

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown and a shield with a cross. The seal is surrounded by Latin text: "LETTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACHETEMALENSIS INTER".

**"NIFEDIPINA EN EL TRATAMIENTO  
DE LA CRISIS ASMÁTICA"**

(Estudio Realizado en el Hospital Roosevelt  
de Agosto de 1984 a Febrero de 1985)

**ALAN HUMBERTO BARRIENTOS TOBAR**

GUATEMALA, MAYO DE 1985

## C O N T E N I D O

	Página
1. INTRODUCCION	1
2. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
3. REVISION BIBLIOGRAFICA	5
4. MATERIALES Y METODOS	23
5. RESULTADOS	29
6. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	39
7. CONCLUSIONES Y/O RECOMENDACIONES	41
8. RESUMEN	43
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45

## INTRODUCCION

El control de la crisis asmática, un reto terapéutico que motiva múltiples investigaciones a utilizar nuevos fármacos que ayuden a solucionar en mejor forma este grave problema, nos indujo a utilizar para esta finalidad la NIFEDIPINA, un bloqueador del influjo lento del calcio (2), que teóricamente es capaz de relajar el músculo liso bronquial y evitar la degranulación de los mastocitos (18, 25), y por tanto ser útil en el tratamiento del problema que nos ocupa. (4, 9, 11, 21).

Para establecer la efectividad de la Nifedipina se realizó el presente estudio en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt con la colaboración de los servicios de urgencias y la unidad de Neumología en los meses de Agosto de 1984 a febrero de 1985. Dividiéndose a los pacientes en 2 grupos de 25 personas cada uno (A y B), administrándosele Nifedipina y Aminofilina al primero y aminofilina únicamente al segundo.

La evaluación de la eficacia de ambos tratamientos se hizo por medio del FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO medido con el espirómetro Mini-Wright, observándose luego de su procesamiento estadístico en el grupo tratado con NIFEDIPINA y aminofilina una mejoría significativa, con lo cual se comprueba su valor terapéutico en la crisis asmática.

## DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La crisis asmática es la obstrucción de las vías aéreas, producida por la constricción del músculo liso bronquial, edema de las mucosas y aumento de secreciones mucosas. Esta es episódica y se manifiesta por tos, sibilancia y dificultad respiratoria, puede durar de algunas horas a días y no revierte sin el uso de medicamentos.

Muchos fármacos han sido empleados para revertir la obstrucción de las vías aereas en la crisis asmática, en este estudio nos hemos propuesto determinar la eficacia de la Nifedipina a este respecto.

Para ello, en el Departamento de Medicina Interna (servicio de urgencias, y unidad de neumología) se estudió un grupo de 50 pacientes dividiéndolos en 2 subgrupos de 25 pacientes cada uno. Al primer (Grupo "A") se le administró aminofilina y nifedipina, al segundo (Grupo "B") se le dió aminofilina únicamente.

Todos los pacientes debían pasar por los siguientes criterios de exclusión: necesitar ventilación asistida a su ingreso, recibir corticosteroides, embarazo, e hipotensión.

A cada paciente le fue valorado su flujo espiratorio máximo a su ingreso y periódicamente durante 24 horas para establecer su mejoría y compararla según el tratamiento recibido.

La importancia del estudio radica en la búsqueda de medicamentos que permitan solucionar más eficazmente las crisis del asma bronquial.

## REVISION BIBLIOGRAFICA

Nuestros conocimientos sobre la regulación del tono bronquial, han progresado considerablemente en los últimos años, gracias a los avances en anatomía, fisiología y bioquímica. Antes se daba gran importancia a aspectos aislados en fisiología, como por ejemplo la broncoconstricción refleja mediada vagalmente, en la actualidad se trata de unificar todos los componentes que conforman los mecanismos de regulación bronquial.

Paradójicamente, con lo anterior, en la terapéutica deben enfocarse efectos aislados del problema y tratar de incluirlos en el mecanismo global, es por esto que en esta revisión incluiremos sólo algunos conceptos relacionados con la fisiopatología de la broncoconstricción y directamente implicados en el mecanismo de acción de la Nifedipina, pues una revisión completa del asma, escapa a los objetivos de este trabajo.

### ALERGIA:

Puede presentarse una estimulación anómala por mediadores especialmente a consecuencia de reacciones alérgicas locales. En caso de alergia se trata de una hipersensibilidad inmunológica, que puede lesionar el tejido o perturbar los procesos fisiológicos. Los efectos de la alergia pueden investigarse en el asmático objetivamente y en condiciones controladas, con lo que disponemos de un buen modelo para estudiar los mecanismos básicos que intervienen. Los mediadores bioquímicos de las reacciones alérgicas de la hipersensibilidad de tipo inmediato, en las que participan los anticuerpos del tipo de la inmunoglobulina E (IgE), los conocemos bastante bien. En cambio, nuestros conocimientos sobre las influencias y mecanismos de acción en formas asmáticas de distinta etiología, por ejemplo infección y emoción, son limitados, más bien empírico, en parte incluso de tipo anecdótico y por lo tanto menos fiables.

En el asma alérgica, el tipo de reacción depende de la inmunorreacción individual. Esta la determinan tanto componentes genéticos como otros adquiridos de la situación de inmunidad del paciente. Las vías aéreas resultan funcional y morfológicamente

contacto material antigénico con el aparato inmunológico local. Debido a una infección a un estímulo o a otros factores, que ejerzan una influencia negativa sobre la función ciliar o sobre la permeabilidad vascular, pueden posibilitar periódicamente la introducción de cantidades importantes de antígenos y con ello una estimulación más intensa del sistema inmunológico. También actúa por esta vía una inflamación alérgica aguda. No está todavía totalmente aclarado el papel que en tal caso desempeñan los macrófagos alveolares. (1).

La respuesta inmune a todo estímulo por antígeno puede ser heterogénea y compleja. Según la predisposición genética o las influencias inmunológicas recibidas con anterioridad por el individuo, pueden intervenir tanto la inducción de reacciones inmunológicas de origen celular como la producción de IgA, IgG, IgE o de otros anticuerpos específicos. La comprobación de la presencia de células sensibilizadas o de anticuerpos IgG específicos indica que ha habido una sensibilización inmunológica y a menudo habla más bien a favor de una exposición anómala a los antígenos que de una alergia. La comprobación de la presencia de anticuerpos del tipo IgE indica, sin embargo, la presencia de una alergia, ya que las moléculas IgE, por fijación a los mastocitos tisulares, están capacitadas especialmente para provocar una sensibilización tisular local. (1).

### CELULAS EFECTORAS.

Las células efectoras más importantes en caso de hiperreactividad de los bronquios son las de la musculatura lisa que rodean a aquellos y, hasta cierto punto, las de los pequeños vasos de la mucosa y de la submucosa de las vías aéreas inferiores. Aquí está la clave para entender el asma bronquial. Un comportamiento de contracción anormal de las células de la musculatura lisa puede ser el resultado de una estimulación anómala por mediadores, de una elaboración defectuosa de una estimulación normal por dichos mediadores o de una combinación de ambos factores.

### HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO INMEDIATO

La reacción de hipersensibilidad reagínica de tipo inmediato

parece ser el tipo de alergia más importante en el caso del asma bronquial. En la actualidad, se está debatiendo si no tienen también importancia clínica en el asma bronquial los anticuerpos reagínicos pertenecientes a la IgG. En un pequeño porcentaje de asmáticos se han encontrado los llamados anticuerpos sensibilizantes a corto plazo, del tipo de la inmunoglobulina G (IgG), de los que se supone que pudieran participar en las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato.

Existen suficientes pruebas de la síntesis y concentración locales de IgE, así como también de anticuerpos de otras clases de inmunoglobulinas en las vías respiratorias. La inmunorreacción dependiente de la reagína tiene lugar en la superficie de los mastocitos tisulares, que existen en gran número en los bronquios. Pudiera tener importancia especial la existencia de mastocitos viables en el interior del lumen bronquial, a los que posiblemente se debe la reacción inicial entre el alérgeno inhalado y los anticuerpos IgE fijados a los mastocitos. Las sustancias mediadoras, que son liberadas en el lumen, abren posiblemente las apretadas uniones entre las células epiteliales, con lo que se facilita el acceso de los alérgenos a un mayor número de mastocitos sensibilizados de la submucosa. Ello causaría una liberación de mediadores rápidamente creciente y en consecuencia concentraciones excesivamente elevadas en torno de las células musculares y de los receptores que reaccionan al estímulo. El mastocito actúa como una especie de transistor y amplificador, transformando la inmunorreacción en secuencias bioquímicas. (1)

Participan una serie de sustancias bioquímicas "dinámicas". Hay distintos factores que determinan conjuntamente la actividad inmunológica del tejido bronquial. Se supone que la reactividad bioquímica y el grado de hiperreactividad de los bronquios los determinan una serie de factores, pero hasta la fecha poco se sabe al respecto.

