

Hospital de la Santa Cruz y San Pablo
Servicio de Asmatología y Alergia (Dtor.
R. Frouchtman)

EFFECTOS DE UNA ASOCIACION HIPOTENSORA CONTENIENDO PROPRANOLOL SOBRE LAS VIAS AEREAS DE HIPERTENSOS SIN Y CON PATOLOGIA BRONQUIAL

J. Maldonado Díaz de Losada, L. Monés Pujol-Busquets, B. Vicens Sagrera

Introducción

Los fármacos β -bloqueantes, tipo propranolol, tienen una eficaz acción hipotensora al disminuir la estimulación simpática del corazón por bloqueo competitivo de los receptores cardíacos^{1, 2} y por la inhibición que provocan en la síntesis de renina por el riñón³. Su empleo como medicación hipotensora se encuentra muy extendida asociada con otros fármacos, hidralazina y tiazidas, con resultados altamente satisfactorios, tal como hemos podido comprobar personalmente⁴. Junto a esta acción hipotensora, los inhibidores β -adrenérgicos producen a nivel pulmonar, un aumento en las resistencias de las vías aéreas, tanto en sujetos sanos como en bronquíticos^{7, 9} demostrable por una reducción del VEMS y FEF 25-75, aunque no todos estos autores están de acuerdo en la intensidad de este broncoespasmo.

El número de enfermos afectados de bronquitis crónica, ya sea simple o espástica, que concomitantemente padecen hipertensión arterial es francamente elevado. El empleo en estos enfermos de medicación hipotensora conteniendo β -bloqueantes puede secundariamente agravar su cuadro

bronquial. El objeto del presente trabajo es valorar la posibilidad de utilizar en este tipo de enfermos bronquíticos, la asociación hipotensora compuesta de propranolol, hidralazina y bendroflumetiazida.

Material y métodos

Se han estudiado 24 enfermos afectados de hipertensión arterial esencial, divididos en tres grupos.

El primer grupo lo forman 12 hipertensos sin historia de bronquitis y con test a la acetilcolina (AC) negativo. El segundo grupo lo constituyeron 6 hipertensos afectados de bronquitis crónica simple y test broncodilatador negativo y el tercer grupo, 6 hipertensos con bronquitis crónica espástica y test broncodilatador positivo. El diagnóstico de bronquitis crónica se ha basado en la definición de la American Thoracic Society¹⁰. La diferenciación entre bronquitis crónica simple y broncospasmo en la historia clínica y exploración del paciente. Se han considerado los test broncodinámicos* como positivos cuando se ha producido un tanto por ciento de variación del V.E.M.S. superior a un $\pm 20\%$ con respecto al valor basal.

* Para la realización de las pruebas espirométricas se han utilizado un espirógrafo de agua, modelo Volutest, de la casa Mijnhard.

** Cada comprimido de BPD contiene 100 mg de propranolol, 50 mg de hidralazina y 5 mg de bendroflumetiazida.

Al grupo de enfermos no bronquíticos se les practicó una espirometría base y a continuación un test a la AC. Tras 15 minutos, se les administró dos comprimidos del preparado BPD.. y a los 30 minutos se les realizó otra espirometría y test a la AC.

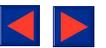
A los dos grupos de enfermos afectados de bronquitis se les practicó una espirometría base y un test broncodilatador. Igualmente se les suministró dos comprimidos de BPD y a los 30 minutos se les efectuó otra espirometría base.

Del estudio se han excluido aquellos enfermos con:

- Antecedentes de insuficiencia cardíaca
- Antecedentes de bloqueo
- Antecedentes de insuficiencia circulatoria periférica.

Resultados

La tabla I, resume los resultados del estudio realizado con los hipertensos no bronquíticos. En ella, sólo se han anotado los tanto por ciento de variación (% V) del valor de los parámetros espirométricos CVF, VEMS y FEF 25/75 tras la administración del BPD, con respecto a su valor basal. Así mismo pueden observarse los % V del VEMS y del FEF 25/75 en los test de acetilcolina (AC) realizados tras la administración de BPD, con respecto a los valores obtenidos en los test a la AC realizados antes de la administración del preparado.



Se ha realizado el test de la t de Student en las diferentes series de pares de valores estudiados. La significación estadística (SE) de la variación de cada serie de pares de valores ha sido anotada debajo de las correspondientes columnas. Cuando no ha habido SE para $p \leq 0,05$, no se ha considerado estadísticamente significativo (ns).

En la tabla II se observan los %V de los parámetros espirométricos tras la administración de BPD en los hipertensos con bronquitis crónica simple y test broncodilatador negativo.

En la tabla III pueden observarse los %V de los mismos parámetros tras administrar BPD en los hipertensos afectados de bronquitis crónica espástica con test broncodilatador positivo.

