

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

OCTAVIO RIVERO-SERRANO^{1, 2} y HÉCTOR M. PONCE DE LEÓN²

EL TÉRMINO de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ha sido empleado en los últimos años,¹ con el objeto de tratar de englobar dentro de él, a una serie de enfermedades que tienen en común el ocasionar obstrucción ventilatoria bronquiolar en forma difusa y bilateral. Quienes han preconizado el uso de este término, insisten en la conveniencia de englobar dentro de este común denominador de obstrucción ventilatoria, al enfisema obstructivo crónico, a la bronquitis crónica y al asma bronquial. El término ha sido criticado por algunos autores² y ha sido impulsado por otros, insistiendo los últimos, en la conveniencia de englobar dentro del término, estos tres padecimientos que tienen diversos puntos en común, aunque como los detractores del término insisten, son muy distintos: el enfisema obstructivo que es una enfermedad cuya definición es esencialmente anatómica, la bronquitis crónica cuya definición es fundamentalmente funcional y el asma bronquial cuya definición incluye fenómenos fundamentalmente clínicos. El término es útil, puesto que permite

referirse en forma global, al aumento de frecuencia notable que se encuentra de la enfermedad en algunas zonas, síntomas comunes a los componentes del mismo, que en ocasiones son tan iguales, que la enfermedad puede confundirse y por otra parte, establecer bases de tratamiento que pueden ser comunes a los tres padecimientos.

Es necesario, sin embargo, establecer claramente cuáles son las distinciones fundamentales entre los padecimientos que se engloban dentro de este nombre. Como bronquitis crónica, se conoce la hipersecreción traqueobronquial reflejada por la presencia de expectoración por lo menos tres meses de cada año y por lo menos, durante dos años; este es el criterio para aceptar el diagnóstico de bronquitis crónica.³ El enfisema obstructivo se define diciendo que es la dilatación de los espacios alveolares distales a los bronquiolos terminales, con alteración y destrucción de los mismos, incluyendo la de las arteriolas. Por lo que toca al asma bronquial, se define como una respuesta de broncoconstricción e hipersecreción de moco a diversos estímulos, principalmente a alérgenos.³

¹ Académico numerario.

² Unidad de Neumología. Hospital General de México.

Se justifica este trabajo, con el objeto de puntualizar con toda claridad los alcances, las limitaciones, las similitudes y las diferencias existentes entre los tres componentes de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

PREVALENCIA Y FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD

Uno de los aspectos que han obligado a revisar el tema, es el indiscutible aumento de frecuencia de la enfermedad, sobre todo en las zonas en que las condiciones climatológicas o la contaminación aérea, hacen este padecimiento más frecuente. Existen numerosas comunicaciones que parecen demostrar con toda claridad, que el síndrome o enfermedad es más frecuente en las zonas urbanas y entre éstas, en las zonas industriales, en comparación de lo encontrado en áreas rurales.

Según Balchum⁴ la mortalidad por enfisema aumentó 400% en la década de 1950 a 1960, en tanto que informes más recientes reconocen que hay un aumento de 600% en la mortalidad por enfisema y bronquitis en los Estados Unidos de Norteamérica en los últimos años.⁵ Es interesante hacer notar que en este país, mientras las muertes por asma y bronquitis permanecen en niveles entre 2-4 por 100,000 habitantes, entre 1956 y 1963 la mortalidad por enfisema aumentó de 5 a 15 por 100,000 habitantes en el mismo período. El hecho puede tener una explicación lógica, al considerar que el enfisema representa en muchos casos, un estadio avanzado de la bronquitis crónica y en cierto aspecto puede considerarse una

complicación, un estadio de obstrucción ventilatoria no sólo irreversible, sino complicado con trastornos funcionales más profundos, no sólo de la ventilación sino de la difusión y perfusión pulmonares.

En Inglaterra el problema es aún mayor y constituye una de las primeras causas de mortalidad.⁶ En datos de necropsia se encuentran cifras, que varían del 6% de todas las autopsias con enfisema grave, hasta las comunicadas por Thurlbeck,⁷ quien encuentra enfisema en 40% de los casos de autopsias de varones, quienes seguramente deben haber tenido un motivo especial de sufrimiento respiratorio inhalatorio. La cifra encontrada en el Hospital General de México es de 9.2% de enfisema en las autopsias de sujetos muertos por otra causa.⁸

Es interesante hacer notar que mientras en la literatura británica se menciona más frecuentemente como problema, la bronquitis crónica, en los Estados Unidos de Norteamérica se ve por las cifras presentadas, que el enfisema es el más importante. Hay quienes como Fletcher,² piensan que es un problema de nomenclatura y que en realidad en muchos casos, se habla de la misma enfermedad.

El asma exhibe dentro de este grupo de padecimientos una diferencia fundamental: excepcionalmente es causa o se asocia con enfisema como anteriormente se pensó. Sin embargo, ha aumentado también mundialmente. Howard Williams⁹ señaló que en Melbourne, 11% de los niños de 10 años han tenido síntomas de asma bronquial; por cierto que el autor menciona indistin-

amente el término asma bronquial o bronquitis asmátiforme, como un ejemplo más de la confusión que en terminología existe en la EPOC.

En relación al asma bronquial es interesante hacer notar que la distribución geográfica de la misma cambia, pareciendo en regiones donde antes no ocurría, al existir en el aire respirado alérgenos diversos; seguramente que al concepto clásico de alergia respiratoria por alérgenos de origen vegetal o animal, tendría que agregarse un estudio minucioso, de la gran cantidad de sustancia de origen industrial, que pueden actuar como alérgenos o irritantes del árbol respiratorio.¹⁰

En México, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ha aumentado también en los últimos años. Martínez¹¹ comunica que en la actualidad los padecimientos respiratorios agudos o brotes de exacerbación de crónicos, ocupan el primer lugar en las causas de mortalidad.

Por otra parte, en nuestro medio sucede exactamente igual a lo señalado por autores ingleses y norteamericanos; la enfermedad es más frecuente en las ciudades que en las áreas urbanas. El problema es mayor mientras más grande es la ciudad. En la discusión coordinada sobre el tema en Guadalajara,¹² los participantes estuvieron de acuerdo en que en esa ciudad, se inicia apenas un aumento en la frecuencia de la enfermedad, al contrario de la ciudad de México, donde el padecimiento ocupa el primer lugar en las consultas externas especializadas de los distintos hospitales.

Hay estudios minuciosos que tanto en

el Reino Unido como en la Unión Norteamericana, demuestran la mayor frecuencia de síntomas respiratorios, atribuibles a esta enfermedad en sujetos que habitan en grandes ciudades, sobre todo si están industrializadas, en comparación con sujetos semejantes que viven en áreas rurales.¹³⁻¹⁵

Un hecho interesante de prevalencia regional, se observa en el área de Tokyo-Yokohama en el Japón, en donde la enfermedad pulmonar obstructiva ataca rápidamente a los habitantes de la región y aun a los que la habitan transitoriamente, como fue el caso de los miembros del ejército norteamericano. La persistencia de los afectados en el área, tiende a ocasionar enfisema obstructivo, en tanto que al pasar a otra región desaparecen sus síntomas.¹⁶

FACTORES ETIOLÓGICOS

Es sugerente que algo debe existir en el aire que se respira, para explicar el que este grupo de enfermedades esté en constante aumento. Para algunos, el aumento en el promedio de la vida, la contaminación atmosférica y el tabaquismo, son los principales factores que influyen en el aumento de la enfermedad.^{15, 17} Convendría considerar sin embargo, que pueden no ser éstos los únicos mecanismos, y que deben buscarse factores ecológicos en el hombre actual, que permitan explicar el que sea más propenso a sufrir la enfermedad. A este respecto, deben recordarse entre otros los trabajos que muestran una deficiencia de α antitripsina¹⁸ en pacientes con enfisema grave, de comienzo precoz y de evolución rápida,

y que se encuentra en familias propensas a la enfermedad.

No es fácil demostrar científicamente, la relación de causa efecto en todos los componentes del síndrome. En el caso del asma bronquial, las pruebas de alérgenos ponen de manifiesto la hipersensibilidad del sujeto a esas sustancias, pero esto es factor etiológico, tanto cuanto el asma de ese sujeto sea ocasionada principalmente por fenómenos alérgicos. En el caso particular del asma, el encontrar los factores etiológicos, puede ser determinante del éxito del tratamiento, pero es asimismo un problema no sólo difícil, sino a veces imposible de determinar y en el cual desempeñan importante acción, factores anatómicos broncopulmonares como estenosis bronquial o bronquiectasia; factores extrapulmonares como sinusitis y poliposis nasal entre otros; y factores psicológicos, que frecuentemente se encuentran no sólo coincidiendo en estos enfermos, sino como causa principal.¹⁹ Recientemente, Tullis²⁰ encontró paratosis en 198 de 201 casos de asma bronquial, la cual al ser tratada ocasionó remisión o desaparición del síndrome respiratorio.

Independientes de las causas que como factores individuales pueden ocasionar obstrucción ventilatoria, se señalan diversos aspectos ambientales o ecológicos de la vida en las últimas décadas, que pueden ser tomados en consideración como posibles factores causales.

a) *Polución aérea.* Schoettlin,²¹ señala que es muy difícil evaluar la polución aérea como factor causal de EPOC. Sin embargo, una evaluación

del problema no puede pasar por alto ciertos hechos, como el que la enfermedad es más importante en zonas industriales y en ciudades grandes, donde está demostrado que la contaminación es mayor. Es importante hacer notar que cuando ciertos factores climatológicos se asocian a la contaminación de aire, el problema se agrava en tal forma que en algunas ciudades inglesas la mortalidad por EPOC es 40 veces mayor que en América.³

Es mejor conocido el efecto de la contaminación aérea en la producción de casos agudos de enfermedad respiratoria, como las epidemias con alta mortalidad, como varias sucedidas en Londres, en Bélgica y una ocurrida en Poza Rica hace unos años y de la cual no se tuvo conocimiento a tiempo, lo que impidió un estudio apropiado de la misma. En estos casos, es imposible dejar de relacionar la enfermedad con la contaminación aguda. Lo difícil es demostrar científicamente los cambios morfológicos y funcionales del aparato respiratorio ante este solo factor, cuando los individuos en su vida normal están expuestos a muchos otros posibles factores causales. Sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que algunos contaminantes industriales y derivados de motores de combustión como el dióxido de azufre, el ozono, el dióxido de nitrógeno, son capaces de ocasionar lesiones similares a las del enfisema obstructivo. En último análisis como dice Spain,¹⁰ es un hecho por demostrar en los próximos años, que factores del aire que respiramos, pueden ocasionar enfermedad respiratoria.

