

ESTUDIO DEL EFECTO DE LA NIFEDIPINA SOBRE LAS VIAS AEREAS EN PACIENTES AFECTOS DE BRONCOPATIA OBSTRUCTIVA CRONICA

J. A. MADRIGAL VILATA, R. LLOPIS LLOMBART, J. MERINO SESMA, J. MUÑOZ GIL, L. INSA PEREZ y V. LOPEZ MERINO

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Hemos estudiado el efecto que la nifedipina, un antagonista de los canales lentos del calcio, ejerce sobre las vías aéreas, comparándolo con el ejercido por el salbutamol, habiendo encontrado que la nifedipina mejora ligeramente la obstrucción bronquial incrementándose la VC en 6,7 % ($P < 0,01$), el FEV₁ en 9,1 % ($P < 0,01$), el MEF_{50% VC} en 15,8 % ($P < 0,01$), el MMFR en 19,7 % ($P < 0,05$), el PEF en 8,5 % ($P < 0,05$) y la conductancia específica de vías aéreas en 39,9 % ($P < 0,01$), y disminuyendo la resistencia de vías aéreas en 25,7 % ($P < 0,001$).

Los resultados obtenidos no justifican el uso de la nifedipina como fármaco broncodilatador, pero sí la convierten en alternativa válida a otros fármacos que pueden estar contraindicados en casos en los que se asocia una patología respiratoria a otra cardiovascular.

Arch Bronconeumol 1985; 21:29-33

The effect of nifedipine on the airways in chronic obstructive bronchial disorders

Nifedipine, which interferes with the passage of calcium ions was compared to salbutamol for its effect on the airways in obstructive bronchial disorders.

Nifedipine was found to slightly improve bronchial obstruction by increasing VC by 6.7 % ($p < 0.01$); FEV₁ by 9.1 % ($p < 0.01$); MEF_{50% VC} by 15.8 % ($p < 0.01$); MMRF by 19.7 % ($p < 0.05$); PEF by 8.5 % ($p < 0.05$) and specific airways flow by 39.9 % ($p < 0.01$) while decreasing airways resistance by 25.7 % ($p < 0.001$). These findings do not justify the use of nifedipine as a bronchodilator although it is a valid alternative in cases where there is concomitant respiratory and cardiovascular disorder and other agents are not viable.

Introducción

El tono del músculo liso de las vías aéreas está regulado, en última instancia, por la disponibilidad del calcio en el interior de la célula muscular lisa respiratoria¹, siendo la «bomba de calcio» el factor decisivo en la contracción o relajación de la célula muscular lisa², estando aquélla modulada por nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc). A su vez actúan sobre éstos ciertas prostaglandinas (sobre el AMPc) produciendo broncodilatación; y estímulos colinérgicos y adrenérgicos, que actuando sobre el GMPc producen broncoconstricción^{1,2}.

Se sugirió que sustancias que actuaran produciendo un secuestro de los iones de calcio, como la nifedipina (NF), podrían ejercer una acción inhibidora de la contracción sobre la musculatura lisa bronquial³⁻⁸.

A la vista de estos hechos y debido a que no está aclarada la acción que la NF, fármaco de uso frecuente en cardiología, ejerce sobre la musculatura lisa bronquial, y a que no es inusual la posibilidad de coincidir en un mismo paciente una patología cardiovascular con otra respiratoria de tipo obstructivo, nos decidimos a estudiar el efecto que la NF ejerce sobre el espasmo bronquial existente en enfermos diagnosticados de broncopatía obstructiva crónica (BOC), que voluntariamente se prestaron al estudio.

Material y métodos

Hemos estudiado un grupo de doce sujetos varones diagnosticados de BOC siguiendo los criterios del Medical Research Council (1965), con una edad media de $59,2 \pm 11,7$ años, seleccionados de una secuencia de veintitrés pacientes entre los que se iban eliminando sucesivamente aquéllos que tras la administración de salbutamol (SB) tuvieran una respuesta en el FEV₁ inferior al 15 %. Todos ellos estaban en situación clínica establecida.

Recibido el 22-5-1984 y aceptado el 5-7-1984.

