

11237
20
100



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Dirección General de Servicios Médicos del D.D.F.
Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza Médica
Departamento de Posgrado
Curso Universitario de Especialización en Pediatría Médica

"NIFEDIPINA EN EL MANEJO DE LA CRISIS ASMATICA"

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
P R E S E N T A :
DR. JAVIER LOPEZ CASTELLANOS
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JAIME GRANIEL GUERRERO

1 9 8 7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL

	Pag.
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODO	23
RESULTADOS	24
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	37
RESUMEN	38
ANEXO No. 1	39
ANEXO No. 2	40
BIBLIOGRAFIA	42

Iniciaremos por definir ASMA BRONQUIAL, como una enfermedad que se caracteriza por una respuesta aumentada de la tráquea y los bronquios, a diversos estímulos y se manifiesta por dificultad respiratoria debido a estrechamiento generalizado. Este estrechamiento es dinámico y cambia en grado, desapareciendo espontáneamente y/o por la terapia (1).

El defecto básico parece ser un "Estado alertado" del paciente (1), entendiéndose la CRISIS ASMATICA, como un estado agudo de sibilancias severas que no mejoran al administrar --- tres inyecciones subcutáneas de adrenalina en una hora (2), y que incluso puede ser fatal (3,4).

En Estados Unidos de América (5), el porcentaje global de la enfermedad es de aproximadamente el 3% siendo algo más elevado los valores para los varones más jóvenes que los de mayor edad. La edad de comienzo puede variar y a determinadas edades también el sexo, como es el caso para los menores de 5 --- años que se enferman más los niños que las niñas; entre los 5 y 9 años la incidencia es igual para ambos sexos, a partir de ésta parece ser ligeramente superior la frecuencia en las mujeres (6).

En realidad la edad tiene importancia para el pronóstico sobre todo en los niños, ya que es sabido que en los pacientes cuya enfermedad comienza antes de los 16 años, remite aproximadamente en 10 años en forma espontánea.

Después de un cuidadoso estudio Speizer y col, concluyeron que se incrementó la muerte de niños asmáticos en 1960, y esto no fué debido a cambios en el criterio diagnóstico terapéutico o a la agrupación de casos y sí, probablemente, al uso indiscriminado de broncodilatores en aerosol; sin embargo existe gran controversia al respecto (7).

La frecuencia de mortalidad del asma, en Estados Unidos, es menor que en otros países como se expresa en la tabla número

ro 1 (4). En Francia, en la década de 1972-1982 se observó una mortalidad por crisis asmática entre 0.4% hasta 4% por causas diversas (8).

De lo anterior se deriva la importancia del problema y se justifican todos los esfuerzos terapéuticos por novedosos que sean, para mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad y además disminuir las complicaciones que pudieran derivarse de la crisis asmática, logrando con ello disminuir la mortalidad global.

En los últimos 50 años se recogieron suficientes conocimientos sobre el control autónomo de la vía aérea (9,10,11,12), liberación de mediadores (13,14), papel de las inmunoglobulinas (15), fisiopatología pulmonar (16) y farmacología de las metilxantinas, corticoesteroides y receptores adrenérgicos (17,18), como para que el clínico esté en condiciones de hacer un tratamiento adecuado en la mayoría de los pacientes asmáticos.

Se ha reconocido que el "estado alertado", mencionado anteriormente en la definición, como la hiperreactividad del sistema bronquial, que se caracteriza por un broncoespasmo recurrente el cual se relaciona con la contracción de la musculatura lisa, un edema agudo de la mucosa, una inmediata y copiosa secreción mucosa cristalina y viscosa. Lo que no se conoce bien, es el mecanismo íntimo de esta hipersensibilidad bronquial a pesar de que Nadel, sugirió una responsabilidad del nervio neumogástrico (19). De hecho, se puede proponer como "primum movens" de la hiperreactividad bronquial una afectación de los receptores nerviosos, situados a nivel del aparato respiratorio que regula la ventilación, broncomotricidad y secreción de mucosa, interviniendo así mismo en el funcionamiento cardiovascular y probablemente en ciertas reacciones inmunitarias, éstos receptores nerviosos y sus funciones son de varios tipos (20), tablas 2 y 3.

Los receptores de irritación y los receptores J, tienen también características nociceptivas, y pueden igualmente ser estimulados por otros mediadores liberados en reacciones inmu-

Frecuencia de mortalidad por asma por 100 000 personas en diversos países:

P A I S :	A Ñ O :		
	1974	1978	1980
U.S.A.			
Total			1.3
Blancos	0.8	0.8	1.2
Negros	1.6	1.4	2.1
5-34 años	0.2	0.2	0.3
CANADA			
Total			1.8
5-34 años	0.3	0.4	0.4
INGLATERRA Y GALES			
Total			3.0
5-34 años	0.5	0.7	0.9
AUSTRALIA			
Total			3.7
5-34 años	1.4	0.9	0.9
NVA. ZELANDA			
Total			8.0
5-34 años	1.3	3.0	4.1
SUIZA			
Total	4.2	5.2	7.1
DINAMARCA			
Total	1.9	2.1	2.7
SUDAFRICA			
Total			9

FUENTE: Tomada de Salomon y Benatar (4).

TABLA No. 2:

Consecuencias a nivel del aparato respiratorio de la estimulación de los receptores nerviosos:

Receptor estimulado:	Ventilación:	Laringe:	Bronquios:	Moco:	Cardiovascular:
A la distensión o -- receptores profundos de adaptación lenta.	Apnea (reflejo de Hering Breuer).	Dilata-- ción.	Dilatación.	?	Ritmo car díaco. ↑
A la irritación o su perficiales del adap tación rápida.	Tos y polio nea.	Constric ción.	Constric-- ción.	Secre ción.	Tensión arterial. ↑
Fibras C o receptores intersticiales yusta capilares (receptores J).	Apnea o polio nea superfi-- cial.	Constric ción.	Constric ción.	Secre ción.	Tensión arterial. ↓ Ritmo car díaco. ↓

FUENTE: Tomada de Widdicombe J.G. (20).

no alérgicas, secundarias a infecciones o alérgenos inspirados.

El segundo lugar de importancia después de la hiperrreactividad bronquial son, las anomalías en el funcionamiento de la fibra muscular lisa bronquial, la cual se encuentra bajo control parasimpático como broncoconstrictor y simpático como broncodilatador así como el sistema endócrino.

El nivel simpático actúa por medio de dos tipos de receptores de membrana adrenérgicos, alfa y beta, predominando los beta en condiciones fisiológicas, y sobre todo los beta 2.

El sistema parasimpático funciona a través de las terminaciones postganglionares a nivel de la membrana celular muscular a través de un saco neuroendócrino que contiene gránulos de secreción de tipo acetilcolina; la que actúa sobre los receptores de membrana (colinérgicos) produciendo un fenómeno de broncoconstricción principalmente en bronquios pequeños (21). Este tono parasimpático es máximo durante la noche (22). Otras sustancias no adrenérgicas no purinérgicas pero con actividad broncodilatadora como el péptido intestinal vasoactivo (PIV), intervienen en el funcionamiento bronquial (23).

TABLA No. 3

Comparación de la reactividad de los receptores a la irritación (RI) y de las fibras "C" en función al tipo de estímulo.

ESTIMULO:	RI:	FIBRA "C":
Distensión Pulmonar	++	+
Colapso Pulmonar	++	0
Irritantes Químicos	+	-
Histamina	++	+
Prostaglandinas	+	+
Bradiquinina	0	+
Serotonina	?	+
Microembolias	+	++
Congestión	+	++
Reacción Anafiláctica	+	?

FUENTE: Tomada de Widdecombe J.G. (20).

Los fenómenos de broncodilatación y broncoconstricción ponen en juego pasos transmembranosos de iones de calcio. Estos mecanismos de transferencia cálcica han sido objeto de numerosos estudios en el campo neumológico como cardiovascular. Siendo éste el punto central que trataremos y es la base de nuestro trabajo. Como es lógico suponer, la respuesta se inicia a nivel celular con lo que se ha llamado el sistema mensajero del calcio, es analogía al sistema bien conocido de la adenilciclasa y del AMPc (Adenosinmonofosfato cíclico), llamado "segundo mensajero".

El sistema mensajero del calcio es muy importante en todas las formas de contracción muscular, secreción exócrina, metabolismo de la glucosa, transporte y secreción de líquidos, crecimiento celular, coagulación, función intestinal y hasta pérdida de la memoria. Específicamente realiza la regulación de la respuesta celular a partir de un mensajero extracelular (calcio), manteniendo la respuesta celular sostenida y en estrecha relación con la producción de ácido araquidónico y el adenosín monofosfato cíclico.

Un concepto fundamental es el hecho de que no hay correlación entre la magnitud y duración de la respuesta celular, y la concentración intracelular de calcio; existiendo una compleja relación llamada "modulación sensitiva", que se refiere a la activación de una enzima en respuesta a un elemento bajo condiciones, en la cuales la concentración del mensajero no cambia, pero la afinidad de la enzima o la respuesta celular se incrementa (modulación positiva), o disminuye (modulación negativa) 24.

A nivel bronquial, la entrada de calcio celular bajo diferentes estímulos, se une a un receptor en la membrana plasmática en donde por intermedio de la fosfolipasa "C", estimula la fosforilación de inositoles produciendo con ello trifosfato de inositol-diacilglicerol y ácido fosfatídico (25,26); cada uno de los cuales activa en forma independiente e interrelacionada a la calciomodulina dependiente del calcio, la cinasa "C" y el ácido araquidónico, respectivamente (27).

Estos son los sistemas mensajeros intracelulares que median la respuesta celular; la calciomodulina dependiente de calcio incrementa la liberación de calcio intracelular del retículo endoplásmico activado con ello en forma alterna al sistema de cinasa "C"; éste aumento de calcio intracelular es transitorio ya que rápidamente es eliminado con la bomba mitocondrial (25), siendo por lo tanto la respuesta a éste sistema breve el representado como "Respuesta celular inicial".

La activación de las cinasa "C", que es un enzima situada en la parte interna de la membrana plasmática, sostenida por el flujo de calcio en dicha membrana, más que por su concentración (por el mecanismo de modulación positiva), mediando junto con la calciomodulina la fosforilación de miosincinasa de cadenas ligeras y la contracción sostenida del músculo liso (fig.1).

Como mencionamos inicialmente la formación de ácido fosfatídico lleva a la producción de ácido araquidónico, el cual al ser metabolizado por la ciclooxigenasa y llevar a la producción de tromboxano A - 2, estimula nuevamente a la fosfolipasa C, -- fig.2 (28,29).