Hay un factor causal de bronquitis

crónica y enfisema obstructivo, del que pocos dudan en la actualidad: el tabaquismo. Experimentalmente se han logrado reproducir lesiones de bronquitis y enfisema en conejos y perros traqueotomizados. El mecanismo consiste en que el humo de tabaco paraliza el movimiento ciliar del árbol respiratorio, y más adelante ocasiona pérdida de los cilios, hiperplasia de las glándulas mucosas e infiltración linfocitaria.²² Auerbach demostró²² que mientras más intenso es el tabaquismo, hay mayor grado de lesiones como las señaladas, encontrando además engrosamiento arterial, ruptura de paredes alveolares y fibrosis del tejido intersticial. Renington¹³ encontró que hay cuatro veces más bronquitis en fumadores que en no fumadores y que la frecuencia de ésta, aumenta al disminuir el nivel socioeconómico.

Entre los factores que se deben tomar en cuenta al hablar de etiología, destacan las causas ocupacionales. En efecto, la enfermedad se presenta en trabajadores que inhalan lo que podría denominarse contaminación aérea ocupacional; es el caso de mineros, alfareros, trabajadores de las industrias del asbesto, de ciertos plásticos y otras.²⁴

La autoinmunidad se ha mencionado como posible factor capaz de ocasionar destrucción alveolar, a partir de la observación de casos de enfisema puro lobular sin bronquitis. Se ha señalado también que pueden existir factores genéticos que harían comparable a la bronquitis y al enfisema con la mucoviscidosis.

Finalmente, se toma en consideración a la infección respiratoria y su posible

factor causal. Hay quienes consideran que la infección tiene un papel preponderante en la recaída o agravamiento de los casos, pero que no representa un factor etiológico primordial para el establecimiento de la enfermedad.²⁵ Para otros, la infección como factor etiológico ha visto disminuida su importancia, al grado de considerar que no tiene relación clara con los brotes de exacerbación.²⁶

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Es en este aspecto en el que se pueden encontrar mayores diferencias entre los tres componentes del EPOC. Entre bronquitis y enfisema no sólo existen aspectos comunes, sino que muy frecuentemente los hallazgos se encuentran asociados en el mismo paciente, puesto que la bronquitis crónica es una de las principales causas de enfisema obstructivo. Un caso aparte es el del asma bronquial (Fig. 1). El asma primario verdadero, rara vez ocasiona la muerte y cuando lo hace, se encuentran lesiones que consisten en infiltración de eosinófilos, engrosamiento de la membrana basal, distensión de las glándulas por moco e hipersecreción de moco en el árbol bronquial, ocasionando tapones que ocluyen los bronquios; es importante recalcar la no asociación de asma y enfisema. Anteriormente se pensaba que frecuentemente los enfermos enfisematosos eran antiguos asmáticos; hoy sabemos que el asma no es causante de enfisema obstructivo. En el asma bronquial puede decirse que hay más fenómenos anatomofuncionales que anatómicos puros. Así, Di Rienzo²⁷ estudió broncográficamente las alteraciones ma-

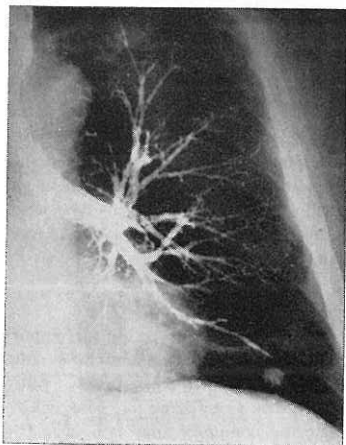


FIG. 1. Broncografía durante acceso asmático. Se observan los bronquios adelgazados con estenosis, principalmente de ramas delgadas y en los sitios de emergencia.

croscópicas del árbol bronquial durante el síndrome, encontrando broncoconstricción principalmente en los sitios de emergencia de las ramas bronquiales, misma que se relaciona con la hipertrofia de la musculatura de distribución geodésica en el árbol bronquial.²⁸

Las lesiones anatomopatológicas de la bronquitis, son claramente distintas de las encontradas en el enfisema obstructivo. Sin embargo, las dos se asocian frecuentemente en un mismo paciente por la relación causal, entre una enfermedad y otra, ya señalada. Son, sin embargo, tan distintas que explican la clara diferencia que existe entre las pruebas funcionales en una entidad y en otra, y los hallazgos en casos en que

uno de los dos se presenta en forma aislada.

Es importante recalcar que hasta hace poco tiempo, la bronquitis crónica no se consideraba como una enfermedad mortal; recientemente se reconoce su letalidad y se describe la existencia de hiperplasia de las estructuras mucosecretoras bronquiales, en grosamiento e inflamación de la pared bronquial, secreción en la luz bronquial y la característica de que estos cambios no son uniformes, sino que hay zonas poco afectadas y otras muy afectadas. El mayor engrosamiento corresponde a la capa de glándulas submucosas, que puede llegar a ocupar hasta el 60% de toda la pared. Otros hechos importantes son la fragmentación de los cilios y su pérdida, así como el hallazgo de metaplasia escamosa, para algunos precursora de neoplasia. (Fig. 2). Algunos de estos datos son reconocibles por broncografía (Figs. 3 y 4).

En el caso de enfisema, un punto importante es aclarar que debe reservarse este término a la enfermedad que nos ocupa: enfisema pulmonar obstructivo y destructivo, y reconocer que los llamados "enfisema compensador", "enfisema senil, toracógeno", y otros, no son nada semejante y convendría llamarles en otra forma como sobre-distensión, pulmón viejo, tórax rígido, respectivamente para evitar confusiones.

El enfisema obstructivo, se clasifica en: *a)* panlobular (llamado también difuso, generalizado, primario); *b)* centrilobulillar (llamado también generalizado focal, cicatricial, secundario); *c)* mixto, una combinación de los dos an-

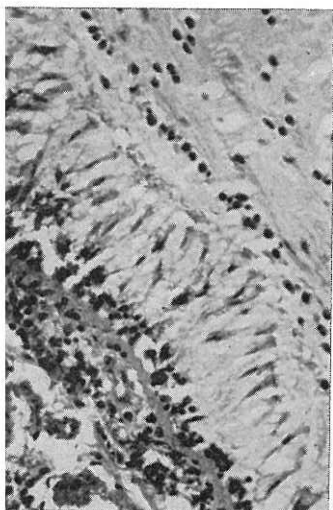


FIG. 2. Bronquitis crónica. Células caliciformes aumentadas en número e hipertróficas. Ausencia de células ciliadas, infiltración inflamatoria de la pared. La luz bronquial con abundante moco y células de tipo inflamatorio.

teriores; d) pericatricial, como el que se observa alrededor de una cicatriz tuberculosa antigua. (Figs. 5 y 6).

Un hecho anatomopatológico importante de señalar, es la ocasional evolución a la formación de bulas.

El aspecto macroscópico de un pulmón con enfisema avanzado es fácil de reconocer; el pulmón es grande, abombado, hiperaereado, difícilmente compresible y parece pálido y crepitante a palpación; la imagen radiológica puede sugerir estos cambios anatómicos (Fig. 7).

No siempre es fácil reconocer la diferencia anatomopatológica entre enfise-

ma panlobular y centrilobulillar, porque en estadios avanzados se encuentran mezclados.

En el enfisema centrilobulillar, las lesiones se localizan en el lobulillo secundario de Miller y tienden a ser más predominantes en los lóbulos superiores; la inflamación y ectasia de estos pequeños espacios donde se localizan los bronquiolos terminales, progresa hasta formar espacios aéreos rodeados por alvéolos aparentemente normales. Desde su inicio, las lesiones son destructivas y frecuentemente se deposita pigmento negro en las paredes bronquiolares y en los tabiques perilobulares, lo que caracteriza el diagnóstico de este tipo de enfisema. El crecimiento de estos espacios continúa en forma centrífuga, hasta perder el pulmón su

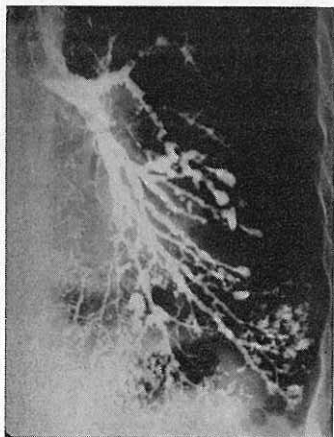


FIG. 3. Broncografía con imágenes periféricas en "mimosa", diverticulosis de la mucosa, bronquioectasias y bronquiectasias de bronquios finos.

arquitectura normal, a tal punto de formar bulas cruzadas por trabéculas donde puede haber cortocircuitos arteriovenosos o en circulación de derecha a izquierda, que contribuyen a la insaturación de oxígeno arterial en estos enfermos con estados avanzados. Otro hallazgo importante, es la bronquitis y bronquiolitis frecuentemente encontrados y que terminan en una bronquitis obliterativa, con fibrosis, lesión semejante a la encontrada en la neumonitis química por exposición a gases tóxicos. Los cambios vasculares son diferentes a los del enfisema panlobular. En el centrilobulillar, hay menor daño de la red capilar pero mayor esclerosis arterial y arteriolar. La alta frecuencia de hipertensión pulmonar en estos enfer-

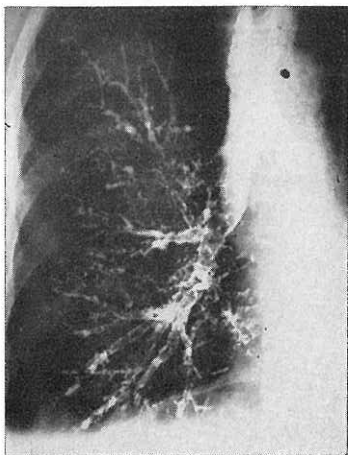


FIG. 4. Se observan rigidez de los bronquios, irregularidades en la pared de los mismos por hipertrofia glandular (diverticulosis).

