del Músculo liso de: Arterias, Venas y Bronquios. - Constricción de esfínteres del tracto Gastrointestinal y Vejiga: trígono y esfínter. - Contracción músculo pilomotores y útero. - Glicogenólisis hepática. 	Aumenta actividad de la Adenilciclasa e inhibe liberación de Histamina.	
		BETA 1	BETA 2
		<ul style="list-style-type: none"> - Estimulación Cardíaca. - Cronótro-pa Inótro-pa. - Lipólisis; aumenta los ácidos grasos libres. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bronco-dilata-ción. - Vasodi-lata-ción. - Relaja-ción Músculo Uterino. - Temblor músculo esquelé-tico. - Glicoge-nólisis muscular. - Acidemia Láctica.
Agonistas	Fenilefrina Epinefrina Norepinefrina	Isoproterend Epinefrina Norepinefrina	Isoproterend Epinefrina
Agonistas Selectivos			Orclprenalina Isoetarina Terbutalina Salbutamol Fenoterol
Antagonistas	Fentolamina Fenoxibenzamina	Propanolol	Propanolol
Antagonistas Selectivos		Practolol Tolamolol	Butoxamina

TOMADO DE LA REVISTA MED. CHILE: 108; 473, 1980.

ROMOGLICATO DISODICO. (Ver Fig. 6)

Cromoglicato disódico, que impide la liberación de mediadores al evitar la incorporación de calcio al medio intracelular, "impermeabilizando" la membrana mastocitaria, además bloquea la acción hidrolítica de la fosfodiesterasa y aumenta el nivel de 3-5 AMP cíclico. (4).

Se le considera una droga antialérgica con propiedades preventivas de algunas reacciones asmáticas, pero sin efectos broncodilatadores, ni actividad antihistamínica. No es efectiva por vía oral y sólo se puede emplear en uso tópico (bronquitis, mucosa nasal, conjuntivas). (22).

El Cromolin sodio es más efectivo en pacientes jóvenes con asma extrínseca (aproximadamente el 80% se dice que responden) y menos efectivo en los pacientes más viejos (alrededor del 30 a 50% de respuesta). También efectivo en el broncoespasmo inducido por el ejercicio. (29).

El Cromolin es un polvo con poca absorción, y por esta razón, hay que administrarse 20 mg. cuatro veces al día por inhalador especial. Los pulmones deben estar bastante limpios de ruidos patológicos, y con antelación hay que administrar algún broncodilatador del tipo adrenérgico en aerosol. (15).

Entre los efectos adversos tenemos: que en algunos pacientes produce irritación de las vías aéreas y espasmo bronquial, que se puede evitar con la inhalación previa de un broncodilatador. Otras veces se presenta irritación orofaríngea, que se puede prevenir bebiendo agua o haciendo gárgaras después de la inhalación. (22). También se ha reportado urticaria, polimiositis, anafilaxia e infiltrados pulmonares, que parecen ser de carácter alérgico. Por fortuna, son muy pocos frecuentes. (10).

ESTEROIDES (Ver Fig. 6)

Los glucocorticoides se han estado empleando con gran éxito en el asma bronquial por cerca de 30 años. No se conocen con exactitud el mecanismo de acción de los corticoides en el asma. Parte de sus efectos podrían atribuirse a su actividad anti-inflamatoria. (22).

Las acciones de los corticosteroides para disminuir la obstrucción asmática son probablemente múltiples. Ellos se incluyen los efectos directos sobre la microvasculatura bronquial

(vasoconstricción y permeabilidad capilar reducida), sobre el músculo liso bronquial (causando relajación), y sobre la mucosa (reduciendo el edema). Su acción anti-inflamatoria incluye la inhibición de la formación del anticuerpo. También inhiben la penetración a la membrana basal por los complejos antígeno anticuerpo, y las acciones periféricas de muchas de los medicamentos farmacológicos de hipersensibilidad. Los corticosteroides causan reducción en los eosinófilos circulantes y en los linfocitos y pueden prevenir la reacumulación de gránulos de histamina en los mastocitos. Pueden ayudar a restaurar la respuesta de las pacientes asmáticas a los broncodilatadores adrenérgicos. La reducción de la adherencia endotelial leucocitaria y la diapédesis a través de las paredes capilares reduce la migración de las células inflamatorias a la submucosa bronquial. (29).

Estudios in vitro, sugieren otros mecanismos posibles para la acción de los corticoides en el asma: estimulación directa de la adenilciclase, restitución de la respuesta del receptor a los agonistas beta, inhibición de la actividad de la adenosintrifosfatasa, con una disminución consiguiente de la actividad contráctil, y en dosis altas, inhibición de la actividad fosfodiesterasa del AMPc. (22).

Los esteroides inhiben la Catecol-O-metiltransferasa, y, en consecuencia, potencian a las catecolaminas. (15).

Los esteroides son los complementos más seguros por considerar en el tratamiento del asma intensa no controlada por otros medicamentos. Se prefieren los preparados de acción corta con una vida media biológica de 12 a 36 horas, para así lograr un plan de tratamiento terciado, esto es, cada tercer día, y con este procedimiento no se producirá supresión corticosuprarrenal. Los corticosteroides de acción corta pueden emplearse en programas "terciados", son: prednisona, metilprednisolona y triancinolona. (15).

Las cargas intravenosas de esteroides están encontrando una sólida justificación para su uso rutinario en el status asthmaticus, ya que el fenómeno asmático incluye un importante componente micro-inflamatorio, determinante sobre todo de las fases lentas o tardías del ataque asmático. Por otra parte, la administración de esteroides por vía bucal es en 1 tra

tamiento preventivo (crónico), deberá restringirse a unos cuantos casos aislados, y sólo después de considerar los esteroides inhalados como la beclometasona, que aparentemente circunviene los efectos secundarios nocivos de los esteroides sistémicos. (9).

Los corticosteroides pueden darse por vía oral o inhalados para el asma crónica, y por vía intravenosa en el status asthmaticus. (29).

Entre los problemas de los esteroides por vía oral dados a largo plazo tenemos: ganancia de peso, con facies cushinoide, osteoporosis con fracturas óseas, equimosis por fragilidad capilar aumentada, cataratas, desgaste muscular, debilidad, edema, cambios electrolíticos, y problemas emocionales, tales como: depresión o euforia, insomnio y confusión. (29).

