

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

PETROLEOS MEXICANOS

Subdirección Técnica Administrativa

Gerencia de Servicios Médicos

Hospital Central Sur de Concentración Nacional

Servicio de Otorrinolaringología

ADMINISTRACION NASAL DE BROMURO DE  
IPRATROPIO EN RINITIS VASOMOTORA

## T R A B A J O

Que Para Obtener el Grado de:

ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA

P R E S E N T A E L M. C.

FRANCISCO CERVANTES CERVANTES

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

## CONTENIDO

Introducción .....	1
Objetivos.....	3
Consideraciones generales sobre la rinitis vasomotora	4
Ciclo nasal.....	5
Factores asociados a inestabilidad vasomotora.....	10
Papel del sistema nervioso autónomo en la fisiología nasal.....	11
Material.....	18
Método.....	20
Resultados.....	26
a.-Número de sonadas en 24 horas.....	26
b.-Síntomas.....	31
c.-Reacciones secundarias.....	37
d.-Biometría hemática.....	37
e.-Exudado nasal.....	37
f.-Exudado faríngeo.....	40
g.-Citología nasal.....	41
h.-Rx. de Senos Paranasales.....	42
Discusión.....	44
Conclusiones.....	48
Agradecimiento.....	49
Referencias bibliográficas.....	50

## INTRODUCCION

La rinitis vasomotora es un problema clinico muy frecuente en la práctica médica. En nuestro servicio ocupa el 11% de las consultas de primera vez (1).

Si bien la rinitis vasomotora es un padecimiento que no pone en peligro la vida, sí altera la calidad de ésta. En éste padecimiento intervienen factores intrínsecos y extrínsecos, que en ocasiones es difícil descartar su grado de participación, lo que trae como consecuencia que la respuesta terapéutica no sea la esperada.

De los múltiples tratamientos que se han propuesto para la rinitis vasomotora, el bromuro de ipratropio ha sido utilizado en forma tópica, intranasalmente con buenos resultados, cuando la manifestación principal de la rinitis es la rinorrea acuosa.

El bromuro de ipratropio es una droga parasimpaticolítica y un agente anticolinérgico(2,3,4,5,6). Fué introducido como un broncodilatador para el tratamiento de las enfermedades broncoconstrictivas (bronquitis crónica y asma bronquial) en el año de 1978 (4,5,6,7,8). Cuando se aplica tópicamente en aerosol, es bien tolerado (2,6,9). Bloquea los colinoceptores glandulares y la hipersecreción de las glándulas nasa-

les(2,3,4,5). Inhibe la rinorrea inducida por metacolina(3,4, 7). No se han reportado efectos colaterales sistémicos, cuando se usa a dosis terapéuticas, aunque se administre por períodos prolongados(2,4,6,7,10). Sin embargo, otros autores - han descrito efectos indeseables como:

- a.-Resequedad nasal.
- b.-Resequedad oral.
- c.-Irritación de la mucosa nasal.
- d.-Quemaduras leves.
- e.-Epístaxis.
- f.-Sensación de picadura en la nariz.
- g.-Malestar general.
- h.-Palpitaciones
- i.-Sensación de cabeza ardiente.
- j.-Impedimento para hablar.
- k.-Visión borrosa

Cabe señalar que éstos últimos autores(2,3,4) han usado - dosis más altas.

El bromuro de ipratropio no ejerce efecto en los vasos - sanguíneos, ni en las terminaciones nerviosas simpáticas de - la mucosa nasal(4). No tiene efecto vasoconstrictor(9). No - tiene influencia mucociliar en sujetos sanos(7). El máximo - efecto del bromuro de ipratropio ocurre entre las 4 y 6 horas, después de su administración(6). No causa rinitis medicamen- tosa(6).

## OBJETIVOS

Basados en lo antes mencionado, el presente trabajo tiene como objetivos, realizar un estudio prospectivo, doble ciego, cruzado, para determinar la utilidad clínica del bromuro de ipratropio como tratamiento complementario de la rinitis vasomotora.

## CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA RINITIS VASOMOTORA

RINITIS VASOMOTORA.-Se denomina así a la reacción de la mucosa nasal por inestabilidad vasomotora (11).

Golding-Wood clasifica la rinitis vasomotora en dos tipos:

1.-ATOPICA.-En la cual existe un alérgeno claramente responsable y, que solamente en presencia de él se desencadena el cuadro. Las pruebas cutáneas y de provocación son positivas, y en la mayoría de los casos, la desensibilización específica al alérgeno responsable es suficiente para lograr la curación del paciente.

2.-NO-ATOPICA.-No existe un alérgeno claramente responsable.- Las crisis suelen ocurrir al salir del lecho, precipitadas por cambios de temperatura corporal, especialmente al poner los pies en el suelo frío; a veces son inducidas al inhalar polvo o por stress emocional. EXISTE UN ESTADO DE HIPERACTIVIDAD DE LA MUCOSA NASAL A LOS MAS DIVERSOS ESTIMULOS. (12).

### CUADRO CLINICO

El cuadro clínico de la rinitis vasomotora es muy variable, pero en esencia, las dos quejas principales son:

- a.-Obstrucción.
- b.-Rinorrea acuosa.

La obstrucción nasal puede ser persistente o fluctuar, y, a menudo los síntomas se exacerban por acontecimientos mínimos. La obstrucción nasal puede alternar de un lado a otro - (11,12,13,14,15,16,17,18).

#### CICLO NASAL

Un factor que afecta el diámetro de la caja nasal es el ciclo nasal. El tracto respiratorio superior es un conducto sinuoso, curvo y cerrado, de corte transversal variable y circunferencia irregular, que se extiende desde las fosas nasales hasta la glotis y cuya porción nasal se halla dividida desde las narinas hasta las coanas por el septum nasal.

La explicación de este fenómeno, es que una cámara nasal puede estar en reposo, mientras la otra cumple las funciones de la nariz. Se observó bien, que en la nariz normal una cavidad nasal se abre, mientras sus glándulas serosas y muciparras entran en actividad, y la otra se cierra junto con el cese casi total de ésta actividad, de modo que el paso del aire respirado se cumple casi por entero en la cámara nasal abierta.

Los hallazgos de los siguientes autores son citados por Paparella, sobre los fenómenos que acontecen en el ciclo nasal:



Kayser (11) en 1895 observó la presencia de un cambio cíclico (congestión y descongestión de los tejidos cavernosos de los cornetes) y le dio el nombre de ciclo nasal. Sugirió que existe una desviación continua del equilibrio autónomo entre las dos mitades del cuerpo, y que esto a su vez, origina un equilibrio sanguíneo en constante cambio en los tejidos --eréctiles de los cornetes y del septum.

Wright (11) en 1910 describió el vaciamiento de los cuerpos turbinales y septales ingurgitados por el retroceso continuo de las fibras elásticas que rodean a estos tejidos y Burnham (11) en 1941 describió el mecanismo del llenado de estos elementos.

Lillie (11) en 1923, vinculó con el ciclo nasal al problema de la obstrucción nasal alternante que existe en algunos pacientes. Él fué el primero que asoció a la retracción de la mucosa de una cámara nasal con la emisión de secreciones serosas y mucosas, mientras la mucosa del otro conducto nasal despliega una congestión creciente que se aproxima a una obstrucción respiratoria nasal completa, con represión de las secreciones. Las observaciones de éste autor fueron confirmadas por Heetderks en 1927. Él primero encontró un ciclo de reacción individual característico en alrededor del 80% de los sujetos ensayados. En general, halló que el ciclo nasal es más

activo en adolescentes y adultos jóvenes y, disminuye a medida que pasan los años. También comprobó que la mucosa se congestiona más cuando la atmósfera es fría y húmeda y que el aire tibio y seco produce una reacción un tanto menor, mientras que las condiciones ambientales óptimas (humedad 50 a 60% y temperatura 15 a 18 grados) originan ciclos mínimos. Aunque una misma nariz puede responder de manera un tanto distinta en distintos momentos y en condiciones aparentemente idénticas. LOS CICLOS SE PRESENTAN DE MANERA CARACTERÍSTICA POR PERIODOS DE 30 MINUTOS A 4 HORAS PARA CADA NARIZ.