Si la dosis y la concentración de los mediadores excitadores predominan en comparación a los inhibidores compensadores, tiene lugar probablemente una obstrucción incluso en el caso de que sean normales los receptores y las células efectoras. Una reacción alérgica suficientemente intensa en los bronquios actúa de este

modo. Si los receptores y las células efectoras reaccionan simultáneamente con excesiva intensidad a los mediadores de la alergia, puede darse ya una obstrucción después de una exposición de menor importancia a los antígenos. En los casos, en que participa en la enfermedad una hipersensibilidad inmunológica, es la combinación de esta hipersensibilidad con la hiperreactividad bioquímica la que resulta decisiva para que aparezcan síntomas y para determinar el grado de gravedad de la enfermedad. No se sabe la medida en que una inflamación alérgica crónica o subcrónica pueda causar, si llega a hacerlo, un trastorno del equilibrio neuromuscular o una hiperreactividad bioquímica inespecífica de los tejidos afectados. Sin embargo, muchos investigadores han demostrado que por medio de una exposición a alérgenos se reduce el umbral para la histamina y la acetilcolina del sistema bronquial y viceversa. Una cierta hiperreactividad del sistema bronquial puede ser también consecuencia de una farmacoterapia, instaurada contra un asma provocada al principio solamente por alergia bronquial (1).

La histopatología del asma bronquial no se puede explicar totalmente por una contracción reversible de las fibras musculares lisas o por una vasodilatación reversible. Deben tomarse también en consideración sustancias mediadoras, que provocan reacciones inflamatorias crónicas o subcrónicas, las cuales pueden ser la consecuencia tanto de una infección recidivante o crónica como también de reacciones de hipersensibilidad mediadas por inmunocomplejos — IgG (Tipo III). (1)

Se sabe que en la inflamación intervienen una serie de sustancias mediadoras liberadas procedentes de mastocitos y de células que fueron atraídas al lugar de la reacción (1).

Para algunas de las sustancias bioquímicas liberadas o activadas en caso de alergias dependientes de la IgE, se ha demostrado que provocan una obstrucción bronquial ya con concentraciones bastante reducidas. Uno de los más importantes parece ser los leucotrienos.

También la histamina parece intervenir en el asma. Se ha demostrado tanto una acción sobre los receptores de estímulos como una acción directa sobre los receptores de la musculatura lisa. La primera puede bloquearse con atropina y la segunda no. La

histamina liberada en la reacción alérgica posee además claros efectos vasodilatadores lo cual contribuye a la aparición de un edema de la mucosa. Este puede ser muy pronunciado en ciertos individuos, especialmente en asmáticos jóvenes, y en cambio resultar despreciable en otros. En consecuencia, también es distinta la reacción a los antihistamínicos y a los medicamentos beta-adrenérgicos. Las distintas sustancias mediadoras pueden mostrar su efecto o efectos principales en distintas partes de las vías aéreas, a lo que se debe la heterogeneidad del asma bronquial. (1)

En la granulación de las células basófilas y de los mastocitos se libera una serie de enzimas con efectos bioquímicos secundarios. Se ha comprobado que una de ellas, la arginesterasa, actúa de modo parecido a la calicreína, la cual provoca la formación de quininas. Las quininas son importantes mediadores de la inflamación, y la bradiquinina es un potente efector de la broncoconstricción en el asma. Otra consecuencia de la degranulación de los mastocitos consiste en un incremento de la producción de prostaglandinas. Las prostaglandinas en general parecen desempeñar un importante papel en la inflamación, y los pulmones pueden tanto sintetizarlas como metabolizarlas. Las prostaglandinas  $E_1$  y  $E_2$  parecen influir de modo positivo sobre la capacidad de conducción de las vías aéreas y ejercen también un efecto estabilizador favorable sobre los mastocitos propiamente dichos. En cambio, se ha demostrado que la prostaglandina  $F_{2a}$ , inhalada como aerosol, causa obstrucción bronquial. En algunos pacientes con asma bronquial se ha observado un umbral de tolerancia notablemente bajo para esta sustancia.

## REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO TARDIO

En los bronquios pueden desarrollarse también otros tipos de reacciones inmunológicas de hipersensibilidad. Las más conocidas e investigadas son las reacciones de hipersensibilidad del tipo III o reacciones de hipersensibilidad mediadas por inmunocomplejos, que van acompañadas con anticuerpos IgG precipitantes y están relacionadas con una obstrucción bronquial que no se presenta inmediatamente sino de 4 a 10 horas después de la exposición a alérgenos. Esta reacción puede durar largo tiempo y seguir un curso violento, o ser muy moderada; puede ir

acompañada de fiebre y leucotitosis. A menudo se inicia con una reacción del tipo inmediato dependiente de la IgE o por lo menos va precedida por ella (1, 15).

Sin embargo, una reacción bronquial retrasada después de una exposición a alérgenos o de un estímulo por ellos no indica inequívocamente que exista una inmunorreacción del tipo III. Se puede observar una reacción que no se presenta inmediatamente también después de una hipersensibilidad dependiente de la IgE, siendo en este caso o el resultado de una reducida exposición a alérgenos, por debajo del valor umbral, o la consecuencia de reacciones inflamatorias de origen celular o farmacológicas tardías, tal como se describe en el siguiente capítulo.

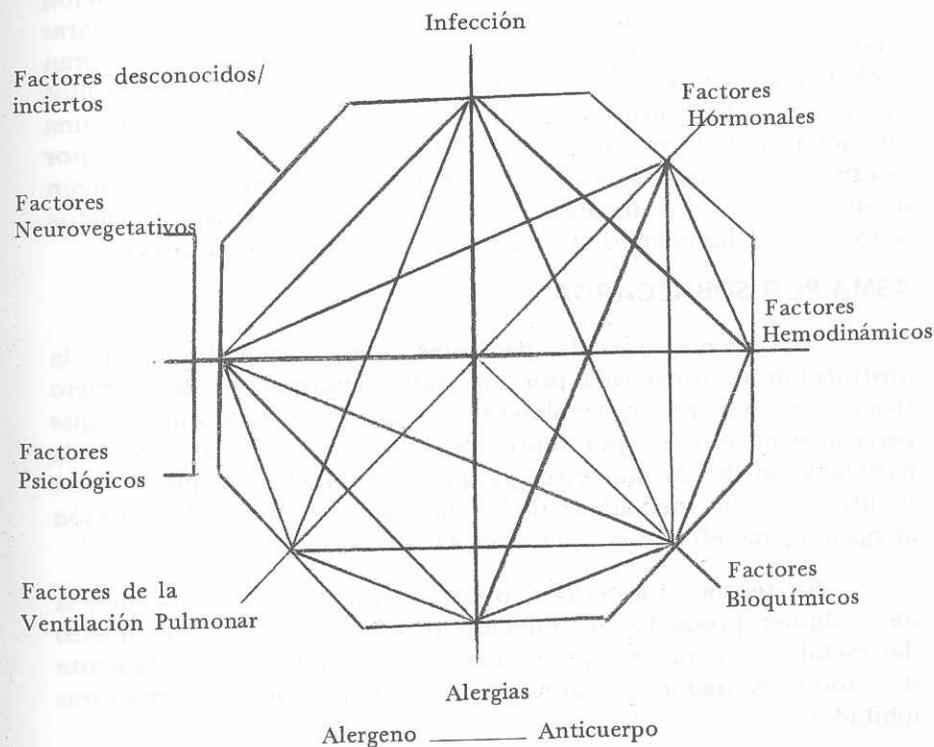
Además, la comprobación de precipitinas en el suero de un paciente asmático no constituye ningún criterio diagnóstico inequívoco, ya que en los sujetos no asmáticos expuestos del mismo modo pueden observarse precipitinas sérica del mismo orden de magnitud, las cuales indican exclusivamente la existencia de una exposición anterior. Basándose en investigaciones apropiadas hay que comprobar el papel que desempeñan en la afección bronquial existente. La activación del complemento pudiera tener importancia fundamental, pero se trata exclusivamente de una hipótesis. El fragmento C<sub>5a</sub> del complemento parece poder provocar la liberación de mediadores a partir de la células basófilas, lo cual permite concluir que todo fenómeno que causa una activación del complemento pudiera provocar la liberación de mediadores a partir de los mastocitos y con ello el asma.

Los vapores, el polvo y las partículas de bajo peso molecular inhalados, por ejemplo, en el curso de un proceso industrial, pueden provocar también reacciones bronquiales de los tipos inmediato o tardío, así como formas mixtas.

### CAUSAS DE TIPO NO INMUNOLOGICO

En caso de hiperreactividad neurofisiológica creciente o de una predisposición a la reacción bioquímica específica puede presentarse obstrucción después de una serie de estímulos, que son inhibidos en la musculatura lisa normal. La concentración local de leucotrienos, histamina, metabolitos de la prostaglandina, quininas y otras sustancias de acción constrictora oscila probablemente

**FIGURA No. 1**  
ESTIMULOS CAPACES DE DESENCADENAR  
EL BRONCOESPASMO EN EL ASMA



Tomado de A as K. Bases Bioquímicas e Inmunológicas del asma bronquial (1).

después de los estímulos que se presentan en la vida cotidiana con la suficiente intensidad para que pueda explicarse la dinámica del asma bronquial, tal como la experimenta el paciente y especialmente aquél cuyos bronquios son hiperexcitables (1).