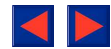


TABLA I
Valores control del grupo estudiado (n = 12)

	Media	Desviación estándar	Rango
Edad	59,2	11,7	40 - 75
VC	2,59	0,67	1,8 - 3,8
% VC (1)	66,9	12,5	47 - 86
TLC	7,14	0,95	5,26- 8,53
% TLC (2)	118,2	13,5	97 -147
RV	4,54	0,84	3,31- 6,45
% RV	223	36,1	156 -276
FEV ₁	1,25	0,47	0,78- 2,32
% FEV ₁ (1)	43,1	11,5	28 - 62
% FEV ₁ /VC	47,7	8,8	32,8 - 61,2
MEF ₅₀ % VC	0,94	0,76	0,32- 3,15
% MEF ₅₀ % VC(3)	18,9	13,6	6,9 - 58,3
PEF	4,08	1,88	2,20- 8,90
MMFR	0,66	0,42	0,25- 1,60
Raw	6,54	4,39	1,92- 16,51
S _{Gaw}	0,04	0,02	0,01- 0,08

Volúmenes expresados en litros, flujos en litros/sec, Raw en cm H₂O/l/sec y S_{Gaw} en sec⁻¹ cm H₂O⁻¹.

(1) Valores teóricos según tablas de la CECA.

(2) Valores teóricos según Amrein et al.

(3) Valores teóricos según Cherniak y Raber.

El estudio del efecto broncomotor de la NF y la comparación con el logrado con el SB, considerado como control de broncodilatación, se planeó en dos días consecutivos alternando en cada caso la droga administrada el primer día, respetando siempre el orden de administración de las drogas sin tener en cuenta los casos que se iban eliminando por no cumplir las condiciones de inclusión en nuestro estudio. La experiencia se realizó siempre por la mañana, aproximadamente a la misma hora (entre las 11 y las 14 horas) y tras haber eliminado de la medicación habitual del paciente, desde la noche anterior, todas las drogas broncodilatorias.

La dosis empleada fue de 0,4 mg de SB administrada con aerosol broncodilatador e inhalada al comienzo de una inspiración máxima a partir de la FRC, y de 20 mg de NF administrados en una sola dosis vía sublingual y mantenidos 2 min debajo de la lengua. Los controles de función pulmonar se efectuaron en condiciones basales y después de 30 min de la administración del SB y 20 min después de la administración de la NF.

Los parámetros funcionales utilizados en la valoración del efecto conseguido fueron: capacidad vital (VC), volumen residual (RV), capacidad pulmonar total (TLC), volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁), flujo espiratorio máximo al 50 % de la VC (MEF₅₀% VC), flujo máximo espiratorio del 25-75 % de la VC (MMFR), flujo espiratorio máximo (PEF), resistencia de vías aéreas (Raw) y conductancia específica de las mismas (S_{Gaw}).

En los valores espirográficos, el volumen se obtuvo por integración electrónica del flujo medido con neumotacógrafo de rejilla y registros tanto de la curva de espiración forzada como de la de flujo-volumen en un trazador XY H.P. 7045A, trabajando dentro del rango de respuesta lineal del mismo. Se tomó siempre el valor máximo de varias curvas concordantes.

Los datos de volumen de gas intratorácico (IGV) y resistencia dinámica de vías aéreas, según técnica de Dubois et al^{9,10}, fueron los promedios de varios registros obtenidos en respiración normal y a una frecuencia de 25 respiraciones por min, en un sistema pletismográfico de volumen constante, Bodytest. El RV y la TLC se obtuvieron a partir del IGV y de las correspondientes fracciones de la VC realizada a continuación. Como valor de resistencia de vías aéreas se midió la pendiente de la porción inspiratoria del bucle a un flujo de 0,5 litros por segundo y relacionándolo con el IGV; en ese momento se obtuvo la conductancia específica. Los volúmenes se han expresado en litros, los flujos en litros/segundo, Raw en cm H₂O/l/sec, y S_{Gaw} en sec⁻¹ cm H₂O⁻¹.

