

ACTUALIZACIONES

ASMA BRONQUIAL

P. PACHECO

ASPECTOS GENERALES

La definición más ampliamente aceptada de la enfermedad dice: "Asma es una enfermedad caracterizada, por una respuesta aumentada de la tráquea y los bronquios a varios estímulos y manifestada por un estrechamiento generalizado de las vías aéreas, que cambia en severidad espontáneamente o como resultado de tratamiento" (1).

No conocemos la prevalencia en nuestro país, pero en otros sitios puede ser hasta del 2.3%) (2). Se tiene la impresión de que por lo menos en la mitad de los casos de asma bronquial vistos en adultos, la condición empezó en la vida adulta (2). En la mayoría de los niños en quienes se desarrolla la enfermedad, los síntomas se inician antes de los 5 años. El comienzo es casi siempre marcado por una enfermedad viral de las vías aéreas: virus sincitiales y parainfluenza —en infección con estos últimos se ha demostrado elevación de la IgE— en los primeros años, considerándose posteriormente involucrados a

los rinovirus y virus de la influenza (3). En general el pronóstico en la niñez es bueno. Con 20 años de control se estableció una alta tasa de remisión, ya que por esa época de seguimiento, sólo el 30% de los pacientes padecía aún la enfermedad (4). Sin embargo se pueden detectar anomalías latentes de las grandes y pequeñas vías aéreas muchos años después de la desaparición clínica de la enfermedad (5).

En cuanto al sexo, aparentemente la frecuencia de ella se va invirtiendo a medida que aumenta la edad, siendo más frecuente en niños y posteriormente en mujeres.

La tasa de mortalidad puede ser del 0.1% anual, llegando hasta el 3.3% cuando hay episodios recurrentes de status asmaticus (6). La mayoría de las muertes ocurren fuera del Hospital; siendo más frecuentemente afectadas las mujeres (7).

En esta mortalidad han sido implicados: drogas sedantes, hipnóticas y tranquilizantes, por su acción sobre el reflejo tusígeno y el centro respiratorio (8); inductores de enzimas (fenobarbital) que hidrolisan los corticoides (dexametasona, prednisona) en pacientes dependientes de ellos (9); disminución de la dosis de esteroides, con protección insuficiente para el stress (10); abuso de simpaticomiméticos inhalados (11), estas drogas son capaces de producir irritabilidad

Dr. Pedro Manuel Pacheco A.: Profesor Asistente de Medicina, Sección de Enfermedades Pulmonares y Tuberculosis, Centro Hospitalario San Juan de Dios, Universidad Nacional Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Pacheco

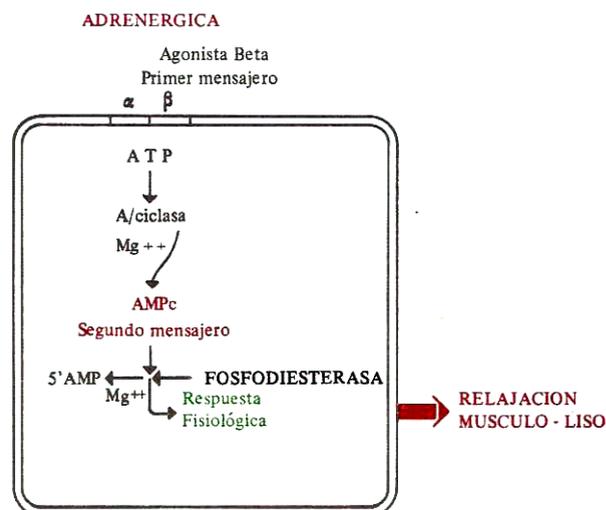
miocárdica y arritmias fatales (12), efectos favorecidos por la hipoxia, la cual es además factible de empeorar con su uso (13); episodios de status asmaticus especialmente cuando se acompañan de hipercapnia (14); deshidratación (15), la cual pudiera tener una estrecha relación con el hallazgo constante de tapones mucosos, en personas muertas en status asmaticus (16) que pudieran engranar en la siguiente secuencia anatomopatológica: hiperplasia glandular, hipersecreción mucosa, alteración del mecanismo mucociliar (6), tapones mucosos, obstrucción generalizada y muerte súbita (10, 17, 18). La Respiración con Presión Positiva Intermitente (RPPI) (con administración concomitante de oxígeno y broncodilatadores), usada en ataques agudos de asma ha sido relacionada a episodios fatales de hipoxia y neumotorax (19). Este último ha influido sobre todo en pacientes con reserva pulmonar disminuida y crisis severas (20).

Un episodio fatal puede suceder en cualquier tipo de asma, no importa la edad, ni el tiempo de duración de ella puede ser desencadenado por los más variados estímulos.

Aunque con esta rata de mortalidad, el verdadero impacto de la enfermedad radica en su condición estresante e incapacitante y en la manera como influye directamente en el comportamiento y la vida de las personas que la padecen (2).

PATOGENIA

En la descripción inicial de la enfermedad se implicó directamente a la alergia a antígenos externos, el desarrollo del cuadro característico de esta condición, posteriormente se observó que existían pacientes en los cuales no se podía demostrar evidencia de alergia; igualmente llamó la atención el que solo la cuarta parte de los individuos atópicos la desarrollaban (21). A estas se suman otras apreciaciones: algunos factores desencadenantes pueden actuar en unos pacientes y en otros no; existen pacientes cuyos ataques pueden ser provocados con combinaciones de ellos (22) y en cambio en otros, el estímulo no puede ser determinado. De todas estas ideas surge la posibilidad de considerar al asma bronquial, como una enfermedad única, con una vía



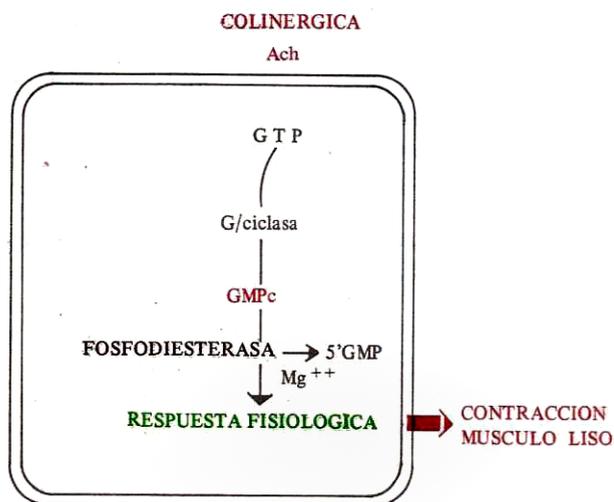
Gráfica 1 - Acción Agonistas Beta — Músculo Liso Bronquial.

común, sobre la cual actúan los varios factores desencadenantes (22). Con esto toma vigencia un concepto muy antiguo, en el cual se involucra a un disbalance funcional del Sistema Nervioso Autónomo, como substrato del "Asma bronquial".

El control Simpático de la musculatura bronquial se ejerce primordialmente por un factor humoral producido en la médula adrenal: la adrenalina. Los agonistas Beta (Primer Mensajero), estimulan los receptores adrenérgicos beta, con activación de la Adenilciclase - enzima que existe en casi todas las células animales— (23), produciendo vía del Adenosin Monofosfato cíclico (AMPc, Segundo Mensajero), relajación del músculo liso bronquial (Gráfica 1).

La estimulación alfa adrenérgica (22) está asociada con aumentada actividad de la enzima ATPasa, la cual favorecería la desviación del ATP a ADP y por ende a una disminución en la concentración del AMPc, lo que a su vez ha sido ligado a la liberación de los mediadores químicos.

La influencia colinérgica es ejercida a través del vago. En la Gráfica 2 se puede observar, como la acetilcolina estimula la producción del Guanosin Monofosfato cíclico (GMPc), lo cual daría como resultado la contracción muscular. Existe normalmente un tono parasimpático en el músculo liso bronquial. Se sabe que la estimulación de reflejos bronquiales puede desencadenar o em-



Gráfica 2- Acción Vago - Músculo Liso Bronquial.

peorar el asma bronquial, estableciéndose (24), que la alteración primaria se encuentra del lado aferente del reflejo mediado por el vago; que los receptores epiteliales de adaptación rápida de la vía aérea se encuentran "sensibilizados" y que tienen un umbral más bajo para estimularse. A esto se agrega el que la broncoconstricción producida es demasiado extensa, para lo que podría esperarse de una reacción normal (25).

Hace casi 50 años se demostró que la inyección J. V. de histamina producía disminución de la capacidad ventilatoria en asmáticos, con dosis que no afectaban la ventilación en personas normales. Se sabe además que la hipersensibilidad puede persistir por muchos años en ausencia de asma activa (26). La provocación con alérgenos induce hiperreactividad de la vía aérea de asmáticos a irritantes no específicos (27). Un daño epitelial causado por infecciones, factores mecánicos o inhalantes químico-incluyendo las sustancias liberadas endógenamente - expondría los receptores descritos y así se "sensibilizarían" (24), produciéndose entonces esta hiperreactividad (28). Este reflejo colinérgico puede ser impedido con bloqueo del vago (22, 24, 25, 29).

La broncoconstricción refleja existe en personas normales, pero los cambios en la resistencia de la vía aérea son muy pequeños y no producen síntomas, en cambio esta última es una de las causas más comunes de síntomas en asmáticos (2).

Se ha demostrado hiperreactividad bronquial persistente por varias semanas, en personas normales que padecen enfermedades respiratorias virales (24).