Finalmente la calciomodulina y el sistema de la cinasa C tienen estrecha relación con el AMPc a través de la fosforilasa b-cinasa que es activada por el calcio y a su vez activa el --- AMPc, tabla:4 y fig.3 (29,30).

Otro factor de la fisiopatología del asma es indudablemente la alergia, la cual es responsable del desencadenamiento de la crisis asmática en más de la mitad de los niños afectados. La constitución de una alergia en el niño, especialmente una -- alergia respiratoria, depende de la intervención de varios factores. La predisposición atópica es el primero de ellos, y se caracteriza por hipersecreciones de IgE. Esta hipersecreción de la IgE es resultante de un déficit de la función T supresora en los fenómenos de cooperación celular para la fabricación de éste tipo de anticuerpos, estando genéticamente controlada (31).

El segundo factor que interviene en el desarrollo de alergias respiratorias es la entrada del antígeno hasta los lugares donde se fabrican los anticuerpos, pueden ser a través de las -

Interacción entre el calcio y el sistema mensajero AMPc.

I.- Interacción Bioquímica: Ca⁴ CaM - y efecto sobre el sistema AMPc.

- A. Ca⁴ CaM- estimula la fosfodiesterasa - ↓AMPc.
- B. Ca⁴ CaM- estimula la adenilciclasa - ↑AMPc.
- C. Ca⁴ CaM- estimula la proteínkinasa-algunas fosforilaciones de las misma proteína como AMPc - dependien te de proteínkinasa.

II.- Interacciones Bioquímicas: AMPc- Efecto sobre el sistema -- Ca⁺⁺.

- A. El AMPc incrementa el rango de influjo sobre la membrana plasmática de Ca⁺⁺ ----- ↑ Ca⁺⁺ concentración.
- B. El AMPc incrementa el rango de eflujo de Ca sobre la membrana plasmática de Ca⁺⁺ ----- ↓ Ca⁺⁺ concentración.
- C. El AMPc incrementa el rango sobre el retículo endoplásmico y sarcoplásmico de Ca⁺⁺ ----- ↓ Ca⁺⁺ concentración.
- D. El AMPc incrementa la sensibilidad de Ca⁴ CaM, regulando la proteínkinasa al Ca⁺⁺.
- E. El AMPc disminuye la sensibilisas de Ca⁴ CaM, regulando la proteínkinasa al Ca⁺⁺.

III.- Interacciones Celulares:

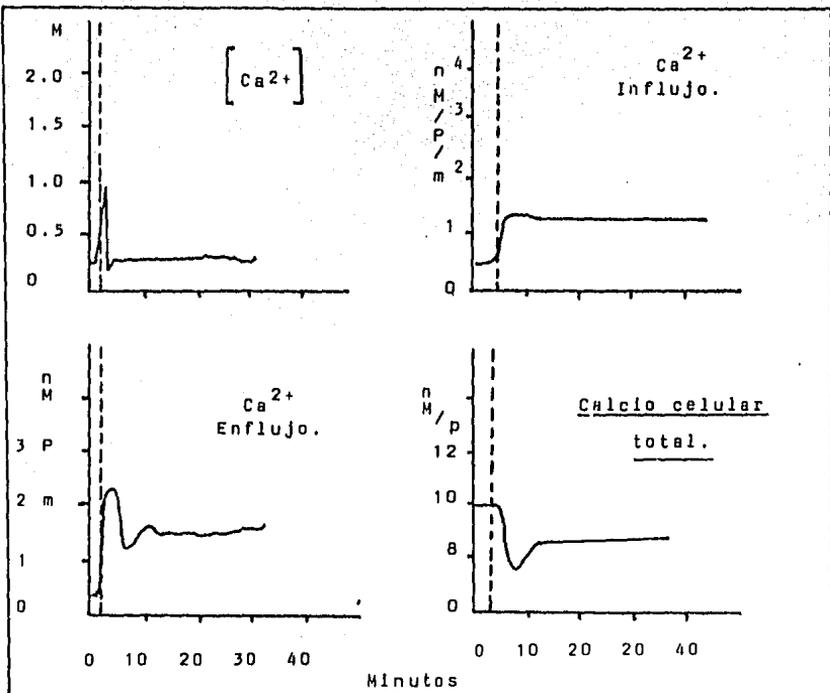
- A. Regulación coordinada - de glándulas salivales y glándula tiroides.
- B. Regulación jerárquica - secreción de insulina, secreción de cortisol, secreción de prolactina, liberación de neurotransmisores, actividad de células nerviosas.
- C. Regulación redundante: Mucogénolisis, secreción de aldosterona.
- D. Acción secuencial: Estimulación adrenérgica de la función cardíaca.
- E. Acción antagonista: Activación dentaria, contracción del músculo liso.

IV. Punto fijo de control del AMPc:

- A. El AMPc incrementa la respuesta a la activación del sistema mensajero del Ca secreción de insulina, aldosterona, y prolactina.
- B. El AMPc disminuye la respuesta a la activación del sistema mensajero del Ca: contracción muscular lisa.

Ca⁴ CaM denota el complejo calcimodulina.

FUENTE: Tomada de Rasmussen H. (24).



M = Micromolar. $n^M/p = n^M$ Moles/mg proteína
 $n^M / P / m = n^M$ / mg proteína / minuto.

FIGURA No. 1.: Respuesta sostenida del metabolismo de calcio celular con adición hormonal y como es mediada esta respuesta por el sistema mensajero del calcio.

El resultado muestra como los cambios en la concentración de calcio libre (arriba a la izquierda). El rango de influjo de calcio (arriba a la derecha). El estimado rango de eflujo de calcio (abajo a la izquierda), y el calcio total celular (abajo a la derecha) después de la suma de --- $10 n^M$ de angiotensina II, a células de islotes glomerulares adrenales.

FUENTE: Tomada de Rasmussen H. (24).

vías aéreas, digestiva, cutánea u otras.

Otras reacciones no medidas a través de la IgE, puedan --- igualmente conducir a degranulación de las células cebadas.

A través básicamente del sistema de complemento (C_3a y C_5a). Este probablemente es uno de los mecanismos fisiopatológicos de los llamados asma infecciosos. Otros mecanismos es el asma de esfuerzos al parecer por fenómenos de pérdida calórica (32), y otros mediados quizá por el calcio (33,34).

La acción del complemento como mencionamos anteriormente - provoca la mutilación de fosfolípidos en la membrana y una salida o una penetración de calcio en el interior de la célula.

Cualquiera que sea el mecanismo conviene insistir sobre los resultados de una acción de degranulación mastocitaria, esta es doble tanto en el tipo de sustancias liberadas como en la cronología de las acciones respectivas. La primera etapa se liberan las sustancias preformadas (Tabla No. 5), como la histamina, serotonina, heparina y sustancias quimiotácticas, ésta liberación provocará fenómenos de broncoconstricción, vasodilatación, edema e hipersecreción; es la reacción que se produce en los primeros 30 minutos, en una segunda etapa se liberan sustancias noformadas (Tabla No.6), prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y factor activados plaquetario, cuyas acciones se van a manifestar alrededor de las 6 horas las cuales también son broncoconstrictoras (35).

Paralelamente las sustancias liberadas provocan inflamación.

Infección viral respiratoria.- es importante poner atención la infección viral respiratoria, en la fisiopatología del asma; ya que diversos estudios han demostrado el papel de las infecciones virales durante la infancia en el desarrollo del asma independientes de otros factores; además de la aparición de crisis disnéicas recidivantes en 25-50%, de los sujetos que han estado afectados de bronquiolitis durante la época de la lactancia.

El virus sincicial respiratorio parece desempeñar un papel

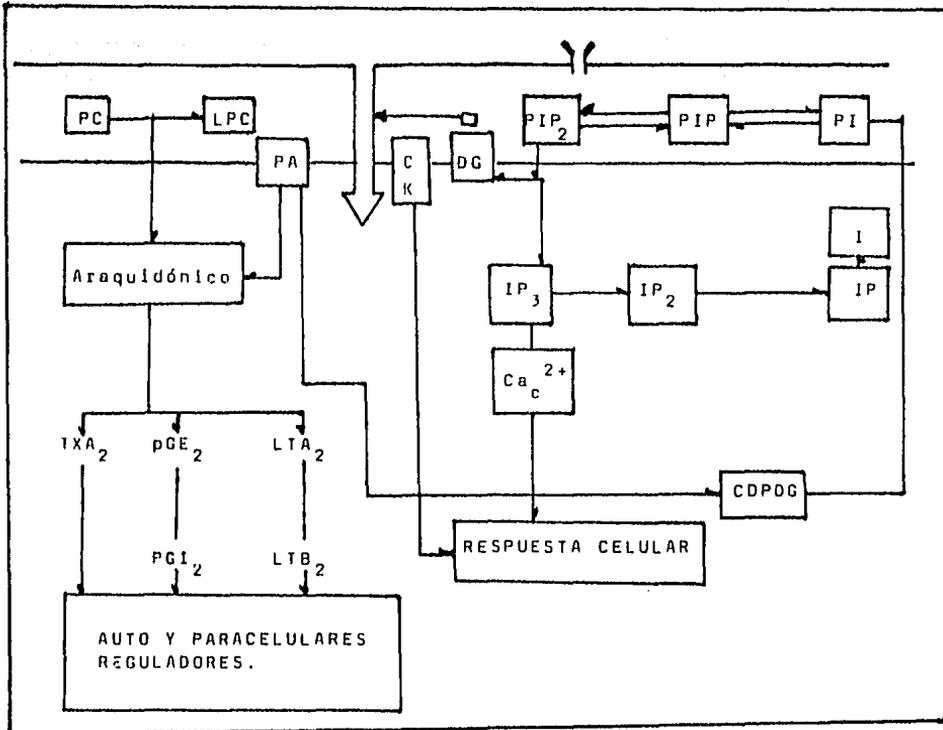


FIGURA No. 2: El ciclo del fosfatidil inositol, la cascada del Ac. Araquidónico y la participación del sistema mensajero del calcio. (Explicación: Anexo 1).

esencial en la aparición del asma que como sabemos es el más frecuentemente responsable de la bronquiolitis en el lactante (36). Al parecer las infecciones ocasionan lesiones en las células mucosas favoreciendo con ello la entrada de moléculas, produciendo también depresión de la función de las células T supresoras, especialmente para la producción de los complejos de IgE (37).

