

11231

1 ej 5



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
Facultad de Medicina**

**VALORACION DEL EFECTO BRONCODILATADOR DEL BROMURO  
DE IPRATROPIO EN PACIENTES ASMATICOS ESTABLES CON  
TRATAMIENTO CONTINUO DE BETA<sub>2</sub>ADRENERGICOS**

**TESIS DE POSGRADO**

Que para obtener el Título de  
**ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA MEDICA**

p r e s e n t a:

**MARCO ANTONIO PEREZ ESCOBAR**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



1 9 8 7



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **I N D I C E :**

- 1. INTRODUCCION**
- 2. OBJETIVOS**
- 3. HIPOTESIS**
- 4. REVISIÓN DE LITERATURA**
- 5. MATERIAL Y METODOS**
- 6. RESULTADOS**
- 7. DISCUSION**
- 8. CONCLUSIONES**
- 9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

## **I N T R O D U C C I O N :**

El asma bronquial es una enfermedad en la cual la interacción de múltiples mecanismos fisiopatológicos desencadenan una respuesta común: broncoconstricción; y en esa forma manifestarse en una población particularmente susceptible de pacientes, siguiendo un curso clínico característico de exacerbaciones y remisiones relacionadas con la exposición a estímulos emocionales, físicos o agentes inhalados. Tomando en cuenta que la mayoría de pacientes con asma bronquial acuden con cierta frecuencia a los diferentes servicios hospitalarios en busca de atención médica, representando una parte importante de las consultas e ingresos a los servicios de hospitalización de Neumología; se hace necesario enriquecer nuestro arsenal terapéutico con drogas relativamente nuevas con mecanismos de acción un tanto diferentes a los de los medicamentos con los que contamos, con el fin de tener alternativas de tratamiento para enfrentar esta demanda asistencial.

A pesar que el uso de anticolinérgicos en el tratamiento del asma bronquial se remonta a siglos atrás, fue hasta hace relativamente poco tiempo en que se introdujo comercialmente el bromuro de Ipratropio en México. Este hecho nos obliga a estudiar el beneficio potencial que el uso de este medicamento representa para nuestros pacientes asmáticos.

Es por lo anterior, por lo que se realizó el presente trabajo, que consiste en valorar desde el punto de vista funcional una población seleccionada de asmáticos en condiciones estables bajo tratamiento con beta 2 adrenérgicos orales y posterior a la inhalación de una sola dosis de bromuro de Ipratropio inhalado y analizar estas condiciones en función de los estudios realizados y publicados en la literatura mundial.

## **O B J E T I V O S :**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Conocer el grado de broncodilatación alcanzado después de una dosis simple de bromuro de Ipratropio inhalado en pacientes asmáticos clínicamente estables bajo tratamiento a base de beta-2 adrenérgicos por vía oral.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- 1.-Valorar si los pacientes con asma bronquial asintomática presentan algún grado de obstrucción bronquial desde el punto de vista funcional.
- 2.-Medir en forma objetiva el grado de broncodilatación alcanzado con la aplicación de una dosis inhalada de bromuro de Ipratropio (120 mcg) en pacientes asmáticos estables con tratamiento de salbutamol oral a dosis de 2 mg tres veces diarias.
- 3.-Determinar si existe alguna diferencia entre el grado de broncodilatación y el tipo de asma (extrínseca-intrínseca) en la población a estudiar.

## H I P O T E S I S :

1.-H1: Los pacientes asmáticos asintomáticos bajo tratamiento continuo de salbutamol oral, presentan a las 4 horas después de la última dosis alteraciones en las pruebas de función pulmonar compatibles con obstrucción bronquial importante.

Hq: Los valores observados en las pruebas de función pulmonar de pacientes asmáticos asintomáticos bajo tratamiento continuo a base de salbutamol oral, no difieren en forma significativa 4 horas después de la última dosis de los valores teóricos normales esperados.

2.-H1: La obstrucción bronquial observada en los pacientes asmáticos estables bajo tratamiento continuo con salbutamol oral, revierte en forma importante 30 minutos después de la inhalación de 120 mcg de bromuro de Ipratropio.

Ho: La obstrucción bronquial observada en los pacientes asmáticos estables bajo tratamiento continuo con salbutamol oral, no se modifica 30 minutos después de la inhalación de 120 mcg de bromuro de Ipratropio.

3.-H1: Los pacientes asmáticos portadores de asma extrínseca presentan una respuesta broncodilatadora sensiblemente mayor que los pacientes portadores de asma intrínseca, 30 minutos después de la inhalación de 120 mcg de bromuro de Ipratropio.

Ho: No existe ninguna diferencia en el grado de respuesta 30 minutos después de la inhalación de 120 mcg de bromuro de Ipratropio al comparar un grupo de pacientes asmáticos asintomáticos portadores de asma extrínseca con un grupo de pacientes asintomáticos portadores de asma intrínseca, ambos bajo tratamiento continuo a base de salbutamol oral.

## REVISIÓN DE LITERATURA

### ASMA BRONQUIAL - GENERALIDADES:

Desde el punto de vista clínico define el asma un estado de hiperreactividad bronquial con obstrucción reversible de la vía aérea.(36) En las personas normales se presenta una respuesta broncoconstrictora como un mecanismo de defensa del aparato respiratorio, en contraste en los pacientes asmáticos esta respuesta se encuentra exagerada y se presenta además una falla en los mecanismos homeostáticos broncodilatadores.(26)

Tradicionalmente se consideraba el asma bronquial como una enfermedad alérgica, sin embargo en la actualidad se han descrito una serie de estímulos desencadenantes entre los que se citan: alérgenos, infecciones, drogas, emociones y físicos (ejercicio, frío, niebla, dióxido de azufre, humo y polvo inerte). Independiente del estímulo desencadenante de la broncoconstricción, se desarrolla una serie de eventos con un resultado común: (18) Contracción del músculo liso bronquial, hipersecreción de moco y edema -inflamación- de la mucosa.(17) Todo esto como efecto de la interacción dinámica y simultánea de una variedad de elementos

- a) Componentes celulares: mastocitos, neutrófilos y eosinófilos.(30)
- b) Mediadores químicos de la inflamación: Pre-formados: histamina, heparina, factor quimiotáctico de neutrófilos, factor quimiotáctico de eosinófilos, elastasa, kininogenasa, triptasa, catepsina, beta-glucoronidasa, beta-hexosaminidasa, arilsulfatasa. No pre-formados: Prostaglandina D2, leucotrieno C4, factor activador de las plaquetas y leucotrieno B4. (36)
- c) Receptores entre los que se incluyen alfa, beta-2 y colinérgicos. (38)

Los hallazgos histopatológicos consecuencia de la inflamación así producida consisten en hipersecreción de moco con tapones mucosos intraluminales, disrupción del epitelio ciliado

pseudoestratificado, edema de la pared con infiltración mucosa y submucosa de eosinófilos, neutrófilos y monocitos; y en casos mas crónicos engrosamiento de la membrana basal e hipertrofia del músculo liso bronquial. (18)

Esta diversidad de agentes etiológicos y mecanismos fisiopatológicos van a producir este síndrome con una característica clínica primordial: la producción de broncoespasmo; el cual se presenta en forma episódica, recurrente que puede variar desde episodios leves con remisiones prolongadas hasta el cuadro progresivo resistente al tratamiento con crisis severas y potencialmente mortales. En un intento de clasificar a los pacientes de acuerdo al comportamiento clínico con fines pronósticos y de tratamiento, se pueden clasificar en: ( 4)

- 1.- Asma leve infrecuente: crisis leves con periodos de remisiones prolongados de meses e incluso años.
- 2.- Asma episódica frecuente; presentan crisis cada 4-6 semanas con periodos asintomáticos entre las mismas.
- 3.- Asma severa crónica: presentan síntomas diarios, obstrucción persistente de las vías aéreas, intolerancia al ejercicio; responde muy lentamente al tratamiento energético.