El uso de esteroides en el tratamiento de pacientes con asma severa durante el embarazo ha sido ampliamente discutido. Ellos han provocado ser útiles en niveles de dosis altas durante últimos dos trimestres de embarazo; sin embargo el riesgo de provocar una retención excesiva de agua debe ser puesto en mente. (11).

Los corticosteroides pueden ser los únicos agentes que efectivamente controlan el asma severa y pueden ser salvadores en la prevención y tratamiento del status asthmaticus. Aunque los efectos colaterales potenciales deben ser considerados, los beneficios parecen sobrepasar los riesgos cuando estas drogas son utilizadas selectivamente y a las dosis más bajas necesarias para lograr el control del estado de la enfermedad. (24).

Los pacientes que reciben esteroides previa al nacimiento deberían de permanecer con dosis de mantenimiento durante el trabajo de parto, tiempo durante el cual se debería de contemplar un incremento moderado de las dosis de esteroides. (11).

Los esteroides corticales se ha mostrado que son potentes teratogénicos en animales experimentales cuando se dan durante el primer trimestre del embarazo, la principal malformación es el paladar hendido. (8).

Aunque en trabajos experimentales en animales sugiere que la terapia corticosteroide durante el embarazo podría ser deleterea para el feto, con una incidencia poco usual de paladar hendido y otras anomalías, (2) los datos en los humanos han sido equívocos. (23,28).

Schatz y colaboradores (1975) (24) solamente encontraron un incremento en la incidencia de premadurez, no encontraron más complicaciones de el embarazo o el producto fetal.

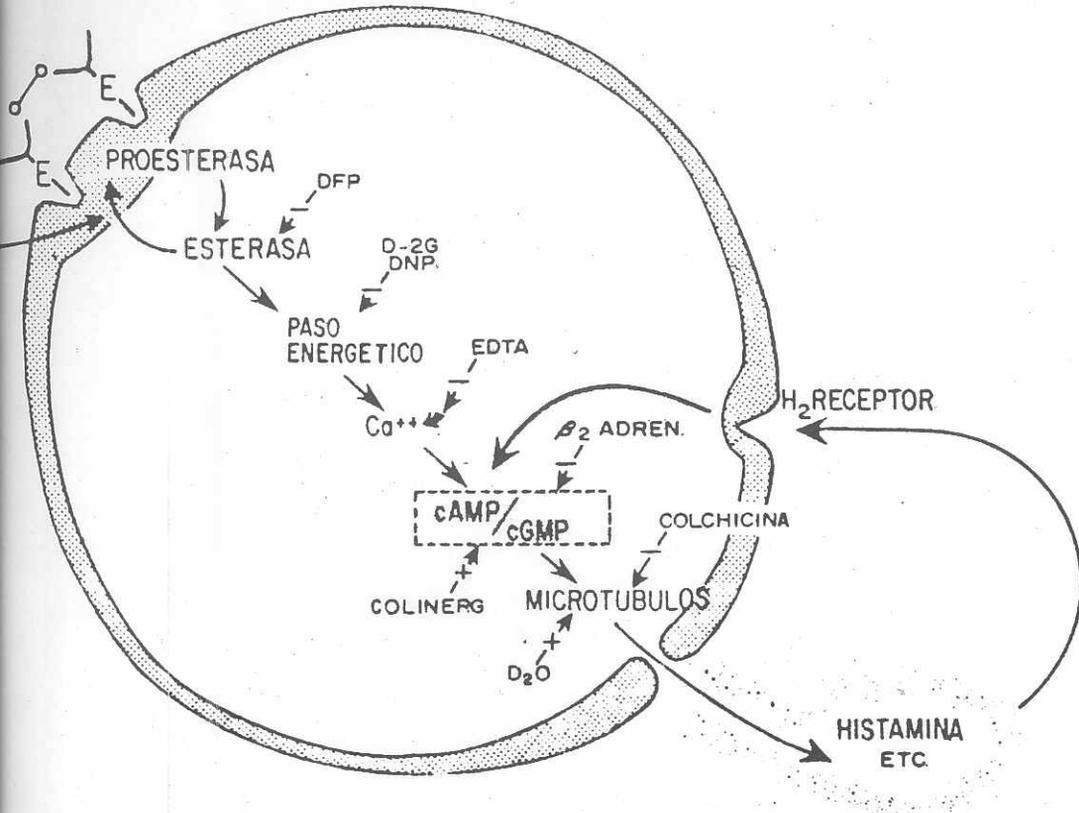
Cuando sea posible, los corticosteroides son mejor utilizados con las dosis más bajas de las preparaciones de acción corta, dadas en base de días alternos. Tales regímenes pueden ser iniciados o continuados durante el embarazo aparentemente sin aumentar el riesgo de complicaciones fetales o maternas. Sobre la base de la información reportada, se considera que el riesgo de la anoxia fetal asociada con el asma severa es un riesgo potencial mayor que el uso juicioso de los corticosteroides durante el embarazo.

Resumiendo las indicaciones de los esteroides en el asma tenemos:

- a) Mal Asmático. Indicación formal y parentoria. Deben preferirse los preparados de acción más rápida, como el Cortisol, por vía intravenosa.
- b) En pacientes con crisis ocasionales, pero relativamente severas que no ceden completamente con broncodilatadores. En estos casos, se pueden emplear por períodos cortos, de alrededor de una semana.
- c) Asma Crónico. Es la indicación más difícil de resolver por cuanto, la mayoría de las veces, significa mantener un tratamiento indefinidamente.

Deben ponderarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios que pueda aportar su indicación, sin ceder a la tentativa de un éxito sintomático fácil, pero tampoco privando de esta poderosa arma a pacientes que de otra forma están invalidados por su asma o con riesgos de morir por el.