Otros estudios han demostrado la responsabilidad del virus sincicial respiratorio en el desarrollo de lesiones tisulares: - destrucción del epitelio bronquial, presencia de fragmentos intraluminares y paredes alveolares frecuentemente indemnes. El retraso en el desarrollo de un pulmón en crecimiento puede ser importante, ya que el calibre bronquial no aumenta, cabe pensar, que -

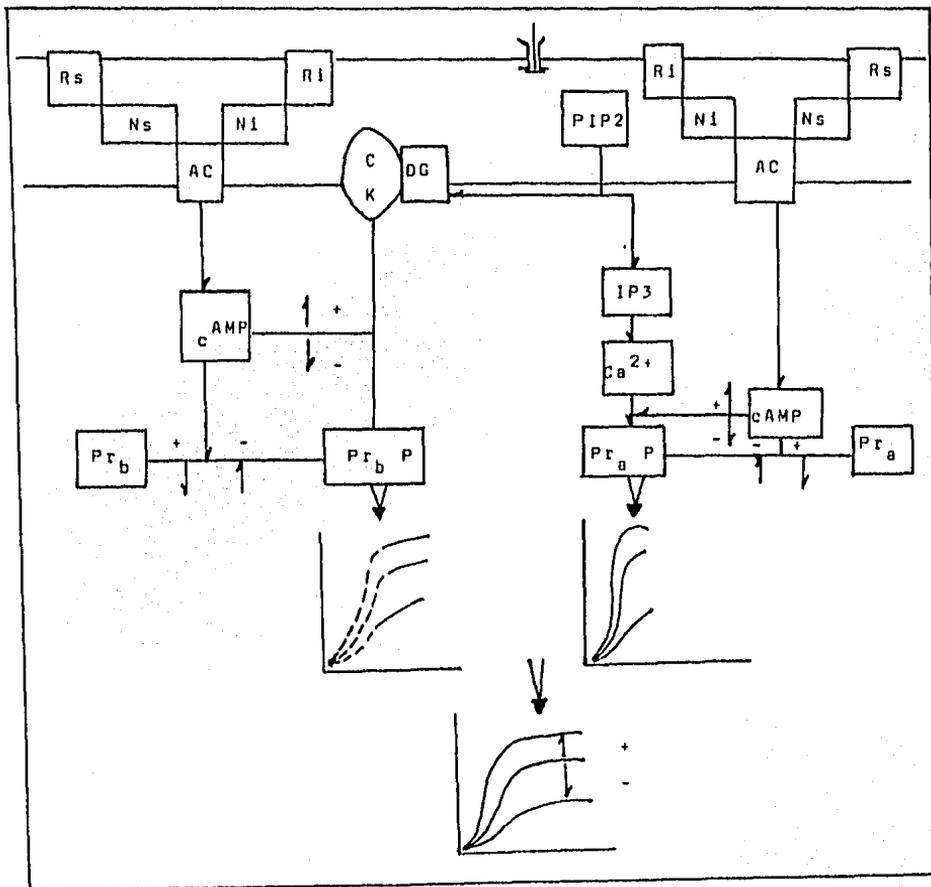


FIGURA No. 3: Papel del sistema mensajero AMPc en la regulación y responsabilidad de la activación celular a través del sistema mensajero del calcio. (Explicación: Anexo 2).

ciertas infecciones virales, especialmente influenza, parainfluenza o virus sincicial respiratorio, pueden inducir un fenómeno de bloqueo del sistema simpático. De éste modo algunos estudios han demostrado que las infecciones virales disminuirán la acción inhibitoria de un beta estimulante, la isoprenalina, sobre la liberación de enzimas lisosomales granulocitarias, especialmente en sujetos asmáticos (38).

TABLA No. 5:

Mediadores primarios de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato en tejidos humanos.

MEDIADORES:	CARACTERISTICAS ESTRUCTURAL:	OTRAS FUNCIONES:
Histamina:	Beta-imidazoletilamino.	Constricción de las vías respiratorias (H1) aumento de la permeabilidad vascular (H1) y (H2); regulación descendente de la función celular inflamatoria (H2).
Heparina:	Proteoglicano.	Anticoagulante, anticomplemento.
Triptasa:	Proteasa neutra.	
Beta-hexosaminadasa.	Hidrolasa ácida.	Exoglicosidasa.
Beta-glucoronidasas.	Hidrolasa ácida.	Exoglicosidasa.
Arilsulfatasas.	Hidrolasa ácida.	Exosulfatasas.
Factores eosinófilotácticos.	Péptidos ácidos.	Desactivación de eosinófilos; aumento de la función receptora para C3b de los eosinófilos.
Factor quimiotáctico de alto peso molecular, para neutrófilos.	Macromolécula neutra.	Desactivación de neutrófilos.

FUENTE: Tomada de Mac Fadden ER. (68).

Al parecer las infecciones virales también pueden desencadenar el ataque asmático por los mecanismos ya mencionados. Final-

mente es preciso, mencionar la particular sensibilidad de los sujetos afectados de infecciones respiratorias a los contaminantes atmosféricos, en particular los nitratos.

TABLA No. 6:

Mediadores secundarios de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato en los tejidos.

MEDIADORES:	FUNCIONES:
Prostaglandina D2 (PGD ₂)	Constricción de las vías respiratorias; vasodilatación; quimiocinética de neutrófilos.
Leucotrieno B (LTB ₄) +	
Leucotrieno C (LTC ₄)	Constricción de las vías respiratorias permeabilidad venular.
Leucotrieno D (LTE ₄) ++	Igual LTC ₄
Leucotrieno E (LTE ₄) ++	Igual LTC ₄

- + La inclusión del LTB₄ es presuntiva y basada en la presencia - de actividad eosinofilotáctica no péptidica y de bajo peso molecular en los preparados de fragmentos de pulmón humano activado por IgE.
- ++ La inclusión de LTE es presuntiva y está basada en la conversión progresiva de LTC₄ → LTD₄ → LTE₄.

FUENTE: Tomada de Mac. Faddew ER. (68).

El macrófago alveolar es la última célula implicada en la fisiopatología en el asma del niño. Bajo estímulos apropiados y acción del calcio capaz de liberar sustancias broncoconstrictoras (FAP - factor agregante plaquetario y el trombohexano A2). En fin, entre los asmáticos los macrófagos alveolares de los niños, parecen ser globalmente más reactivos que los de los adultos (fig. No. 4).

Revisaremos brevemente el papel de los calcio-bloqueadores en la obstrucción de vías aéreas, pero para entender mejor sus efectos mencionaremos el papel patofisiológico del calcio en la función de las vías aéreas (tabla No. 7,8).

Se ha comentado que la principal característica del asma alérgica es la liberación de mediadores de la célula cebada sensibilizada en una reacción con IgE, lo que permite la concentración del músculo liso bronquial e hipersección de moco directamente a través de reflejos colinérgicos. Esta liberación de mediadores, por la célula cebada, contracción del músculo liso bronquial y conducción de impulsos nerviosos son todas dependientes de la disponibilidad del calcio libre y el flujo de iones de calcio (39).

La unión de IgE a la célula cebada incrementa la permeabilidad de la membrana celular al calcio, de la propia célula cebada (40). También se ha demostrado que el calcio juega un papel muy importante en la liberación de mediadores inmunológicos y no inmunológicos, secreción de glucoproteínas y electrolitos (en diversos tejidos) y en las vías de la lipoxigenasa (41,42). La disminución del calcio extracelular a nivel de la mucosa traqueal incrementa la secreción de moco por aumento de la permeabilidad de la membrana, que produce salida de moléculas fuera de las células secretorias (44,45,46).

El tono broncomotor es regulado finalmente por la concentración de calcio disponible en el músculo liso respiratorio, dicho calcio puede provenir de fuentes intracelulares o extracelulares, la relativa contribución de cada fuente es altamente dependiente del tejido, del estímulo y de la respuesta (45).

FIGURA No. 4: Papel de los mastocitos y macrófagos en la reacción a los alérgenos (64).

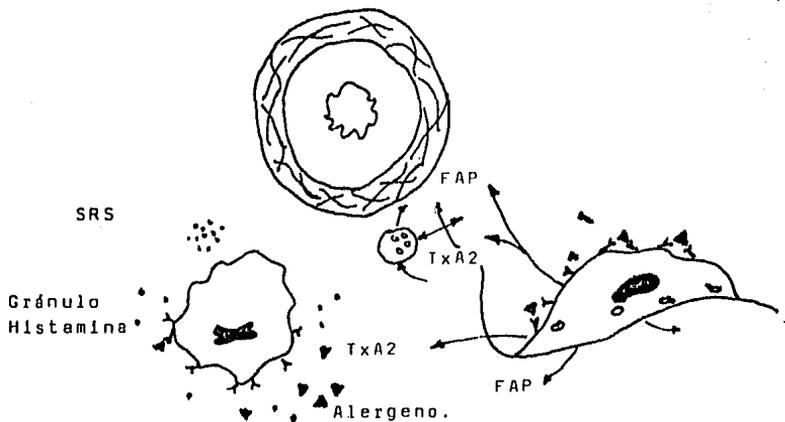
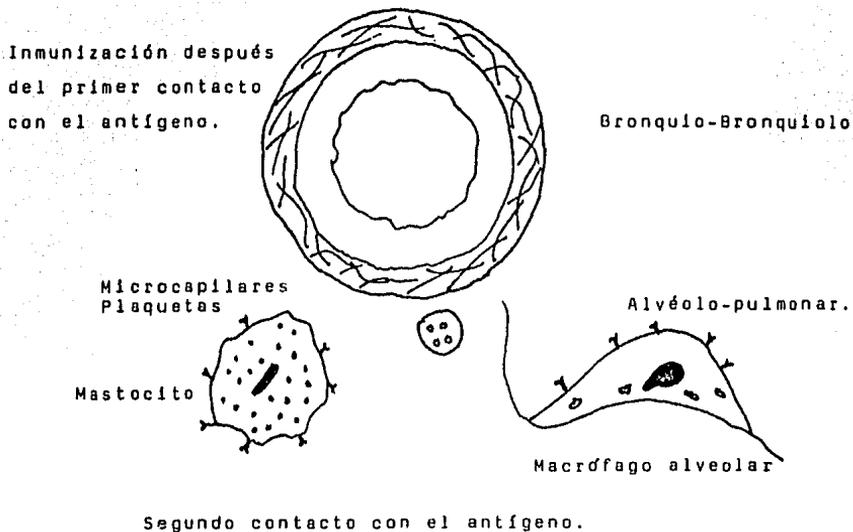


TABLA No. 7:

Papel del calcio en la función de las vías aéreas.