Ademas de la clasificación anterior que se basa en la evolución clínica a largo plazo, existe otra en base a las variaciones (43)(5) que puede presentar la velocidad del flujo máximo durante el día

- a) Asma lábil: obstrucción persistente y resistente al Tx convencional, con variaciones del flujo máximo durante el día en forma irregular que van desde la normalidad hasta obstrucción severa.
- b) Crisis matutinas: episodios se presentan al levantarse y en el transcurso de la mañana y se ha relacionado al contacto con el polvo casero, patrón de sueño, cortisol endógeno, catecolaminas endógenas y dosificación del tratamiento oral.
- c) Crisis nocturnas.
- d) Persistente o "Irreversible": aunque parece contradictorio, este

pequeño grupo de pacientes (10%) puede presentarse con:

- pequeñas variaciones durante la noche y el día con tendencia a mejorar con tratamiento energético sin llegar a la normalidad.
- Normalización de la capacidad vital pero no así con el volumen espiratorio forzado 1 seg. ni la velocidad de flujo máxima.
- Obstrucción gradualmente reversible al tratamiento energético a través de los días sin llegar a la normalidad total.

La importancia en considerar las variaciones anteriormente anotadas radica en la necesidad de prescribir un régimen terapéutico dinámico y sobretodo individualizado, alcanzando en lo posible las metas del manejo que deben ser: ( 4 )

- 1.- Máximo control posible con el mínimo de medicamentos.
- 2.- Disminuir la frecuencia y la severidad de las crisis.
- 3.- Mejorar al máximo la función pulmonar.
- 4.- Educación al paciente y a la familia acerca de la enfermedad y su manejo.
- 5.- Disminuir el ausentismo escolar o laboral.
- 6.- Permita la participación del paciente en actividades deportivas sin restricciones.
- 7.- Crecimiento normal.

Para alcanzar las metas trazadas contamos en la actualidad con los siguientes grupos de medicamentos:

- a) Metilxantinas: teofilinas.
- b) Simpaticomiméticos: salbutamol, fenoterol, metaproterenol, orciprenalina, terbutalina , etc. Todos con diverso grado de broncoselectividad. Oral o inhalada.
- c) Corticosteroides: orales o inhalados.
- d) Anticolinérgicos: Bromuro de Ipratropio, metilnitrato de atropina y el sulfato de atropina.
- e) Profilácticos: Cromoglicato de sodio y Ketotifeno.

Cuya dosis, psicología y farmacodinamia escapan al enfoque de la presente revisión. Entre otras medidas terapéuticas a consi-

derar tenemos:

- f) Inmunoterapia.
- g) Programas de ejercicio.
- h) Control del ambiente.

A continuación se revisan las bases fisiológicas por las cuales el uso de anticolinérgicos (Bromuro de Ipratropio) se incluye en el tratamiento de los pacientes asmáticos.

#### INERVACION PARASIMPATICA PULMONAR:

El músculo liso bronquial recibe una influencia importante del sistema nervioso; el control nervioso incluye los sistemas beta-adrenérgico y colinérgico con efecto relajador y constrictor respectivamente, existe el sistema alfa-adrenérgico pero su distribución en la vía aérea es escasa y tiene un efecto constrictor del músculo liso. Se ha descrito un tercer sistema nervioso llamado sistema inhibitorio no adrenérgico con efecto relajador a través de un mediador aún no identificado. (17) Es así como pueden participar estos sistemas en la génesis del broncoespasmo mediante un beta-bloqueo parcial, sobreestimulación colinérgica o por alteración del sistema inhibitorio no adrenérgico.

La inervación parasimpática de la vía aérea esta representada por las fibras del nervio Vago, las cuales son fibras eferentes provenientes del sistema nervioso central que establecen sinapsis con los ganglios parasimpáticos localizados en la pared de los bronquios; de estos ganglios parten fibras nerviosas postganglionares de carácter exitatorio y se distribuyen en las porciones musculares y submucosa, en conexión con los receptores colinérgicos de las células musculares lisas.(32) En terminales nerviosas se libera acetilcolina que se une a los receptores específicos localizados en la superficie de las células, produciendo así cambios bioquímicos importantes en el interior de las mismas consistentes en un aumento en el influjo de iones  $Ca^{++}$  y aumento de los niveles

intracelulares de Guanosin monofosfato cíclico (GMPc) favoreciendo la contracción de la célula muscular.(22) Es este el mecanismo responsable del tono bronquial (33); la distribución de estos receptores no es uniforme a lo largo de la vía aérea, estudios con radiomarcadores (3 ) han mostrado que son numerosos en el músculo liso de los bronquios de grande y mediano calibre, menos numerosos en los de pequeño calibre y virtualmente ausentes en bronquiolos distales; a diferencia de los receptores alfa que son numerosos en los bronquiolos pequeños y escasos en las vías aéreas de gran calibre, y de los receptores beta que se encuentran a lo largo de toda la vía aérea predominantemente en los bronquiolos. El aumento de la actividad de este sistema, sobretodo en lo que se refiere a un aumento en la sensibilidad de los receptores se ha propuesto como responsable de la hiperreactividad bronquial. (19,28,29,41)

Este sistema responde como un mecanismo de defensa a agentes irritantes inhalados (21) o bien como una respuesta descontrolada ante estímulos diversos en personas particularmente susceptibles entre los que se incluyen: aire frío(42), niebla (37), dióxido de azufre (23) o ejercicio. Es la estimulación de receptores irritación que se localizan entre las células epiteliales (32,38) la que activa los reflejos broncoconstrictores vagales, los estímulos son variados ( humo, polvo, frío, humedad) y la sensibilidad inespecífica; se ha visto además que estos receptores de irritación también se activan con la histamina (27) participando así en la respuesta broncoconstrictora inducida por la inhalación de antígenos. (46)

