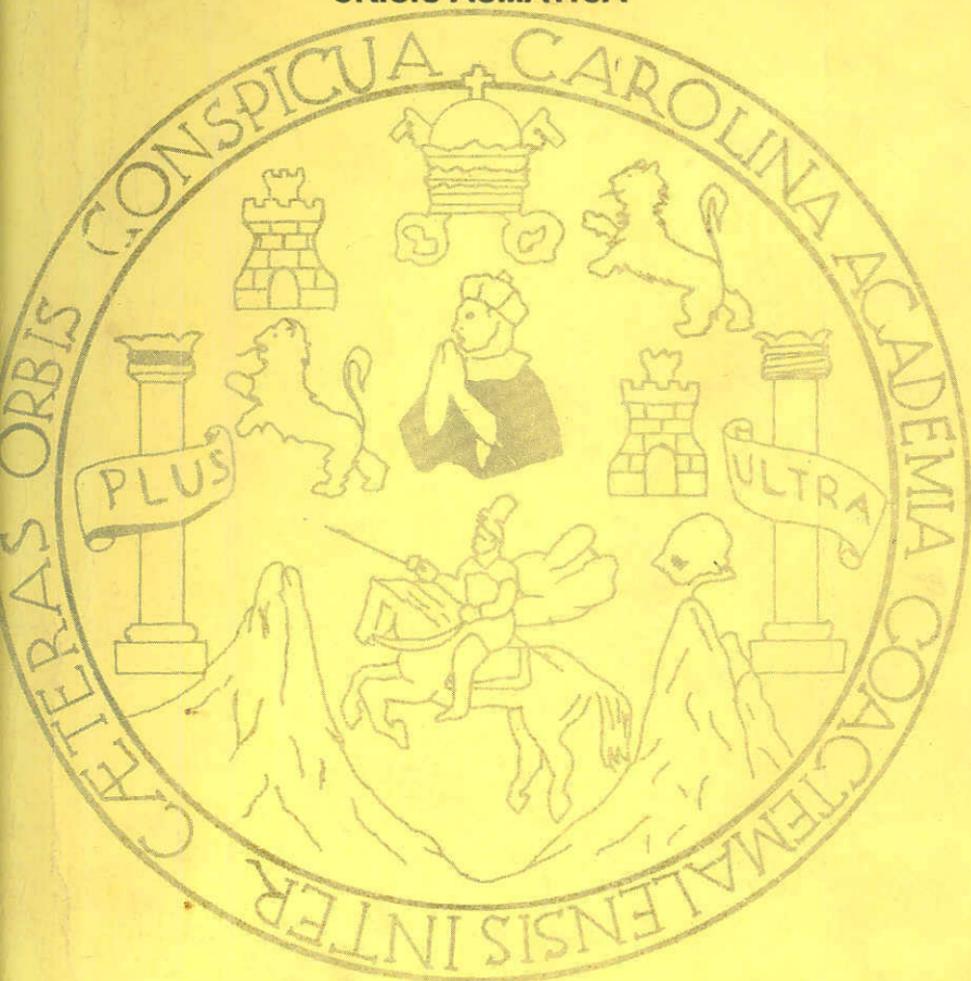


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**“USO DE AMINOFILINA EN EL TRATAMIENTO DE LA
CRISIS ASMATICA”**



JOSE LUIS GONZALEZ TUNCHEZ

MEDICO Y CIRUJANO

INDICE DE CONTENIDO.

	PAGINA
I.- INTRODUCCION.....	2
II.- DEFINICION DEL PROBLEMA.....	3
III.- JUSTIFICACION.....	4
IV.- OBJETIVOS.....	5
V.- REVISION BIBLIOGRAFICA.....	6
Definición.....	6
Patogenia.....	6
Fisiopatología.....	15
Manifestaciones Clínicas.....	16
Diagnóstico.....	17
Tratamiento.....	17
VI.- METODOLOGIA.....	32
VII.- VARIABLES.....	32
VIII.- PRESENTACION, ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	36
IX.- CONCLUSIONES.....	45
X.- RECOMENDACIONES.....	46
XI.- RESUMEN.....	47
XII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	48
XIII.- ANEXOS.....	50

I. INTRODUCCION

El Asma Bronquial, es una enfermedad muy frecuente en la población en general, los estudios epidemiológicos han estimado que un 4 a 5% de la población estadounidense la padece, no habiendo estudios en nuestro medio sobre su frecuencia, ya que en las emergencias se tienen solamente los pacientes que consultan por Crisis Asmática, siendo aproximadamente un 25% de los que consultan a dicho departamento.

Al presentar Crisis Asmática recurren a los servicios de Emergencia en donde se dan varios tipos de tratamientos, entre los principales: Salbutamol, Esteroides y Aminofilina, los que reciben solo Salbutamol y Esteroides. Se tiene controversia sobre el uso de Aminofilina en el tratamiento de estos pacientes, según diversas revisiones, por no presentar una mejor evolución y al contrario relacionarse con más efectos secundarios.

El tratamiento adecuado de estos pacientes, depende de un buen examen clínico al ingreso para evaluar el grado de severidad del paciente y de un buen control durante su estancia, para lo cual se tienen como instrumento además de los datos generales del paciente, los criterios evaluados y aceptados, y que son los criterios de Fischl.

Para realizar este estudio se tomaron 535 papeletas de pacientes con Crisis Asmática que en el periodo comprendido del 1 de septiembre de 1996 al 30 de septiembre de 1997, consultaron a la Emergencia del Hospital General San Juan de Dios.

Se obtuvo información sobre el sexo y grupo étnico, encontrándose que el más frecuente es el femenino con un 70% y que las edades que más consultan son las de 37-40 años y 13-16 años, con un 21.31 y 17.57% respectivamente, y se tabularon las variables de tiempo de estancia y efectos secundarios, encontrando diferencia en los dos grupos que recibieron tratamiento (Grupo "A": Salbutamol-Esteroides-Aminofilina y Grupo "B": Salbutamol-Esteroides), como por ejemplo, mayor tiempo de estancia en el grupo "A", el 41% permanecían en la Emergencia entre las 24-48 horas, mientras que en el grupo "B" el 41% había egresado antes de las 24 horas, así como mayores efectos secundarios en el grupo "A" que en el grupo "B", se pudo también recabar información sobre los criterios de Fischl anotados que se obtenían de las papeletas de los pacientes, se observó que dos criterios fueron anotados en el 100%, estos fueron disnea y sibilancias, y que le seguían el ingreso con un 87.8% y la frecuencia respiratoria con un 18.5%.

Se pudo observar que tales registros clínicos, no se adaptan a tales necesidades, y además de no ser evaluados correctamente no se tiene información adecuada desde el ingreso y durante su estancia en la Emergencia.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

La Crisis Asmática es una de las urgencias que con frecuencia se presenta en las urgencias de los hospitales, siendo esta entre las principales causas de consulta. En últimos años se ha reportado un aumento en el número de muertes por año, ocasionados por asma(14,19) atribuyéndose varias causas entre las que se mencionan: estimación del asma aguda, sedación, subutilización de corticosteroides y broncodilatadores, infección, y desconocimiento de los efectos adversos(19).

Se le define como un estado en el cual existe una intensa obstrucción de las vías respiratorias que persiste por días o semanas y que no responde a la medicación habitual(11). Por tanto estos pacientes recurren a las emergencias para su tratamiento.

La Crisis Asmática requiere de un manejo inmediato y es aquí donde surge la controversia sobre el mismo. Durante tiempos, se ha utilizado la Aminofilina como coadyuvante en el tratamiento, esto es junto con Beta-agonistas, y esteroides, pero hay controversia con el uso de la Aminofilina, ya que estudios realizados demuestran que este medicamento no aumenta la broncodilatación que los Beta-agonistas y que solo los efectos secundarios son efectos secundarios indeseables(5,6,12).

Entre los principales efectos colaterales encontrados en los pacientes con crisis asmática y que recibieron tratamiento coadyuvante con Aminofilina están: signos de estimulación progresiva del sistema nervioso central que incluyen; nerviosidad o angustia, insomnio, temblores e hiperestesia(11), a nivel cardíaco se presentan taquicardia y diversas arritmias(2,16).

El presente estudio, revisó las fichas clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento para Crisis Asmática en la Emergencia de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, y se describió el uso coadyuvante de Aminofilina en la historia y en el tiempo de hospitalización, así también se describieron los efectos secundarios encontrados y los criterios de Fischl anotados.

III. JUSTIFICACION

La Crisis Asmática es una de las enfermedades que con más frecuencia se observan en las emergencias de los hospitales y por lo cual necesita de un conocimiento y abordaje inmediato del tratamiento más adecuado.

Varios estudios, han reportado que el uso coadyuvante de Aminofilina en el tratamiento de los pacientes con Crisis Asmática, no trae ningún beneficio, si bien solo trae efectos adversos que hacen innecesario su uso (5,6). Por tal motivo muchos centros médicos ya no usan la Aminofilina como tratamiento coadyuvante en los casos de Crisis Asmática.

Tomando en cuenta que países como el nuestro, en los cuales los recursos son limitados, se debería analizar el uso de otros medicamentos que han sido estudiados y que hacen que el tratamiento sea más efectivo, agregarlos al esquema y así aportar una mejor atención a los pacientes que padecen de esta enfermedad. A la vez por la falta de estudios sobre el tema, en Guatemala se hace el siguiente como un primer paso hacia el análisis de lo que en otros países ya se llevó a cabo, como es la no utilización de la aminofilina, y favorecer el uso de otros medicamentos.

El presente estudio tiene su enfoque principal en una descripción del uso de la aminofilina como tratamiento coadyuvante en los pacientes con Crisis Asmática, que fueron atendidos en la Emergencia de Medicina Interna del Hospital General San Juan de los Rios en el período comprendido del 1 de septiembre de 1996 al 31 de septiembre de 1997, para tratar de establecer si el uso de Aminofilina en la Crisis Asmática es importante o no y así establecer un protocolo de atención que no lo incluya, además de incentivar a dirigir los recursos económicos hacia medicamentos que sí ayuden en el manejo y recuperación de dichos pacientes.

IV. OBJETIVOS

GENERAL:

- * Evaluar los beneficios en el uso de Aminofilina como coadyuvante en el tratamiento de los pacientes con Crisis Asmática atendidos en la Emergencia del Hospital General San Juan de Dios.

PECIFICOS:

- * Cuantificar el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes a quienes se le administró Aminofilina en su Crisis Asmática.
- * Cuantificar el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes a quienes no se les administró Aminofilina en su Crisis Asmática.
- * Describir los efectos secundarios que presentaron los pacientes que recibieron tratamiento con Aminofilina.
- * Determinar si se incluyen los criterios de atención para el diagnóstico de Crisis Asmática en las fichas clínicas de los pacientes.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

CRISIS ASMATICA:

DEFINICION: Estado en el cual existe intensa obstrucción de las vías respiratorias que persiste por días o semanas, que no responde al tratamiento oral(11,12), inhalados o nebulizados(12). Otros lo refieren como un episodio progresivo de dificultad respiratoria, sibilancias y opresión retroesternal, como síntomas únicos o combinados(5). Característicamente se acompañan de un deterioro de la función pulmonar medible fácilmente por el FEP I el VEF1(5).

Las exacerbaciones reflejan casi siempre una falla en el tratamiento a largo plazo, la mala utilización de antiinflamatorios, o la exposición masiva a agentes alérgicos ambientales(5). El progreso de la crisis puede ser en días, horas o incluso iniciarse en forma súbita. **LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD SE DEBE SIEMPRE A LA FALTA DE UNA CORRECTA APRECIACION DE LA SEVERIDAD, LA DEMORA EN INICIAR EL TRATAMIENTO O EL NO TRATARLA EN FORMA ADECUADA (5).**

Constituye una de las principales causas de consulta a las emergencias de los hospitales, y a pesar de el nuevo desarrollo de medicamentos para el manejo de estos pacientes, la incidencia y mortalidad causadas por Crisis Asmática, han experimentado un infortunado crecimiento en los últimos años (3,14).

Para entender el desarrollo de esta enfermedad es necesario, revisar los mecanismos por el cual se establece el desarrollo de la obstrucción de las vías respiratorias.

PATOGENIA: El denominador común es la hiperreactividad inespecífica del árbol bronquial(11). En los asmáticos, ésta se correlaciona adecuadamente con las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Cuando existe una elevada reactividad de las vías respiratorias, la función pulmonar se hace inestable.