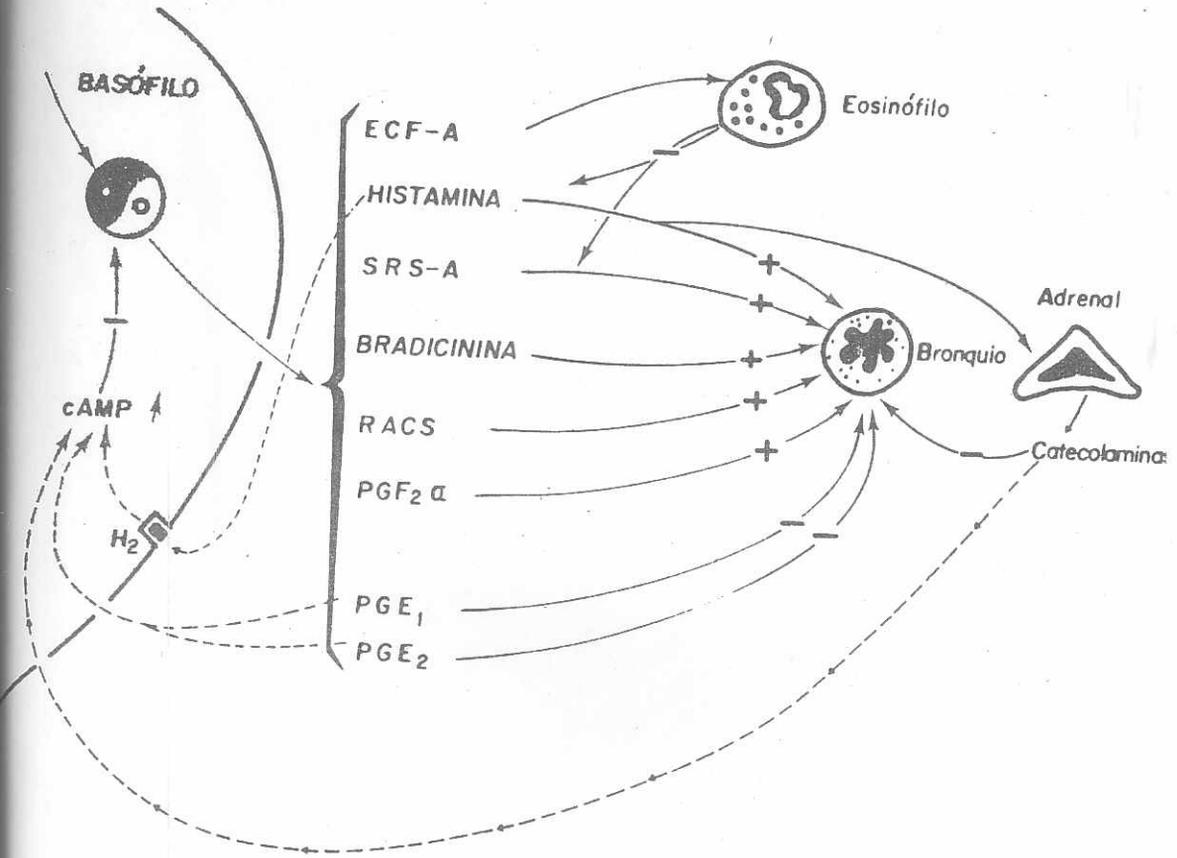
Se ha encontrado entre un 16 a 77% de colonización orofaríngea por Candida Albicans, según la dosis empleada de corticosteroides por inhalación. (22).



= difluorofosfato
= sistema nervioso central.
= 2-deoxiglucosa.
= dinitrofenil.
A = ácido etilenedinitrilo tetraacético.

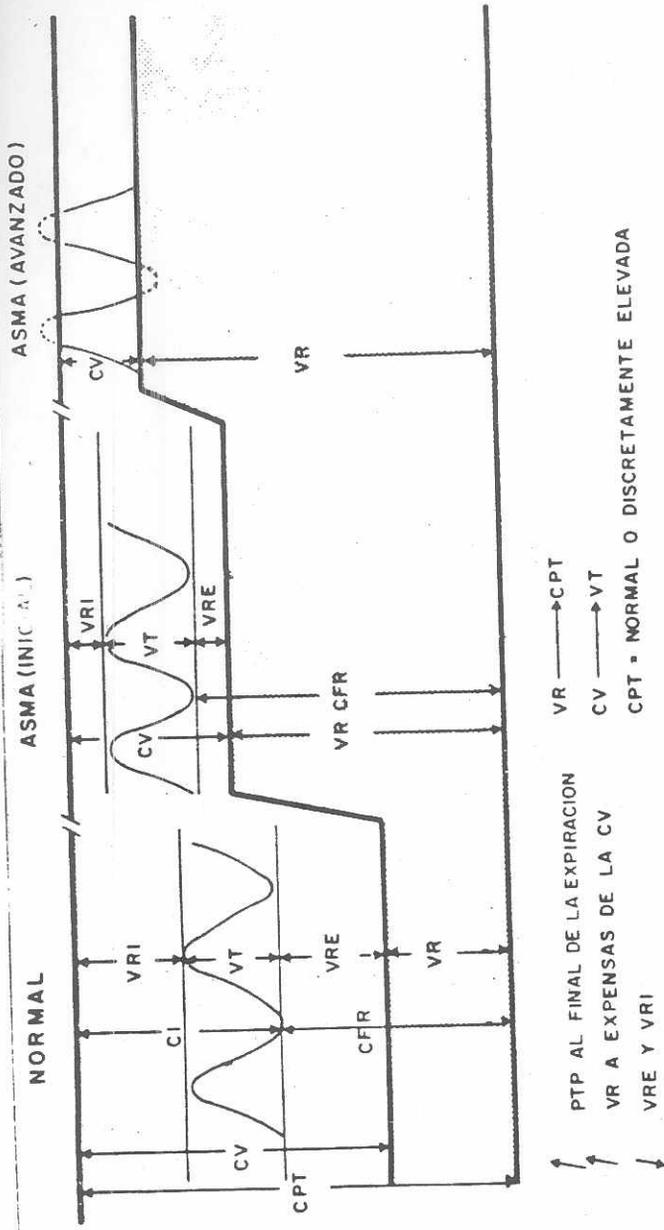
Figura No. 2.

Eventos moleculares intracelulares en el mecanismo anafiláctico-alérgico. (tomado de la revista Gaceta Med. Mexicana, Sept. 1980).



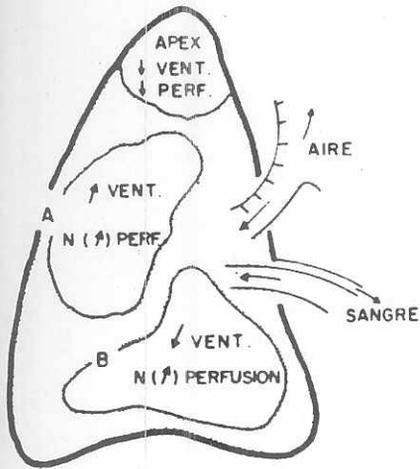
ECF-A: factor quimiotáctico de los eosinófilos en la anafilaxia.
SRS-A: substancia de reacción lenta en la anafilaxia.
RACS: substancia contractante de la aorta del conejo.
PG: prostaglandina.
H₂: receptor H₂.