Existen otras acciones en las que la inervación parasimpática participa: a)modulación de la secreción de las glándulas mucosas (21) hecho aún no completamente comprobado, pero que se basa en la presencia de terminales nerviosas entre los acinos glándulares y las células mioepiteliales; y b) Secreción de media-

dores por los mastocitos, modulando los efectos de éstos sobre el músculo liso (27) o a través de la liberación de péptidos broncoactivos (sustancia P) en las terminales nerviosas activadas por estimulación retrógrada, péptido que estimula la secreción de mediadores. (38)

#### AGENTES ANTICOLINÉRGICOS:

Mucho antes de que se conocieran los mecanismos fisiopatológicos desencadenantes del broncoespasmo ya se había intentado la intervención farmacológica en este tipo de padecimientos respiratorios. En el siglo XVII se utilizó la inhalación del humo producido por la combustión de hojas de la hierba *Datura Stramonium* y en 1802 fue introducido a la Gran Bretaña por el general Gent al regreso de la India. (27,40) El uso de estos remedios en forma de polvos de *Stramonium* o *Belladonna*, o cigarrillos de la hierba fue ampliamente difundido en los siguientes 150 años (2) al inicio llegó a ser muy popular por los efectos benéficos que proporcionaba, sin embargo, cayó en desuso más tarde debido a una falta de control de la dosis, la presentación de efectos colaterales o adicción a la hierba. (40) En 1959 Herxheimer documentó en forma objetiva la mejoría en la función pulmonar de entonces se han utilizado agentes anticolinérgicos más purificados como broncodilatadores. (6) Resultados iniciales con el uso de sulfato de atropina (10,12) sola o en combinación con otros broncodilatadores han demostrado la efectividad de la droga para inhibir el broncoespasmo inducido por metacolina, ejercicio, antígenos (19) y en ataques agudos de asma (12,48,27); sin embargo, ha presentado el inconveniente de inducir efectos colaterales indeseables sobretodo a nivel del sistema nervioso central y periférico.

A partir de los años 60's una serie de compuestos derivados

de la atropina se han utilizado entre ellos: el metilnitrato de atropina que produce un efecto broncodilatador similar al de la atropina a dosis equivalentes pero con una duración mayor (10,2) y el bromuro de Ipratropio ( ester metilbromuro del ácido N-isopropil nortrópico) que resulta de la conversión de la molécula de la atropina en un compuesto con radical amonio cuaternario con efecto anticlinérgico por vía inhalada.

Estudios en animales (11) comparado con atropina han demostrado broncoselectividad si se usa por vía sistémica. Si se utiliza por vía inhalada esta broncoselectividad aumenta considerablemente (30-50%) con mayor duración de acción y menores efectos secundarios.

El efecto broncodilatador de este compuesto se produce por dos mecanismos (11):

- 1.- Interrupción del reflejo vagal broncoconstrictor
- 2.- Inhibición de la liberación de mediadores a través del bloqueo de receptores colinérgicos en la superficie de los mastocitos.

Sobre la secreción bronquial su efecto es equivalente al de la atropina a dosis iguales, a dosis pequeñas la secreción aumenta pero a dosis mayores la secreción no se modifica con el Ipratropio. No se ha demostrado efecto alguno a corto o largo plazo sobre la movilidad ciliar a dosis terapéuticas..(11)

Después de una dosis inhalada, solamente el 10% alcanza la vía aérea y el resto se deglute; tiene una vida media de 3.2 a 3.8 horas y su efecto broncodilatador se inicia a los 3 minutos alcanza un máximo a los 30-40 minutos y se prolonga hasta 5-6 horas.(45,49 ) La dosis recomendada es de 20-40 mcg cada 6 horas sin embargo se han utilizado dosis mayores de 80-120 mcg sin efectos secundarios (31) es más se considera que la dosis necesaria para producir toxicidad es de cerca de 500 veces la dosis usual inhalada. De la dosis inhalada que no alcanza la

la vía aérea es excretada sin cambio en las heces, del resto que alcanza la circulación sistémica es parcialmente metabolizada en ocho metabolitos con débil acción anticolinérgica que se excretan en la orina.

Por su composición química que lo hace insoluble en lípidos no traspasa la barrera hematoencefálica por lo que carece de efectos a nivel del sistema nervioso central (27,11) limitando sus efectos a nivel periférico: midriasis, inhibición de la secreción gástrica y muy raramente a dosis muy altas (3-5 mg/Kg) parálisis curariforme. Se han reportado reacciones adversas a la inhalación del compuesto (8) induciendo mayor broncoconstricción proponiéndose como responsable una reacción de idiosincrasia.

La indicación principal es en el asma bronquial, y se ha comparado en forma muy extensa con beta 2 adenérgicos tanto en asma aguda como en tratamiento a largo plazo (34,35,44,45,16) y se ha demostrado principalmente: el efecto del br. de Ipratropio es más prolongado, y la broncodilatación alcanzada por los beta-agonistas es mayor en las primeras dos horas pero esta diferencia inicial desaparece a las 3-4 horas de la aplicación. El efecto es aditivo cuando se utiliza conjuntamente con simpaticomiméticos prolongando además la duración del mismo. (13) Otra de las indicaciones es el broncoespasmo que se presenta en la bronquitis crónica, en donde el efecto es similar a los beta agonistas. (49) Otra de las indicaciones recientemente reportada es en casos de rinitis vasomotora (1).

## **M A T E R I A L   Y   M E T O D O S :**

Se estudiaron un total de 19 pacientes con diagnóstico pre-establecido de asma bronquial de larga evolución captados en el servicio de consulta externa de la División de Neumología en el Hospital General del Centro Médico La Raza (I.N.S.S.) durante los meses de noviembre y diciembre de 1986 y enero de 1987. Estos pacientes cumplieron los siguientes criterios de inclusión: edad no menor de 18 años ni mayor de 65 años, diagnóstico de asma bronquial claramente establecido, clínicamente asintomático por más de 4 semanas previas al estudio, bajo tratamiento ambulatorio de salbutamol oral a dosis usuales de 2 mg cada 8 hrs. con o sin otro medicamento preventivo de las crisis. Los criterios de exclusión considerados fueron: historia de tabaquismo por más de 10 años, coexistencia de enfermedad cardiovascular, presencia de padecimiento físico o mental incapacitante y diagnóstico de asma mal definido o escasamente documentado. Los criterios de eliminación fueron: presencia de enfermedad respiratoria o broncoespasmo al momento del estudio, rechazo voluntario a someterse al estudio funcional, presencia de efectos secundarios indeseables al medicamento y uso de salbutamol u otro simpaticomimético inhalado en las 10 horas antes del estudio funcional.

Todos los pacientes recibieron instrucción sobre el medicamento y sus efectos colaterales, sobre la metodología del estudio y en caso de no aceptar el participar, la atención prestada por la institución no se vería afectada. Los pacientes se entrevistaron en base a cuestionario elaborado sobre los siguientes aspectos: datos generales, antecedentes personales o familiares de enfermedad alérgica, historia del padecimiento del asma (edad de inicio, desencadenantes de las crisis, frecuencias de las mismas y hospitalizaciones al año, alérgenos documentados, desensibilización, última crisis y tratamiento actual), otros pa-

decrementos respiratorios o de otro sistema orgánico, sintomatología al momento del estudio, así como exploración física para determinar la presencia o ausencia de espasmo bronquial.

