



# Parámetros predictivos en la respuesta al tratamiento con almitrina

J.M. González Ruiz\*, J. Villamor, J.M. Pino, J. Muñoz, S.D. Lobato y C. Prados

Servicios de Neumología. Hospital Clínico de Salamanca y \* Hospital La Paz. Madrid.

El bismesilato de almitrina (BA) mejora la hipoxemia en un número indeterminado de enfermos con insuficiencia respiratoria. Nuestro objetivo en este trabajo ha sido tratar de identificar los pacientes que podían beneficiarse de este tratamiento. Se realizó un estudio a doble ciego, aleatorio con 21 enfermos, diagnosticados de bronquitis crónica obstructiva que recibieron oxigenoterapia domiciliaria, con BA (50-100 mg/día) frente a placebo, durante 3 meses (T0 a T3). La PaO<sub>2</sub> ascendió desde 51 ± 5,3 a 58,5 ± 10 mmHg (6,8 ± 0,7 a 7,8 ± 1,3 Kpa) en los 12 pacientes con BA (p < 0,05). Los restantes parámetros gasométricos y de la exploración funcional respiratoria no se modificaron. Los 7 pacientes del grupo BA definidos como respondedores, es decir, cuya PaO<sub>2</sub> ascendió más de 5 mmHg (0,66 Kpa) presentaban en T0 valores inferiores respecto a los 7 no respondedores del mismo grupo en: presión de oclusión con CO<sub>2</sub>, flujo inspiratorio medio, ventilación minuto tanto aire como con CO<sub>2</sub>. Estos parámetros podrían servir de predicción para la posible respuesta gasométrica al BA.

*Arch Bronconeumol 1994; 30:141-144*

## Introducción

El bismesilato de almitrina (BA) es un derivado piperacínico cuyo mecanismo de acción, aunque no bien aclarado todavía, lo ejerce sobre los quimiorreceptores periféricos<sup>1,2</sup> reforzando la vasoconstricción hipóxica pulmonar. El resultado neto es una homogenización de las relaciones de ventilación-perfusión pulmonares (Va/Qc). En el intercambio gaseoso la mejoría sobre la PaO<sub>2</sub> es más marcada que sobre la PaCO<sub>2</sub>, siendo el porcentaje de enfermos que responden variable sin poder predecir quiénes podrán beneficiarse del tratamiento. Algunos autores<sup>3,4</sup> han descrito factores predictivos de respuesta, si bien en

Correspondencia: Dr. J.M. González Ruiz.  
Arceidiano, 5. 37001 Salamanca.

Recibido el 19-1-1993; aceptado para su publicación el 22-6-1993.

Subvencionado en parte por FISs: 88/1581.

## Predictive variables in response to treatment with almitrine

Almitrine bimesylate (AB) improves hypoxemia in an undetermined number of patients with respiratory failure. Our objective was to try to identify the patients likely to benefit from this treatment. We undertook a double blind study of AB (50-100 mg/day) vs placebo in 21 randomly chosen patients diagnosed as having chronic obstructive bronchitis who were receiving oxygen therapy in the home. The study lasted 3 months (T0 to T3). PaO<sub>2</sub> rose from 51 ± 5.3 to 58.5 ± 10 mmHg (6.8 ± 0.7 to 7.8 ± 1.3 Kpa) in the 12 patients taking AB (p < 0.05). The remaining gasometric variables and results of functional respiratory exploration were unchanged. The 7 patients receiving AB who were defined as responding –whose PaO<sub>2</sub> rose more than 5 mmHg (0.66 Kpa)– presented T0 values lower than those of the 7 non-responding patients in the same group, with respect to CO<sub>2</sub> occlusion pressure, mean inspiratory flow and minute ventilation for both air and CO<sub>2</sub>. These variables can serve as predictors for gasometric response to AB.

algunos casos son poco útiles en la práctica clínica habitual. Nuestro objetivo ha sido tratar de identificar a los pacientes que iban a responder “respondedores” tras tratamiento prolongado con BA.

