



# EFECTO DEL BROMURO DE IPRATROPIO SOBRE LAS CAÍDAS NOCTURNAS DE LOS FLUJOS ESPIRATORIOS EN PACIENTES CON ASMA CRÓNICO

M. Querol, B. Rodríguez Sanchón, P. Romero y F. Manresa

Servei de Pneumologia.  
Hospital de Bellvitge  
L'Hospitalet. Barcelona.

Al objeto de valorar la eficacia del bromuro de ipratropio (BI) para evitar la caída matinal de los picos de flujo (PEF) en asmáticos, se diseñó un estudio doble ciego cruzado entre bromuro de ipratropio y placebo. Se incluyeron 19 pacientes asmáticos con patrón de caídas matinales y en fase clínica estable, que en dos períodos de 15 días recibieron de forma aleatoria: BI 1 cápsula de 200 mg o placebo cada 8 horas mediante aparato para inhalación. Antes, al finalizar la primera tanda de 15 días y al final de la segunda se determinó la espirometría simple con prueba broncodilatadora. Nuestros resultados muestran que el BI mejora significativamente los PEF medios a expensas de una mejoría de los PEF mínimos, por lo que concluimos que el BI mejora de forma significativa el grado de obstrucción.

*Arch Bronconeumol 1990; 26:301-304*

Effect of ipratropium bromide on the nocturnal fall of expiratory flow in patients with chronic asthma.

To assess the efficacy of ipratropium bromide (IB) to prevent the nocturnal fall in peak flow in patients with asthma, a crossover, double blind study between ipratropium and placebo was undertaken. We included 19 asthmatic patients with an early morning fall in respiratory flow who were in a stable clinical condition. During two periods of 15 days they were randomized into IB 200 mcg every 8 hours with an inhaler device or placebo. Simple spirometry with bronchodilator test was performed before treatment and at the end of each period of treatment. Our results indicate that IB significantly improves the mean peak flow by ameliorating the minimum peak flow. We conclude that IB reduces significantly the degree of obstruction.

## Introducción

Muchos asmáticos experimentan síntomas por la noche y una gran mayoría tienen los valores de pico de flujo (PEF) más bajos a primeras horas de la mañana. La implicación de factores colinérgicos en la patogénesis del asma hizo suponer una ventaja teórica de la combinación de beta estimulantes y anticolinérgicos<sup>1, 2</sup>.

Beck et al<sup>3</sup> han demostrado que, en los niños, tras dosis altas de salbutamol queda una obstrucción residual de la vía aérea que no se modifica pese a seguir administrando salbutamol. Esto sugeriría que la obstrucción residual está relacionada con factores que no responden a los broncodilatadores tipo beta-2, tales como el edema de la mucosa, las secreciones o el tono motor colinérgico, donde el empleo del bromuro de ipratropio estaría justificado.

Hay en la literatura estudios cuyos mejores resultados se han obtenido en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (bronquitis

crónica y/o enfisema)<sup>1, 4-6</sup>, siendo menos satisfactorios en asmáticos estables<sup>7, 8</sup>, para los que se han aconsejado dosis superiores (80-200-400 µg) a las convencionales (40 µg)<sup>7</sup>. La razón estaría en que en los pacientes con EPOC el tono vagal parece ser más importante que en los asmáticos. Algunos autores concluyen que debería usarse como terapia de primera línea en los pacientes con EPOC<sup>6</sup>.

Cox<sup>2</sup> concluye que el bromuro de ipratropio (BI) solo, a las dosis de 160 µg antes de acostarse, mejora de manera significativa la caída matinal, cosa que no sucede con la asociación de salbutamol e ipratropio.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del BI, en una nueva presentación en forma de polvo para inhalación, sobre las caídas nocturnas de los flujos espiratorios en pacientes con asma crónico con patrón de caídas matinales.