Tanto en los individuos normales como los asmáticos, se sabe que la reactividad de las vías respiratorias aumenta con las infecciones virales del aparato respiratorio y tras la exposición a oxidantes que contaminan el aire, como el ozono o el dióxido de nitrógeno. Los virus tienen consecuencia más profundas y tras una infección aparentemente trivial de las vías respiratorias superiores, la reactividad de éstas puede permanecer elevada durante muchas semanas. En cambio, tras la exposición al ozono, la reactividad de las vías respiratorias permanece elevada solo durante unos días. Los alérgenos pueden aumentar la reactividad de las vías respiratorias en unos minutos y hacer que permanezca

elevada sólo durante varias semanas. Si la dosis de antígeno es lo bastante alta, los episodios agudos de obstrucción pueden ocurrir diariamente durante un período de tiempo prolongado después de una sola exposición.

Se han propuesto diversas causas para el aumento de la reactividad de las vías respiratorias en el asma; sin embargo, el mecanismo básico sigue siendo desconocido(11,22). En la actualidad, la hipótesis más popular es la de la inflamación de las vías respiratorias(3,20). Tras la exposición a un estímulo iniciador de las células que contienen mediadores, se produce la activación de las células cebadas, los basófilos y los macrófagos, que segregan diversos mediadores que tienen efectos directos sobre el músculo liso del aparato respiratorio y la permeabilidad capilar, provocando así una intensa reacción local que puede seguirse de otra más crónica. Esta última puede ser consecuencia de factores quimiotácticos que reclutan elementos celulares hacia el lugar de la lesión. Además, se piensa que los efectos agudos y crónicos de la secreción de mediadores y de la infiltración celular causan lesiones epiteliales con afectación de las terminaciones nerviosas de las vías respiratorias y activación de reflejos axónicos.

Los estímulos que incrementan la reactividad de las vías respiratorias e inducen los episodios agudos de asma se pueden agrupar en siete categorías principales: alérgicos, farmacológicos, ambientales, laborales, infecciosos, relacionados con el ejercicio y emocionales(3,11).

ALERGENOS: Esta depende de una respuesta a la IgE controlada por los linfocitos T y B y activada por la interacción del antígeno con moléculas de IgE unidas a las células cebadas(3,8,11,18,20,22). La mayor parte de los alérgenos que provocan asma se encuentran en el aire y para inducir un estado de sensibilidad tienen que ser razonablemente abundantes durante períodos de tiempo considerables. Una vez ocurrida la sensibilización, el paciente puede mostrar una extrema reactividad, y con solo diminutas cantidades de alérgeno bastan para precipitar el cuadro. Los mecanismos inmunitarios parecen estar relacionados etiológicamente con el desarrollo del asma en el 25 a 35% de todos los casos y quizá son un factor coadyuvante en otra tercera parte. El asma alérgica suele ser estacional y se observa con más frecuencia en los niños y adultos jóvenes(3,8,12). Una forma no estacional pueden aparecer en relación con plumas, caspa de animales, ácaros del polvo, mohos y otros antígenos presentes de forma constante en el ambiente.

Se desconoce el mecanismo mediante el cual la inhalación del antígeno provoca un episodio agudo de asma, pero parece depender en parte de interacciones antígeno anticuerpo en la superficie de las células cebadas pulmonares, con la consiguiente generación y secreción de mediadores de la hipersensibilidad inmediata. Actualmente se postula que las partículas más pequeñas atraviesan las defensas del pulmón y entran en

contacto con las células cebadas que están entrelazadas con el epitelio en la superficie luminal de las vías respiratorias centrales.

Empleando pruebas de provocación, a través de inhalación de alérgenos, se han podido dilucidar importantes fenómenos fisiopatológicos del asma(3). Así, se ha demostrado la existencia de respuestas temprana y tardía a tales antígenos(3,11). En la fase temprana tiene lugar un fenómeno de broncoconstricción 15 minutos después de la exposición al estímulo, el cual coincide con la liberación de mediadores químicos por parte de los mastocitos.

Esta fase temprana se debe a la interrelación entre la inmunoglobulina e (IgE) y el alérgeno sobre la superficie de las células cebadas, y es revertida con el uso de beta-miméticos. La respuesta tardía tiene lugar cuatro a seis horas más tarde observándose un broncoespasmo más persistente, con hiperreactividad bronquial y aparición de cambios inflamatorios en la mucosa bronquial. En dicho fenómeno, los broncodilatadores tienen poco efecto, pero los corticoides son capaces de inhibirlo(3,17).

Los mastocitos son por mucho, una de las células claves en la patogenia del asma(3, 11,20,22). Luego de ser activados ya sea por IgE, complemento, citocinas o neuropéptidos, liberan sustancias preformadas como histamina, triptasa o carboxipeptidasas, sustancias derivadas del ácido araquidónico tipo leucotrienos (LT) y prostaglandinas (PG).

Al mismo tiempo son liberadas ciertas citocinas del tipo interleucina-4 (IL-4), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), interferón-gama (INF-gama), IL-5 e IL-6. Histamina, leucotrieno C4 (LTC4) y prostaglandina D2 (PGD2) son potentes agentes que producen contracción del músculo liso bronquial y aumentan la permeabilidad vascular, lo que genera el edema y broncoespasmo de la respuesta temprana. Así mismo, en la fase tardía, con generación de IL-4 e IF-gama se modula la producción de IgE por parte del linfocito B, y de molécula de adhesión molecular por parte del endotelio. Estas últimas esenciales para la migración de los leucocitos circulantes hacia el parénquima pulmonar. IL-5 por su parte, interviene en la maduración y activación de eosinófilos. Otro conocido fenómeno es la proliferación de fibroblastos por medio de histamina, LTC4 y triptasa, lo que conduce al depósito de colágeno característico de la entidad(3,20).

Aunque se ha demostrado la infiltración por neutrófilos en la mucosa, especialmente en casos de asma fatal, no es claro cual es el papel que desarrollan dichas células en la enfermedad, pero al parecer intervienen en el proceso inmunológico, por medio de la producción de factor liberador de histamina que activa mastocitos y basófilos.

Uno de los elementos más estudiados en esta patología es el eosinófilo. Evidencia clínica y experimental revela que es uno de los factores constantes demostrados por autopsia, lavado broncoalveolar y biopsia bronquial, e incluso para algunos investigadores su número se correlaciona con la severidad de la enfermedad(3). Esto ha llevado a diversos autores a definir el asma como una bronquitis eosinofílica descamada crónica. Se produce por un proceso de diferenciación a partir de una célula precursora con el concurso de IL-3, IL-5 y GM-CSF, citocinas liberadas por células que intervienen en el proceso inflamatorio del asma. Las sustancias contenidas en sus gránulos, incluyendo proteína básica mayor y peroxidasa eosinofílica lesionan el epitelio bronquial, mientras que la proteína básica mayor provoca broncoconstricción e hiperreactividad bronquial. También es capaz de producir LTC-4, y factor activador de plaquetas, el cual actúa como un potente quimiotáctico que atrae eosinófilos, neutrófilos y macrófagos. Por último, el eosinófilo también secreta factor transformador de crecimiento- β , que estimula la producción de colágeno y fibronectina por el fibroblasto.

Existen dos variedades de linfocitos T CD4. Una de ellas, denominada Th1, encargada de producir IF- γ , IL-2, IL-3 y factor estimulante de colonias granulocíticas macrófago (GM-CSF), y la otra, Th2; que genera IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 y GM-CSF(3,20). IL-4 favorecen la producción de IgE, mientras que IL-5 interviene en el reclutamiento y activación de eosinófilos. Por esto, los sujetos con predominio de Th2, muestran una tendencia a presentar fenómenos alérgicos. Se ha dado marcada importancia a tales linfocitos como factores perpetuadores de la cascada inflamatoria dada su larga vida media y memoria inmunológica.

Durante mucho tiempo se consideró al epitelio bronquial simplemente como un espectador inocente que sufría la agresión de las sustancias liberadas en el asma. Lo cierto es que tal presunción resultó falsa y, por el contrario, las células epiteliales juegan un papel protagónico en la etiopatogenia de la enfermedad. De hecho, liberan citocinas que son capaces de iniciar o magnificar el proceso inflamatorio. Generan IL-8 que funciona como un poderoso quimiotáctico para neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, al tiempo que inhibe la producción de IgE(2).

Además, las células epiteliales liberan ciertos factores hematopoyéticos como GM-CSF, factor estimulante de colonias macrófago, factor estimulante de colonias granulocíticas y factor estimulante de colonias-1, que promueven la supervivencia, proliferación y diferenciación de eosinófilos, neutrófilos y macrófagos. Además, IL-6 que estimula la producción de IgA y diferenciación de linfocitos T y macrófagos e IL-11 que interviene en el crecimiento y diferenciación de linfocitos B y macrófagos. Otra función importante de dicha célula es la de actuar como presentadora de antígenos, para lo cual expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II. Así mismo, liberan endotelina-1, que provoca contracción del músculo liso bronquial, y óxido nítrico que actúa

como broncodilatador. Por lo anterior, es claro que el epitelio es capaz de interactuar con cada una de las células que median el proceso inflamatorio del asma.

En esta enfermedad se presenta una estrecha interrelación, en la cual cada una de las células es capaz de influenciar a las demás por medio de citocinas, derivados del ácido araquidónico y sustancias preformadas. Sin embargo, aún queda por definir el papel exacto de cada una de ellas en esta compleja red de interacciones.

Recientemente se les ha dado una enorme importancia a los leucotrienos como moléculas claves en el proceso fisiopatológico del asma, e incluso se han convertido en potenciales blancos de acciones farmacológicas(3).

EFFECTO DE LOS LEUCOTRIENOS EN ASMA

Leucotrieno	Origen	Efectos
B4	Leucocitos Mastocitos	Quimiotaxis
C4	Mastocitos Leucocitos	Contracción de músculo liso Hiperreactividad de la vía aérea
15HETE	Células epiteliales Eosinófilos	Producción de moco
8-15-DiHETE	Células epiteliales Eosinófilos	Quimiotaxis

La acción de fosfolipasa A2 sobre lípidos de membrana produce ácido araquidónico, el cual a su vez interviene en la formación de prostaglandinas por la vía de la ciclooxigenasa, o bien, leucotrienos por la de 5-lipooxigenasa. Estas tres enzimas son susceptibles de ser inhibidas por ciertos compuestos, y sobre ellas se ha generado enorme cantidad de trabajos.

El epitelio bronquial, la síntesis de fosfolipasa A2 es estimulada por IF- γ y TNF- α , fenómeno que es inhibido por los glucocorticoides. La ciclooxigenasa a su vez es inhibida por AINES o corticoides.

Bajo la denominación general de eicosanoides se agrupan diversos compuestos biológicamente activos, como leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos y lipoxinas cuya estructura básica son ácidos grasos oxigenados(3).

Los leucotrienos juegan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria a la lesión y hasta la fecha, han sido implicados en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias tales como asma, psoriasis y artritis reumatoidea. El estudio de los procesos fisiológicos en los que participan dichas sustancias mediadoras ha llegado a ser el punto de partida de novedosas estrategias terapéuticas; es así, como en los últimos años se han identificado y sintetizado inhibidores biosintéticos específicos de los leucotrienos, los cuales, además, han contribuido a la comprensión de los mecanismos de acción de varios de ellos(3).

MOVILIZACIÓN DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO: La forma esterificada de ácido araquidónico está presente en todas las membranas celulares sin excepción y es el precursor fundamental de los distintos tipos de eicosanoides. La liberación de ácido araquidónico se realiza en virtud a un complejo proceso biosintético, mediado por enzimas específicas que insertan una molécula de oxígeno dentro de la molécula de ácido (5,8,11,14-ácido eicosatetraenoico), obteniendo un primer derivado (ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico) a partir del cual se forman los leucotrienos gracias a la acción de lipooxigenasas.

Después de un trauma o un proceso inflamatorio o infeccioso localizado, se activa la movilización de ácido araquidónico(3). Para ello, en primera instancia es necesaria la presencia de calcio a nivel intracelular, evento garantizado por la acción de un receptor dependiente de calcio que regula el flujo del ion, promoviendo la traslocación de una enzima citosólica denominada fosfolipasa A2 (PLA2).

Esta enzima cataliza la hidrólisis de la forma esterificada de ácido araquidónico a la posición sn-2 éster. Muchas fosfolipasas con diferente peso molecular muestran una especificidad para unirse con el éster sn-2, incluyendo las formas dependientes e independientes de calcio, las cuales están presentes en varios tipos de células, como macrófagos, neutrófilos, plaquetas y mastocitos, las cuales están involucradas en la síntesis de eicosanoides.

