

11231

9
23



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS
ESQUEMAS METILPREDNISOLONA/
SALBUTAMOL
Y
AMINOFILINA/SALBUTAMOL EN EL
TRATAMIENTO DE LA CRISIS
ASMÁTICA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGÍA MÉDICA

P R E S E N T A :

MARIA DOLORES OCHOA VAZQUEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1996



Universidad Nacional
Autónoma de México



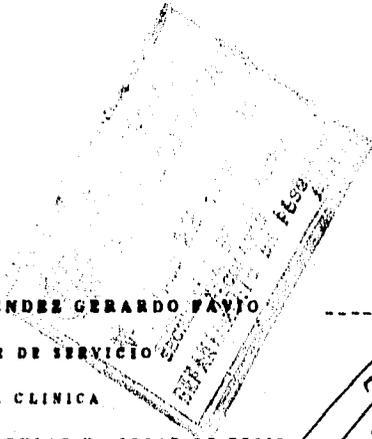
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

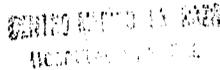
DR RICO MENDEZ GERARDO FAYO
MEDICO JEFE DE SERVICIO
NEUMOLOGIA CLINICA
PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE TESIS



[Handwritten signature]

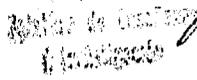
DR RUIZ PIÑA VICTOR JOSE

MEDICO DE BASE
NEUMOLOGIA CLINICA
ASESOR DE TESIS



[Handwritten signature]

DR ESCOBAR PICASO EMILIO
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA



[Handwritten signature]

DR ESPINOSA HUERTA ENRIQUE
SUBJEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA.

DEDICATORIA.

A MIS PADRES Y HERMANOS:

**POR SU APOYO INCONDICIONAL EN TODOS LOS
MOMENTOS DE MI VIDA, QUE HA SIGNIFICADO UN GRAN
ESTIMULO PARA SEGUIR ADELANTE.**

A MI ESPOSO E HIJO:

**FOR SU TOLERANCIA Y CARINO DURANTE LOS
MOMENTOS DE MAYOR PRESION**

A HIS MAESTROS:

FOR RAZONES OBIAS

I N D I C E

	Pág.
DEDICATORIAS.	
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
HIPOTESIS	8
IDENTIFICACION DE VARIABLES	9
TIPO DE ESTUDIO	10
CONSIDERACIONES ETICAS	11
MATERIAL Y METODOS	12
ANALISIS ESTADISTICO	16
RESULTADOS	17
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO (TABLA No. 1)	20
DISTRIBUCION POR EDAD (FIG. No. 1)	21
EVOLUCION EN AÑOS DE LA ENFERMEDAD ASMATICA (TABLA No. 2)	22
EVOLUCION EN AÑOS DE LA ENFERMEDAD ASMATICA (FIG. No. 2)	23
EVOLUCION EN AÑOS DE LA ENFERMEDAD ASMATICA (FIG. No. 3)	24
ATOPIA FAMILIAR (FIG. No. 4)	25
ATOPIAS PERSONALES (FIG. No. 5)	26

	Fig.
INICIO DE LA CRISIS	27
INDICE DE FISHL BASAL (FIG. No. 7)	28
INDICE DE FISHL 6 HRS. DESPUES DE TRATAMIENTO (FIG. No. 8)	29
POTASIO SERICO (FIG. No. 9)	30
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39

RESUMEN

De Enero a Abril de 1994, se estudiaron 28 pacientes asmáticos, (todas del sexo femenino); se dividieron en dos grupos: "A" y "B", en forma aleatoria, para comparar dos esquemas de tratamiento en la crisis asmática: "A": Metilprednisolona/Salbutamol, "B": Aminofilina/Salbutamol; la dosis de Metilprednisolona fue de 1gr. I.V. Dosis Única, Salbutamol 5 mgs/diluidos en 3ml. de sol. fisiológica, administrado con micronebulizador Hudson cada 3 horas, más Salbutamol spray 2 inhalaciones cada 20 minutos (50 microgramos/puff), y la aminofilina a dosis iniciales de 5 mgs/kgs, seguida de una dosis de mantenimiento de 0.9 microgramos/kgs/hrs. en infusión continua. El grupo "A": con rango de edad de 21 a 70 años, media de 41.7, Historia de Atopia familiar fue del 29%, la atopia personal de 93%. El grupo "B": Con rango de edad de 16 a 60 años, media de 37, Historia de atopia familiar fue de 21%, atopia personal del 71%. A los pacientes se les valoró con el índice de Fishl a su ingreso y 6 horas después de iniciado el tratamiento. Catalogándose a todos los pacientes con crisis entre severa y moderada. El Grupo "A" tuvo como promedio un índice de 5.1 al ingreso y 4.2 a las 6 hrs. El "B" tuvo 5.1 de inicio y 5.1 a las 6 horas. La respuesta en ambos grupos no tuvo diferencia estadísticamente significativa. Ninguno de los pacientes estudiados presentó datos de toxicidad por los fármacos empleados.

Todos los pacientes ameritaron hospitalización para el control de la crisis asmática por el puntaje de Fishl mayor de 4, 6 horas después de iniciado el tratamiento.

1.-INTRODUCCION.

De acuerdo con La Sociedad Americana de Tórax (1), se define como Asma a un síndrome clínico caracterizado por incremento en la resistencia de la vía aérea a diversos estímulos, que cambia de severidad espontáneamente o con tratamiento.