La variación de los distintos parámetros tras la administración de las drogas se tomó en diferencias absolutas (valor final menos valor inicial) y porcentuales (diferencia valor final menos valor inicial por 100/valor inicial). En el caso del MEF₅₀% VC se efectuó la traslación del punto correspondiente al 50 % de la VC de la curva flujo-volumen inicial a la de control final, tomando como punto fijo el correspondiente a la inspiración máxima^{11,12}.

En la tabla I se muestran los valores basales promedio de función respiratoria de todos los casos el primer día en que fueron estudiados, así como los porcentajes de los datos reales respecto de los teóricos, obtenidos éstos de fórmulas de predicción de valores teóricos de la CECA¹³ para VC y FEV₁, de fórmulas de predicción para edad y talla de Cherniak y Raber¹⁴ para el caso del flujo mesoespiratorio, y de Amrein et al¹⁵ para datos obtenidos por pletismografía corporal.

Debido a que el estudio se efectuó en dos días consecutivos se muestran en la tabla II los porcentajes de variación de los valores basales del segundo día respecto del primero.

La valoración estadística ha sido realizada mediante las fórmulas usuales y test «t» de Student utilizando una calculadora de mesa H.P. modelo 10.

Resultados

En la tabla III se reúnen los valores promedio, con su desviación estándar, de los distintos parámetros funcionales, antes y después de la administración de cada una de las drogas, así como las variaciones porcentuales de cada uno de aquéllos tras la administración de la droga, señalando en cada caso la significación estadística que posee ca-

TABLA II
Diferencias de los valores control entre 1.º y 2.º día (n = 12)

	Valor inicial 1.º día	Valor inicial 2.º día	% Δ	P
VC	2,59 (0,67)	2,55 (0,64)	-0,75 (15,41)	NS
RV	4,54 (0,84)	4,81 (0,98)	+6,21 (12,18)	NS
TLC	7,14 (0,95)	7,36 (1,00)	+3,19 (5,08)	NS
FEV ₁	1,25 (0,47)	1,23 (0,48)	-0,33 (16,24)	NS
MEF ₅₀ % VC	0,94 (0,76)	0,99 (0,81)	+6,27 (24,35)	NS
MMFR	0,66 (0,42)	0,57 (0,34)	-2,79 (31,25)	NS
PEF	4,08 (1,88)	4,03 (2,03)	-1,85 (17,84)	NS
Raw	6,54 (4,39)	6,31 (3,53)	+12,65 (31,88)	NS
S _{Gaw}	0,04 (0,02)	0,03 (0,02)	+4,06 (50,80)	NS

Entre paréntesis las desviaciones estándar.

Unidades como en la tabla I.

NS = P mayor de 0,05.



TABLA III
Efectos de la nifedipina y el salbutamol sobre los distintos parámetros funcionales

		Salbutamol				Nifedipina			
		\bar{x}	DS	% Δ	DS	\bar{x}	DS	% Δ	DS
VC	I	2,61	(0,62)	+ 10,4	(10,7)**	2,49	(0,69)	+ 6,7	(5,6)**
	F	2,86	(0,59)**			2,64	(0,68)**		
RV	I	4,66	(0,85)	- 10,2	(10,4)**	4,77	(1,03)	- 1,4	(11,8) NS
	F	4,17	(0,77)**			4,75	(1,40) NS		
TLC	I	7,28	(0,99)	- 3,4	(5,3)*	7,26	(0,99)	+ 1,4	(7,4) NS
	F	7,03	(1,00)*			7,39	(1,32) NS		
FEV ₁	I	1,24	(0,43)	+ 24,7	(10,6)***	1,21	(0,51)	+ 9,1	(7,2)**
	F	1,53	(0,50)***			1,30	(0,47)**		
MEF _{50% VC}	I	0,98	(0,76)	+ 26,9	(22,5)**	0,93	(0,81)	+ 15,8	(16,0)**
	F	1,27	(1,10)*			1,06	(0,93)*		
MMFR	I	0,57	(0,37)	+ 95,2	(53,0)***	0,61	(0,35)	+ 19,7	(26,8)*
	F	1,02	(0,49)***			0,70	(0,35) NS		
PEF	I	4,07	(1,97)	+ 12,9	(23,7) NS	3,92	(1,98)	+ 8,5	(11,2)*
	F	4,61	(2,31)*			4,34	(2,68) NS		
Raw	I	5,79	(2,89)	- 32,5	(13,2)***	7,33	(4,66)	- 25,7	(17,8)***
	F	3,64	(1,38)***			4,99	(2,52)*		
S _{Gaw}	I	0,04	(0,02)	+ 73,6	(44,1)***	0,03	(0,02)	+ 39,9	(33,8)**
	F	0,06	(0,02)***			0,04	(0,02)**		

