

# EL RITMO CIRCADIANO DEL FLUJO ESPIRATORIO EN EL ASMA BRONQUIAL. ESTUDIO CRITICO

F. MANRESA, B. RODRIGUEZ, P. ROMERO,  
E. BALLESTER, S. BARDAGI y P. POSTIGO

Sección de Fisiopatología Respiratoria.  
Servicio de Aparato Respiratorio.  
C.S. Príncipes de España. Bellvitge.  
Barcelona.

## Introducción

En el asma crónico se observan diferentes formas de evolución de la obstrucción bronquial durante el día (Turner Warwick<sup>1</sup>).

El más conocido es el «morning dipper» (matinal), que es el patrón que ha servido para analizar el ritmo circadiano de la obstrucción de las vías aéreas, así como para el estudio del asma nocturno (Reinberg et al<sup>2</sup>, Clark y Hetzel<sup>3</sup>, Hetzel y Clark<sup>4</sup> y Barnes et al<sup>5</sup>).

Los clínicos interesados en el asma bronquial y familiarizados con los asmáticos crónicos observan, no raramente, a pacientes con un patrón «brittle» (frágil) convertirse en «morning dipper» tras un ataque severo de asma bronquial, y al mismo tiempo se ven sujetos con un patrón «morning dipper» convertirse en «brittle» en el inicio de la descompensación de la obstrucción hasta el momento «controlada».

Hemos tratado de definir mediante métodos estadísticos los tres patrones más frecuentemente hallados en el asma crónico, considerando la posibilidad de que sean la expresión de diferentes situaciones clínicas.

## Material y métodos

En los últimos dos años hemos estudiado prospectivamente 55 sujetos sometidos al protocolo que se menciona posteriormente. Todos los enfermos fueron diagnosticados de asma bronquial crónico, en base a la definición de obstrucción bronquial permanentemente reversible.

La edad media de los enfermos era de  $45 \pm 14$  años; 32 mujeres (58 %) y 23 hombres (42 %). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de  $9,2 \pm 7,5$  años. Todos los pacientes fueron controlados en régimen ambulatorio durante un período no inferior a tres meses.

Siguiendo la metodología expuesta en un anterior trabajo (Rodríguez Sanchón et al<sup>6</sup>): a cada enfermo se le facilitó un *peak flow meter*, y se le instruyó convenientemente de su manejo. Cada enfermo registraba cuatro veces al día (a las 6, 12, 18 y 24 horas) el mejor de tres *peak flow rate* en una cartilla especialmente diseñada. Posteriormente los valores obtenidos eran transportados a una gráfica. Todas las mediciones se realizaron siempre previamente a cualquier toma de medicamentos.

El protocolo terapéutico durante el período de control de quince días fue el mismo para todos los pacientes, y consistió en: aminofilina 200 mg cuatro veces al día, salbutamol 2 mg por os tres veces al día y salbutamol por aerosol 200 mcg cuatro veces al día.

Las gráficas con los patrones fueron clasificadas según los criterios de Turner Warwick definidas de la siguiente manera: morning dipper (MD), brittle (B) e irreversible (I) (fig. 1). Estas gráficas fueron leídas por cuatro lectores independientes conocedores de la bibliografía previa sobre el tema. Las lecturas se hicieron de forma randomizada, y cada uno de los lectores anotó sobre la fotocopia del original de las diferentes gráficas el patrón predominante. Se consideró que existía un «patrón puro» cuando coincidían 4/4 o 3/4 lecturas.

Recibido el día 27 de agosto de 1982.