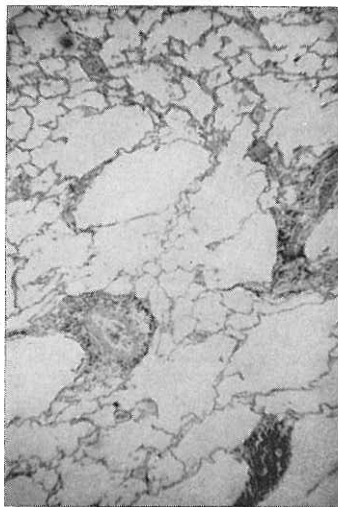


FIG. 5. Enfisema pulmonar obstructivo. Áreas de antracosis y fibrosis perivascular rodeadas de alvéolos rotos que forman grandes cavidades.

mos, es debida a la hipoxia y posible acidemia que se asocia a la bronquitis severa (Figs. 8 y 9).

En el panlobular, la hiperaereación y destrucción alveolar no está localizada en el área del bronquiolo terminal; por eso se le llama generalizado. Aunque a veces se asocia con bronquitis, esto no es constante y puede existir sin ella por lo que se le conoce como primario. Es un padecimiento de personas de edad avanzada y de las mujeres que sufren enfisema, la mayoría lo presentan de este tipo. En este caso, el depósito de pigmento negro es menos frecuente y en cambio es notoria la destrucción generalizada de la red capilar alveolar.

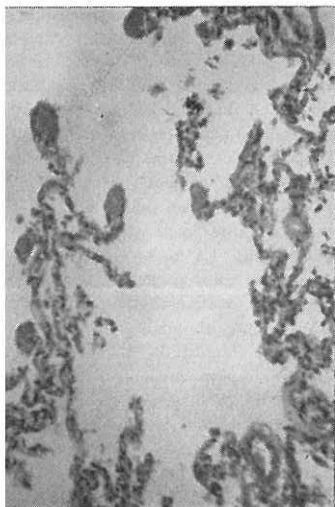


FIG. 6. Acercamiento de las paredes alveolares rotas, en las que se identifican las "remas" terminales por retracción de la pared. (Cortesía Unidad Anatomía Patológica, Hospital General.)

ociada a fibrosis de pequeñas arteriolas. No obstante esto, la hipertensión pulmonar sólo se observa en estadios avanzados de la enfermedad.

Las bulas enfisematosas pequeñas o grandes, que complican en ocasiones el enfisema centrilobulillar, deben ser distinguidas de las bulas congénitas o quísticas, porque en estos últimos, el parénquima que los rodea es normal (Fig. 9).

SINTOMATOLOGÍA

Este aspecto es uno de los que han motivado la introducción del término POC. La mayoría de los pacientes de este grupo de enfermedades, exhiben

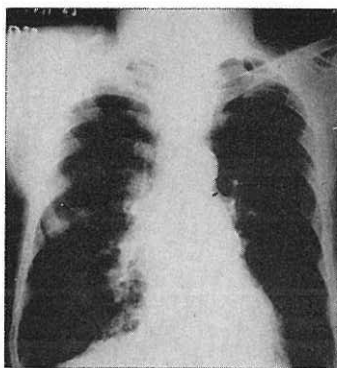


FIG. 7. Imagen radiológica de enfisema obstructivo con gran hiperclaridad, trama vascular escasa y notable aumento de la dimensión pulmonar.

síntomas de obstrucción ventilatoria que se manifiestan clínicamente por estertores silbantes, audibles a distancia en casos importantes o a la auscultación

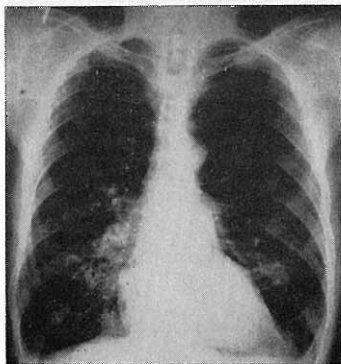


FIG. 8. Enfisema pulmonar avanzado con destrucción casi total de lóbulos superiores.

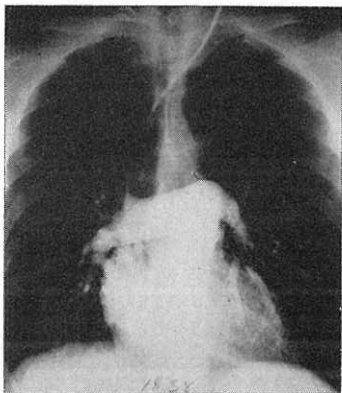


FIG. 9. Imagen angiográfica del caso anterior, en la que se demuestra ausencia completa de vascularización periférica en las zonas destruidas por enfisema.

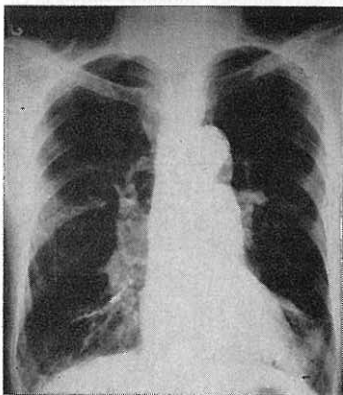


FIG. 10. Bulas enfisematosas grandes en lóbulo superior y pequeñas en lóbulo inferior derecho.

en casos moderados o iniciales. Las sibilancias tienen en ocasiones carácter de crisis en los pacientes asmáticos con acceso agudo, en tanto que se manifiestan en una forma constante mayor o menor en pacientes con cualquiera de los tres padecimientos en estado crónico. Algunos pacientes con enfisema panlobular, pueden cursar sin este síntoma durante la mayor parte de su enfermedad. La tos es un síntoma frecuente en estos pacientes, siendo productiva y ocasionando esputo mucoso transparente, abundante en los casos de asma no complicada, en tanto que se observa esputo mucopurulento en la bronquitis crónica y el enfisema asociado como en los casos de asma en que existe infección agregada. La expectoración muy rara vez es hemoptoica y en cambio tiene la característica constante de ser viscosa, adherente y en ocasiones aún muy consistente por el alto contenido de moco. La disnea es un síntoma que también se observa en diversas formas. En el asmático con crisis aguda se presenta en forma intempestiva, generalmente nocturna, de tipo paroxístico y el paciente muestra evidente dificultad ventilatoria sobre todo espiratoria; en ocasiones cede o disminuye después de expectorar el paciente moco transparente. En los casos de bronquitis con grave obstrucción aérea, la disnea se presenta ya sea por la propia enfermedad o por la complicación cardiovascular en forma de cor pulmonale. Es sin embargo, la disnea un síntoma cuya asociación principal en forma crónica, es con el enfisema obstructivo. Tanto en los casos de enfisema centrilobulillar o panlobular, la instalación de

disnea representa la manifestación de la destrucción focalizada o generalizada del pulmón en forma difusa, que asociada a la obstrucción ventilatoria representa generalmente una situación irreversible. En estos casos, el síntoma puede disminuir por el tratamiento tan sólo en la proporción en que está ocasionado por obstrucción e inflamación, por la bronquitis asociada. Mientras menos síntomas de bronquitis tenga el enfermo enfisematoso con disnea, menor probabilidad hay de que ésta ceda ante el tratamiento.

El hecho de que en las diversas modalidades del síndrome, los síntomas señalados se encuentran presentes en mayor o menor grado da motivo a confusión si el diagnóstico no es buscado con acuciosidad. En general, en el asma predominan las sibilancias sobre otros síntomas, en la bronquitis crónica la tos y la expectoración son los síntomas más aparentes; y es la disnea el síntoma principal en el enfermo con enfisema.

El diagnóstico diferencial debe ser basado en el conocimiento de la evolución de la enfermedad en cada caso, en la investigación de posibles factores causales, en estudios radiológicos como la broncografía, que permite reconocer diferentes patrones morfológicos, y en las pruebas funcionales respiratorias que se describen adelante.

Simpson²⁹ plantea una interesante diferencia clínica entre el enfisematoso que es un sujeto delgado, con disnea, que presenta una radiografía de tórax con datos muy sugestivos de padecimiento, pero que exhibe concentraciones normales de gases en la sangre, en contraste con el paciente bajo de esta-

tura, obeso, que respira mal y que tiene insaturación arterial de O_2 , exceso de CO_2 y que ha respondido ya con policitemia, pero que muestra una radiografía de tórax prácticamente normal. Este último sin embargo, tiene peor pronóstico, pues ante una infección desarrolla rápidamente hipoxia y trastorno mental. En estos casos, la administración de O_2 por cualquier método sí está justificada.

Es importante aclarar que el asma verdadero, primario alérgico, es generalmente una enfermedad que comienza en la infancia o juventud. En tanto que el asma que comienza después de los 40 años, o el que persiste después de esta edad aunque iniciado con anterioridad, es asma infectado, prácticamente una forma de bronquitis crónica con sus semejanzas y sus consecuencias, como es el enfisema obstructivo.

El enfermo asmático generalmente cursa con crisis de mayor o menor intensidad, pero sin peligro para la vida. Este sí existe en el estado de mal asmático, en el cual el paciente con sintomatología de gran intensidad, se muestra refractario a todo tratamiento y en el que cuando aquella persiste, puede ocurrir la muerte del paciente por obstrucción ventilatoria grave, al cerrarse el árbol bronquial en varios sitios con tapones de moco.

Otro hecho clínico importante de recalcar, es que la exacerbación de los síntomas en la bronquitis crónica, se presenta generalmente por una sobreinfección que provoca insuficiencia cardiopulmonar importante. En estos enfermos se aprecia opacidad radiológica basal, que es atribuible a bronquios lle-

nos de moco o zonas de neumonitis, que desaparecen con el tratamiento (Fig. 14). En los asmáticos alérgicos, opacidades semejantes en cualquier zona del pulmón deben atribuirse a zonas de atelectasia por tapones mucosos.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA POR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Los tres padecimientos que ocasionan la EPOC se caracterizan por una evolución crónica, usualmente progresiva, lenta, con exacerbaciones que en estadios avanzados traen como resultado insuficiencia respiratoria.

La obstrucción de vías aéreas que se presenta en el asma bronquial o en las enfermedades obstructivas crónicas pulmonares inespecíficas, es debida a diferentes factores. La forma en que la obstrucción de vías aéreas se produce difiere en ambas condiciones; por lo tanto, también existe diferente repercusión funcional.

En el asma bronquial, la obstrucción se debe a la contracción de la musculatura lisa del bronquio, a edema de sus paredes y a retención de secreción bronquial viscosa. En los otros casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la distorsión y la obstrucción de las vías aéreas bronquiales pequeñas y periféricas, se presenta por repetidos episodios de infección bronquial, a lo que se agrega la existencia de una marcada hipertrofia de las glándulas productoras de moco; tanto en las paredes del bronquio como en el epitelio que lo recubre, existe un exceso de secreción bronquial. Cuando el enfisema obstruc-

tivo se encuentra agregado, bien sea en su variedad panlobular o centrilobulillar, la pérdida de elasticidad a nivel de los bronquiolos, ocasiona colapso y severa obstrucción grave de ellos durante la espiración.