Heetderks (11) sugirió que la actividad del ciclo nasal estaba vinculada a la actividad de secreción de hormonas sexuales. También examinó la influencia de la postura al dormir, sobre el llenado de los cuerpos ingurgitados del tejido eréctil. Halló que en la cámara nasal más baja, los cornetes alcanzan un tamaño máximo en 15 a 20 minutos. Al volverse el sujeto hacia el otro lado, el lado alto de la nariz se abre y el lado bajo se congestiona en 10 a 15 minutos. Llegó a la conclusión de que los cambios posturales y la congestión de los cornetes tenían que deberse a la acción gravitacional.

Ogura y Stokate (11) en 1958 hallaron que si una cavidad nasal es anatómicamente amplia y la otra estrecha, la respiración por el lado ancho es proporcional y casi igual a la respiración nasal total. Por esta razón los cambios cíclicos en el lado amplio no se compensan con cambios recíprocos en el -

otro. En la rinitis vasomotora, observaron que ambas cavidades nasales reaccionan al unísono frente a los irritantes externos, pero con exageración, de modo que el ciclo nasal normal se interrumpe o se perturba, o la conductancia nasal -- normal disminuye. En la nariz normal hallaron una reacción -sincrónica limitada y bilateral de los cornetes a la irritación externa, con sólo un breve tiempo de adaptación, de modo que el ritmo cíclico no se altera.

El ciclo nasal se iniciará mediante un mecanismo fisiológico, con predominio simpático (adrenérgico) en una mitad del cuerpo, y con predominio parasimpático (colinérgico) en la otra mitad. Estos predominios se alternan de un lado a otro. El ciclo no se altera anestesiando la nariz, ni la laringe, y tampoco por la respiración bucal, pero desaparece tras la laringectomía. Estos factores en su entender, indican que el ciclo nasal no se origina en la nariz, aunque sería improbable que haya una influencia directa de parte de la laringe o un reflejo de origen bronquial.

En los casos en los que se hace desnervación simpática o parasimpática unilateral, el paciente puede seguir respirando por la nariz, porque la resistencia respiratoria se mantiene invariable. Si la situación se altera en forma artificial

la nariz se adapta, para volver a ofrecer la misma resistencia respiratoria. El ciclo nasal es mantenido por las interconexiones de los centros vegetativos periféricos, los ganglios esfenopalatino y estrellado, de manera que al aumentar el tono de un lado, se registra una disminución del otro lado.

La rinorrea puede asociarse con obstrucción nasal, o en raros casos, ser el único síntoma. En ocasiones estas dos manifestaciones se acompañan de estornudos en salva, prurito nasal, neuralgias atípicas, cornetes aumentados de volumen y -- con cambios de coloración, y que al aplicarles tópicamente vasoconstrictores no disminuyen de volumen.

Hay múltiples factores que se asocian a la presencia de rinitis vasomotora. Estos factores se mencionan a continuación, y para conjuntarlos se consultaron las siguientes referencias (11,12,13,14,15,16,17,18).

---

FACTORES ASOCIADOS CON INESTABILIDAD VASOMOTORA

---

1.-PSICOLOGICOS:

- A.-Personalidad débil.
- B.-Ansiedad.
- C.-Frustración
- D.-Posterior a una enfermedad u operación(stress).

2.-ENDOCRINOS:

- A.-Rinitis del embarazo.
- B.-Ingesta de anticonceptivos.
- C.-Menstruación.
- D.-Pubertad.
- E.-Hipotiroidismo.

3.-FARMACOS:

- A.-Reserpina.
- B.-Alfametildopa.
- C.-Alcaloides del cornezuelo de centeno.
- D.-Neostigmina.
- E.-Clorpromacina.
- F.-Gotas nasales(vasoconstrictores).

4.-FISICOS:

- A.-Contaminación del aire o del agua.
  - B.-Cambios de temperatura.
  - C.-Humedad.
  - D.-Tabaco.
-

## PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO EN LA FISIOLOGIA NASAL

En el tratado de Microcirugía endonasal de la fosa pterigomaxilar y del meato medio de Prades (12), se mencionan antecedentes históricos sobre el papel del sistema nervioso autónomo en la nariz, a continuación se citan algunos de ellos:

Prevost (12) en 1866 demostró, mediante estimulación --eléctrica del ganglio esfenopalatino, la existencia de fibras vasodilatadoras en la mucosa nasal.

Tschallusow (12) en 1913, describió las vías parasimpáticas de la mucosa nasal, formadas por fibras preganglionares - que son llevadas por los nervios facial, petroso superficial mayor y vidiano y forman sinapsis en el ganglio esfenopalatino, de donde emergen fibras postganglionares.

Los estudios experimentales y anatómicos de Blier (12) - en 1930, Christensen en 1934, Malcomson en 1959, Mitchel en - 1959, Jackson y Rooker en 1971, Eccless y Wilson en 1974, Grotte y cols. en 1975, y Malm y Angard, complementan el esquema de la inervación de la nariz y sus efectos sobre el funcionamiento nasal.

Los conceptos aportados por éstos autores, se pueden resumir en los siguientes puntos:

1.-El estado de la mucosa nasal, resulta del equilibrio entre los componentes del sistema neurovegetativo, el simpático y el parasimpático.

2.-La estimulación del simpático provoca vasoconstricción, -- con la consiguiente retracción de la mucosa y aumento de la permeabilidad del área nasal.

3.-La estimulación del parasimpático, por el contrario, produce vasodilatación, con la consiguiente obstrucción nasal; aumento de la permeabilidad vascular y estimulación de la secreción glandular provocando rinorrea.

4.-La inervación parasimpática es aportada prácticamente en su totalidad por el nervio vidiano.

5.-Las fibras parasimpáticas preganglionares tienen su origen en el núcleo superior y son llevadas a través de los nervios facial, petroso superficial mayor y vidiano, hasta llegar al ganglio esfenopalatino, en donde forman sinapsis, para dar lugar a las fibras postganglionares, que van a distribuirse por las fosas nasales.

6.-La totalidad de las neuronas del ganglio esfenopalatino -- son de naturaleza parasimpática; las fibras de otro tipo, no hacen más que atravesarlo sin formar sinapsis en él.

7.-La inervación simpática de las fosas nasales, así como el resto de la cara, tiene su origen en el simpático cervical y llega a las fosas nasales por distintas vías:

A.-Nervio vidiano, que las recibe a través del nervio petroso profundo mayor, que se desprende del plexo de la carótida interna.

B.-A través del nervio maxilar superior, que también recibe fibras aportadas por el plexo simpático de la carótida interna.

C.-Por el plexo perivascular de la arteria esfenopalatina. continuación del plexo simpático de la carótida externa.

Existe un aporte neurovegetativo de menor importancia a través de las ramas etmoidales anterior y posterior, del nervio oftálmico y los ramos simpáticos que acompañan a las ramas etmoidales de la arteria oftálmica.

La inervación sensitiva de las fosas nasales, esta dada por el nervio maxilar superior, rama del trigémino; pero el nervio vidiano también lleva fibras sensitivas aferentes que llegan al tallo cerebral por intermedio del VII par. Estas -- fibras parecen tener gran importancia en el desencadenamiento de las reacciones vasomotoras en las fosas nasales, formando parte de un verdadero arco reflejo sensitivo-vegetativo. La estimulación eléctrica del cabo proximal del vidiano produce crisis de estornudos.



El mediador químico de las terminaciones nerviosas simpáticas en la mucosa nasal es la NORADRENALINA. Las fibras parasimpáticas tienen como mediador químico en la estimulación de las glándulas mucosas a la ACETILCOLINA. Este efecto se hace evidente por el hecho, de que la acción secretora se bloquea por la acción de la antagonista de la acetilcolina, la atropina. Sin embargo, esta es incapaz de bloquear el efecto vasodilatador de la estimulación parasimpática sobre las fosas nasales (12).

Las fibras parasimpáticas de la mucosa nasal, tienen su punto de origen en el núcleo salival superior; éste a su vez, es gobernado por los impulsos provenientes del hipotálamo, -- principal centro reflejo integrador y regulador del sistema nervioso autónomo. El hipotálamo recibe estímulos reflejos -- que, con punto de partida nasal, llegan al neuroeje llevados por los nervios maxilar superior y trigémino por un lado, y, el vidiano e intermediario de Wrisberg (raíz sensitiva del facial) por otro. Estas fibras forman sinapsis ganglionares, nucleares, subcorticales y corticales, y finalmente se conectan con el hipotálamo, cerrando de esta manera el arco reflejo. Sobre el hipotálamo también actuarán estímulos de origen endócrino, emocionales, reflejos con punto de partida en otras regiones del organismo y otros estímulos aún no dilucidados(12).