Recientemente ha sido identificada una proteína que incrementa la actividad de la fosfolipasa A2 y que responde al flujo de citocinas como factor de necrosis tumoral (FNT) e interleucina 1 (IL-1). Esta es al parecer otra manera de promover la formación de leucotrienos por los leucocitos. Adicionalmente, es muy posible que una fosfolipasa A2 secretora, presente en la superficie del mastocito y otras células sanguíneas, pueda estar relacionada con la liberación de ácido araquidónico(3).

LA VIA DE LAS LIPOOXIGENASAS Y SÍNTESIS DE LEUCOTRIENOS: Por medio de la enzima 5-lipooxigenasa (dependiente de calcio citosólico) y en presencia de ATP, calcio iónico y una proteína activadora específica de lipooxigenasa, el ácido araquidónico es convertido en ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (HEPTE), en el interior mismo de la membrana.

A partir de este compuesto, se inicia la síntesis de leucotrienos, en una secuencia catalizada por lipooxigenasas que generan moléculas oxidadas inestables que devienen en leucotrieno A4 (LTA4) y este a su vez es el precursor de los demás leucotrienos(3). Es así que por efecto de una hidrolasa LTB4 se sintetiza el hidroxácido leucotrieno B4 (LTB4). Este a su vez puede ser objeto de oxidaciones posteriores en el carbono 20, que originan metabolitos menos activos. Mediante una glutamina-S-transferasa, LTA4 se convierte en un sulfidopéptido conocido como leucotrieno C4.

Los leucotrienos D4 y E4 se forman por procesos de transeptidación donde dipeptidasas remueven el ácido glutámico para el LTD4 y la glicina para el LTE4, ambos son biológicamente activos. Estos últimos forman con el LTC4 el grupo de los sulfidopéptidos o cisténil leucotrienos.

BIOSÍNTESIS DE LEUCOTRIENOS: La localización de la síntesis de leucotrienos depende principalmente de dónde se produzcan las enzimas que controlan su biosíntesis. Así la síntesis de la 5-lipooxigenasa se limita a las células de la línea mieloide, de tal manera que sólo en ellas se forma LTA4; las enzimas que determinan la síntesis de LTB4 y de sulfidopéptidos, se distribuyen más ampliamente, existiendo en un gran número de células que actúan como secretoras de leucotrienos(3).

La enzima 5-lipooxigenasa está confinada a determinadas células mieloides, a saber: neutrófilos, eosinófilos, monocitos, y macrófagos. Los monocitos y macrófagos peritoneales producen tanto LTB4 como LTD4, en respuesta a estímulos inmunológicos y no inmunológicos, mientras que las demás células mencionadas secretan predominantemente LTB4 y LTC4; por su parte, los eosinófilos activados sintetizan y liberan grandes cantidades de LTC4. La secreción de LTB4 por el eosinófilo depende de varios factores tales como el ingreso de calcio a la célula y la actividad de inmunoglobulina E. Los macrófagos alveolares, por estímulo inmunológico (IgE, IgG) y por estímulo no inmunológico (Ca⁺⁺) secreta predominantemente LTB4 y LTC4. La inmunoglobulina E, al actuar sobre los basófilos, libera grandes cantidades de LTB4 y también pequeñas cantidades de LTC4.

La secreción de leucotrienos A4, por acción parácrina, autócrina e intrácrina puede producir biosíntesis de otros compuestos de la misma familia, porque las enzimas LTA4 se encuentran extensamente distribuidas en los diferentes tipos celulares. En estudios *in vitro* se ha mostrado secreción activa de LTA4 en neutrófilos y mastocitos estimulados con calcio iónico, zimosán e inmunoglobulinas.

Las células endoteliales y plaquetas contienen LTC4 sintetasa pudiendo generar a dicho leucotrieno, a partir de la LTA4, generada en el neutrófilo. Se ha observado que el eritrocito carece de fosfolipasa A2 y 5 lipooxigenasa por lo que no es capaz de producir LTA4, pero tiene LTA4 hidrolasa, de tal manera que sintetiza el correspondiente leucotrieno a partir de derivados producidos por los neutrófilos(3).

RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS: Se han descrito dos sitios de unión de alta y de baja afinidad para LTB4, en la superficie del neutrófilo. Mientras que para los receptores de los leucotrienos sulfidopéptidos hay variación entre los modelos animales y humanos propuestos; estudios preclínicos en ratas y cobayos han podido identificar (en pulmón) receptores altamente selectivos de LTC4; aunque no ha sucedido lo mismo en los tejidos humanos, de tal manera que hasta el momento la broncoconstricción inducida por LTC4 se explica por la bioconversión del mismo a LTD4, sustancia que actúa sobre receptores en la membrana de las células musculares lisas.

ACCIONES ESPECIFICAS DE LOS LEUCOTRIENOS: CONTRACCION DE LA MUSCULATURA LISA: Estudios preclínicos y en humanos, *in vitro*, han demostrado un potente efecto broncoconstrictor, posterior a la inhalación de estos compuestos y varios receptores sugieren que la intensidad de dicha respuesta es mil veces superior a la observada con histamina y mucho más sostenida. En tejido bronquial y parenquimatoso humano, tanto LTC4 como LTD4 exceden en 1000 veces la potencia contráctil de la histamina o prostaglandina F2alfa; la última de estas sustancias produce contracciones no sostenidas que pueden ser contrarrestadas por antagonistas específicos(3).

MODULACION DE LA PERMEABILIDAD Y CONTRACCION MUSCULAR: A los leucotrienos del tipo de sulfidopéptidos se les atribuye el incremento de la permeabilidad del endotelio, seguido de la migración de las células proinflamatorias al sitio de lesión inflamatoria. Luego pasan otros componentes celulares al espacio extravascular ocasionando edema. Estudios en humanos han mostrado que al inyectar moléculas de LTC4 y LTD4, éstas actúan como agentes vasoconstrictores a nivel de la piel, los vasos coronarios y las arterias renales.

SECRECION DE MOCO: Los sulfidopéptidos *in vitro*, aumentan la producción de moco en las vías aéreas; de hecho, los leucotrienos C4 y D4 han demostrado gran potencia como secretagogos.

INMUNOMODULACION: Tanto LTC4 y LTD4, estimulan la expansión de células mieloides tratadas con factor estimulante de colonias y se relacionan con la estimulación de los procesos proliferativos en los fibroblastos y las células epiteliales del glomérulo.

IMPLICACIONES EN PROCESOS INFLAMATORIOS: En asma bronquial y por medio de la actividad de IgE y degranulación de los mastocitos, se incrementa la síntesis y liberación de LTC4, el cual interviene en los procesos de broncoespasmo, liberación de glicoproteínas, edema intersticial y quimiotaxis de neutrófilos. El tiempo que transcurre desde la exposición a un alérgeno y el incremento de LTC4 en fluido broncoalveolar, es bastante corto y también se ha demostrado aumento de las concentraciones urinarias de LTE4, en pacientes con ataques espontáneos de asma, rinitis alérgica o historia reciente de eventos alérgicos.

USO DE INHIBIDORES Y ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS EN ASMA BRONQUIAL: Para inhibir o suprimir la actividad de leucotrienos, es efectivo bloquear la enzima 5 lipooxigenasa, pues, como ya se mencionó, ella desempeña un papel crucial en la biosíntesis del precursor primario de todos los compuestos de esta familia de eicosanoides.

Así mismo, la actividad de LTD4 (también conocido como sustancia de reacción lenta de la anafilaxia) puede ser contrarrestada mediante el uso de antagonistas específicos, como la molécula Singular, actualmente en investigación y con potenciales aplicaciones para el tratamiento del asma. Puesto que los cisteinil-leucotrienos también parecen intervenir en la producción de moco, la regulación de la actividad mucociliar, los cambios en la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso, la terapia con MK-476 y MK-571 puede atenuar significativamente la respuesta broncoespástica a los cambios durante el ejercicio, reduciendo la disminución del volumen expiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).

Otros antagonistas de leucotrienos y ciclooxigenasas descubiertos recientemente y que se encuentran en fases de estudios clínicos para tratamiento del asma son MK-886, que inhibe parcialmente la respuesta asmática a un alérgeno externo, zileuton, incrementa el FEV1 sobre el valor basal y minimiza el broncoespasmo; SK&F 104353 disminuye la variación de FEV1 que ocurre después de la ingesta de aspirina.

Un tratamiento con inhibidor de lipooxigenasa A-78773, inhibe significativamente los niveles de histamina y cantidad de proteínas presentes en fluido nasal de pacientes riniticos después de un contacto alérgico.

FISIOPATOLOGIA: Aunque los mecanismos etiológicos y patogénicos no están claramente definidos, basados en modelos experimentales, hallazgos de anatomía patológica, estudios de lavado broncoalveolar e investigaciones genéticas, emerge un cuadro definitivamente inflamatorio, probablemente multifactorial, con factores precipitantes proinflamatorios y de ellos los grandes estudios epidemiológicos señalan a los agentes alérgicos como los más importantes en asmáticos con componente alérgico. Los factores irritantes ya más desencadenantes de la crisis que actúan sólo sobre el terreno inflamatorio(3).

Dentro de los factores proinflamatorios primarios se identifican dos grupos de agentes etiológicos: alérgenos y virus respiratorios(3,20); los cuales por contacto pueden precipitar hiperreactividad bronquial (HRB) por varias semanas.

Estudios poblacionales han demostrado por ejemplo que concentraciones mínimas de 3000 pólenes/cm³ ó 500 ácaros son suficientes para causar sensibilización.

Los virus respiratorios son capaces de disparar al menos temporalmente múltiples mecanismos inflamatorios por mecanismos diversos entre los que se incluyen: denudación epitelial, activación de fibras C, aumento de permeabilidad a alérgenos, mayor liberación de mastocitos por acción tardía, estímulo de la síntesis de IgE específica y betabloqueo(5,20).

Los virus son la causa de crisis asmática en menores de 5 años, y en adultos probablemente del 10% de la crisis, siendo en los primeros los más involucrados el virus sincicial respiratorio y en los segundos los rinovirus(5,12).

Se entiende por irritante, sustancias que precipitan el broncoespasmo en forma más transitoria, en especial en individuos con HRB de base, e incluyen estímulos físicos como el frío, ejercicio o químicos, como inhalación de gases contaminantes como dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno o CO₂.

El dato fisiopatológico característico del asma es la reducción del diámetro de las vías aéreas respiratorias por la contracción del músculo liso, la congestión vascular, el edema de la pared y la presencia de secreciones firmes y espesas(6,8,11,12,22). El resultado final es un incremento de la resistencia de las vías respiratorias, disminución de los volúmenes espiratorios forzados y de la velocidad del flujo, hiperinflación pulmonar y del tórax, aumento del trabajo de la respiración, alteraciones de la función de los músculos respiratorios, cambios de la retracción elástica, distribución anormal de la ventilación y flujo sanguíneo pulmonar con desequilibrio de sus relaciones y alteración de los gases arteriales. Cuando el paciente acude para recibir tratamiento, su capacidad vital forzada tiende a ser menor o igual al 50% de la normal. El volumen espiratorio forzado en un

segundo (VEF1) suele estar cerca del 30% o menos del previsto y las velocidades mesoespiratorias máxima y mínima del flujo están reducidas al 20% o menos de las esperadas. Cuando se mantienen las alteraciones de la mecánica de la respiración, el atrapamiento de aire concurrente es muy importante. En los pacientes agudos, el volumen residual (VR) se suele acercar al 400% de lo normal y está duplicada la capacidad funcional residual. El paciente tiende a decir que termina la crisis cuando el VR ha disminuido al 200% del valor previsto y cuando el VEF1 asciende al 50%.

La hipoxia es un dato omnipresente durante las exacerbaciones agudas, pero es poco frecuente la insuficiencia ventilatoria franca, que acontece en el 10 a 15% de los pacientes que acuden buscando tratamiento. La mayoría de los pacientes tienen hipocapnia y alcalosis respiratoria. En pacientes agudamente enfermos, el hallazgo de una tensión arterial de dióxido de carbono normal tiende a asociarse a niveles bastante acentuados de obstrucción y, por consiguiente, cuando se encuentra en un individuo sintomático debe considerarse un signo de insuficiencia respiratoria inminente y tratarse como tal. De la misma forma, la presencia de acidosis metabólica en un asma aguda indica una obstrucción grave. La cianosis es un signo muy tardío.