Las infecciones víricas parece que desencadenan el asma por medio de toda una serie de mecanismos, por ejemplo la obstaculización mecánica de la corriente de aire por medio de la obstrucción inflamatoria de las vías aéreas y de una predisposición a la reacción elevada frente a las sustancias mediadoras constrictoras. El efecto de la emoción tiene lugar con gran probabilidad a través de neurotransmisores o se funda en sencillos mecanismos de ventilación pulmonar como consecuencia de una alteración de la forma de respirar. En el caso del asma inducida por aspirina se supone que participan las prostaglandinas de algún modo, ya que los medicamentos del tipo de la aspirina actúa normalmente inhibiendo la biosíntesis de dicha sustancia (1)

### ASMA POR SOBRECARGA

En la mayoría de pacientes con asma bronquial la obstrucción es provocada por un grado determinado de ejercicio físico. Se desconocen totalmente los procesos bioquímicos que participan en el asma por sobrecarga. Se habla especialmente de la participación de los mastocitos ya que el cromoglicato, que bloquea la liberación de mediadores de los mastocitos durante la reacción alérgica, ejerce efectos profilácticos satisfactorios.

En teoría, el asma por sobrecarga puede ser la consecuencia de cualquier producto desconocido precedente de un incremento del metabolismo tisular, que pudiera ejercer su acción directamente de modo excitador o también por bloqueo de las estructuras inhibitorias.

### CIRCULO VICIOSO

Los pulmones tienen importancia para el metabolismo de toda una serie de sustancias bioquímicas. Para asegurar condiciones óptimas de metabolismo y excreción, por ejemplo de las prostaglandinas, desempeñan un papel importante la actividad enzimática, el pH y el  $O_2$  y una obstrucción puede perturbar su

equilibrio. Por lo tanto, una obstrucción bronquial con hipoxemia puede perturbar la función metabólica y con ello causar una elevación de la proporción  $PgF_{2a}/PgE_1$ , con lo que intensifica aún más la afectación de la ventilación y de la perfusión. Este fenómeno es causa de un círculo vicioso, en el que se llega a una obstrucción creciente precisamente debido a que la función metabólica pulmonar perturbada es la consecuencia de una obstrucción causada por cualquier tipo de mecanismo de provocación.

### BLOQUEADORES DEL INFLUJO DE CALCIO

Hay un nuevo grupo de drogas que no responden a los conceptos tradicionales de agonistas y antagonistas, por lo que son mal llamados antagonistas del calcio, pues lo que en realidad hacen es inhibir el influjo de calcio al interior de la célula que ocurre durante la meseta del potencial de acción (Fase 2), después de la despolarización del tejido cardíaco. Los bloqueadores del calcio han sido subdivididos en aquellos que alteran la cinética del influjo de calcio (Verapamil) y aquellos que alteran la conductancia total del calcio (Nifedipina, Diltiazem).

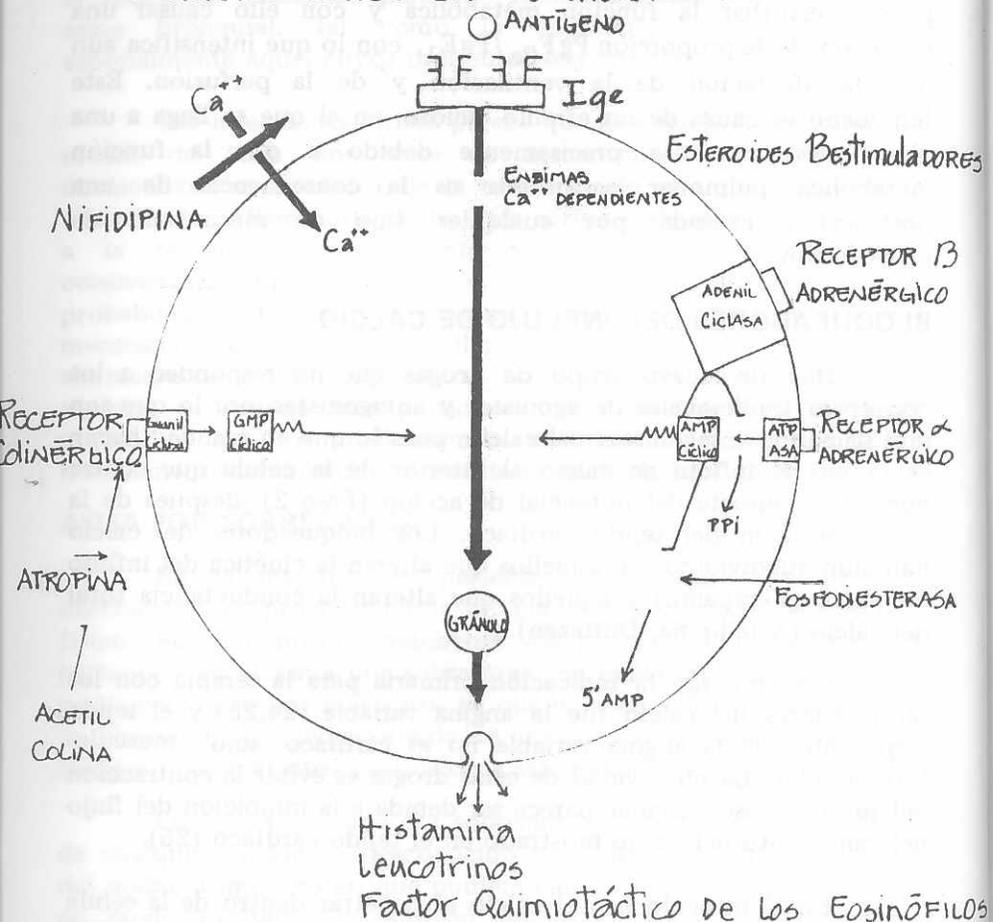
Sin embargo la indicación primaria para la terapia con los bloqueadores del calcio fue la angina variable (24,25) y el tejido responsable de la angina variable no es cardíaco, sino músculo liso vascular. La efectividad de estas drogas es evitar la contracción del músculo liso vascular parece ser debida a la inhibición del flujo del canal lento del calcio mostrado en el tejido cardíaco (25).

En el músculo liso el calcio al penetrar dentro de la célula y llegar a valores críticos suficientes, para que la troponina permita la unión de la actina y la miosina, al desaparecer la inhibición que ejerce sobre los sitios de unión de ambos filamentos, y así provocar el acortamiento de la sarcómera. La contracción del músculo liso es un campo dinámicamente variable, por lo que en la sintética revisión que haremos sobre el tópico, se indicará el grado de conocimiento que se tiene del mismo en parentesis (definido, posible, similar, cuestionable).

La contracción del músculo liso puede iniciarse por la

FIGURA No. 6

## MODELO DE ACCIÓN DE DIFERENTES ESTÍMULOS Y MEDICAMENTOS EN EL MASTOCITO



ADAPTADO DEL ORIGINAL DE AUSTIN KF Y LICHTENSTEIN  
(15)

actuación del potencial de acción (definido), o por la actuación de los canales mediados por receptores (definidos), en este caso la norepinefrina. El pasaje de ion calcio a través de los canales operados por receptores mediadores, puede iniciar la liberación del calcio de su sitio de almacenamiento en la membrana del sarcolema o el retículo sarcoplásmico (definido). Cuando el calcio intracelular se incrementa y se combina con el calmodulín (proteína moduladora del calcio) activando la Kinasa de las cadenas ligeras de miosina (definido), la cual fosforila una de las cadenas ligeras de miosina (CLM-P). La fosforilación de la cadena ligera de miosina permite que la actina y la miosina interactúen, consumiendo energía y provocando la contracción. La fase inicial rápida de contracción depende los depósitos intracelulares del calcio a través del mecanismo iniciador (definido), la contracción tónica mantenida, del músculo liso vascular depende del influjo de calcio del sarcolema dependiente del potencial iniciado por los canales de calcio operados por receptores (definido), la relajación ocurre cuando una fosfatasa (ATP asa) desfosforila la cadena ligera P de la miosina. La actividad de Kinasa de la cadena ligera de la miosina se decrementa cuando el complejo kinasa-Calmodulín-calcio se disocia por el retorno del calcio a sus sitios de depósito en el sarcolema (posible), la mitocondria (cuestionable) y el retículo sarcoplásmico (definido), o cuando el calcio es extraído de la célula por una bomba activa de calcio, o pasivamente por el intercambio sodio-calcio(posible). (25)

### BLOQUEADORES DEL INFLUJO DE CALCIO Y ASMA

Actualmente se trabaja para dilucidar totalmente cómo un determinado estímulo en un individuo propenso para ello, provoque el asma; y cómo ésta propensión active el transporte de membrana o libere los mecanismos que promueven el movimiento del calcio del citoplasma (18, 19). Cuando la concentración del calcio llega a niveles críticos cerca del efector (por ejemplo: la proteína contráctil del músculo liso, los mastocitos y los mecanismos neurotransmisores) ocurre una respuesta determinada.