Liberación de mediadores químicos:

Liberación inmunológica (mediada por antígenos): in-
flujo de calcio extracelular.

Liberación no-inmunológica: movilización de calcio
intracelular.

Síntesis de mediadores: el calcio estimula la 5-li-
po oxigenasa, enzima inicial en la vía de los
leucotrienos.

Secreción traqueobronquial:

Secreción de glicoproteínas

Incremento extracelular de
Ca ++

Incrementa la
secreción.

Incremento intracelular de
Ca ++

Incrementa la
secreción.

Disminución extracelular de
Ca ++

¿Incrementa la
secreción?

Secreción electrolítica:

Disminución extracelular de
Ca ++

Disminución de
resiste. elect.
Disminuye la -
respuesta del
corto circuito
para la corriente
de histami-
na.

Incremento intracelular de
Ca ++

Aumenta la se-
creción de clo
ro y abolición
del transp. de
Na.

Músculo liso respiratorio:

Incremento intracelular de
Ca ++ (citoplasma).

Contracción --
(acoplamiento
electromecáni-
co o farmacomé-
nico).

Disminución intracelular de
Ca ++ (Citoplasma).

Relajación.

FUENTE: Tomada de Russi E, Ahmed T. (65).

TABLA No. 8:

Efectos pulmonares de los calcio antagonistas (in vitro).

Liberación de mediadores:

- Inhibición de la liberación de mediadores de la célula cebada.
- Inhibición de la liberación de SRD-A y FAP de los leucocitos polimorfonucleares humanos.
- Fracaso en la inhibición de la liberación de mediadores de basófilos.
- Inhibición de la liberación de SRL-A mediada por IgE para sensibilidad pasiva de fragmentos de pulmón humanos.

Secreción traqueobronquial:

- No hay información disponible.
- Músculo liso de las vías aéreas (efecto sobre la broncoconstricción inducida).

Ca ++ Antagonista	Estímulo:	Especie:	Rspuesta (j)	Referencia:
Nifedipina	Histamina Aco. Antígeno.	Humana	+	63,64
Verapamil	Antígeno.	Humana	+	64

(j):-- Inhibición de la broncoconstricción inducida (+).

FUENTE: Tomada de Tahir Ahomed (55).

El flujo de calcio a través de la membrana del músculo liso - puede ocurrir por un número variable de rutas. En el músculo liso bronquial la despolarización eléctrica de la membrana lleva a la - apertura de canales dependientes del voltaje para el flujo transmembranoso de calcio. Esto se llama acoplamiento electromecánico. Agentes farmacológicos tales como la metacolina en el músculo liso traqueal abren canales "operados por el receptor" independientes - de la despolarización de la membrana, ésto se llama acoplamiento - farmacomecánico (46,47).

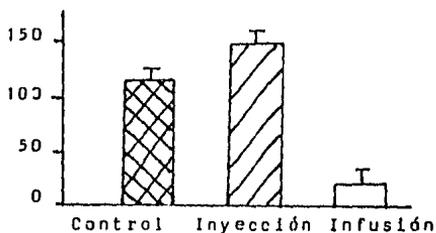
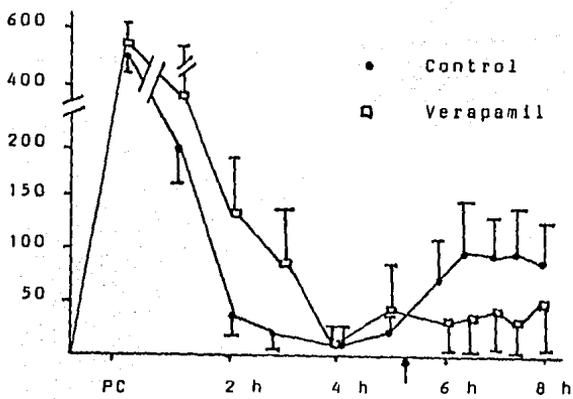


FIGURA No. 5: Efectos del verapamil sobre un antígeno inducido de la fase tardía de reacción en ovejas alérgicas a antígeno *Ascaris Summ* (N = 4), SRL = resistencias pulmonares específicas.

En el tablero de arriba se muestra el efecto de un bolo de inyección (flecha) de verapamil (150/kg).

El tablero de abajo muestra los efectos comparados de bolos de inyección e infusión continua de verapamil (inyección de 150/kg. seguido por una infusión continua de 10/kg./min. por 2-5 horas). (..... datos controles), (▨ - ▨ postverapamil).

FUENTE: tomada de Tahir Ahomed, (55).

Se ha demostrado que los calcioantagonistas, reducen el broncoespasmo producido por la histamina y productos similares, así como inhibe la contracción del músculo liso inducida por anafilaxia (48). También parece ser importante el calcio en la contracción del músculo por el leucotrieno D4 (49). La actividad bloqueadora de los calcioantagonistas varia dependiendo de la dosis del antagonista usado, así el influjo de calcio dependiente del voltaje induciendo por dosis bajas de acetilcolina es inhibida por el verapamil, mientras que la entrada de calcio dependiente del "receptor" cuando se da acetilcolina a dosis altas no se ve afectada por el verapamil. Es notable -- que in vitro los calcioantagonistas (nifedipina) inhiben la liberación de SRS-L de los basófilos a dosis inferiores que las necesarias para inhibir la liberación de histamina (50,51).

Los efectos de los calcioantagonistas in vitro, la nifedipina se ha encontrado que reduce el broncoespasmo producido -- por histamina y metacolina en sujetos normales y con asma (52, 53).

Popo ha demostrado que el verapamil inhalado produce broncodilatación y ofrece protección contra broncoconstricción producida por histamina (54).

Concluyendo, el verapamil ha demostrado poco efecto de relajación bronquial no así la nifedipina que por lo menos tiene efecto atenuante (56). Se ha demostrado que la nifedipina sublingual y el verapamil inhalado protegen contra la broncoconstricción producida por el ejercicio (56,57,58).

También se ha visto que dando previamente nifedipina se inhibe la liberación de histamina producida por el ejercicio - (56).

Los calcioantagonistas modulan la respuesta tardía a los antígenos dependiendo de la dosis, lo que clínicamente se traduce en disminución de la resistencia de las vías aéreas después de 6 horas (59,60), los efectos sobre la función pulmonar son: disminución de la resistencia pulmonar, aumento de la FEV y el flujo pulmonar.

Se ha demostrado que la nifedipina a dosis de 10 mg. administrado cada 8 horas disminuye la contractilidad bronquial circadiana (61), mejorando la respuesta broncodilatadora al subtamol (61).

El papel de los calciobloqueadores en la liberación de mediadores por parte de las células cebadas puede aún ser complicado ya que no únicamente hay células cebadas de varias especies sino también en una misma especie hay interrelaciones diferentes; así es posible que la sensibilidad de las células cebadas a los calciobloqueadores puede variar, lo cual puede ser responsable de algunos de los resultados inconsistentes en humanos (55).

Como hemos revisado anteriormente el asma es un problema muy complejo, caracterizado por respuestas incrementadas de las vías aéreas a diversos estímulos (65); basado en los mecanismos fisiopatológicos desencadenantes de la crisis asmática, y en el entendido que un episodio asmático resulte de la interacción de varios sucesos citobioquímicos, todos los cuales dependen del calcio para su actuación (65,66,67).

Aunque parece improbable que los calcioantagonistas disponibles constituyan la primera línea terapéutica en el tratamiento de la crisis asmática; se cuenta con suficientes apoyos teóricos y experimentales para suponer que se obtenga mejoría clínica y funcional con su uso en este padecimiento. Por lo que nos preguntamos si la administración de nifedipina por vía oral junto con el tratamiento convencional (68,69), puede producir una mejoría clínica notable, durante la crisis de broncoespasmo en pacientes con asma bronquial, en un tiempo más corto que el tratamiento convencional exclusivamente.

En vista que en nuestro medio es importante realizar un estudio de bajo costo que nos permita, cuando menos, darnos una clínica de la eficacia de la nifedipina, como coadyuvante del tratamiento convencional de la crisis asmática, para una mejor

y más rápida recuperación funcional, consecuentemente una disminución de las complicaciones de la misma (por ejemplo, insufi--ciencia cardíaca, acidosis, encefalopatía hipóxica) y en un mo--mento dado hasta disminución de la estancia hospitalaria del pa--ciente.

MATERIAL Y METODO

El presente trabajo fué llevado a cabo en el periodo de -- abril a octubre de 1986 en el Hospital Pediátrico Villa de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, comprendiendo un estudio clínico de 70 niños prescolares de 3 a 6 años, sin importar sexo, con cuadro de broncoespasmo desencadenado, - en un máximo de 6 horas antes de su ingreso al servicio de urgencias, con diagnóstico previo de asma bronquial, sin ninguna otra patología y/o complicación con excepción de la insuficiencia respiratoria; excluyéndose además los pacientes que estuvieron previamente tratados con nifedipina o tuvierán antecedentes de idiosincracia a los calcioantagonistas.

Se formaron al azar dos grupos: el control y el experimental; tratándose en ambos grupos la crisis asmática a base de - soluciones parenterales a requerimientos mínimos, para mantener la hidratación óptima, aminofilina a dosis de 5-6 mg/Kg. dosis intravenosa diluida en solución glucosada al 5% para pasar en - 30 minutos cada 6 horas, esteroides y terapia respiratoria (pulsación torácica, inhaloterapia, etc.). Administrándose nifedipina al grupo experimental por vía oral a dosis calculada según la regla de Clark para pacientes pediátricos (70), como única - diferencia entre el grupo experimental y el grupo control en - relación al tratamiento.

Se evaluó la insuficiencia respiratoria a cada paciente de ambos grupos según las valoraciones clínicas de Wood (71) y Silberman-Anderson (72) a tiempos determinados; midiéndose simultáneamente la presión arterial con el brazalete adecuado para su edad, con el fin de detectar efectos colaterales de la droga.

Se valoró si existe o no diferencia significativa de los - resultados de ambos grupos por medio de la "t" de Student.

El total de pacientes estudiados fué de 70 para el grupo control y 35 para el grupo experimental la misma cantidad, con edades en el grupo control que flucturarán entre 3 años 1 mes para el más pequeño, hasta 6 años y 5 meses del mayor, en un promedio de 4 años siendo para el grupo experimental el promedio de 4 años 1 mes con una variación de 3 años a 6 años 8 meses del paciente más pequeño hasta el más grande respectivamente.