El Asma se puede presentar en fase aguda (la mayoría de las veces) o en fase tardía; la primera esta desencadenada principalmente por la liberación de mediadores químicos producidos por los mastocitos; estos, pueden encontrarse preformados (histamina) o formarse al momento del estímulo (prostaglandinas, factor agregador de plaquetas, etc.), determinando la contracción del músculo bronquial.

la segunda fase o fase tardía se presenta 2 a 4 hrs. posterior a la exposición al alérgeno, con pico máximo de 6 a 12 hrs. Después de la liberación de mediadores por las células cebadas (mastocitos, basófilos, etc.), se produce una respuesta inflamatoria, dada por la llegada de células, como neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, que condicionan la liberación de sustancias quimiotácticas, citotóxicas, así como vasoactivas alterando la permeabilidad de los vasos de la submucosa condicionando los cambios propios de la inflamación como: hipertrofia de la membrana basal, descamación de células epiteliales y aumento de la producción de moco con la formación de tapones que perpetúan la obstrucción de la vía aérea (2,3).

Si no se proporciona el tratamiento adecuado temprano el cuadro clínico puede evolucionar tórpidamente, a un estado de mal asmático, o a un estado de inflamación crónica de las vías aéreas, con infiltración de el epitelio bronquial principalmente por eosinófilos, manifestado por no haber mejoría en la velocidad de los flujos después de la administración inhalada de un broncodilatador agonista, siendo difícil distinguirlo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), requiriendo de monitoreo en su domicilio del Flujo Expiratorio Máximo (PEM) por 1 a 2 semanas, preferentemente después de tratamiento placebo, ya que este demuestra la variabilidad diurna y también indica el control adecuado o no del asma denominada en este caso como Asma crónica o Perenne. Por esta razón se justifica buscar una mejor combinación terapéutica que revierta la crisis asmática lo más pronto posible ya sea en fase aguda o tardía (4). Existen investigaciones que sugieren a la aminofilina como el tratamiento de elección sola (5) o asociada a β agonistas (6), apoyando su utilidad por sus múltiples beneficios, no obstante que las xantinas (teofilina, aminofilina) se conocen desde hace más de 50 años, su mecanismo de acción no se conoce con certeza (7). Se han postulado varios mecanismos para explicar su acción broncodilatadora entre ellos incluyen la inhibición de la liberación de Calcio (Ca^{++}) intracelular y estimulador de la liberación de catecolaminas (ya que el incremento de los niveles de calcineurina impide la activación de la fosfodiesterasa (FD) por el sistema de la Calmodulina inhibiendo la síntesis de GMPc, permitiendo con ello el aumento de los niveles de AMPc por el sistema de la adenilato ciclasa (AC) activado por las catecolaminas) permitiendo un efecto bronco-dilatador con incremento en la tasa de

basófilos). inhibición de la broncoconstricción inducida por alérgenos, histamina, metacolina y ejercicio, estabilizando la hiperreactividad de la vía aérea (5,6,7,8). Otros estudios consideran que el uso de aminofilina no confiere un beneficio adicional al uso de β agonistas solos y que además posee bajo rango terapéutico con potencial tóxico, elevado en pacientes hipoxémicos. la dosis terapéutica adecuada es muy difícil obtener debido a un gran número de variables que afectan su metabolismo tales como la edad, historia de tabaquismo uso simultáneo con otros fármacos como eritromicina, cimetidina, etc. condicionando taquiarritmias y convulsiones aún con concentraciones menores de 10 $\mu\text{g/l}$ (9,10). Otros estudios sugieren mejores resultados con el uso temprano de esteroides, ya que poseen actividad anti-inflamatoria al inhibir por competencia con la fosfolipasa A^2 , bloqueando con ello las vías tanto de la ciclooxigenasa, lipoxigenasa y otras epoxidasas, impidiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos respectivamente; por otro lado estimula los sistemas de proteinquinasa dependiente (PK-AC-dep.), con aumento del AMPc, favoreciendo la actividad adrenérgica de los fármacos β agonistas al incrementar el número de receptores β (por externalización) en la musculatura bronquial, disminuye la quimiotaxis de células inflamatorias tales como neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos, así como la liberación de enzimas

lisosomales, disminuyendo la permeabilidad capilar; inhibe la agregabilidad plaquetaria y disminuye la formación de moco que condiciona la formación de tapones mucosos y de detritus celulares que llegan a obstruir las vías aéreas (11,12). Por su acción a diferentes niveles impide la presentación de la fase tardía o la revierte (13), de ahí que muchos estudios en la actualidad estén a favor del uso temprano de esteroides (14,15,16,17,18).

1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Uno de los problemas de más difícil control en la crisis asmática es la fase tardía, que se caracteriza por presentarse de 2 a 4 hrs. teniendo su pico máximo entre 6 y 12 hrs. después de iniciada la exposición al alérgeno, previo paso de la fase asmática inmediata que se caracteriza por presentarse de 15 a 30 min. posterior a la exposición del alérgeno, lo que permite mostrar una respuesta inflamatoria con diversos grados de severidad, que puede llevarlo a una estancia hospitalaria prolongada con evolución tórpida si no se inicia el tratamiento adecuado.

Ante esta situación se persigue revertir la primera fase con la asociación convencional de bronco-dilatadores (aminofilina / salbutamol), los cuales no evitan la segunda fase que es de inflamación de la mucosa y la submucosa, persistiendo la sintomatología, por lo que consideramos importante agregar un anti-inflamatorio esteroideo tempranamente, para evitar el paso a esta fase tardía, apoyados en diversas publicaciones que muestran un porcentaje importante en el número de de casos que no evolucionan a la fase tardía de la crisis asmática.