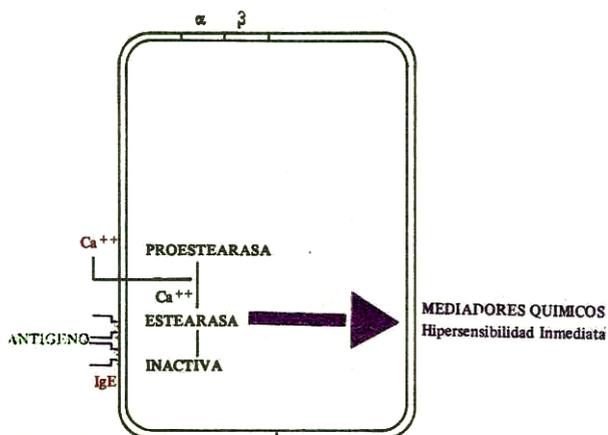
La lista de estímulos capaces de producir el reflejo es muy compleja, se pueden destacar: histamina, metacolina, aire frío, SRL-A, bradikinina, prostaglandina F2a, ejercicio, polvos, humos, flujo aéreo rápido o turbulento, olores de comidas, productos químicos e industriales (22, 29). Este mismo reflejo podría ser el desencadenado por la hipoxia (estimulación de los cuerpos carotídeos), hipocapnia, sugestión (30), hipnosis (SNC) (31), y emociones (hipotálamo) (22). 22).

La alergia mediada por IgE es de reconocida importancia en la fisiopatología del asma bronquial. La IgE (2) anticuerpo homocitotrófico, es una inmunoglobulina secretoria, producida especialmente por las células plasmáticas de los tractos respiratorio, gastrointestinal y urinario. Tiene una vida media de 2.5 días en personas normales; su formación es inducida por bajas dosis de antígeno, no fija Clq, no activa la vía clásica del complemento. Las células cebadas que existen en cantidad apreciable en el aparato respiratorio, tracto gastrointestinal y piel, así como los basófilos circulantes tienen sitios de recepción para ella. Más del 10% de las moléculas de IgE son dirigidas hacia el antígeno específico.

La secuencia de eventos en este tipo de alergia parecen ser (2): fijación de la IgE por las células cebadas y los basófilos, los cuales al estar nuevamente en contacto con el antígeno estimulan una secuencia de reacciones enzimáticas que conducen a la liberación de los mediadores químicos (Gráfica 3).

La modulación del sistema nervioso autónomo sobre la alergia mediada por IgE la podemos entender mejor observando la Gráfica 4, viéndose como la estimulación adrenérgica alfa, aumenta la liberación de los mediadores químicos por disminución del AMPc; la beta adrenérgica por el contrario la disminuye y la colinérgica la favorece.

Los mediadores químicos en la hipersensibilidad inmediata son secretados (32 - 34). Han sido obtenidos experimentalmente en la mayoría de los casos, con mecanismos dependientes de



Gráfica 3 - Alergia mediada por IgE. Células cebadas - Basófilos - Eosinófilos.

sensibilización previa en células cebadas, basófilos, leucocitos, plaquetas, estómago, fragmentos de pulmón humano y pólipos nasales. Los más caracterizados son:

1.— Histamina. Sustancia que estimula los receptores irritativos del Vago produciendo contracción del músculo liso bronquial, a más de que posee un efecto directo sobre él, efecto que se potencia con la liberación concomitante de la SRL—A. Produce además aumento de la permeabilidad capilar (Gráfica 5).

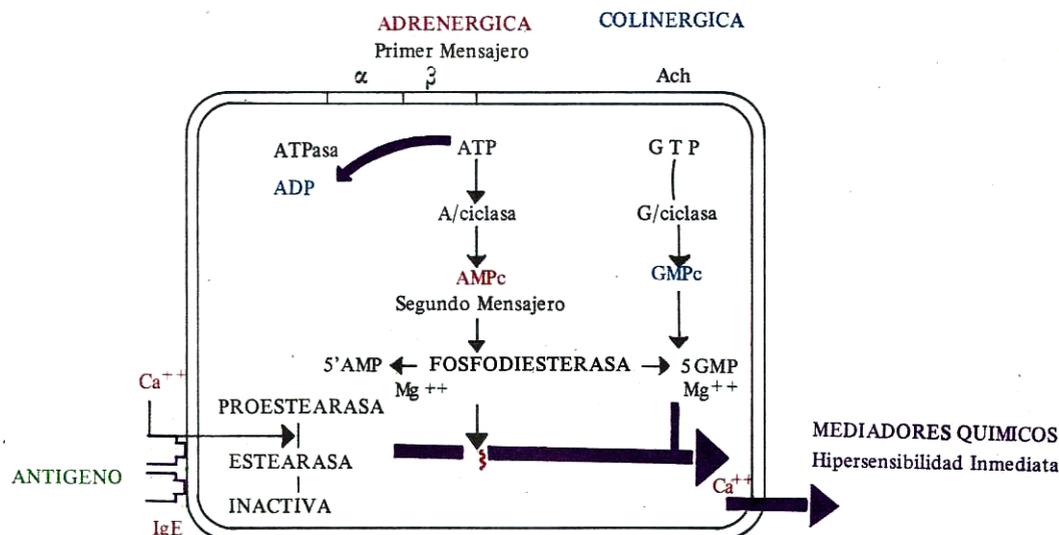
2.— Substancia de Reacción Lenta de la Anafi-

laxis (SRL—A). Aparece en las células inmediatamente antes de su liberación. Se sabe que aumenta la permeabilidad capilar y que su alteración de la distensibilidad pulmonar no es dependiente de mecanismo colinérgico. Parece además ser un potente constrictor del músculo liso bronquial.

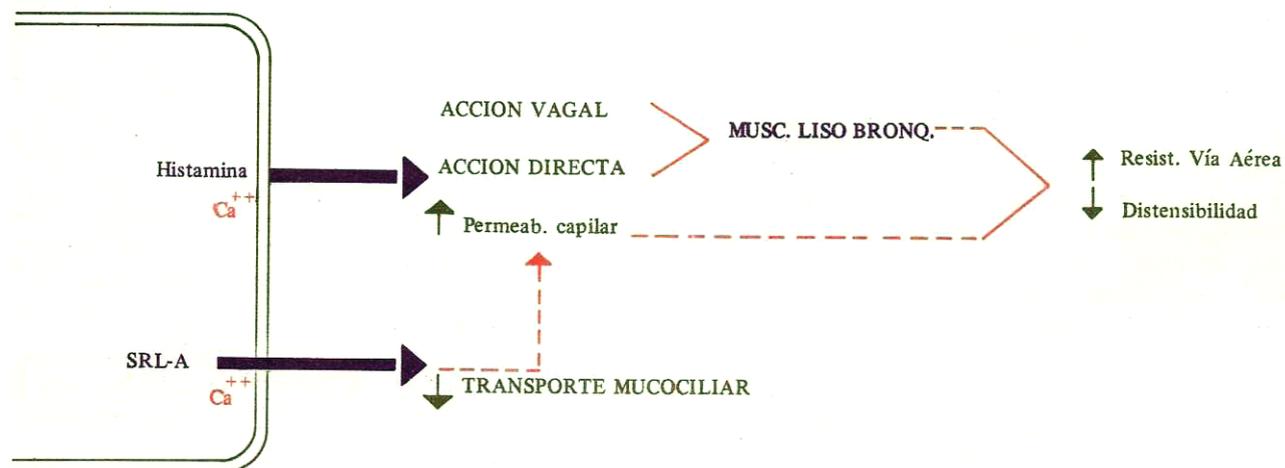
3.— Factor Quemotáctico Eosinofílico de la Anafilaxis (FQE—A). Es un factor preformado (al igual que la Histamina), responsable en gran parte de la eosinofilia que se observa en esta condición. Atrae y "deactiva" a los eosinófilos. Ellos producen 2 enzimas reconocidas: la histaminasa y la arylsulfatasa para inactivar a la Histamina, y la SRL—A respectivamente (35).

4.- Factor Activante Plaquetario (FAP). Es el responsable de la agregación y degranulación de las plaquetas. Ellas están implicadas en la liberación de aminas vasoactivas y broncoconstrictoras y en la deposición de fibrina. La Histamina puede ser liberada de las plaquetas cuando ellas fagocitan complejos inmunes.

5.— Kininas. Su papel en este tipo de reacciones viene siendo concienzudamente investigado. Muy recientemente (35) se ha demostrado que uno de los mediadores liberados por los basófilos es la arginina estearasa, sustancia que actúa en ausencia de prekalikreina para la producción de Kininas. Se sabe que la Kalikreina (Gráfica 6), actuando sobre el kininógeno libera bradikina,



Gráfica 4 - Acción Simpático - Parasimpático sobre alergia mediada IgE.



Gráfica 5 - *Mediadores Químicos. Hipersensibilidad Inmediata.*

substancia conocida por su potente acción inflamatoria, con otras acciones tales como producción de aumento de la permeabilidad capilar y contracción del músculo liso. Su liberación está modulada por las modificaciones de los nucleótidos cíclicos. Vía el Factor de Hageman también puede llegarse a su elaboración.

6— Prostaglandinas (PGs). Han sido consideradas como mediadores secundarios.

7— Factor Quemotáctico Neutrófilico de la Anafilaxis (FQN-A). Se encuentra en vía de caracterización; sería el responsable de la acumulación de neutrófilos en el sitio de la injuria alérgica tisular, la liberación de sus enzimas lisosomales empeoraría la lesión.