Cuando el estímulo es removido u opuesto por drogas como las metil-xantinas, y los agonistas adrenérgicos que elevan los niveles de AMP<sub>c</sub>, el flujo del calcio es reducido. Entonces en respuesta se abate el calcio intracelular y sale al líquido

extracelular o a los sitios de depósito intracelulares.

La mayor parte de la contracción del músculo liso está dado por el influjo hacia la célula del calcio extracelular. La Nifedipina actúa inhibiendo este flujo, mientras que otros antagonistas del calcio tienen su acción inhibiendo la utilización del calcio intracelular, como el aminoindenes y el mechinaronone (18).

**EL ESPASMO DE LAS ARTERIAS CORONARIAS Y EL ESPASMO DEL MUSCULO LISO BRONQUIAL**

Estudios efectuados en la producción de la angina variable y el broncoespasmo en el asma han encontrado gran similitud entre los estímulos que pueden desencadenar ambos procesos.

Ambos procesos pueden ser inducidos por metacolina, Histamina, serotonina y bloqueadores beta adrenérgicos. Ambos pueden ocurrir en reposo y tienden a ocurrir nocturnamente. Ambos pueden ser precipitados por ejercicio o exposición al aire frío.

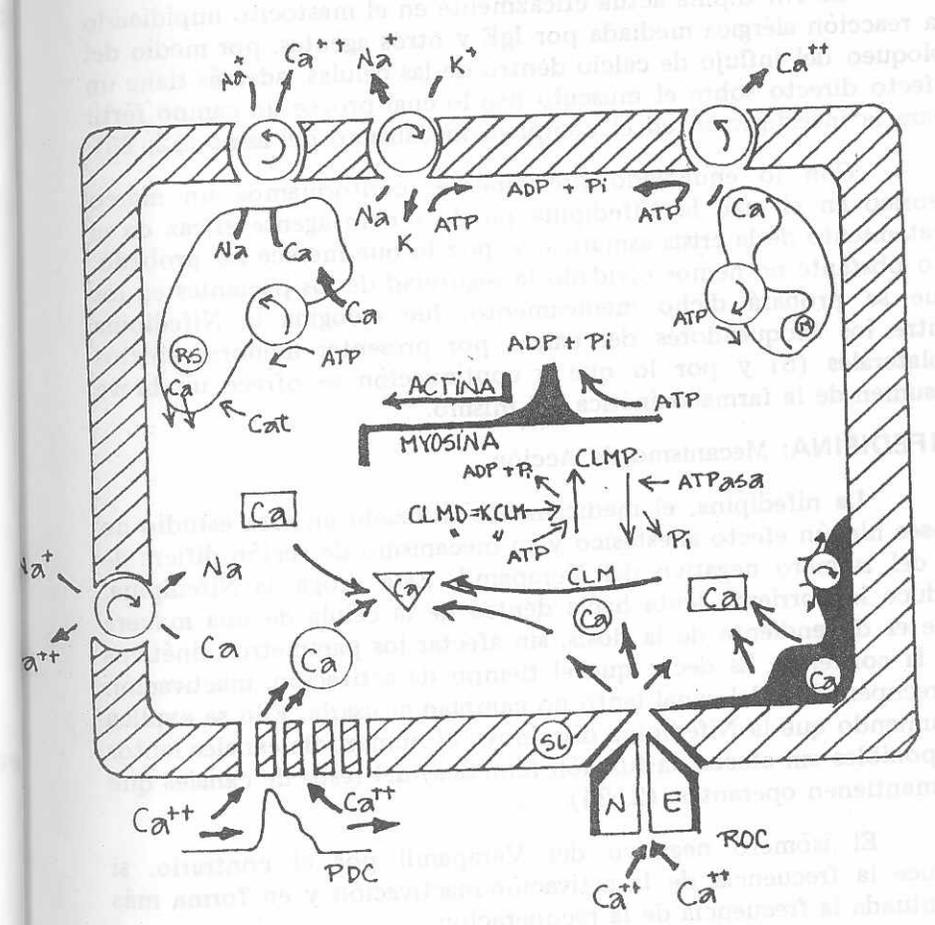
Se ha postulado que el imbalance autonómico producido por la elevación de los alfa adrenérgicos y decremento de los beta adrenérgicos provoca como respuesta la angina variable o desencadena broncoespasmo. Como lo demuestra la utilización de bloqueadores alfa en la angina variable o el uso de estimuladores beta en el broncoespasmo alivia ambos procesos. (23)

Con las consideraciones anteriores Cerrina y Cols., efectuó una investigación sobre la respuesta del asma inducido por ejercicio y la utilización de Nifedipina obteniendo la prevención del broncoespasmo en los pacientes que la utilizaron en contra posición al broncoespasmo obtenido por los grupos control.

Una teoría actual, postula que la hiperreactividad de las vías aéreas a varios mediadores como la acil-colina, histamina, serotonina, y prostaglandinas F<sub>2</sub> alfa que ocurre en pacientes asmáticos, podría tener un mecanismo común, desde que todos ellos requieren calcio para estimular la actividad del músculo liso bronquial. La hiperreactividad de las vías aéreas podría estar dada entonces para una despolarización parcial de las células que sugiere el incremento de la concentración del calcio intracelular, el cual

FIGURA No. 4 APROBADO CICS  
10 ABR. 1984

**MECANISMO INVOLUCRADO EN LA CONTRACCIÓN Y RELAJACIÓN DEL MÚSCULO LISO VASCULAR BRONQUIAL**



Tomado DE ZELIS Y Flaim (25)

activaría los mecanismos contráctiles (22).

Además se ha encontrado que el calcio juega un papel importante en la alergia, pues el complejo antígeno-anticuerpo, estimula la penetración del calcio dentro de la célula abriendo una "puerta" en la membrana (3, 12, 22)

La Nifedipina actúa eficazmente en el mastocito impidiendo la reacción alérgica mediada por IgE y otros agentes, por medio del bloqueo del influjo de calcio dentro de las células, además tiene un efecto directo sobre el músculo liso lo cual provee un campo fértil para la investigación en el complejo mecanismo del asma (12, 23).

Con lo enunciado previamente, conformamos un marco teórico en el cual la Nifedipina puede ser un agente eficaz en el tratamiento de la crisis asmática, y por lo que merece ser probado. No obstante no hemos olvidado la seguridad de los pacientes en los que se probará dicho medicamento, fue escogida la Nifedipina entre los bloqueadores del calcio por presentar menores efectos colaterales (5) y por lo que a continuación se ofrece un breve resumen de la farmacocinética del mismo.

**NIFEDIPINA: Mecanismo de Acción**

La nifedipina, el medicamento utilizado en este estudio no posee ningún efecto anestésico y su mecanismo de acción difiere de la del isómero negativo del Verapamil. Esta droga, la Nifedipina, reduce la corriente lenta hacia dentro de la célula de una manera que es dependiente de la dosis, sin afectar los parámetros cinéticos de la corriente. Es decir, que el tiempo de activación, inactivación y recuperación del canal lento no cambian al usarla. Ello se explica asumiendo que la Nifedipina disminuye el número de canales lentos disponibles sin afectar la función (cinética) del resto de canales que se mantienen operantes. (2, 24).

El isómero negativo del Verapamil por el contrario, si reduce la frecuencia de la activación-inactivación y en forma más acentuada la frecuencia de la recuperación.

Podemos concluir, que no existe evidencia cierta de que los "calcio antagonistas" poseen como grupo, un mecanismo de acción similar y el pensar que actúan simplemente como bloqueadores del calcio provoca muchos desacuerdos (2).

**NIFEDIPINA: Farmacología Clínica**

El medicamento es detectable en el suero 3 minutos luego de su administración sublingual y 15-20 min., luego en la oral. Más del 90o/o de la droga circulante está unida a las proteínas séricas (13, 2).

La nifedipina es extensamente convertida a sus metabolitos inertes siendo el principal producto el Acido Hidroximetilpiridin carboxílico y su correspondiente Lactona. Tanto la droga como sus metabolitos son eliminados por vía renal. Un 80o/o es excretado en un término de 4 días (25,2).

La Nifedipina no interacciona con otros medicamentos y puede ser empleada asociada a Nitratos, Beta-bloqueadores, Digoxina, Furosemida, Anticoagulantes, Antihipertensivos y medicamentos anti-diabetes (25, 2).

Sus efectos colaterales están relacionados a su actividad hipotensora e incluyen: enrojecimiento facial, náusea, mareo, hipotensión, etc.