4. - HIPÓTESIS.

4.1. - Ho.

El manejo convencional con aminofilina / salbutamol es más eficaz que el manejo con metilprednisolona / salbutamol en el tratamiento de la crisis asmática.

4.2. - Hi.

El manejo con metilprednisolona / salbutamol es más eficaz que el manejo convencional con aminofilina / salbutamol en el tratamiento de la crisis asmática.

5.- IDENTIFICACION DE VARIABLES

5.1.- INDEPENDIENTES:

5.1.1.- Aminofilina / Salbutamol. Escala de medición: Nominal

5.1.2.- Metilprednisolona / Salbutamol. Escala de medición: Nominal

5.2.- DEPENDIENTES:

5.2.1.- Índice de Fishl:

factor	valor cero	valor de uno
FC	<120	> ó = 120
FR	<30	> ó = 30
Pulso Paradójico	<18	> ó = 18
FEM "	>120	< ó = 120
Dysnea	ausente/mínima	moderada/severa
MA "	ausente/mínima	moderada/severa
Sibilancias	ausente/mínima	moderada/severa

" Flujo expiratorio máximo medido por medio del Peak flow meters.

" Utilización de músculos accesorios.

Los valores oscilan entre 0 a 7 (a mayor puntuación mayor severidad). Escala de medición: De intervalo.

6. - TIPO DE ESTUDIO.

Clinico, experimental, comparativo, aleatorizado, prospectivo, farmacológico fase III, para buscar un mejor esquema terapéutico de la crisis asmática en la sala de urgencias.

7. - CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Previo a la inclusión se explicó la naturaleza y riesgos de el estudio y se pidió autorización por escrito a los pacientes, ajustándose a la Ley General de Salud de la República Mexicana para investigación en humanos o animales cumpliendo con las normas éticas internacionales.

Se anexa formato de consentimiento informado.

8.- MATERIAL Y MÉTODOS.

8.1.- UNIVERSO DE TRABAJO:

Se sometieron a estudio aquellos pacientes que acudieron al servicio de Urgencias Adultos del Hospital General Centro Médico La Raza, de Enero a Abril de 1994, en quienes se estableció el diagnóstico de crisis asmática y que cubrieron los criterios de inclusión.

8.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Ambos sexos.
- b) Mayores de 16 años.
- c) Diagnóstico de crisis asmática: definida por la Sociedad Americana de Tórax, como aquella enfermedad caracterizada por el incremento en la resistencia de la vía aérea, que cambia su severidad espontáneamente o con tratamiento.

8.3.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Pacientes que requirieron ventilación mecánica.
- b) Pacientes que durante el estudio desarrollaron infección de vías respiratorias altas o bajas.

8.4.- CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- a) Uso de esteroides en los últimos 3 meses.
- b) Uso previo de aminofilina.
- c) Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos usados en el esquema terapéutico.
- d) Pacientes con infección de vías respiratorias altas o bajas.
- e) Pacientes con neumotórax.
- f) Pacientes con enfisema subcutáneo.
- g) Pacientes diabéticos.
- h) Pacientes con Cor Pulmonale descompensado.

8.5.- MÉTODO:

De todos los pacientes que llegaron se formaron de manera aleatoria dos grupos:

- a) 14 pacientes con diagnóstico de crisis asmática se sometieron a la administración de metil-prednisolona, 1 gr., diluido en 20 cc de solución inyectable I.V. en bolo, dosis única, más 5 mg de salbutamol (2 ml) diluido en 3 ml de solución fisiológica administrado con micronebulizador Hudson cada 3 hrs. aunado a la administración en forma de dosis inhaladas medidas (DIM) de salbutamol spray 2 inhalaciones cada 20 min. (50 µg/puff) hasta 18 puff o la aparición de temblor en extremidades distales.

b) 14 pacientes con diagnóstico de crisis asmática se sometieron a la administración de aminofilina dosis inicial de impregnación con 5 mg/k de peso, seguido de una dosis de mantenimiento con 0.9 µg/k de peso/hr. en infusión continua, más 5 mg de salbutamol (2 ml) diluido en 3 ml de solución fisiológica, administrado con micronebulizador Hudson cada 3 hrs. aunado a la administración en forma de DIM de salbutamol spray 2 inhalaciones cada 20 min. (50 µg/puff), hasta 18 puff o la aparición de temblor fino en extremidades distales.

A todos los pacientes se les investigó antecedentes de atopias familiares o personales, tiempo de evolución del asma, características de la crisis actual.

Se les determinó el índice de Fishl (basal y a las 6 hrs) tomando una escala del 0 al 7 donde una puntuación de 4 o mayor tiene valor predictivo para hospitalizar al enfermo (19), con medición de los siguientes parámetros: FC, FR, pulso paradójico, medición del FEM (flujo expiratorio máximo), disnea, uso de músculos accesorios y sibilancias, como se muestra en el siguiente formato:

FACTOR	VALOR CERO	VALOR DE UNO
FC	<120	120 o >120
FR	<30	30 ó > 30
Pulso paradójico	<18	18 ó > 18
FEM "	>120	<120
Disnea	ausente/mínima	moderada/severa
MA ""	ausente/mínima	moderada/severa
sibilancias	ausente/mínima	moderada/severa

"Flujo expiratorio máximo medido por medio del peak flow meters.

"" Utilización de músculos accesorios.