Esto explica el que los estados emocionales produzcan alteraciones vasomotoras de la mucosa nasal y el que las alteraciones endócrinas, como las producidas durante el embarazo -- puedan producir cuadros de obstrucción nasal y rinorrea (12).

## TRATAMIENTO

La rinitis vasomotora, es de difícil tratamiento, porque en la mayoría de los casos, la etiología es multifactorial. - La mayoría de los autores sugieren el siguiente manejo:

- 1.-Eliminar toda causa de fondo evidente y todos los factores que puedan exacerbar los síntomas.
- 2.-Sintomático.
- 3.-Antihistamínicos.
- 4.-Descongestivos nasales sistémicos.
- 5.-Descongestivos nasales tópicos.
- 6.-Cromoglicato disódico.
- 7.-Corticoesteroides,
- 8.-Cauterización o electrofulguración de cornetes.
- 9.-Turbinectomía o turbinoplastia.
- 10.-Neurectomía del vidiano.

11.-Tratar todo problema concomitante que se pueda corregir - con cirugía como:

a.-Pólipos.

b.-Desviación del septum nasal.

c.-Patología valvular (11,12,13,14,15,16,17,18).

Los antihistamínicos y simpaticomiméticos tienen poco efecto y tienden a causar problemas colaterales (3,4).

La rinorrea acuosa responde pobremente al tratamiento con dipropionato de beclometasona y al cromoglicato disódico tópico (3,4).

La hipersecreción nasal, usualmente ha sido tratada con drogas simpaticomiméticas orales, a menudo combinadas con antihistamínicos. Las drogas simpaticomiméticas pueden causar rinitis medicamentosa (5).

La rinorrea paroxística es causada por una actividad incrementada de la inervación parasimpática. Para que disminuya la abundante secreción nasal formada en las glándulas globulares y serosas, el tratamiento debe dirigirse a bloquear (en forma parcial) el síndrome colinérgico. Esto se puede lograr tanto en forma quirúrgica mediante la transección de la inervación parasimpática o utilizando antagonistas específicos de la acetilcolina, que es la substancia transmisora.

La deservación autonómica a través de la transección - del nervio vidiano y del nervio pterigopalatino, parece tener un efecto de corta duración, debido posiblemente a reinervación, la cual puede ocurrir entre 2 y 12 meses del postoperatorio.

El tratamiento en que se usa un antagonista específico - del transmisor, entre las terminaciones nerviosas eferentes - parasimpáticas y las glándulas, se puede dividir en la administración tópica y sistémica de anticolinérgicos. La aplicación sistémica, sin embargo, puede provocar efectos colaterales anticolinérgicos indeseables, por lo que se antoja lógico tratar la hipersecreción nasal con una droga anticolinérgica tópicamente activa. tal como EL BROMURO DE IPRATROPIO (19).

## MATERIAL

Se estudiaron 32 pacientes con diagnóstico de rinitis vasomatora; de los cuales, 18 (56%) fueron del sexo femenino y 14 (44%) del sexo masculino, con un rango de edad de 15 a 65 años, con una media de 33. Estos pacientes fueron estudiados en los servicio de Otorrinolaringología de los hospitales centrales de Petróleos Mexicanos en la ciudad de México D.F. - El periodo de estudio fue del mes de Noviembre de 1987 a Noviembre de 1988.

De todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado de acuerdo a las reglamentaciones de las convenciones internacionales de ética médica del Helsinki y Manila.

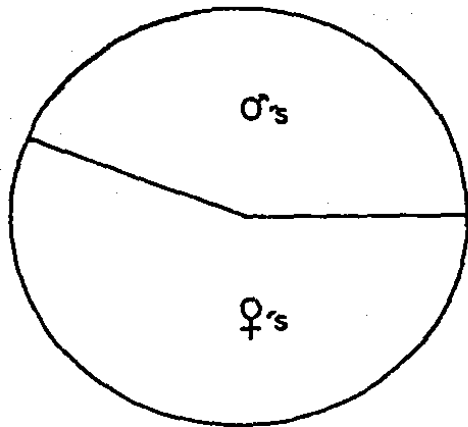
### Criterios de inclusión:

- 1.-Pacientes de ambos sexos.
- 2.-Mayores de 15 años.
- 3.-Con diagnóstico de rinitis vasomatora, cuyo síntoma principal era la rinorrea acuosa.
- 4.-Que aceptaran someterse al protocolo de estudio.

### Criterios de exclusión:

- 1.-Todo paciente que hubiera recibido tratamiento para rinitis vasomatora- 15 días previos a su estudio.

S E X O



FEMENINOS : 18 ( 56 % )  
MASCULINOS : 14 ( 44 % )  
TOTAL : 32 ( 100 % )

- 2.-Administración incompleta del tratamiento, durante el desarrollo del estudio.
- 3.-Estudios incompletos de laboratorio o de gabinete.
- 4.-Pacientes con poliposis nasal.
- 5.-Embarazo.
- 6.-Todo paciente con padecimiento crónico, que estuviera recibiendo fármacos que producen rinitis vasomotora medicamentosa.
- 7.-Cualquier enfermedad oftálmica que diera como manifestación epífora.

#### METODO

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego cruzado y a todos los pacientes se les solicitaron en tres ocasiones -- los siguientes estudios:

- 1.-Biometría hemática completa.
- 2.-Citología nasal bilateral.
- 3.-Cultivo nasal bilateral.
- 4.-Cultivo faríngeo.
- 5.-Rx. de senos paranasales en sus tres proyecciones.

Esta valoración se realizó en las siguientes condiciones:

- 1.-Basales.
- 2.-Con administración de placebo .
- 3.-Con la administración de bromuro de ipratropio.

## MEDICACION

El placebo y el bromuro de ipratropio fueron administrados en un estudio doble ciego cruzado, con un periodo de lavado (\*) de 8 días entre la administración de uno y de otro. Cada medicamento se administró durante 15 días.

El bromuro de ipratropio y el placebo, fueron administrados en polvo micronizado, colocado en un equipo presurizado - con adaptador nasal. Estas preparaciones fueron hechas por - Boehringer Ingelheim de México.

Se administraron dos atomizaciones (40 microgramos) dentro de cada fosa nasal, cada 6 horas (320 microgramos en 24 - horas) en el caso del bromuro de ipratropio.

Se informó a los pacientes acerca de la posible presencia de efectos colaterales, con la finalidad de que no suspendieran su tratamiento.

(\*) Periodo en el que la nariz no recibió ningún medicamento, y la mucosa nasal volvió a sus condiciones normales.



## AUTOEVALUACION

A cada paciente se le entregó un cuestionario para que lo llenara en su domicilio, donde se le especificaba claramente la forma de contestar cada sección. La calificación de los síntomas se hacía diariamente (ver tabla).

El primer cuestionario lo calificaron durante 5 días, al iniciar su estudio, y en éste periodo se les solicitó los exámenes de laboratorio y de gabinete del protocolo de estudio. Con esto evaluamos las condiciones basales de cada paciente.

Al término de estos 5 días y, ya habiendo recolectado la información del primer cuestionario y de los exámenes de laboratorio y de gabinete, se solicitó a los enfermos que iniciaran con el frasco de medicamento No.1, el cual se administró durante 15 días, contestando durante éste periodo diariamente las mismas preguntas del primer cuestionario. Al término de éste esquema volvimos a solicitar exámenes de laboratorio y de gabinete y recogimos el cuestionario No. 2.

Al terminar el Fco. No.1, se dió un periodo de lavado de 8 días, al término de los cuales se les entregó el tercer y último cuestionario y el Fco. No.2, el cual también se administró durante 15 días, al término de los cuales se les volvieron a solicitar exámenes de laboratorio y de gabinete. Con esto terminaba el estudio de cada paciente.

# PETROLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION NACIONAL (PICACHO)  
SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA.

## INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE EN SU DOMICILIO

Fecha:

1° EL PACIENTE DEBERA CONTAR EL NUMERO DE VECES QUE SUENA SU NARIZ - EN 24 Hrs. SE SUGIERE SONAR LA NARIZ CON PAÑUELO DESECHABLE Y - USAR SOLAMENTE UN PAÑUELO PARA CADA SONADA.

DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
N° DE SONADAS															

-23- F:

2° EL PACIENTE DEBERA CALIFICAR SUS MOLESTIAS DE ACUERDO AL SIGUIENTE ESQUEMA \_\_\_\_\_

0: AUSENTE  
1: LEVE  
2: MODERADO  
3: SEVERO

DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
FLUJO NASAL															
OBSTRUCCION NASAL															
ESTORNUDOS															
COMEZON EN LA NARIZ															

Nombre:

3° COLOQUE UNA CRUZ EN EL CUADRO CORRESPONDIENTE, INDICANDO LA MOLESTIA QUE SINTIO HOY, EN CASO DE NO SENTIR NINGUNA MOLESTIA, DEBERA DEJAR EL CUADRO EN BLANCO.

		Fecha:															
		DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
-24- F:	RESEQUEDAD DE LA NARIZ																
	RESEQUEDAD DE LA BOCA																
	IRRITACION DE LA NARIZ																
	SENSACION DE QUEMADURA																
	SANGRADO POR NARIZ																
	PICADURA EN LA NARIZ																
	MALESTAR GENERAL																
	PALPITACIONES																
	CABEZA ARDIENTE																
	IMPEDIMENTO PARA HABLAR																
	VISION BORROSA																

Nombre:

Al finalizar esta secuencia terapéutica obtuvimos los siguientes datos:

- A.-Un primer cuestionario, el cual contestaron durante 5 días en condiciones basales y los resultados de los exámenes de laboratorio y gabinete, también en condiciones basales.
- B.-Un segundo cuestionario, contestado durante 15 días, cuando se estaba administrando el Fco. No. 1 y los resultados de los exámenes de laboratorio y gabinete al término de -- estos 15 días.
- C.-Un tercer cuestionario y los resultados de los exámenes de laboratorio y gabinete al terminar la administración del -- Fco. No,2.

## RESULTADOS

### Número de sonadas en 24 horas.

Se realizó un estudio estadístico del No. de sonadas en 24 horas, analizando por separado los resultados basales, con placebo y con bromuro de ipratropio. Este análisis se efectuó de la siguiente manera. Se propuso una hipótesis, la cual consiste en ver la diferencia significativa entre las medias de clase, basados en la información obtenida.

En el esquema No. 1 MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL, se observan los resultados obtenidos de las 3 muestras analizadas, cada una se analizó por separado y se compararon entre sí. La primera muestra corresponde a las condiciones basales del paciente. La segunda al placebo y la tercera al bromuro de ipratropio. El estudio se hizo agrupando los datos.

Como se puede observar en el esquema No.1, hay un descenso en el No. de sonadas de basal a placebo y de éste último a bromuro de ipratropio, manifestandose esto, tanto en la media, moda y mediana. En base a estos resultados se planteó la prueba de hipótesis antes mencionada.

$$H_0: \bar{X}_1 = \bar{X}_2$$

La muestra No. 1, son los resultados obtenidos de los pacientes que se les administró placebo.

$H_0$  = Hipotesis Inicial

$\bar{X}_1$  = Media de la Muestra 1

La muestra No. 2, son los resultados

$\bar{X}_2$  = Media de la Muestra 2

de los pacientes que se les administró bromuro de ipratropio. Por lo tanto lo que se propone es que si las medias son

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$\bar{X}_1 = 9.02$$

$$\bar{X}_2 = 7.00$$

$$\alpha = 0.05$$

$$S_{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)} = \sqrt{\frac{n_1 S_1^2 + n_2 S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} = \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} = 0.4733$$

$$T = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}}$$

$$T = \underline{4.26}$$

iguales, entonces no hay mejoría estadísticamente significativa entre una muestra y otra. En la parte superior se muestra el desarrollo del procedimiento empleado.

Para tomar una decisión (ver gráfica 1). A un nivel de 0.05, la diferencia es significativa para una prueba de dos extremos si t, cae fuera del recorrido  $\pm 1.96$ . Por lo tanto, rechazamos la hipótesis, de que las dos medias poblacionales son la misma. En otras palabras, la diferencia entre las dos medias poblacionales

$\bar{X}_1$  = Media Clase1 Placebo

$\bar{X}_2$  = Media Clase2 Bromuro de Ipratropio

$\alpha$  = Grados de Libertad

S = Desviación Estándar

T = Valor de la Estadística Muestral

es SIGNIFICATIVA. La media del placebo es menor que la del bromuro de ipratropio estadísticamente significativo. CLINICAMENTE ESTO SE TRADUCE EN MENOR NUMERO DE SONADAS CUANDO SE AD-

MINISTRO: B. IPRATROPIO, QUE CUANDO SE ADMINISTRO PLACEBO.

ESQUEMA 1

MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL

MEDIA ARITMETICA

$$X = \frac{\sum f_i P_i}{\sum h_i}$$

MEDIANA

$$M = \left[ \frac{L_i + \frac{n+1}{2} - S}{f_M} \right] W$$

MODA

$$MODA = \left[ \frac{L_i + \Delta_1}{\Delta_{1M} + \Delta_2} \right] C$$

No. de sonadas en 24 horas

TRATAMIENTO	MEDIA	MEDIANA	MODA
BASAL	13.35	12.36	13.33
PLACEBO	9.02	6.47	2.78
BROMURO DE IPRATROPIO	7.00	3.93	2.48

ESQUEMA 2

MEDIDAS DE DISPERSION

DESVIACION MEDIA

$$DM = \frac{1}{n} |\sum f_i |M_i||$$

RANGO

RANGO = VALOR MAXIMO - VALOR MINIMO

DESVIACION ESTANDAR

$$s = \left[ \frac{\sum x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{n-1} \right]^{1/2}$$

COEFICIENTE DE VARIACION

$$C.V. = \left[ \frac{s}{\bar{x}} \right] \cdot 100$$

No. de sonadas en 24 horas

TRATAMIENTO	D.M.	RANGO	DESV. EST.	COEF. VAR.
BASAL	5.83	35.0	7.6	58.92
PLACEBO	6.29	44.0	7.66	84.96
BROMURO DE IPRATROPIO	5.5	30.0	6.99	99.83