En las tablas II y III, se ha anotado el valor de la media (\bar{x}) de los %V, la desviación estándar (Sx) del valor de la media así como la SE de la variación observada para los correspondientes parámetros.

Discusión

El efecto provocado por el bloqueo de los receptores β -adrenérgicos en las vías aéreas de los sujetos sanos es motivo de controversia. Richardson y Sterling⁸ no observan cambios significativos tras la administración i.v. de 10 mg de propranolol a 10 sujetos sanos. Zaid y Beall¹¹ llegan a similares conclusiones lo mismo que Marcelle y cols.¹²

Sin embargo Mc.Neil e Ingram⁷ observaron un aumento significativo en la resistencia de las vías aéreas en sujetos sanos a los dos, tres horas de la administración i.v. de propranolol, lo mismo que Turner¹³ tras administrar 80 mg de propranolol por vía oral.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo con los hipertensos no bronquíticos están en consonancia con los obtenidos por los últimos autores, pues tal como podemos observar en la tabla I, si bien la variación de la CVF no fue ES tras la administración del BPD, si lo fueron las del VEMS y la del FEF 25/75.

Así mismo, en concordancia con Turner¹³, pudimos comprobar que la administración de BPD a enfermos sin patología bronquial no produjo aumento de la sensibilidad a la AC.

En los hipertensos con bronquitis, tablas II y III, la administración del preparado provocó una reducción de todos los parámetros espirométricos

de forma ES y cuantitativamente superior a la apreciada en los sujetos sin patología bronquial, lo que coincide con los resultados de la mayoría de los trabajos que estudian el efecto de los β -bloqueantes en este tipo de enfermos^{7,9,14}.

La reducción observada fue más intensa en los enfermos con bronquitis crónica espástica que en los afectados de bronquitis crónica simple.

A pesar de la considerable reducción de los valores espirométricos, la repercusión clínica fue superior a la que cabía esperar de la afectación ventilatoria, lo que puede deberse al hecho de que los β -bloqueantes, como han sugerido Stone y cols.⁹, mejoran la relación ventilación-perfusión.

Los efectos observados presuponemos sean debidos al propranolol, ya que no hemos encontrado ninguna cita bibliográfica sobre efectos broncoconstrictores de la hidralazina. Por otro lado no creemos que la hidralazina y el diurético potencien o disminuyan la acción del propranolol, dado que los resultados obtenidos por nosotros no difieren con los encontrados en los otros trabajos que utilizan propranolol solo.

De todo lo expuesto se deduce que en los enfermos hipertensos sin patología bronquial, la administración de BPD puede realizarse sin temor a que el propranolol produzca una broncoconstricción que tenga repercusión sobre la ventilación del paciente o que produzca un desequilibrio de los mecanismos que controlan el tono bronquial y que pudiera ser causa de broncopasmo en caso de afecciones agudas de las vías respiratorias o en el caso de la exposición a irritantes de las vías aéreas.

Por lo que respecta a la concomitancia de la hipertensión con bronquitis crónica, creemos que en caso de necesidad de utilización de propranolol o de una asociación hipotensora como la estudiada, por ser la hipotensión del enfermo refractaria a otros hipotensores, puede hacerse en el caso de que la bronquitis crónica sea simple, precediendo siempre a su administración un estudio espirográfico del paciente y efectuando posteriormente asiduos controles clínicos y espirográficos. En el caso de bronquitis crónica espástica, creemos peligroso el uso de los β -bloqueantes o de sus asociaciones.

TABLA I

Enfermo	% V	% V	% V	% V	% V
	CVF tras BDP	VEMS tras BPD	FEF 25/75 tras BPD	VEMS tras BPD y AC	FEF 25/75 tras BPD y AC
1	- 3	+ 5	- 0	+ 8	- 1
2	+ 2	- 1	+ 3	- 2	+ 1
3	- 4	-16	- 6	0	- 1
4	- 7	-10	- 7	0	+ 5
5	- 1	- 7	-10	+ 1	- 1
6	+ 7	-15	-12	+ 1	0
7	-10	-10	- 9	- 7	+ 3
8	- 5	-11	-11	- 2	- 4
9	+ 3	- 8	-16	- 3	- 3
10	-12	-12	-12	- 4	- 5
11	- 4	- 6	-11	- 1	- 1
12	+ 7	-11	-15	- 5	- 1
SE	NS	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	NS	NS

TABLA II

Enfermos test BD-	% V	% V	% V
	CVF tras BPD	VEMS tras BPD	FEF 25/75 tras BPD
1	- 2	- 8	- 7
2	- 1	-10	-10
3	-13	-11	- 8
4	- 7	-12	-11
5	- 5	- 8	-12
6	- 7	- 6	- 5
\bar{x}	- 5,83	- 9,17	- 8,83
Sx	4,31	2,23	2,64
SE	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,01$

TABLA III

Enfermos test BD+	% V	% V	% V
	CVF tras BPD	VEMS tras BPD	FEF 25/75 tras BPD
7	- 2	-15	-21
8	- 1	-18	-10
9	- 2	-14	-16
10	- 7	-26	-13
11	- 9	-12	-17
12	- 4	-13	-18
\bar{x}	- 4,17	-16,33	-15,83
Sx	3,19	5,16	3,87
SE	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,01$



Resumen

Los fármacos β -bloqueantes, además de su acción hipotensora por todos bien conocida, provocan a nivel pulmonar un aumento en las resistencias de las vías aéreas.