Se tomó sangre para determinar electrólitos basales y a las 6 hrs de tratamiento, con la finalidad de detectar efectos colaterales del salbutamol (10), y PA de tórax para descartar complicaciones u otro tipo de neumopatías.

9 - ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos se presentaron por medio de estadística descriptiva, a base de: porcentajes, media, desviación estandar de acuerdo a la naturaleza de los datos.

Para comparar la eficacia de los tratamientos se utilizaron para las variables dependientes con escala de proporción o intervalo, "t" de Student para grupos pareados e independientes, tomando como valor predictivo una $p < 0.05$.

10.- RESULTADOS.

De Enero a Abril de 1994 se estudiaron un total de 28 pacientes del sexo femenino divididos en dos grupos: Grupo "A" (14 pacientes) quienes recibieron el esquema de metilprednisolona/salbutamol, con rango de edad de 21 a 70 años con media de 41.7 años. El grupo "B" (14 pacientes) quienes recibieron el esquema de aminofilina/salbutamol, con rango de edad de 16 a 60 años, con media de 37 años. Tabla No. 1. Fig. No. 1. entre ambos grupos no hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la edad.

Evolucion de la enfermedad:

La evolucion de la enfermedad asmática en el grupo "A" (metilprednisolona/salbutamol), fluctuó de uno a 25 años. El mayor porcentaje estuvo en el grupo de enfermos con una evolucion entre 6 y 10 años, que representó el 36%. Tabla No. 2. Fig. No 2

En el grupo "B" la evolución fluctuó de 0 a 20 años. El mayor porcentaje también se encontró en el grupo de enfermos con una evolución entre 6 y 10 años. Tabla No.2. Fig. No.2.

El promedio en años de la evolución de la enfermedad asmática fue de 10.7 años para el grupo "A" (metilprednisolona/salbutamol). Y 8.3 años para el grupo "B" (aminofilina/salbutamol) con $p > 0.05$ sin diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados pueden deberse a la similitud en edades y tiempo de evolución de la enfermedad en ambos grupos Fig. No. 3.

La historia familiar en la población estudiada mostró en el grupo "A" (metilprednisolona/salbutamol) 29% de atopia familiar y en el grupo "B" (aminofilina/salbutamol) se encontró 21% de atopia familiar. Fig. No. 4.

La atopia personal se presentó en el 93% del grupo "A" (metilprednisolona/salbutamol) y 71% del grupo "B" (aminofilina/salbutamol). Fig. No. 5.

De los pacientes estudiados en el protocolo, antes de ser incluidos en el mismo, los del grupo "A" (metilprednisolona/salbutamol) tenían en promedio 2.9 días de haber iniciado la crisis asmática, los del grupo "B" (aminofilina/salbutamol) tenían 3.2 días de haber iniciado la crisis asmática, con una $p >$ de 0.05 que no fue estadísticamente significativa. Fig. No. 6.

A todos los pacientes se les valoró utilizando el índice de Fishl a su ingreso (basal) y a las 6 hrs después de iniciado el tratamiento con los esquemas antes mencionados. El grupo "A" (metilprednisolona/salbutamol) tuvo como promedio un valor basal de 5.1, así mismo el grupo "B" (aminofilina/salbutamol), $p >$ 0.05. Fig. No. 7.

A las 6 horas de tratamiento el índice de Fishl mostró como promedio en el grupo "A" un valor de 4.2 contra el grupo "B" quien tuvo un índice de Fishl de 5.1, con una $p >$ de 0.05. Fig. No. 8.

Los niveles séricos del potasio en el grupo "A" (metilprednisolona/salbutamol) basal, fue de 4 meq/l, y los valores basales del potasio sérico en el grupo "B" (aminofilina/salbutamol) se encontraron en 3.7 meq/l. A las 6 horas de iniciado el tratamiento el grupo "A" tuvo como promedio potasio sérico de 3.8 meq/l, y el grupo "B" de 3.5 meq/l, con $p >$ de 0.05. Fig. No. 9.

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

Grupo de Edad (años)	Metilprednisolona / Salbutamol				Aminofilina / Salbutamol			
	Sexo		N. Casos	%	Sexo		N. Casos	%
	Fem.	Masc.			Fem.	Masc.		
16-20	0	0	0	0	1	0	1	7
21-30	4	0	4	29	4	0	4	29
31-40	4	0	4	29	4	0	4	29
41-50	3	0	3	21	3	0	3	21
51-60	1	0	1	7	2	0	2	14
61-70	2	0	2	14	0	0	0	0

Tabla No. 1

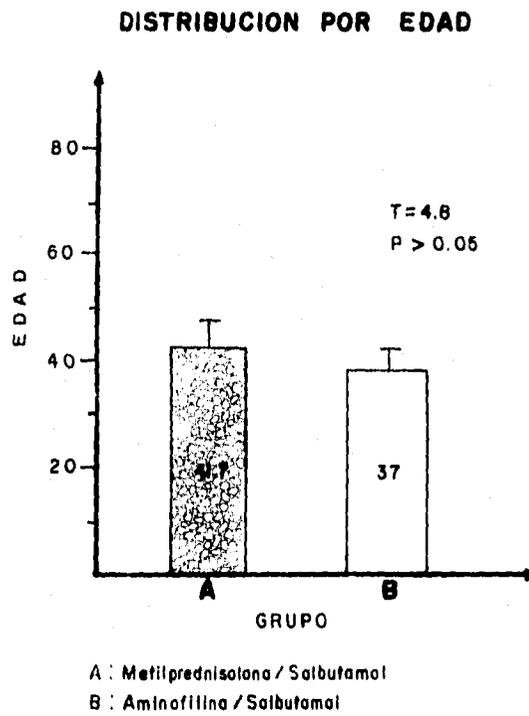


Fig. No. 1

EVOLUCION EN AÑOS DE LA ENFERMEDAD ASMATICA

Grupo de Edad (años)	Metilprednisolona/ Salbutamol		Aminofilina/ Salbutamol	
	Nº. Casos	%	Nº. Casos	%
0 - 5	4	29	4	29
6 - 10	5	36	7	50
11 - 15	2	14	2	14
16 - 20	2	14	1	7
21 - 25	1	7	0	0