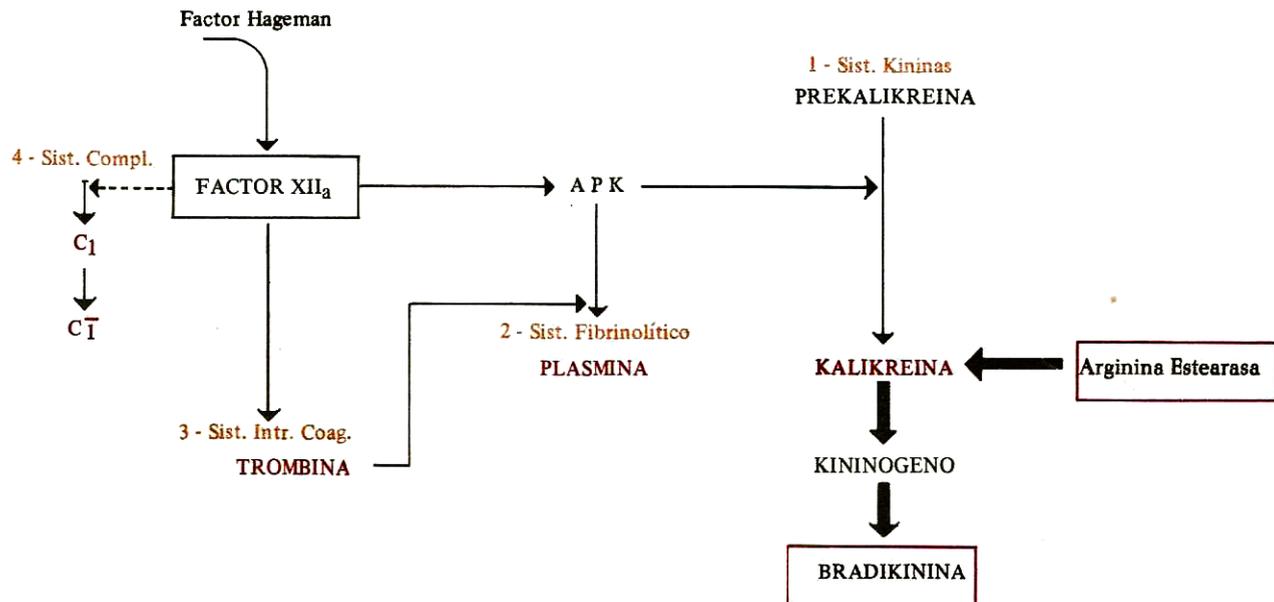
Por la alta especificidad antigénica, el broncoespasmo alérgico puede ser debido a los mediadores químicos. Con un estabilizador de membrana se puede bloquear la respuesta bronquial inducida por antígenos, pero no los efectos farmacológicos de aquellos.

Se había observado que existía un pequeño grupo de pacientes con asma bronquial crónica que desarrollaban reacciones de hipersensibilidad III a hongos (36). Hoy en día sabemos (35), que el Factor Liberador de Histamina inicia el proce-

so de degranulación de los basófilos en forma directa y que este factor es idéntico al fragmento C5a del complemento. A los basófilos se les ha identificado sitios de recepción para él. O sea que el asma puede ser causada por cualquier evento que active el complemento y también como reacción sola tipo III, en la cual los esteroides serían muy benéficos.

Una de las teorías expuestas para explicar el asma bronquial ha sido la del bloqueo Beta Adrenérgico (37). Como evidencia del daño de la respuesta beta adrenérgica a las catecolaminas se ha encontrado en pacientes con asma bronquial y atopía (21), menor elevación en glucosa sanguínea, lactato y ácidos grasos libres; más alta presión sanguínea, por deficiente vasodilatación, respuesta eosinopénica disminuida, anormalidad en la segunda fase de agregación plaquetaria y generación de AMPc celular disminuida, con menores valores en plasma y orina.

La literatura demuestra la existencia de tres mecanismos por medio de los cuales se produciría broncoconstricción en humanos: a) Estimulación colinérgica, por la cual actuarían algunas de las acciones de los mediadores químicos; b) Bloqueo Beta2Adrenérgico y c) Estimulación alfa adrenérgica. Un imbalance de este sistema podría aumentar la susceptibilidad para el broncoespasmo.



Gráfica 6 - *Mediadores Químicos. Sistemas Kininas y Complemento.*

Podemos resumir la patogenia del asma diciendo: La Hiperreactividad bronquial es una respuesta aumentada del músculo liso bronquial a estímulos no específicos (28). Se ha demostrado la "Hiperreactividad bronquial latente" y a menos que un estímulo broncoconstrictor sea introducido, no aparece la broncoconstricción (24). Una manera de "sensibilización" para la hiperreactividad bronquial puede ser por la lesión del lado aferente del vago, por factores extrínsecos o intrínsecos (24). Una alteración beta adrenérgica dejaría un lado colinérgico relativamente libre, lo cual explicaría su hiperreactividad (21). Un aumento en el tono broncomotor de reposo, por acción de espasmógenos o del Sistema Nervioso Autónomo, puede potenciar un subsecuente estímulo (28).

Debemos mirar a los asmáticos como un grupo heterogéneo; unos teniendo bloqueo beta adrenérgico significativo, otros reacciones de hipersensibilidad tipo I, más raramente del tipo III. Gran parte con hiperreactividad colinérgica y unos pocos hipersensibilidad de receptores alfa adrenérgicos (38). Siendo mas sensato quizás considerar que la mayoría, padece una mezcla de estos fenómenos (38).

TRATAMIENTO

En esta revisión no consideraré sino los broncodilatadores y estabilizadores de membrana.

1.- INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA. Actúan previniendo la hidrólisis del AMPc (39) y en cierto grado también la del GMPc; así conservando los niveles de aquel, favorecen la relajación muscular lisa y disminuyen la liberación de los mediadores químicos de hipersensibilidad inmediata.

La vida media de la teofilina es de 4 a 5 horas en adultos y un poco menor en niños (40). Los niveles terapéuticos necesarios en suero, pueden llegar a ser hasta de 20 mg./l.(41-43). Debe empezarse con dosis bajas para ir aumentándolas gradualmente (43), hasta que el asma esté bajo control o aparezcan síntomas de toxicidad (44). La dosis debe individualizarse ya que los pacientes tienen diferentes ratas de metabolismo para ella (45). Las dosis de los preparados orales deben darse cada 6 horas y son de 4-6 mg. para niños y de 3-6 mg. para adultos. Para el broncoespasmo agudo se prefiere la vía I.V., usando una

vena periférica, dando una dosis de carga de 5.6-7.5 mg./Kg. (41, 42, 46), disueltos en 20 cc. y pasados en un mínimo de 15 minutos. Para el mantenimiento de los niveles apropiados se debe seguir con un goteo de 1 mg./Kg./hora, reduciéndose esta última a la tercera parte en los casos de Insuficiencia cardiaca o hepática (42). La reversión de la obstrucción se puede obtener a los 15 minutos de administrada la dosis de carga (47).

Si no hay mejoría y no se presentan signos de toxicidad de la droga, puede darse una nueva carga de 3 mg./Kg. pasada en un período de 20 minutos (42). Si el paciente viene recibiendo dosis terapéuticas de teofilina oral, la dosis de carga se baja a la mitad, pero la de mantenimiento sigue igual (42).

Se sabe que su uso crónico disminuye la frecuencia de los ataques asmáticos, al igual que la obstrucción crónica de la vía aérea y la necesidad de otras drogas (48). Experimentalmente (47) la aminofilina aumenta la función ciliar.

Las manifestaciones de toxicidad pueden aparecer con concentraciones sanguíneas de más de 15 mg./l. (41, 42, 47) y están constituidas por: Temblor, taquicardia, anorexia, náuseas, vómito, malestar y dolor abdominal. Con la administración I. V. rápida pueden ocurrir situaciones más serias tales como convulsiones, desorientación, arritmias cardiacas y paro cardiorespiratorio. Los síntomas gastrointestinales mejoran disminuyendo la dosis; para los casos más severos hay necesidad de suspender la droga, tratando las arritmias cardiacas con la medicación apropiada y las convulsiones con diazepam I. V. Con la disminución de la dosis puede introducirse una nueva droga por ejemplo: un simpaticomimético.

Se dice que la aminofilina oral produce marcada irritación gástrica y tiene absorción defectuosa, sin embargo, con 500 mg. orales se obtienen niveles terapéuticos (49). Los supositorios son útiles en algunos casos de broncoespasmo nocturno, pero parece que con ellos no se obtienen óptimas concentraciones plasmáticas (49) y además pueden producir proctitis (50), quizás sea mejor alternativa para algunos casos el empleo de los enemas (45), los cuales obviamente no se usan para tratamiento crónico. No se recomienda el uso de las metilxantinas por vía I. M. ni en aero-

sol. Sin embargo existe un nuevo preparado para uso I. M.

Con los elixires y las soluciones se obtienen concentraciones plasmáticas aceptables en 30 minutos a 2 horas, con las tabletas —sin cubierta— entre 1 y 3 horas (42). En el comercio obtenemos preparados con mezclas de teofilina, efedrina y fenobarbital, u otros medicamentos, pero evidencia reciente sugiere que el más activo de estos compuestos es la teofilina (43, 45). Se ha demostrado que añadirle a la teofilina, efedrina, no aumenta apreciablemente su eficacia y en cambio si hay sinergismo para la toxicidad (45, 51).

La acción de la teofilina es función de su concentración, no de su presentación; podemos obtener niveles terapéuticos escogiendo por ejemplo, las tabletas de aminofilina sin cubierta (43, 49, 52).

Preparados:

1.— Teofilina: a) I.V.: Teofilina etilenodiamina. Aminofilina®. Ampollas de 10 cc. x 240 mg. Dosis en niños: 4 mg./Kg. (cada 6 h.). b) - Oral: Equibrán®. 15cc. o una cápsula: 150 mg. Elixofilina® 15 cc.: 80 mg. Teolixir®. 15 cc.: 80 mg. Una tableta: 125 mg. Aminofilina®. Comprimidos de 100 y 200 mg. Aminofilina de absorción lenta: Phyllocotin®(53), Theo-Dur®. Dosis: 8 mg./Kg cada 12 horas, c) Rectal: Supositorios y Enemas: 250 y 500 mgs. Dosis niños: 7 mg./Kg. (44).

2.- Oxtrefilina: Cholelyl®. Tablet: 100 y 200 mg. Jarabe 5 cc.: 100 mg.