En atención a los anteriores conceptos, consideramos que los mecanismos que intervienen en los diferentes padecimientos que integran este síndrome producen insuficiencia respiratoria de tipo ventilatorio por obstrucción bronquiolar como causa más importante.

En el síndrome de EPOC hay insuficiencia respiratoria cuando la incapacidad funcional del paciente se manifiesta clínicamente y se confirma por el hallazgo de hipoxia con o sin hipercapnia. En este síndrome, lo habitual es que sí exista hipercapnia. Según Campbell,³⁰ en reposo y a nivel del mar, cifras de oxígeno por abajo de 60 mm Hg (PaO_2) y mayores de 49 mm Hg de bióxido de carbono (PaCO_2) en sangre arterial, son los límites para basar el diagnóstico de insuficiencia respiratoria.

El mecanismo de insuficiencia varía en los diferentes padecimientos que integran el síndrome; se acepta que en el asma bronquial el mecanismo más importante es la obstrucción de vías aéreas a nivel de medianos y gruesos bronquios; en la bronquitis crónica este fenómeno obstructivo, habitualmente, es más periférico e involucra bronquiolos y bronquios finos; en el enfisema, el mecanismo anterior está presente, pero además, participa importantemente la destrucción del parénquima pulmonar propiamente dicho y la alteración del lecho vascular pulmonar. Aunque en

el asma, durante los períodos de exacerbación, hay disminución en la perfusión pulmonar total, como ha sido demostrado en los estudios realizados con macroagregados radioactivos en el Hospital General^{31, 32} y en otros sitios, este trastorno de perfusión es transitorio y completamente reversible. Por el contrario, en la bronquitis crónica y especialmente en el enfisema, la alteración hemodinámica es permanente y puede manifestar exacerbaciones que la alteren en forma extraordinaria, pero la regresión habitual nunca es a la normalidad, lo que mantiene una sobrecarga ventricular derecha en forma constante y crónica. Este hecho puede explicarnos fácilmente por qué el bronquítico crónico y enfisematoso, con frecuencia desarrolla, si bien a largo plazo, cor pulmonale crónico; mientras que el asmático puro, excepcionalmente presentará cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica, a no ser que se trate de asma asociada a bronquitis, la cual tardíamente llega a desarrollar enfisema verdadero.

La insuficiencia respiratoria aguda habitualmente es susceptible de regresión en estos diferentes padecimientos cuando se controla la causa de la exacerbación: para la bronquitis crónica y el enfisema en especial, la infección; para el asma bronquial, el desencadenamiento de la respuesta alérgica.

El mecanismo de insuficiencia respiratoria en general, puede definirse por los siguientes trastornos fisiológicos: *obstrucción*, por alteración al libre flujo del aire en las vías aéreas como principal causa de hipoventilación alveolar, *y distribución irregular del aire inspi-*

rado, con aumento del espacio muerto fisiológico y efecto de cortocircuito.

Aunque en teoría, la insuficiencia respiratoria que se presenta en la enfermedad obstructiva crónica, puede ser originada únicamente por un severo desequilibrio entre la ventilación y la perfusión, en la práctica esto sólo ocurre si la capacidad de ventilación (obstrucción de vías aéreas) está comprometida en forma importante.³⁰

Los cambios del pH arterial, son la condición más frecuente que se origina en este síndrome, trayendo consigo acidosis respiratoria y metabólica graves, como se ha podido demostrar aún en los accesos de asma de corta duración. De mayor importancia es este equilibrio en el estado de mal asmático, en la bronquitis crónica, o enfisema en períodos de exacerbación.

En resumen se podría decir, que la insuficiencia respiratoria, cuando se vuelve irreversible, es la causa común de muerte en este tipo de padecimientos. Sin embargo, cuando aún es posible controlar la insuficiencia, como habitualmente ocurre en las fases de exacerbación por infección, sin lesión orgánica extensa, el pronóstico, no obstante lo aparatoso del cuadro, no es necesariamente fatal. En la bronquitis crónica y el enfisema, la infección respiratoria es la causa habitual de la exacerbación aguda y de la insuficiencia respiratoria, y debe ser reconocida y tratada temprana y enérgicamente. La infección no siempre es fácil de reconocer. El paciente puede no tener tos, ni esputo, ni fiebre y manifestarse la exacerbación sólo por taquicardia o li-

gero aumento de la disnea, insomnio, inapetencia o cefalea.³³

Desde un punto de vista clínico diferencial, se puede aceptar que la insuficiencia respiratoria, crónica en el asmático puro, fuera de los períodos de estado de mal asmático, no existe, ya que son los accesos los que llevan al paciente a verdaderos estados de insuficiencia; pero fuera de ellos, la capacidad física y la gasometría sanguínea, demuestran la ausencia total de datos que puedan apoyar insuficiencia respiratoria crónica. Inclusive, las pruebas realizadas en ejercicio demuestran que sólo existe alteración funcional del aparato respiratorio detectable, pero sin significación clínica.³⁴ Desde un punto de vista pronóstico, la realización de estudios funcionales respiratorios debe llevarse a cabo en ejercicio y durante los períodos asintomáticos, con el objeto de discriminar entre el componente orgánico y el funcional. Por el contrario, la insuficiencia respiratoria crónica en el bronquítico avanzado y en el enfisema establecido, fácilmente puede ser detectada, aun siendo discreta, tanto en reposo como en ejercicio. Por lo que el bronquítico crónico y enfisematoso deben ser estudiados en las épocas de máxima regresión y sometidos a ejercicios, con el objeto de conocer el verdadero estado del aparato respiratorio y de poder valorar más estrictamente el pronóstico de la evolución natural de la enfermedad, ya que los estudios realizados durante fases de exacerbación o inmediatamente después de ellas, presentan una serie de alteraciones, susceptibles de regresar en forma muy notoria en períodos posteriores.

Podemos considerar los siguientes hechos con el objeto de simplificar esta exposición:

- a) En el asma bronquial alérgica, la insuficiencia respiratoria es de tipo agudo; en los estados de mal asmático puede considerarse crónica.
- b) En la bronquitis crónica y el enfisema, la insuficiencia respiratoria crónica presenta períodos de agudización, cuya reversibilidad nunca será a condiciones normales.

Por lo que, en estos dos últimos padecimientos, sí podemos hablar de insuficiencia respiratoria crónica que puede ser de diferente grado y gravedad, y en ocasiones, por inactividad física del paciente, puede no manifestarse clínicamente.

REPERCUSIÓN CARDIOVASCULAR DE LA ÉPOCA

El aparato cardiovascular responde a las situaciones fisiopatológicas desencadenadas en este síndrome por un mecanismo múltiple:

- a) Alteraciones hemodinámicas por factores anatómicos.
- b) Alteraciones hemodinámicas por acción de hipoxia, hipercapnia y pH anormal.
- c) Trastornos tisulares por hipoxia, hipercapnia y pH anormal.

Se acepta que son la gravedad y el tiempo prolongado durante el cual actúan estos mecanismos, las principales causas que llevan al aparato cardiovascular a desarrollar alteraciones irre-

versibles y frecuentemente intratables. Dependiendo del grado de alteración que se haya alcanzado, la cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica y la reversibilidad de ésta, son las bases del pronóstico en este tipo de pacientes que tienden a desarrollar en forma global insuficiencia cardiorrespiratoria.³⁵

El enfermo asmático "puro", excepcionalmente desarrolla cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica, no obstante la larga evolución natural de la enfermedad. Por el contrario, en el asmático infectado, el bronquítico crónico y enfisematoso, parte fundamental de su síndrome lo integra el cor pulmonale;³⁶ en ocasiones, en las fases de agudización, la irreversibilidad de la insuficiencia respiratoria puede ser debida a la descompensación cardíaca, aun cuando hayan sido corregidos todos los trastornos de tipo respiratorio.

La alteración hemodinámica por causas anatómicas, es predominante en el enfisema debido a la destrucción importante del lecho vascular pulmonar (Fig. 9) y la frecuencia de tromboembolismo; por el contrario, en la bronquitis crónica este factor anatómico es poco importante y en el asma bronquial se puede asegurar que no existe. Este hecho explica por qué en el enfisema la hipertensión pulmonar en los estadios avanzados tiende a ser irreversible y elevada, situación excepcional en el bronquítico crónico. En este último padecimiento, las variaciones en la medición de la presión pulmonar y capilar en fase de exacerbación, comparada con las cifras de períodos de regresión, es tan importante que demuestra un componente anatómico despreciable. En el

asma bronquial, es excepcional este componente.

Las alteraciones hemodinámicas debidas a hipoxia, hipercapnia y pH, son difíciles de valorar porque sus efectos se superponen y podrían confundirse. Sin embargo, se conoce que la hipoxia origina importante vasoconstricción a nivel del lecho vascular pulmonar, lo mismo que variaciones en el pH. El efecto de hipercapnia es dudoso a este respecto; sin embargo, puede aceptarse como componente en la alteración funcional vascular, provocando espasmo con la consecuente sobrecarga. Lo peculiar en estos mecanismos vasoconstrictores, es la fácil reversibilidad de la hipertensión pulmonar, tan pronto son corregidos sus niveles en sangre arterial.³⁷ En el asma bronquial, la hipertensión pulmonar llega a alcanzar cifras medias a nivel de arteria pulmonar hasta de 70 o más mm Hg, y fuera de la exacerbación estas cifras permanecen dentro de límites normales.

En el corazón, la hipoxia ocasiona degeneración grasa, hemorragia focal y necrosis. El corazón hipóxico presenta una mayor irritabilidad por aumento en la sensibilidad de sus sistemas de conducción; hay taquicardia en un principio con aumento del gasto cardíaco, que origina un factor más para la hipertensión pulmonar. La presencia de arritmias manifestadas clínica y electrocardiográficamente, es uno de los datos más evidentes de la alteración cardíaca por efecto de la hipoxia.