**NIFEDIPINA: Aplicaciones Clínicas (2, 6, 13)**

Tratamiento de Elección:

- 1. Angina Angioespástica ..... NIFEDIPINA  
Diltiazem

Tratamiento efectivo:

- 1. Angina, de cualquier tipo ..... NIFEDIPINA  
Diltiazem
- 2. Hipertensión Arterial (TX. Agudo) ..... NIFEDIPINA  
Diltiazem
- 3. Insuficiencia Cardíaca  
disminución de la post-carga ..... NIFEDIPINA
- 4. Edema Pulmonar Agudo ..... NIFEDIPINA

Tratamiento Bajo Investigación:

- 1. Infarto Agudo del Miocardio ..... NIFEDIPINA  
Verapamil  
Fendilina
- 2. Preservación Cardíaca  
Cirugía del corazón abierto ..... NIFEDIPINA  
Verapamil

3. Vasoespasma Cerebral ..... NIFEDIPINA  
 4. Asma Bronquial ..... NIFEDIPINA

### FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO

Cuando una persona espira con fuerza progresivamente creciente, el flujo de aire espiratorio alcanza un máximo, a pesar de un aumento mayor todavía en la fuerza espiratoria. Cuando comprimiendo la caja torácica se ejerce presión sobre los pulmones, la misma presión se aplica a la parte externa de los alveolos y de las vías respiratorias. Más allá de cierta fuerza compresora, estos dos efectos tienen resultados iguales, pero opuestos, sobre el flujo de aire, evitando que aumente más. Rápidamente se puede alcanzar un flujo de más de 400 lts./seg., y por mucho esfuerzo espiratorio máximo que se puede lograr. Además el volumen pulmonar va disminuyendo cada vez y que, en proporción el flujo espiratorio máximo va a reducirse también cada vez más. (11, 17).

En individuos sanos, la intensidad del flujo espiratorio acaba alcanzando un valor de meseta cuando aumenta el esfuerzo espiratorio; todo esfuerzo mayor casi carece de efecto. Ocurre así porque la presión intraluminal ha caído lo bastante por debajo de la presión general del pulmón (presión alveolar) para provocar colapso de las paredes bronquiales y evitar un aumento de flujo (11, 17).

Las pruebas más usadas para determinar la presencia de obstrucción se basan en una espiración forzada de la capacidad vital registrada en un espirómetro (17, 23).

### ESPIROMETRO MINI WRIGHT

El Dr. B.M. Wright diseñó este aparato, que es la modificación portátil al espirómetro Wright sumamente exacto, pero de gran tamaño, por lo cual su uso se limita a los establecimientos que lo poseen, y su costo es más alto que el espirómetro mini-Wright, el cual es sumamente práctico por su tamaño y menor costo, sin que ello conlleve el sacrificio de su exactitud. Se han hecho varios estudios comparativos entre ambos espirómetros, destacando el del Dr. Frear del Hospital General de Plymouth en el que demostró fehacientemente la gran similitud entre los valores de uno y otros

aparatos, comprobando así la exactitud del Mini Wright. (25)

El mini Wright mide el flujo espiratorio máximo, medida de gran importancia como prueba de función pulmonar y que tienen múltiples aplicaciones prácticas pues sirve para el control de pacientes pulmonares crónicos o en casos de urgencia como en una crisis asmática. Además puede ser utilizado en mediciones a poblaciones grandes en estudios epidemiológicos, y su fácil manejo lo hacen apropiado para cualquier persona. (25).

### INTRUCCIONES DEL EMPLEO (25)

1. Sostenga el Mini-Wright suavemente, de modo que sus dedos no obstruyan la ranura.
2. Inspire tan profundamente como sea posible.
3. Abra la boca y apriete firmemente los labios alrededor del adaptador bucal.
4. Sople fuertemente y rápido, dentro del adaptador bucal.
5. Anote el número que marca la escala.
6. Repita el procedimiento 2 veces más y tómese el número mayor como representativo de la prueba.
7. Este valor es el flujo espiratorio máximo medido en litros por minuto.

## MATERIAL Y METODOS

### DEFINICIONES:

- Crisis Asmática: Se define como un episodio agudo de dificultad respiratoria, caracterizada por tos, expectoración de esputo y sibilancias, causados por la obstrucción de las vías aéreas y aumento de las secreciones bronquiales (70).
- Clasificación del broncoespasmo de acuerdo a la determinación del flujo máximo expirado.
  1. Normal: Cuando el flujo máximo es mayor del 80o/o del calculado para el paciente, (ver tablas).
  2. Broncoespasmo leve: Cuando el flujo máximo oscile entre 60 y 79o/o del flujo máximo calculado.
  3. Broncoespasmo moderado: Cuando el flujo máximo oscile entre el 50o/o a 59o/o del flujo máximo calculado.
  4. Broncoespasmo severo: Cuando el flujo máximo es menor del 50o/o del flujo máximo calculado.
- Clasificación de la respuesta del broncoespasmo a la Nifedipina, por medio del flujo máximo espiratorio (FME).
  - a) Ninguna respuesta: sin cambios en el FME.
  - b) Regular: Si hay mejoría menor del 10o/o del FME.
  - c) Buena: Si hay mejoría mayor del 10o/o del FME.
  - d) Muy buena: Si hay mejoría mayor del 15o/o del FME.
  - e) Excelente: Si hay mejoría mayor o igual al 20o/o del FME.

### MUESTRA

Pacientes en crisis asmática, que consulten a la emergencia del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en el período ya descrito. Los cuales serán divididos en 2 grupos.

### EVALUACION INICIAL DEL PACIENTE

- Historia
- Examen Físico
- Radiografía de tórax
- Hematología (hb y Ht, recuento y formularios)

- Flujo máximo espiratorio (Peak Flow) medido con el espirómetro miniaturizado de Wright.
- Gram de esputo (si es necesario)
- Gases arteriales (si hay posibilidad de efectuarlos).

#### GRUPO "A"

Pacientes que de acuerdo a su flujo espiratorio máximo (FEM), presenten un broncoespasmo moderado o severo, y que no presenten ninguna otra enfermedad sistémica.

Dichos pacientes recibirán un bolus inicial de aminofilina, en dosis de 5 a 6 mg/Kg de peso en una infusión IV de D/A 50/0 en 20 minutos.

Al mismo tiempo se administrará 10 mg. de nifedipina por vía sublingual.

Luego el bolus inicial con aminofilina se administrará la dosis de mantenimiento a razón de 0.4 a 0.9 mg/kg de peso IV para 6 horas. En caso de que el paciente tuviere historia de ingesta previa (24-48 hrs) de teofilina, se omitirá el bolus inicial y se comenzará la terapéutica, con dosis de mantenimiento.

La dosis menor de aminofilina (0.4 mg/kg peso) se dará a los pacientes con hipoalbuminemia y edad mayor de 55 años).

A los 30 minutos de iniciado el tratamiento con aminofilina y nifedipina se efectuará el primer control de FEM seguido por controles subsecuentes a los 60 minutos, 2 horas, 4, 8, 12, 16, y 24 horas, antes de repetir la dosis de mantenimiento de nifedipina.

Si a los 60 minutos de iniciado el tratamiento con aminofilina y nifedipina hay una respuesta buena, muy buena o excelente de acuerdo al FEM se continuará con dosis de 10 mg. P.O. cada 4 horas. En caso de que los 60 minutos de iniciado el tratamiento, la respuesta de acuerdo al FEM sea nula o regular se dará otra dosis de nifedipina de 10 mg. por vía sublingual luego de lo cual se continuará con dosis de mantenimiento (10 mg. P.O. c/4 hrs.).

Cuando a las 4 horas de iniciado el tratamiento, la respuesta al mismo según el FEM sea nula o regular, se iniciará el

uso de beta 2 adrenérgicos así: terbutalina 0.25 mg. S. C. cada 6 horas.

#### GRUPO "B"

Pacientes que de acuerdo a su FEM presenten broncoespasmo moderado o severo, sin otra enfermedad sistémica asociada.

Estos pacientes recibirán tratamiento únicamente con aminofilina en la misma forma que el grupo "A" y se les controlará de la misma manera. Asimismo si a las 4 horas de iniciada la terapéutica su respuesta de FEM es nula o regular se le asociará terbutalina como se describió para el grupo "A".

#### PACIENTES EXLUIDOS

- a) Pacientes embarazadas
- b) Pacientes con broncoespasmo severo de acuerdo al flujo máximo y que necesiten ventilación asistida.
- c) Pacientes hipotensos.