Figura No. 3.
Mecanismo de liberación de mediadores en la anafilaxia-alergia.
(tomado de la Gaceta Med. Mexicana, sept. 1980).



CPT: capacidad pulmonar total. CV: capacidad vital. CI: capacidad inspiratoria. CFR: capacidad funcional residual. VRI: volumen de reserva inspiratorio. VT: volumen tidal. VRE: volumen de reserva expiratorio. VR: volumen residual. PTP: presión transpulmonar.

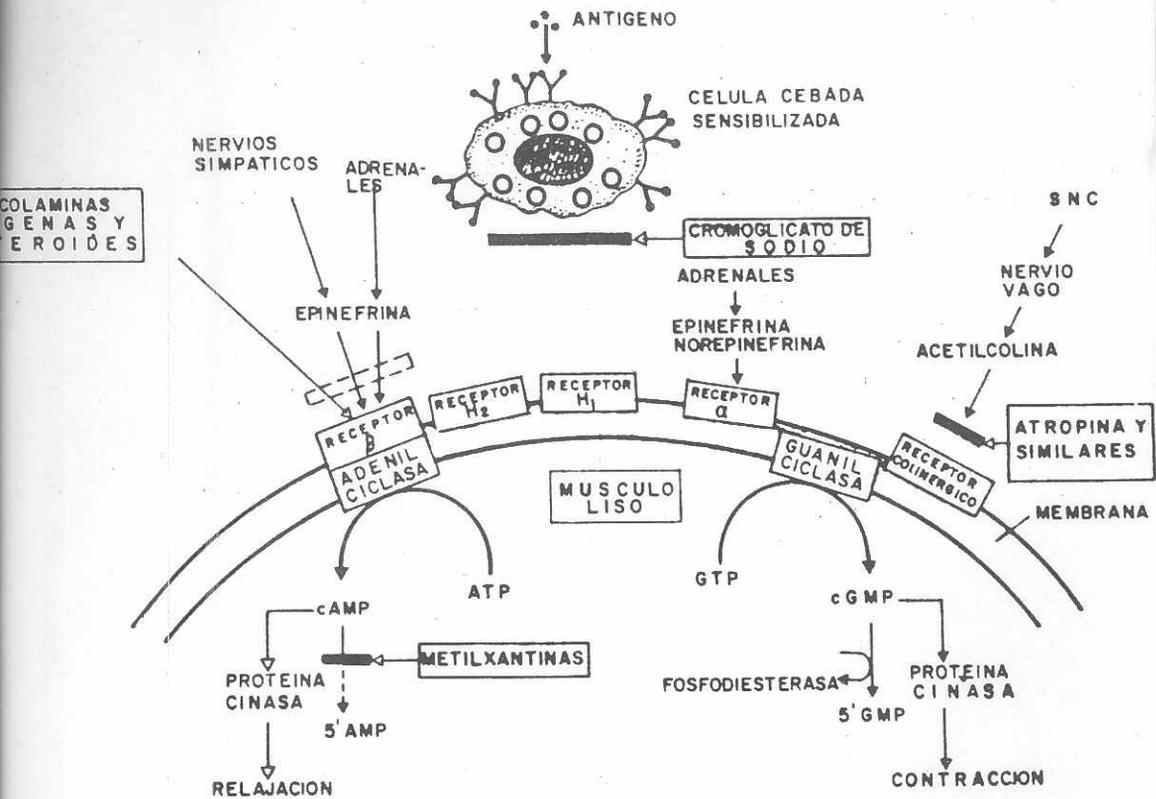
Figura No. 4
Fisiopatología respiratoria del asma. (tomado de La Gaceta
Med. Mexicana, Sept. 1980).



ALTERACIONES DE VQ EN EL ATAQUE ASMÁTICO

	VENTILACION	PERFUSION	Pa O ₂	Pa CO ₂
I N I C I A L	APEX	N	↗	↘
	A	↗	N (↗)	↘↘
	B	↘	N (↘)	↘↘↘
			Σ ↘	Σ ↘
A V A N Z A D A	APEX	↘	N ↘	↗
	A	↗	N (↗)	↘
	B	↘	N (↘)	↘↘↘↘
			Σ ↘↘↘	Σ ↗↗

Figura No. 5.
Alteraciones de ventilación-perfusión (VQ) en el asma y sus consecuencias sobre la PaO₂ y la PaCO₂ (tomado de la Gaceta Med. Mexicana, Sept. 1980).



SNC: sistema nervioso central.

Figura No. 6

Sitios y mecanismos de acción de diversos fármacos usados en el tratamiento del asma. (tomado de la Gaceta Med. Mexicana, Sept. 1980).

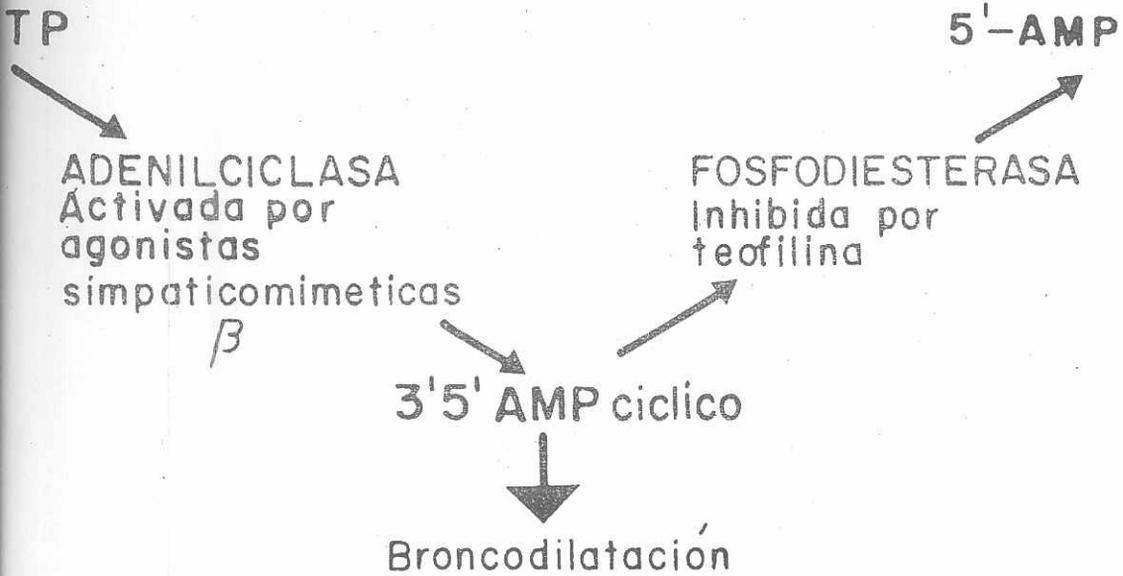


Figura No. 7.