## Material y métodos

Se estudiaron 19 pacientes (tabla I) con asma crónico en fase de estabilidad clínica (6 varones y 13 mujeres) con una edad media ( $x \pm DE$ ) de  $48 \pm 13$  años (límites, 23-69) y con una media de evolución de 12,3 años (límites, 1-25), que eran controlados ambula-

Recibido el 11-12-1989 y aceptado el 22-5-1990.

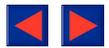


TABLA I  
Valores basales individuales más destacables

N	Sexo	Edad	Años de enfermedad	PEF teor	PEF medio	DIP	FEV <sub>1</sub>	% FEV <sub>1</sub> /CV	% FEV <sub>1</sub>
1	V	60	3	550	233	10	780	34	27
2	M	62	22	440	275	51	1.710	70	79
3	M	54	1	460	337	31	1.500	71	56
4	V	54	15	580	227	22	2.980	71	90
5	V	54	12	590	368	33	2.430	58	64
6	M	41	19	470	364	30	2.160	64	84
7	V	55	5	585	187	58	2.200	58	66
8	M	69	18	410	328	29	1.580	77	90
9	V	63	10	550	236	37	1.010	59	36
10	V	48	18	590	278	20	1.770	56	54
11	M	43	10	460	259	40	1.820	70	74
12	M	46	2	455	363	30	2.460	76	112
13	M	40	20	460	182	25	1.130	59	48
14	M	47	22	460	146	38	1.100	57	46
15	M	37	25	460	346	36	2.780	87	114
16	M	55	9	420	256	35	1.530	66	91
17	M	25	4	470	474	25	3.410	96	110
18	M	23	7	475	366	33	1.420	49	44
19	M	29	11	470	317	59	2.340	74	80
Media		48	12	492	286	34	1.963	66	72

El DIP o % delta PEF/PEF medio es la diferencia entre el PEF máximo y PEF mínimo dividida por el PEF medio de cada día.

TABLA II  
Valores medios y desviación estándar de los parámetros de flujo espiratorio

L/m	Basal	Placebo	BI
PEF medio	286 ± 80	282 ± 87	*303 ± 84
PEF mínimo	237 ± 71	238 ± 130	*257 ± 92
% deltaPEF/MPEFmedio	34 ± 12	32 ± 21	30 ± 21

\*T-test para series apareadas: p < 0,05

toriamente en nuestro servicio y que estaban entrenados en el manejo del medidor de pico de flujo (MPEF). El diagnóstico de asma bronquial se basó en la constatación previa de hiperreactividad bronquial asociada o no a una obstrucción bronquial reversible. Cada paciente tomaba su tratamiento de base (7 pacientes tomaban salbutamol, teofilinas retardadas y corticoides orales; 5 pacientes salbutamol y beta-2 adrenérgicos orales; 3 pacientes salbutamol y teofilinas retardadas; 2 pacientes salbutamol, teofilinas retardadas y corticoides orales; y 1 paciente tomaba teofilina retardada y corticoides orales) que se mantuvo sin modificaciones a lo largo del estudio. A cada paciente se le suministró un aparato medidor de flujo (Mini-Wright de Aired®) y durante 15 días previos al inicio del estudio se determinaron los valores de PEF a las 7, 14 y 23 horas. Se realizaban tres maniobras y se consideraba la mejor de las tres. Todos ellos presentaban una caída matinal superior al 20 % del PEF medio. El período de estudio fue de 30 días dividido en dos partes de 15 días durante los que de forma aleatoria, doble ciego y cruzada se administraba BI a dosis de 200 µg cada 8 horas en forma de polvo o placebo mediante aparato para inhalación micronizada (inhalador Ingel-heim®), determinando el propio paciente en su domicilio los valores de PEF previos a la administración de la medicación y durante tres veces al día, haciendo constar en la hoja de registro los siguientes parámetros: evolución clínica, consumo de simpaticomiméticos y las supuestas reacciones adversas, haciendo hincapié en el efecto subjetivo que experimentaba en las dos tandas. La valoración se realizó únicamente sobre los 10 últimos días de cada período.