#### TRATAMIENTO ESTADISTICO

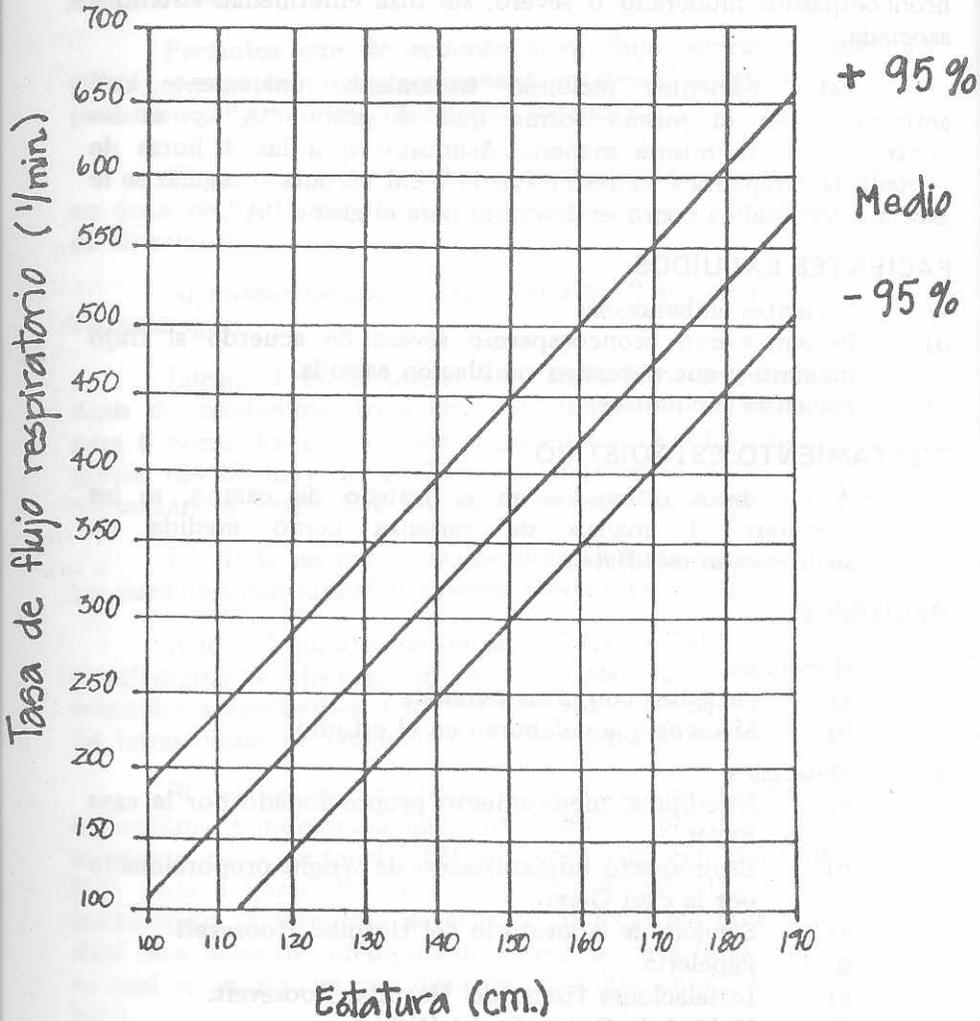
- A los datos obtenidos en el trabajo de campo, se les efectuará el análisis de varianza como medida de significación estadística.

#### RECURSOS:

1. Humanos
  - a) Pacientes con crisis asmática
  - b) Médicos que colaboran en el estudio
2. Materiales
  - a) Nifedipina, medicamento proporcionado por la casa Bayer.
  - b) Espirómetro miniaturizado de Wright proporcionado por la casa Glaxo.
  - c) Servicio de laboratorio del Hospital Roosevelt.
  - d) Papelería
  - e) Instalaciones físicas del Hospital Roosevelt.
  - f) Unidad de Computo del INCAP.

Gráfica No. 1 APROBADO CIC  
10 ABR. 1984

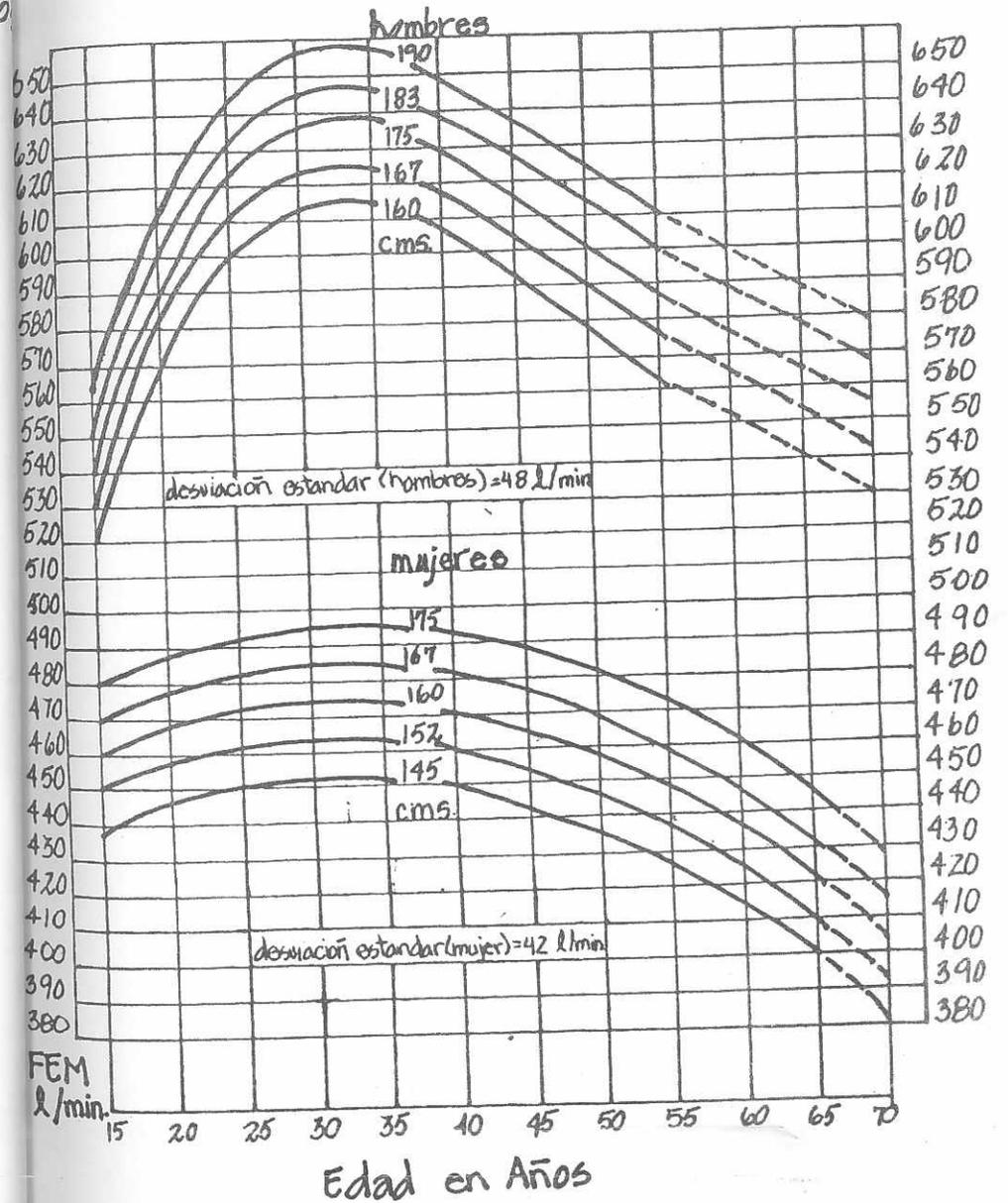
Normograma de flujo espiratorio máximo para personas de ambos sexos de 5 a 18 año



Tomado del original de Godfrey (8)

Gráfica No. 2 APROBADO CICS  
10 ABR. 1984

Flujo espiratorio máximo en personas normales



Tomado del original de Ian Gregg (10)

RESULTADOS

CUADRO No. 1  
 TIEMPO DE EVOLUCION DEL ASMA EN AÑOS  
 EN PACIENTES DEL ESTUDIO

Grupos	TIEMPO EN AÑOS		Probabilidad *
	Promedio	Desv. Standard	
A	10.83	7.46	P. 057
B	9.48	8.44	

FUENTE: Estudio Realizado en el Hospital Roosevelt Agosto 1984 a Febrero 1985

CUADRO No. 2

INGRESOS PREVIOS AL HOSPITAL POR CRISIS  
ASMÁTICA EN PACIENTES DEL ESTUDIO

Grupo	INGRESOS PREVIOS		Probabilidad
	Promedio	Desv. Standar	
A	5.86	7.39	P. 069
B	6.89	8.60	

FUENTE: Estudio Realizado en el Hospital Roosevelt Agosto 1984 a Febrero 1985

CUADRO No. 3

FACTORES ASOCIADOS AL INICIO DE LA  
CRISIS ASMÁTICA EN PACIENTES  
DEL ESTUDIO

Factores	PACIENTES			
	A	%	B	%
I R S	11	22	11	22
Suspensión de tratamiento	2	4	6	12
Otras	12	24	8	16
Total	25	50	25	50