Mecanismos de acción de la beta-2 adrenérgicos y la teofilina en el asma. (tomado de la Gaceta Med. Mexicana, Sept. 1980).

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo retrospectivo comprende el estudio de 13 pacientes embarazadas que consultaron por presentar asma bronquial, al departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital San Juan de Dios, en los últimos cinco años (del 1ro. de Enero de 1976 al 31 de Diciembre de 1980).

Para la obtención de los datos necesarios para dicho estudio, se revisaron los libros del servicio de la emergencia y de complicaciones prenatales. Así como también las respectivas fichas clínicas de las pacientes, en el archivo general.

Los parámetros analizados son: Número de pacientes hospitalizados y/o tratados ambulatoriamente, edad, antecedentes familiares de asma bronquial, antecedentes personales de asma bronquial, antecedentes Obstétricos (PARIDAD, ABORTOS), tiempo de gestación, condición del recién nacido al nacimiento, tratamiento empleado en el manejo del asma bronquial, tiempo de hospitalización, condición al egreso de la madre.

Finalmente se presentan las conclusiones más importantes de la investigación. Así como las recomendaciones consideradas necesarias.

PRESENTACION DE RESULTADOS

En la presente investigación, se encontró que durante los cinco años (1976-1980) estudiados fueron examinadas en el Hospital San Juan de Dios, 13 pacientes embarazadas que presentaban como motivo de consulta, asma bronquial (Cuadro No. 1). De las 13 pacientes examinadas, 9 fueron hospitalizadas (69.23%); y 4 pacientes no fue necesario hospitalizarlas y se le trató ambulatoriamente.

CUADRO No. 1

Número de pacientes con asma bronquial embarazadas, atendidas en el Hospital San Juan de Dios, de 1976 a 1980.

Pacientes	No. de Pacientes	Porcentaje
Hospitalizadas	9	69.23%
No hospitalizadas	4	30.77
TOTAL	13	

La distribución etárea de las pacientes hospitalizadas (9 casos) está representada en el Cuadro No. 2; las edades más frecuentes fueron entre 31 a 35 años, con un 44.44%, le siguió en frecuencia las edades comprendidas de 26 a 30 años, con un 22.22%. Se ignora las edades de las pacientes no hospitalizadas.

CUADRO No. 2

Agrupación etárea de las 9 pacientes hospitalizada con asma bronquial embarazadas; en el Hospital San Juan de Dios de 1976 a 1980.

Grupo Etáreo	Total Pacientes	Porcentaje
15 - 20 años	1	11.11
21 - 25 años	1	11.11
26 - 30 años	2	22.22
31 - 35 años	4	44.44
36 - 40 años	1	11.11

Los antecedentes familiares de asma bronquial de las pacientes hospitalizadas se presentan en el cuadro No. 3; observamos que el 55.55% (5 casos) de las pacientes presentaron antecedentes familiares, y 4 pacientes (44.44%) no lo presentaron.

CUADRO No. 3.

Agrupación de los antecedentes familiares, de las pacientes gestantes que presentaron asma bronquial y que fueron hospitalizadas de 1976 a 1980; en el Hospital San Juan de Dios.

Antecedentes Familiares	Total Pacientes	Porcentaje
Con antecedentes de asma	4	44.44
Sin antecedentes de asma	5	55.55

Se puede observar en el Cuadro No. 4; que la mayoría de las pacientes hospitalizadas en un 77.77% (7 casos) refirieron padecer de asma bronquial desde la infancia. Una paciente (11.11%) refirió padecer de asma bronquial, cada vez que se encontraba grávida. Otra paciente presentó asma bronquial por primera vez, en su segundo embarazo.

CUADRO No. 4

Agrupación de los antecedentes personales de las pacientes gestantes que presentaron asma bronquial y que fueron hospitalizadas de 1976 a 1980; en el Hospital San Juan de Dios.

Antecedentes de Asma Bronquial	Total Pacientes	Porcentaje
Asma de varios años de evolución, sin relación con el embarazo.	7	77.77
Presenta asma bronquial, cada vez que se encontraba grávida.	1	11.11
Presenta asma bronquial por primera vez.	1	11.11

Las pacientes multíparas fueron las que presentaron la mayor frecuencia de asma bronquial, -(Ver Cuadro No. 5) con un 55.55% (5 casos). Le siguió en frecuencia con un 33.33% las pacientes gran multíparas (6 a más partos). Y una paciente (11.11%) que por primera vez presentaba la enfermedad.

CUADRO No. 5

Agrupación de los antecedentes obstétricos (PARIDAD) de las pacientes gestantes que presentaron asma bronquial y que fueron hospitalizadas de 1976 a 1980; en el Hospital San Juan de Dios.

Paridad	Total Pacientes	Porcentaje
Nulípara	1	11.11
Multípara	5	55.55
Gran Multípara	3	33.33

Entre los antecedentes obstétricos (Cuadro No. 6) relacionados con el aborto. El 55.55% (5 pacientes) nunca habían abortado. Tres pacientes (33.33%) con historia de un aborto. Una paciente (11.11%) había abortado en dos oportunidades.

CUADRO No. 6

Agrupación de los antecedentes de aborto de las pacientes hospitalizadas.

Abortos	Total Pacientes	Porcentaje
0	5	55.55
1	3	33.33
2	1	11.11

En el Cuadro No. 7, se puede observar que el 61.54% de las pacientes que consultaron por padecer de asma bronquial, se encontraban en el segundo trimestre de gestación. Le siguió en frecuencia las pacientes que se encontraban en el tercer trimestre en un 30.77%, y solamente consultó una paciente (7.69%) cuando se encontraba en el primer trimestre de embarazo.