El estudio espirométrico se efectuó mediante normativa SEPAR con un espirómetro de campana (Vitalograph de Mijngard) e incluía determinación de capacidad vital espiratoria forzada (FVC) y volumen espirado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) con prueba broncodilatadora, al inicio y al final de cada uno de los tres períodos.

Los parámetros evaluados fueron: pico de flujo (PEF) medio, PEF máximo, PEF mínimo, incremento o delta PEF (diferencia entre PEF máximo y PEF mínimo), % delta PEF/PEF medio o caída, % PEF medio/PEF teórico, FVC y FEV<sub>1</sub><sup>9</sup>.

El estudio estadístico se realizó mediante:

1) Análisis por comparación de medias (T test), mediante el cual no se encontraron diferencias significativas entre las poblaciones, recibiendo antes placebo o droga, lo que permitió considerarlas como una única población.

2) Análisis del efecto placebo y droga respecto al control así como la variación placebo-droga mediante T test para series apareadas.

3) Análisis cualitativo mediante  $\chi^2$  de la variación individual sobre el período de control. Se utilizó una valoración de -2 a +2, según la significación estadística de la diferencia media del parámetro considerado y el sentido de su variación.

## Resultados

En la tabla II se resumen los valores medios y desviación estándar de los parámetros más destacables, como son: pico de flujo (PEF) medio, incremento o delta PEF (diferencia entre PEF máximo y PEF mínimo), PEF mínimo y % delta PEF/PEF medio o caída. El estudio de dichos valores evidenció diferencias estadísticamente significativas sólo para los valores de PEF medio y PEF mínimo en los períodos de tratamiento, es decir placebo o BI, y ausencia de significación entre ambos períodos respecto al período considerado control, es decir mientras el paciente tomaba su medicación regular.

Es de destacar la ausencia de complicaciones y efectos secundarios atribuibles al BI (sequedad de boca o taquicardia). De los 19 pacientes, cuatro (21 %) refirieron mejoría subjetiva durante el tratamiento con BI respecto al período placebo, mientras el resto no advirtió diferencias.

Respecto al uso de simpaticomiméticos, seis pacientes precisaron menos dosis, seis tuvieron que aumentar la dosis y el resto no precisó cambios en el uso de tal medicación (en ningún caso hay diferencias significativas).