FUENTE: Estudio Realizado en el Hospital Roosevelt Agosto 1984 a Febrero 1985

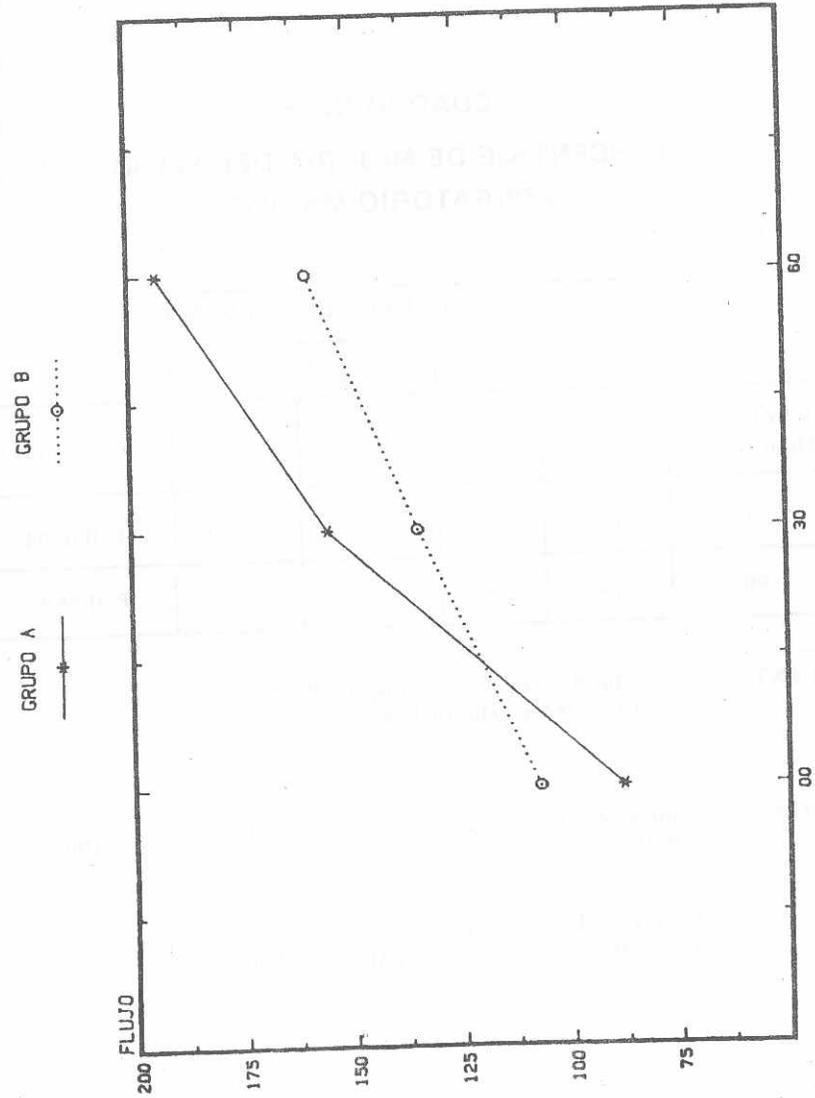
CUADRO No. 4  
 FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO EN RELACION A  
 TIEMPO DE RESPUESTA TERAPEUTICA

Tiempo en Minutos	FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO			
	GRUPO A		GRUPO B	
	Promedio	Desv. Stand.	Promedio	Desv. Stand.
0 (Ingresos)	87.83	43.17	107.0	50.08
30	155.20	53.42	134.4	53.70
60	193.90	63.15	159.4	65.40

FUENTE: Estudio Realizado en el Hospital Roosevelt Agosto 1984 a Febrero de 1985.

CRISIS ASMATICA

Flujo espiratorio maximo, relacion Tiempo/Respuesta terapeutica



MINUTOS MEDICION DE FLUJO  
 Fuente: Estudio realizado en el Hospital Roosevelt, agosto/84 a febrero/85

**CUADRO No. 5**  
**PORCENTAJE DE MEJORIA DEL FLUJO**  
**ESPIRATORIO MAXIMO**

Tiempo en Minutos	MEJORIA DEL FLUJO ESPIRATORIO %				Probabilidad
	GRUPO A		GRUPO B		
	%	Desv. Stand.	%	Desv. Stand.	
30	14.4	9.8	5.7	4.3	P. 0.0004
60	8.2	5.4	5.1	5.6	P. 0.588

FUENTE: Estudio Realizado en el Hospital Roosevelt  
Agosto 1984 a Febrero 1985

NOTA: Mejoría del FEM =  $\frac{(FEM\ 30\ min - FEM\ Ing)}{FEM\ IDEAL} \times 100$

Mejoría del FEM =  $\frac{(FEM\ 60\ min - FEM\ 30\ min)}{FEM\ IDEAL} \times 100$

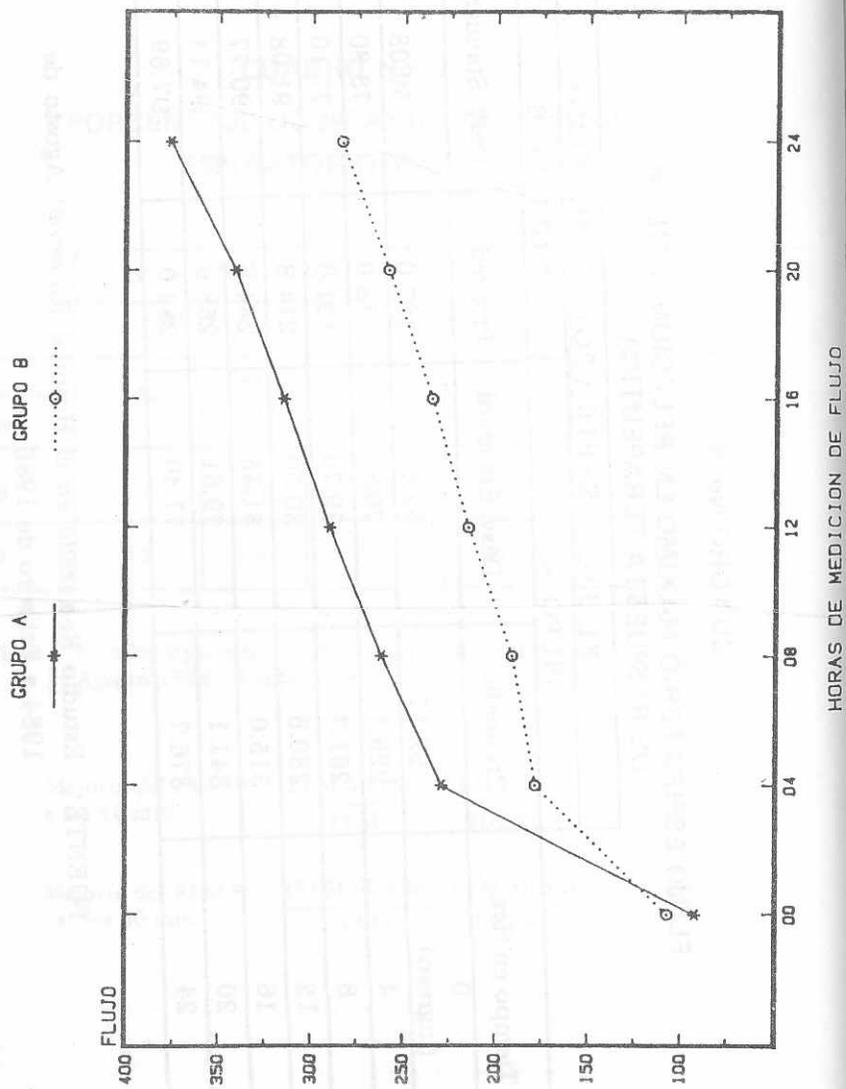
**CUADRO No. 6**  
**FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO EN RELACION A TIEMPO**  
**DE RESPUESTA TERAPEUTICA**

Tiempo en Hrs.	FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO			
	GRUPO A		GRUPO B	
	Promedio	Desv. Standard	Promedio	Desv. Standard.
0 (ingreso)	92.17	62.65	107.0	50.08
4	229.1	70.83	178.0	73.80
8	261.7	79.70	191.0	77.10
12	280.8	80.50	214.8	91.08
16	315.0	81.45	234.8	90.77
20	341.1	79.61	258.0	94.14
24	376.7	77.40	284.0	97.69

FUENTE: Estudio Realizado en el Hospital Roosevelt Agosto de  
1984 a Febrero de 1985

# CRISIS ASMÁTICA

Flujo espiratorio máximo, relación Tiempo/Respuesta terapéutica



CUADRO No. 7

## EFFECTOS COLATERALES PRESENTES EN EL ESTUDIO

Efectos Colaterales	GRUPO A		GRUPO B	
	N	%	N	%
Cefalea	1	4	1	4
Náusea	2	8	3	12
Total	3	12	4	16

FUENTE Estudio Realizado en Hospital Roosevelt Agosto 1984 a Febrero 1985

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los datos obtenidos en este estudio fueron sometidos al análisis de varianza, utilizando los métodos de: Paquete Estadístico para ciencias Sociales (SPSS) (20), y análisis de varianza para datos repetidos para procesamiento de datos biomédicos (BDP) (6) escogiéndose este último para analizar la respuesta terapéutica de ambos grupos en relación al tiempo.