I: Valores iniciales. F: Valores finales. Entre paréntesis desviaciones estándar (DS). % = (F-I) 100/I. Unidades como en la tabla I.

* P mejor que 0,05.
** P menor que 0,01.
*** P menor que 0,001.

da dato (diferencias en valor absoluto e incrementos porcentuales).

La mejoría lograda con el SB es la que cabría esperar en pacientes con obstrucción que mejore relativamente al administrarles el aerosol broncodilatador, como son los pacientes con BOC, apreciándose una ligera mejoría en los volúmenes al aumentar la VC en 10,4 % (P < 0,01) y disminuyendo tanto el RV en 10,2 % (P < 0,01), como la TLC en 3,4 % (P < 0,05). La mejoría es más intensa en el caso de los flujos, incrementándose el FEV₁ en 24,7 % (P < 0,001), el MEF_{50% VC} en 26,9 % (P < 0,01), el MMFR en 95,2 % (P < 0,001) y el PEF en 12,9 % (NS). La Raw desciende en 32,5 % (P < 0,001) y la S_{Gaw} aumenta en 73,6 % (P < 0,001).

Tras la administración la NF también se aprecia una mejoría en volúmenes, ligera pero significativa, incrementándose la VC en 6,7 % (P < 0,01), mientras que la RV y la TLC no varían prácticamente. En el caso de los flujos el FEV₁ mejora en 9,1 % (P < 0,01), el MEF_{50% VC} aumenta en 15,8 % (P < 0,01), el MMFR en 19,7 % (P < 0,05) y el PEF aumenta en 8,5 % (P < 0,05), resultando mejorías significativas estadísticamente y apreciables, aunque poco intensas. En el caso de la Raw disminuye en 25,7 % (P < 0,001) y la S_{Gaw} se incrementa en 39,9 % (P < 0,01).

En la figura 1 están representados los incrementos porcentuales tras la administración de ambas drogas (SB y NF) con su significación estadística y la significación estadística de las diferencias en-

tre los incrementos porcentuales correspondientes a cada parámetro tras la administración del SB o la NF, apreciándose como significativas sólo en el caso del FEV₁ (P < 0,001), S_{Gaw} (P < 0,01) y MMFR (P < 0,001).

Asimismo cabe señalar que en este grupo de pacientes no se apreciaron efectos secundarios ni molestias valorables subjetivamente por el paciente tras la administración de la NF. En dos casos (16 %) refirieron los pacientes a los pocos minutos de la administración de la NF sublingual una mejoría subjetiva de la función respiratoria.

Discusión

Con los estudios de Fleckenstein et al¹⁶, los antagonistas del calcio han venido a ocupar un importante papel en la terapéutica cardiovascular por su efecto inhibidor o disminuidor de la penetración de los iones de calcio a través de sus canales lentos existentes en la membrana celular. Este efecto demostrado con la NF en células musculares cardiacas¹⁷, células uterinas¹⁸, intestinales^{19,20}, musculatura lisa vascular²¹⁻²³ y células secretoras^{24,25}, produciendo en todos los casos relajación de la fibra muscular lisa, se comprobó también sobre musculatura lisa bronquial³⁻⁸.