## Material y métodos

El grupo objeto del estudio lo constituyen 21 pacientes cuyos criterios de inclusión fueron: 1) enfermos diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por bronquitis crónica con FEV<sub>1</sub>/FVC inferior al 70 %; 2) estabilidad clínica de 4 semanas con valores de PaO<sub>2</sub>, basal en reposo, inferior a 55 mmHg o PaO<sub>2</sub> entre 55-60 mmHg si se acompañan de hipertensión pulmonar, poliglobulia o cor pulmonale crónico; 3) tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria correctamente indicada y seguida durante más de 3 meses; 4) consentimiento libre y por escrito ante testigo del tratamiento a seguir según normas de Helsinki.

Los criterios de exclusión eran: 1) test de broncodilatación positivo. 2) Fibrosis quística. 3) Patrón ventilatorio restrictivo.



vo. 4) Insuficiencia cardíaca izquierda. 5) Cardiopatía embolígena. 6) Tromboembolismo pulmonar. 7) Hipertensión arterial. 8) Arritmia no controlada. 9) Infarto agudo de miocardio de menos de 3 meses de evolución.

Especificaciones técnicas del material empleado: gasómetro AVL-945 de Biomedical Instruments para las determinaciones gasométricas. Programa de Exploración Funcional Respiratoria Masterlab 2.1 y Respiratory Drive P0.1 de Erich Jaeger para la medición de la curva flujo-volumen, pletismografía, DLco y control ventilatorio.

#### Diseño del trabajo

Tras un período de estabilización clinicogasmétrica de un mes se comenzó a incluir de forma aleatoria, doble ciego, enfermos con BA (dosis 1 mg/kg/día, 50-100 mg/día) y placebo (P) en comprimidos cuyo cumplimiento se controlaba en cada visita mensual hasta el tercer mes. De forma concomitante los pacientes recibían su tratamiento adyuvante. En ningún caso hubo modificación del mismo durante el ensayo clínico. Todas las determinaciones se realizaban al comienzo del tratamiento (T0) y al tercer mes (T3).

La disnea se cuantificaba por parte del paciente mediante la escala revisada de Borg (de 0 a 10 puntos). La gasometría arterial basal era medida en sedestación tras 2 horas de reposo en nuestro laboratorio de función pulmonar desde las 12 a 13 horas. A continuación se hacían las determinaciones de la curva flujo-volumen, pletismografía y difusión. Para el análisis del control de la ventilación utilizamos el programa "Respiratory Drive P 0.1" del Masterlab. Las condiciones para realizar las mediciones fueron las recomendadas por

Cherniak<sup>5</sup>: paciente sentado confortablemente, tras varias horas de ayuno, vejiga vacía, habitación tranquila y conectado a una boquilla tipo submarinista. La P0.1 (a los 100 mseg) se medía automáticamente mediante obturador. Se realizaban las determinaciones necesarias como para obtener 5 curvas con pendiente similar expresando el resultado como la media de dichos valores. Todas las determinaciones se hacían, automáticamente, con aire y una mezcla de CO<sub>2</sub> al 6% y O<sub>2</sub> al 21%. Para el estímulo hipercápnico por método estable el enfermo respiraba dicha mezcla durante 4 minutos con el fin de alcanzar la fase estable o plateau.

La medición de la almitrina en plasma (almitrinemia) se llevó a cabo, sólo de forma cualitativa, mediante cromatografía gas-líquida por el Laboratorio Servier.

#### Estudio estadístico

Para el tratamiento estadístico se utilizó el paquete integrado BMDP 1988. El test de la t de Student se empleó para estudiar la homogeneidad de ambos grupos y la evolución en cada grupo. Se realizó análisis de variancia a dos factores cruzados: grupo (respondedores y no respondedores) y tiempo (T0 y T3) con medidas repetidas sobre el factor tiempo. Se consideraron tests bilaterales con valores significativos de  $p < 0,05$ .