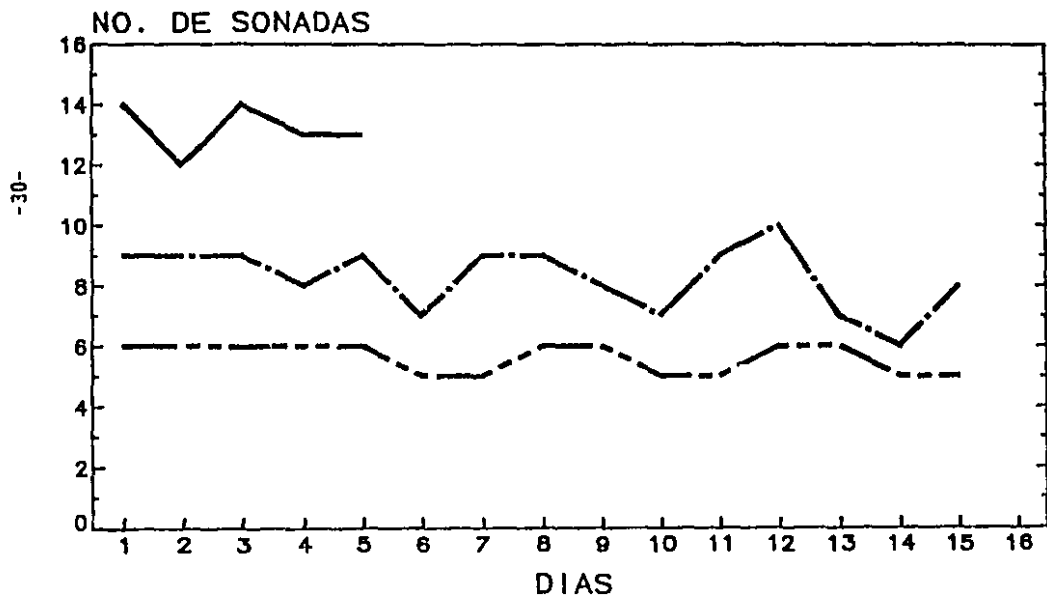
# NUMERO DE SONADAS AL DIA

MEDIA

BASAL

PLACEBO

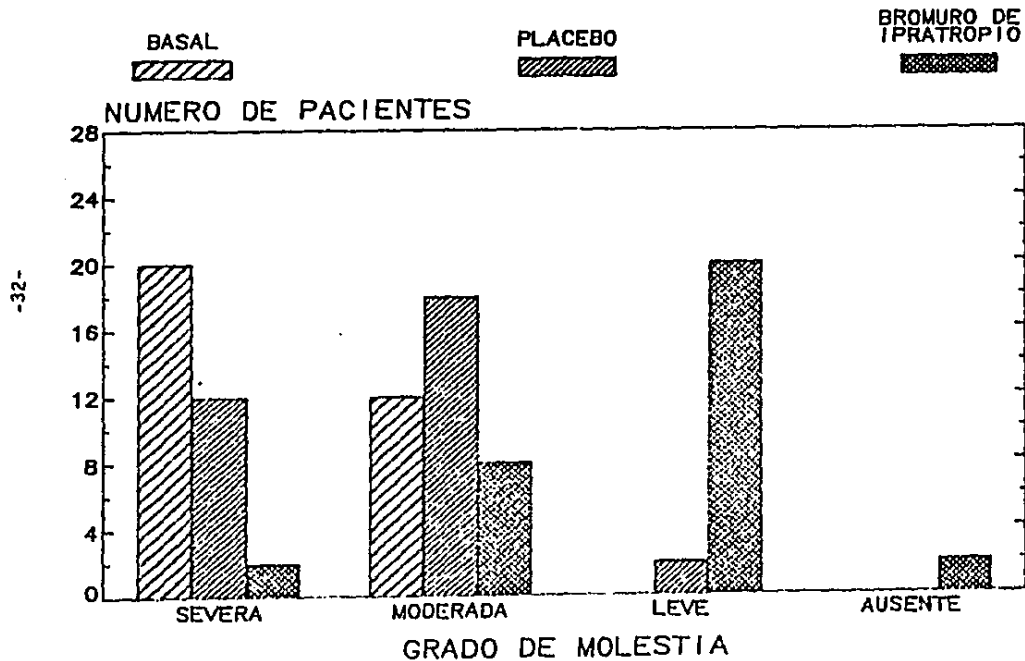
BROMURO DE  
IPRATROPIÓ



S I N T O M A S

	<u>BASAL</u>	<u>PLACEBO</u>	<u>BROMURO IPRATROPIO</u>	
RINORREA:	20 (62.5%)	12 (37.50%)	02 (06.25%)	SEVERA
	12 (37.5%)	18 (56.25%)	08 (25.00%)	MODERADA
	00 (00.0%)	02 (06.25%)	20 (62.50%)	LEVE
	<u>00 (00.0%)</u>	<u>00 (00.00%)</u>	<u>02 (06.25%)</u>	AUSENTE
T O T A L :	32 100.0%	32 100.00%	32 100.00%	
OBSTRUCCION NASAL:	10 (31.25%)	00 (00.00%)	00 (00.00%)	SEVERA
	10 (31.25%)	20 (62.50%)	14 (43.75%)	MODERADA
	6 (18.75%)	6 (18.75%)	12 (37.50%)	LEVE
	<u>6 (18.75%)</u>	<u>6 (18.75%)</u>	<u>6 (18.75%)</u>	AUSENTE
T O T A L :	32 100.00%	32 100.00%	32 100.00%	
ESTORNUDOS:	06 (18.75%)	06 (18.75%)	00 (00.00%)	SEVEROS
	12 (37.50%)	10 (31.25%)	12 (37.50%)	MODERADOS
	08 (25.00%)	12 (37.50%)	16 (50.00%)	LEVES
	<u>06 (18.75%)</u>	<u>04 (12.50%)</u>	<u>04 (12.50%)</u>	AUSENTE
T O T A L :	32 100.00%	32 100.00%	32 100.00%	
PRURITO:	06 (18.75%)	00 (00.00%)	00 (00.00%)	SEVERO
	14 (43.75%)	14 (43.75%)	06 (18.75%)	MODERADO
	02 (06.25%)	10 (31.25%)	16 (50.00%)	LEVE
	<u>10 (31.25%)</u>	<u>08 (25.00%)</u>	<u>10 (31.25%)</u>	AUSENTE
T O T A L :	32 100.00%	32 100.00%	32 100.00%	