En nuestro estudio hemos comprobado que la NF se comporta mejorando la obstrucción bronquial de un modo ligero, significativo estadísticamente y repetido en todos los casos estu-

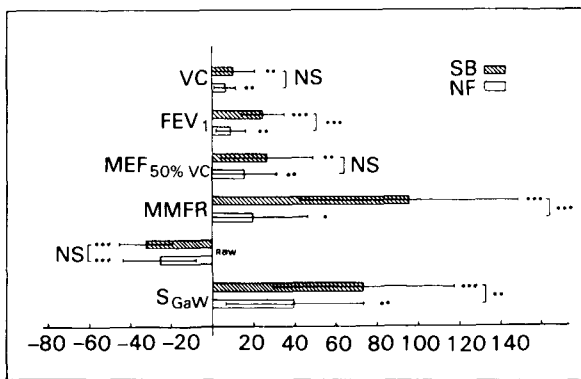


Fig. 1. Efectos de la nifedipina y el salbutamol sobre los parámetros funcionales respiratorios estudiados. Unidades y significación estadística como en la tabla III.

diados a nivel de los datos de la curva de espiración forzada, siendo más intenso a nivel de los datos de resistencia y conductancia específica de vías aéreas, hallando no sólo ausencia de efectos respiratorios adversos, sino también una ligera mejoría objetivada sobre todo a nivel de la Raw y la S_{Gaw}, de acuerdo con González et al³ que demuestran que la NF disminuye el espasmo bronquial inducido por la metacolina; y con Patel⁴ y Cerrina et al⁵ que demuestran que la NF inhibe el asma inducido por esfuerzo, actuando tanto sobre el músculo liso bronquial como inhibiendo la secreción de los mastocitos⁶. Asimismo Himoti y Taira⁷, describen un descenso en el tono del músculo traqueal en perros tras la administración intraarterial de verapamil, isoprenalina y NF.

Estos resultados no concuerdan, sin embargo, con anteriores estudios del efecto de la NF en pacientes con BOC: Bonaduce et al²⁶ sólo indican un incremento de la Raw tras la administración de la NF; por su parte, Jaiprakas et al²⁷ sólo señalan un incremento del PEF, sin cambios en FVC, FEV₁ ni Raw tras una dosis simple de NF.

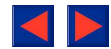
El hecho de que nosotros hayamos utilizado en nuestro estudio una dosis de 20 mg de NF por vía sublingual, dosis algo elevada aunque de ningún modo inusual, unido a las características de hiperreactividad exigidas en la selección de los pacientes, podrían explicar las discrepancias de nuestros resultados con los de otros autores que usaron en sus experiencias una dosis menor, ya que los antagonistas del calcio tienen un menor efecto sobre el músculo liso bronquial que sobre el músculo liso vascular a las dosis usuales⁸.

De este modo podemos concluir que, aunque en ningún caso los resultados obtenidos justifiquen el uso de la NF como terapéutica broncodilatadora, sí constituye este antagonista del ión calcio una alternativa, en los tratamientos cardiológicos, de los agentes bloqueadores beta por su efecto reductor sobre la función ventilatoria basal²⁸ o de incremento de la reactividad inespecífica bronquial²⁹, que

puede contraindicarlos en pacientes en que se asocie una patología obstructiva de las vías aéreas a la cardiovascular.