CUADRO No. 7

Abrupación del tiempo de embarazo, de las 13 pacientes gestantes con asma bronquial.

Tiempo de Embarazo	Total Pacientes	Porcentaje
Primer trimestre	1	7.69
Segundo trimestre	8	61.54
Tercer trimestre	4	30.77

Las pacientes embarazadas con asma bronquial que ingresaron al hospital (Cuadro No. 8); el 77.77% (7 casos) no presentaban trabajo de parto. El 22.22% (2 casos) de las pacientes ingresaron con trabajo de parto activo; dichos partos se resolvieron; uno (11.11%) por cesárea segmentaria transperitoneal (siendo la indicación por desproporción céfalo-pelviana). Y el otro fue parto eutósico Simple. (11.11%).

CUADRO NO. 8

Agrupación de la resolución del parto, de las pacientes gestantes que presentaron asma bronquial y que fueron hospitalizadas.

Resolución del parto	Total Pacientes	Porcentaje
Parto Eutósico Simple.	1	11.11
Cesárea segmentaria transperitoneal.	1	11.11
Sin trabajo de parto	7	77.77

El tiempo de hospitalización fue variable (Cuadro No. 9), observándose que el 55.55% de las pacientes (5 casos) permanecieron de 4 a 7 días. Tres pacientes (33.33%) estuvieron hospitalizada por 11 días. El promedio de hospitalización de las 9 pacientes fue de 6 días.

CUADRO No. 9

Agrupación del tiempo de hospitalización, pacientes asmáticas embarazadas. Hospital San Juan de Dios.

Tiempo	Total Pacientes	Porcentaje
1 - 3 días	3	33.33
4 - 7 días	5	55.55
8 -11 días	1	11.11

De la población estudiada, solamente encontramos que se atendieron dos partos. (Cuadro No. 10) uno por cesárea segmentaria transperitoneal (CSTP) y el otro fue un Parto Eutósico Simple (PES). Las condiciones de los dos Recien Nacidos (RN) al nacimiento fueron: El R.N. producto de CSTP presentó APGAR de 5 al minuto y 9 a los cinco minutos, con un peso de 8 libras. El R. N. producto de PES presentó APGAR de 5 al minuto y 8 a los cinco minutos, con un peso de 3.10 libras.

CUADRO No. 10

Agrupación de las condiciones de los dos recién nacidos al nacimiento, de madres hospitalizadas con asma bronquial. Hospital San Juan de Dios.

Recien Nacido	APGAR	PESO
Producto de Cesárea	5 al minuto y 9 a los 5 minutos.	8 Libras
Producto de Parto Eutósico Simple.	5 al minuto y 8 a los 5 minutos.	3.10 Lbs.

En relación a las condiciones de egreso de las pacientes asmáticas (Cuadro No. 11) embarazadas, 7 pacientes (77.77%) egresaron mejoradas. Una paciente (11.11%) quien solicitó su egreso no mejoró. Una paciente (11.11%) falleció.

CUADRO No. 11

Condiciones al egreso de las pacientes gestantes asmáticas que fueron hospitalizadas.

Condición	Total Pacientes	Porcentaje
Mejorada	7	77.77
No mejorada	1	11.11
Muerta	1	11.11

Para el manejo de las pacientes asmáticas embarazadas, se usaron diferentes tipos de drogas (Cuadro No. 12). En 12 pacientes (92.30%) se les administró derivados de la teofilina. En el 38.46% (5 casos) se usaron los simpaticomiméticos, (en una paciente se uso el Salbutamol y en 4 pacientes adrenalina).

También se administró a un 15.38% de las pacientes, Antihistamínicos (se uso Difenhidramina en 2 pacientes). Efedrina en 2 pacientes. Un porcentaje de 38.46% de pacientes les administraron Fenobarbital y Guayacolato de Blicerilo.

Los esteroides fueron administrados a 3 pacientes (23%) (Una paciente recibió Prednisona, otra Metilprednisolona, y a otra paciente Hidrocortisona).

En 5 pacientes de manera distinta recibieron: Yoduro de Potasio, Diacepam, Meprobamato, Bicarbonato de sodio, Cedilanid.

CUADRO No. 12

Agrupación de las drogas usadas en las 13 pacientes atendidas en estado grávido con asma bronquial de 1976 a 1980, en el Hospital San Juan de Dios.

Droga	Total Pacientes	Porcentaje
Xantinas	12	92.30
Simpaticomiméticos	5	38.46
a) Salbutamol	1	
b) Adrenalina	4	
Esteroides	3	23.00
a) Prednisona	1	
b) Succinato de Metilprednisona. (Solumedrol)	1	
c) Succinato de Hidrocortisona. (Solucortef).	1	
Guayacolato de Glicerilo	5	38.46
Fenobarbital	5	38.46
Efedrina	2	15.38
Antihistamínicos	2	15.38
a) Difenhidramina	2	
Yoduro de Potasio	1	7.69
Diacepam	1	7.69
Meprobamato	1	7.69
Bicarbonato de Sodio	1	7.69
Cedilanid	1	7.69

DISCUSION

En nuestro estudio, a pesar de haber encontrado una población pequeña de asmáticas embarazadas (13 pacientes) durante el período de tiempo del estudio (5 años), se observó que más de las 2/3 partes de dicha población, fue necesario proporcionarles tratamiento intrahospitalario, lo cual nos demuestra la severidad de los cuadros asmáticos. Dicha severidad se ha relacionado con la edad del embarazo; Burrow y Ferris (3) establecieron que en general, si las asmáticas mejoran durante el embarazo, es usualmente durante el primer trimestre, y si la enfermedad empeora, esto usualmente ocurre durante el segundo y tercer trimestre, lo cual coincide con nuestros resultados, en los cuales el 92% de las pacientes se encontraban en el segundo y tercer trimestre de embarazo. Por su parte Schaffer y Silverman (23) consideran que el asma bronquial en las pacientes embarazadas, pueden permanecer estable, puede empeorar o puede mejorar.

No encontramos ninguna diferencia significativa en cuanto a la existencia o no, de antecedentes familiares de asma bronquial, pero si en cuanto a los antecedentes personales, ya que un 77.8% refirió padecer asma bronquial de varios años de evolución.