Una vez terminada la entrevista, se les efectuaron pruebas de función respiratoria (mécánica pulmonar) en ple-tismógrafo corporal JAEGER, con medición de Capacidad Pulmonar Total, Capacidad Vital, Volumen Residual, Conductancia Específica, Velocidad de Flujo Máxima, Velocidad de Flujo al 50% de la Capacidad Vital y la Velocidad de flujo al 75% de la Capacidad vital. Se efectuó una medición inicial (basal) 4-6 horas después de la última dosis de salbutamol oral (10:00 hrs) y otra medición 30 minutos después de la inhalación de una dosis única de bromuro de Ipratropio de 120 mcg, administrados con el aerosol dosificador Atrovent M.R. Boehringer-Ingelheim.

Los datos obtenidos en las dos mediciones fueron procesados y expresados en porcentajes del valor teórico normal esperado para cada paciente de acuerdo a los valores normales utilizados en el servicio de Fisiología Pulmonar del Hospital General del Centro Médico La Raza. Los pacientes fueron catalogados como portadores de asma extrínseca o asma intrínseca de acuerdo a los siguientes criterios clínicos; intrínseco: historia personal o familiar negativa de atopía, rinitis o asma, inicio en la edad adulta, desencadenante de naturaleza emocional, física o infecciosa, sensibilidad a la aspirina; extrínseco: historia personal o familiar de atopía, rinitis o asma, inicio en la edad temprana, alérgenos demostrados desencadenantes de las crisis.

Una vez obtenidos los datos de cada paciente se procesaron de acuerdo al siguiente análisis estadístico: condiciones básicas aplicación de  $t$  de Student para promedio basal teórico, efecto medicamentoso aplicación de  $t$  de Student para diferencias y prueba de McNemar, diferencias en respuesta entre asma intrínseco-extrínseco aplicación de  $t$  Student para dos promedios poblacionales.

## R E S U L T A D O S :

Del total de 19 pacientes 15(78.9%) correspondieron al sexo femenino y 4(21.1%) al sexo masculino, con un promedio de edad de 34 años con máxima de 56 y mínima de 18 (tabla I) una evolución promedio de la enfermedad de 14 años y el período promedio de la última crisis y el estudio fue de 13 semanas, recibieron la última dosis de salbutamol oral 4 horas antes del estudio: Del total de pacientes 8(42.1%) fueron catalogados como portadores de asma bronquial extrínseca y 11(57.9%) pacientes catalogados como portadores de asma bronquial intrínseca. Del total 8 recibían además del salbutamol oral ketotifeno y 1 cromoglicato de sodio en forma regular.

Los resultados obtenidos en las pruebas de función pulmonar (mecánica ventilatoria) aparecen anotados en la tabla II expresados en % del valor teórico normal. Al analizar las condiciones basales comparadas con los valores teóricos normales encontramos: Un aumento significativo en la Capacidad Pulmonar Total (C.P.T.) con un promedio de  $109\% \pm 17\%$  ( $p < 0.05$ ), la Capacidad Vital (C.V.) entre valores normales con una media de  $94\% \pm 30\%$  estadísticamente no significativa. EL Volumen Residual (V.R.) incrementado con un promedio de  $140\% \pm 31\%$  en forma significativa ( $p < 0.05$ ); la Conductancia Específica (C.E.) disminuida importantemente con un promedio de  $33\% \pm 28\%$  estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ); en forma similar se encontró una disminución en la Velocidad de Flujo Máxima (V.F.M.) con una media de  $69\% \pm 30\%$  del valor teórico normal ( $p < 0.05$ ) el Flujo al 50% de la capacidad vital ( $F50\%_c$ ) corregido y el Flujo al 75% de la capacidad vital ( $F75\%$ ) francamente disminuidos con promedios de  $35\% \pm 21\%$  y  $36\% \pm 37\%$  respectivamente con una  $p < 0.05$  para ambos estadísticamente significativa. Ver gráfica #1.

Al analizar la respuesta obtenida posterior a la inhalación de bromuro de Ipratropio en relación a los valores basales como control, encontramos: Un aumento en la C.P.T. de 0.84% no significativo tal como se aprecia en la gráfica #2; el incremento en la C.V. fue en promedio  $5.36 \pm 14.6\%$  ( $\pm 2D.S.$ ) estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) ver gráfica #3. A diferencia, el V.R. disminuyó en promedio 8.26% altamente significativo ( $p < 0.02$ ) Los cambios en la Conductancia Especifica mostraron un incremento promedio de 28.1% estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ) Graficas #4 y 5. En los diferentes flujos espiratorios se encontraron incrementos importantes: para la V.F.M. un promedio de 11.31% ( $p < 0.001$ ) gráfica #6, para el P50% un promedio de 10.1% ( $p < 0.001$ ) gráfica #7 y para el P75% un promedio de 12.16% ( $p < 0.001$ ) gráfica #8. Al contrastar estos resultados aplicando la prueba de McNemar encontramos que los cambios en el volumen residual, conductancia específica, velocidad de flujo máxima, el flujo al 50 % y el flujo al 75 % de la capacidad vital son estadísticamente significativos con  $p < 0.05$  para cada uno de los valores anotados; al contrario los cambios en la capacidad pulmonar total y en la capacidad vital mostraron falta de datos suficientes para rechazar la hipótesis de nulidad correspondiente.

Al determinar si la respuesta de los diferentes grupos de asmáticos (estínseco-intrínseco) mostró alguna diferencia entre sí, encontramos que los cambios en cada uno de los valores medidos eran muy similares en los dos grupos sin significancia estadística; a excepción del volumen residual que presentó una mejoría mas importante en el grupo de asma extrínseca (promedio de 15.25%) que en el grupo de asma intrínseca (promedio 3%) para una significancia de  $p < 0.001$ .