Se observó que la presión arterial para el grupo experimental presentó una variación de 110/65 mmHg para el valor más alto y 90/40 mmHg para el valor más bajo; con un promedio de 96.4/57.0 mmHg. El grupo control presentó una variación de 110/75 mmHg para el valor más alto y 80/45 mmHg para el más bajo con un promedio de 97.0/58.4 mmHg (Tabla 9).

El nivel más bajo de presión arterial se observó a los 45 y 60 minutos de iniciado el tratamiento en ambos grupos, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Al final del estudio la presión arterial observada fué similar para ambos grupos (Gráfica 1).

El tiempo de inicio de la crisis asmática antes de su hospitalización fué de 3.4 horas para el grupo experimental y 3.8 para el grupo control. Al inicio del estudio predominó la insuficiencia respiratoria leve con un 51.4% en primer lugar, ocupando el 2º lugar la insuficiencia respiratoria moderada con 41.4%, siendo para la insuficiencia respiratoria severa 7.2% de éste porcentaje correspondió al grupo control un promedio similar de insuficiencia respiratoria leve y moderada con 45.7% para cada uno y 8.6% para la insuficiencia respiratoria severa. Observándose en el grupo experimental 57.1% para la insuficiencia respiratoria leve, 37.1% para la moderada y 5.8% para la insuficiencia respiratoria severa. La evolución

TABLA No. 9:

Evolución de la presión arterial durante el experimento:

Tiempo	GRUPO EXPERIMENTAL:				GRUPO CONTROL:			
	Sistólica (mm Hg)		Diastólica (mm Hg)	"t" p	Sistólica (mm Hg)		Diastólica (mm Hg)	"t" p
5 min.	99.1 ± 8.3*		60.4 ± 7.8	0.455 NS	97.8 ± 8.2		59.8 ± 8.8	0.145 NS
15 min.	97.2 ± 6.5		57.5 ± 7.3	0.197 NS	97.8 ± 8.2		59.1 ± 8.7	0.432 NS
30 min.	95.4 ± 6.8		56.0 ± 8	0.741 NS	97.5 ± 8.0		59.1 ± 8.7	0.543 NS
45 min.	94.4 ± 6.0		55.4 ± 7.4	0.69 NS	96.6 ± 8.2		58 ± 8.4	0.724 NS
1 hrs.	95.1 ± 6.0		55.1 ± 9.1	0.44 NS	96.3 ± 6.8		57.9 ± 8.5	0.582 NS
2 hrs.	96.4 ± 4.3		56.7 ± 6.4	0.028 NS	96.4 ± 6.6		57.4 ± 9.3	0.162 NS
6 hrs.	97.6 ± 5.1		58.3 ± 5.9	0.1 NS	96.9 ± 9.6		57.8 ± 9.9	0.415 NS
TOTAL:	96.4 ± 6.1		57.0 ± 7.4		97.0 ± 7.9		58.4 ± 8.9	

"t" = de Student.

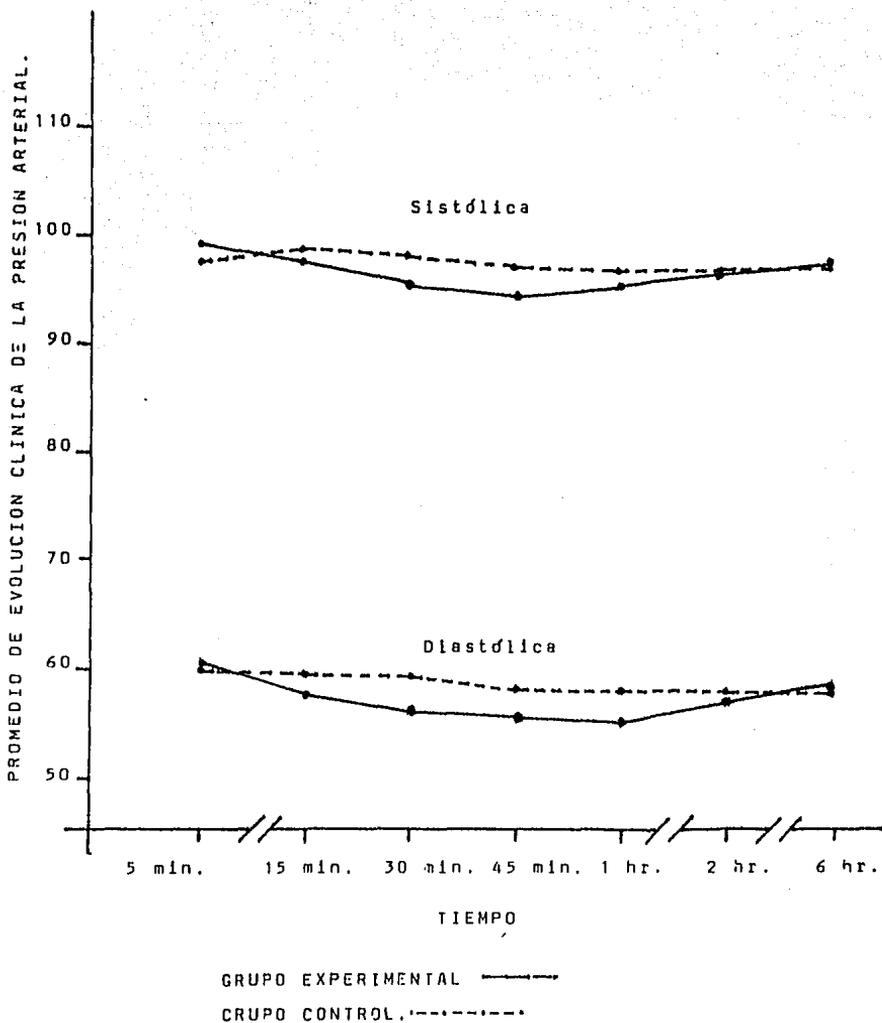
* = Promedio ± 1 desviación estándar.

min. = minutos.

hrs. = horas.

NS = No. significativo.

EVOLUCION CLINICA DE LA PRESION ARTERIAL.



de la insuficiencia respiratoria fué casi paralela, presentando una diferencia estadísticamente significativa a la hora de evolución principalmente ($p < 0.01$) como se observa la tabla 10 y gráfica 2.

Se presentó una respuesta casi similar a las 2 horas de evolución de la insuficiencia respiratoria con un 26.5% de insuficiencia respiratoria moderada y 73.5% de la insuficiencia respiratoria leve para el grupo control. Presentándose solamente 3.25% para cada uno de los valores de la insuficiencia respiratoria moderada y grave respectivamente, y 93.5 % de la insuficiencia respiratoria leve para el grupo experimental -- (tabla 11, gráfica 3-3a).

Al finalizar el estudio el grupo experimental presentó un 100% de pacientes con insuficiencia respiratoria leve y el grupo control presentó 86.6% de pacientes con insuficiencia respiratoria leve y 13.4% con insuficiencia respiratoria moderada. En el grupo control quedarón al final del experimento 42.8% del total de pacientes que ingresarón y en el grupo experimental 45.7%.

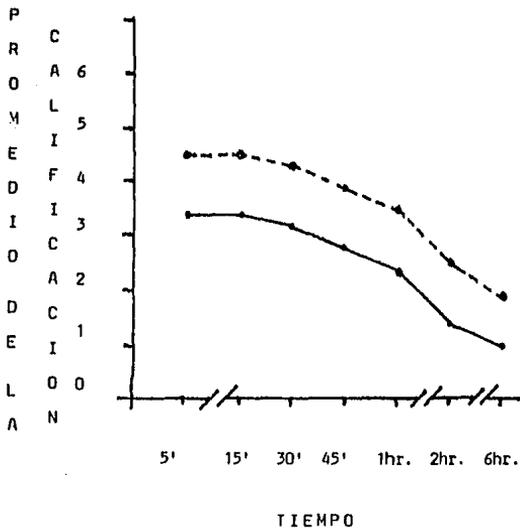
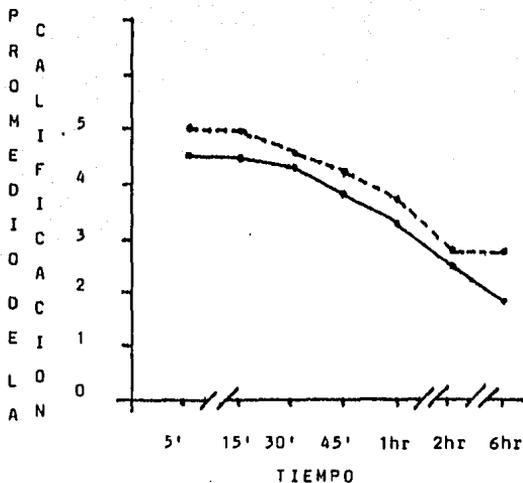
Las complicaciones, sólo se presentarón en 4 pacientes - del total de 70 representando el 5.7%; 2 pacientes del grupo control presentarón insuficiencia cardíaca, y 1 paciente de éste mismo grupo presentó acidosis mixta. En el grupo experimental solo 1 paciente, presentó insuficiencia cardíaca, como muestra la tabla 12.

TABLA No. 10.:

Evolución de la insuficiencia respiratoria.

Tiempo:	Grupo Control:		Grupo experimental:	
		SILVERMAN:	"t"	p
5'	5.0 \pm 1.4 ⁺	4.5 \pm 1.3	4.52	NS
15'	5.0 \pm 1.4	4.5 \pm 1.3	4.52	NS
30'	4.6 \pm 1.6	4.3 \pm 1.4	2.18	<0.1
45'	4.2 \pm 1.6	3.8 \pm 1.4	2.44	<0.025
1 h.	3.7 \pm 1.5	3.4 \pm 1.4	1.42	<0.01
2 h.	2.8 \pm 1.5	2.5 \pm 1.4	0.9	NS
6 h.	2.8 \pm 1.5	1.9 \pm 0.9	4.3	NS
WOOD:				
5'	4.5 \pm 1.3	3.4 \pm 1.2	3.95	NS
15'	4.5 \pm 1.3	3.4 \pm 1.2	3.95	NS
30'	4.3 \pm 1.4	3.2 \pm 1.4	2.71	<0.01
45'	3.9 \pm 1.4	2.8 \pm 1.4	3.03	NS
1 h.	3.5 \pm 1.3	2.4 \pm 1.2	0.33	NS
2 h.	2.5 \pm 1.4	1.4 \pm 1.0	3.65	NS
6 h.	1.9 \pm 0.6	1.0 \pm 0.4	3.43	NS
Promedio \pm 1 desviación estándar			"t" = de Student.	

Evolución clínica de la insuficiencia respiratoria.