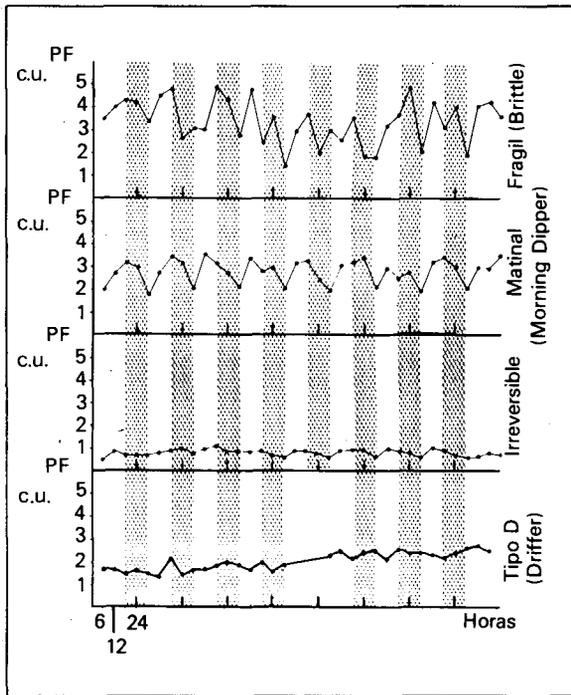


Fig. 1. Formas típicas de evolución del peak flow (PF) durante las 24 horas en el asma crónico. Zona oscura: noche. Para detalles ver texto.

Hemos considerado solamente un tipo de patrón irreversible porque el corto periodo de control de quince días no permite en ocasiones separar el «drifter» del «irreversible puro».

Sobre estos «patrones puros» se determinaron las siguientes variables: flujo punta medio ( $\bar{PF}$ ), desviación estándar del PF ( $S_{PF}$ ), coeficiente de variación sobre la media del PF ( $CV_{PF}$ ), flujo punta medio a las 6 y 18 horas ( $PF_{18}$  y  $PF_6$ ) y diferencia

media entre estos últimos ( $\Delta PF_{18-6}$ ), comparando los diferentes grupos mediante el test de student por diferencia de medias para muestras pequeñas.

### Resultados

La tabla I muestra el resultado de la cuádruple lectura de las gráficas; en 27 casos (49 %), todos los lectores coincidieron y en 12 (22 %) lo hicieron tres de ellos. Considerando éstos como patrones puros, han sido encontrados en 39 casos (71 %), mientras que los restantes 16 ofrecían resultados dispares en su lectura y han sido considerados de difícil caracterización si nos atenemos a la clasificación propuesta por Turner Warwick. Los casos considerados puros se reparten en 11 (29 %) morning dipper, 14 (36 %) brittle y 14 (36 %) irreversibles.

En la figura 2 aparecen en forma de histogramas los resultados con la significación de la diferencia intergrupos valorada por medio del test de student.

Se ha considerado asimismo el  $FEV_1$  y la variación del mismo tras la inhalación de salbutamol ( $\Delta FEV_1\%$ ), previos al período de control.

El PF es significativamente más bajo en el grupo I que en los otros dos, aunque respecto al grupo MD esta diferencia sea poco significativa en razón a la gran dispersión del PF en esta última población. No se ha observado ninguna diferencia entre el grupo MD y B. Consecuentemente con ello el grupo I presenta un  $FEV_1$  menor significativamente a los dos grupos restantes entre los que no hay diferencias estadísticamente significativas.