# SINTOMA RINORREA



# SINTOMA OBSTRUCCION NASAL

BASAL



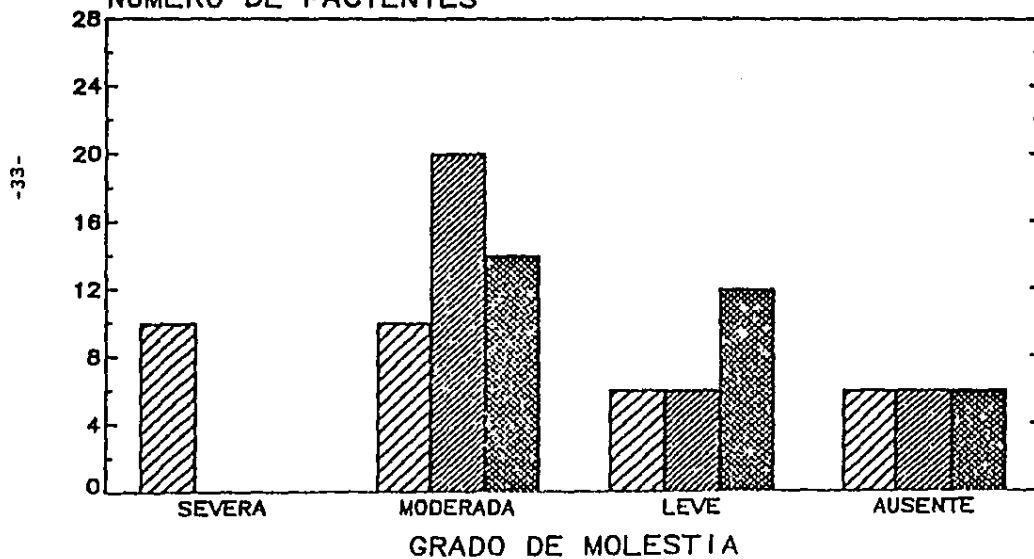
PLACEBO



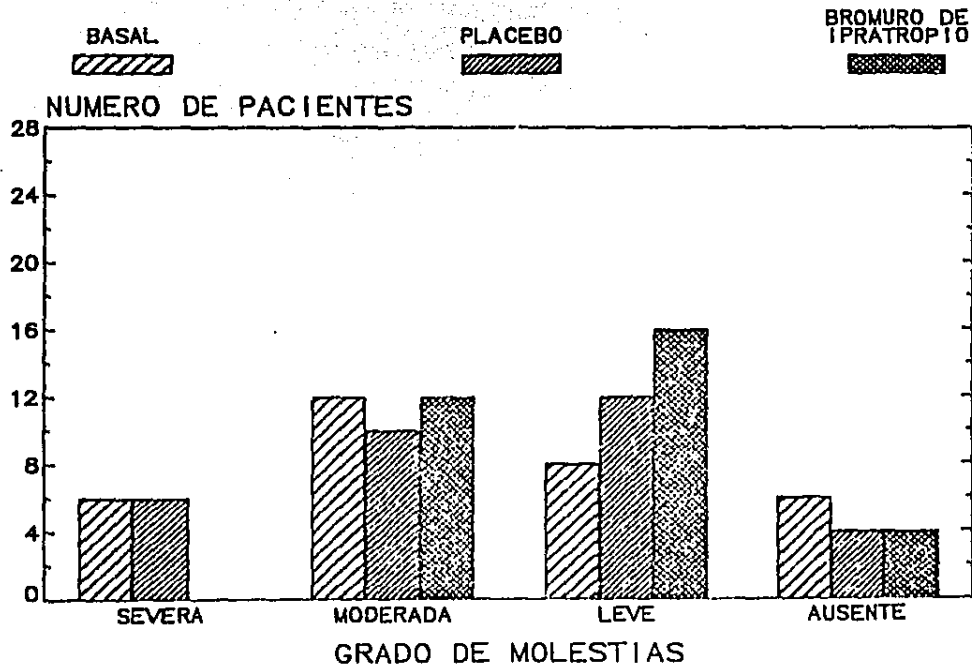
BROMURO DE  
IPRATROPIO



NUMERO DE PACIENTES



# SINTOMA ESTORNUDOS



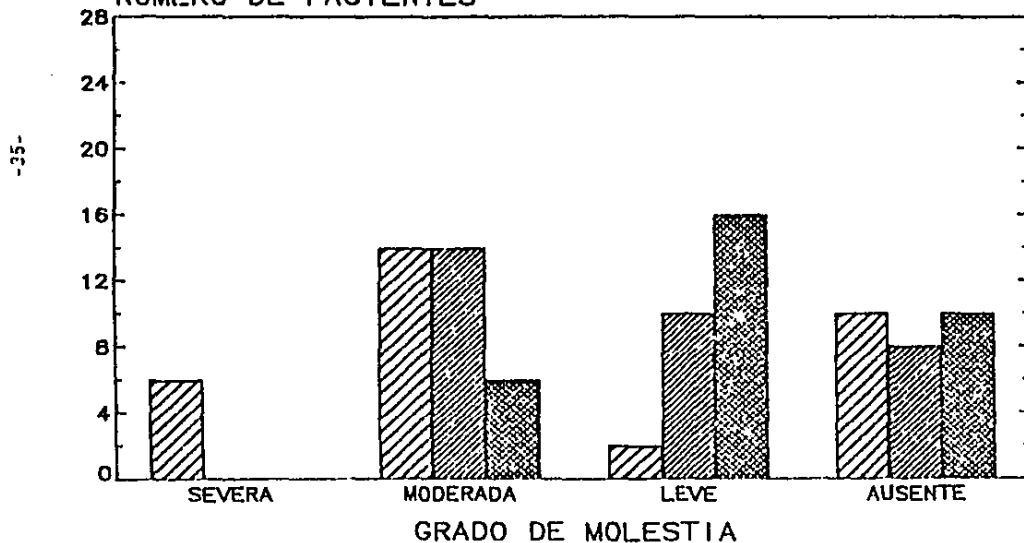
# SINTOMA PRURITO

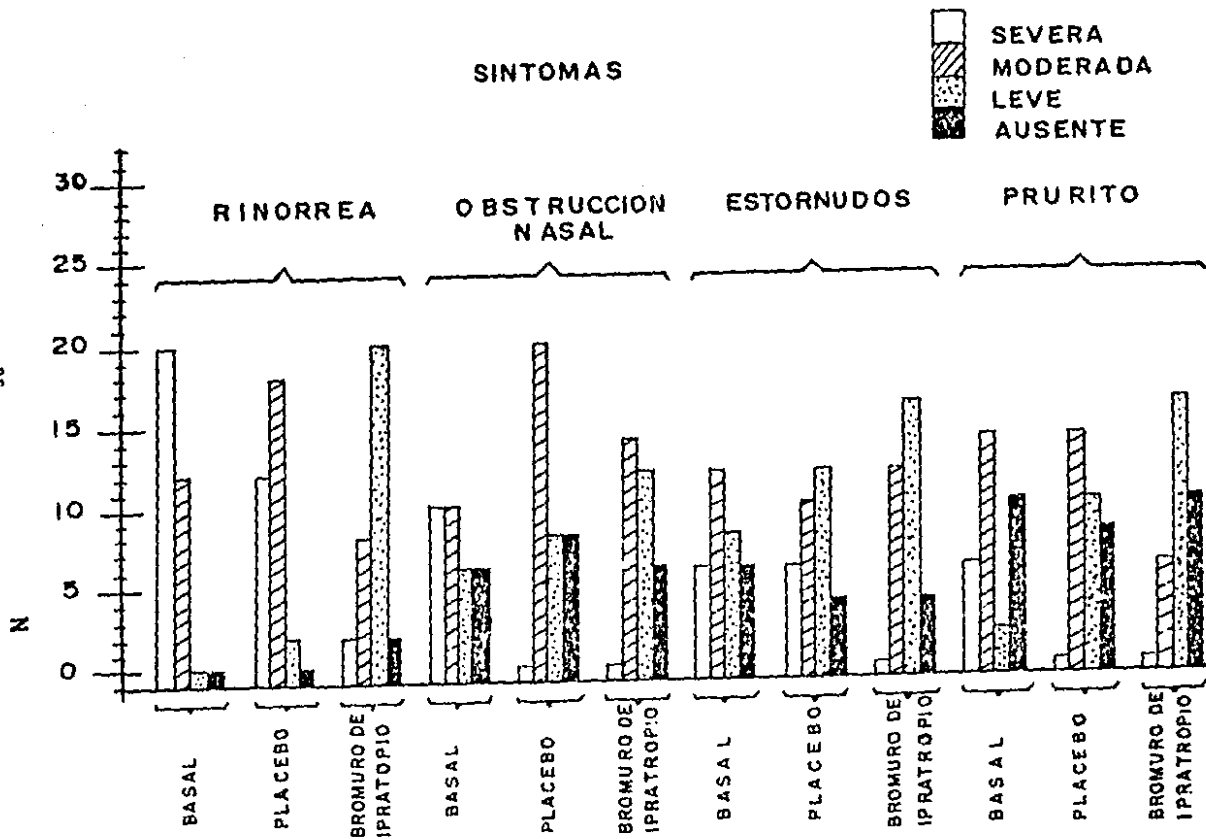
BASAL

PLACEBO

BROMURO DE  
IPRATROPIO

NUMERO DE PACIENTES





## REACCIONES SECUNDARIAS

En la tabla correspondiente a REACCIONES SECUNDARIAS, se puede observar los resultados obtenidos.

En cuanto a los reportado en la literatura, sobre las -- reacciones adversas a la administración de bromuro de ipratropio, nosotros preguntamos sobre estas alteraciones en condiciones basales, suando se les administró placebo y cuando recibieron bromuro de ipratropio. No hubo diferencia significativa entre lo reportado en las tres condiciones.

## BIOMETRIA HEMATICA

En todos los casos y en las tres condiciones fueron normales.

## EXUDADO NASAL

No hubo diferencia significativa en los resultados obtenidos en las tres condiciones. En orden de frecuencia los microorganismos encontrados fueron los siguientes:

- 1.-Estafilococo coagulasa negativo
- 2.-Estafilococo aureus
- 3.-Neisseria sp
- 4.-Hemofilus influenzae
- 5.-Estreptococo pneumoniae
- 6.-Estreptococo viridans
- 7.-Estafilococo epidermidis

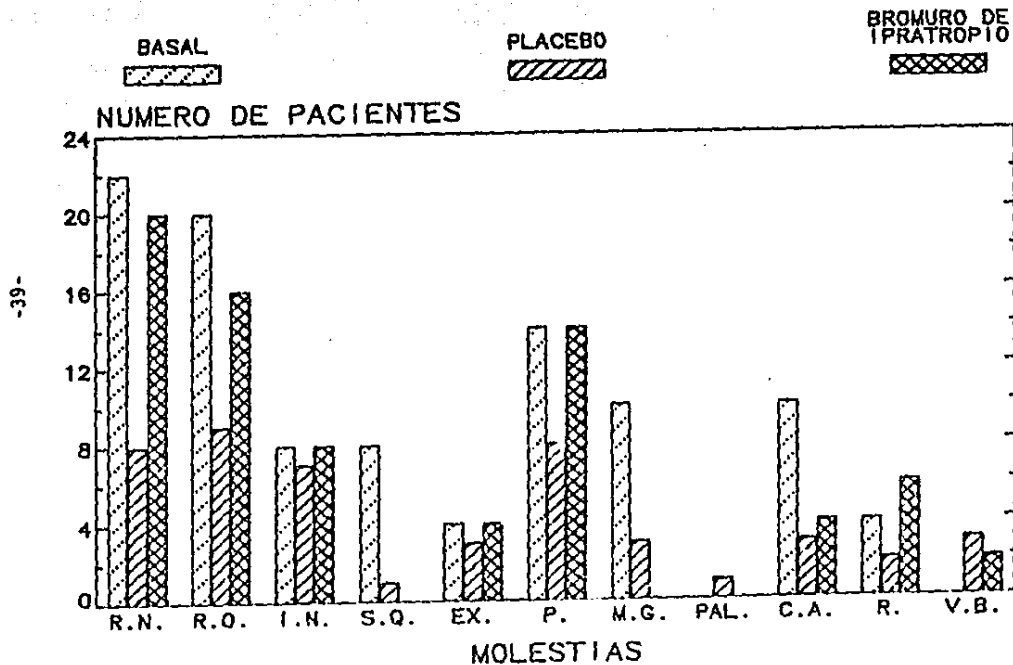
\* Todos estos microorganismos forman parte de la flora nasal normal.