VALORACIÓN FUNCIONAL Y GASOMETRÍA

Desde un punto de vista práctico, se podría considerar que el patrón fun-

cional de la EPOC lo forma un síndrome obstructivo (Fig. 11), que se debe en la mayoría de los casos a un obstáculo difuso al paso del aire y se manifiesta funcionalmente por una reducción más o menos importante entre la proporción de la capacidad vital y la cantidad de aire que puede expelerse en el primer segundo de la espiración forzada (coeficiente de Tiffeneau).³⁸

El cierre precoz de las vías aéreas en la espiración, se demostró en el trazo espirográfico por un descenso progresivo del espirograma a su línea basal después de una capacidad inspiratoria máxima (Fig. 12-a).

Por el contrario, en las pruebas realizadas en enfermos enfisematosos, en el trazo de la ventilación máxima se encuentra un desplazamiento en la zona

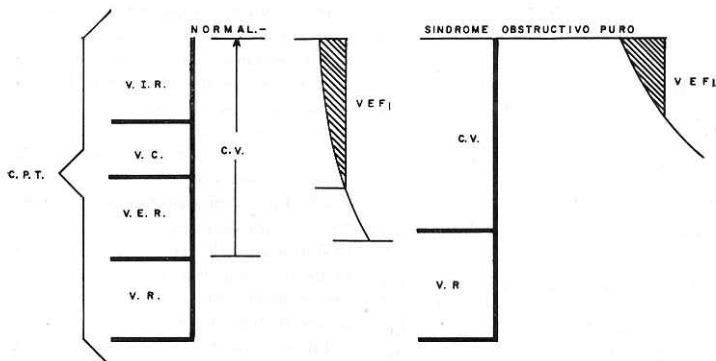


FIG. 11. Coeficiente de Tiffeneau, normal: relación $VEF_1/CV = 75\%$. Síndrome obstructivo puro: relación VEF_1/CV menor del 60% . Relación CPT/VR mayor de 40% (dato de sobredistensión por atrapamiento en EPOC).

Este obstáculo a la circulación aérea, es mayor en la espiración y origina volumen espiratorio de reserva. Las pruebas funcionales realizadas en el Hospital General en pacientes con asma bronquial, pero en períodos asintomáticos, cuando fueron sometidos a ejercicio, mostraron que la obstrucción, aunque no manifiesta clínicamente, puede evidenciarse por el atrapamiento de aire que se origina al final de la espiración y por un aumento del volumen residual.

de reserva espiratoria, dando una imagen que los franceses han denominado en "almena" (Fig. 12-b).³⁹

El estudio de un síndrome obstructivo difuso, debe ser complementado por la valoración de su reversibilidad inmediata después de la administración de broncodilatadores y la prueba será considerada como positiva si el VEF_1 tiene un aumento de más del 20% .³⁹

En el asma bronquial, en donde los problemas son generalmente paroxísti-

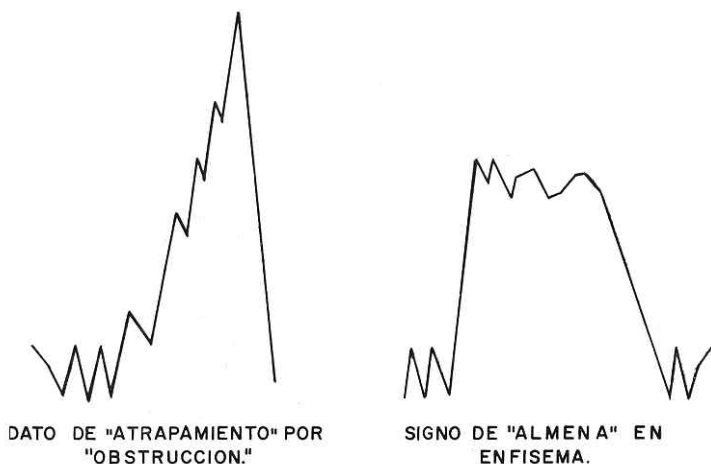


FIG. 12. a) Capacidad vital que muestra escalonamiento por atrapamiento de aire en obstrucción bronquial. b) Trazo espirográfico de capacidad voluntaria máxima en un enfisematoso.

cos durante los períodos intercríticos, tanto la auscultación como las pruebas espirométricas pueden ser normales; para detectar los cambios que pueden originarse en esta fase, es recomendable el uso de acetilcolina que provoca un abatimiento hasta del 20% o más del volumen del VEF_1 ; en el individuo normal estas cifras no producen mayor cambio.⁴⁰

En resumen puede decirse que si el VEF_1 se eleva más del 20% (con broncodilatador) se trata de un problema reversible, en particular de asma. Si el problema es irreversible se trata de un enfisema o de una bronquitis crónica, o de un estado de mal asmático.

En el enfisema primitivo o panlobu-

lar, el examen espirográfico demuestra que el trazo de la espiración es interminable dando un signo de atrapamiento.

En la determinación de la ventilación máxima por minuto, la espiración suele ser prolongada, pero el sujeto es incapaz de aumentar la amplitud de sus espiraciones, lo que origina el ya mencionado trazo de "almena".

Desde un punto de vista anatómico, este enfisema primitivo se caracteriza por el contraste entre los bronquiolos terminales normales y una destrucción simultánea de las paredes vasculares y alveolares. Por lo general, origina hipoxia sin hipercapnia, puesto que no hay efecto de cortocircuito, ya que los

territorios alterados no son ventilados pero tampoco perfundidos y no existe contaminación por sangre no oxigenada.

En el enfisema centrilobulillar, a diferencia del precedente (habitualmente secundario a bronquitis crónica) existe expectoración abundante y más o menos purulenta con la insuficiencia respiratoria crónica y los signos de insuficiencia cardíaca derecha sobrevienen en forma precoz; esta evolución se explica, al menos en parte, por las diferencias anatómicas en las lesiones que atañen a los bronquiolos respiratorios. El espacio muerto se encuentra aumentado y depende del volumen alveolar eficaz que puede compensarse con la disnea. Por lo general, existe un importante efecto de cortocircuito, ya que es frecuente que exista conservación de capilares en mayor proporción que de alvéolos, lo que origina territorios perfundidos pero no ventilados. La gravedad del pronóstico en esta variedad de enfisema, se juzga en particular sobre las cifras de hipercapnia, de la baja en el pH y de la desaturación de oxihemoglobina, irreversible si estas últimas cifras son menores del 50%.³⁸ En la bronquitis crónica, las pruebas funcionales pueden ser de suma utilidad para descartar el grado de enfisema desarrollado y el componente espasmódico en este síndrome.

ESTUDIOS FUNCIONALES DIFERENCIALES PARA ASMA BRONQUIAL, BRONQUITIS CRÓNICA Y ENFISEMA

La función pulmonar en el asma puede ser variable cuando el enfermo está con broncoespasmo o en remisión

clínica, o en estado de mal asmático por lo tanto, es necesario referirse a cada una de estas posibilidades.⁴¹

Asma bronquial

Debido a que la obstrucción de vías aéreas es el hecho esencial en un ataque de asma, no es nada raro que la medición de la habilidad para la ventilación sea uno de los indicadores más sensibles para valorar el grado de anormalidad.

En el Departamento de Fisiología de la Unidad de Neumología del Hospital General, se ha adoptado la relación de Tiffeneau VEF_1/CV . Su valor normal debe ser el 75% de la capacidad vital. En el niño, estos valores pueden ser superiores. Sus variaciones por abajo de estas cifras, dan una idea aproximada de la resistencia que se opone al paso del aire y si ésta es inferior a un 50%, se considera una obstrucción importante y desde un punto de vista pronóstico en la valoración de pacientes con bronquitis crónica o enfisematosos, constituye una contraindicación franca a las exéresis pulmonares o a la cirugía abdominal alta.

Los pacientes asmáticos, cuando son valorados en fase de remisión clínica, pueden presentar algunos defectos ventilatorios, así como cierta distribución irregular del aire y aumento en la resistencia de vías aéreas. Cuando las pruebas se realizan en ejercicio,⁴² es posible demostrar la presencia de cierto grado de hipertensión pulmonar que aunque reversible, alcanza niveles mucho mayores que la de los individuos considerados como normales.

En presencia del mal asmático, todas las pruebas se encuentran importante-

mente alteradas. Podría considerarse que es en esta fase donde la gasometría en sangre arterial, demuestra los hechos más evidentes para poder basar la presencia de insuficiencia respiratoria por importantes bajas en la PO_2 y pH arteriales, y elevaciones del PCO_2 hasta grados severos.

Finalmente, se puede decir, que en presencia de acceso asmático o en estados de remisión, no es posible demostrar mediante estudios funcionales, cambios parenquimatosos u orgánicos de importancia. Por el contrario, en el estado de mal asmático, los trastornos funcionales pulmonares son similares a los del enfisema avanzado con sobre-distensión, importante defecto ventilatorio e insuficiencia respiratoria tipo hipoxia con hipercapnia.

Recientemente la comparación de la capacidad de difusión en enfermos con enfisema y asma crónica, parece tener alguna importancia diferencial. Pécora y cols.,⁴³ hacen hincapié en que la capacidad de difusión pulmonar, la capacidad de difusión de la membrana y el volumen sanguíneo capilar, fueron normales en pacientes adultos asmáticos con sobre-distensión crónica, mientras que en enfisematosos, la capacidad de difusión de membrana se encuentra muy reducida y el volumen sanguíneo capilar muy aumentado; en casos de enfisema severo, todos estos parámetros apenas alcanzaron el 65% de los valores normales.

Bronquitis crónica

El principal defecto ventilatorio en este padecimiento, es el trastorno en el

VEF y en la capacidad respiratoria máxima ventilatoria; la administración de aerosoles, aunque modifica el volumen espiratorio forzado, habitualmente ocasiona cambios muy poco importantes en relación con el asma; se observa habitualmente un cambio en la relación VR/CPT mayor de 40% (Fig. 13).