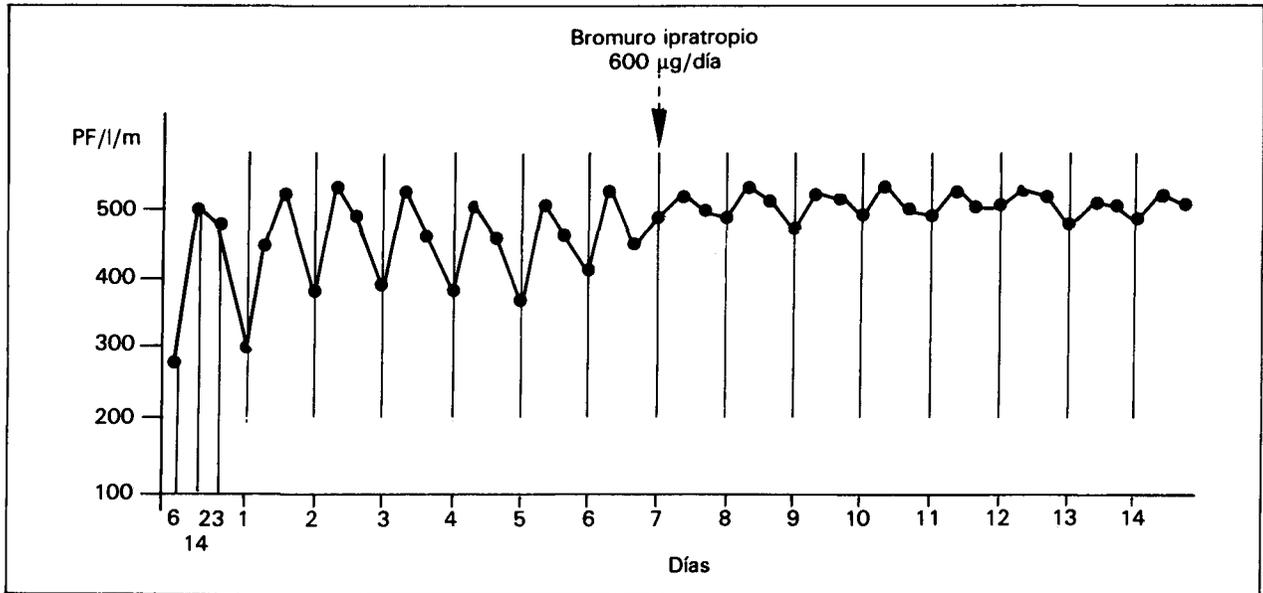


Fig. 1. Modificaciones de la amplitud de los flujos espiratorios diarios tras la administración de BI. Nótese que los PEF máximos no se modifican y únicamente los PEF mínimos aumentan considerablemente (abolición de las caídas de PEF nocturnos).

### Discusión

En este trabajo hemos estudiado la eficacia del bromuro de ipratropio en la prevención de las caídas matinales de los flujos en pacientes asmáticos crónicos, en los que previamente durante un período control se comprobó tal patrón. Al BI, por su efecto anticolinérgico se le atribuye un efecto en la broncodilatación y un papel teórico para evitar las caídas matinales, ya que por su acción se evitaría la preponderancia de la acción vagal durante las primeras horas del día.

En nuestro trabajo hemos constatado que el BI añadido al tratamiento de base mejora significativamente el grado de obstrucción bronquial respecto al placebo, ya que aumenta el pico de flujo medio (PEF). Asimismo, la mejora de PEF medio, observada con el BI, es debida a un incremento del PEF mínimo (fig. 1). De todas formas, las mejoras tanto del PEF medio como la del PEF mínimo alcanzan significación estadística sólo comparando el BI respecto al placebo y no lo hace cuando se compara con el tratamiento basal, lo que es debido a la gran variabilidad observada.

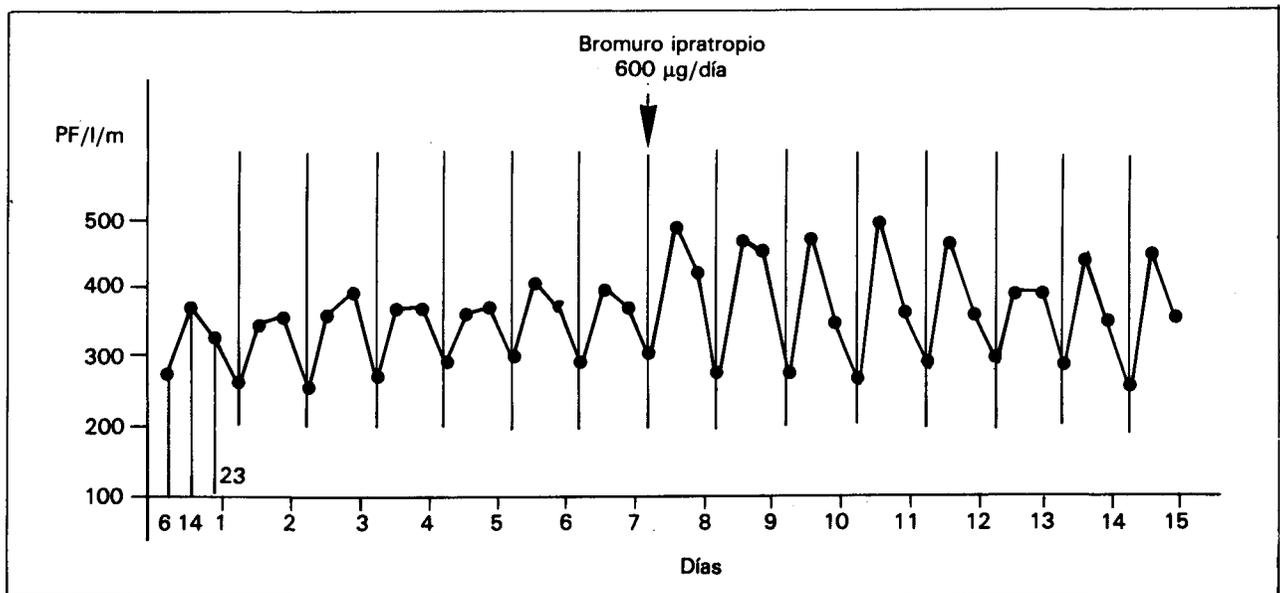
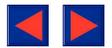