Aparentemente el asma bronquial no ha sido un obstáculo para que las madres lleven a término sus embarazos, como lo de muestra el hecho de que un 88.9% eran multíparas; aún y cuando no se puede concluir nada a cerca de la calidad de los productos de dichos embarazos, por no estar al alcance de este trabajo. Como se sabe, el curso del embarazo puede ser afectado adversamente por el asma bronquial, con particular referencia a la mortalidad fetal y neonatal (1.5). Sin embargo, la mortalidad fetal y neonatal relacionada al asma bronquial, se observa raramente, más que en pacientes severamente afectados y usualmente tratados inadecuadamente durante los episodios

asmáticos intensos (3). En este trabajo, debido a que únicamente 2 pacientes tuvieron resolución del parto dentro del hospital, no se puede concluir acerca de las condiciones de los recién nacidos al momento del nacimiento, ni del tiempo de gestación que pudiesen alcanzar en su mayoría el producto, de las pacientes con asma bronquial.

El manejo de la paciente asmática embarazada en el Hospital San Juan de Dios, ha sido variable, como lo demuestra la diversidad de medicamentos usados, en su mayoría las pacientes recibieron derivados de la Teofilina (92%), pero en muchos de estos casos, esta iba asociada con otras drogas, entre las cuales se incluyen: Fenobarbital, diazepam, Meprobamato y Antihistamínicos. La literatura actual (31) recomienda que los narcóticos y sedantes sean absolutamente contraindicados en el asma bronquial, debido a que deprimen el centro respiratorio. Otro medicamento contraindicado en el embarazo, y que sin embargo fue utilizado en una paciente, lo constituye el Yoduro de Potasio, ya que a pesar de su efecto mucolítico, el Yodo pasa a través de la placenta al feto y se acumula en su tiroides, lo que puede llegar a producir un bocio voluminoso (bocio congénito). (32).

El uso de esteroides en el tratamiento de pacientes asmáticas durante el embarazo ha sido ampliamente discutido. Pueden ser los únicos agentes que efectivamente controlen el asma severa y pueden ser salvadores en la prevención y tratamiento del Status Asthmaticus (24). Aunque en trabajos experimentales en animales se sugiere que la terapia corticosteroide durante el embarazo podría ser deletérea para

el feto, los datos en los humanos no han sido comprobados (23,28). En este estudio, los corticosteroides fueron usados únicamente en 3 pacientes, con lo cual no podemos concluir acerca de sus beneficios y probables efectos adversos. Sin embargo, creemos que su uso está justificada en base a la información registrada en la literatura extranjera, y lo planteamos en el protocolo de manejo del estado asmático en la mujer embarazada.

PROTOCOLO PARA EL MANEJO DE LA PACIENTE ASMATICA
EMBARAZADA

1. Toda paciente embarazada que presenta asma bronquial debe de recibir un tratamiento inmediato y continuado, tendiente a controlar adecuadamente sus síntomas.
2. En caso de que la paciente se encuentre en "ESTADO ASMATICO"
 - a) Deberá ser ingresada a la unidad de alto riesgo obstétrico.
 - b) Deberá iniciarse soluciones intravenosas para mantener hidratada a la paciente.
 - c) Laboratorios: Hematología completa, Química sanguínea (Urea y creatinina), gases arteriales, Rayos X de Tórax P/A (dependiendo de la edad gestacional).
 - d) Oxígeno según cianosis o de acuerdo a los gases sanguíneos para mantener una oxigenación fetal adecuada.
 - e) Medicamentos:
 - e-1) Teofilina 5-6 mg/kg IV dosis única. seguido por infusión continua de 0.7 - 1.0 mg/kg/h.
 - e-2) Cortisona (Solucorte) 100 a 250 mg IV cada 6 horas.
 - f) Si presenta proceso infeccioso pulmonar, iniciar inmediatamente antibioticoterapia.
 - g) La paciente deberá tener monitoraje fetal interno y/o externo, dependiendo de la edad gestacional.
 - h) Se le deberá administrar anestesia epidural, si hay trabajo de parto activo y si es a término.
 - i) Se le efectuará aplicación de forceps profiláctico.

CONCLUSIONES

1. El 69% de las pacientes gestantes que presentaban asma bronquial, necesitaron hospitalización.
2. El grupo etáreo que presentó mayor frecuencia de asma bronquial fue, el de 31 a 35 años . (31%).
3. De las pacientes hospitalizadas, cuatro presentaban antecedentes familiares de asma bronquial. (44%).
4. El 67% de las pacientes presentaban asma bronquial desde la infancia.
5. Una paciente (11%) presentaba asma bronquial, cada vez que se encontraba grávida.
6. Las pacientes multíparas presentaron la mayor frecuencia de asma bronquial (55%).
7. En el segundo trimestre de gestación, se observó la mayor frecuencia de asma bronquial (67%).
8. El 55% de las pacientes asmáticas embarazadas, fueron hospitalizadas de 4 a 5 días.
9. La mortalidad materna de los casos estudiados fue de un 11% (un caso).
10. No existió ningún esquema de tratamiento similar en el manejo de los casos estudiados.

RECOMENDACIONES

1. La paciente grávida con historia de padecimiento de asma bronquial, debe llevar un adecuado control pre-natal y considerarse de alto riesgo obstétrico.
2. Debe considerarse el manejo de la paciente embarazada con asma bronquial, de acuerdo al protocolo presentado en la presente tesis.
3. Debe de tomarse en cuenta la posibilidad de un cuadro pulmonar infeccioso como causa desencadenante del episodio asmático, y a la vez establecer el tratamiento adecuado.
4. El manejo de la paciente asmática embarazada debe ser multidisciplinario (médico internista, obstetra, pediatra).
5. Debe omitirse el uso de sedantes y compuestos Iodados en el tratamiento del asma bronquial en la mujer grávida.