Tabla No. 2

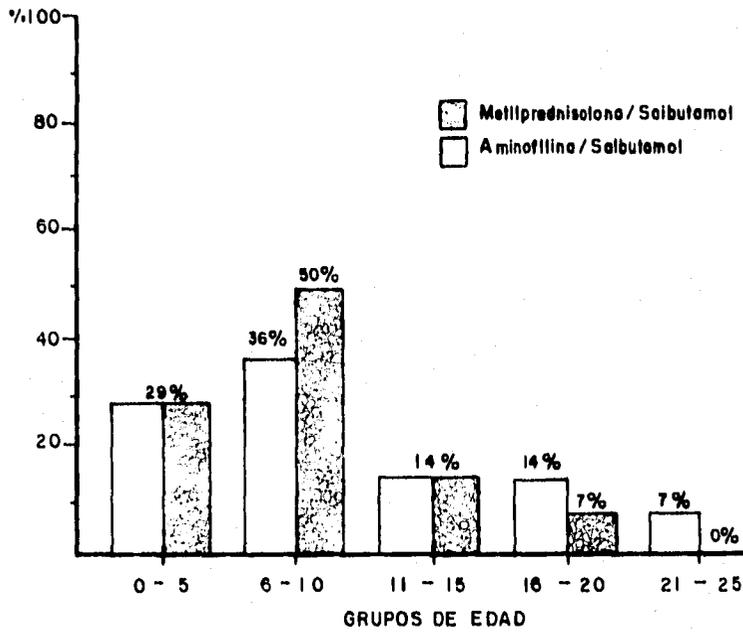
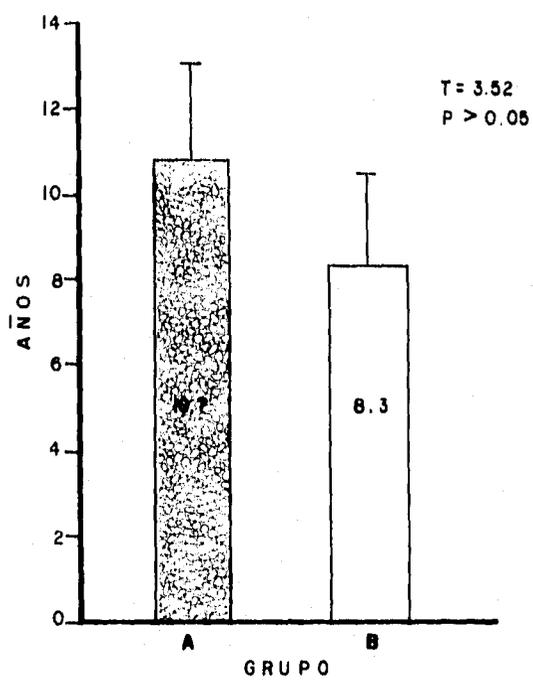
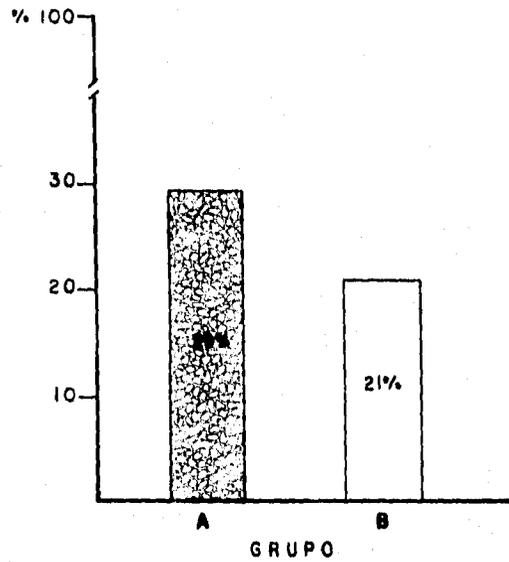
EVOLUCION EN AÑOS DE LA ENFERMEDAD ASMATICA

Fig. No 2

EVOLUCION EN AÑOS DE LA ENFERMEDAD ASMATICA

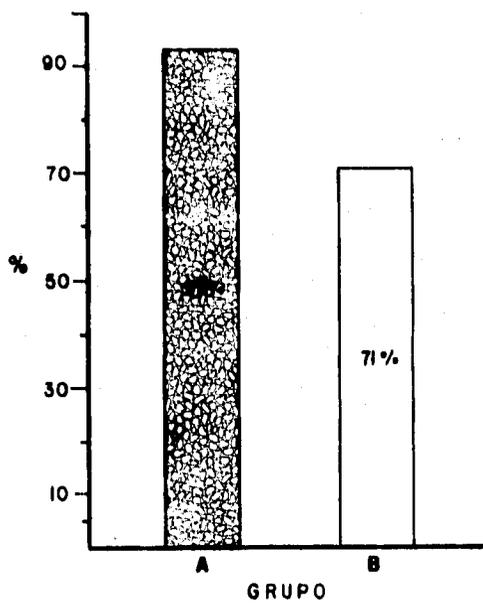
A: Metilprednisolona / Salbutamol
B: Aminofilina / Salbutamol