BIBLIOGRAFIA

- Leff A. Pathophysiology of asthmatic bronchoconstriction. *Chest* 1982; 81:224-229.
- Herzog H. Fundamentos fisiopatológicos del tratamiento del asma. *Sandorama* 1982; 1:6-10.
- González JM, Morice R, Bloom K, Akers S, Raizner AE, Stevens PM. Inhibition of airway reactivity by nifedipine in patients with coronary artery disease. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:155-157.
- Patel KR. The effect of calcium antagonist, nifedipine, in exercise-induced asthma. *Clinical Allergy* 1981; 11:429-432.
- Cerrina J, Denjean A, Alexandre G, Lokhart A, Duroux P. Inhibition of exercise-induced asthma by a calcium antagonist, nifedipine. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:156-160.
- Foreman JC, Mongar JL, Gomperts BD. Calcium ionophores and movement of calcium ions following the physiological stimulus to a secretory process. *Nature* 1973; 245:249-251.
- Himori N, Taira N. Differential effects of calcium antagonistic vasodilators, nifedipine and verapamil, on the tracheal musculature and vasculature of the dog. *Br J Pharmacol* 1980; 68:595-597.
- Barnes PJ. Calcium-channel blockers and asthma. *Thorax* 1983; 38:481-485.
- Dubois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marsahall R, Comroe JH Jr. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume. A comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest* 1956, 35:322-326.
- Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH Jr. A new method for measuring in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest* 1956; 35:327-335.
- Bouhuys A, Van de Woestijne KP. Respiratory mechanics and dust exposure in byssinosis. *J Clin Invest* 1970; 49:106-111.
- Bouh SF. The use of expiratory forced flows for determining response to bronchodilator drugs. *Chest* 1972; 62:534-539.
- Commission de normalisation des épreuves respiratoires de la Haute Auctorité de la CECA, Luxembourg. Aide memoire pour la pratique de l'examen de la fonction ventilatoire par la spiropgraphie. Masson et cie. Paris, 1961.
- Cherniack RM, Raber MB. Normal standards for ventilatory function using an automated wedge spirometer. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106:38-46.
- Amrein R, Keller R, Joos H, Herzog H. Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung mit der Ganzkörperplethysmographie. *Deutsch Med Wchrs* 1969; 94:1785-1790.
- Fleckenstein A. Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17:149-166.
- Refsum H, Landmark K. The effect of calcium antagonist drug, nifedipine, on the mechanical and electrical activity of the isolated rat atrium. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975; 37:369-376.
- Andersson KE, Ingemarsson I, Ulmsten U, Wingerup L. Inhibition of prostaglandin-induced uterine activity by nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86:175-179.
- Mostbeck A, Partsch K, Perlsch L. Extracardiac effects of nifedipine «Adalat»: measurement of liver blood flow in animals and humans of peripheral circulation in lower limbs. Lochner W et al. New therapy of ischemic heart disease. Berlin, Springer 1975; 303-310.



20. Mikkelsen E, Andersson KE, Pedersen O. Verapamil and nifedipine inhibition of contraction induced by potassium and noradrenaline in human mesenteric arteries and veins. *Acta Pharmacol Toxicol (Kbh)* 1979; 44:110-119.
21. Grun G, Fleckenstein A. Die elektromechanische Entkoppelung der glatten Gefassmuskulatur als Grundprinzip der Coronardilatation durch (Bay 1040 nifedipine). *Arzneim Forsch* 1972; 22:334-344.
22. Weder U, Grun G. Ca^{++} antagonistische elektromechanische Entkoppelung der glatten Gefassmuskulatur als Wirkungsprinzip vasodilatatorischer Nitroverbindungen. *Nunyun Schmiede Bergrs. Arch Pharm (Weinheim)* 1973; (Suppl R88) 277-282.
23. Olivari MT, Bartorelli C, Polese A, Moruzzi P, Guazzi M. Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist agent. *Circulation* 1979; 59:1056-1062.
24. Rubin RP. The role of the calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. *Pharmacol Rev* 1970; 22:389-428.
25. Wollheim CB, Kikuchi M, Renold AE, Sharp WG. The role of intracellular and extracellular calcium in glucose stimulated biphasic insulin release by rats islets. *J Clin Invest* 1978; 62:451-458.
26. Bonaduce D, Ferrara N, Postiglione M et al. Effetti della somministrazione acuta di un farmaco ad azione Ca^{++} antagonista sulla resistenza bronchiali in soggetti affetti da broncopneumatia cronica ostruttiva. *Boll Soc Ital Cardiol* 1980; 9:1515-1521.
27. Jaiprakash SS, Sahay JN, Chatterjee SS, McDonald G. Efficacy of nifedipine in the treatment of angina pectoris and chronic airways obstruction. *Postgrad Med J* 1980; 56:624-628.
28. McDonald AG, Ingram CG, MacNeill RS. The effect of propranolol on airway resistance. *Br J Anaesth* 1967; 39: 919-926.
29. Rufin RE, Frith PA, Anderton MB, Kumana MB, Newhouse MB, Hargreave FE. Selectivity of beta adrenoreceptor antagonist drugs assessed by histamine bronchial provocation. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25:536-540.