MANIFESTACIONES CLINICAS: Los síntomas de asma consisten en la tríada de disnea, tos y sibilancias. En su forma más típica, el asma es una enfermedad episódica y coexisten los tres síntomas. Al inicio del ataque, los pacientes experimentan sensación de constricción en el tórax, a menudo con tos no productiva. La respiración se hace ruda y audible y aparecen sibilancias en ambas fases de la respiración, la espiración se hace prolongada y con frecuencia aparecen taquicardia, taquipnea y leve hipertensión sistólica. Los pulmones se hiperdistienden rápidamente y aumenta el diámetro anteroposterior del tórax. Se hace visible la actividad de los músculos accesorios y con frecuencia se instaura un pulso paradójico(6,11,22). Estos dos signos han mostrado un gran valor como indicadores de la gravedad de la obstrucción. En presencia de algunos de ellos, la función pulmonar tiende a estar más gravemente afectada que si faltan. Es importante observar que el desarrollo de un pulso paradójico y el uso de músculos accesorios depende de la generación de grandes presiones negativas intratorácicas.

La finalización de un episodio suele estar determinada por tos productiva de esputo espeso, que con frecuencia tiene la forma cilíndrica de las vías respiratorias distales (espirales de Curschmann) y que cuando se examina microscópicamente a menudo muestran eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden. En situaciones extremas, las sibilancias disminuyen de forma considerable o incluso desaparecen por completo, la tos se hace marcadamente ineficaz y el paciente comienza a tener una respiración entrecortada. Estos hallazgos corresponden a la existencia de tapones mucosos difusos con riesgo de sofocación. Puede ser necesaria la asistencia con ventilación mecánica. En las crisis asmáticas se pueden producir atelectasias debidas a las secreciones

condensadas. Son poco frecuentes otras complicaciones como neumotórax espontáneo o neumomediastino.

DIAGNOSTICO: El diagnóstico del asma se establece demostrando una obstrucción reversible de las vías respiratorias. La reversibilidad se define tradicionalmente como un incremento del 15% o más del VEF 1 tras dos inhalaciones de un agonista beta-adrenérgico(11). Pueden demostrarse reacciones positivas de roncha y eritema de diversos alérgenos, pero estos hallazgos no guardan relación necesariamente con los acontecimientos intrapulmonares. La eosinofilia en esputo y en sangre y las determinaciones de IgE séricas son también útiles, pero no son específicas del asma. Las radiografías de tórax que muestran hiperinflación tampoco son diagnósticas.

En 1981 Fischl y col., publicaron un sistema de puntaje de índice predictor, basándose en siete parámetros, y asignándole a cada uno un valor de 0 a 1 según la intensidad con que se presenta el factor. Estos son conocidos como criterios de Fischl para hospitalización y son(7):

FACTOR	0 PUNTOS	1 PUNTO
Pulso/min	< 120	> 120
Frecuencia Respiratoria	< 30	> 30
Pulso paradójico (mmHg)	< 18	> 18
Peak Flow	> 120	< 120
Disnea	Ausente-leve	Moderada-severa
Músculos accesorios	"	"
Sibilancias	"	"

Mayor de 4 puntos = Hospitalización.

TRATAMIENTO: Las exacerbaciones reflejan casi siempre una falla en el tratamiento a largo plazo, la no utilización de antiinflamatorios, o la exposición masiva a agentes alérgicos o irritantes(5). El proceso de la crisis puede ser en días, horas o incluso iniciarse en forma súbita. La morbilidad y mortalidad en estos casos se debe casi siempre a la incorrecta apreciación de la severidad, la demora en iniciar el tratamiento o el no tratarla en forma adecuada.

El tratamiento de las exacerbaciones depende del paciente y su educación, del entrenamiento y experiencia del médico tratante, de la disponibilidad farmacológica y de los recursos hospitalarios. Como las crisis pueden ser potencialmente letales, los pacientes con asma crónica moderada o severa, y los considerados de alto riesgo, deben

tener los recursos y la educación para manejar las exacerbaciones en su casa en forma temprana.

El objetivo del tratamiento puede resumirse en:

- *Corregir la obstrucción bronquial rápidamente.
- *Corregir la hipoxemia.
- *Restaurar rápidamente la función pulmonar.
- *Evitar futuras recaídas.
- *Crear un plan de acción para futuras crisis.
- *Explicar y entregar al paciente su plan de manejo antes de darlo de alta.

Para tener éxito en el manejo es crucial tener un diagnóstico de la crisis y su severidad por una historia clínica, un examen físico, y en especial la medida de los flujos espiratorios(5). La medida objetiva de la función pulmonar es crítica y debe hacerse en forma seriada. Deben monitorearse el pulso y la frecuencia respiratoria y hacer un seguimiento de síntomas y signos específicos.

Hay pacientes con alto riesgo de mortalidad, que requieren más educación, seguimiento más estrecho y cuidado inmediato, los cuales se caracterizan por:

- *Uso actual o reciente de corticoesteroides.
- *Hospitalizaciones por crisis en el último año.
- *Visitas frecuentes a urgencias en los últimos meses.
- *Intubación previa por asma.
- *Problemas psiquiátricos o sociológicos graves.
- *Incumplimiento con los planes de manejo o no disponibilidad de los medicamentos prescritos.

La recuperación de las crisis usualmente toma días y la hiperreactividad bronquial tarda meses en desaparecer. Es necesario hacer seguimiento de la función pulmonar hasta obtener FEP normal o mejor personal.

CLASIFICACION DE LA SEVERIDAD DE LA CRISIS:

La forma de establecer la severidad de la crisis asmática está resumida en el siguiente cuadro:

	LEVE	MODERADA	SEVERA	FALLA RESPIRATORIA INMINENTE
Disnea	Caminando Acostado	Hablando Sentado	En reposo Encorvado	
Habla en	Párrafos	Frasas	Palabras	
Conciencia	Agitado	Más agitado	Muy agitado	Confuso
Frecuencia respiratoria	Aumentada	Aumentada	Más de 30/min	
Uso de los músculos accesorios	Usualmente No	Usualmente	Usualmente	Movimientos Paradojicos Tóraco-abdominales
Sibilancias	Moderadas	Intensas	Intensas	Ausentes
Pulso/minuto	< 100	100 a 120	> 120	Bradicardia
Pulso paradójico	Ausente < 10 mm Hg	Presente 10-25 mm Hg	Presente >25 mm Hg	Ausente Fatiga muscular
FEP Post beta2 inhalado	< 70-80%	50-70%	< 50%	
PaO2	Normal	> 80 mm Hg	< 80 mm Hg	
PaCO2	< 45 mm Hg	< 45 mm Hg	> 45 mm Hg	
Sat O2%	> 95%	91-95%	< 90%	

Debe incluirse en la valoración y seguimiento tantos parámetros como sea posible. Si no hay una respuesta rápida el tratamiento debe hacerse más rigurosa la valoración. No todos los índices deben estar presentes, pero el FEP, el pulso y la frecuencia respiratoria deben ser vigilados cuidadosamente. Los pacientes que no tienen una

respuesta inicial adecuada al tratamiento, los que han progresado rápidamente, y los considerados con alto riesgo de muerte deben clasificarse como más severamente enfermos.

MANEJO HOSPITALARIO DE LAS CRISIS:

Las crisis severas pueden ser mortales. El tratamiento debe ser rápido y eficiente, muchas veces en la sala de urgencias se logra un buen cuidado. Las decisiones a tomar se esquematizan a continuación:

VALORACION INICIAL

Historia, examen físico, evaluación funcional, otros exámenes.

TRATAMIENTO INICIAL

- *Beta2 agonista inhalado: 4 inhalaciones c/20 min. O nebulización c/20 min. Durante 1 hora.
- *O2 suficiente para lograr Sat. O2 > 90%.
- *Corticoesteroides en ataques moderados o severos, o si no hay respuesta en la 1era hora, o si los ha recibido antes.
- *La sedación está contraindicada.

REPETIR LA VALORACION

Examen físico, FEP, etc.

EPISODIO MODERADO

- *FEP: 50-70%.
- *E.F: uso de músculos accesorios.
- *Síntomas moderados.
- *B2 agonistas c/hora.
- *Corticoesteroides.
- *Continuar tto. c/2 hrs.

EPISODIO SEVERO

- *FEP: < 50%.
- *E.F: retracción costal.
- *Síntomas severos.
- *Hx: de alto riesgo.
- *Tto: no hay respuesta al tto.
- *Continuar B2 agonistas.
- *Ensayar Ipratropium.
- *Corticoesteroides IV.
- *Considerar B2 agonistas SC ó IV.
- *O2, hidratación.

BUENA RESPUESTA

- *Respuesta sostenida por > 60 min. a los B2 agon.
- *E.F: normal.
- *FEP: > 70%.
- *Sat O2: > 90%.

RESPUESTA INCOMPLETA EN 1 - 2 HRS

- *Hx: de alto riesgo.
- *E.F: síntomas leves o mod.
- *FEP: > 50 < 70%.
- *Sat. O2: < 90%.

POBRE RESPUESTA EN 1 - 2 HRS

- *Hx: de alto riesgo.
- *E.F: confusión, síntomas severos.
- *FEP: < 50%.
- *pCO2: > 45 mmHg.
- *pO2: < 60 mmHg.

MANDAR A CASA

- *Continuar B2 agonista inhalado.
- *Continuar esteroide oral.
- *Revisar el plan de tto.

HOSPITALIZAR

- *Continuar B2 agonista e Ipratropium inhalados.
- *Corticoesteroides IV.
- *O2.
- *Aminofilina IV.
- *Monitorear FEO, Sat. O2, pulso, Teofilina.

HOSPITALIZAR EN LA UCI

- *B2 agonista e Ipratropium inhalados.
- *Corticoesteroides IV.
- *B2 agonistas SC ó IV.
- *O2. Aminofilina IV.
- *Intubación, Vent. Mec.

EVALUACION INICIAL:

Antes del tratamiento debe hacerse una historia y un examen físico.

La historia debe documentar:

- *La severidad y progresión de los síntomas, incluyendo la tolerancia al ejercicio y las perturbaciones del sueño.
- *Las drogas que ha usado últimamente.
- *Iniciación y causas desencadenantes de la crisis.
- *Visitas a servicios de urgencias y hospitalizaciones previas.

El examen físico debe incluir:

- *La clasificación objetiva de la severidad.
- *Identificación de complicaciones como neumonía, atelectasias, neumotórax, o neumomediastino.

La evaluación funcional debe incluir:

- *FEP con seguimiento cada hora.
- *Oximetría digital donde esté disponible.

Los exámenes de laboratorio no deben demorar el tratamiento, pero algunos casos pueden ser útiles después de iniciado:

- *Hemograma: sólo si se sospecha infección (esputo purulento, fiebre).
- *Rx de tórax: sólo si se sospechan complicaciones o patologías concomitantes.
- *Gases arteriales: en caso de FEP <50% o un deterioro clínico después de iniciado el tratamiento. Un pCO2 >45 mm Hg y un PO2 < 60 mm Hg indican falla respiratoria e implica el traslado a la UCI para manejo y monitoreo continuo.

OXIGENO: Para corregir la hipoxemia se debe administrar O2 suplementario por el método disponible, preferiblemente por cánula nasal, en cantidad suficiente para lograr y mantener saturación >90%. Si no hay oxímetro disponible para medir el grado de hipoxemia, siempre se debe administrar O2 suplementario(5,12,21,22).

ESTIMULANTES ADRENERGICOS: Los fármacos de esta categoría son las catecolaminas, los resorcinoles y las saligeninas. Estos agentes son análogos y producen dilatación de las vías respiratorias mediante la estimulación de los receptores beta con la consiguiente formación de AMP cíclico. También disminuyen la liberación de mediadores y mejoran el transporte mucociliar. Como grupo estos compuestos son de acción corta y sólo son eficaces mediante inhalación o de forma parenteral. La adrenalina y la isoprenalina no son selectivos de los receptores beta-2 y tienen considerables efectos inotrópicos y cronotrópicos sobre el corazón. La dosis habitual es de 0.3 a 0.5 mL de una solución 1:1000, administrada por vía subcutánea. La isoprenalina es el agente más potente de este grupo. Por lo general se administra por inhalación en una solución en 1:200. El compuesto más selectivo de este grupo de la isoetarina, pero es un broncodilatador débil.

Los resorcinoles más utilizados son la orciprenalina, la terbutalina y el fenoterol y la saligenina más conocida el salbutamol(9,11). Estos fármacos son muy selectivos del aparato respiratorio y prácticamente carecen de efectos cardíacos significativos salvo en dosis altas. Su principal efecto secundario es el temblor(9,10,11,15).