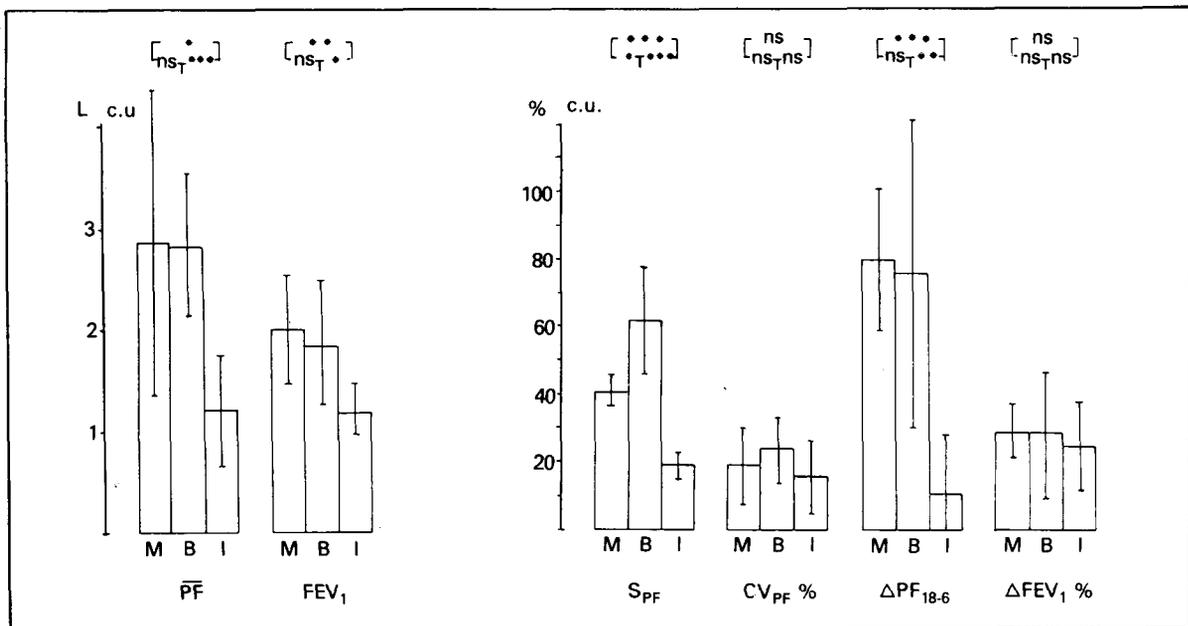


Fig. 2. Histogramas representando las diferencias entre los parámetros estadísticos analizados en los tres patrones (MD, B, I). c.u.: unidades convencionales. PF: peak flow;  $S_{PF}$ : desviación estándar del PF;  $CV_{PF}$ : coeficiente de variación sobre la media del PF.  $\Delta PF_{18-6}$ : diferencia media entre el PF a los 18 y 6 horas;  $\Delta FEV_1$ : variación del  $FEV_1$  tras la inhalación de salbutamol. \*:  $p < 0,1$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ .

TABLA I

Frecuencia de los diferentes patrones

Patrón Coincidencias	Matinal	Frágil	Irreversible	Total
4/4	8	9	10	27
3/4	3	5	4	12
<3/4	—	—	—	16
Total	11	14	14	55

TABLA II

Patrón	Edad años	Tiempo evolución meses	Tiempo/edad	Br. Cr.	n
Matinal	40,7 ± 16,7	76,9 ± 82,7	16,2 ± 13,2	1	11
Frágil	42,7 ± 10,6	104 ± 97,3	20,9 ± 19,7	2	14
Irreversible	51 ± 8,8	158 ± 102,7	25,8 ± 16,5	8	14

Las medidas de la variabilidad o dispersión muestran resultados igualmente interesantes. Así la desviación estándar del PF es significativamente diferente entre los tres grupos, siendo superior en el grupo B, algo menor en el MD y muy inferior en el I. Sin embargo, si relacionamos esa dispersión a la media del PF, observamos que esta diferencia desaparece, hecho este que será comentado posteriormente. La diferencia entre PF a las 18 y 6 horas no distingue entre los grupos MD y B con gran variación en este último, pero sí que distingue entre estos dos y el I, que llega a presentar valores negativos. Por último, el grado de reversibilidad del FEV<sub>1</sub> tras salbutamol no es diferente en los tres grupos.

En la figura 3 hemos representado, analizando los sujetos de los grupos MD y B, el porcentaje de veces en que el PF máximo y PF mínimo se encuentran en cada una de las cuatro determinaciones horarias. Sobre la figura de la izquierda vemos la localización del PF máximo; y observamos que éste se encuentra muy raramente a las 6 horas en ambos grupos y con la misma alta frecuencia a las 12 horas dibujando una curva similar. Inversa-

mente el PF mínimo, representado en la parte derecha de la figura, se halla en ambos grupos con la misma frecuencia a las 6 horas y con la misma baja frecuencia a las 12 horas, siendo la curva de PF mínimos similar en los dos grupos.