En el Cuadro No. 1 podemos observar que la diferencia de tiempo de evolución de la enfermedad asmática es similar para ambos grupos por lo que se pueden considerar homogéneos, asimismo, en el Cuadro No. 2 observamos la misma similitud entre ambos grupos, pues la diferencia no es estadísticamente significativa ( $<0.5$ ), ya que la probabilidad es de 0.69; esto nos sirve para analizar mejor la respuesta terapéutica, pues ambos grupos fueron homogéneos en su conformación.

En el Cuadro No. 3 vemos que los factores que en el estudio se asociaron más frecuentemente al inicio de la crisis asmática fueron las infecciones respiratorias superiores y la suspensión de los medicamentos, algunas veces por ignorancia y las más de las veces por falta de dinero para comprar sus medicamentos, las otras causas por ser casos aislados o no bien definidos se catalogaron como "otras".

En cuanto a la respuesta terapéutica, medida con el FEM vemos en el Cuadro No. 4 que pese a que el ingreso los pacientes del Grupo A tuvieron un FEM inferior a los del Grupo B a los 30 minutos ya se observó una mejoría mayor en el Grupo A en relación a los pacientes del Grupo B, comportamiento que continúa a los 60 minutos (Cuadro No. 4) y a las 4, 8, 12, 20, y 24 horas (Cuadro No. 6) siendo progresivamente mayor la diferencia y estadísticamente significativa.

En el Cuadro No. 5 podemos observar en porcentajes la mejoría del FEM en los pacientes del Grupo A respecto a los pacientes del Grupo B (14.40/o vrs. 5.740/o a los 30 minutos) porcentaje que es significativo estadísticamente (p. 0004).

Asimismo los efectos colaterales que se presentaron en los pacientes del Grupo A y B fueron similares: náuseas y cefalea, así como el número de pacientes que los presentaron. No puede culparse o exonerarse a la Nifedipina de los mismos, ya que la aminofilina estuvo presente en ambos grupos.

Esta investigación adquiere dimensiones importantes, pues a la fecha solamente contábamos con evidencia de la utilidad de Nifedipina como profilaxis en el asma inducida por ejercicio (4, 5, 20), inducida por complejos antígeno-anticuerpo (4, 12, 21) e inducida por histamina (12,22).

## CONCLUSIONES

La Nifedipina administrada por vía sublingual y oral fue afectiva en el tratamiento coadyuvante de la crisis asmática.

Los efectos colaterales no pueden atribuirse enteramente a la Nifedipina pues la aminofilina estuvo presente en ambos grupos.

## RECOMENDACIONES

Realizar un estudio doble ciego comparando Nifedipina sola con el tratamiento usual de crisis asmática (xantinas y/o B2 adrenérgicos) para obtener datos aún más precisos de la eficacia de la droga en esta entidad.

Este estudio es preliminar. De ninguna manera recomendamos el uso sistemático de Nifedipina en la crisis asmática. Falta más investigación al respecto.

Publicar estos hallazgos en órganos informativos a nivel Nacional e Internacional, a fin de intercambiar ideas y experiencias.

## RESUMEN

Se estudiaron 50 pacientes en crisis asmática divididos en dos grupos de 25 pacientes cada uno. Al primer Grupo (A) se le administró aminofilina más Nifedipina; y el segundo (B), aminofilina únicamente.

Por medio de un espirómetro Mini-Wright se valorizó el flujo espiratorio máximo como índice del grado de bronco espasmo durante un período de 24 horas.

Se concluyó que el grupo tratado con aminofilina y Nifedipina tuvo una mejoría significativamente mayor que el grupo tratado con aminofilina únicamente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

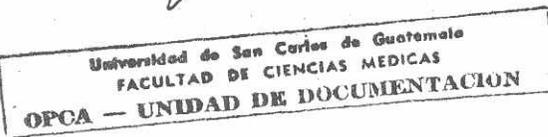
1. Aas, K Bases bioquímicas e inmunológicas del asma bronquial. *Triángulo de Sandoz* 1978; 17(3/4):103-109
2. Avalos, O. M. *Emergencia hipertensiva, estudio comparativo de la eficacia de la clonidina y de la nifedipina en su tratamiento*. Tesis (Médico y Cirujano)- Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1983. 57p. (pp 3-57)
3. Butchers, P. R. *et al.* Calcium antagonist in exercise induced asthma. *Br Med J (Clin Resp)* 1981 May 30; 282(62):1792
4. Cerrina, J. *et al.* Inhibition of exercise induced asthma by a calcium antagonist, nifedipine. *Am Rev Respir Dis* 1981 Feb; 123(2):156-160
5. Dixon, W. J. *Statistical software*. 2nd. ed. California, Westwood, 1983. 733p. (pp 388-409)
6. Ellrodt, G. *et al.* Therapeutic implications in slow channel blockade in cardiocirculatory disorders *Circulation* 1980 Oct; 62(4):660-677
7. Freitag, Miller. *Manual of medical therapeutics*. 23rd. ed. Massachusetts, Little Brown, 1981. 494p. (pp 159-163)
8. Godfrey, S. *et al.* Spirometry, lung volumes and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years. *Brit J Dis Chest* 1970 Jan; 64:15-24
9. González, I.M. *et al.* Inhibition of airway reactivity by nifedipine in patients with coronary artery disease. *Am Rev Respir Dis* 1983 Feb; 127(2):155-157
10. Gregg, I. *et al.* Peak expiratory flow in normal subjects. *Brit J Dis Chest* 1973 Aug; 67:282-284

11. Guyton, A. C. *Tratado de fisiología médica*. 5 ed. México, Interamericana, 1979. 1159p. (pp 133-136)
12. Henderson, A. F. *et al.* Effect of nifedipine on antigen induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1983 May; 127(5): 549-553
13. Henry, P. D. Calcium antagonists: mechanism of action and clinical application. *Practical Cardiology* 1979 Jun; 5(6): 145-156
14. Kendall, M. J. *et al.* Nifedipine in treatment of difficult hypertensives. *Eur J Pharmacol* 1983 Mar; 24(2):1-5
15. Kumagal, A. y Tomicka H. Modelos farmacológicos para caracterizar nuevos antiasmáticos. *Triángulo de Sandoz* 1978; 17(3/4): 135-140
16. Kuwajima, I. *et al.* Study of the effect of nifedipine in hypertensive crisis and severe hypertension. *Jap Heart* 1978 Jan; 19(4):455-467
17. Liu, C. *Volumen espiratorio máximo en niños sanos*. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1983. 42p. (pp 5-36)
18. McFaden, E. R. Calcium channel blocking agents and asthma. *Ann Intern Med* 1981 Aug; 95(2):232-233
19. Middleton E. Jr. Antiasmatic therapy and calcium ions, review of pathogenesis and calcium role. *J Pharm Sci* 1980 May; 62:243-251
20. Norman, Nnie *et al.* *Statistical package for the social science*. 2nd. ed. Nwe York, McGraw Hill, 1975. 675p. (pp 422-433)
21. Patel, K. R. Calcium antagonist in exercise induced asthma. *Br Bed J* 1981 Mar 21; 282(6268):932-933

22. Sodeman, W. *Fisiopatología clínica*. 5 ed. México, Interamericana 1978. 942p. (pp 355-362)
23. Townley, R. Calcium channel antagonist in coronary artery spasm and bronchial spasm. *Chest* 1982 Oct; 62(4):401-403
24. Wrioth, B. *et al.* Maximun forced expiratory flow rate as a measurement of ventilatory capacity, with a description of a new portable instrument for a meassuring it. *Br Med J* 1959 Nov 21; (5159):1041-1047
25. Zelis, R. y Flain S. Calcium influx blockers and vascular smooth muscle. *An Intern Med* 1981 Jan; 94(1):124-126
26. Zelis, R. *et al.* Calcium antagonist and cardiovascular disease. *Chest* 1980 Aug; 78(1):121-147

To Bo

*Estingudillo*



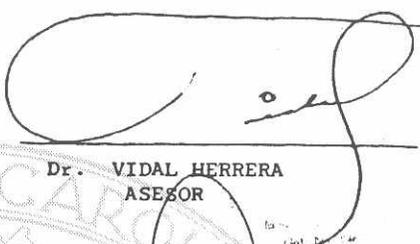
CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

( C I C S )

FORME:

  
Dr. CARLOS MEJÍA  
ASESOR.

  
Dr. VIDAL HERRERA  
ASESOR.

SATISFECHO:

  
Dr. MANUEL TOLEDO  
REVISOR.

Dr. MANUEL HUMBERTO TOLEDO S.  
MEDICO Y CIRUJANO  
COLEGIADO 2695

OBADO:

  
DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

  
Dr. Mario René Moreno Sambará  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS U.S.A.C.  


Guatemala, 30 de *Abil* de 1986.-

conceptos expresados en este trabajo  
responsabilidad únicamente del Autor.  
(Amenamiento de Tesis, Artículo 44).