Específicamente, se podría considerar que los defectos ventilatorios en la bronquitis crónica, se manifiestan habitualmente por disminución en la capacidad vital; discreta sobre-distensión pulmonar; y aumento en la resistencia del flujo aéreo, con trastornos permanentes en la distribución regular del aire inspirado. Cuando los estudios se realizan en pacientes fuera de exacerbación, habitualmente no se puede demostrar que existan trastornos de difusión ni retención de CO_2 arterial en forma importante. Pero en las exacerbaciones agudas por infección en que se manifiesta clínicamente broncoespasmo asociado, pueden existir retención importante de CO_2 y trastornos en la capacidad de difusión (insuficiencia respiratoria agudizada).⁴⁴

Enfisema pulmonar

De acuerdo con Motley,⁴⁵ las pruebas funcionales respiratorias en pacientes con enfisema pulmonar, muestran como principales trastornos: 1) resistencia aumentada a la movilización del aire, para su introducción o expulsión de los pulmones, y 2) la anomalía más característica es en el intercambio gaseoso y sanguíneo, por desequilibrio entre la aereación alveolar y la perfusión, y se encuentran también trastornos en

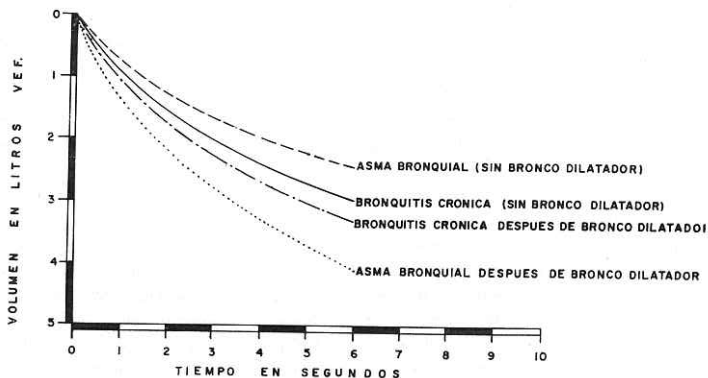


Fig. 13. Se observa respuesta notable en el asma bronquial, por uso de broncodilatadores en aerosol. En la bronquitis crónica, el aumento es mínimo.

la difusión a través de la membrana alveolar.

Estos dos hechos fundamentales, pueden ser demostrados por los trastornos fisiológicos que crea el problema ventilatorio; la capacidad pulmonar total está aumentada o es normal, pero a expensas de aumento en el volumen residual; la distribución irregular del aire inspirado y la evidencia de trastornos en la pérdida de relación ventilación-perfusión.

La alteración anatómica predominante del enfisema, o sea, pérdida de elasticidad, puede ser interpretada por la determinación del "compliance" pulmonar y total, con el objeto de diferenciar una simple distensión pulmonar del verdadero enfisema.⁴⁶

La determinación de gases en sangre a diferencia de lo que sería de esperarse en este tipo de enfermos con lesiones anatómicas irreversibles perfectamente

establecidas, demuestra que no existe insaturación en reposo. Por el contrario, cuando se realizan durante la fase de exacerbación o en presencia de insuficiencia cardíaca derecha, muestran alteraciones graves que frecuentemente rebasan los límites de sobrevivencia y llevan al enfermo a la muerte.

Cuando la modificación de los gases en la sangre arterial se demuestra en forma persistente, el pronóstico de estos pacientes es pobre y debe tenerse muy en consideración para valorar la posibilidad de regresión con el tratamiento adecuado. Por otro lado, podría aceptarse que esta hipoxia con hipercapnia sostenida, puede tener efecto importante sobre el desencadenamiento de la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal, llevando a tal grado la alteración en estos diferentes aparatos y sistemas, que su descompensación se hace irreversible, provocando la muerte aún

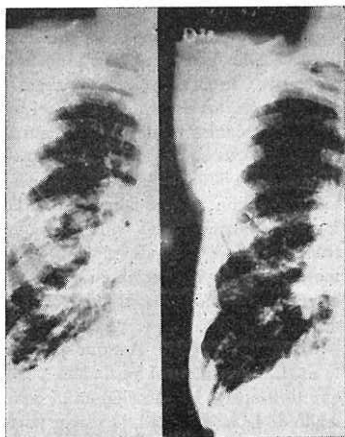


FIG. 14. Imagen de bronquitis en exacerbación aguda, observándose opacidad por bronquios llenos de moco y atelectasias periféricas; a la derecha se observa la limpieza de la zona después del tratamiento. (Cortesía del Dr. A. Celis.)

cuando el enfisema desde un punto de vista anatómico o morfológico, fuera moderado.⁴⁷

TRATAMIENTO

El problema de los enfermos con enfermedad obstructiva crónica, necesita para su adecuado tratamiento del establecimiento de una buena relación médico-enfermo. Muy frecuentemente, los pacientes necesitan más que un cambio en el tratamiento que han llevado, el soporte psicológico necesario para poder comprender y aceptar la naturaleza crónica de su enfermedad y, las implicaciones que éste significa, como la necesidad de suprimir ciertos hábitos, reducir o modificar en cierta forma su modo de vivir y la indispensable cons-

tancia en un tratamiento que muchas veces debe plantearse para el resto de la vida del paciente.

El médico debe mostrarse optimista pero realista; explicar claramente al paciente y a sus familiares, los cuidados necesarios para que la enfermedad no progrese, convencerle de que algunas medidas de higiene y cambio de hábitos si no se observan adecuadamente, pueden acarrear el desarrollo de una enfermedad inhabilitante. Debe enseñarse al paciente a reconocer la aparición de brotes inflamatorios y la necesidad de tratarlos de inmediato y en forma enérgica. Quizá no haya otra enfermedad o grupo de enfermedades, en las cuales las medidas preventivas puedan lograr tanto, si se llevan a cabo para lo cual es indispensable, el "rapport" médico-enfermo.

MEDIDAS PREVENTIVAS Y CUIDADOS DE HIGIENE

El paciente, generalmente fumador crónico, debe ser convencido de la necesidad de abandonar el tabaco; en los casos en que esto no es posible de modo radical, es necesario lograrlo de modo paulatino; es indispensable suprimir hasta donde sea posible otras causas de irritación inhalatoria como son la exposición a polvos industriales, alérgenos o aire contaminado. En ocasiones es posible lograr en pacientes de buenas condiciones económicas, las situaciones óptimas para la prevención en el desarrollo de la enfermedad, como son: cambiar la ciudad donde se vive, mejorando las condiciones de clima y humedad, evitando cualquier trabajo que pueda signi-

ficar irritación respiratoria, y en éstos, las medidas preventivas significan parte importante del tratamiento.

Tanto el enfermo como la familia deben ser instruidas de la necesidad de evitar al máximo cualquier posible infección respiratoria; hasta donde es posible, el paciente debe evitar el contacto con personas enfermas de cualquier infección respiratoria alta, especialmente durante los períodos de epidemia de gripa. En algunos casos puede justificarse la inmunización contra virus de la influenza, ya que estas enfermedades respiratorias, generalmente sencillas para el resto de la comunidad, pueden ser graves y aún mortales para estos enfermos.

El enfermo respiratorio crónico que va a ser sometido a cirugía, debe ser evaluado cuidadosamente en el preoperatorio y puesto en condiciones óptimas de ventilación, tratando el broncoespasmo y la infección por varios días antes de la intervención; durante ésta o cualquier otra enfermedad, debe de evitarse el uso de sedantes de la tos, o de sedantes o tranquilizantes del sistema nervioso central, así como el uso de altas concentraciones de oxígeno que provocan el mismo problema por narcosis por bióxido de carbono, situación que en cualquier caso agrava la condición respiratoria por retención de secreciones, hipoxia que puede desembocar en una insuficiencia respiratoria mortal.

TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS

Muchos medicamentos se han utilizado en el tratamiento de esta enfer-

medad; aquí mencionaremos los principales, dando los lineamiento generale de su uso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y particularizando algunos aspectos del tratamiento del asma, principalmente del estado asmático..

El uso de los siguientes medicamentos, es común para cualquiera de las formas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, siendo obvio que su mayor o menor indicación en cada caso estará en relación con la predominancia de síntomas que se presenten.

Antibióticoterapia. Aunque se discute en la actualidad el verdadero papel que desempeña la infección en el desarrollo de la enfermedad, la mayor parte está de acuerdo que tanto las infecciones virales como las microbianas empeoran la situación de estos pacientes y son responsables de los brotes de exacerbación en muchos casos, aun cuando no sea como único factor. Es importante conocer la flora predominante de las infecciones bacteriales en el medio, ya que no puede aplicarse la experiencia de los informes de otros países. En México, Bojalil ha demostrado⁴⁸ la presencia elevada de gérmenes gram positivos y gram negativos, especialmente *Escherichia coli*, en la expectoración de pacientes con esta enfermedad. Por otra parte, es conocido que en años recientes la flora bacteriana de estas infecciones, tiende más a la presencia de gérmenes gram negativos y estafilococo coagulasa positivo, principalmente en pacientes hospitalizados o con enfermedad crónica.⁴⁹ Estamos de acuerdo con Simpson,⁵³ quien señala que las dosis de antibióticos deben ser muy elevadas

y que las dosis pequeñas, resultan más perjudiciales que benéficas. En nuestro medio podría considerarse como antibiótico de elección, la ampicilina a la dosis de 2 a 4 gramos diarios, el clo-ramfenicol a la dosis de 1 a 2 gramos diarios, las tetraciclinas a las dosis de 1 a 2 gramos diarios y la kanamicina a la dosis proporcional según el peso, que para un adulto es generalmente de medio gramo intramuscular cada 8 horas. Los tratamientos deben ser largos y continuos; aunque el paciente generalmente no manifiesta síntomas notorios de infección respiratoria, el tratamiento de una exacerbación debe prolongarse por lo menos de 10 a 15 días, considerando además que en pacientes con enfermedad crónica avanzada, frecuentemente es necesario repetir estos tratamientos con cortos intervalos de descanso, hasta hacerlos casi continuos durante las épocas de mayor exposición como los meses de invierno, presentación de epidemias o exacerbaciones de contaminación aérea. Johnston en Inglaterra,⁵⁰ ha señalado el éxito de un programa de control con antibióticos en enfermos con bronquitis crónica, administrándoles penicilina o tetraciclina diariamente durante los meses de invierno, a un grupo de 79 pacientes, observando disminución del número de brotes de exacerbación.

En los casos en que es posible, practicar, resulta útil el antibiograma para seleccionar el medicamento de elección, pero para que la técnica sea útil debe repetirse en los diversos brotes, ya que la flora no es la misma en ellos. Los antibióticos de mediano espectro como la oleandomicina y la eritromicina, pue-

den ser utilizados con éxito en pacientes con enfermedad moderada, con ventaja de encontrarse menores efectos secundarios.

Broncodilatadores. Los dos principales grupos de broncodilatadores utilizados, son los derivados de la aminofilina y el isoproterenol y drogas similares. En los casos de exacerbación aguda, la aminofilina se administra a la dosis de 0.25 g por vía intravenosa cada 8 ó 12 horas, o bien disolviendo 500 mg en un litro de solución glucosada para goteo continuo, solución en la que además puede administrarse el antibiótico. En los casos no agudos la aminofilina se administra por vía oral o rectal cada 6 u 8 horas, teniendo el inconveniente de ser irritante por las dos vías, aunque hay preparados comerciales que en alguna forma tratan de solucionar este inconveniente.