REACCIONES SECUNDARIAS

	<u>BASAL</u>	<u>PLACEBO</u>	<u>B. DE IPRATROPIO</u>
Resequedad nasal.....	22	8	20
Resequedad oral.....	20	9	16
Irritación nasal.....	8	7	8
Sensación de quemadura.	8	1	0
Epistaxis.....	4	3	4
Prurito.....	14	8	14
Malestar general.....	10	3	0
Palpitaciones.....	0	1	0
Cabeza ardiente.....	10	3	4
Rinofonía.....	4	2	6
Visión borrosa.....	0	3	2

# REACCIONES SECUNDARIAS



## EXUDADO FARINGEO

Los resultados obtenidos en las tres condiciones, no -- mostraron diferencia significativa. En orden de frecuencia -- los microorganismos encontrados fueron los siguientes:

- 1.-Estafilococo aureus
- 2.-Estreptococo beta hemolítico
- 3.-Neisseria sp
- 4.-Hemofilus influenzae
- 5.-Estafilococo coagulasa positivo
- 6.-Estreptococo pneumoniae
- 7.-Estreptococo viridans.

Todos estos microorganismos son considerados como flora normal de la orofaringe. Al Estreptococo beta hemolítico, en esta región, algunos autores lo consideran patógeno, únicamente cuando hay sintomatología infecciosa.

### CITOLOGIA NASAL

Cuando los eosinófilos reportados eran mayores al 10%, - consideramos que habia eosinofilia. Solamente hubo eosinofilia en cinco pacientes, el resto estuvieron dentro de límites normales. Dos de los pacientes con eosinofilia eran asmáticos y no se modificó la cuenta celular con el placebo ni con el - bromuro de ipratropio. (ver tabla)

<u>EOSINOFILOS EN MOCO NASAL</u>					
No. de Paciente		Basal	Placebo	Bromuro de ipratropio	Observaciones
8	FND	15%	17%	18%	
	FNI	25%	22%	15%	
9	FND	15%	18%	15%	..... Asmático
	FNI	12%	16%	22%	
13	FND	58%	20%	20%	
	FNI	50%	20%	20%	
14	FND	20%	20%	15%	
	FNI	15%	18%	22%	
27	FND	25%	18%	20%	..... Asmático
	FNI	20%	22%	17%	

Rx. DE SENOS PARANASALES			
	<u>BASAL</u>	<u>PLACEBO</u>	<u>B. IPRATROPIO</u>
Normales.....	6	14	29
Hipoventilación de ambos se- nos maxilares.....	16	10	0
Engrosamiento de mucosa de senos maxilares.....	6	4	1
Engrosamiento de mucosa de senos maxilares y etmoida-- les.....	2	2	1
Quiste de retención maxilar bilateral.....	1	1	1
Pequeño nivel hidroaéreo en seno maxilar izquierdo.....	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
T O T A L:	32	32	32

Todos estos estudios fueron interpretados por un radiólogo, un otorrinolaringólogo y por un residente del 3º año de otorrinolaringología, estando los 3 de acuerdo en la interpretación.

## RX. DE SENOS PARANASALES

**BASAL**



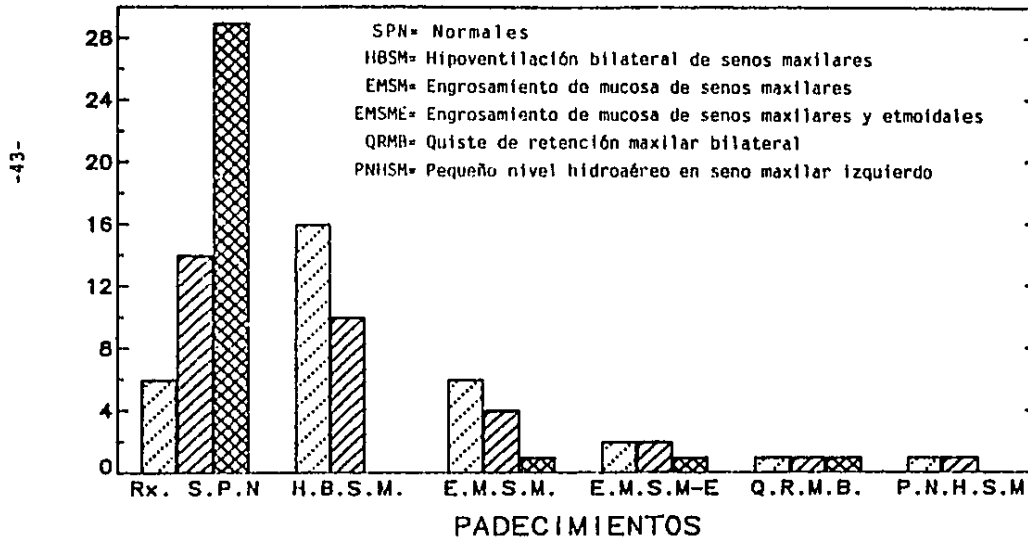
**PLACEBO**



**BROMURO DE  
IPRATROPIO**



NUMERO DE PACIENTES



## DISCUSION

En el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, en el periodo comprendido entre el mes de Noviembre de 1987, al mes de Septiembre de 1989, se atendieron por primera vez en la consulta externa a un total de 2425 pacientes (1). De éstos pacientes, a 287 se les diagnosticó RINITIS VASOMOTORA en sus diferentes etiologías. Por lo tanto, el 11% del total de nuestra consulta de primera vez, corresponde a problemas vasomotores nasales. Cifra muy elevada si se toma en cuenta que nuestro hospital proporciona atención de tercer nivel; pero también, cifra muy comprensible si se considera que nuestro hospital se asienta en la ciudad con mayor número de habitantes en el mundo y con los más altos índices de contaminación atmosférica.

La nariz humana tiene aproximadamente 100 000 glándulas submucosas. Estas producen aproximadamente entre 500 y 700 ml de moco en 24 horas (2,15). No se conoce exactamente como las glándulas serosas anteriores contribuyen a la secreción nasal, ni cual es la extensión y contribución de las glándulas de Bowman en la región olfatoria. No se conoce con precisión si éstas glándulas poseen colinoceptores específicos (2, 4,11,15).

En los pacientes seleccionados para nuestro estudio se buscó que la queja principal fuera la RINORREA ACUOSA. -----

Actualmente no hay un medicamento de probada eficacia para solucionar ésta molestia. En éste trabajo demostramos que el bromuro de ipratropio administrado tópicamente en la nariz, reduce en forma importante la rínorrea acuosa y no se asocia a efectos sistémicos o locales de importancia cuando es usado a dosis terapéuticas (80 microgramos cada 6 horas), lo cual está de acuerdo con lo reportado por Ostberg (2).

De nuestros pacientes, 5 calificaron a la mejoría de sus síntomas como leve. Ostberg menciona que ésto se explica debido a que uno no puede esperar que el atomizador intranasal establezca un bloqueo de todos los colinoceptores en la nariz humana, debido al gran número de glándulas secretoras existentes.

En nuestra investigación encontramos, que los efectos secundarios referidos por los pacientes fueron similares tanto durante el uso del placebo, como con el empleo de bromuro de ipratropio, sin haber una diferencia estadísticamente significativa, y pudiera estar en relación al hecho de que ambas presentaciones contenían el mismo vehículo propulsor que era frén y quizás se pudiera atribuir a éste elemento la presencia de las molestias mencionadas. Haacke (3) menciona situaciones iguales en su trabajo y sugiere además, que el bromuro de ipratropio puede utilizarse para la mejoría sintomática en un amplio espectro de pacientes con rínorrea hialina crónica, situación en la que estamos de acuerdo con el autor.