La vía de elección es la inhalación, nebulización con O₂ cada 20 minutos, durante la primera hora, y luego cada hora durante las siguientes 4 horas, ya que aumenta la selectividad bronquial de los fármacos y permite la máxima broncodilatación con menos efectos colaterales que otras vías(15).

LAS METILXANTINAS: Las metilxantinas han disminuido en importancia en el tratamiento del asma(1,5,9). Sin embargo, algunos miembros de este grupo de medicamentos se utilizan ocasionalmente en dicha enfermedad y otros cuadros.

Fuentes e historia: La teofilina, cafeína y teobromina son tres alcaloides obtenidos de plantas de distribución geográfica muy amplia. La mayoría de la población consume té (que contiene cantidades pequeñas de teofilina y teobromina) preparado de hojas de *Thea sinensis*, arbusto nativo de la región meridional de China, que se cultiva extensamente en otras naciones. El café, es la fuente más importante de cafeína, se extrae de los frutos de *Coffea arábica* y especies similares. Las bebidas con sabor a cola siempre poseen cantidades importantes de cafeína, en parte por su contenido de extractos de nueces de *Cola acuminata* (las nueces gura masticadas por nativos del Sudán) y también por el contenido de cafeína en su preparación.

Las bases de la popularidad de las bebidas que contienen cafeína es la antigua idea que poseen propiedades estimulantes y antisoporíferas que estimulan el estado de ánimo, disminuyen la fatiga y mejoran la capacidad ergonómica.

PROPIEDADES QUIMICAS: Cafeína, teofilina, teobromina son xantinas metiladas, la propia xantina es una dioxipurina y guarda relación estructural con el ácido úrico. La cafeína es 1,3,7-trimetilxantina; la teofilina es 1,3-dimetilxantina y la teobromina es 3,7-dimetilxantina.

Las metilxantinas poseen escasa solubilidad, aunque esta se intensifica mucho por la formación de complejos. Los complejos más notables son los que se forman entre la teofilina y la etilendiamina(para constituir aminofilina). La formación de sales dobles en complejo (como cafeína y benzoato de sodio) o sales verdaderas (como el teofenilato de colina [oxitriofilina]) también mejora su hidrosolubilidad.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS: La teofilina, cafeína y teobromina comparten algunas acciones farmacológicas de interés terapéutico; relajan músculo liso, en particular el de los bronquios, estimulan el sistema nervioso central y músculo cardíaco, y actúan como diuréticos en los riñones.

BASES CELULARES DE ACCION DE LAS METILXANTINAS: Entre los mecanismos sugeridos de los efectos fisiológicos y farmacológicos de las xantinas están: 1.- Inhibición de las fosfodiesterasas, y con ello incremento de AMPc intracelular, 2.- Efectos directos en la concentración de calcio intracelular, 3.- Acciones indirectas en las cifras de calcio intracelular por hiperpolarización de la membrana celular, 4.- El desacoplamiento del calcio intracelular aumenta con los elementos contráctiles del músculo, y 5.- Antagonismo de receptores de adenosina. Un cúmulo importante de datos sugiere que el antagonismo del receptor de adenosina constituye el factor de mayor importancia que explica casi todos los efectos farmacológicos de las metilxantinas a las dosis que se usan en terapéutica, o que se consumen en bebidas que contienen xantinas.

Músculo liso: La acción más importante es la facultad de relajar los bronquios, en particular si estos últimos han sufrido constricción de origen experimental por un espasmógeno o clínicamente en el asma. La teofilina es la más eficaz de las xantinas.

No se han dilucidado los mecanismos que explican la broncodilatación inducida por teofilina in vitro, y mucho menos los que actúan in vivo.

El uso de la aminofilina sigue siendo controvertido ya que se ha probado que no aumenta la broncodilatación lograda con los beta-agonistas, y lo único que aporta son efectos secundarios indeseables (4,5,9). No obstante puede mejorar la función muscular ventilatoria (contractilidad diafragmática)(12) y estimular el centro respiratorio, pero estos efectos no parecen contribuir en forma muy significativa a la mejoría de la crisis. En Europa y Estados Unidos a pasado a ser un medicamento de segunda línea por sus efectos colaterales y se ha restringido únicamente a pacientes que presentan crisis

severas(12). Sin embargo en nuestro medio y en niños se continúa utilizando, hay evidencias que ha dosis terapéuticas y acompañados con B2 son más efectivos(12). No se recomienda durante las primeras 4 horas. La dosis inicial es de 6 mg/Kg de peso si no ha recibido teofilina en las 24 horas previas. De allí en adelante los niveles plasmáticos deben ser adecuadamente monitorizados y ajustados para mantenerlos entre 5 y 14 mcg/ml para evitar los múltiples efectos secundarios.

Otros efectos de las xantinas:

Sistema Nervioso Central: Se ha considerado que la cafeína es la más potente. Sin embargo la teofilina ocasiona estimulación más profunda y quizá más peligrosa(9). Los pacientes muestran menos somnolencia y fatiga, muestran un flujo de ideas más rápido y claro. Con forme aumenta la dosis surgen signos de estimulación progresiva del SNC que incluyen nerviosidad o angustia, inquietud, insomnio, temblores e hiperestesia, dosis más altas convulsiones focales y generalizadas(1,9,13). También estimulan los centros respiratorios bulbares; particularmente en estados fisiopatológicos como la respiración Cheyne-Stokes, y la apnea de los neonatos pretérmino y cuando hay depresión respiratoria por efecto de medicamentos como los opioides. Pueden aparecer náusea y vómito.:

Aparato Cardiovascular: Son complejas y a veces antagónicas, y los efectos dependen en gran medida de los cuadros que prevalecen en el momento de su administración, la dosis utilizada y el antecedente de exposición. Además de los efectos en los centros vagales y vasomotores en el tallo encefálico, se sabe de un grupo de acciones más o menos directas en tejidos vasculares y cardíacos.

Puede presentarse disminuciones leves en la frecuencia cardíaca e incrementos pequeños en las presiones sistólica y diastólica. A concentraciones mayores la cafeína y la teofilina ocasionan taquicardia neta. Los individuos sensibles pueden sufrir otras arritmias, como contracciones ventriculares prematuras.

Las xantinas pueden provocar el apareamiento de ectopía ventricular o taquicardia ventricular paroxística, en pacientes que no tenían arritmia previa. Otro asunto importante es que la toxicidad de la teofilina guarda relación con sus niveles sanguíneos. La teofilina a niveles >20 microgramos, se presentan taquicardia sinusal y arritmias(1,2,9,16).

Estudios realizados en nuestro país, específicamente en el Hospital Roosevelt, muestra que hasta un 20% de pacientes asmáticos tratados por crisis asmática en la emergencia, presentaban niveles tóxicos de la droga, encontrando que 36.66% de los pacientes tratados presentaron taquicardia como efecto secundario(16).

En un estudio realizado sobre las arritmias cardíacas antes y después del tratamiento del asma aguda realizado en la emergencia de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios de 130 pacientes estudiados 40% tuvieron un EKG normal, del restante; el 53.1% presentaron taquicardia sinusal, 3.8% presentaron extrasistolia supraventricular (ESV), 1.5% presentaron extrasistolia supraventricular y ventricular combinadas y el restante 1.5% presentaron otras alteraciones, más que todo alteraciones de la conducción como bloqueo de rama derecha todo esto previo a la administración del medicamento. Posterior a ello o sea 6 horas después del tratamiento se encontró que el 22% de EKG normales, 50.8% con taquicardia sinusal, 2.3% con extrasistolia supraventricular, 3.8 con extrasistolia supraventricular, 1.5% con ESV más EV combinadas, quedando un 2.3% con alteraciones como bradicardia sinusal y bloqueo de rama derecha. Este estudio anterior confirma lo descrito en la literatura, que destaca que las arritmias supraventriculares son las más frecuentemente encontradas en pacientes con crisis asmática aguda, predominando la taquicardia sinusal en aproximadamente la mitad de los casos(1,16).

Músculo estriado: La cafeína y teofilina a concentraciones terapéuticas mejoran la contractilidad del diafragma y disminuyen la fatiga de dicho músculo en seres humanos normales. Los efectos mencionados pueden contribuir a la mejoría de la función ventilatoria y a la disminución de la sensación de disnea producida por la teofilina.

Acciones diuréticas: Las metilxantinas y en especial la teofilina, incrementan la producción de orina, y los patrones de mayor excreción de agua y electrolitos son muy similares a los observados por las tiazidas.

ABSORCION, DESTINO Y ELIMINACION: Se absorben con facilidad después de la administración oral, rectal o parenteral. En ausencia de alimentos, las soluciones o tabletas de teofilina sin recubrimiento producen concentraciones máximas en plasma en un término de dos horas, la cafeína se absorbe con mayor rapidez y con ella se logran concentraciones plasmáticas máximas luego de una hora.

Los alimentos casi siempre hacen lenta la absorción de la teofilina, pero no limitan la magnitud de este fenómeno. El decúbito dorsal o el sueño también reducen en grado importante la velocidad o magnitud de la absorción.

Las metilxantinas se distribuyen en todos los compartimientos corporales, cruzan la placenta y pasan a la leche materna. El volumen de distribución es semejante al de la cafeína y la teofilina, y por lo común es de 0.4 a 0.6 L/Kg de peso. La teofilina se liga a las proteínas plasmáticas en mucha mayor extensión que la cafeína, y la fracción unida disminuye conforme aumenta la concentración de metilxantinas.

Las metilxantinas se eliminan más bien por metabolismo en el hígado, en la orina se expulsan sin modificaciones menos de 15 y 5% de teofilina y cafeína administradas, respectivamente. La cafeína posee una vida media plasmática de tres a siete horas.

En casi todos los pacientes, el medicamento se elimina por una cinética de primer orden dentro del margen terapéutico. Sin embargo, a concentraciones altas se manifiesta una cinética de orden cero por la saturación de las enzimas metabólicas, lo cual prolonga la disminución de las concentraciones de teofilina hasta llegar a valores atóxicos.

La eliminación de las metilxantinas también es influida por la presencia de otros fármacos o por la propia enfermedad. Por ejemplo, aumenta casi al doble la excreción de teofilina durante la administración de fenilhidantoína o de barbitúricos, fumar cigarrillos o consumir rifampicina o anticonceptivos orales ocasiona incrementos menores pero apreciables en la eliminación de dicho medicamento. A diferencia de ello, la excreción de teofilina disminuye al proporcionar cimetidina o algunos antibióticos macrólidos como la eritromicina.

La cafeína es metabolizada por desmetilación y por oxidación en la posición 8. La vía principal en los seres humanos incluye la formación de la paraxantina (1,7-dimetilxantina), de la cual se producen los principales metabolitos en orina como son 1-metilxantina, ácido 1-metilúrico y un derivado uracilo acetilado. Las vías pequeñas incluyen la formación y el metabolismo de teofilina y teobromina. La vía principal del metabolismo de teofilina entraña la 8-hidroxilación con lo que se forma y excreta el ácido 1,3-dimetilúrico. También se produce notable desmetilación que origina la formación de 1-metilxantina, que es transformada en forma casi completa a ácido 1-metilúrico por la xantina oxidasa antes de la excreción, y de 3 metilxantina, que se acumula en el plasma y es excretada sin modificaciones.

CORTICOESTEROIDES: Son magníficos agentes antiinflamatorios. Su acción es igual dados por vía oral o parenteral. Aceleran significativamente la respuesta. Tardan para dar resultados clínicos no menos de 4 horas.

Siempre deben iniciarse corticoesteroides en caso de:

- * Exacerbaciones moderadas o severas.
- * Cuando la dosis inicial de beta2-agonistas, no produce la respuesta adecuada.
- * Si se han requerido en crisis anteriores.
- * El paciente venía recibiendo por vía oral o en preparaciones de depósito(3).

Los glucocorticoides no son broncodilatadores y su principal aplicación es la disminución de la inflamación de las vías respiratorias. Los esteroides aportan los mayores beneficios en la enfermedad aguda, cuando no se resuelve una obstrucción grave de las vías respiratorias o incluso si empeora a pesar del óptimo e intensivo tratamiento broncodilatador.