3.- Difilina: Dilor®: Tablet: 200 y 400 mg. Jarabe 15 cc.: 160 mg. Ampollas 1 cc.: 250 mg. I.M. Lufyllin®: Tablet: 100 y 200 mg.

® Marca Registrada.

O Marca Registrada - No existe en Colombia.

2.- AGONISTAS ADRENERGICOS. La estimulación adrenérgica (22,54) tiene dos clases de receptores: Alfa (primariamente excitadores) y Beta (primariamente inhibidores). Estos últimos con dos subdivisiones (55): Beta 1, cardioaceleradores y mediadores de la relajación del músculo liso de las arterias coronarias y Beta 2, mediadores de la relajación del músculo liso de los bronquios y de los vasos sanguíneos de los músculos esqueléticos.

La fenilefrina es un agonista Alfa casi puro (47), produce constricción del músculo liso bronquial (54); facilita la liberación de los mediadores

químicos, posiblemente por disminución del AMPc, ya que desvía el ATP a ADP.

La estimulación Beta adrenérgica (Agonista Beta: Primer mensajero), activaría la Adenilciclasa, la cual cataliza la producción del AMPc (39): segundo mensajero y con ello se obtiene relajación del músculo liso bronquial y disminución de la liberación de los mediadores químicos (23).

Los más antiguos agonistas adrenérgicos usados, por su mayor acción beta, han sido la adrenalina y la efedrina. Posteriormente se sintetizó el isoproterenol, un potente estimulador de todos los receptores Beta (22). Esto añadido a su corto tiempo de acción (47), a que en su metabolismo es metilado aun débil bloqueador beta (56) y que no es electivo usado oralmente (22), hicieron que las investigaciones se continuaran, tratando de producir más potentes agonistas adrenérgicos Beta 2 "puros" (en la actualidad todos los descritos tienen una acción Beta 1 débil), con efectividad por cualquier vía y que poseyeran una acción prolongada. Debe considerarse además el que tenga una mínima actividad vasodilatadora pulmonar, ya que ésta agrava el desequilibrio ventilación-perfusión (VA/Q) existente (13). Este desequilibrio se agrava también por aumento de la ventilación de áreas bien ventiladas, con detrimento de las mal ventiladas (57) y por elevación del gasto cardiaco (58), siendo éstos los factores implicados en la producción de hipoxemia después del uso de algunos agonistas adrenérgicos. La caída de la P02 puede ser de 5 a 10 mm.Hg.(47).Es deseable que estas drogas además de no ejercer efectos cardiovasculares, tampoco tengan efectos sobre el S.N.C.

Como resultado de estas investigaciones se han obtenido sucesivamente: Isoetarine, Metaproterenol, Salbutamol, Berotec, Carbuterol y Terbutaline.

Una de las vías de administración más usadas para estos agentes ha sido la del aerosol, ya que tiene un rápido comienzo de acción (47), empleo de dosis bajas, su absorción del árbol traquebronquial es muy pobre y por lo tanto los efectos sistémicos son muy pocos. Se logra además una mayor concentración del agente en el sitio del músculo liso bronquial. No olvidar sin embargo que a mayor obstrucción la respuesta

es menor. Para este fin se han utilizado desde los nebulizadores sencillos manuales, hasta la RPPI (47).

Todavía se usan los nebulizadores de bolsillo, pensándose en que pueden dar alivio inmediato, cuando el control médico no es posible. Debe sin embargo recordarse, que para formularlos hay necesidad de limitar estrictamente la dosificación, ya que grandes dosis de algunos de ellos pudieran no solo dar cantidades apreciables de bloqueadores beta, los cuales aumentarían la obstrucción (56), sino también desenlaces fatales. Este tipo de medicación debe ser administrada a personas responsables, previa explicación sobre la manera de su uso; la cual pudiera ser (47): partir de expiración máxima, colocar el aerosol, empezar con inspiración lenta, al final hacer una pausa de 5 segundos y luego continuar con la exalación. Si con su uso adecuado no obtiene mejoría, debe avisar al médico.

La vía parenteral ha sido reservada para ataques agudos, cuenta con la ventaja de que puede ejercer su acción en sitios en donde por ejemplo por bloqueo de secreciones, no pueden llegar los aerosoles.

Con los compuestos orales, en general usados para casos leves y uso crónico (Metaproterenol, Salbutamol, Terbutaline), se han descrito temblores musculares, al parecer por acción directa de la droga y relacionados a la dosis (22).

Algunos: Isoproterenol, carbuterol y terbutaline (59), aumentan la velocidad del transporte ciliary así se obtiene una mejor expectoración. Este efecto puede durar hasta tres horas con la adrenalina y el terbutaline subcutáneos o el isoproterenol inhalado (47).

La depresión de la Onta T del ECG es común después de la administración de broncodilatadores simpaticomiméticos (60).

Preparados:

1.— Adrenalina: Usada en general, para ataques agudos severos, a) — Acuosa: Ampollas 1/1000. Vía subcutánea. Su uso puede durar hasta tres horas. Dosis Niños: 0.01 mg./Kg. cada 30 minutos. Niños grandes: 0.1 cc. cada 30 minutos. Adultos: 0.2 a 0.5 cc. cada 15 minutos, b) en aceite: Ampollas uso I. M. Dosis Adultos: 0.2 a 1 cc. cada 8-16 horas, c) en glicerina al 25%: Sus-Phrine®.

Uso subcutáneo. Efecto por 10 horas. Ampollas al 1:200. Dosis Niños: 0.005 cc./Kg., no pasar de 0.15 cc. Adultos: 0.1 a 0.3 cc. cada 4 a 12 horas, d) para nebulización: Adrenalina al 0.1 % y Adrenalina Racémica. Usar 0.25 a 0.5 cc. en 5 cc. de solución salina, en 15 minutos. Cada 3 ó 4 horas (47).

2.- Efedrina: Es un estimulador alfa y beta, pero beta 2 débil. Uso oral. Dosis Niños: 0.5 a 1 mg./Kg., cada 6 horas. Adultos: 25 a 50 mg. 3 veces al día. Su acción dura pocas horas (51). En la mayoría de los preparados viene combinado con otros compuestos (ver Metilxantinas), que por el sinergismo de toxicidad producen insomnio, nerviosismo y trastornos gastrointestinales (43, 51). Puede precipitar retención urinaria aguda. Produce desplazamiento de ca tecolaminas y un estado de respuesta disminuida a los efectos normales de la adrenalina (61). Al tener las mezclas también barbitúricos, se pudiera modificar la acción de los esteroides (9). La mayor eficacia de la teofilina oral (43, 45) y la afluencia de nuevos y mejores simpáticomiméticos, han relegado el uso rutinario de esta droga.

3.- Isoproterenol: La dosis máxima efectiva es de 0.02 mg. o menos (62). El óptimo efecto se obtiene a los 10 minutos, con un retorno a lo inicial después de media a una hora (62). a) Aerosol: Adultos: 0.25 a 0.50 cc. (Solución al 0.5% en 5 cc, de SS. durante 15 minutos, cada 3 a 4 horas (47). Niños: Con RPP1, 5 gotas de la solución al 1/200 en 15 gotas de agua estéril (44). b) Aerosol de Freon: Isuprel®. Cada disparo contiene: 75-125 mg. Usar 2 inhalaciones 3 a 4 veces al día y dos en la noche, de acuerdo con las instrucciones médicas. Medihaler-Iso® cada inhalación: 0.08 mg. c) I.V. Se ha usado para el asma severa del niño, con bomba de infusión. Dosis de comienzo 0.1 ug/Kg./mn. Requiere control médico en UCI (63).

4.- Metaproterenol (Orciprenalina). Dosis oral: 10 a 20 mg, 3 a 4 veces al día. Máxima broncodilatación después de 1 a 2 horas, persistiendo por 4 horas (22). Dosis para inhalación 1.5 mg., duración de la acción 3 horas (64). Metaprel® Tabletas: 20 mg. Aerosol: cada inhalación 0.65 mg. Alupent®. Tabletas: 20 mg. Aerosol por cada disparo: 0.65 mg. Jarabe 5 cc. 10 mg.

5.- Isoetarine: Bronkosol® Bronkometer®. Ven taire®. Oral.: 2 a 4 mg. cuatro veces al día. Aerosol: 0.25 a 0.50 cc. de la solución al 1% con 5 cc. de SS. en 15 minutos (47).

6.- Salbutamol o Albuterol: Dosis oral: 2 a 4 mg. tres veces al día, Acción a los 15 minutos, con máxima respuesta en 1 a 2 horas (22) y duración hasta de 5 horas (65). Dosis aerosol: 100 a 200 ug. Acción inmediata, con duración un poco mayor que con la vía oral (22). I.V. no tiene ventaja sobre la aminofilina (66). Ventilan®. Tabletas: 2 mg. Aerosol disparo: 100 meg. Jarabe 5 cc.: 2 mg.

7.- Fenoterol: Berotec®. Efecto máximo de 2 a 3 horas. Duración 8 horas (67). Dosis: 7.5 a 10 mg.

8.- Carbuterol®. Oral: Significativa broncodilatación a los 30 minutos, conservándose más de 4 horas (68). Dosis: 4 mg., tres a cuatro veces al día. Aerosol adultos: 200 ug, 4 veces al día. Niños 6 a 12 años: 50 a 100 ug.

Por esta vía puede ser tan efectivo como el Isoproterenol a los 120 minutos (69).

9.- Terbutaline: Se recomienda empezar con dosis bajas, para ir las subiendo. Disminuye además la severidad de la broncoconstricción de ejercicio (70). Dosis oral: 2.5 mg., 3 a 4 veces al día. La acción dura 6 horas.

Bricanyl®: Tabletas de 2.5 y 5 mg. Brethine®: Tabletas de 2.5 y 5 mg. Subcutáneo: La acción dura 4 horas, Dosis: 0.25 a 0.5 cc. cada 4 a 12 horas.