BIBLIOGRAFIA

1. BAHANA S.L. and BJERKEDAL T. The courses and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta Allergologica*, 1972, 27, 397-406.
2. BLACKBURN WR, KAPLAN HS, MCKAY DG, morphologic changes in the developin rat placenta following prednisolone administration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 92, 234-246. 1965.
3. BURROW and FERRIS. Medical complications during pregnancy 1975, Pag. 603.
4. CARRASCO C EDGARDO. Asma Bronquial, nuevos enfoques en su manejo terapéutico. *Rev. Med. Chile.* 108;473; 1980.
5. GORDON M. NISWANDER, K.R. BERENDES. H., and KANTOR. A.G. (1970) *Am. J. of obstetric, and Gynecology* 106, 421.
6. HENDERSON I.L. Management of the asthmatic patien undergoinf comparision of the bronchodilatador effects of the beta-adrenergic stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma. *Br. Med. J.* 2:287, 1969.
7. CHOD-KANG, Y.F.J., SIMPSON W.T and GRANT I.W.B. Controlod comparision of the bronchodilatador effects of the beta-adrenergir stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma. *Br. Med. J.* 2:287, 1969.
8. KATZENSTEIN, L., and MORRIS A.J. Cortisone and ACTH in pregnancy. *New. Eng. J. Med.* 250, 366-367, 1954.
9. KRETSCHMER ROBERTO. Asma, *Gaceta Médica Mexicana*, Sept, 1980; Vol. 116; No. 9..
10. LANDAU LOUIS I. Valoración y asistencia del asma en pacientes externos. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica.* Vol. 3, 1979. Pag. 592.

11. LEONTIC, EMILIO A. Respiratory disease in pregnancy; The Medical Clinics of North America. January 1977, Vol 61; No. 1.
12. LEVINE G.E., HOUSLEY E. MCLEOO P. and MACKLEM P.T. Gas exchange in mild bronchitis and asymptomatic asthma. N. J. Med. 282; 1277; 1970.
13. MARLIN, G.E. and TURNER, P. intravenous treatment with rimiterol and Salburamol in asthma. Br. Med. J. 2:715, 1975!
14. MCFADDEN E.R., KISER R. and DE GROOT, J. Acute bronchial asthma, relation between clinical and physiologic manifestations. N. Eng. J. Med. 288; 221, 1973.
15. O'LOUGHLIN JOHN M. Farmacoterapia del asma bronquial, Clínicas Med. de Norteamérica. Vol. 2:1979. Pag. 392.
16. PALMER K.N.V. and KELMAN G.R. Br. Medical Journal. 1;485, 1975.
17. PATERSON J.W. AND SHENFIELD G.M. Bronchodilators. Part. I; B.T.T.A. Am. Review, 4; 25, 1974.
18. POPPIUS, H., MUITTARI, A.; KRREUS, K.E. et al.; Exercise asthma and disodium cromoglycate. Br. Med. J. 4;337, 1976
19. ROBBINS, SATANLEY L.; Patología Estructural y Funcional. Primera edición en español. 1975; pag. 778.
20. ROBIN A. RUSO N. AND GOUCHER, D. Am. J. of Obstetric and Gynecology 72, 963; 1956.
21. SALGADO RAUDA, SALVADOR FRANCISCO; Estudios epidemiológicos del asma bronquial en el Hospital Roosevelt, tesis de Graduación, Médico y Cirujano, 1979. Universidad de San Carlos de Guatemala.
22. SEPULVEDA RICADRDO M. Hacia un manejo racional del asma. Rev. Méd. Chile 108: 572, 1980.

23. SCHAEFER G. AND SILVERMAN F. Pregnancy complicated by asthma
Am. J. Obstet. Gynecol. 82:182; 1961.
24. SCHATZ MICHAEL MD.; et al. Corticosteroid therapy for the
pregnant asthmatic patient. JAMA Aug. 18. 1975, Vol 233,
No. 7, Pag. 804.
25. SIMS C.D. et al Lung function tests in bronchial asthma during
and after pregnancy. Br. J. Obstet. Gynecology. 83 (6):
434-7, Jun. 1976.
26. SZENTIVANYI. A.: The beta adrenergic theory of the atopic
abnormality in bronchial asthma. J. Allergy 42:203, 1968.
27. TEPPERMAN HELEN et al. Drugs affecting Myometrial contrac-
tility in pregnancy. Clin. Obst. and Gynecology. June 1977,
Vol. 20, No. 2, Pag. 436.
28. WARRELL DW, TAYLOR R. Outcome for the fetus of mothers
receiving prednisolone during pregnancy. Lancet 1:117-118.
1968.
29. WEBB-JOHNSON DAVID C. M.B. et al, bronchodilator therapy.
The New. Eng. J. of Medicine vol 297: No. 14, October 6,
1977.
30. Williams D.A. Asthma and pregnancy. Acta Allergologica,
1967, XVII, 311-323.
31. MIDDLETON E., Jr.: A rational Approach to asthma therapy'
Postgraduate Medicine. Vol. 67, No. 3. March 1980.
32. HELLMAN L.M. and PRITCHARD J.A.: Obstetricia de Williams.
1ra. Ed. 1973. Edit. Salvat. p: 682.

Br.



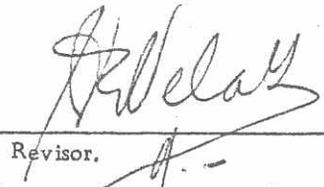
José Rafael Campos Polanco



Asesor.

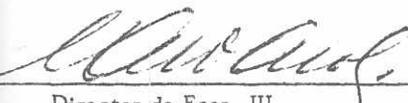
Dr. Roberto Maselli P.

Dr.



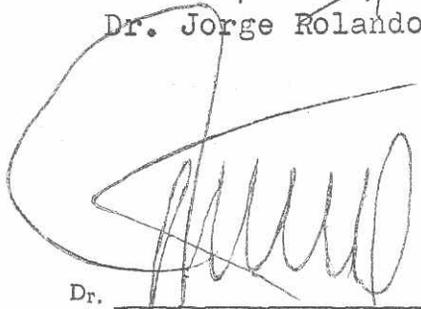
Revisor.

Dr. Jorge Rolando Vela



Director de Fase III

Dr. Carlos Waldheim C.

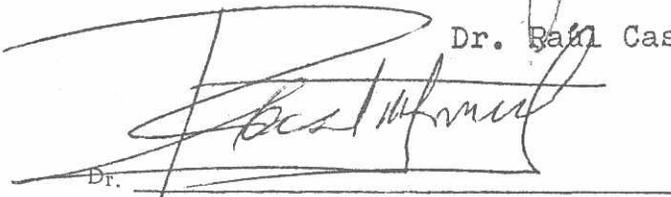


Dr.

Secretario

Dr. Raúl Castillo Rodas.

Bo.



Dr.

Decano.

Dr. Rolando Castillo Montalvo.