T A B L A I

CASO	EDAD (años)	SEXO H-F	ASMA	
			EXTR.	INTR.
1	23	F	X	-
2	31	F	X	-
3	39	F	-	X
4	30	F	-	X
5	46	F	X	-
6	19	F	X	-
7	31	F	-	X
8	40	M	-	X
9	40	F	-	X
10	40	F	X	-
11	21	F	-	X
12	42	F	-	X
13	18	M	X	-
14	43	F	X	-
15	21	F	X	-
16	56	F	-	X
17	42	M	-	X
18	18	F	-	X
19	51	M	-	X

N= 19    X=34 años    M= 4    8    11

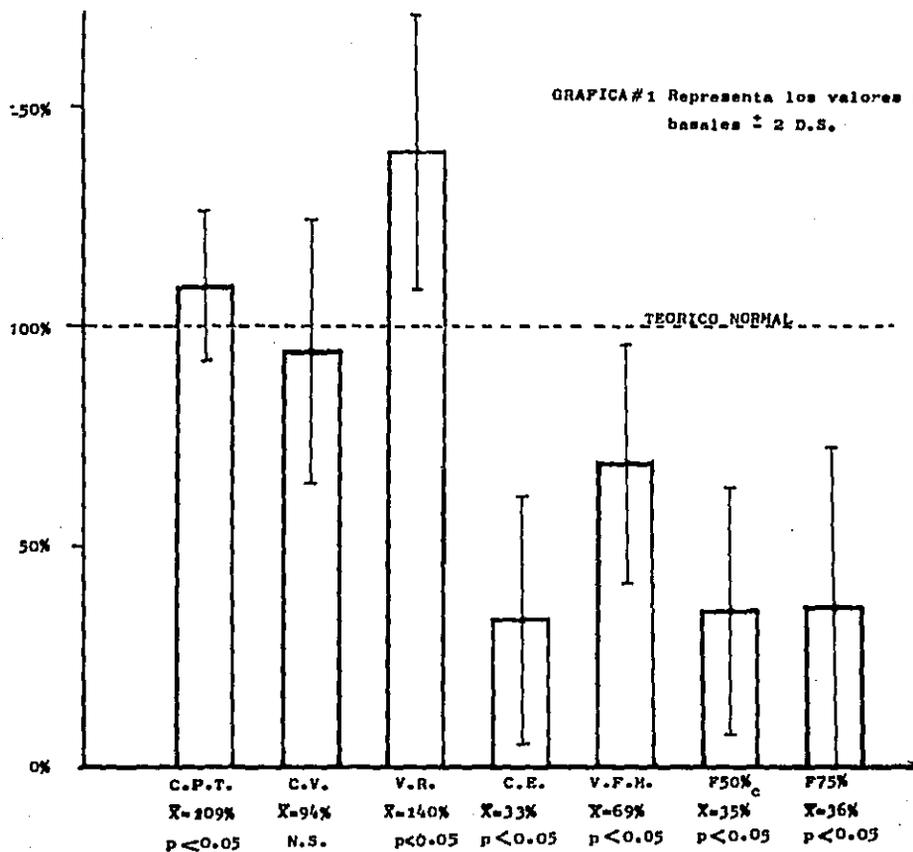
(18-56)    F=15

T A B L A I I : Representa los datos obtenidos en las mediciones basales y posterior (30 min) a la inhalación de Br. de Ipratropio (120 mcg)

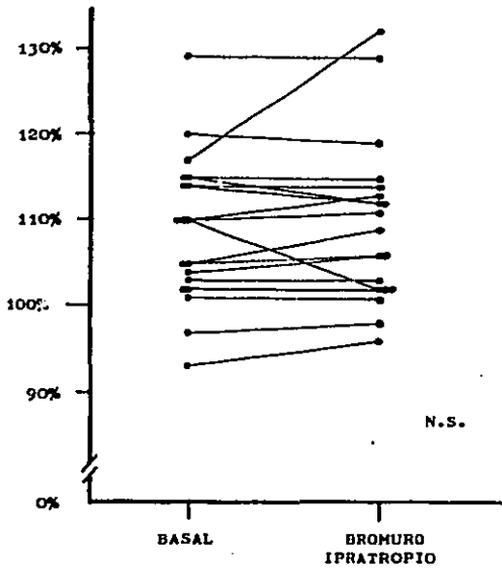
CASO	CONDICIONES BASALES (%)*							BROMURO DE IPRATROPIO (%)**						
	C.P.T.	C.V.	V.R.	C.E.	V.F.H.	F50% <sub>c</sub>	F75%	C.P.T.	C.V.	V.R.	C.E.	V.F.H.	F50% <sub>c</sub>	F75%
1	115	101	150	16	74	36	32	115	107	136	35	83	47	40
2	101	75	161	26	55	17	10	101	75	161	45	66	32	36
3	114	101	141	61	87	50	49	112	104	128	94	102	60	71
4	129	128	131	49	100	58	72	129	120	131	97	111	66	82
5	110	83	157	29	74	27	34	102	91	122	84	81	38	34
6	115	100	152	48	81	51	48	112	110	119	82	83	65	82
7	102	78	154	48	68	36	30	102	78	154	126	75	34	30
8	117	98	154	16	53	24	16	132	123	150	51	77	40	29
9	120	119	122	38	78	33	33	119	126	107	56	106	47	40
10	110	98	136	25	53	16	19	113	120	100	51	66	30	39
11	102	98	112	40	62	31	28	102	98	112	67	75	38	39
12	97	77	134	21	58	18	18	98	76	140	30	58	18	18
13	103	87	154	29	68	53	69	103	89	148	50	70	66	78
14	105	93	126	32	75	29	31	106	93	128	32	88	35	47
15	114	116	107	34	75	53	56	114	116	107	66	99	73	82
16	110	88	146	16	48	24	25	111	92	140	30	60	30	34
17	104	82	146	31	70	35	30	106	82	151	54	77	37	30
18	150	91	142	55	77	56	65	109	97	142	93	81	76	76
19	93	71	128	12	52	22	17	96	81	120	19	66	29	26

$\bar{x}$  = 109      94      140      33      69      35      36      109      99      131      61      80      45      48  
 Ds = 8.5      15.3      15.5      14.2      13.5      14.1      18.7      10.2      17.5      17.7      29.0      15.2      16.6      22.2

\* y \*\* Porcentajes del valor teórico normal.

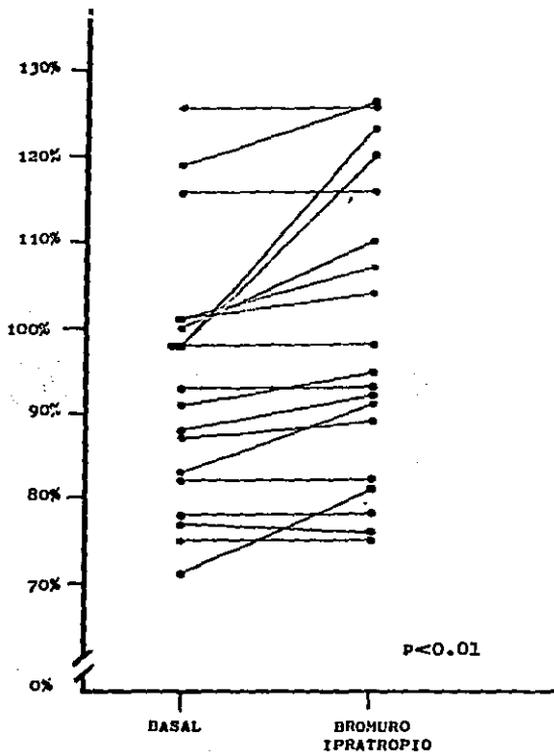


CAPACIDAD PULMONAR TOTAL (C.P.T.)