Fig. No. 3

ATOPIA FAMILIAR

A : Metilprednisolono / Solbutamol
B : Aminofilino / Solbutamol

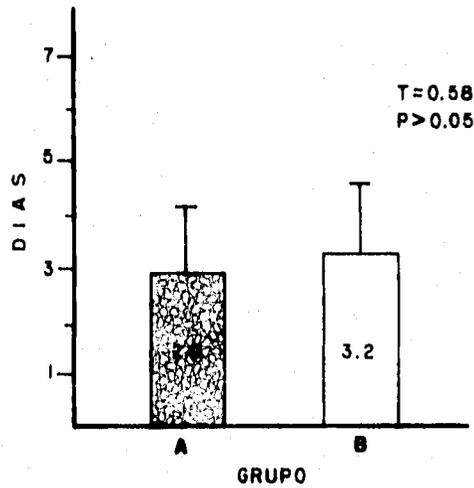
Fig. No. 4

ATOPIAS PERSONALES

A: Metilprednisolona / Salbutamol

B: Aminofilina / Salbutamol

Fig. No. 5

INICIO DE LA CRISIS

A: Metilprednisolono/Solbutamol
B: Aminofilina/Solbutamol

Fig. No. 6

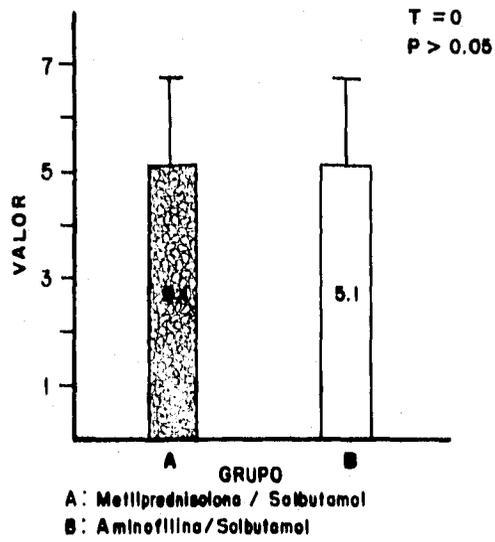
INDICE DE FISHL BASAL

Fig. No 7

**INDICE DE FISHL
6 hrs. DESPUES DE TRATAMIENTO**

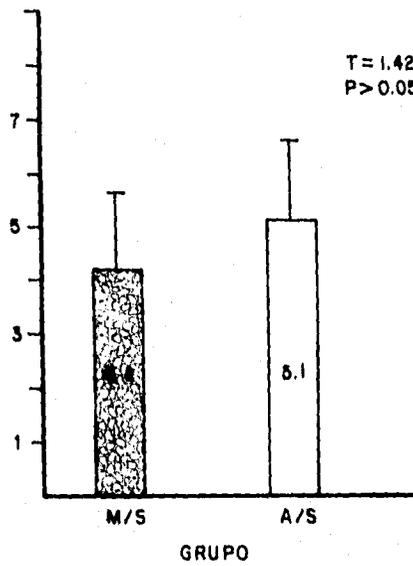
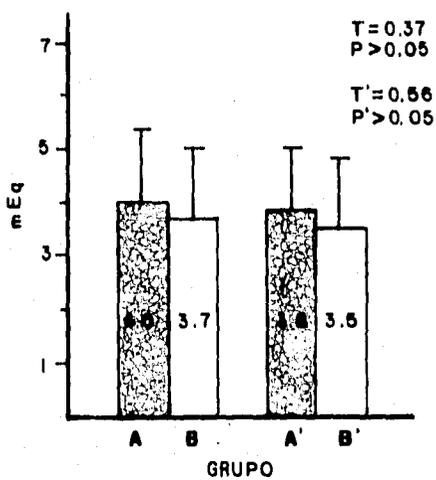


Fig. No. 8

POTASIO SERICO



- A: Metilprednisolona / Salbutamol - basal
B: Aminofilina / Salbutamol - basal
A': Metilprednisolona / Salbutamol 6 hrs. después de tratamiento.
B': Aminofilina / Salbutamol 6 hrs. después de tratamiento.

Fig. No. 9

11. - DISCUSION.

A pesar de que la literatura mundial se inclina por el uso de esteroides más broncodilatadores en la crisis asmática, fase tardía -que se presenta de 2 a 4 hrs. posterior al inicio de la crisis, con pico entre 6 y 12 hrs- (20)..continua siendo controversial como uso rutinario de la crisis asmática, fundamentalmente por el empleo de esteroides por vía oral (prednisona) y sus efectos secundarios conocidos, sin embargo este concepto a cambiado con la aparición de esteroides inhalados (de acción tópica) como la beclometasona y el budesonide los cuales permiten un adecuado control sin ocasionar los efectos sistémicos secundarios no deseados.

Así mismo el uso de esteroides del tipo metilprednisolona ha demostrado su eficacia en el manejo de la crisis asmática que incluso se ha utilizado como terapia inicial en aquellos pacientes con broncoespasmo agudo severo (23). Probablemente al inhibir los fenómenos tempranos del proceso inflamatorio (edema, dilatación capilar, migración de leucocitos fundamentalmente de eosinófilos y consecuentemente la disminución en la formación de tapones mucosos).