#### Resultados

De los 21 pacientes que completaron el estudio 12 lo eran del grupo BA y nueve del P. En el grupo

TABLA I  
Comparación de ambos grupos al inicio del estudio (T0)

Parámetros	Grupo BA (n = 12)	Grupo placebo (n = 9)	p
FEV <sub>1</sub> (l)	0,94 ± 0,2	0,92 ± 0,3	NS
FVC (l)	2,14 ± 0,5	2,17 ± 0,6	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC	44,1 ± 7,8	43,6 ± 9,6	NS
DLco (%)	89,4 ± 26	81,7 ± 28	NS
FRC (l)	5,24 ± 1,4	5,3 ± 1,1	NS
RV/TLC	60,2 ± 11	60,8 ± 9	NS
pH	7,36 ± 0,4	7,36 ± 0,3	NS
PaO <sub>2</sub> (mmHg/Kpa)	51 ± 5,3 (6,8 ± 0,7)	52,6 ± 6,5 (6,9 ± 0,8)	NS
PaCO <sub>2</sub> (mmHg/Kpa)	40,7 ± 4,4 (5,4 ± 0,5)	42,2 ± 5,6 (5,6 ± 0,7)	NS
Bicarbonato (mE/l)	26 ± 3,8	26,5 ± 4,7	NS

Valores medios y DE. BA: bismesilato de almitrina. FEV<sub>1</sub>: volumen espirado forzado al primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. FRC: capacidad residual forzada. DLco: difusión pulmonar con CO. RV: volumen residual. TLC: capacidad pulmonar total. PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>: presiones arteriales de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>.

TABLA II  
Diferencias durante el estudio (T0-T3) en el grupo BA

Parámetro	Número	T0	T3	p
FEV <sub>1</sub> (l)	12	0,94 ± 0,2	0,90 ± 0,07	NS
FVC (l)	12	2,14 ± 0,5	2,16 ± 0,46	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC	12	44,1 ± 7,8	41,8 ± 7,6	NS
DLco %	12	89,4 ± 26	87,2 ± 27	NS
FRC (l)	12	5,2 ± 1,4	5,3 ± 1,1	NS
RV/TLC	12	60,2 ± 11	63,2 ± 9	NS
pH	12	7,36 ± 0,4	7,37 ± 0,4	NS
PaO <sub>2</sub> (mmHg/Kpa)	12	51 ± 5,3 (6,8 ± 0,7)	58,5 ± 10 (7,8 ± 1,3)	0,04
PaCO <sub>2</sub> (mmHg/Kpa)	12	40,7 ± 4,4 (5,4 ± 0,6)	43,4 ± 10,9 (5,8 ± 1,4)	NS
Bicarbonato (mE/l)	12	26 ± 3,8	26,32 ± 3,1	NS

Valores medios y DE. T0: inicio del estudio. T3: final del estudio. BA: bismesilato de almitrina. FEV<sub>1</sub>: volumen espirado forzado al primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. FRC: capacidad residual forzada. DLco: difusión pulmonar con CO. RV: volumen residual. TLC: capacidad pulmonar total. PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>: presiones arteriales de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>.



tratado abandonaron el estudio 2 enfermos, uno por bajo cumplimiento y otro por agudización respiratoria. En el grupo P tres pacientes se excluyeron, dos por agravamiento de su enfermedad y uno por parestesias. No se objetivaron efectos indeseables achacables al tratamiento en los 3 meses de seguimiento. La edad media fue de  $66 \pm 9$  años, todos varones. Ambos

grupos fueron homogéneos al comienzo del estudio (T0), como expresa la tabla I. No encontramos diferencias significativas en el grupo BA entre T0 y T3 en cuanto a los valores de la curva flujo-volumen, pletismografía, DLco y análisis de la ventilación, excepto en la PaO<sub>2</sub>, que mejoró significativamente (tablas II y III). De los 12 pacientes del grupo BA mejoraron su PaO<sub>2</sub> en más de 5 mm Hg (0,66 Kpa) 7 casos (58 %), y se definieron como respondedores. Desglosando los casos del grupo BA en respondedores y no respondedores se observó que en T0 sólo había diferencia significativa en algunos parámetros: presión de oclusión con CO<sub>2</sub> (P 0,1 CO<sub>2</sub>), flujo inspiratorio medio (Fi), ventilación minuto tanto aire como con CO<sub>2</sub> (VE y VE CO<sub>2</sub>) (tablas IV y V), siendo estos valores inferiores en los respondedores. En este grupo de respondedores desde T0 a T3 sólo se encontró un aumento significativo de la VE CO<sub>2</sub> (tabla V). Sin embargo, no se hallaron correlaciones significativas entre estos parámetros y los cambios en la PaO<sub>2</sub> o PaCO<sub>2</sub>.

**TABLA III**  
**Diferencias durante el estudio (T0-T3) en el grupo BA**

Parámetro	Número	T0	T3	P
p 0,1 (Kpa)	12	0,35 ± 0,17	0,34 ± 0,13	NS
p 0,1 CO <sub>2</sub> (Kpa)	12	0,51 ± 0,18	0,53 ± 0,19	NS
FI (l/S)	12	0,63 ± 0,42	0,51 ± 0,13	NS
FI CO <sub>2</sub> (l/S)	12	0,73 ± 0,20	0,71 ± 0,13	NS
VE (l/min)	12	14,28 ± 3,5	13,76 ± 3,7	NS
VT (l)	12	0,72 ± 0,23	0,70 ± 0,17	NS
BF (l/min)	12	19,83 ± 5,8	19,60 ± 5,6	NS
VE CO <sub>2</sub> (l/min)	12	18,54 ± 6,3	19,29 ± 3,6	NS
VT CO <sub>2</sub> (l)	12	0,80 ± 0,58	0,79 ± 0,24	NS
BF CO <sub>2</sub> (l/min)	12	21,70 ± 7,5	25,42 ± 3,1	NS

Valores medios y DE. T0: inicio del estudio. T3: final del estudio. BA: bismesilato de almitrina. p 0,1: presión de oclusión. FI: flujo inspiratorio medio. VE: ventilación minuto. VT: volumen corriente. BF: frecuencia respiratoria.

**Discusión**

La mejoría media de la PaO<sub>2</sub> de 7,5 mmHg (1 Kpa) es similar a la comunicada por otros autores<sup>6,7</sup> en

**TABLA IV**  
**Comparación entre los pacientes tratados con BA**

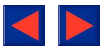
Parámetro	Tiempo	No respondedores (n = 5)	Respondedores (n = 7)	Grupo P	T0-T3 p
Edad (años)	T0	66,62 ± 6,7	66,41 ± 6,2	NS	-
Peso (kg)	T0	66,06 ± 10	73,58 ± 11	NS	-
Dosis BA (mg/día)	T0	80,2 ± 21,1	80,9 ± 20,2	NS	-
O <sub>2</sub> domiciliario (meses)	T0	27,06 ± 27,5	26,25 ± 11,3	NS	-
Disnea (escala 0-10)	T0	4,4 ± 1,63	4,3 ± 1,6	NS	NS
	T3	4,6 ± 1,9	4,2 ± 1,7	NS	NS
PaO <sub>2</sub> (mmHg/Kpa)	T0	50,8 ± 2,7 (6,7 ± 0,36)	51,2 ± 3,2 (6,8 ± 0,4)	NS	NS
	T3	52,9 ± 7,1 (7,0 ± 0,9)	63 ± 9,5 (8,4 ± 1,3)*	< 0,05	< 0,05*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg/Kpa)	T0	41,2 ± 6,9 (5,5 ± 0,9)	41,2 ± 6,4 (5,5 ± 0,8)	NS	NS
	T3	40,8 ± 9,1 (5,4 ± 1,2)	40,5 ± 6,1 (5,4 ± 0,8)	NS	NS

Valores medios y DE. BA: bismesilato de almitrina. Pacientes respondedores: incremento > 5 mmHg en la PaO<sub>2</sub>. T0: inicio. T3: final del estudio al tercer mes del tratamiento con BA.

**TABLA V**  
**Comparación entre los pacientes tratados con BA**

Parámetro	Tiempo	No respondedores (n = 5)	Respondedores (n = 7)	Grupo P	T0-T3 p
P 0,1 (Kpa.S/l)	T0	0,44 ± 0,16	0,26 ± 0,08	NS	NS
	T3	0,39 ± 0,20	0,29 ± 0,09	NS	NS
P 0,1 CO <sub>2</sub> (Kpa.S/l)	T0	0,60 ± 0,13	0,36 ± 0,09	< 0,01	NS
	T3	0,56 ± 0,17	0,51 ± 0,23	NS	NS
FI (l/seg)	T0	0,81 ± 0,48	0,40 ± 0,07	NS	NS
	T3	0,58 ± 0,11	0,44 ± 0,10	NS	NS
FI CO <sub>2</sub> (l/seg)	T0	0,88 ± 0,11	0,55 ± 0,13	< 0,01	NS
	T3	0,78 ± 0,15	0,64 ± 0,05	NS	NS
VE (l/min)	T0	16,72 ± 1,0	10,62 ± 2,2	< 0,01	NS
	T3	15,10 ± 1,9	11,8 ± 3,7	NS	NS
VE CO <sub>2</sub> (l/min)	T0	21,2 ± 4,1	14,2 ± 4,1	< 0,05	NS
	T3	18,5 ± 2,1	20,0 ± 4,9*	NS	* < 0,05

Valores medios y DE. BA: bismesilato de almitrina. Pacientes respondedores: incremento > 5 mmHg (0,66 Kpa) en la PaO<sub>2</sub>. P 0,1: presión de oclusión. FI: flujo inspiratorio medio. VE: ventilación minuto. VT: volumen corriente. BF: frecuencia respiratoria. T0: inicio. T3: final del estudio.



enfermos de características similares aunque con dosis de BA superiores. Coincidimos también con otros trabajos<sup>6, 8, 9</sup> en la ausencia de respuesta para la PaCO<sub>2</sub>, que indicaría que el incremento de la PaO<sub>2</sub> no se hace fundamentalmente para estímulo de la ventilación, si bien en otros trabajos<sup>10, 11</sup> el efecto sobre la ventilación se objetiva a dosis más altas. Así varios autores<sup>8, 10, 11</sup> describen modificaciones en la VE a expensas fundamentalmente del VT. Se han comunicado diversos ensayos clínicos<sup>12-15</sup> donde se implica al cociente ventilación-perfusión en la mejoría gasométrica de los enfermos con EPOC. Nuestros valores de la VE son más elevados (media en T0 = 14,28 ± 3,5 l/min) que los descritos en otros trabajos (VE = 9-12 l/min). La frecuencia respiratoria de nuestros pacientes fue elevada (BF = 19,8 ± 5,8 l/min) justificando el ascenso de la VE. Los valores del VT son similares a los descritos. Una posible explicación de esta taquipnea podría residir en la forma de determinación del patrón ventilatorio mediante boquilla en lugar de mascarilla, en pacientes hipoxémicos con oxigenoterapia continua.

En el grupo de respondedores el aumento de la VE con CO<sub>2</sub> podría justificar el incremento mayor de la PaO<sub>2</sub> con respecto al total de enfermos. El hecho de que el resto de parámetros que estaban más bajos en este grupo en T0 no mantengan las diferencias en T3 podría deberse a un efecto ventilatorio no detectable en el grupo reducido de casos. En cualquier caso, como señala Tweney<sup>16</sup>, puede haber cambios en la ventilación alveolar que son difíciles de valorar y medir.

Los factores encontrados como posibles predictivos de la respuesta gasométrica (P O<sub>2</sub>, FI, VE con CO<sub>2</sub> y VE con aire) no han sido descritos anteriormente y podrían servir para asegurar más la posible mejoría antes de iniciar el tratamiento con BA. Coincidimos con otros autores que prescriben los estimulantes respiratorios cuando el paciente muestra una respuesta ventilatoria menor al CO<sub>2</sub><sup>17</sup>. En el caso del BA han sido descritos como factores predictivos la sensibilidad a la respuesta hipóxica<sup>3</sup>, así como factores negativos los pacientes con patrón ventilatorio mixto o enfisematosos<sup>9</sup>.