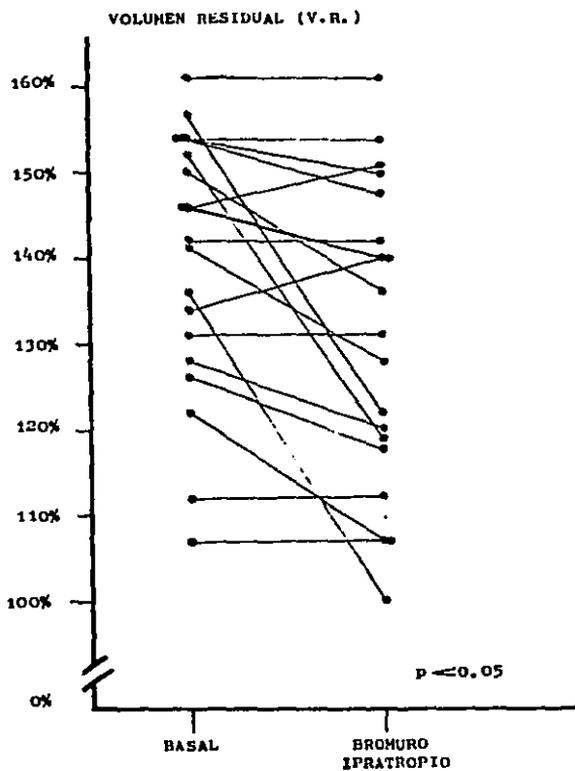


GRAFICA # 2

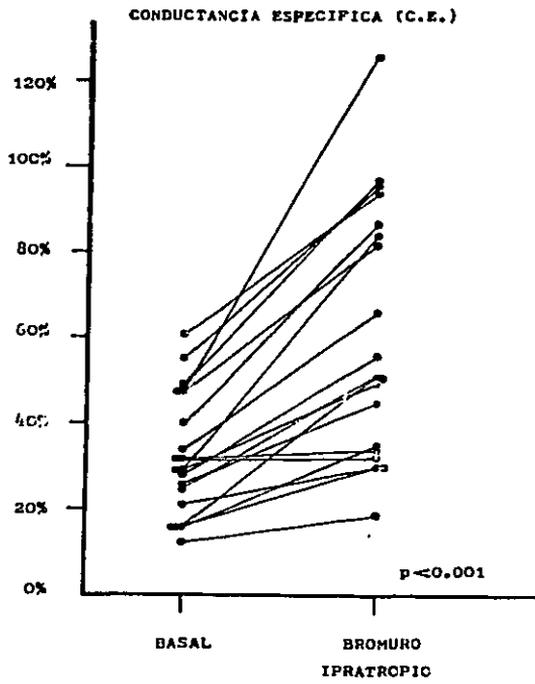
CAPACIDAD VITAL (C.V.)



GRAFICA # 3

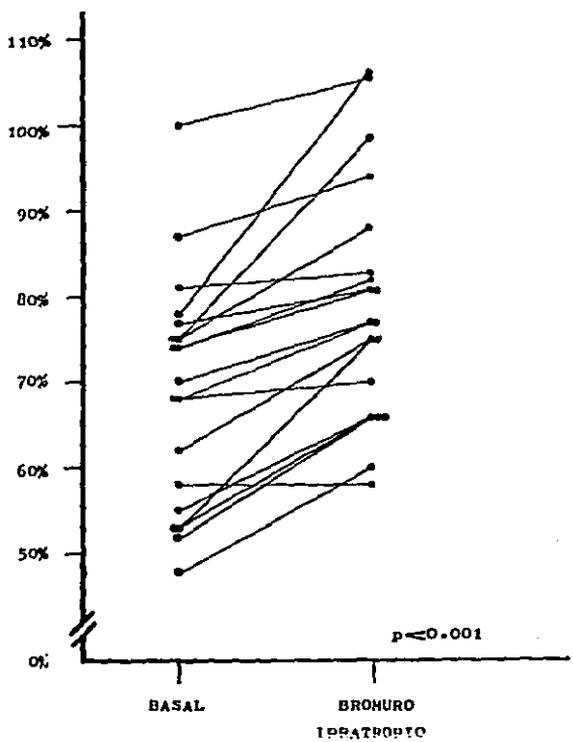


GRAFICA # 4



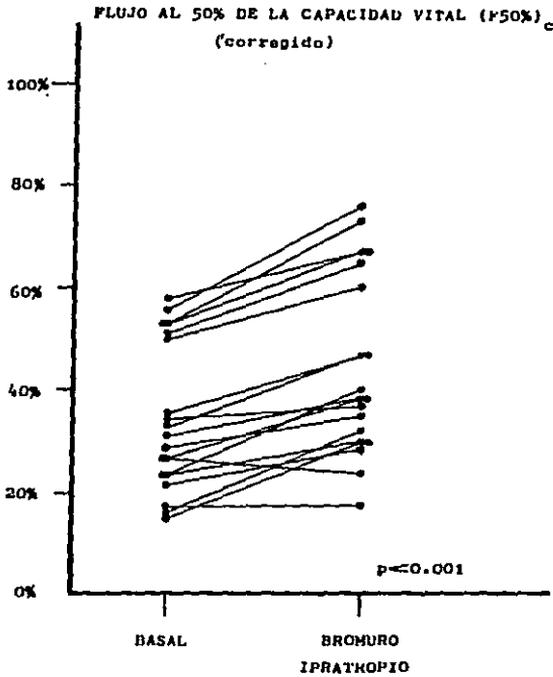
**G R A F I C A   #   5**

VELOCIDAD DE FLUJO MAXIMA (V.F.H.)



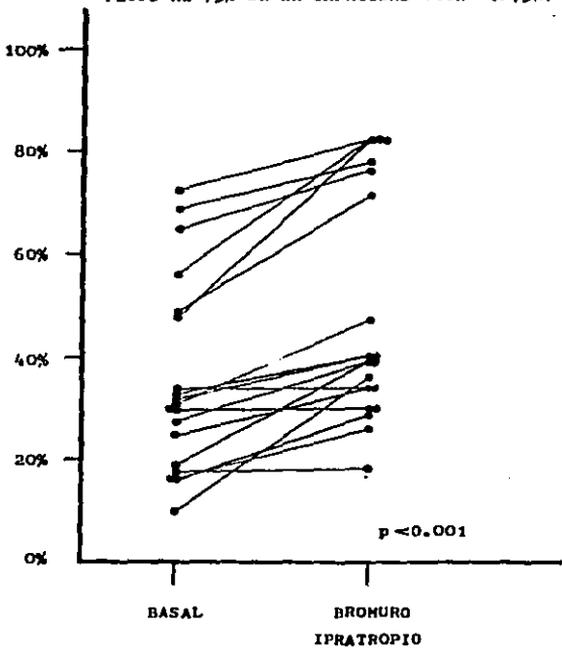
GRAFICA # 6

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



GRAFICA # 7

FLUJO AL 75% DE LA CAPACIDAD VITAL (F75%)



GRAFICA # 8

## D I S C U S I O N :

Los resultados obtenidos en las mediciones basales de las pruebas de función pulmonar, nos muestran que estos pacientes a pesar de encontrarse estables y asintomáticos presentaban un grado importante de obstrucción bronquial, reflejado por el aumento en el volumen residual y la disminución significativa de la conductancia específica y de los flujos espiratorios respecto a los valores normales esperados. Lo anterior muestra una pobre correlación entre la sintomatología de los pacientes y la medición objetiva del grado de obstrucción bronquial, hecho ya reportado. (4) Es probable que la ausencia de síntomas tenga su explicación en los valores de la capacidad vital que se encontraron entre la normalidad.