Bricanyl®: Ampollas (1/100) 1 cc.: 1 mg. Aerosol Dosis: 1.500 ug. Pico de acción a los 30 minutos (71).

3.- BRONCODILATADORES ANTICOLINERGICOS. La estimulación del parasimpático produce broncoconstricción (72) y en la alergia mediada por IgE, favorece la liberación de los mediadores químicos (23), probablemente por aumento del GMPc.

El uso de estos compuestos para el asma bronquial se inició en Inglaterra, en 1.802. Antagonizan las acciones muscarínicas de la acetilcolina (73). En el hombre la atropina en aerosol es un efectivo broncodilatador (74). Hubo restricción en su empleo, porque apareció adicción y porque la dosificación no pudo ser fácilmente controlada (75),

Para evitar los efectos colaterales con el uso de la atropina, se han sintetizado varios compuestos, obteniéndose en el año 1960 el Sch. 1000 (76), droga de uso en aerosol y de amplio estudio hoy día en el mundo. Es fundamentalmente una amina cuaternaria que no se absorbe realmente por las membranas mucosas a un pH corporal normal, su absorción y excreción por el pulmón es muy lenta, lo cual explicaría en parte sus pocos efectos sistémicos (75). Su acción parece ejercerse en las grandes vías aéreas. Ha demostrado su efectividad para prevenir o revertir el broncoespasmo (77) provocado por irritantes primarios (25) inducido por ejercicio (29), histamina (78), acetilcolina, alergenos (72), aire frío, cigarrillo y tos (75).

Aunque se esperan nuevas investigaciones, estudios primarios (75) han demostrado que con su uso no hay alteraciones sobre frecuencia cardiaca, secreción salivar, propiedades físicas del esputo, diámetro pupilar, acomodación, o presión intraocular.

Se ha considerado su uso (75), en pacientes con problemas para estimulación simpática: cor pulmonale, fibrilación auricular, extrasistolia frecuente o angor pectoris.

La dosis del aerosol puede ser entre 40 y 80 ug., su efecto se obtiene antes de los 15 minutos, con un tiempo de duración de 4 horas (75, 76).

Las dosis de sulfato de atropina inhalado pueden variar de 0.05 a 0.1 mg./Kg. (29, 79). No hay sinergismo asociándolo al isoproterenol (79). Se han descrito con su empleo sequedad de la boca, enrojecimiento, sabor amargo y sensación de rasquiña traqueal.

Preparados:

1.— Atrovent® : 15 cc.: 300 inhalaciones. Cada una: 0.02 mg.

4.- PROSTAGLANDINAS (PGs). Descubiertas en 1.934, son sintetizadas de ácidos grasos esenciales, comprobándose esta reacción biosintética en muchos órganos (80).

Estructural y funcionalmente existen 5 subgrupos de PGs (80) a saber A-B-E-F y 19 hidroxy. El líquido seminal humano contiene la más alta concentración y el mayor número de PGs diferentes; es también reconocido que el pulmón constituye un órgano primordial de síntesis y degradación (80-82). En un paso a través de él la deactivación, posiblemente por acción de la Dehidrogenasa 15 hidroxi PG, es de 82% para PGE y 58% para PGF2a respectivamente (83). La destrucción más rápida de las PGEs puede ser una explicación para la predominancia de las Fs en el tejido pulmonar (82). Su vida media en la circulación es muy corta (82).

Su síntesis y liberación en animales, puede ser inhibida por algunas drogas analgésicas y antiinflamatorias (81). La acción de los esteroides sobre su rata de producción es mínima. Debe tenerse en mente el que los efectos de ellas varían considerablemente de acuerdo con el tipo de PG y el órgano estudiado (80, 82). Han sido relacionadas con la fisiopatología pulmonar las E2 y F2a, reconociéndosele a PGF2a un efecto de contracción del músculo liso bronquial (83) y vascular y a PGE su dilatación (84,85), efecto este último no mediado por receptores alfa ni beta adrenérgicos (82, 85).

Su efecto broncoconstrictor no parece mediado por el vago (80, 81, 84, 86). Tal parece que su acción se ejerce sobre la "célula blanco", específicamente para nuestro caso, sobre la fibra muscular lisa, a través de la adenilciclase (81, 82) y el calcio (86). Sus efectos sobre el tono de la

vía aérea son más potentes cuando se administran por aerosol (82).

Estudios experimentales en animales (82, 87-89) han demostrado liberación de PGF2a con estímulos mecánicos, químicos y por anafilaxis. Como también (90), evidencia de que las PGs aumentan el AMPc, por estimulación de la adenilciclase y así una disminución en la liberación de los mediadores químicos de hipersensibilidad inmediata (34). Sin embargo algunos investigadores (91), creen que la acción de los mediadores primarios sobre el músculo liso, es el factor que favorece la liberación de las PGs.

Los efectos broncoconstrictores y broncodilatadores de las PGs (85, 87) en aerosol, son apreciables en personas normales y en asmáticos, pero son mucho más sensibles estos últimos. El aumento de la resistencia de la vía aérea se obtiene minutos después de la inhalación, regresando en los normales en 15 minutos y en los asmáticos prolongándose hasta una hora (87). Las PGs son potenciadoras de las alteraciones vasculares y efectos broncoconstrictores, producidos por la histamina, bradikina y SRL—A (34). A pequeñas dosis PG1 y PGF2a pueden disminuir los niveles del AMPc y así favorecer la liberación de los mediadores químicos, inducida por antígenos (34).

Las modificaciones que algunas drogas, por ejemplo la aspirina, pudieran ejercer sobre las PGs, explicarían las crisis de broncoespasmo desencadenadas con la ingestión de ellas (81). Debe recordarse además el papel que ellas pudieran tener respecto de la perfusión, ventilación con presión positiva y el tromboembolismo pulmonar (81, 89).

Puede especularse (80, 81, 84, 87) que ambas PGs (PGE y PGF), se encuentran normalmente en el pulmón y bronquios humanos, que cada una tiende a modificar o reducir el efecto, de la otra, así de que un imbalance en la producción (hiperreactividad a PGF2a), o en el metabolismo de estos compuestos (baja de actividad de enzimas), pudiera ser de importancia en la patogenia de algunos casos de asma bronquial.

La aplicación de estos compuestos como broncodilatadores, sería ideal dada su acción sobre la adenilciclase sin involucrar los receptores

Beta (85), en pacientes con status asmaticus refractarios a los simpaticomiméticos. La dosis de PGE₂ usada en aerosol ha sido de 55 ug. (84), sin cambios en la presión arterial, frecuencia del pulso ni en el ECG, y con duración de 1 hora. Cinco minutos después de inhalar de 40-60 ug. de PGF_{2a} ocurre aumento de la resistencia de la vía aérea (84). Se estudian compuestos capaces de producir bloqueo selectivo de PGF_{2a}.

5.- BLOQUEADORES ALFA ADRENERGICOS. La estimulación de los receptores alfa adrenérgicos puede producir contracción del músculo liso bronquial (92).

La hiperreactividad de estos receptores pudiera constituir un mecanismo importante en la patogenia de unos muy pocos casos de asma bronquial (38). Se han obtenido algunos resultados en casos seleccionados con el empleo de Fentolamina, Fenoxibenzamina, Timoamina para prevenir el broncoespasmo de ejercicio (38, 93) y el inducido por histamina (92, 94). Aunque sin efectos colaterales importantes con el uso prolongado y con un posible efecto estimulante beta adrenérgico, su empleo no puede todavía generalizarse (38).

6.- CORTICOSTEROIDES. En 1.966, Jacoby (95) publicó una de las más numerosas y primeras series de niños tratados durante 10 años con esferoides para el asma bronquial.

El empleo de ellos fue, inicialmente para los casos muy severos hospitalizados en peligro de muerte. Posteriormente se utilizó en todo paciente con ataque asmático, usando dosis bajas de mantenimiento en los períodos intercríticos.

El problema más serio con su uso en niños es el retardo en el crecimiento (95-98), siendo el grado de éste relacionado a la dosis y duración del tratamiento y en algunos casos de carácter permanente (97).

La administración de esteroides a niños por largos períodos de tiempo, es indeseable; sólo en unos pocos con severa asma intratable, en los cuales la terapia convencional ha fallado, está justificada (95, 97, 98). Niños severamente asmáticos sólo llegan a ser del 2 al 3% (99).

Uno de los primeros intentos para evitar tan importante complicación fue el empleo de

corticotrofina (97), con la cual la rata de crecimiento aumentó, pero con la insalvable desventaja de la inyección I.M.diaria (98) y la de supresión adrenal (100). Más tarde se estudió la dosis en días alternos (101, 102) y la terapia intermitente (103), demostrándose con esta última daño en la capacidad funcional del eje hipotálamo-pituitaria-adrenales, sin evidencia de compromiso en la liberación de la hormona del crecimiento.

Para tratar de evitar los efectos supresivos adrenales se vienen usando la prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona y la prednisolona, por su corto tiempo de acción (104). Administrados oralmente y en días alternos en la mañana producen menos efectos indeseables, ya que suprimen la corteza adrenal por menos de 24 horas y así la producción endógena es estimulada durante los días intermedios (104). Deben ajustarse las dosis individualmente, con reducción gradual (44). Sin embargo se sugiere, que con este tipo de medicación el control de los síntomas en el día intermedio no es muy bueno en el paciente ambulatorio y generalmente se le permite una dosis adicional en este día (105).

Otros de los efectos indeseables de los esteroides hacen relación a: apariencia Cushingoide, colapso quirúrgico (106), muerte (107), osteoporosis y fracturas, psicosis, acné, hipertensión arterial, inmunosupresión, favorecimiento de hemorragias digestivas, hipertrigliceridemia (108), hiperglicemia, retención de agua, etc.