La dosis que se debe emplear está sujeta a controversia, las dosis muy altas no ofrecen ventajas sobre las convencionales. Por ejemplo se ha observado que en el estado asmático 6 mg/Kg por día de hidrocortisona producen el mismo efecto que 80 mg/Kg por día y que 15 a 20 mg de metilprednisolona cada 6 horas tienen el mismo efecto que dosis ocho a diez veces superiores. En la mayor parte de las situaciones agudas, es suficiente la administración intravenosa de 4 mg/Kg de hidrocortisona (o equivalente) como dosis de choque, seguida varias horas después de la inyección de 3 mg/Kg cada 6 horas. Hay que insistir en que los efectos de los corticoides en los episodios agudos no son inmediatos y pueden no aparecer hasta 6 horas o más desde la administración inicial. Por consiguiente, durante este intervalo es necesario continuar con el tratamiento broncodilatador enérgico. Al cabo de 24 a 72 horas, dependiendo de la respuesta, se puede cambiar a los agentes por vía oral. Por lo general se suele comenzar con 40 a 60 mg de prednisona, en dosis única, por las mañanas. Entre el tercero y quinto día se puede reducir la dosis a la mitad. La disminución rápida a menudo se sigue de recurrencia de la obstrucción.

Existen diversos esteroides para inhalación con una gran potencia tópica, que facilitan considerablemente la supresión de los agentes orales. También son útiles para reducir la reactividad de las vías respiratorias y como alternativa de los glucocorticoides orales en situaciones en la que los síntomas son progresivos(9,17). Los efectos de los esteroides inhalados dependen de la dosis. Si los síntomas no se controlan fácilmente, algunos autores han defendido incrementar la dosis recomendada convencionalmente dos veces o más. Aunque esta conducta disminuye la necesidad de glucocorticoides orales, conlleva el riesgo de más efectos colaterales. Además el muguet y la disfonía, se ha comunicado que la mayor absorción sistémica de dosis mayores de esteroides inhalados puede producir supresión de la corteza suprarrenal, formación de cataratas, retraso en el crecimiento en niños, interferencia con el metabolismo óseo y púrpura.

AGENTES ESTABILIZADORES DE LAS CELULAS CEBADAS: El cromoglicato sódico y el nodocromil sódico no son broncodilatadores, sus principales efectos terapéuticos son la inhibición de la degranulación de las células cebadas, evitando así la liberación de los mediadores químicos de la anafilaxia. Mejoran la función pulmonar, reduciendo los síntomas y la reactividad de las vías respiratorias inferiores en asmáticos. Son más eficaces en pacientes atópicos con exacerbación estacional de su enfermedad o que experimentan estimulación perenne de sus vías respiratorias. A diferencia de los

esteroides, cuando se administran de forma profiláctica, bloquean los efectos obstructivos agudos de la exposición al antígeno, a los productos químicos industriales, del ejercicio y del aire frío. Con el antígeno se inhibe también la respuesta tardía.

ANTICOLINERGICOS: Se sabe que estos fármacos como el sulfato de atropina, producen broncodilatación en los pacientes con asma, pero su empleo está limitado por sus efectos colaterales generales.

MUCOLITICOS INHALADOS: No han demostrado ser beneficiosos en el manejo de las crisis. No sólo no están indicados sino que pueden aumentar la tos y el broncoespasmo.

SEDANTES: Están absolutamente contraindicados por su riesgo de actuar como depresores del centro respiratorio(5,11).

ANTIISTAMINICOS: No juegan ningún papel en las exacerbaciones agudas.

TERAPIA RESPIRATORIA FISICA: Está contraindicada. Es tolerada probablemente por pacientes con broncoespasmo moderado o severo. Puede aumentar el desequilibrio ventilación/perfusión existente con incremento de la hipoxemia(5).

HIDRATACION: Deben evitarse grandes volúmenes de líquidos. Solo administrar lo necesario para mantener una hidratación fisiológica, nunca sobrehidratar. Su valoración y mantenimiento es más crítica en los niños.

CRITERIOS DE SUPERVISION CONTINUA:

Los criterios de supervisión continua en hospitalización o en camas de observación incluyen:

- *Inadecuada respuesta después de 2 horas de tratamiento.
- *Limitación persistente del FEP <40%.
- *Presencia de factores de riesgo alto, complicaciones, hospitalización reciente.
- *Síntomas prolongados previos a esta visita a urgencias.
- *Falta de acceso fácil a los recursos hospitalarios.
- *Dificultades en el hogar para el manejo.

CRITERIOS DE HOSPITALIZACION EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS:

La admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos presupone el monitoreo continuo bajo la supervisión del neumólogo. Los criterios de admisión incluyen:

- *Falta de respuesta adecuada o deterioro de los síntomas de urgencias.
- *Confusión, cansancio, inconsciencia, o cualquier otro indicativo de falla respiratoria.
- *Falla inminente: deterioro de los gases arteriales: $PO_2 < 50\text{mm Hg}$, $PCO_2 > 45\text{mm Hg}$, aunque el paciente con O_2 suplementario puede tener O_2 alto y estar en falla ventilatoria.

La intubación en caso de falla ventilatoria por asma requiere gran pericia. La mortalidad de pacientes que requieren ventilación mecánica por crisis asmática es altísima y requiere alta experiencia en técnicas especiales.

CRITERIOS PARA DAR DE ALTA DE URGENCIAS:

Los pacientes que han mejorado sintomáticamente deben tener una mejoría en el FEP superior al 70% con estabilidad de más de una hora después de la última dosis de B_2 agonista antes de ser mandados a casa.

Al ser dados de alta se les debe recomendar:

- *Identificar y evitar todas las causas precipitantes de la crisis.
- *Contactar al médico en las 24 horas siguientes, y hacer una cita de control en los 5 días siguientes.
- *El paciente debe saber usar el flujómetro y los inhaladores.
- *Tener un plan de manejo escrito.
- *Ser capaz de autoevaluar las crisis y su severidad.

*Estar instruido y capacitado para manejar tempranamente una próxima crisis mientras contacta su médico.

CRITERIOS PARA DAR DE ALTA DE SUPERVISION CONTINUA:

Estar en medicación oral al menos por 12 horas antes de salir y permanecer estable por los siguientes criterios:

- *No requerir B2 agonistas inhalados con una frecuencia mayor de cada 4 horas.
- *Tolerar el ejercicio moderado, caminar, sin disnea.
- *No despertarse disneico en la noche o la madrugada a usar inhaladores.
- *El examen físico debe ser normal o casi normal.
- *Saber usar los inhaladores e inhalocámaras.
- *El flujo pico debe ser >70-80% del mejor flujo personal después de inhalar un B2 agonista. Este criterio puede tardar varios días en obtenerse, no impide el alta, pero debe vigilarse y estar alerta al más mínimo deterioro.
- *Disponer de un plan, una fórmula, y número de teléfono del médico.
- *Tener una cita de seguimiento, la cual se debe repetir hasta estar completamente estable.

VI. METODOLOGIA:

1.- TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo-prospectivo-descriptivo.

2.- SUJETO DE ESTUDIO:

Se utilizaron las fichas clínicas de pacientes atendidos en la Emergencia de Medicina Interna con diagnóstico de Crisis Asmática en el período comprendido del 1 de septiembre de 1996 al 30 de septiembre de 1997 en el archivo del Hospital General San Juan de Dios.

3.- TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se utilizaron todas las fichas clínicas de pacientes atendidos en la Emergencia de Medicina Interna con diagnóstico de Crisis Asmática en el período comprendido del 1 de septiembre de 1996 al 30 de septiembre de 1997, en el Hospital General San Juan de Dios.

4.- CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico de Crisis Asmática. Según criterios de Fischl.
- Pacientes atendidos en la Emergencia del Hospital General San Juan de Dios.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes entre las edades comprendidas de 13 años a 40 años de edad
- Pacientes que al momento de ingresarlos se les hace diagnóstico de Crisis Asmática.
- Pacientes que tengan en su tratamiento Aminofilina-Salbutamol y Esteroides.
- Pacientes que tengan en su tratamiento Salbutamol y Esteroides únicamente.

5.- CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con broncoespasmo cuyo diagnóstico sea diferente a la Crisis Asmática.
- Pacientes menores de 13 años y mayores de 40 años.
- Pacientes que tengan en su tratamiento solo un medicamento ya sea Aminofilina, Salbutamol o Esteroides.

6.- VARIABLES DE ESTUDIO:

6.1.- AMINOFILINA.

- Definición conceptual: Fármaco broncodilatador, utilizado en el tratamiento del Asma Bronquial, el Enfisema y la Bronquitis. Se da por la combinación (complejos) de la Teofilina y la etilendiamina.
- Definición operacional: Pacientes a quienes se les administró dicho medicamento.
- Escala de medición: Papeleta de recolección de datos.
- Unidad de medida: Miligramos

6.2.- CRISIS ASMÁTICA.

- Definición conceptual: Ataque, crisis o exacerbación asmática en un episodio. Otra denominación; Estado Asmático. También se caracteriza porque el broncoespasmo no responde a la medicación oral. A veces se acompaña de hipoxia, cianosis y pérdida de la conciencia.
- Definición operacional: Criterios de Fisher; Peak Flow, Frecuencia Cardíaca, Frecuencia Respiratoria, Uso de Músculos accesorios, Pulso Paradójico, Sibilancias
- Escala de medición: Leve, Moderada, Severa, Falla respiratoria inminente.
- Unidad de medida: Papeleta de Recolección de datos.

6.3.- NOMBRE.

- Definición conceptual: Palabra que sirve para designar las personas o las cosas o sus cualidades.
- Definición operacional: Nombre del paciente
- Escala de medición: Ficha clínica.
- Unidad de medida: Papeleta de recolección de datos.

6.4.- SEXO.

- Definición conceptual: Diferencia física y constitutiva del hombre y de la mujer.
- Definición operacional: Masculino y femenino.
- Escala de Medición: Ficha clínica.
- Unidad de medida: Papeleta de recolección de datos.

6.5.- EDAD.

- Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento.
- Definición operacional: Edad del paciente al momento de ingresar a la emergencia de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios con Crisis Asmática.
- Escala de medición: Pacientes comprendidos entre las edades de 13 y 40 años de edad.
- Unidad de medida: Papeleta de recolección de datos.

6.6.- TIEMPO.

- Definición conceptual: Duración de los fenómenos.
- Definición operacional: Fecha y Hora de consulta de los pacientes con Crisis Asmática que fueron atendidos en la Emergencia de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios.
- Escala de medición: Día, mes, año, hora.
- Unidad de medida: Papeleta de recolección de datos.

6.7.- CRITERIOS DE FISCHL.

- Definición conceptual: Sistema de puntaje de índice predictor.
 - Definición operacional: Puntaje obtenido por cada paciente según Índice de Fischl
 - Escala de medición: FACTOR PUNTAJE DE 0 PUNTAJE DE 1
- | | | |
|-------------------------|--------------|-----------------|
| Pulso/min | <120 | >120 |
| Frecuencia respiratoria | <30 | >30 |
| Pulso paradójico (mmHg) | <18 | >18 |
| Peak Flow (lts/min) | >120 | <120 |
| Disnea | Ausente-leve | Moderada-severa |
| Músculos accesorios | " | " |
| Sibilancias | " | " |
- Unidad de medida: Papeleta de recolección de datos.

6.8.- TRATAMIENTO.

- Definición conceptual: Cuidado y atenciones prestadas a un paciente al objeto de combatir, mejorar, o prevenir una enfermedad, trastorno morboso o lesión traumática. Puede ser farmacológico, utilizando medicamentos; quirúrgico, aplicando técnicas de esa índole; o tratamiento de apoyo, ayudando al mantenimiento de paciente. Puede ir dirigido específicamente a atacar el proceso morboso o a tratar solo los síntomas sin actuar sobre la causa.
- Definición operacional: Tratamiento del paciente con Crisis Asmática en la Emergencia de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios.
- Escala de medición: Salbutamol, Esteroides, Aminofilina.
- Unidad de medida: Papeleta de recolección de datos.

9.- EFECTO ADVERSO.

- Definición conceptual: Toda manifestación signo o síntoma no esperada del medicamento en uso, pero que se conocen por la experiencia clínica.
- Definición operacional: Efectos adversos presentados en pacientes que en su tratamiento se incluyó el uso de Aminofilina.
- Escala de medición: Cefalea, Palpitaciones, mareos, náuseas, hipotensión, dolor precordial, taquicardia, inquietud, agitación y emesis, arritmias cardíacas, convulsiones.
- Unidad de medida: Papeletas de recolección de datos.

- RECURSOS:

- Económicos: Q.500.00.
- Físicos: Bibliotecas, computadora, papeletas de archivo, libro de registros de ingresos.
- Humanos: Personal de biblioteca, personal de archivo, personal de registro Médicos del Hospital General San Juan de Dios, Estudiante de Medicina.