Se ha querido valorar la posibilidad de utilización en hipertensos afectos de bronquitis de una asociación hipotensora conteniendo propranolol.

Se han estudiado 24 sujetos afectos de hipertensión esencial, 12 sin enfermedad broncopulmonar concomitante, 6 con bronquitis crónica y 6 afectos de bronquitis crónica espástica.

Se llega a la conclusión que el pre-

parado formado por propranolol, hidraliza y un diurético, puede administrarse sin mayor cuidado en enfermos sin enfermedad pulmonar, con controles periódicos en enfermos con bronquitis crónica simple y se desaconseja su uso en sujetos con bronquitis espástica.

Summary

THE EFFECTS OF AN HYPOTENSOR DRUG CONTAINING PROPANOLOL ON THE AIRWAYS OF HYPERTENSIVES WITH AND WITHOUT BRONCHIAL PATHOLOGY.

β -adrenoceptor blocking drugs, besides their well-known hypertensi-

ve action, cause an increase in the pulmonary airways resistance.

The authors have tested the possibilities of using an hypotensor drug containing propranolol in hypertensives with bronchitis.

Twenty-four subjects with essential hypertension, including 12 without concomitant bronchopulmonary disease, 6 with chronic bronchitis, and 6 with spastic bronchitis were studied.

The conclusion is drawn that a preparation of propranolol, hydralazine and a diuretic, can be administered freely to patients without pulmonary involvement, with periodic controls to patients with chronic bronchitis, but its use is not advised for patients with spastic bronchitis.

BIBLIOGRAFIA

1. PRICHARD, B.N.C.: Treatment of hypertension with propranolol *Brit. Med. J.*, 1: 7, 1969.
2. WAAL, H.J.: Hipotensive action of propranolol *Clin. Pharmacol. Ther.*, 7: 588, 1966.
3. HANSSON, L. y Zweifler, A.: The effect of propranolol on plasma renin activity and blood pressure in mild essential hypertension *Acta Med. Scand.*, 195: 397, 1974.
4. BUHLER, F., LARAGH, J., BAER, L., VAUGHAN, E.D., y BRUNNER, H.: Propranolol inhibition of renin secretion *New Engl. J. Med.* 287: 1209, 1972.
5. BRAYO, E., TARAZI, R. y DUSTAN, H On the mechanism of suppressed plasma-renin activity during beta-adrenergic blockade

- with propranolol *J. Lab. Clin. Med.* 83: 119, 1974.
6. MALDONADO, J.: Tratamiento de la hipertensión con propranolol asociado a hidralazina y un diurético tiazídico. Primeros resultados. Pendiente de publicación. *Rev. Clin. Esp.*
7. MC.NEIL, R.S. y INGRAM, C.: Effects of propranolol on ventilatory function *Am. J. Cardiol.*, 18: 473, 1966.
8. RICHARDSON, P.S. y STERLING, G.M.: Effects of β -adrenergic receptor blockade on airway conductance and lung volume in normal and asthmatic subjects *Brit. Med. J.* 3: 143, 1969.
9. STONE, D.J., ZALDIVAR, C. y KELTZ, H.: The Effects of very low doses of nebulized isoproterenol, nebulized saline, and intravenous isoproterenol on blood in patients with chronic bronchitis *Am. Rev. Resp. Dis.*, 101: 511, 1970.
10. American Thoracic Society. Chronic

- Bronchitis, Asthma and Pulmonary Emphise-ma. A statement by the committee on diagnostic Standars for nontuberculous respiratory disease *Am. Rev. Resp. Dis.*, 85: 762, 1962.
11. ZAID, G. y BEALL, G.N. Bronchial response to β -adrenergic blocage *New Engl. J. Med.* 275: 580, 1966.
12. MARCELLE, R., BOTTIN, R., JACHMES, J. y LECOMPTE, J.: Reaction bronchomotrices de l'homme sain apres clochage des recepteurs β -adrenergiques *Acta Allerg.*, 23: 11, 1968.
13. TURNER, P. BURMAN, J.: A comparison of the effects of propranolol and practolol on forced expiratory volume and resting heart rate in normal subjects. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 191: 104, 1971.
14. NORDSTROM, L., MAC.DONALD, F. y GOBEL, F.: Effects of propranolol on respiratory function and exercise tolerance in patients with chronic lung disease. *Chest*, 76: 287, 1975.