Los efectos antiinflamatorios de los corticoides, comprobados en humanos (109) son referidos a vasoconstricción tónica y disminución de los niveles de monocitos. Su acción en la injuria inmunológica tipo I (109) es vasoconstricción tónica, eosinopenia, aumento del AMPc (110); facilitan la estimulación de la adenilciclase por las catecolaminas (111); disminuyen la actividad de ATPasa (112); inhiben la formación endógena de histamina (113). Experimentalmente reducen los niveles de GMPc del pulmón animal.

Un gran adelanto tratando de evitar las complicaciones del uso de los esteroides sistémicos, fué el empleo de ellos en aerosol. El trabajo de Lal y cols. (114) demostró cómo podían reemplazar a los esteroides orales, en pacientes que los requerían. En un estudio a largo plazo, fué posible en 18 niños que requerían esteroides (115),

mantenerlos con el aerosol, aunque algunos necesitaron el uso sistémico en forma suplementaria. También se comprobó que por esa vía los esteroides no aceleraban ni retardaban el crecimiento, como tampoco causaban supresión adrenal (114, 116). Se ha descrito como complicación de su uso por esta vía las infecciones por monilias, las cuales han respondido al disminuir la dosis y al uso de agentes específicos. No están indicados por esta vía (105) en el status asmaticus, ni en el niño con infrecuentes pero severos ataques, tampoco para asmáticos leves, controlados con broncodilatadores. No inhiben el asma aguda inducida por alergenicos, ni la inducida por ejercicio. Su uso se ha limitado para niños que no pueden ser controlados con cromolyn o broncodilatadores sin recurrir a esteroides y niños con esteroides que no pueden ser controlados con cromolyn o broncodilatadores (105). Las dosis necesarias pueden buscarse empezando con 600 ug. y disminuyéndola o aumentándola de acuerdo con la respuesta. Pueden necesitarse durante la terapia cursos cortos de esteroides sistémicos.

Cuando los esteroides sistémicos se usan en pacientes agudamente enfermos, la mejoría se demora mínimo 6 horas (44); en cambio en otras circunstancias el intervalo es menor (117).

Preparados:

- 1.— Prednisona: Tabletas: 5 mg. Meticorten®: Tabletas 5 mg.
- 2.- Prednisolona: Tabletas: 5 mg. Scherisolona®:tabletas: 5 mg. Meticortelone®tabletas: 5 mg. Amp. I.V.: 50 mg. I.M.: 1 cc. : 25 mg.
- 3.- Metilprednisolona: Dosis niños: 20-40 mg. c/6 h. Medrol® Tabletas: 4 mg. Depomedrol® Amp. 1 cc.: 40 mg.
- 4.- Hemisuccinato de Hidrocortisona: Dosis niños: 100 mg. c/6 h. Solucortef®: Ampollas 2 cc.: 100 mg. 4 cc.: 500 mg. Para status asmaticus las dosis han variado entre 100 y 100 mg. o más.
- 5.- Dipropionato de Beclometasona: Aerosol Beclovent® : cada inhalación: 50 mcg. Vanceril®: cada inhalación: 50 mcg.
- 6.- Acetonide de triamcinolona: Aerosol (118).

7.- CROMOGLICATO DISODICO. Sintetizado en 1.965, demostró luego su efectividad antiasmática, bloqueando la liberación de histamina y de SRL—A en pulmones pasivamente sensibiliza-

dos. No antagoniza los efectos de la histamina, SRL—A, seretonia, acetilcolina ni de las kininas (110). No relaja la musculatura lisa, no modifica la adenilciclasa ni los niveles del AMPc (119). No modifica la combinación antígeno-anticuerpo (120).

Inhíbe la degranulación de las células cebadas sensibilizadas, aparentemente por estabilización de la membrana, solamente antes de que la unión antígeno-anticuerpo se haga y no después de que la reacción ha empezado (121); con la estabilización de la membrana altera el transporte del calcio (94).

Puede inhibir la broncoconstricción inducida por alergenicos (122) y el asma de ejercicio (104, 123, 124). Reduce la injuria inmunológica tipo III (122).

Disminuye los requerimientos de esteroides (120, 121,125) o los reemplaza. Produce mejoría clínica importante (125). Inhíbe la hipersensibilidad a la histamina del músculo liso bronquial en asmáticos (94).

No está indicado en los ataques de asma ni en el status asmaticus. Para bloqueo máximo debe administrarse inmediatamente ó 20 minutos antes de la exposición al antígeno (126). El efecto dura usualmente 6 horas.

La droga no cruza la placenta, tampoco la barrera hematoencefálica, no es teratogénica, ha sido empleada sin complicaciones en mujeres embarazadas (119).

Su uso puede limitarse a las siguientes condiciones: exposición inevitable a alergenicos conocidos, broncoespasmo inducido por ejercicio o a pacientes que requieren terapia diaria, continúa con broncodilatadores y esteroides (119). Para estos últimos casos la administración de la droga puede ser en forma continúa.

Se han descrito con su uso: irritación de garganta y tráquea, tos, ocasional broncoespasmo, erupción cutánea, infiltrado pulmonar con eosinofilia (127) y posiblemente granulomatosis alérgica pulmonar (128). Para evaluar su eficacia hay necesidad de emplearlo por lo menos durante 4 a 6 semanas (44).

Preparados:

Polvo seco para inhalación. La cápsula es perforada por el "spinhaler". Dosis entre 20 y 80 mg./día. Intal®. cápsulas de 20 mg. Aarane®. Cápsulas de 20 mg. Lomudal®.

~~5~~ F5897A-9BHC

A la redacción de Acta Médica Colombiana por la corrección del texto y al Dr. Pablo Latorre miembro del Consejo Consultivo por sus conceptos respecto al contenido del presente trabajo.

~~6-6@C~~ F5: -5

- 1.- American Thoracic Society: Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. A statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* 85: 762-768, 1962.
- 2.- Asthma: New Ideas About an Old Disease. UCLA Conference. Beall, G.N Moderator. *Ann. Intern. Med.* 78: 405-419, 1973.
- 3.- Horn, M. E. C. and Gregg, I.: Role of viral infection and host factors in acute episodes of asthma and chronic bronchitis. *Chest* 63: 448, 1973.
- 4.- Rackeman, F. M. and Edwards, M. C.: Asthma in children; a follow-up study of 688 patients after an interval of twenty years. *New Engl. J. Med.* 246: 815-823, 858-863, 1952.
- 5.- Primus, R., Braman, S. S. and Irwin, R. S.: Latent pulmonary function abnormalities in former asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* (abstracts) 113: 250, 1976.
- 6.- Messer, J. W., Peters, G. A. and Bennet, W. A.: Causes of death and pathologic findings in 304 Cases of Asthma. *Dis. Chest* 38: 616, 1969.
- 7.- Dunnill, M. S.: The Pathology of Asthma with Special Reference to Changes in the Bronchial Mucosa. *J. Clin. Path.* 13: 27-33, 1960.
- 8.- Editorial: Increasing deaths from asthma. *Br. Med. J.* 1: 329, 1968.
- 9.- Brooks, S. M., Werk E. E. et al.: Adverse effects of phenobarbital on corticosteroid metabolism in patients with bronchial asthma. *New Engl. J. Med.* 286: 1125, 1972
- 10.- Gregg, I. and Batten, J.: Sudden Death in a Young Asthmatic. *Brit. Med. J.* 2: 29, 1969.
- 11.- Inman, W. H. and Adelstein, A. M.: Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols. *Lancet* 2: 279, 1969.
- 12.- Lockett, M. F.: Dangerous effects of isoprenaline in myocardial failure. *Lancet* 2: 104-106, 1965.
- 13.- Palmer, K. N. V. and Diament, M. L.: Effect of aerosol isoprenaline on blood-gas tensions in severe bronchial asthma. *Lancet* 2: 1232-1233, 1967.
- 14.- Feldman R.: Recognition and treatment of potentially fatal asthma. *Ann. Intern. Med.* 57: 29, 1962.
- 15.- Straub, P. W., Buhlman, A.A. and Rossier, P. H.: Hypovolaemia in status asthmaticus. *Lancet* 2: 923, 1960.
- 16.- Thurlbeck, W. M.: Chronic airflow obstruction in lung disease. Major problems in Pathology, Vol. 5 Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto. 1976, pg. 77.
- 17.- Fraser, P. M., Speizer, F. E. et al: The circumstances preceding death from asthma in young people in 1968 to 1969. *Br. J. Dis. Chest* 65: 71, 1971.
- 18.- Robertson, C. K. and Sinclair, K.: Fatal bronchial asthma. A review of 18 cases. *Br. Med. J.* 1: 187, 1954.
- 19.- Karetzky, M. S.: Asthma mortality: an analysis of one year's experience, review of the literature and assesment of current modes of therapy. *Medicine* 54: 471-484, 1975.
- 20.- Earle, B. V.: Fatal bronchial asthma. *Thorax* 8: 195, 1953.
- 21.- Nelson, H. S.: The Beta Adrenergic Theory of Bronchial Asthma. *Ped. Clin. N. Am.* 22: 53-61, 1975.
- 22.- Reed, Ch.: Patogenia del asma. *Clin. Med. N. Amer.* 58: 55-63, 1974.
- 23.- Avner, S. E.: Beta Adrenergic Bronchodilators. *Ped. Clin. N. Am.* 22: 129-139. 1975.
- 24.- Empey, D. W., Laitinen, L. A. et al.: Mechanisms of Bronchial Hiperreactivity in Normal Subjects after Upper Respiratory Tract Infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113: 131-139, 1976.
- 25.- Simonsson, B. G., Jacobs, F. M. and Nadel, J. A.: Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airway disease. *J. Clin. Invest.* 46: 1812, 1967.
- 26.- Townley, R. G., Ryo, U. Y. and Kang, B.: Bronchial sensivity. to methacoline in asthmatic subjects free of symptoms for one to twenty-one years. *J. Allergy (abst.)* 47: 91-92, 1971.
- 27.- Tiffeneau, R.: Recherches quantitatives sur les médiateurs bronchoconstrictifs produits par inhalation continue d'allergènes. *Pathol. Biol.* 7: 2293, 1959.
- 28.- Benson, M. K.: Bronchial Hiperreactivity. *Brit. J. Dis. Chest* 69: 227-239, 1975.
- 29.- Tinkelman, D. G., Cavanaugh M. J. and Cooper, D. M.: Inhibition of exercise-induced Bronchospasm by Atropine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 114: 87-94, 1976.
- 30.- Spector, S., Luparello, R. J. et al: Response of Asthmatics to Methacoline and Suggestion. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113: 43-50, 1976.
- 31.- Smith, M. M., Colebath, H. J. H. and Clarke, P. S.: Increase and decrease in pulmonary resistance with hypnotic suggestion in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 102: 236-242, 1970.
- 32.- Becker, E. L.: Patterns of Immediate-Type Allergic Reactions. *Arch. Path.* 93: 145-154, 1972.