Fig. 2. En algún caso se observa una mejora de los PEF máximos acompañado de un aumento de la amplitud de los flujos espiratorios diarios como expresión de un incremento de la labilidad bronquial.



Aunque en algunos pacientes es evidente la mejoría de las caídas nocturnas del pico de flujo, los resultados globales son prometedores y por ello probablemente se requieran nuevos estudios con poblaciones más amplias para valorar el uso sistemático del BI en el tratamiento estándar del asma nocturno.

Algunos autores<sup>10,11</sup> han constatado la aparición de un agravamiento de la hiperreactividad bronquial tras la supresión de la terapéutica con beta-2 adrenérgicos a los 15 días de su instauración. En algunos de nuestros pacientes hemos observado un empeoramiento de la labilidad, es decir un aumento de la reactividad con el empleo de BI (fig. 2). Esta situación podría atribuirse a:

1) Una situación de taquifilaxis inducida por el BI, lo que no es muy probable.

2) El hecho de que el paciente mejora progresivamente de su espasmo bronquial coincidiendo con el empleo de BI, hace que disminuya las dosis de simpaticomiméticos como ocurrió en seis de nuestros pacientes, que podría originar la taquifilaxia descrita<sup>10,11</sup>.

3) A una combinación de los dos anteriores.

La ausencia de significación estadística entre el período de control y los de tratamiento (ipratropio o placebo), no puede interpretarse como una ausencia total de modificaciones con respecto al período control, por cuanto la administración del BI mejora significativamente los parámetros de reactividad cuando se compara con el período placebo.

Se advierte un aumento del pico de flujo medio después de la administración del BI que alcanza significación estadística ( $p < 0,03$ ), comparado con la administración del placebo. Este aumento es dependiente de la mejoría del pico de flujo mínimo, que alcanza

asimismo significación estadística ( $p < 0,04$ ). No obstante, para valorar el significado clínico de estos resultados, hacen falta nuevos estudios prospectivos que incluyan un número mayor de enfermos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N Engl J Med* 1984; 311:421-425.
2. Cox ID, Hughes DT, McDonnell KA. Ipratropium bromide in patients with nocturnal asthma. *Postgrad Med J* 1984; 60:526-528.
3. Beck R, Robertson C, Galdés-Sebaldt M, Levison H. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. *J Pediatr* 1985; 107:605-608.
4. Braun SR, McKenzie WN, Copeland C, Knight L, Ellersieck M. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med* 1989; 149:544-547.
5. LeDoux EJ, Morris JF, Temple WP, Duncan C. Standard and double dose ipratropium bromide and combined ipratropium bromide and inhaled metaproterenol in COPD. *Chest* 1989; 95:1013-1016.
6. Lakshminarayan S. Ipratropium bromide in chronic bronchitis/emphysema -a review of the literature-. *Am J Med* 1986; 81 (supl 5A):76-80.
7. Hockley B, Johnson N. A comparison of three high doses of ipratropium bromide in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1985; 79:379-384.
8. Inre E, Larsson K. Airway responses to ipratropium bromide do not vary with time in asthmatic subjects. *Chest* 1990; 97:46-51.
9. Romero P, Manresa F. Atlas BOI de Fisiopatología Respiratoria. 1987:135-157.
10. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increased in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet* 1988; 1:554-558.
11. Kerrebijn KF, von Essen-Zandvliet EE, Neijens HJ. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroid and beta-agonists on bronchial responsiveness in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:653-659.