El isoproterenol se administra por vía oral, sublingual, subcutánea, o por aerosoles, siendo un eficaz broncodilatador, pero teniendo el inconveniente de ocasionar taquicardia en algunos pacientes. El uso de aerosoles presurizados debe evitarse puesto que hay estudios que demuestran un aumento de la mortalidad en asma, por el uso de esta forma de medicación.⁵¹

Existen en la actualidad otro tipo de broncodilatadores, algunos semejantes al isoproterenol como la isoprenalina, la orciprenalina, el salbutamol, el cromoglicato disódico, la isoetarina, de los cuales aún no se cuenta con una experiencia suficiente para demostrar su superioridad sobre los dos clásicos ya mencionados.⁵²⁻⁵⁶

Existe una tendencia en la actuali-

dad a potencializar el efecto broncodilatador, utilizando mezclas de varios broncodilatadores, con lo cual al reducirse las dosis individuales, disminuyen los efectos secundarios de cada uno de ellos.

Frecuentemente se asocian medicamentos expectorantes a los broncodilatadores. De éstos, los más importantes son el yoduro de potasio, el cloruro de amonio, el guayacolato de glicerilo y recientemente el clorhidrato de bromhexina, cuyo efecto ha sido puesto en duda por diversos autores y cuya finalidad consistiría en hacer más fluida la secreción bronquial para hacer más fácil la salida de ella de los bronquios, al lograr el efecto broncodilatador.

Como la secreción bronquial en estos casos es generalmente rica en moco, se ha intentado usar diversos agentes mucolíticos y proteolíticos, con el fin de facilitar la expectoración. Así se ha usado la tripsina, la quimotripsina y la estreptoquinasa con efectos dudosos. Otro agente mucolítico es la acetilcisteína, la que tiene el gran inconveniente de su mal olor y de ocasionar broncoespasmo.

Corticoesteroides. El uso de corticoides en estos pacientes, continúa en controversia, y se suscita al intentar aplicar un criterio general afirmativo o negativo para el uso de los mismos. Es evidente por un parte que el efecto antiinflamatorio, antialérgico y broncodilatador, debe actuar saludablemente en muchos de estos enfermos; por otra parte, no puede negarse que ante los posibles efectos secundarios conocidos de la corticoterapia, es preferible reservarlos para aquellos casos refrac-

tarios a otro tipo de medicación más sencilla. Principalmente en casos de asma no controlada por otros medicamentos, es incontrovertible el beneficio de la corticoterapia, y lo mismo sucede en algunos enfermos bronquíticos crónicos o enfisematosos con bronquitis severa, en los cuales su uso se hace indispensable. En estos pacientes, en los cuales otras formas de tratamiento más sencillas no lograron resultados, las pruebas funcionales respiratorias demuestran mejoría indudable.

En los casos de obstrucción aguda, el corticoide se usa por vía parenteral, siendo de los más usuales la dexametasona a la dosis de 4 mg cada 12 horas; y para el tratamiento de sostén, la vía oral con cualquiera de los múltiples corticoides a las dosis correspondientes, siendo útil también para estos casos la administración intramuscular de corticoide de depósito, pudiéndose controlar pacientes asmáticos con una inyección de este tipo cada quince días.

Tanto el tratamiento de la forma aguda como de las formas crónicas de asma bronquial, pueden caer dentro de estos lineamientos generales de la EPOC; sin embargo, en los casos verdaderos de asma bronquial, es indispensable realizar el estudio completo de alérgenos con prueba de sensibilización, para la preparación de las vacunas correspondientes al tratamiento de desensibilización. A este respecto, hay que considerar, sin embargo, que en la actualidad la mayor parte de los casos de EPOC, no son ocasionados por asma bronquial sino por bronquitis crónica o enfisema y que la aplicación de este tipo de tratamiento ante un diagnóstico

diferencial incorrecto, no producirá mejoría en el paciente.

VENTILOTERAPIA, TERAPIA FÍSICA Y REHABILITACION

La aparición cada vez más frecuente de enfermos con este tipo de padecimiento en algunos países, sobre todo en las áreas urbanas, ha traído como consecuencia el desarrollo de una serie de técnicas novedosas para el tratamiento complementario de la enfermedad, aplicables tanto a enfermos crónicos ambulatorios, como a enfermos graves en estado agudo de insuficiencia respiratoria, ante los cuales anteriormente pocas maniobras podían realizarse con la esperanza de lograr resultados. Como todas las adquisiciones nuevas en Medicina, hay una tendencia divergente para juzgar las cualidades de estas técnicas novedosas. Quienes exageran la utilidad de estos procedimientos, pretenden basar el tratamiento fundamental de estos pacientes a base de estos procedimientos novedosos, organizados en forma de clínicas o servicios dentro de los hospitales. Quienes en un afán en extremo conservador pretenden negar el beneficio que estos nuevos procedimientos proporcionan, no intentan hacer el esfuerzo de avanzar lo necesario para incorporar estas técnicas en su justo sitio dentro del tratamiento de los enfermos.

Oxigenoterapia. Puede estar indicada en estos pacientes con obstrucción ventilatoria en cualquiera de sus formas, en casos en los cuales la ventilación necesita ser enriquecida con bajas mezclas de oxígeno para proporcionar al paciente las posibilidades de una

vida útil. Tanto la cámara de oxígeno como la mascarilla, como el catéter nasal, o el nasofaríngeo, pueden ser utilizados considerando siempre la necesidad de no proporcionar una mezcla rica de oxígeno (como la que puede ser proporcionada por la tienda), por el peligro de una sobredosificación con la consecuente hipoventilación y narcosis por retención de bióxido de carbono. Por este peligro, durante un tiempo se consideró que la oxigenoterapia no convenía en estos enfermos; hoy se conoce, sin embargo, su gran utilidad a dosis apropiadas que permite hacer ambulatorios a algunos pacientes antes inválidos, gracias al uso de equipos portátiles.³⁴

Humidificadores y nebulizadores. Diversos tipos de humidificadores se utilizan con el objeto de aumentar el porcentaje de humedad del aire respirado. El aire húmedo es el mejor expectorante y con esta idea se utilizan estos aparatos. Los más rudimentarios son los vaporizadores cuyo uso es desaconsejable puesto que casi no aumentan la humedad, aumentando en cambio la temperatura ambiente. Otro tipo de humidificadores como los ultrasónicos, sí aumentan la humedad del aire ambiente, pero su costo es muy elevado. Otros modelos menos elaborados y de menos costo, proporcionan efectos similares; sin embargo, en cualquier caso es indispensable la esterilización frecuente y el control microbiológico de la humedad proporcionada, puesto que puede darse el caso que estén proporcionando humedad cargada con gérmenes contaminados de hospitales, siendo entonces peligroso su uso.

Los nebulizadores para terapia de aerosol, de diversos modelos, se utilizan con el objeto de humidificar el aire, enfriarlo o calentarlo y llevar medicación en forma de aerosol como broncodilatadores, antibióticos o corticoides. Recientemente su uso se preconiza en otorrinolaringología para el uso de diversos padecimientos inflamatorios e infecciones de las vías altas.

En padecimientos de vías aéreas bajas su uso está controvertido, pero en cualquier caso se considera más segura la nebulización manual que la presurizada, ya que esta última como ya se ha dicho, ha aumentado la mortalidad por asma.

Respiración a presión positiva intermitente. El uso de esta técnica, muy en boga en la Unión Norteamericana, es discutida por los autores europeos, quienes consideran que se han exagerado las ventajas del procedimiento. Este, sin embargo, tiene aplicación indiscutible en los tratamientos hospitalarios, no sólo en las formas de exacerbación aguda de la enfermedad, sino en las formas crónicas que por insuficiencia respiratoria requieren hospitalización. Menos razonable parece el uso de esta técnica en enfermos que asisten como externos a clínicas que les proporcionan este tratamiento unos minutos diariamente.

Hay diversos tipos de máquinas para respiración a presión positiva; en todos los casos se pretende forzar la ventilación mejorando la distribución del aire inspirado, aumentando la presión de los gases al nivel alveolar y por consiguiente, la oxigenación del enfermo y facili-

tando secundariamente la movilización y el drenaje de las secreciones que ocluyen los bronquios delgados. El procedimiento tiene definitiva utilidad, principalmente en pacientes hospitalizados en postoperatorios, en enfermos cor EPOC, en enfermos inconscientes, en enfermos sujetos a cuidados intensivos principalmente aquellos que presentar insuficiencia respiratoria.

Por otra parte, es posible en estos casos administrar medicamentos nebulizados en el aire a presión que pueden coadyuvar a la rápida recuperación de estos pacientes.

Para algunos autores, el conocimiento preciso de diversas medidas de medicina física y de rehabilitación, puede ser tan útil en unos pacientes o más, que las medidas mecanizadas antes señaladas. Por la índole de este trabajo, no es posible pormenorizar con detalle estos aspectos, pero puede citarse que las medidas consisten fundamentalmente en:

1. Ejercicios de respiración, para enseñar a respirar.
2. Ejercicios para hacer toser y enseñar a expectorar a los enfermos.
3. Posiciones del cuerpo para facilitar el drenaje del árbol bronquial.
4. Percusión, vibración y movilización torácica externa con chalecos respiradores.
5. Rehabilitación física integral del cuerpo y extremidades para evitar la invalidez.

CIRUGIA EN LA EPOCA

Diversas técnicas quirúrgicas se han utilizado con el objeto de mejorar a estos pacientes. Las tres más usadas son las siguientes:

Traqueostomía. Se utiliza fundamentalmente en formas avanzadas de EPOC, complicadas con insuficiencia respiratoria por retención de secreciones. La utilidad va desde la disminución del espacio muerto anatómico a vencer por el aire respirado, la gran facilidad para la aspiración de secreciones, hasta el uso de respiradores mecánicos adaptados a cánulas especiales le traqueostomía, que pueden mantenerse por tiempo prolongado y en las que se substituye la clásica cánula metálica por plásticos con manguitos inálables únicos o dobles para fijarla en tráquea y facilitar la presión positiva. Como todas las traqueostomías, requiere meticulosos cuidados de limpieza frecuente, humidificación del aire, cuidados estériles para que sea útil y no se convierta en mecanismo de complicación del enfermo.