Parrillo y Fauci (21) han demostrado que los esteroides del tipo metilprednisolona inhiben la capacidad celular de elaborar diversas sustancias quimiotácticas y vasoactivas así como la disminución en la contracción de diversos músculos lisos. Estas sustancias fundamentalmente son:

1) Acido araquidónico y sus metabolitos (prostaglandinas y leucotrienos), a través de la síntesis inducida por los esteroides de una familia de proteínas (lipocortina o macrocortina) que inhiben la actividad de fosfolipasa A2.

2) Inhibición del factor activador de plaquetas el cual está mediado por la inducción de lipocortina.

3) Disminución en la síntesis y liberación de interleucina 1, normalmente elaborada por monocitos, lo cual da como resultado una disminución inducida por los esteroides que inciden en el RNA mensajero. La interleucina 1 ejerce varias acciones inflamatorias, entre ellas la estimulación de la producción de prostaglandina E2 y colagenasas, activación de linfocitos T, y aumento de la síntesis de neutrófilos.

4) Disminución en la síntesis y liberación del factor de necrosis tumoral (cachectina) que induce diversos procesos inflamatorios y normalmente se libera por las células fagocíticas luego de su estimulación con alérgenos o endotoxinas bacterianas (22,23,24,25).

Por esta razón la terapéutica habitual de la crisis asmática basada en el uso de metilxantinas asociadas a beta agonistas (aminofilina/salbutamol) se ve seriamente cuestionada cuando se trata a enfermos que no responden a esta terapia. Sin embargo nuestra población estudiada se comportó de manera similar a la respuesta terapéutica, indistintamente de los esquemas utilizados (aminofilina/salbutamol vs metilprednisona/salbutamol), por lo menos desde el punto de vista estadístico ($p > 0.05$).

A pesar de la similitud en los resultados no se puede afirmar categóricamente que la eficacia de la metilprednisona/salbutamol sea igual o inferior a la terapéutica con aminofilina/salbutamol, probablemente secundario al reducido grupo de pacientes estudiados (14 pacientes en cada grupo), el tiempo de seguimiento que fué de 6 hrs. en toda la población estudiada cuando lo recomendado por la mayoría de los estudios realizados debe ser superior a 6 hrs. (26,27).

esta prolongación en el seguimiento de los pacientes que reciben esteroides del tipo metilprednisolona se debe a las propiedades farmacocinéticas del esteroide, el cual amerita un seguimiento mínimo de 12 hrs. con vigilancia intrahospitalaria. Lo que permitiría valorar objetivamente los efectos terapéuticos y potenciales ventajas de la metilprednisolona/salbutamol sobre el esquema aminofilina/salbutamol en el tratamiento de la crisis asmática; ya que es sabido que el efecto terapéutico de los esteroides del tipo metilprednisolona inicia hasta las 6 hrs. posterior a la administración; pero por la naturaleza del estudio la permanencia en el servicio de urgencias no debía superar las 6 hrs. para decidir hospitalizar o oír al enfermo.

Es importante destacar que los pacientes estudiados en el grupo "A" (metilprednisolona/salbutamol) tenían como promedio 2.9 días de haber iniciado la crisis asmática habiendo recibido únicamente salbutamol como terapia previa a la inclusión del estudio. así mismo el grupo "B" (aminofilina/salbutamol) tuvo como promedio 3.2 días de inicio de la crisis asmática recibiendo salbutamol como única terapia previo al estudio; por lo cual teóricamente ambos grupos se clasifican como "Fase tardía de la crisis asmática".

Vale la pena mencionar que ninguno de los pacientes tratados en ambos grupos presentó datos de toxicidad por salbutamol clínicos ni laboratoriales fundamentada en la determinación de electrólitos que no mostró hipokalemia con las dosis utilizadas; por otro lado tampoco hubo datos clínicos de toxicidad por aminofilina en el grupo "B" a pesar de que no se determinaron los niveles séricos de aminofilina, esta ausencia de toxicidad a la aminofilina probablemente se deba a que ninguno de los pacientes había recibido metilxantinas previamente y a la administración del medicamento dentro de los rangos terapéuticos recomendados.

El índice de Fishl basal en ambos grupos fué de 5.1 como promedio, lo que corresponde a severidad que amerita manejo intrahospitalario por lo cual estuvieron en observación en el servicio de urgencias adultos del Hospital General del Centro Médico "La Raza", siendo valorados 6 hrs. más tarde con índice de Fishl de 4.2 en el grupo "A" y de 5.1 para el grupo "B" (Fig.7 y 8), por lo que requirieron hospitalización en el servicio de Neumología Clínica para su adecuado control.

Estos resultados no deben considerarse como fracaso terapéutico a los esquemas utilizados por el hecho de ameritar manejo intrahospitalario para el adecuado control de la crisis asmática, probablemente porque se incluyeron a los pacientes con crisis moderadas y graves de acuerdo al índice de Fishl.

12. CONCLUSIONES:

- Nuestro estudio no evidencio diferencias estadisticamente significativas en el manejo de la crisis asmática utilizando los esquemas:

metilprednisolona/salbutamol vs aminofilina/salbutamol.

- El uso de salbutamol en ambos grupos y el hecho de que la totalidad de la poblacion estudiada respondiera al tratamiento en forma similar obligan a utilizarlo en la crisis asmática independientemente de la asociacion con otros fármacos y del patrón de respuesta al alergeno (respuesta inmediata, tardía, o dual).