En éste estudio encontramos que la hipersecreción acuosa desapareció o disminuyó considerablemente, y, a diferencia de lo reportado por Malmberg (4), quien refiere que ésta droga - anticolinérgica no tiene efectos en otros síntomas nasales tales como la obstrucción nasal, salvo de estornudos y prurito, nosotros observamos una mejoría de los pacientes que referían obstrucción nasal, prurito y estornudos en salva, sin que sea esto, estadísticamente significativo.

Los estudios bacteriológicos, radiográficos y de citología nasal en nuestros pacientes, no sufrieron cambios adversos con el empleo de bromuro de ipratropio, de hecho, hubo mejoría en las imágenes radiográficas, siendo ésto más evidente durante el empleo del medicamento, que con el placebo. Resultados similares fueron reportados por Bok (19), quien concluye, que si el paciente está sufriendo de ataques esporádicos de hipersecreción nasal, no debe emplearse el bromuro de ipratropio de manera continua, y menciona que éstos pacientes deben aplicarse el medicamento por la mañana al levantarse, seguido por el uso ocasional durante el día, especialmente antes de la exposición a factores provocadores ya conocidos.

En la literatura se ha reportado que el bromuro de ipratropio no produce efectos sistémicos (20) a dosis terapéuticas, lo cual corroboramos en nuestro estudio.

Algunos autores como Borum (6,9) han investigado el tiempo máximo de efecto del bromuro de ipratropio cuando se aplica en forma tópica en la nariz, siendo éste de 4 a 6 horas después de la administración y paulatinamente disminuye su efecto. Es por eso que las aplicaciones del medicamento fueron indicadas cada 6 horas en nuestro estudio. También refiere que el bromuro de ipratropio bloquea los receptores colinérgicos de las glándulas nasales con dos atomizaciones de 20 microgramos en cada fosa nasal, motivo por el cual, también utilizamos en nuestro estudio ésta forma de administración.

El método de calificación que utilizamos para el desarrollo de la investigación es muy similar al empleado por Jokinen (5) y lo escogimos debido a que era la manera más fácil de que los pacientes registraran las molestias que sentían. Los resultados de éste autor son parecidos a los nuestros.

Borum (9) y Sanwikaarja (10) entre otros autores, han utilizado el bromuro de ipratropio por tiempos prolongados y en contraste con los medicamentos vasoconstrictores simpaticomiméticos, no causan efectos adversos, y no provocan rinitis medicamentosa. Nosotros no pudimos corroborar éstos reportes debido a que utilizamos el fármaco en periodos cortos.

El método de cuantificación de la rinorrea que empleamos en nuestra investigación, no es muy objetivo, pero considera-

mos que para nuestros pacientes era el más conveniente, ya que en forma indirecta y muy subjetiva, el número de sonadas nos - podría orientar, si la secreción disminuía, aumentaba o permanecía estable.

## CONCLUSIONES

- 1.-El bromuro de ipratropio está indicado como tratamiento sin tomático de la rinitis vasomotora, en pacientes con hipersecreción nasal, independientemente de su etiología.
- 2.-Administrado a dosis terapéuticas, no modifica la flora normal de la nariz, ni de la orofaringe.
- 3.-Durante su administración no se observaron cambios en la --biometría hemática.
- 4.-La citología nasal no se modifica durante su administración.
- 5.-Al disminuir la hipersecreción nasal, en forma indirecta facilita el drenaje y la ventilación de los senos paranasales en algunos casos.
- 6.-Administrado a dosis terapéuticas, no produce reacciones --secundarias de importancia.
- 7.-Por todo lo anterior, consideramos, que el BROMURO DE IPRATROPIO es un medicamento útil como tratamiento complementario de las rinitis vasomotoras.

AGRADECIMIENTO:

Este trabajo es el resultado del esfuerzo de un grupo, por lo que debo agradecer su valiosa cooperación al Dr. Helmut Monfort Happel, Gerente de Investigación Científica de Boehringer Ingelheim, ya que él nos proporcionó los medicamentos (Bromuro de Ipratropio y Placebo) que utilizamos en el estudio.

Los Actuarios Nora Blancas Ruiz y Eduardo Lara Di -- Lauro, realizaron el análisis estadístico y en todo momento mostraron gran dedicación e interés en la realización del trabajo.

A todos los médicos adscritos al Servicio de Otorrino laringología y a mis compañeros residentes, que colaboraron en todo momento con su crítica constructiva en este trabajo. Gracias.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Banco de datos estadísticos del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos.
- 2.-Ostberg B, Winther B: Cold Air-Induced Rhinorrhea and High - Dose Ipratropium. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 160-162.
- 3.-Von Haacke, Moore GV, Capel LH: Double Blind Cross Over Trial of Ipratropium and Placebo in Chronic Rhinorrhoea. Britis - Medical Journal 1983; 287: 1258-1259.
- 4.-MalMBERG H, Grahne EB, Halopainen E, Binder E: Ipratropium (Atrovent) in the treatment of Vasomotor Rhinitis of Elderly Patients. Clin. Otolaryngol 1983; 8: 273-276.
- 5.-Jokinen K, Sipilä P: Intranasal Ipratropium in the Treat--- ment of Vasomotor Rhinitis. Rhinology 1983; 21: 341-345.
- 6.-Borum P, Mygind N: Nasal Methacholine Challenge and Ipratropium Therapy. Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica 1979; tomo 33. Fasc 4: 528-535.

- 7.-Ohí M, Sakakura Y, Mural S, Miyoshi Y: Efect of Ipratropium on Nasal Mucociliary Transport. Rhinology 1984; 22: 241-246.
- 8.-Kumlien J, Drettner B: The Effect of Ipratropium Bromide (Atrovent) on the Air Conditioning Capacity of the Nose. Clin. Otolaryngol 1985; 10: 165-168.
- 9.-Borum O, Mygind N, Larsen S: Ipratropium Treatment for Rhinorrhoea in Patients With Perennial Rhinitis. An Open Follow-up Study of Efficacy and Safety. Clin Otolaryngol 1983; 8: 267-272.
- 10.-Sanwkarja S, Schmitz PIM, Dieges PH: The Effect of locally Applied Ipratropium Aerosol and The Nasal Methacholine Challenge in Patients With Allergic and Non-Allergic Rhinitis. Ann Allergy 1986; 56: 162-166.
- 11.-Paparella- Shumrick: Otorrinolaringología. 2da. Edición. - Buenos aires: Editorial Médica Panamericana, 1982.
- 12.-Prades J: Microcirugía Endonasal de la Fosa Pterigomaxilar y del Meato Medio. 1ra. Edición. Barcelona: Salvat Editores, 1981: 23-26.

- 13.-Strome M: Diagnóstico Diferencial en Pediatría Otorrinolaringológica. 1ra. Edición. Barcelona: Salvat Editores, -- 1979: 151-153.
- 14.-Adams: Otorrinolaringología de Boies. 5ta. Edición. México D.F.: Nueva Editorial Interamericana SA de CV., 1981: 263-266.
- 15.-De Weese S: Tratado de Otorrinolaringología. 4ta. Edición. México D.F.: Editorial Nueva Intramericana SA de CV., 1982: 224-227.
- 16.-Lee KJ: Essential Otolaryngology. 3ra. Edición. New York: Medical Examination Publishing Co. Inc., 1983: 364.
- 17.-Maran PM Stell: Otorrinolaringología Clínica. 1ra. Edición. Barcelona: Espaxs SA., 1981: 293-309.
- 18.-Kimmelman P, Gamal HI: Rinitis Vasomotora. Clínicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica. 1986; 1: 67-73.
- 19.-Bok H, Wijngaarden VH, Cornelissen PJG: Intranasal Ipratropium Bromide for Paroxysmal Rhinorrhoea. Eur J. respir Dis 1983; 128: 486-489.



- 20.-Groth S, Dirksen, Mygind N: The Absence of Systemic Side Effects from High Doses of Ipratropium in the Nose. Eur.J. Respir. Dis, 1983; 64: 490-493.
- 21.-Sjogren I, Juhasz J: Ipratropium in the Treatment of Patients with Perennial Rhinitis. Allergy 1984; 39: 457-461.
- 22.-Bickmore JT, Dayton OH: Vasomotor Rhinitis: An Update. The Laryngoscope 1981; 91: 1600-1605.
- 22.-Toohill RJ, Lehman RH, Grossman TW, Belson TP: Rhinitis -- Medicamentosa. The Laryngoscope 1981; 91: 1614-1621.