Una variante de esta técnica, es la *enestración traqueal*. Hemos tenido oportunidad de realizarla desde hace 10 años en el Hospital General de la Ciudad de México, habiendo obtenido resultados favorables en algunos enfermos que gracias a esta traqueostomía n cánula, pueden bastarse por sí mismos, rehabilitándose desde el punto de vista funcional.

Finalmente, otro procedimiento quirúrgico de magníficos resultados cuando es bien aplicado, es la resección de las grandes bulas enfisematosas que se

producen en ocasiones, principalmente en los casos de enfisema centrilobulillar. La técnica quirúrgica en estos casos es sencilla, pues la resección de la bula generalmente no ofrece dificultades; en cambio es muy importante la cuidadosa evaluación del paciente con pruebas de funcionamiento respiratorio, angioneumografía y broncografía, con el objeto de conocer el estado real del pulmón restante y considerar las posibilidades del mismo, para soportar suturas, su facilidad para llenar el tórax, así como la repercusión cardiovascular existente y considerar la posible aparición de cor pulmonale agudo trans o postoperatorio. Estos pacientes deben someterse a intensivos cuidados preoperatorios que incluyan ejercicios físicos y rehabilitación, antibioticoterapia, broncodilatadores, atención cardiovascular, con el objeto de llevarlos a cirugía en las mejores condiciones; es obvio que estas medidas deben agregarse en el postoperatorio, a las habituales de cuidados intensivos en cirugía torácica.

REFERENCIAS

1. Mitchell, R. S.; Vincent, T. N.; Ryan, S., y Filley, G. F.: *Chronic obstructive broncho-pulmonary disease. IV. The clinical and physiological differentiation of chronic bronchitis and emphysema*. Am. J. Med. Sc. 247: 513, 1964.
2. Fletcher, C. M.; Burrous, J. B. y Niden, A. H.: *American emphysema and British bronchitis. A standardized comparison study*. Am. Rev. Resp. Dis. 90: 1, 1964.
3. Rodman, T. y Sterling, F. H.: *Pulmonary Emphysema and Related Diseases*. St. Louis, C. V. Mosley Co., 1969.
4. Balchum, O.; Felton, J.; Jamison, I.; Gaines, R.; Clarke, D., y Awan, T.: *A survey for chronic respiratory disease in an industrial city*. Amer. Rev. Resp. Dis., 86: 675, 1962.

5. *Vital Statistics of the United States*. Washington. National Center for Chronic Disease Control. 1968.
6. Belcher, J. R. y Sturridge, M. F.: Comunicación personal.
7. Rodman, T. y Sterling, F. N.: *Pulmonary Emphysema and Related Diseases*. St. Louis, C. V. Mosley Co., 1969.
8. Cosío Villegas, I. y Celis, S. A.: *Patología del Aparato Respiratorio*. México, Méndez Oteo, 1968.
9. Williams, H. y McNicol, K. N.: *Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study*. Brit. Med. J. 2: 321, 1969.
10. Spain, D. M.: *Atypical and newer pulmonary diseases of interest to industry*. En: *Advances in Cardiopulmonary Diseases*. Chicago, Year Book Med. Pub. 1963. Vol. 1, p. 178.
11. Martínez, P. D.: *Diez observaciones sobre la mortalidad en México*. Salud Pú. de México. 12: 37, 1970.
12. *Mesa Redonda en Cursillo de Actualización sobre Enfermedad Obstructiva Crónica*. Escuela de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara. 1970.
13. Rimington, J.: *Chronic bronchitis, smoking and social class. A study among working people in the towns of mid and east Cheshire*. Brit. J. Dis. Chest. 63: 193, 1969.
14. Reid, D. D.; Anderson, D. O.; Ferris, B. G. y Fletcher, C. M.: *An Anglo American comparison of the prevalence of bronchitis*. Brit. Med. J. 2: 1485, 1964.
15. Cullen, K. J.; Stenhouse, N. S.; Welborm, T. A.; McCall, M. G. y Curnow, D. H.: *Chronic respiratory disease in a rural community*. Lancet 2: 657, 1968.
16. Oshima, Y.; Ishizaki, T.; Miyamoto, T.; Shimizu, T.; Shida, T. y Kabe, J.: *Air pollution and respiratory disease in Tokyo-Yokohama area*. Am. Rev. Resp. Dis. 90: 572, 1964.
17. Pardec, N.; Daminik, T. y Martin, C. J.: *The diffuse obstructive pulmonary syndrome. II. Factors associated with its progress*. Am. Rev. Resp. Dis. 93: 390, 1966.
18. Anónimo: *Alfa antitrypsin deficiency emphysema*. J.A.M.A. 210: 1095, 1969.
19. De la Fuente, R.: *Psicología Médica*. México. Edit. UTEHA, 1960.
20. Tullis, D. C.: *Bronchial asthma associated with intestinal parasitosis*. New Eng. J. Med. 282: 370, 1970.
21. Schoettlin, C. E.: *The health effect of air pollution on elderly males*. Am. Rev. Resp. Dis., 86: 873, 1962.
22. Auerbach, O.; Hamond, E. C.; Kirman, D. y Garfinkel, L.: *Emphysema produced in dogs by cigarette smoking*. J. A. M. A., 199: 431, 1967.
23. Auerbach, O.; Stout, A. P.; Hammond E. C., y Garfinkel, L.: *Smoking habit and use in relation to pulmonary changes*. New Eng. J. Med. 269: 1945, 1963.
24. Speizer, F. E. y Ferris, R. G.: *The prevalence of chronic non specific respiratory disease in road tunnel employees*. Am. Rev. Res. Dis. 88: 205, 1963.
25. Fisher, M.; Akhtar, A. J.; Calder, M. A.; Moffat, M.A.J. y Stewart, S. M.: *Pilot study of factors associated with exacerbations in chronic bronchitis*. Brit. Med. J. 2: 187, 1969.
26. Celis, S. A.: Comunicación personal.
27. Di Rienzo, S.: *Radiologic Exploration of the Bronchia*. Springfield, Charles C Thomas Pub. 1950.
28. Miller, W. S.: *The Lung*. 2a. ed. Springfield, Charles C. Thomas Pub 1950.
29. Simpson, T.: *The emphysema problem*. Brit. J. Dis. Chest. 62: 188, 1968.
30. Campbell, E. J. M.: *Respiratory failure*. Brit. Med. J. 1: 1451, 1965.
31. Martínez Villaseñor, O.: Comunicación personal.
32. Strauh, P. N.; Buhlman, A. A. y Rossier, P. H.: *Hypovolemia in statu asthmaticus*. Lancet. 2: 923, 1969.
33. Simpson, T.: *The prevention and treatment of chest infection in the chronic bronchitic*. Practitioner 201: 861, 1968.
34. Garnica, D. y Mar, B.: Comunicación personal.
35. Galland, F.; de León, A. y Medrano, G.: *Enfisema pulmonar obstructivo*. Neumol. Cir. Tórax. (Méx.) 29: 193, 1968.
36. McKeown, F.: *The pathology of the pulmonary heart disease*. Brit. Heart J. 14: 25, 1952.
37. Valdez Ochoa, S.: *Enfisema pulmonar. Diagnóstico funcional*. GAC. MÉD. MÉX. 96: 761, 1966.
38. Thibault, P. H.: *Renseignements élémentaires fournis par l'exploration fonctionnelle pulmonaire*. Press. Med. 78: 233, 1970.
39. Bates, D. y Chrostic, R.: *Respiratory Function in Disease*. Philadelphia, Saunders Co. 1964, p. 132.
40. Tiffeneau, R.: *Hipersensibilidad colinergo histaminica pulmonaire de l'asthmatique: Relation avec l'hipersensibilidad allergénique pul.* Acta Allergol. 12(Supl. 5): 187, 1958.

41. Meinsner, P. y Tones, P. H.: *Pulmonary function in bronchial asthma*. Brit. Med. J. 1: 470, 1968.
42. McNeill, R. S. y McKenzie, J. M.: *An assessment of the value of heating exercises in chronic bronchitis and asthma*. Tórax 10: 250, 1955.
43. Pecora, L. J.; Bernstein, I. L., y Feldman, D. P.: *Comparison of the components of diffusing capacity utilizing the effective alveolar volume in patients with emphysema and chronic asthma*. Am. J. Med. Sc. 256: 69, 1968.
44. Bates, D. D.; Woolf, C. R., y Paul, G. J.: *Chronic bronchitis a report on the first two stages of the coordinated study of chronic bronchitis in the department of veterans affair*. Canada Med. Ser. J. 18: 211, 1962.
45. Motley, H. L. y Smart, R. H.: *Pulmonary emphysema. Physiologic factors in diagnosis and advances in therapy*. J. Amer. Geriat Soc. 3: 316, 1955.
46. aaemi, H.: *Pulmonary function test*. J.A.M.A. 206: 2302, 1968.
47. Burrows, B. y Earle, R. H.: *Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective estudy of 200 patients*. New Eng. J. Med. 280: 393, 1969.
48. Cicero, R. y Bojalil, L. F.: *Tratamiento de la bronquitis crónica con demetilclortetraciclina*. Neumol. Cir. Tórax. 23: 25, 1961.
49. McNamara, M. J.; Hill, M. C.; Balows, A., y Tucker, E. B.: *A study of the bacteriologic patterns of hospital infections*. Ann. Int. Med. 66: 480, 1967.
50. Johnston, R. N.; McNeill, R. S.; Smith, D. H.; Dempster, M. B., y Nairns, J. N.: *Five year Winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis*. Brit. Med. J. 2: 265-269, 1969.
51. Inman, W. H. y Adelstein, A. M.: *Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosol*. Lancet 2: 279, 1969.
52. Fredman, B. J.; Meisner, P., y Hill, G. B.: *A comparison of the action of different bronchodilator in asthma*. Thorax 23: 590, 1968.
53. Williams, H. y Kane, C.: *Treatment of bronchial asthma with cromoglyn*. J.A.M.A., 209: 1881, 1969.
54. Kidner, P. H.; Meisner, P.; Pride, N. B., y Bruce, P. P. S.: *Disodium cromoglycate in the treatment of bronchial asthma*. Lancet 3: 655, 1968.
55. Palmer, K. N. V. y Diamant, M. L.: *Effect of salbutamol on spirometry and blood-gas tensions in bronchial asthma*. Brit. Med. J. 1: 31, 1969.
56. Choo-Kang, K. F.; Simpson, W. T. y Grant, I. W.: *Controlled comparison of the bronchodilator effects of three β -adrenergic stimulant drug administered by inhalation to patients with asthma*. Brit. Med. J. 2: 287, 1969.