- 33.- Movat, H. Z.: Chemical Mediators of Vascular Phenomena of Acute Inflammatory Reaction and of Immediate Hypersensitivity. *Med. Clin. N. Amer.* 56: 541-556, 1972.
- 34.- Austen, K. F. and Orange, R. P.: Bronchial Asthma: The possible role of the Chemical Mediators of Immediate Hypersensitivity in the Pathogenesis of Subacute Chronic Disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 112: 423-436, 1975.
- 35.- Warren, S. L.: A new look at type I immediate hypersensitivity immune reactions. *Ann. Allergy* 36: 337, 1976.
- 36.- Mathison, D. A. and Stevenson, D. D.: Bronchopulmonary Diseases. Immunologic Perspectives. *Postgrad. Med.* 54: 105-111, 1973.
- 37.- Szentivanyi, A.: The beta adrenergic theory of atopic abnormality in Bronchial Asthma. *J. Allergy* 42: 203-232, 1968.
- 38.- Gross, G. N., Souhrada, J. F. and Farr, R. S.: The long-term treatment of an asthmatic patient using Phentolamine. *Chest* 66: 397-401, 1974.
- 39.- Sutherland, E. W., Robison, G. A. and Butcher, R. W.: Some Aspects of the Biological Role of Adenosine 3', 5'-monophosphate. *Circulation XXXVII*: 279-306, 1968.
- 40.- Weinberger, M. and Riegelman, S.: Rational Use of Theophylline for Bronchodilatation. *New Engl. J. Med.* 291: 151-153, 1974.
- 41.- Mitenko, P. A. and Ogilve, R. L.: Rational Intravenous dosis of Theophylline. *New Engl. J. Med.* 289: 600-603, 1973.
- 42.- Piafsky, K. M. and Ogilve, R. L.: Dosage of Theophylline in Bronchial Asthma. *New Engl. J. Med.* 292: 1218-1222, 1975.
- 43.- Weinberger, M. M. and Bronsky, E. A.: Evaluation of Oral Bronchodilator therapy in Asthmatic Children. *J. Pediat.* 84: 421-429, 1974.
- 44.- Chai, H. and Newcomb, R. W.: Pharmacologic Management of Childhood Asthma. *Am. J. Dis. Child.* 125: 757-765, 1973.
- 45.- Yuninger, J. W., Shigeta, M., Smith, I. et al: Serum Theophylline levels and control of asthma following rectal theophylline. *Ann. Allergy* 24: 469-483, 1966.
- 46.- Floyd, R., Boylen, T. et al: Use of Theophylline in Acutely Asthmatic Adults by continuous intravenous infusion. *Am. Rev. Respir. Dis. (abstracts)* 113: 122, 1976.
- 47.- Sackner, M. A.: Bronchodilator Agents. *Clin. N. Resp. Dis.* 15: 3-14, 1976.
- 48.- Salem, H. and Jackson, R. H.: Oral Theophylline Preparations, a review of their clinical efficacy in the treatment of bronchial asthma. *Ann. Allergy* 32: 189-199, 1974.
- 49.- Lillehei, J. P.: Aminophylline. Oral vs Rectal Administration. *J.A.M.A.* 205: 530-533, 1968.
- 50.- Isaksson, B. and Lindholm, B. Blood Plasma level of different theophylline derivatives following parenteral, oral, and rectal administration. *Acta Med. Scand.* 171: 33-38, 1962.
- 51.- Weinberger, M. M.: Use of Ephedrine in Bronchodilator Therapy. *Ped. Clin. N. Amer.* 22: 121-127, 1975.
- 52.- Schuger, J., Mc Ginn, J. T. and Hennessy, D. J.: Comparative Theophylline blood levels following the oral administration of three different theophylline preparations. *Am. J. Med. Sci.* 233:296-302, 1957.
- 53.- Harris, P. G. A.: Continuous Release Aminophylline tablet (Phyllocontin) in patients with airways obstruction. *J. Int. Med. Res.* 3: 38, 1975.
- 54.- Nelson, H. S.: The Beta Adrenergic Theory of Bronchial Asthma. *Ped. Clin. N. Amer.* 22: 53-61, 1975.
- 55.- Lands, A. M., Arnold, A., Mc Auliff, J. P. et al: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature (London)* 214: 587-598, 1967.
- 56.- Paterson, J. W., Conolly, M. E., Davis, D. S. et al: Isoprenaline resistance and the use of pressurized aerosols in asthma. *Lancet* 2: 426-429, 1968.
- 57.- Knudson, R. J. and Constantine, H. P.: An effect of isoproterenol on ventilation perfusion in asthmatic versus normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 22: 402, 1967.
- 58.- Sackner, M. A., Dougherty, R., Watson, H. and Wanner, A.: Hemodynamic effects of epinephrine and terbutaline in normal man. *Chest* 68: 616, 1975.
- 59.- Santa Cruz, R. Landa, J. Hirsch, J. and Sackner, M. A.: Tracheal mucous velocity in normal man and patients with obstructive lung disease; effects of terbutaline. *Am. Rev. Respir. Dis.* 109: 458, 1974.
- 60.- Freedman, B. J.: Trial of New Bronchodilator, Terbutaline in Asthma. *Br. Med. J.* 1: 633-636, 1971.
- 61.- Nelson, H. S.: The effect of ephedrine on the response to epinephrine in normal men. *J. Allergy Clin. Immunol.* 51: 191-198, 1973.
- 62.- Williams, M. H. and Kane, C.: Dose Response of Patients with Asthma to inhaled Isoproterenol. *Am. Rev. Respir. Dis.* 11: 321-324, 1975.
- 63.- Cotton, E. K. and Parry, W.: Treatment of Status Asthmaticus and Respiratory Failure. *Ped. Clin. N. Am.* 22: 163-171, 1975.
- 64.- Freedman, B. J. and Hill, G. B.: Comparative Study of duration of action and cardiovascular effects of bronchodilator aerosols. *Thorax* 26: 46, 1971.
- 65.- Legge, J. S., Gaddie, J. and Palmer, K. N. V.: Comparison of two oral Selective B2 adrenergic stimulant Drugs in Bronchial Asthma. *Br. Med. J.* 1: 637-639, 1971.
- 66.- Spiro, S. G., Johnson, A. J., Batemans, S. et al: Intravenous infusion of Salbutamol and Aminophylline in acute asthma. *Am. Rev. Respir. Dis. (abstracts)* 113: 129, 1976.
- 67.- Steen, S.N., Smith, R., Kuo, J. et al: Evaluation of fenoterol in patients with chronic obstructive airways disease. *Am. Rev. Respir. Dis. (abstracts)* 113: 111, 1976.
- 68.- Funahashi, A. and Hamilton, L. H.: A Study of a new bronchodilator: Carbuterol. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113: 398-400, 1976.