- RECOLECCION DE DATOS:

- 8.1.- Se revisó el libro de ingresos de la Emergencia de Medicina
- 8.2.- Se Copió el número de historia clínica de la ficha clínica de los pacientes que fueron atendidos en la Emergencia de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios con diagnóstico de Crisis Asmática, en el período del 1 de septiembre de 1996 31 de septiembre de 1997.
- 8.3.- Se buscó las papeletas en el archivo del Hospital General San Juan de Dios.
- 8.4.- Se Revisó ficha por ficha, y se pasaron los datos en la papeleta de Recolección de datos.
- 8.5.- Se ordenó la información obtenida en la papeleta de Recolección de datos.
- 8.6.- Se analizó la información obtenida.

VIII. PRESENTACION, ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS:

A continuación se presenta la tabulación de los datos obtenidos en la recolección de los mismos a través de la boleta.

Antes de presentar estos datos se designan los distintos grupos de tratamiento y las diferentes abreviaturas utilizadas.

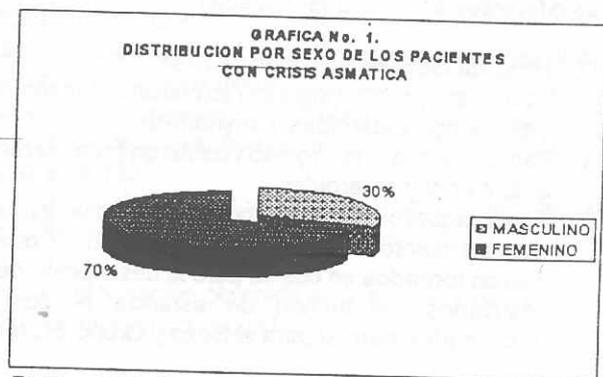
- HGSJDD: Hospital General San Juan de Dios.
- Grupo "A": Pacientes que a su ingreso recibieron tratamiento con Salbutamol, Esteroides y aminofilina.
- Grupo "B": Pacientes que a su ingreso recibieron tratamiento con Salbutamol y esteroides.
- Grupo "C": Todos aquellos pacientes que recibieron un esquema de tratamiento diferente al grupo "A" y "B". Y que no fueron tomados en cuenta para la descripción de los resultados del tiempo de estancia ni sus efectos secundarios pero sí para el Sexo y Grupo Etereo.

CUADRO No. 1.

DISTRIBUCION POR SEXO DE LOS PACIENTES CON CRISIS ASMATICA, ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE LA EMERGENCIA EN LA SECCION DE MEDICINA INTERNA EN EL HGSJDD DEL 1 DE SEPTIEMBRE DE 1996 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1997.

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MASCULINO	161	30.09
FEMENINO	374	69.91
TOTAL	535	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

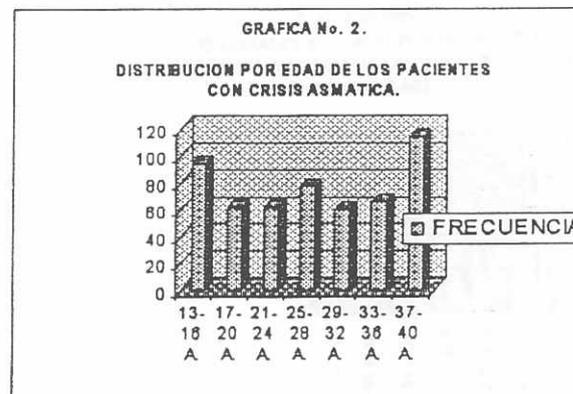
En el cuadro y gráfica 1, se puede observar, que el sexo más afectado es el femenino con un 70%, correspondiendo el 30% al sexo masculino. Es importante hacer ver que no hay datos sobre que sexo es el más afectado en la literatura internacional que se han hecho. Los resultados aquí obtenidos, evidencian que el sexo que más se enferma y por tanto consulta a la Emergencia es el femenino, aunque no hay que tomarlo como un dato absoluto, puesto que intervendrían otros factores como; el mayor tiempo disponible, mayor preocupación, falta de un trabajo, factores culturales, etc.

CUADRO No. 2.

DISTRIBUCION POR GRUPO ETAREO DE LOS PACIENTES CON CRISIS ASMATICA, ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE LA EMERGENCIA EN LA SECCION DE MEDICINA INTERNA EN EL HGSJDD DEL 1 DE SEPTIEMBRE DE 1996 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1997.

GRUPO ETAREO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
13 - 16	94	17.57	17.57
17 - 20	62	11.59	29.16
21 - 24	62	11.59	40.75
25 - 28	77	14.39	55.14
29 - 32	60	11.21	66.35
33 - 36	66	12.34	78.69
37 - 40	114	21.31	100.00
TOTAL	535	100.00	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

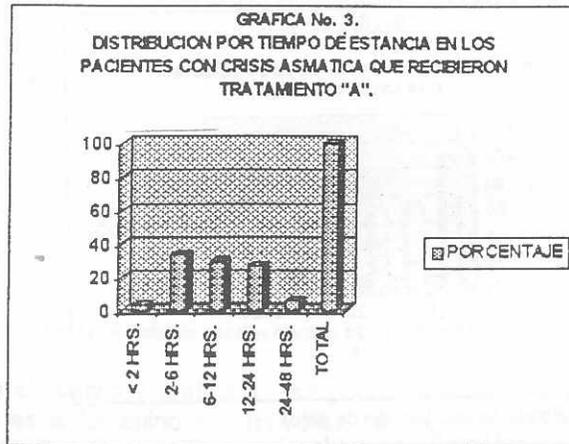
En el cuadro y gráfica 2, se evidencia que el grupo etareo que más consultó por Crisis Asmática es el comprendido entre 37-40 años con un 21.31%, seguido el de 13-16 años con un 17.57%, y el que menos consultó fue el comprendido entre 29-32 años con un 11.21%, se puede decir que el 55.14% de los casos se encuentran por debajo de los 28 años, lo que evidencia que estas personas son las que más consultan a la Emergencia. La mayoría de estudios mencionan porcentajes en poblaciones infantiles y poblaciones de edad avanzada, que está lejos de poder relacionar con las obtenidas por no tomar esos grupos de edad.

CUADRO No. 3.

TIEMPO DE ESTANCIA DE LOS PACIENTES CON CRISIS ASMÁTICA DEL GRUPO "A", ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE LA EMERGENCIA EN LA SECCION DE MEDICINA INTERNA DEL HGSJDD DEL 1 DE SEPTIEMBRE DE 1996 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1997.

TIEMPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
INGRESO	9	3.39	3.39
2 - 6 HRS.	90	33.96	37.35
6 - 12 HRS.	79	29.82	67.17
12 - 24 HRS.	71	26.79	93.96
24 - 48 HRS.	16	6.04	100.00
TOTAL	265	100.00	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

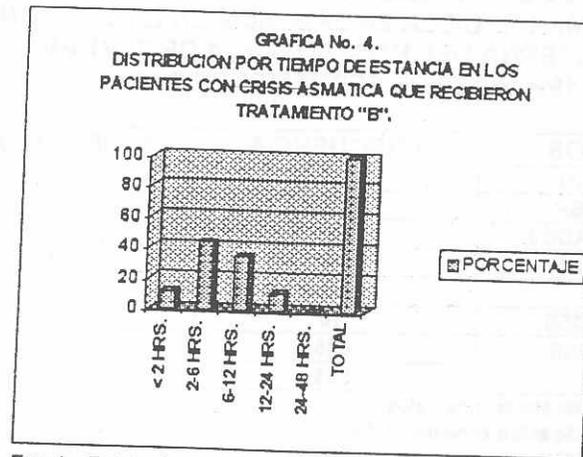
En el cuadro y gráfica 3, puede observarse que en el grupo "A" (Salbutamol-Esteroides-Aminofilina), apenas el 3.39% de los pacientes fue egresado antes de 2 horas desde su ingreso, mientras que un 33.96% egresó entre 2-6 horas. Otro 30% tuvo un tiempo de estancia hospitalaria entre 6-12 horas. Es importante notar que entre 24-48 horas se egresó un 6% de los pacientes.

CUADRO No. 4.

TIEMPO DE ESTANCIA DE LOS PACIENTES CON CRISIS ASMÁTICA DEL GRUPO "B", ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE LA EMERGENCIA EN LA SECCION DE MEDICINA INTERNA DEL HGSJDD DEL 1 DE SEPTIEMBRE DE 1996 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1997.

TIEMPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
INGRESO	13	11.02	11.02
2 - 6 HRS.	51	43.22	54.24
6 - 12 HRS.	41	34.74	88.98
12 - 24 HRS.	13	11.02	100.00
24 - 48 HRS.	0	0.00	100.00
TOTAL	118	100.00	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

En el cuadro y gráfica 4, se observa que el 11.02% de los pacientes que recibieron tratamiento del grupo "B" (Salbutamol-Esteroides) estuvieron en la Emergencia menos de 2 horas, 43.22% de los pacientes tuvieron un tiempo de estancia entre las 2 y 6 horas, seguido de un 34.74% que estuvieron entre las 6 y 12 horas, no quedando ninguno entre las 24 a 48 horas. El 100% de los pacientes estuvieron en la Emergencia menos de 24 horas.

Como puede observarse en los cuadros 3 y 4, al compararlos se nota que el 67.17% de los pacientes del grupo "A" egresó antes de 12 horas de tratamiento, contrario a los del grupo "B" que casi el 90% de ellos egresó en el mismo periodo. Así también ninguno de los pacientes de este último grupo permaneció más de 24 horas, no así en el grupo "A" que todavía después de 24 horas el 6% permaneció en tratamiento.

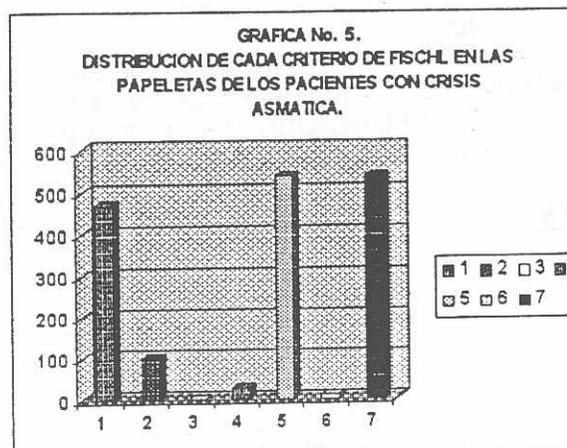
CUADRO No. 5.

CRITERIOS ANOTADOS EN LAS PAPELETAS DE LOS PACIENTES CON CRISIS ASMÁTICA ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE LA EMERGENCIA EN LA SECCION DE MEDICINA INTERNA DEL HGSJDD, DEL 1 DE SEPTIEMBRE DE 1996 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1997.

CRITERIOS	FRECUENCIA	*PORCENTAJE
PULSO/MIN.	470	87.85
FREC. RESP.	99	18.5
PULSO PARADOJ.	0	0.00
PEAK FLOW	29	5.42
DISNEA	535	100.00
MUSC. ACCES.	10	1.87
SIBILANCIAS	535	100.00
TOTAL	535	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.

*Porcentaje: Basado sobre el número total de pacientes que se tomaron para el estudio.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

- 1.- Pulso/min.
- 2.- Frecuencia respiratoria.
- 3.- Pulso paradójico.
- 4.- Peak Flow.
- 5.- Disnea.
- 6.- Músculos accesorios.
- 7.- Sibilancias.

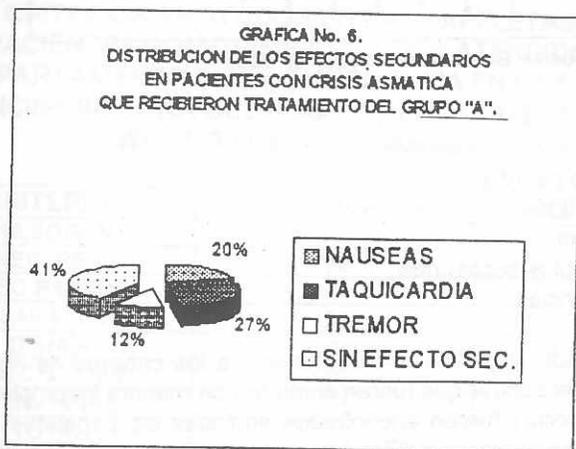
En el cuadro y gráfica 5, con respecto a los criterios de Fischl para Asma se pudo encontrar que fueron anotados de manera incompleta. Solo Disnea y Sibilancias fueron encontrados en todas las papeletas mientras que pulso solo se anota en el 87% de los casos, Frecuencia respiratoria en el 18, Peak Flow en el 5% aproximadamente y pulso paradójico en ninguna papeleta. Todo esto puede deberse a la evaluación incompleta del paciente que ingresa a la Emergencia ya sea por la falta de un documento adecuado, la falta de tiempo del evaluador. Esto es de suma importancia ya que todos los datos debieran anotarse y evaluar así el estado de severidad del paciente.