GRUPO CONTROL - - - - -
GRUPO EXPERIMENTAL ———

TABLA No. 11:

Porcentaje de insuficiencia respiratoria durante la evolución de la crisis asmática.

Tiempo:	Grado de I. Resp.	GRUPO CONTROL:			GRUPO EXPERIMENTAL:		
		No. de pac.	Porc. % Acumul.		No. de pac.	Porc. % Acumul.	
5 min.	Leve	16	45.7	45.7	20	57.1	57.1
	Moderada.	16	45.7	91.4	13	37.1	94.2
	Severa.	3	8.6	100.0	2	5.8	100.0
45 min.	Leve.	23	65.7	65.7	22	64.7	64.7
	Moderada.	10	28.5	94.2	11	32.3	97.0
	Severa.	2	5.8	100.0	1	3.0	100.0
2 hrs.	Leve	25	73.5	73.5	29	93.5	93.5
	Moderada.	9	26.5	100	1	3.25	96.75
	Severa.	0	--	--	1	3.25	100.00
6 hrs.	Leve.	13	86.6	86.6	16	100	100
	Moderada	2	13.4	100	--		
	Severa	--					

Porc. = Porcentaje

% Acumul = Porcentaje acumulado.

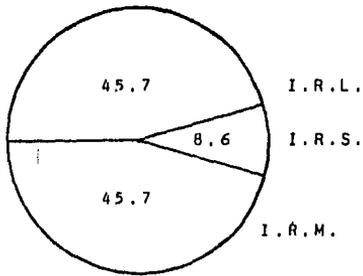
min = minutos

hrs. = horas

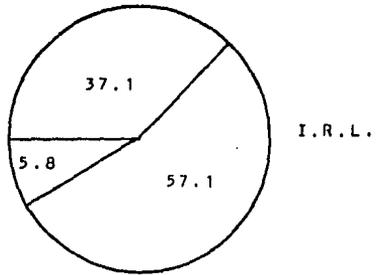
GRAFICA No. 3

Evolución de la insuficiencia respiratoria.

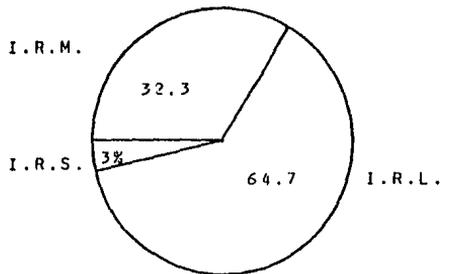
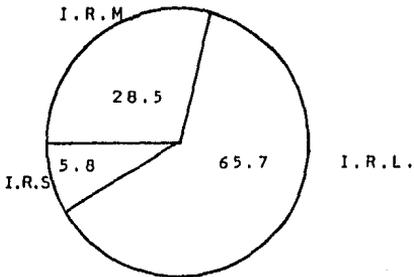
GRUPO CONTROL



GRUPO EXPERIMENTAL

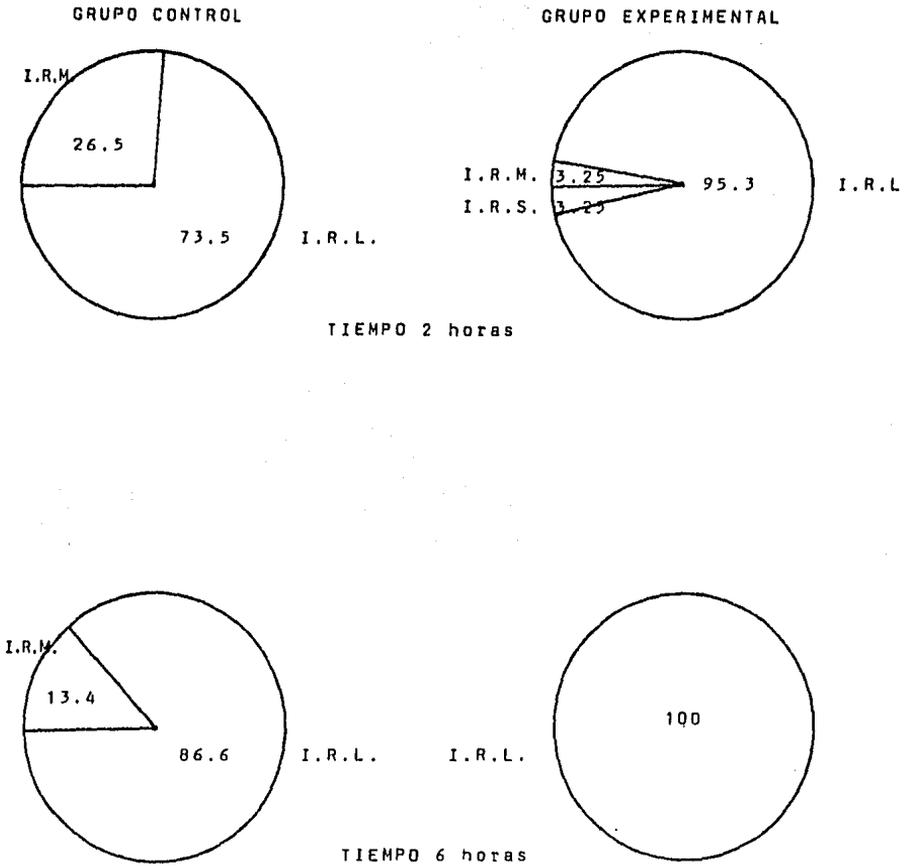


TIEMPO 5 min.



TIEMPO 45 min.

Evolución de la insuficiencia respiratoria.



I.R.L. = Insuficiencia respiratoria leve.
I.R.M. = Insuficiencia respiratoria moderada.
I.R.S. = Insuficiencia respiratoria severa.

TABLA No. 12

Complicaciones de la crisis asmática.

COMPLICACIONES:	GRUPO CONTROL:		GRUPO EXPERIMENTAL:	
	PACIENTES	% DEL TOTAL (35)	PACIENTES	% DEL TOTAL (35)
INSUFICIENCIA CARDIACA,	2	5.7	1	2.8
ACIDOSIS	1	2.8	0	0
TOTAL:	3	7.15	1	2.8

D I S C U S I O N .

El presente trabajo fué realizado en base de las inquietudes derivadas del apoyo teórico, que el uso de NIFEDIPINA en el sama, ha tenido hasta el momento, siendo hasta donde revisamos en la literatura, probablemente el único trabajo de nifedipina, aplicado en la crisis asmática en niños, y en el cual se halla valorado la insuficiencia respiratoria exclusivamente desde el punto de vista clínico, por lo que nuestros resultados son comparables nada más en los grupos formados de pacientes asmáticos, dentro del propio estudio.

Se observó el promedio de presión arterial fué el más bajo en el grupo experimental que en el grupo control, curzando el pico máximo de descensos de tensión arterial sistólica y diastólica entre 45 y 60 minutos, sin que exista diferencia estadísticamente significativa con el grupo control, según se muestra en la tabla 9.

Consideramos que el descenso de tensión arterial mayor del grupo experimental en relación al grupo control se debió al uso de nifedipina por su efecto relajador de la musculatura lisa a nivel muscular, que se presenta primero que el efecto relajador bronquial.

El nivel más bajo de tensión arterial, como se ha comentado se presentó a los 45 y 60 minutos, tiempo en que se observa el nivel esperado de acción en la nifedipina, reportado en la literatura (72), el cual se inicia en menos de 20 minutos después de la administración oral y alcanza una vida media de 4 horas, con un efecto entre 1-2 horas de su administración oral.

La discreta disminución de la tensión arterial (sobre todo la diastólica) del grupo control se debe probablemente al uso de metilxantinas y a su efecto relajante del músculo liso vas

cular (excepto en el cerebro) ya conocido (70).

El porcentaje de insuficiencia respiratoria, leve y moderada predominó en ambos grupos al inicio del estudio, lo que se muestra en los promedios de 5 y de 3.88 de las calificaciones de Silverman-Anderson y Wood, respectivamente (tablas 11,14). Se observó que durante la evolución de la insuficiencia respiratoria, el grupo experimental presentó una mejoría estadísticamente significativa con una $p < 0.01$ a los 45 minutos, y a la hora de evolución fué de $p < 0.1$ (tabla 10), con respecto al grupo control, evolución que coincide con el efecto máximo de la droga después de su administración oral, y que se manifiesta también por las cifras de presión arterial ya comentadas. Dabiéndose probablemente el efecto del calcio bloqueador sobre la secreción traqueal de moco (42,43,44), -- disminución del tono broncomotor (45) y sinergismo en la respuesta broncodilatadora a el Salbutamol (61).

Se observó que a mayor tiempo del mencionado (45-60 minutos), la evolución de la insuficiencia respiratoria no presenta diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo experimental y el grupo control, probablemente por la respuesta bronquial al uso de los medicamentos clásicos en este problema (metilxantinas, salbutamol, etc). que alcanza a los 60-90 minutos un nivel estable, de máxima acción broncodilatadora (74).

Por lo expuesto anteriormente del efecto de los antagonistas del calcio sobre la degranulación mastocitaria de sustancias preformadas, que se producen en los primeros 30 minutos de la reacción de hipersensibilidad, la nifedipina juega un papel importante en la mejoría de la insuficiencia respiratoria dentro de los primeros 45-60 minutos por bloqueo de ésta granulación mastocitaria; sin embargo la disminución de resistencia de la vía aérea de las 6 horas reportada por otros autores (59,60), no se pudo valorar en nuestro estudio ya que las escalas de medición utilizadas (Silverman-Anderson y Wood), -- no muestran diferencia estadística en los grupos formados, -- sin que ésto sea realmente comparable, dado que en estudios --

previos se utilizó el flujo expiratorio máximo en 1 segundo, como escala de medición y es sabido que pacientes con flujo expiratorio en 1 segundo mayor que el normal no manifiestan insuficiencia respiratoria hasta un nivel crítico, que es variable según la tolerancia del paciente, sobre todo en enfermos crónicos.

El efecto de los calcio bloqueadores sobre los mediadores secundarios de la reacción de hipersensibilidad (o sustancias neoformadas: inosítoles), que se presentan después de 6 horas no se comprobó desde el punto de vista clínico, con mejoría de la insuficiencia respiratoria a un tiempo mayor de 4 horas, permaneciendo en duda, dado que los pacientes que ingresarán al estudio había tenido menos de 6 horas de haber iniciado con la crisis asmática, en promedio de 3.4 horas (en el grupo experimental), por lo que si podía tener efecto bloqueador la nifedipina en alguno de ellos, sobre la producción de inosítoles, como se ha reportado en la literatura (24,25); consecuentemente el efecto broncoconstrictor del leucotrieno D4 quedaría anulado (49).