Estos hallazgos en los valores basales podrían explicarse en base al variado comportamiento clínico del asma bronquial durante el día (43,7) sobretodo los patrones: asma lábil, crisis matutina y el persistente o "irreversible". Sin embargo, el grado de reversibilidad alcanzado con el broncodilatador inhalado y el período de tiempo transcurrido entre la última dosis oral de salbutamol y la medición basal, tiempo suficiente para alcanzar niveles adecuados del medicamento, nos obliga a pensar en otra explicación para el fenómeno observado. Es probable que estos pacientes estables y asintomáticos se encuentren bajo tratamiento subóptimo, es decir, suficiente para desaparecer los síntomas pero insuficiente para alcanzar las metas del tratamiento sobretodo el mejorar la función pulmonar al máximo. (4) Además, es obligado considerar que el grado de broncoconstricción subclínica observado, podría estar influenciado por otros factores que escapan de la metodología del presente estudio como son la época en que se realizó el estudio (época fría) y el grado de contaminación ambiental prevalente en la Ciudad de México.

A pesar de que se ha reportado un efecto máximo con dosis pequeñas del orden de 20-40 mcg (13) otros autores han justificado el uso de dosis mayores (80-120 mcg) demostrando un efecto apreciablemente mayor (9) Estudios recientes con dosis crecientes hasta de 200-400 mcg no mostraron ser superiores en el grado de broncodilatación pero si un mayor efecto en cuanto a duración se refiere, proponiendo la dosis de 120 mcg como superior. (16) Aunque no se trata de un estudio controlado, la dosis de bromuro de Ipratropio utilizada produjo una mejoría significativa en los valores basales de estos pacientes asmáticos, demostrando así reversibilidad de la obstrucción observada. Este hecho ya comprobado por otros investigadores, que han demostrado un efecto broncodilatador significativo despues de la aplicación de una sola dosis (40,9,3,20,49) tanto en pacientes crónicos estables como en crisis agudas (44,25,45). Aunque este tipo de drogas no han mostrado ser superiores al salbutamol, (29,3) el efecto observado en pacientes con tratamiento con beta agonistas es aditivo o sinérgico, esto observado en pacientes crónicos(44) y en las crisis agudas severas, este fenómeno se basa en que los beta-agonistas y los anticolinérgicos actúan a traves de diferentes mecanismos, lo que podría justificar el uso combinado de estas drogas acentuando el efecto broncodilatador y prolongando la duración del mismo. (25,34, 49)

Basados en la predominancia de los receptores colinérgicos en las vías aéreas centrales (3) se esperaría que los anticolinérgicos tuvieran su mayor acción a ese nivel, tal como lo han observado Laitinen (24), Fairshier (12) y Stroms (40) éste último proponiendo un depósito de las partículas aerosolizadas (4-7 nm de diámetro) preferentemente en las vías aéreas mayores, hecho comprobado por Woodrow (48) quien observó broncodilatación tanto central como periférica cuando el anticolinérgico se administraba por vía sistémica a diferencia de la vía inhalada.

En los pacientes estudiados se observó una respuesta tanto a nivel central como a nivel periférico, sin embargo el incremento en la conductancia específica y en la velocidad máxima de flujo es un tanto mayor que el observado en los flujos al 50% y 75% de la C.V. pero estadísticamente no significativo.

La respuesta observada entre los pacientes fue uniforme a pesar que en unos pacientes la respuesta fue dramática (casos 4,5, y7 por ejemplo) en otros fue mínima (caso #14). A diferencia de lo observado por unos autores ( 2,3 ) que han descrito una mejor respuesta entre el grupo de asmáticos no atópicos, nosotros no observamos ninguna diferencia al comparar la respuesta del grupo de asma intrínseca con la del grupo de asma extrínseca; es probable que esto obedezca a la participación variable del reflejo broncoconstrictor vagal en los distintos tipos de asma, independiente del estímulo desencadenante, (29,37,38,39 ) y a que existe interacciones estrechas entre los sistemas broncoconstrictores (liberación de mediadores de los Mastocitos y los reflejos neurales)(19,23,29,46 ) Esto hace que la respuesta sea variable independiente del estímulo y explica los reportes que como el nuestro no han mostrado diferencia alguna (28,26 ).

## C O N C L U S I O N E S :

- 1.- El grupo de pacientes asmáticos estudiado, a pesar de encontrarse clínicamente estables, asintomáticos y estar bajo tratamiento continuo a base de salbutamol oral, presentaron en sus pruebas de función pulmonar basales datos compatibles con obstrucción significativa de las vías aéreas centrales y periféricas.
- 2.- El grado de obstrucción de las vías aéreas observado hace del tratamiento continuo a base de salbutamol oral a dosis de 2 mg cada 8 horas, insuficiente; lo que se refleja en una disminución importante de la Conductancia Específica y de todos los flujos espiratorios. Esto valedero en la época en que se realizó el estudio.
- 3.- El uso de una dosis única inhalada de Bromuro de Ipratropio asociada al tratamiento oral de salbutamol, fue efectiva en mejorar significativamente los valores basales de las pruebas de función respiratoria en este grupo de pacientes asmáticos.
- 4.- El efecto broncodilatador del bromuro de Ipratropio inhalado se observó tanto a nivel de vías aéreas centrales como periféricas, sin diferencias significativas.
- 5.- El efecto broncodilatador del bromuro de Ipratropio inhalado se observó tanto en pacientes con asma extrínseca como en pacientes con asma intrínseca, no encontrando diferencias importantes al comparar el grado de mejoría en los dos grupos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.-Allan K., A trial of intranasal Atrovent vrs placebo in the treatment of Vasomotor Rhinitis. (1986) Annals of Allergy 57: 548.
- 2.-Altounyan J. Variation of drug action on airway obstruction in man. (1964) Thorax 19:406-415.
- 3.-Bernac PJ, Basbaum CB & Dadel JA. Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle. (1983) Am.Rev.Respir. Dis 127:758-762.
- 4.-Canny GE & Levinson H. Management of Asthma: a Canadian perspective. (1986) Chest 90:46-49 (suppl)
- 5.-Carrasco E. Treatment of bronchial Asthma in Latin America. (1986) Chest 90:74-77 (suppl)
- 6.-Cavanaugh EJ, Cooper DM. Inhaled atropine sulphate: dose response characteristics. (1976) Am. Rev.Respir. Dis. 114:517-24-
- 7.-Claw: TEE & Hetzel WR. Diurnal variation of Asthma . (1977) Br.J.Dis.Chest 71:87-92.
- 8.-Connolly CM. Adverse reaction to ipratropium bromide (1982) Br.Med.J. 285:934-935.
- 9.-Christopher JA & Campbell A. (1980) Dose response of Ipratropium Bromide assessed by two methods. Thorax 35:137-139.
- 10.-Christopher JA & Campbell HA (1980) Comparison of inhaled atropine sulphate and atropine methonitrate. Thorax 35:932-35.
- 11.- Engelhardt A (1979) Pharmacology and toxicology of Atrovent. Scen.J.Resp.Dis. Suppl 103,110.
- 12.-Fairster RD, Habib MP & Wilson AF (1981) Inhaled atropine sulphate in acute Asthma . Respiration 42:262-272.
- 13.-Gross NJ (1975) Sch 1000: A new anticholinergic bronchodilator. Am.Rev.Respir. Dis. 112:823-828.
- 14.-Hensley EJ et al. (1978) Distribution of bronchodilation in normal subjects: beta-agonist versus atropine. J.Appl.Physiol. 45:778-782.