CUADRO No. 6.

EFFECTOS SECUNDARIOS ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON CRISIS ASMÁTICA DEL GRUPO "A", ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE LA EMERGENCIA EN LA SECCION DE MEDICINA INTERNA DEL HGSJDD, DEL 1 DE SEPTIEMBRE DE 1996 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1997.

EFFECTO SEC.	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NAUSEAS	54	20.38
TREMOR	32	12.08
TAQUICARDIA	71	26.79
SIN EFECTO SEC.	108	40.75
TOTAL	265	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

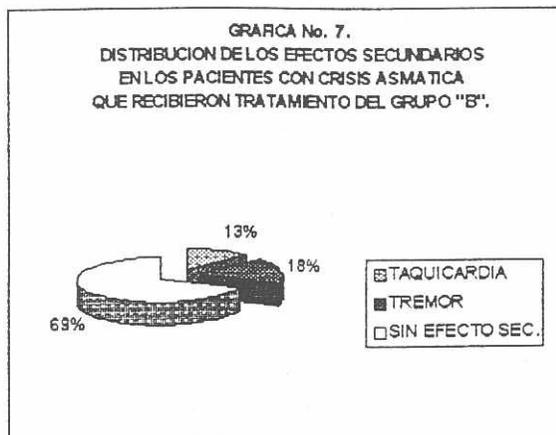
En el cuadro y gráfica 6, se observa que los efectos colaterales que se presentaron en el grupo "A" (Salbutamol-Esteroides-Aminofilina) fueron: Taquicardia con un 26.79%, Nauseas con un 20.38%, Tremor con un 12.08%, los pacientes que no presentaron ningún efecto secundario corresponden al 40.75%, se hace ver que no se puede tomar como la Aminofilina el causante directo de todos estos efectos colaterales, ya que el Salbutamol también puede presentar Tremor, Taquicardia, etc., y además pueden tener efecto sinérgico.

CUADRO No. 7.

EFFECTOS SECUNDARIOS ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON CRISIS ASMÁTICA DEL GRUPO "B", ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE LA EMERGENCIA DEL HGSJDD, DEL 1 DE SEPTIEMBRE DE 1996 AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1997.

EFFECTOS SEC.	FRECUENCIA	PORCENTAJE
TAQUICARDIA	15	12.71
TREMOR	21	17.80
SIN EFECTO SEC.	82	69.49
TOTAL	118	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

En el cuadro y gráfica 7, se observa que los efectos colaterales que se presentaron en el grupo "B" fueron: Tremor con un 17.80%, Taquicardia con un 12.71% y sin efectos colaterales un 69.49%. En este grupo no aparecen Nauseas como efecto colateral, por lo que se podría pensar que al no usar la Aminofilina se controlaría este efecto.

Se puede notar también que el uso de Salbutamol-Esteroides-Aminofilina, producen mayor número de efectos colaterales aproximadamente el 51%, en contraste con el 31% aproximadamente de los que utilizaron únicamente Salbutamol y Esteroides en su tratamiento.

IX. CONCLUSIONES.

- 1.- El sexo que más consulta en Crisis Asmática a la Emergencia del Hospital General San Juan de Dios es el Femenino.
- 2.- El grupo etareo que más consultó con Crisis Asmática a la Emergencia del Hospital General San Juan de Dios fue el comprendido entre los 13-28 años.
- 3.- Los pacientes con Crisis Asmática, que recibieron tratamiento con Salbutamol, Esteroides y Aminofilina permanecen más tiempo ingresados en la Emergencia que los pacientes con Crisis Asmática, que recibieron tratamiento con Salbutamol y Esteroides únicamente.
- 4.- Los registros clínicos de los pacientes con Crisis Asmática, son llenados de manera incompleto, ya que no son registrados todos los síntomas y signos clínicos necesarios para su atención.
- 5.- El uso de la Aminofilina en el tratamiento de la Crisis Asmática no mostró mayores beneficios que los que usaron Salbutamol y Esteroides únicamente.
- 6.- Los pacientes que recibieron tratamiento con Salbutamol, Esteroides y Aminofilina tienen mayores efectos secundarios que los que usaron Salbutamol y Esteroides únicamente.

X. RECOMENDACIONES.

- 1.- Crear un documento clínico adecuado para los pacientes con Crisis Asmática, en donde evalúen todos los criterios de Fischl, desde su ingreso hasta dar de alta al paciente.
- 2.- El expediente clínico deberá además tener en forma ordenada la evolución del paciente para que los otros Médicos de turno conozcan y lleven un adecuado tratamiento a dichos pacientes.
- 3.- Que los Médicos Residentes y en particular los estudiantes de Medicina tengan conocimientos sobre como evaluar, el manejo y tratamiento correcto de los pacientes con Crisis Asmática.
- 4.- Evaluar el uso de otros medicamentos que pueden darse junto al tratamiento con Salbutamol y Esteroides y que disminuyan los efectos secundarios que con la Aminofilina se presentan. Así contribuir a disminuir el coste para el Hospital y los pacientes.

XI. RESUMEN.

TITULO: USO DE LA AMINOFILINA EN EL TRATAMIENTO DE LA CRISIS ASMÁTICA.

Estudio de tipo descriptivo retrospectivo-prospectivo, realizado en el Hospital General San Juan de Dios en el periodo comprendido del 1 de septiembre de 1996 al 31 de septiembre de 1997. El cual evaluó el beneficio en el tratamiento de los pacientes con Crisis Asmática tomando en cuenta el tiempo de estancia y los efectos secundarios que presentaron los pacientes que recibieron Salbutamol, Esteroides y Aminofilina en un grupo de los que recibieron solo Salbutamol y Esteroides en el otro. Para lo que se obtuvo un total de 535 expedientes clínicos, obteniendo la información en la boleta de recolección de datos.

Se encontró que el sexo que consulta más es el femenino con un 70%, el grupo de edad que más consultó es el de 13-28 años. El porcentaje de pacientes que permanecían en el hospital menos de 24 horas para los que recibieron Salbutamol-Esteroides-Aminofilina fue del 33,96% y para los que usaron Salbutamol-Esteroides fue del 100%.

Además se evidencia la falta de un buen examen clínico y de un registro Médico que evalúe a los pacientes correctamente desde su ingreso hasta el egreso de los mismos, lo que le representaría un mejor control del grado de severidad del paciente, de su evolución, del apareamiento de los efectos secundarios y un mejor tratamiento por parte del personal encargado del paciente.

El apareamiento de los efectos secundarios se presentó más en los pacientes que recibieron tratamiento con Salbutamol-Esteroides-Aminofilina, siendo náuseas, taquicardia y temblor para estos en contraste con los que utilizaron solo Salbutamol-Esteroides que presentaron taquicardia y temblor.

Con respecto al fin principal de la investigación el beneficio de la Aminofilina en el tratamiento de la Crisis Asmática no es satisfactorio, dado el mayor tiempo de estancia y el apareamiento o aumento de los efectos secundarios que los pacientes presentaron.

XII. BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Boletín Informativo Sobre Medicamentos., Instituto de Salud Pública de Chile. "TEOFILINA, EFECTOS ADVERSOS"., Volumen 10, Número 2, Septiembre de 1993., p31.
- 2.- Brashear, Richard E., The medical clinics of North América., Vol., 68 #4. "CARDIAC ARRHYTHMIAS". Philadelphia, USA. WB. Saunders Company 1984 p971-978.
- 3.- Candean., Actualidades terapéuticas. "ASMA BRONQUIAL; "UNA ENTIDAD REDESCUBIERTA"., Volumen II, Número 2., octubre de 1996.
- 4.- Corbridge TC; Hall JB., "THE ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF ADULTS WITH STATUS ASTHMATICUS"., Department of Medicine, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois, USA. May 1995, p1296-1316.
- 5.- Darío Isaza Londoño, MD. FCCP., Libro iniciativa global para el manejo del Asma., "MANEJO DE LA CRISIS ASMÁTICA", V curso postgrado anual ACMI 1997, Asma Diagnóstico y manejo., p29-34.
- 6.- E R Mcfadden Jr. Rhejal. The Lancet., "ASTHMA", Volumen 345, Number 8959, Saturday 13 May 1995., p1215.
- 7.- Fischl, M.A., Pitchenik A., Gardner L. B., "AN INDEX PREDICTING RELAPSE AND NEED FOR HOSPITALIZATION IN PATIENT WITH ACUTE BRONCHIAL ASTHMA"., New England Journal of Medicine. 1981, 305; p783-789.
- 8.- Fishman, Alfred P., Pulmonary diseases and disorders., "ESTADO ASMÁTICO"., Vol. 1. 1980.
- 9.- Goodman Gilman, Alfred., Md., Ph D., D.Sc., "LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA". 9a edición, 1996. Editorial interamericana McGraw Hill.
- 10.- Harold S. Nelson., NEJM Home., Review Article. "DRUG THERAPY: (BETA)-ADRENERGIC BRONCHODILATORS"., August 24, 1995, Volume 333, Number 8.
- 11.- Isselbacher, Kurt, J., A. B., M.D., "HARRISON PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA". 13ava edición, 1994. Editorial Interamericana McGraw Hill.

12.- Klesia Arellano., "ASMA BRONQUIAL", Departamento de Pediatría, Hospital Roosevelt, Pregrado/Internos. 1997.

13.- M. Weinberger and L. Hendeles., The New England Journal of Medicine., "DRUG THERAPY: THEOPHYLLINE IN ASTHMA", Volume 334, Number 21, May 23, 1996 p1380.

14.- National Center for Health Statistics. "BIRTHS, MARRIAGES, DIVORCES, AND DEATHS FOR JANUARY 1988". Monthly vital statistic report. Vol. #37, No.1 DHHS Publication. No (PHS) 88-1120. Public Health Service. Hyattsville. Md.

15.- NEJH Home., Asthma: Table of contents I Related Original Article., "INHALED (BETA)2-AGONISTS IN THE TREATMENT OF ASTHMA. September 19, 1996 Volume 335, Number 12.

16.- Pereira M. Luis Manuel., "ARRITMIAS CARDIACAS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO DEL ASMA AGUDA", Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Médicas. 1997 (Tesis de Graduación).

17.- Alastair J.J. Wood, M.D., Editor "DRUG THERAPY", Peter J. Barnes, D.M.D.Sc. "INHALED GLUCOCORTICOIDS FOR ASTHMA", The New England Journal of Medicine. March 30, 1995. p868.

18.- Restrepo., M, Jorge, Maldonado, Darío., "NEUMOLOGIA", Fundamentos de Medicina, 3a edición. Colombia CIB, 1986.

19.- Sly, R.M. Effects of Treatment on Mortality from Asthma. Ann Allergy. 1986.

20.- Stewart J. Shelhamer, MD; Tong Wu, MD; David B. Jacoby, MD; Michael A. Kaliner, MD; and Stephen I. Rennard, MD., "AIRWAY INFLAMMATION", Annals of Internal Medicine. Volume 123, Number 4, 15 August 1995. p288

21.- Washington, University, "MANUAL DE TERAPEUTICA MEDICA". 8va edición. Ed. México, Salvat 1993.

22.- Wyngaarden, James, B., M. D., "CECIL TRATADO DE MEDICINA INTERNA". 19a edición, 1994., Editorial Interamericana Mcgraw Hill.

XIII. "ANEXO I"

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

HISTORIA CLINICA:

1.- NOMBRE:

2.- SEXO:

3.- EDAD:

4.- TIEMPO:

4.1.- Fecha de ingreso:

4.3.- Fecha de egreso:

4.2.- Hora:

4.4.- Hora:

5.- CRITERIOS DE FISICHL:

INGRESO	2-8 HRS	6-12 HRS	12-24 HRS	24-48 HRS
---------	---------	----------	-----------	-----------

a.- Pulso/min:

b.- Frec. Resp:

c.- Pulso paradójico:

d.- Peak Flow:

e.- Disnea:

f.- Músculos accesorios:

g.- Sibilancias:

6.- TRATAMIENTO:

INGRESO	2-8 HRS	6-12 HRS	12-24 HRS	24-48 HRS
---------	---------	----------	-----------	-----------

Salbutamol:

Esteroides:

Aminofilina:

7.- EFECTOS ADVERSOS: