



EFECTO PREVENTIVO DE LA NIFEDIPINA SOBRE LA BRONCOCONSTRICCIÓN INDUCIDA POR METACOLINA

J.L. HEREDIA, R. CORNUDELLA y R. TOMAS

Servei d'Aparell Respiratori. Hospital de la Sta. Creu i St. Pau. Barcelona.

Se estudia en ocho pacientes asmáticos el efecto preventivo de la nifedipina (NF) sobre la broncoconstricción inducida por metacolina. A todos los pacientes se les había efectuado previamente un test de provocación con metacolina con el que FEV₁ había caído 20 % con respecto al basal. El estudio se realizó en dos días distintos administrándose 20 mg de NF sublingual o placebo de forma aleatoria y a doble ciego. Con NF hubo un descenso significativamente menor ($p < 0,01$) de la FVC y FEV₁ que con el placebo o cuando no se le administró al paciente medicación alguna. No obstante, se apreció una importante variación interindividual en el efecto profiláctico con NF.

Arch Bronconeumol 1986; 22:115-118.

Preventive effect of nifedipine on metacholine induced bronchoconstriction

The preventive effect of nifedipine on metacholine induced bronchoconstriction was studied in eight asthmatic patients. Before the start of the study all patients underwent a metacholine challenge test which resulted in a 20 % drop from the baseline value for FEV₁. The study was done over two days, with random, double blind administration of 20 mg sublingual nifedipine or placebo. Patients receiving nifedipine showed a significantly smaller reduction ($p < 0.01$) in the FVC and FEV₁ values than did those with placebo or variation in the prophylactic effect of nifedipine between patients.

Introducción

En la patogenesis del asma están implicados la contracción del músculo liso, la secreción por los mastocitos de mediadores químicos, la hipersecreción de las glándulas mucosas, el paso de células inflamatorias dentro de la pared bronquial y el reflejo vagal. Todos estos mecanismos están regulados por la entrada de iones de calcio en las células. Por esto, se ha especulado que los bloqueadores del calcio podrían ser de utilidad en la profilaxis y tratamiento del asma.

Se conocen dos tipos de antagonistas del calcio: aquellos que bloquean la entrada en la célula de iones de calcio y los que bloquean la acción del calcio en el interior de la célula. La mayoría de experiencias clínicas se han realizado con fármacos del primer grupo, en especial con la nifedipina, verapamil y diltiazem. Diversos ensayos clínicos han demostrado que la nifedipina previene en el hombre el asma inducido por el ejercicio¹⁻⁵, antígenos⁶ e histamina^{1,3,7,8}. Pero existe discrepancia sobre su valor

para prevenir el broncoespasmo inducido por metacolina⁹⁻¹¹.

En el presente estudio investigamos el efecto de la nifedipina (NF) en la prevención de la broncoconstricción provocada por metacolina.

Material y métodos

Se han estudiado ocho pacientes asmáticos estables, seis mujeres y dos hombres de edad comprendida entre los 17 y 59 años (x y SD: $32,5 \pm 15,07$), con valores espirométricos basales dentro del rango de referencia (FVC, FEV₁ > 80 %) y a los que previamente, con un máximo de 10 días, se les había realizado un test de provocación con metacolina con resultado positivo (descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) en un porcentaje igual o superior al 20 %). El test de provocación, ligeramente modificado del descrito por Parker et al¹², consistió en la realización de una inhalación lenta, desde volumen residual hasta la capacidad pulmonar total, de metacolina a una concentración de 25 mg/ml administrada mediante un nebulizador de Hudson. Se colocó entre el generador y la boca del paciente un tubo corrugado de plástico con la finalidad de prevenir el depósito de partículas de gran tamaño en las zonas proximales del árbol bronquial. Si a los 5 minutos de la inhalación con metacolina el FEV₁ no había descendido ≥ 20 % con respecto al basal, el paciente realizaba una nueva inhalación y espirometría. Y así hasta alcanzar un descenso del FEV₁ ≥ 20 %. Todos los pacientes presentaron un descenso del FEV₁ igual o superior al 20 % con un número de inhalaciones inferior a cinco.

Recibido el 19-6-1985 y aceptado el 11-12-1985.



TABLA I
CVF y FEV₁ Basal de los tres días

SUJETO			1.º DIA		DIA Tto. NF		DIA Tto. PL	
N.º	Edad	S	FVC	FEV ₁	FVC	FEV ₁	FVC	FEV ₁
1	26	F	4.72 (120 %)	3.57 (103 %)	4.59 (116 %)	3.19 (99 %)	4.68 (119 %)	4.13 (128 %)
2	45	F	3.92 (115 %)	3.09 (117 %)	4.05 (118 %)	3.22 (121 %)	3.99 (117 %)	3.11 (117 %)
3	37	F	2.63 (85 %)	2.04 (81 %)	2.58 (83 %)	2.03 (80 %)	2.63 (85 %)	2.03 (80 %)
4	30	M	5.03 (101 %)	3.83 (97 %)	4.84 (97 %)	3.74 (94 %)	4.81 (96 %)	3.65 (92 %)
5	17	F	4.10 (103 %)	3.32 (100 %)	4.04 (101 %)	3.40 (101 %)	3.96 (99 %)	3.12 (93 %)
6	34	F	3.50 (87 %)	2.80 (87 %)	3.57 (88 %)	2.83 (88 %)	3.41 (84 %)	2.86 (89 %)
7	12	M	4.10 (149 %)	3.13 (130 %)	3.99 (144 %)	3.23 (135 %)	4.15 (150 %)	3.20 (133 %)
8	39	F	3.32 (119 %)	2.43 (117 %)	3.47 (124 %)	2.47 (118 %)	3.47 (121 %)	2.42 (116 %)
x % FVC:			1.º día: 109.87 ± 20.73	NS				
			Tto. NF: 108.87 ± 20.37					
			Tto. PL: 108.87 ± 22.22					
x % FEV ₁ :			1.º día: 104 ± 16.46	NS				
			Tto. NF: 104.5 ± 18.55					
			Tto. PL: 106 ± 19.87					

NF: Nifedipina; PL: Placebo; FVC: Capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen espiratorio forzado en un segundo. NS: Diferencia estadísticamente no significativa.

El estudio se realizó en dos días distintos a la misma hora y entre ambos estudios no transcurrió un tiempo superior a 7 días. Cada sujeto tras una espirometría de base y medírsele la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardíaca (FC) recibió 20 mg de nifedipina sublingual o placebo de igual aspecto y sabor, de forma aleatoria y a doble ciego. A los 45 minutos se tomó de nuevo la TA y la FC y se le realizó una nueva espirometría. Se escogió el tiempo de 45 mi-

nutos por haberse constatado que la concentración plasmática de nifedipina, cuando se administra por vía sublingual, es máxima entre los 30 y 60 minutos².

A continuación se administró el mismo número de inhalaciones de metacolina que el que previamente había provocado un descenso del FEV₁ igual o superior al 20 %, y se hizo el registro espirográfico 5 minutos después.

TABLA II
Antes y después de administrar 20 mg nifedipina sublingual

Paciente N.º	A TA	D TA	A Fc	D Fc	A FVC	D FVC	A FEV ₁	D FEV ₁
1	120/80	120/80	88	88	4.59	4.42	3.19	3.18
2	120/80	140/80	80	80	4.05	4.35	3.22	3.16
3	100/60	100/60	88	88	2.58	2.23	2.03	1.82
4	120/80	120/90	128	92	4.84	4.81	3.74	3.80
5	120/80	120/80	88	84	4.04	3.91	3.40	3.36
6	110/80	100/85	72	88	3.57	3.17	2.83	2.92
7	130/90	130/90	66	70	3.99	4.05	3.23	3.28
8	160/100	155/100	75	72	3.47	3.41	2.47	2.49
x + SD: T.A. Sistólica sin NF		122.5 ± 17.52		NS				
" " " Sistólica con NF		123.12 ± 18.69						
" " " Diastólica sin NF		81.25 ± 11.25		NS				
" " " Diastólica con NF		74.75 ± 28.64						
" " FC sin NF		85.62 ± 19		NS				
" " " con NF		82.75 ± 8.06						

A: antes; D: después; NF: Nifedipina; TA: Tensión arterial; FC: Frecuencia cardíaca; FVC: Capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen espiratorio forzado en un segundo; NS: Diferencia estadísticamente no significativa.



TABLE III
Porcentaje de descenso con tratamiento NF y placebo

Paciente N.º	FVC		FEV ₁	
	NF	PL	NF	PL
1	-7 %	-33	-33 %	-58 %
2	-6 %	-28 %	-10 %	-38 %
3	+8 %	-3 %	+1 %	-12 %
4	-5 %	-12 %	-19 %	-20 %
5	+1 %	-13 %	-14 %	-50 %
6	-1 %	-8 %	-7 %	-23 %
7	-8 %	-14 %	-44 %	-35 %
8	-1 %	-8 %	-4 %	-14 %
X %	-2.37	-14.87 (p < 0.01)	-16.25	-31.25 (p < 0.01)
+ SD	± 5.26	± 10.34	± 15.26	± 16.85

NF: Nifedipina; PL: Placebo; FVC: Capacidad Vital Forzada; FEV₁: Volumen máximo espirado en un segundo.

Veinticuatro horas antes de cada test de provocación, los pacientes suspendieron toda medicación que pudiera influir en los resultados¹³. Todas las espirometrías fueron realizadas con un espirómetro Hewlett-Packard 7041M X-Y y la misma persona.

Resultados

Las variaciones de la espirometría de base no fueron significativas para la FVC y el FEV₁, ningún día (tabla I). La administración de 20 mg de nifedipina por vía sublingual no modificó de forma estadísticamente significativa a los 45 minutos la CVF, FEV₁, FC y TA (tabla II).

Con el test de provocación realizado el primer día el descenso medio y SD de la FVC fue de 14,62 % ± 5,39 y del 31,37 ± 9,44 para el FEV₁. Las variaciones de la FVC y FEV₁, observadas con el test de provocación cuando se realizó tratamiento con nifedipina y placebo, se recogen en la tabla III. La respuesta varió ampliamente entre los pacientes. Al administrar nifedipina y placebo los descensos medio y SD de la FVC fueron del 2,37 % ± 5,26 y 14,87 % ± 10,34 (p < 0,01) y para el FEV₁, del 16,25 % ± 15,26 y 31,25 % ± 16,85 (p < 0,01) respectivamente. El grado de descenso de la FVC y FEV₁ post metacolina observados el primer día y tras administrar placebo no difirió significativamente. Pero entre el primer día y tras tratamiento con nifedipina hubo una diferencia significativa (p < 0,01) tanto para la FVC como para el FEV₁.

Discusión

En el presente estudio, aunque no utilizamos un test de provocación en forma de curva dosis/respuesta, se dio a cada paciente el mismo número de inhalaciones de metacolina que el primer día que sin medicación previa había producido una caída del FEV₁ igual o superior al 20 %. Tests similares han demostrado una buena reproducibilidad¹², como se refleja también con el método que hemos utilizado puesto que no se objetivó diferencia significativa en

el descenso de la CVF ni del FEV₁ con la inhalación de metacolina el primer día, que el paciente no había ingerido medicación previa, y después de la administración de placebo.

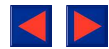
La nifedipina, como ya ha sido observado por otros autores, y se desprende de nuestro estudio, no tiene un efecto broncodilatador intrínseco¹ ni modifica de forma significativa la frecuencia cardíaca y presión arterial en pacientes no hipertensos^{1,2,10}. Sí hemos evidenciado un efecto preventivo sobre la broncoconstricción inducida por metacolina pero con una importante variación interindividual. Así, mientras que en los sujetos 1, 2, 5 y 6 (tabla III) la nifedipina tuvo un importante efecto protector, en los sujetos 4 y 7 no mostró ningún efecto. En los restantes, al presentar un descenso poco importante del FEV₁ y FVC, no puede valorarse si la nifedipina tuvo una acción preventiva importante.

La variabilidad en la respuesta a la metacolina tras la administración de nifedipina sublingual nos explicaría los resultados de Matthews et al¹¹, quienes no encontraron efecto preventivo de la NF ante la metacolina. Variabilidad similar, también puede observarse con un test de provocación con ejercicio⁵ y con histamina⁸.

La nifedipina, así como otros fármacos bloqueadores del canal del calcio, parece tener más interés para el estudio de los mecanismos subyacentes de la hiperreactividad bronquial que por su potencial utilidad en la profilaxis y/o tratamiento de las exacerbaciones asmáticas. Sin embargo, parece ser el fármaco de elección en pacientes con angor y asma⁹. Recientemente se ha sugerido el posible beneficio de prolongar la duración del efecto del salbutamol en los asmáticos¹³. Como fármaco preventivo del broncoespasmo es posible que sólo sea eficaz en algunos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ, Wilson NM, Brown MJ. A calcium antagonist, nifedipine, modifies exercise-induced asthma. *Thorax* 1981; 36:726-730.



2. Cerrina J, Denjean A, Alexandre G, Lockhart A, Duroux P. Inhibition of exercise-induced asthma by a calcium antagonist, nifedipine. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:156-160.
3. Corris PA, Nariman S, Gibson GS. Nifedipine in the prevention of asthma induced by exercise and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:991-992.
4. Crimi N, Palermo F, Sorace R, Gibellino F, Mistretta A. Effect of a calcium antagonist, nifedipine, in exercise-induced asthma. *Respiration* 1984; 45:262-264.
5. Patel KR. the effect of calcium antagonist, nifedipine in exercise-induced asthma. *Clinical Allergy* 1981; 11:429-432.
6. Henderson AF, Heaton RW, Dunlop LS, Castello JF. Effects of nifedipine on antigen-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:549-553.
7. Williams DO, Barnes PJ, Vickers HP, Rudolf M. Effect of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma. *Br Med Journal* 1981; 283-348.
8. González JM, Bloom MK, Akers S, Raizner AE, Stevens PM. Inhibition of airway reactivity by nifedipine. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:155-157.
9. Malik S, O'Reilly J, Sudlow MF. Effects of sublingual nifedipine on inhaled histamine and methacholine-induced bronchoconstriction in atopic subjects. *Thorax* 1982; 37:31.
10. Mathews JI, Richey HM, Ewald FW, Glendening DL. Nifedipine does not alter methacholine-induced bronchial reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:108.
11. Parker CD, Bilbo RE, Reed CE. Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1965; 115:452-458.
12. Cropp GJA, Berstein LL, Boushey HA, Hyde RW, Rosenthal RR, Spector SL, Townley RG. Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *ATS News*, Spring 1980; 11-19.
13. Lever ML, Corris PA, Gibson GJ. Nifedipine enhances the bronchodilatator effect of salbutamol. *Thorax* 1984; 39:576-578.