La tabla II muestra la edad media, tiempo medio de evolución desde el comienzo de la sintomatología, la relación entre ambos y la incidencia de bronquitis crónica asociada (según criterios del MRC británico) en los tres grupos considerados. Aunque las diferencias no son significativas, observamos que los sujetos del grupo I tienden a ser de mayor edad que los de los otros grupos y el tiempo medio de evolución de la enfermedad más alto. El grupo B presenta valores intermedios y es el MD el que tiene valores medios menores y sujetos más jóvenes. Dichas diferencias no son completamente abolidas cuando expresamos el tiempo de evolución en porcentaje de la edad.

Llama la atención que en el grupo I el número de enfermos con bronquitis crónica asociada es netamente superior al de los otros dos grupos.

Dada la dispersión observada hemos fraccionado el tiempo de evolución en periodos de 40 meses

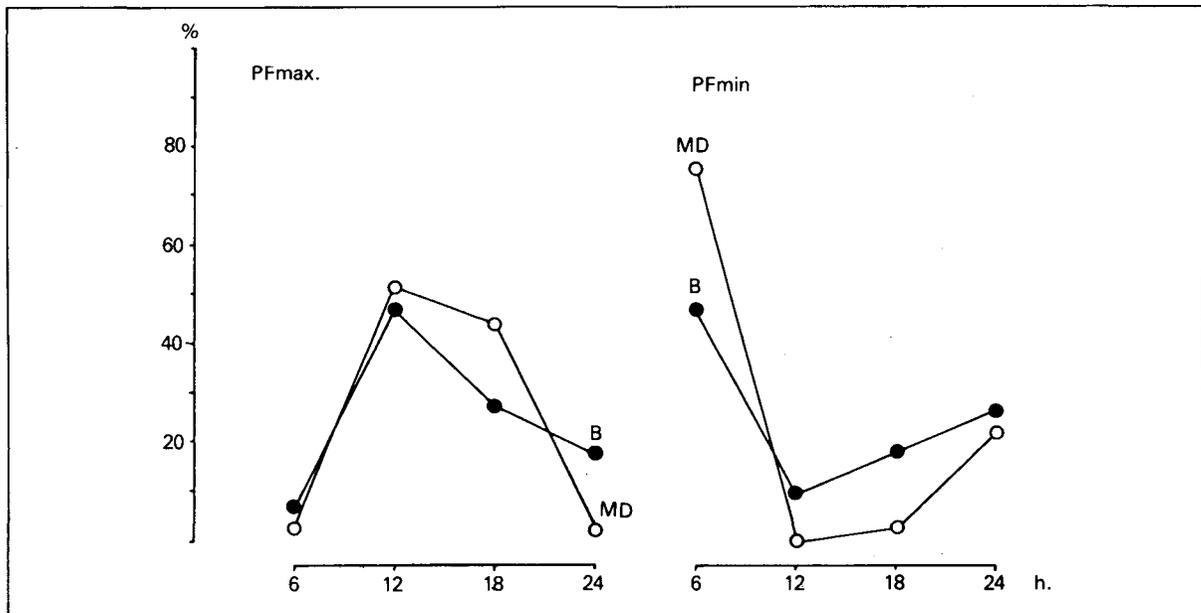


Fig. 3. Porcentaje de localización del PF máximo y PF mínimo en los grupos MD y B en las determinaciones horarias.

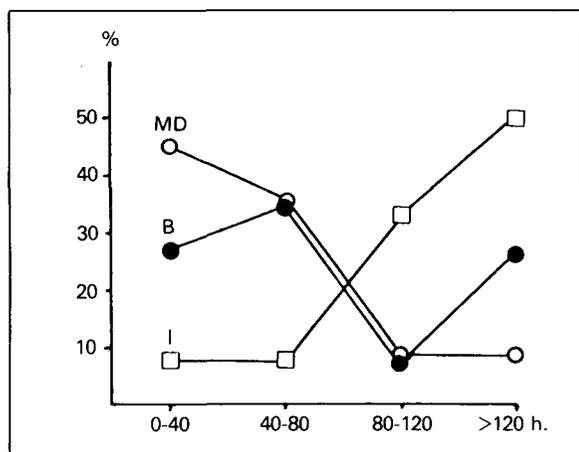


Fig. 4. Tiempo de evolución en relación al ritmo circadiano del flujo aéreo. En ordenadas número de sujetos en % del total.