- 15.-Herxheimer H (1959) Atropine cigarettes in asthma and emphysema  
Br.Med.J. 2:167.
- 16.-Hockley B, Johnson McI (1985) A comparison of three high  
doses of Ipratropium bromide in chronic asthma. Br.J.Dis.Chest  
79:379-384.
- 17.-Hogg JC (1982) The pathophysiology of asthma. Chest  
82:8-12 (suppl).
- 18.-Holgate ST, Kay AB, (1985) Mast cell mediators and asthma  
Clinical Allergy 15:221-234.
- 19.-Holtzman MJ et al. Effect of ganglionic blockade on bronchial  
reactivity in atopic subjects. (1980) Am.Rev.Respir.Dis.  
122:17-25.
- 20.-Howart PH et al. Bronchodilator efficacy of nebulised salbu-  
tamol and ipratropium bromide in chronic airflow obstruction.  
Thorax 37:789 (1982).
- 21.-Jeffrey PK. (1983) Morphologic features of airway surface  
epithelial cells and glands. Am.Rev.Respir.Dis. 128:14-20 (suppl).
- 22.-Kay AB The pathogenesis of bronchial Asthma. AB Kay, E. Goetzel  
Ed. Current Perspectives in the Immunology of Respiratory  
Diseases. Churchill Livingstone London 1985 p 1-17.
- 23.-Kivilog J (1973) Bronchial reactivity to exercise and metha-  
choline in bronchial asthma. Scan.J.Respir.Dis. 54:347.
- 24.-Laitinen LA, Poppius H & Haatela T (1979) Comparison of  
Ipratropium bromide and salbutamol in a long term trial in  
asthmatic and bronchitic patients in a cold climate.  
Scan.J.Respir.Dis. suppl 103:163-168.
- 25.-Leahy BC et al (1983) Comparison of nebulised salbutamol with  
nebulised Ipratropium Bromide in acute asthma. Br.J.Dis.Chest.  
77:159-163.
- 26.-Leff A. Pathophysiology of asthmatic bronchoconstriction  
(1982) Chest 82:13-21 (suppl).

- 27.-Marm JS, George CF (1985) Anticholinergic drugs in the treatment of airway disease. Br.J.Dis.Chest 79:209-228.
- 28.-McThompson, Patel KR, Kerr JW. Sodium cromoglycate and ipratropium bromide in exercise induced asthma. (1978) Thorax 33:694-699.
- 29.-Neijens HJ et al. (1981) Exercise induced bronchoconstriction as an expression of bronchial hyperreactivity; a study of the mechanism in children. Thorax 36:517-522.
- 30.-O'Byrne PM (1986) Airway inflammation and airway hyperresponsiveness. Chest 90:575-577
- 31.-Rebuck AS. et al (1982) Anticholinergic therapy of asthma. Chest 82:55-57 (suppl).
- 32.-Richardson JB (1979) Nerve supply to the lungs. Am.Rev.Respir.Dis. 119:785-802.
- 33.-Rosenthal RR et al. Role of the parasympathetic system in antigen induced bronchospasm. (1977)J.Appl.Physiol. 42:600-606.
- 34.-Ruffin RE (1982) Combination bronchodilator therapy in Asthma J.Allergy Clin.Immunol. 69:60-65.
- 35.-Ruffin RE y cols (1977) A comparison of the bronchodilator activity of SCH 1000 and salbutamol. J.Allergy Clin.Immunol. 59: 136-141.
- 36.-Schulman ES (1986) The role of mast cell derived mediators in airway hyperresponsiveness. Chest 90:578-583.
- 37.-Sheppard D et al (1982) Dose-dependent inhibition of cold air induced bronchoconstriction by atropine. J.Appl.Physiol. 53:169-174.
- 38.-Sheppard D. (1985) Mechanism of bronchoconstriction from non-immunologic environmental stimuli. Chest 90:584-587.
- 39.-Spector S, Ball RE. (1975) Bronchodilating effects of aerosolized SCH 1000 and atropine sulphate in asthmatics. Chest 68:426.

- 40.-Storms WW, DoPico G, Reed CE (1975) Aerosol SCH 1000 an anticholinergic bronchodilator. *Am.Rev.Respir.Dis.* 111:419-22.
- 41.-Tee TH, Assoufki BK & Kay AB (1983) The link between exercise respiratory heat exchange and the mast cell in bronchial asthma *Lancet* 1: 520.
- 42.-Tinkelman DG. (1976) inhibition of exercise induced broncho-spasm by atropine. *Am.Rev.Respir.Dis.* 114:87-94.
- 43.-Turner-Warwick M. (1977) On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br.J.Dis.Chest.* 71:73-86
- 44.-Ward MJ et al (1981) Treatment of acute severe asthma with intravenous aminophylline and nebulised ipratropium bromide after salbutamol. *Br,Med.J.* 282:598.
- 45.-Ward MJ, Pensten PH (1981) Ipratropium bromide in acute asthma. *Br.Med.J.* 282:598-600.
- 46.- White J & Eiser NW The role of histamine and its receptors in the pathogenesis of asthma (1983) *Br.J.Dis.Chest.* 77:215-226.
- 47.-Wilson NW et al (1982) Hyperventilation induced asthma, evidence of two mechanisms. *Thorax* 37:657-662.
- 48.-Woochow J, McFadden ER & Ingram RH (1982) Parenteral vs inhaled atropine, density dependence of maximal expiratory flow. *J.Appl.Physiol.* 53:392-396.
- 49.-Petrie GR, Palmer KNV (1975) Comparison of aerosol ipratropium and salbutamol in chronic bronchitis and asthma. *Br Med J.* 1:430-32.