Quedaría por demostrar en estudios posteriores el efecto de los antagonistas del calcio aplicados por inhalación y su efecto en la profilaxis del asma producida por el ejercicio (56,57,58), en la contractilidad bronquial circadiana (61). Y en estudios a más largo plazo, el efecto sobre las complicaciones, ya que en el nuestro sólo hubo una pequeña diferencia sin significancia estadística. En vista de la mejoría clínica de la crisis asmática por los calcio bloqueadores, la nifedipina puede favorecer a que existan menores efectos tóxicos de las drogas usadas clásicamente en el asma (por ejemplo: crisis convulsivas a niveles mayores de 40 mg./l de teofina), al disminuir la concentración plasmática útil, para obtener una mejoría en la función pulmonar de dichas drogas (70,74).

C O N C L U S I O N E S .

- 1.- La NIFEDIPINA por vía oral, puede ser una arma terapéutica en la CRISIS ASMATICA, ya que acorta el tiempo de remisión de la insuficiencia respiratoria.
- 2.- La NIFEDIPINA no produjo hipertensión importante en ningún paciente, por lo que se puede administrar con seguridad por vía oral.
- 3.- La NIFEDIPINA puede disminuir las complicaciones inherentes al uso de medicamentos broncodilatadores, como a la insuficiencia respiratoria e hipoxemia consecuentes de la crisis asmática.
- 4.- Según reportes de la literatura, puede usarse la NIFEDIPINA como medicamento profiláctico del asma, tanto en la crisis nocturna, como en las producidas por el ejercicio.
- 5.- Deberá estudiarse más ampliamente el uso de la NIFEDIPINA sobre la contractilidad bronquial (idealmente con espirómetro), así como estudiarse sus múltiples efectos sobre los factores desencadenantes del asma (por ejemplo: sobre mediadores químicos, degranulación de células cebadas, primero y segundo mensajero, cascada de inositoles, etc. incluyendo el asma intrínseca).

R E S U M E N .

El asma bronquial es una enfermedad que se caracteriza por hiperreactividad bronquial que se debe a una serie de sucesos citobioquímicos, dependientes del calcio para su actuación, -- por lo que los calciobloqueadores pueden tener un efecto benéfico en la insuficiencia respiratoria producida por la crisis asmática.

Se estudiarán 70 pacientes preescolares, de ambos sexos, con cuadros de broncoespasmos y diagnóstico previo de asma bronquial, formando dos grupos al azar, dando a uno el tratamiento convencional y a otro el mismo tratamiento más NIFEDIPINA por vía oral, evaluándose la evolución de la insuficiencia respiratoria y tensión arterial. Se obtuvo una mejoría de la insuficiencia respiratoria con una $p < 0.01$ a los 30-45 minutos y -- una $p < 0.1$ a la hora de evolución. No hubo diferencia estadística en la tensión arterial en ambos grupos.

Consideramos que la mejoría de la insuficiencia respiratoria en el tiempo mencionado se debió al uso de NIFEDIPINA, dado su efecto terapéutico máximo a los 60 minutos.

Concluyendo, LA NIFEDIPINA puede ser una nueva arma terapéutica para el "ASMA BRONQUIAL", con poco riesgo de hipotensión importante y con el potencial beneficio de disminuir las complicaciones inherentes al uso de medicamentos broncodilatadores y a la insuficiencia respiratoria e hipoxemia propias de la crisis asmática.

El área sombreada representa la membrana plasmática, cuando una hormona interactúa con el receptor (γ), ocurren dos eventos: un incremento en el rango de Influxo de calcio (\downarrow), y la activación de un fosfolipasa C que cataliza la hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5-bi-fosfato (PIP₂), para producir diacilglicerol (DG) y trifosfato de inositol (IP₃). Pero IP₃ y DG actúan como mensajero intracelulares, DG como un activador asociado a la membrana de proteína-kinasa C (CK), y IP₃ como un inductor hidrosoluble de la liberación de calcio ++ para el retículo endoplásmico, de tal modo que causa una elevación transitoria de la concentración del calcio en el citosol celular (Ca ++ c). Estos dos efectos median la respuesta celular. En suma sirven como mensajeros, pero DG y IP₃ son intermediarios de diferentes ciclos metabólicos. IP₃ es convertido secuencialmente hacia bifosfato de inositol (IP₂), fosfato de inositol (IPO), y inositol libre (I), que puede ser combinado con citidinfosfato-diacilglicerol (CDPDG) para formar fosfatidilinositol (IP), que puede ser sucesivamente fosforilado a fosfatidilinositol-4-fosfato (PIP) y también hacia PIP₂. El diacilglicerol es convertido a ácido fosfatídico (PA), que puede ser convertido a CDPDG y éste sirve en la resíntesis de PIP₂, o ser hidrolizado a ácido lisofosfatídico y ácido araquidónico (araquidónico). La activación de fosfolipasa A₂ por calcio (Ca++) puede catalizar la conversión de fosfatidilcolina (PC) a lisofosfatidilcolina (I PC) y ácido araquidónico. El ácido araquidónico puede convertirse a tromboxano (p/e: tromboxano A₂), prostaglandinas (p/e: prostaglandina E₂ ó prostaciclina), o leucotrienos (p/e: leucotrieno A₂ ó B₄). Estos eicosanoides sirven como moduladores de retroalimentación de la respuesta celular inicial.

FUENTE: Tomada de Rasmussen H. (24).

El área sombreada en la parte superior de la figura representa la membrana plasmática. Cuando un receptor (β), del sistema mensajero del calcio es activado, el flujo de información de la superficie celular hacia el interior ocurre por dos ramas: como inositol 1,4,5 trifosfato (IP₃), que induce activación de la calmodulina (al centro a la derecha), la que permite la iniciación de la respuesta celular y un diacilglicerol (DG), que induce activación de la cinasa C, la cual es responsable de la respuesta celular sostenida. La activación de éstas dos cinasas calmodulina-dependientes de cinasa C, conduce a un incremento en el rango de fosforilación de subconjuntos específicos de proteínas celulares (P_{ra} y P_{rb}, respectivamente). Los niveles constantes de P_{ra} y P_{rb}, son determinados por el rango de síntesis de la cinasa específica y por el rango posterior de fosforilación a P_{ra} y P_{rb} por proteínas fosfatadas o fosfatasa.

La integración temporal de eventos en éstos dos caminos -- permite una integrada respuesta celular (abajo al centro). El sistema mensajero AMPc es activado por dos tipos de vías o receptores, estimulatorios (R_s) e inhibitorios (R_i), los cuales son parecidos a la adenil-ciclase (AC), por su específica regulación de nucleótidos protéticos, N_s y N_i, respectivamente. La activación de la adenil-ciclase junto con la fosfodiesterasa (no se muestra), determina el contenido celular de AMPc, que sirve para modular el flujo de información a través de la rama del sistema mensajero del calcio.

La magnitud de la respuesta celular a un estímulo común -- (actuando a través del sistema calcio mensajero) es incrementada o disminuida. El mecanismo exacto por el cual el AMPc ejerce éste tipo de influencias en cada rama del sistema mensajero del calcio queda por ser definido, pero a sido envuelta la modulación sensitiva positiva de la cinasa, la inhibición de fosfatasa fosfoprotéica por las libres subunidades R

de el AMPc dependen de la cinasa protéica (AMPc R-P), como es el caso en el control de la glucogédlisis. Como ilustramos un incremento en el AMPc, permite un aumento (+) en el rango de síntesis de PráP y PrbP ó disminución (-) en el rango de - fosforilación por la fosfatasa protéica (Pr.P Prb + Pi).

FUENTE: Tomada de Rasmussen H. (24).

B I B L I O G R A F I A S :

- 1.- U.S.A. National Tuberculosis Association Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A manual of physicians, New York, 1976, pp. 1-18.
- 2.- Weiss E. Status Asthmaticus in Bronchial Asthma, Mechanism and Therapeutics Weiss E. Segal MS (eds) Boston, Little -- Brown and Co. 1976, pp. 875-914.
- 3.- Barankul B. et.al: Causes of death during acute asthma in children Am. J. Dis. Child. 1974; 128:343.
- 4.- Salomon R. Benatar. Fatal Asthma, New Engl. J. Med., 1986; 314 (7):423-427.
- 5.- U.S.A. Dept. Health, Education and Welfare, PHS, Health Resources Administration. Prevalence of selected chronic respiratory conditions. Unites States, 1970. Vital and Health Statistics series. 1973;84 (10):1-15.
- 6.- Derrick EH, Austen KF, Asthma, Med.1971;1:1317.
- 7.- Spicer FE, Doll R.Observations on recent increase in mortality from asthma. Br. Med.J.1968;1:335-9.
- 8.- Gilly R, Bellan C. La mort deléantant asthmatique. Ann pédiatri J. 1983;30:339-44.
- 9.- Nadel J. Airways: Autonomic regulation and airway response in: Bronchial Asthma, mecanism and therapeutics Weiss - ER, Segal MS (eds). Boston, Little, Brown and Co.1976,pp.
- 10.- Austenk F. Orange RP. States of the art.: Bronchial Asthma the possible role of the chemical mediators of immediate -- hypersensitivity in the pathogenesis of subacute CHDDNC disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1975;112:423.
- 11.- Boushey HA et. al State of the art. Bronchial hiperreactivity. Am. Rev. Respir Dis. 1980;121:389.
- 12.- Gold WD, Cooper PM. Role of vagus nerves in experimental -- Asthma, in allergic doge. J.Appl. Physiol.1972;33:719.
- 13.- Austen KF, Orange RP. Bronchial Asthma. Am. Rev. Resp. Dis 1975;112:423-436.
- 14.- Kelliner M. Austen KF: Biochemical Characteristic of immediate hypersensitivity reaction. In Bronchial Asthma Mecanisms - and Therapeutics. Weiss EV. Segal MS (eds). Boston, Little Brown and Co.1976,pp.163-170.