- El uso del salbutamol no produjo hipokalemia en ninguno de los dos grupos (fig. 9).

- La atopia familiar en el grupo "A" fue de 29% contra el 21% encontrado en el grupo "B" (Fig. 4) lo que sugiere que éste no es un parámetro confiable de pronóstico en la evolución de la crisis asmática.

- Se amerita de nuevos estudios con una población mayor a la estudiada por nosotros y con seguimiento más prolongado con la finalidad de evaluar más detalladamente los efectos de la metilprednisolona y sus potenciales ventajas sobre otros fármacos en el manejo de la crisis asmática.

- El índice de Fishl demostró ser de utilidad como parámetro de valor predictivo y un criterio fiable para decidir el manejo ambulatorio y/o intra-hospitalario, dependiendo de la puntuación basal y a las 6 horas, con una escala de 0 a 7 puntos, siendo criterio de hospitalización una puntuación de 4 o mayor, en nuestro estudio todos los enfermos ameritaron manejo hospitalario para el adecuado control de la crisis asmática.

13.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Fletcher C.M., Gilson J.G., Hugh-Jones P., Scadding J.G.. Terminology, definitions and classification of the chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of the ciba guest symposium. Thorax 1959; 14:286-99.
2. Busse W.W., Reed C.E.. Asthma: definition and pathogenesis. Clinical Science 1988 (1th ed); 41: 969-998.
3. Wilson J.D.. Asthma and allergic diseases: A clinicians' guide to diagnosis and management 1983 ADIS; Sydney, Australia (1th ed); 17:155-164.
4. Wilson J.D.. Asthma and allergic diseases: A clinicians' guide to diagnosis and management 1983 ADIS; Sydney, Australia (1th ed); 19:182-97.
5. Littenberg B. Aminophylline treatment in severe, acute asthma. A meta-analysis. JAMA 1988; 259:1678-84.

ESTA TESIS NO DEBE
SER CUIDADA POR LA BIBLIOTECA

6. Rossing T.H., Fanta C.H., Golstein D.H., Snapper J.R., Mc Fadden E.R., Emergency therapy of asthma: Comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. Am Rev Respir Dis 1980;122:665-71.

7. Person C. GA., On the medical history of xanthines and other remedies for asthma: a tribute to HH Salter. Thorax 1985;40:881-86.

8. Rall T.W. Evolution of the mechanism of action of methylxanthines: from calcium mobilizers to antagonist of adenosine receptors. Pharmacologist 1988;24:277-87.

9. Juan D., Shin S-G, Holmes T., Hughes R.L., Diet induced changes in trough theophylline concentrations in an elderly asthmatic patient. Chest 1988;93: 1113-14.

10. FitzGerald J.M., Hargreave F.E., The assessment and management of acute life threatening asthma. Chest 1989;95:888-94.

11. Zora J.A. The use of corticosteroids in childhood asthma. *Journal of asthma* 1989; 26:159-64.

12. Greenberger P.A. Corticosteroids in asthma. Rationale, use and problems. *Chest* 1992;suppl 6:418S-421S.

13. Morris H.G.. Mechanisms of glucocorticoid action in pulmonary disease. *Chest* 1985;suppl 2:133S-141S.

14. Strunk R.C. Management of systemic steroid therapy for asthma an art not likely to be replaced by computer decision making. *Journal of asthma* 1989;26:157-58.

15. Patterson R., Greenberger P.A., Grammer L.C. Some indications for depot methylprednisolone for asthma or other severe allergic disease. *J. Allergy Clin Immunol* 1986;77:686-9.

16. Shapiro G.G., Furukawa C.T., Pierson W.E., Gardinier R., Bierman W. Double blind evaluation of methylprednisolone versus placebo for acute asthma episodes. *Pediatrics* 1983;71:510-14.

17. Fiel S.B., Swartz M.A., Glanz K., Francis M.E. Efficacy of short term corticosteroid therapy in outpatient treatment of acute bronchial asthma. *Am J of Med* 1983;75:259-62.

18. Tanaka R.M., Santiago S.M., Kuhn G.J., Williams R.E., Klaustermeyer W.B. Intravenous methylprednisolone in adults in status asthmaticus: comparison of two dosages. *Chest* 1982; 82: 438-40.

19. Fischl MA, Pitchenik A and Gardner LB. An index predicting relapse and need for hospitalization in patients with acute bronchial asthma. *N Engl J Med* 1981;305:783-90.

20. Fanta CH., Rossing RH., McPadden ER, Jr., Glucocorticoids in acute asthma. A critical controlled trial. *Am J Med* 1983;74:845.

21. Parrillo J.E. and Fauci A.S. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Annu.Rev.Pharmacol. Toxicol.* 1979;19:179-201.

22. Schneider S.M., Pipher A., Britton L.H., et al.. High-dose methylprednisolone as initial therapy in patients with acute bronchospasm. *Journal of Asthma* 1988;25:189-93.

23. König P. Inhaled corticosteroids- their present and future role in the management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:297-306.

24. Weinberger M. Corticosteroids for exacerbations of asthma: current status of the controversy. *Pediatrics* 1988;81:726-29.

25. Dutoit JI., Salome CM., and Woolcock AJ.. Inhaled corticosteroids reduce the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma but oral theophylline does not. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1174-78.

26. Littenberg B., Gluck EH.. Controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma. N Engl J Med 1986;314:150.

27. Haskell RJ., Wong BM., Hansen JE..A double-blind, randomized, clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. Arch Intern Med 1983;143:1324.