- 69.- Drachler, D. H., Bower, J. S., Miller, D. A. et al: Long-term controlled trial of a new aerosol Bronchodilator, S K F 40383, Carbuterol and Comparison with isoproterenol. *Am. Rev. Respir. Dis. (abstracts)* 113: 170, 1976.
- 70.- Morse, J. L. C., Jones, N. L. and Anderson, G. D.: The effect of Terbutaline in exercise-induced Asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113: 89-92, 1976.
- 71.- Bachus, B. F., Sherter, C. B. and Snider, G. L.: Bronchodilator effect of terbutaline aerosol in reversible airways disease. *Am. Rev. Respir. Dis. (abstracts)* 113: 161, 1976.
- 72.- Yu, D., Galant, S. and Gold, W. M.: Inhibition of antigen-induced bronchoconstriction by atropine in asthmatic patients. *J. Appl. Physiol.* 32: 823-828, 1972.
- 73.- Goodman, I and Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York. Macmillan. 1970, p. 530.
- 74.- Cropp, G. J. A.: The role of the Parasympathetic Nervous System in the maintenance of chronic airway obstruction in asthmatic children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 112: 599, 1975.
- 75.- Vlagopoulos, T., Townley, R. G., Chazanshahi, S. et al: Comparison of the Bronchodilating effects of SCH 1000 with Isoproterenol in patients with Bronchial Asthma. *Ann. Allergy* 36: 223-230, 1976.
- 76.- Storms, W. W., Dopico, G. A. and Reed, Ch. E.: Aerosol SCH 100. An Anticholinergic Bronchodilator. *Am. Rev. Respir. Dis.* 111: 419-422, 1975.
- 77.- Poppius, H. and Salorinne, Y.: Comparative trial of a new anticholinergic bronchodilator, Sch. 1000 and Salbutamol, in chronic bronchitis. *Br. Med. J.* 4: 134, 1973.
- 78.- Itkin, I. H. and Anand, S. C.: The role of Atropine as a mediator blocker of induced bronchial obstruction. *J. Allergy* 45: 178, 1970.
- 79.- Cavanaugh, M. J., Tinkelman, D. G. and Cooper, D. M.: Inhaled Atropine Sulfate: Dose-Response Characteristics. *Am. Rev. Respir. Dis. (abstracts)* 113: 36, 1976.
- 80.- Higgins, Ch. B. and Braunwald, E.: The Prostaglandins. Biochemical, Physiologic and Clinical considerations. *Am. J. Med.* 53: 92-112, 1972.
- 81.- Shaw, J. O. and Moser, K. M.: The Current Status of Prostaglandins and the Lungs. *Critical Review. Chest* 68: 75-80, 1975.
- 82.- Fanburg, B. L.: Prostaglandins and the Lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 108: 482-489, 1973.
- 83.- Wyllie, J. H., Piper P. J. and Vane, J. R.: Fate of Prostaglandins in the lung. *Brit. J. Surg. (abstract)* 56: 43, 1969.
- 84.- Smith, A. and Cuthbert, M. F.: Antagonistic action of aerosoles of PGF_{2a} and E₂ on bronchial muscle tone in man. *Brit. Med. J.* 3: 212-213, 1972.
- 85.- Cuthbert, M. F.: Effect on airway Resistance of Prostaglandin E₁ given by aerosol to Healthy and Asthmatic Volunteers. *Brit. Med. J.* 4: 723-726, 1969.
- 86 - Strong, C. G. and Bohr, D. F.: Effects of Prostaglandins E₁, E₂, A₁ and F_{1a} on isolated vascular smooth muscle. *Amer. J. Physiol.* 213: 625, 1967.
- 87.- Mathé, A. A., Hedqvist, P., Holmgren, A and Svanborg, N.: Bronchial Hyperreactivity to Prostaglandins F_{2a} and Histamine in Patients with Asthma. *Brit. Med. J.* 1: 193-196, 1973.
- 88.- Edmonds, J. F., Berry, B. and Wyllie, J. H.: Release of Prostaglandins caused by distension of the Lungs. *Brit. J. Surg.* 56: 622, 1969.
- 89.- Lindsey, H. E. and Wyllie, J. H.: Release of Prostaglandins from embolized Lungs. *Brit. J. Surg.* 57: 738-741, 1970.
- 90.- Parker, C. W., Baumann M. L. and Huber, M. G.: Alterations in cyclic AMP metabolism in human bronchial asthma. *J. Clin. Invest.* 52: 1336-1341, 1973.
- 91.- Piper, P. and Vane, J. R.: The release of Prostaglandins from lung and others tissues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 180: 363-383, 1971.
- 92.- Bianco, S., Griffin, J. P., Kamburoff, P. L. et al: The effect of thymoxamine on histamine induced bronchoconstriction in man. *Br. J. Dis. Chest* 66: 27-32, 1972.
- 93.- Gaddie, J., Legge, J. S., Petric, G. et al: The effect of an adrenergic receptor blocking drug on histamine sensitivity in bronchial asthma. *Br. J. Dis. Chest* 66: 141-146, 1972.
- 94.- Kerr, J. W., Govindaraj, M. and Patel, K. R.: Effect of Alpha-Receptor Blocking Drugs and Disodium Cromoglycate on Histamine Hypersensitivity in Bronchial Asthma. *Brit. Med. J.* 2: 139-141, 1970.
- 95.- Jacoby, N. M.: Steroid treatment of Asthmatic Children. *Lancet* 2: 1354-1356, 1966.
- 96.- Blodgett, F. M., Burgim, L., Iezzoni, D., Gribetz, D. and Talbot, N. D.: Effects of prolonged cortisone therapy on statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *New Eng. J. Med.* 254: 636-641, 1956.
- 97.- Friedman, M. and Strang, L. B.: Effect of long-term corticosteroids and corticotrophin on the growth of children. *Lancet* 2: 568-572, 1966.
- 98.- Leader article: Corticosteroid therapy and growth. *Brit. Med. J.* 1: 393-394, 1969.
- 99.- McNichol, K. N. and Williams, H. E.: Spectrum of Asthma in children - Clinical and physiological components. *Brit. Med. J.* 4: 7, 1973.
- 100.- Livanau, T., Ferriman, D. and James, V. H. T.: Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* 2: 856-859, 1967.
- 101.- Soyka, L. F. and Saxena, K. M.: Alternate-day steroid therapy for nephrotic children. *J.A.M.A.* 192: 225-230, 1965.
- 102.- Morris, H. G. and Jorgensen, J. R.: Recovery of endogenous pituitary and renal function in corticosteroid-treated children. *J. Pediat.* 79: 480, 1971.

- 103.- Martin, M. M., Gaboardi F., Podolsky, S. et al: Intermittent Steroid therapy. Its effect on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal function and the response of Plasma Growth Hormone and Insulin to stimulation. *New Engl. J. Med.* 279: 273-278, 1968.
- 104.- Middleton, E.: The Biochemical Basis for the Modulation of Allergic Reactions by Drugs. *Ped. Clin. N. Am.* 22: 111-119, 1975:
- 105.- Godfrey, S.: The place of a New Aerosol Steroid Beclomethasone Dipropionate, in the management of childhood Asthma. *Ped. Clin. N. Am.* 22: 147-155, 1975.
- 106.- Fraser, C. G., Preuss, F. S. and Bigford, W. D.: Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *J.A.M.A.* 149: 1542, 1952.
- 107.- Bayliss, R. I. S.: Surgical collapse during and after corticosteroid therapy. *Brit. Med. J.* 2: 935, 1958,
- 108.- El Shaboury, A. H. and Hayes, T. M.: Hyperlipidaemia in asthmatic patients receiving long-term steroid therapy. *Brit. Med. J.* 2: 85-86, 1973.
- 109.- Claman, H. N.: How corticosteroids work. *J. Allergy Clin. Immunol.* 55: 145-151, 1975.
- 110.- Parker, C. W., Huber, M. G. and Baumann, M. L.: Alterations in Cyclic AMP Metabolism in Human Bronchial Asthma. III. Leukocyte and Lymphocyte Responses to Steroids. *J. Clin. Invest.* 52: 1342-1348, 1973.
- 111.- Parker, C. W. and Smith, J. W.: Alterations in cyclic adenosine monophosphate metabolism in human bronchial asthma. I. Leukocyte responsiveness to adrenergic agents. *J. Clin. Invest.* 52: 48, 1973.
- 112.- Coffey, R. G., Hadden, J. W. and Middleton, E: Increased adenosine triphosphatase activity in leukocytes of asthmatic children. *J. Clin Invest.* 54: 138, 1974.
- 113.- Aviado, T. M. and Carrillo, L. R.: Antiasthmatic action of corticosteroids: A review of the literature on their mechanism of action. *J. Clin. Pharmacol.* 10: 1, 1970.
- 114.- Lal, S., Harris, D. M., Bhala, K. J. et al: Comparison of beclomethasone dipropionate aerosol and prednisolone in reversible airways obstruction. *Brit. Med. J.* 3: 314, 1972.
- 115.- Godfreys, S. and Konig, P.: Treatment of childhood asthma for 13 months and longer with the aerosol steroid beclomethasone dipropionate. *Arch. Dis. Child.* 49: 591, 1974.
- 116.- Clark, T. J. H.: Effect of Beclomethasone Dipropionate by aerosol in patients with asthma. *Lancet* 1: 1361-1364, 1972.
- 117.- Mcfadden, E. R., de Groot, W. J. et al: A controlled study of the effects of single doses of Hydrocortisone on the resolution of acute attacks of Asthma. *Am. J. Med.* 60: 52-59, 1976.
- 118.- Kriz, R. J., Chmelik, F., doPico, G. and Reed, Ch. E.: A Short-Term Double-Blind Trial of aerosol Triamcinolone Acetonide in Steroid-Dependent Patients with severe Asthma. *Chest* 69: 455-460, 1976.
- 119.- Falliers, G: Cromolyn Sodium (D. C.) Prophylaxis. *Ped. Clin. N. Am.* 22: 141, 1975.
- 120.- Mc Lean, W. U, Lozano, J., Hannaway, P. et al: Cromolyn treatment of asthmatic children. *Am. J. Dis. Child.* 125: 332, 1973.
- 121.- Today's Drugs. Disodium Cromoglycate in Allergic Respiratory Disease. *Brit. Med. J.*: 2: 159-161, 1972.
- 122.- Pepys, J., Chan, M., Hargreave, F. E. and McCarthy D. S.: Inhibitory effects of disodium cromoglycate on allergen - inhalation test. *Lancet* 2: 134, 1968.
- 123.- Clark, P. S.: Effect of disodium cromoglycate on exacerbations of asthma produced by hyperventilation. *Brit. Med. J.* 1: 317, 1971.
- 124.- Silverman, M., Connolly, N. M., Lynn, L. B. and Godfrey, S.: Long-term trial of Disodium Cromoglycate and Isoprenaline in children with asthma. *Brit. Med. J.*: 3: 378-381, 1972.
- 125.- Irani, F. A., Jones, N. L., Gent, M. and Newhouse M. T.: Evaluation of Disodium Cromoglycate in intrinsic and extrinsic Asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 106: 179, 1972.
- 126.- Silverman, M. and Andrec, T.: Time course of effect of disodium cromoglycate on exercise-induced asthma. *Arch. Dis. Child.* 47: 419-422, 1972.
- 127.- Loebel, H., Mactey, I and Eldror, M. Y: Pulmonary infiltrates with eosinophilia in an asthmatic patient treated with disodium cromoglycate. *Lancet* 2: 1032, 1972.
- 128.- Burgher, L. W., Kass, I. and Schenken J. R. Pulmonary Allergic Granulomatosis: A possible drug reaction in a patient receiving Cromolyn Sodium. *Chest* 66: 84-86, 1974.