- 15.- Austen FK: A review of immunologic, Biochemical and pharmacological factors in the release of chemical mediators --- from human lung in: Asthma Austen FK, Lichtenstein LM, --- (eds). New York, Academic. Pres, 1973, pp.11-112.
- 16.- McFadden ER, Kiser R. de Groot WJ: Acute Bronchial Asthma, relations between clinical and physiologic manifestations. New Engl. J. Med. 1973;228:221.
- 17.- Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors Am. J. -- Physiol. 1984;153:586.
- 18.- Szentivany A: The beta adrenergic theory of atopic abnormality in bronchial asthma J. Allergy Clin. Immunol. 1968;42: 203.
- 19.- Nadel J.A. Autonomic control of airway smooth muscle and airway secretions. Am. Rev. Respir. Dis. 1977;115 (suppl);117-26.
- 20.- Widdicombe LG. Pulmonary and respiratory tract receptors J. Exp. Biol. 1982;100:41-57.
- 21.- Nadel JA, Cabezas GA, Austin JHM. In vivo roentgenographic examinations of parasympathetic innervations of small airway invest. Radiol 1971 ;6:9-17.
- 22.- Widdicombe JG, Kent DC, Nadel JA. Mechanism of bronchoconstrictions during inhalations of dust, J. Appl. Physiol. - 1962;17:613.
- 23.- Barnes PJ. The third nervous system in the lung: physiology - and clinical perspective. Thorax 1984;30:561-7.
- 24.- Rasmussen H. MD. The calcium messenger system (two of two parts). New Engl. Med. 1986;314 (18):1164-1170.
- 25.- Rasmussen H. MD. The calcium messenger system (first of two parts). New Engl. J. Med. 1986;314 (17):1194-1101.
- 26.- Rasmussen H. Calcium and cAMP as synarchic messenger. In -- calcium messenger, John Wile (eds), New York, 1981, pp.18-30.
- 27.- Berridge MJ, Inositol triphosphate and diacylglycerol as secondary messengers. Biochem J. 1984;220:345-60.
- 28.- Rink TJ, Tsien RY, Sánchez A, Hallam TJ. Calcium and diacylglycerol: separable and interacting intracellular activators in human platelets. In: Rubin RP, Weiga CB, Patney JW. Jr. (eds), Calcium in biological systems. New York: Plenum Press, 1985, p155-64.

- 29.- Feinstein MB, Halenda SP, Zavoico GB. Calcium and platelet function in; Marmed. Ed. Calcium and cell. Physiology: Berlin Springer-Verlag, 1935, p.345-76.
- 30.- Rasmussen H. Barrett OW. Calcium messenger System: an integrated review. *Physiol. Rev.* 1984;64:939-84.
- 31.- Bazeral M, Orgel Ha, Genetic of IgE and Allergy: serum IgE level in twins *J. Allergy Clin Immunol*, 1974;54:288.
- 32.- Lee TH et al. the Link between exercise respiratory heat --- exchange, and the mast cell in bronchial asthma, *Lancet*, - 1983;1:520-2.
- 33.- Barnes PJ. Wilson NM. A calcium antagonist nifedipine, modifies exercise Induced Asthma. *Thorax*, 1981;36:726-30.
- 34.- Cerrina J. Denjean A. et. al, Inhibition of exercise induced asthma by a calcium antagonist, Nifedipine. *Am Rev. Respir. Dis.*, 1981;123:156-60.
- 35.- Wasserman SI, Mediator of Immediate hypersensitivity *J. Allergy Clin Immunol* 1983;72:101-15.
- 36.- Frick DL, Development of allergy in children. I. Association with virus infection. *J. Allergy Clin. Immunol*, 1979;63:228-41.
- 37.- Welliver the appearance of cell. Bound IgE in respiratory tract, epithelium after respiratory syncytial virus infection *New Engl. J. Med.* 1980;303:1198-202.
- 38.- Busse WJ Decreased granulocyte response to Insoproterenol in asthma during upper respiratory infections. *Am Rev. Respir Dis.* 1977;115:783-91.
- 39.- Middleton E. Jr., Antiasthmatic drug. Therapy and calcium roles; review of pathogenesis and role of calcium *J. Pharm. Sci.* 1980;69:243-51.
- 40.- Ishizaka J. Foreman JC. Stark AR, Ishizaka, Induction of-- calcium flux across the rat Mast cell. Membrana by bridgyn IgE receptors *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa*, 1979;76:5858-62.
- 41.- Al Bazza ZF, Jayaram I. Ion Transport by canine Tracheast mucosa: effect of Elevation of cellular Calcium *Exp. Lung. Res.* 1981;2:121-31.
- 42.- Baldre K. The effects of calcium and calcium ionophore A. 23187, on mucin secretion and potential difference in the isolated chicken Trachea *J. Physiol.* 1978;275:80-1.
- 43.- Marin MG. Zarembo MN. Effect of calcium on ion. Transport -- and electrical properties of tracheal epithelium *J. Appl. Physiol* 1972;44:900-04.

- 44.- Coles SJ, Judge J, Reidl. Differential effects of calcium ion on glycoconjugate secretion by canine tracheal explants Chest, 1982;81 (suppl):334-355.
- 45.- Neisher KD, Hwango, Van Breemec, Evidence for two Separate Ca. Pathways in smooth muscle plasnalima J. MEmbr. Biol. 1981; 59:19-25.
- 46.- Somolyo AP, Somolyo Av. Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular, Smooth muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968;159:129-45.
- 47.- Farkey J.M. Miles OR. Role of depolarization in acetylcholine induced contraction of dog trachealis muscle J. Pharmacol Exp. Ther, 1977;201:199-205.
- 48.- Drazen JM, Fanta CH, Lacouture PG., Effect of Nifedipine on constriction of human Tracheal Strips in vitro, Br. J. Pharmacol, 1983;78:687-91.
- 49.- Weiss EB, Mullium KPC, Leukotriene effect in curway smooth Muscle: calcium dependence and verapamil inhibition. Prostaglandin Leukotrienes Mes. 1983;12:53-66.
- 50.- Lee VY, Hughes JM, Seale JP, Temple DM. Verapamil Inhibition mediator release from human lung in vitro thorax, -- 1983;38:386-87.
- 51.- Cerrina J. Hadjil, Mache E. Duroux P. Benveniste J. Effect. of the Ca²⁺ + antagonist Nifedipina of Histamine and SRS - release from human lung tissue (abstract). Am. Rev. Respir Dis. 1982;125:64.
- 52.- Gonzalez J.M Morice Rc, Bloom K, Akers S, Raizner Ae, --- Stenens Om. Inhibition of airway reactivity by Nifedipine in patients with coronary artery disease AM. Rev. Respir. Dis. 1983;127:155-57.
- 53.- Williams DO, Bernes PJ, Vickers HP, Rudolf M. Effect of - Nifedipine on Bronchomotor tone and histamine reactivity in Asthma Br. Med. J. 1981;383:348.
- 54.- Papp VT, Somani P. Simon V. The effect of inhaled verapamil on resting bronchial tone and airway contractions induced by histamine and acetylcholine normal and asthmatic sub-jetiv. Am. Rev. Respir. Dis. 1984;130:1006-13.
- 55.- Thair Ahomed, MD, F.C.C.P. and William M. Abraham PhD. Role of calcium-channel Blockers in Obstructive Airway Disease Chest, 1985;890 (supp):142-151.
- 56.- Barnes PJ, Wilson NV, Broumn Mj. A Calcium antagonist, Nifedipine, Modifies exercise induced asthma thorax, 1991;36: 726-30.

- 57.- Carrina J, Denjean A, Alexandre G, Lockhart A, Duroux P. - Inhibition, of exercise in induced asthma by a calcium antagonist Nifedipine, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981;123:156-60.
- 58.- Patel KR. Calcium antagonists in, Exercise-induced asthma *Br. Med. J.* 1981;283:932-33.
- 59.- Jakschik Ba, Sun FF, Leel, Steinhoff MM. Calcium stimulation of a novel lipoxygenase, *Biochen Biophys Res Commun.* 1980;95:103-10.
- 60.- Finko Bibi H, Elivar A, Tabachnik, E, Bentwichz, leukotriene (LTC4, LTD4) conserglasnon-anhrence on leukocytes of asthmatic individuals, Dependency on cycloxygenase products and calcium ion. *Immunol Lett* 1985;10(6):319-23.
- 61.- Lever AML, Corried PA, Gibson GJ. Nifedipine enhances the bronchodilatador effects of salbutamal. *Thorax* 1984;39: - 576-78.
- 62.- Henderson AF, Heaton RW, Duxlop LS, Effects of Nifedipine - antigen induced, Bronchoconstriction. *AM.Rev.Respir. Dis,* 1983;127:45.
- 63.- Weiss EB, Markowicz J. Inhibition of anaphylaxis in airway, smoth Muscle by the calcium Channel drugs, verapamil and - Nifedipine (abstract) *Am. Rev. Respir. Dis,* 1981;123:42.
- 64.- Arnoux B, Grimfeld A, Durox P, Denjean A. Alveolar macrophages RAF-Acether: a new association in the pathogenesis of human asthma, in: Benveniste L, Arnoux B, (eds). Platelet activating factor and structurally related ether lipids -- (proceeding of the 1st. international symposium, Paris, - France, Amsterdam: El servier Science Publisher BV, 1983, 335-45.
- 65.- Russi E, Ahmed T. Calcium and calcium antagonists in airway disease: a review. *Chest,* 1984;86(3):475-80.
- 66.- Ahumed Thar A.M.W.: Role of calcium-channel blockers in - obstructive airway, *Chest* 1985;21 (suppl):142.
- 67.- Tinkelman MD, Calcium Channel Blocking agent in the prophylaxis of asthma *Am. J. Med.* 1985;78 (suppl.2B): 35-38.
- 68.- Mac Fadden ER, Auesten KF. ASTHMA en, Peterdof H, Adams D, Bramwal E, Isselbacher J. (eds) *Harrisons Principles of - Medicine internal.* Boston Mc.Graw Hill Book Co. 1984, pp. 1512-1519.
- 69.- Van Arsdel. Paul GH. PRUG Therapy in the Managet of asthma *Am. Intern. Med.* 1977;87:68.
- 70.- Katzung G. Bertram. *Farmacología Básica y clínica. Manual Moderno,* 1984,p.737.

- 71.- Wood D.W.A. Clinical Scoring System For diagnostic of Respiratory failure. Am.J. Dis. Child. 1972;123:227.
- 72.- Silverman W.A, Anderson D.H.: A controlled Clinical Trial of effects of water mist and obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. Pediatrics, 1965;17:1.
- 73.- Henry P.D. Comparative pharmacology of calcium antagonist nifedipine, verapamil and diltiazem, Am.J. Cardiol.1980;46:1047.
- 74.- Weinberger M, Hendeles J. Ahrens R. Farmacología clínica de drogas utilizadas para el asma en Cohen N.S, Kauffman R. -- Clínicas pediátricas de Norteamérica. Progresos en terapéutica medicamentosa Pediatría, 1981;1:pp55-58.