Los datos hallados por nosotros justificarían un estudio adicional con mayor número de casos dada la fácil determinación de los factores implicados. Esto podría hacer encontrar un nivel de corte significativo para estos parámetros ventilatorios. Concluimos pues que el estudio de la ventilación, según la metodología descrita, es útil y sencillo como ayuda en predecir la respuesta de los pacientes con EPOC al tratamiento con bismesilato de almitrina.

## Agradecimiento

Al Departamento de Investigación del Laboratorio Servier por la determinación de la almitrina en plasma y asistencia científica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Metrot J, Grand J. Essai chez l'homme d'un nouvel analeptique respiratoire 2620 SE. Note préliminaire. *Ann Anesthesiol Fr* 1972; 13:23-31.
2. Laubie M, Diot F. Etude pharmacologique de l'action stimulante respiratoire du S-2620. Rôle des chemorecepteurs carotidiens et aortiques. *J Pharmacol* 1972; 3:363-374.
3. De Backer W, Heryman R, Willems M, Wermeire P. Factors determining the response to peripheral chemoreceptor stimulation by almitrine. *Eur Resp* 1988; 1 (Supl 1):20.
4. Suggett AJ, Proctor A, Smyllie H, Peake MD, Cayton RM, Howard P. Predictions of which hypoxaemic patients will respond to almitrine. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:A339.
5. Cherniak NS, Workshop on assessment of respiratory control in humans. Methods of measurement of ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:177-181.
6. Evans T, Tweney J, Waterhouse J, Nichol J, Suggett A, Howard P. Almitrine bismesylate and oxygen therapy in hypoxic cor pulmonale. *Thorax* 1990; 45:16-21.
7. Voisin C, Howard P, Ansquer JC. Almitrine bismesylate: A long-term placebo-controlled double-blind study in COAD. Vegetarian International Multicentric Study Group. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23 (Supl 11):169-182.
8. Watanabe S, Kanner RE, Cutillo AG, Menlove RL, Bachand RT, Szalkowski MB et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1.269-1.273.
9. Prefaut C, Bourgouin Karaouni D, Ramonatxo M, Michel FB, Macabies J. A one year double blind follow-up of blood gas tension and haemodynamics in almitrine bismesylate therapy. *Eur Respir J* 1988; 1 (Supl):41-50.
10. Polu JM, Dagenat PH, Sadoul P. Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique des bronchiteux chroniques par le bismesylate d'almitrine per os. Etude contrôlée en double insu. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18:359-371.
11. Arnaud F, Bertrand A, Charpin J, Chretien J, Decroix G, Kald JC et al. Long term almitrine bismesylate treatment in patients with chronic bronchitis and emphysema. A multicentre double blind placebo controlled study. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (Supl 126):323-330.
12. Castaing Y, Manier G, Varene N, Guenard H. Almitrine orale et distribution des rapport VA/Q dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1981; 17:917-932.
13. Melot C, Naeije R, Rothschild T, Mertens P, Mols P, Hallmans R. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. *Chest* 1983; 83:528-533.
14. Powles AC, Tuxen DV, Mahood CB, Pugsley SO, Campbell EJ. The effect of intravenously administered almitrine, a peripheral chemoreceptor agonist, on patients with chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:284-289.
15. Nunn PP, Myer MJ, Wang YT, Lavender JP, Hughes JM. Effects of almitrine on the regional distribution of ventilation and perfusion in chronic bronchitis. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20:37-42.
16. Tweney J. Almitrine bismesylate: current status. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23 (Supl 11):153-163.
17. Edelman NH. Fármacos y mediadores en el control de la respiración. En: Fishman J, editor. *Tratado de Neumología*. Madrid: Doyma, 1991; 148-157.