hasta 120 y vemos los resultados en la figura 4, en la que se representa el porcentaje sobre el total de enfermos. De este modo se constata que mientras el grupo MD presenta preferentemente tiempos cortos de evolución (inferiores a 40 meses), el grupo I tiende a predominar netamente sobre largos períodos de tiempo de evolución (superiores a 120 meses). El grupo B se comporta de forma intermedia a los otros dos. El escaso número de sujetos en cada grupo ha impedido tratar estadísticamente la muestra para obtener la significación de tales diferencias.

## Discusión

Entre los criterios de selección de sujetos asmáticos, en los diferentes estudios clínicos y farmacológicos, se recomienda la valoración del ritmo circadiano de la obstrucción bronquial (Stark y Collins<sup>7</sup>). Es necesario, pues, conocer la evolución del flujo aéreo durante el día pero nos preguntamos hasta qué punto estos patrones pueden ser fácilmente identificados en asmáticos colaboradores sobre registros efectuados en períodos cortos de tiempo.

Nuestros resultados muestran que en un 49 % de los casos la lectura es absolutamente segura puesto que los cuatro lectores independientes coincidieron en la lectura del patrón. Si consideramos aceptable un error sobre cuatro, esta cifra alcanza valores del 71 %. La limitación del tiempo de control a quince días y el mantenimiento del tratamiento durante este tiempo hayan podido influir en la imprecisión en la identificación de los patrones en el 29 % restante. Indudablemente la preparación y la experiencia de los lectores en el control y tratamiento de asmáticos ha sido un factor muy importante en la fiabilidad de los resultados.

En un estudio previo (resultados no publicados), la reproductibilidad intraindividual de las lecturas en los dos lectores más experimentados fue del 80 y

95 % mientras que en los otros dos, lectores menos habituados, fue del 67,5 y 62,5 % respectivamente.

Creemos que el período de quince días de control es suficiente siempre que sea supervisada la gráfica por un lector habituado y recomendamos la lectura múltiple previa a la selección de enfermos en trabajos prospectivos.

La frecuencia con que aparecen los diferentes patrones «puros» en nuestra casuística no difiere substancialmente entre ellos, aunque podemos considerar que es algo menos frecuente el MD, tal vez porque el criterio cualitativo de selección es el más estricto y el mejor definido.

Trabajos recientes analizan las diferencias en el ritmo circadiano de la obstrucción bronquial en asmáticos (Hetzel y Clark<sup>8</sup>) y en bronquíticos crónicos (Connolly<sup>9</sup>, Dawkins y Muers<sup>10</sup>), pero no hemos encontrado referencias donde se valore cuantitativamente las diferencias entre los patrones de ritmo circadiano en el asma crónica con métodos estadísticos.

El análisis de la variabilidad y la dispersión del PF en los tres grupos muestra una mayor limitación del flujo en los sujetos del grupo I que coincide con una mayor obstrucción bronquial medida con el FEV<sub>1</sub> como es de esperar, dada la buena correlación entre FEV<sub>1</sub> y PFR en sujetos con obstrucción bronquial.

La S<sub>PF</sub> y ΔPF<sub>18-6</sub> muestran diferencias entre el grupo I y los otros dos, diferencias que desaparecen cuando consideramos la dispersión relativa de la media obtenida mediante el coeficiente de variación. Ello parece indicar que la variabilidad del PF está en relación al grado de limitación del flujo de tal forma que «varían más los que más pueden hacerlo».

Las cuantificaciones realizadas nos permiten diferenciar el grupo I del MD y B, sin embargo, fisiopatológicamente su comportamiento no es muy diferente salvo quizá lo que concierne a las oscilaciones entre las 6 y 18 horas.

La única diferencia observada entre los grupos MD y B ha sido la dispersión del PF, ligeramente superior en el grupo B.

Se ha postulado que el grupo «brittle» tiene un comportamiento anárquico que lo distingue del MD en cuanto a que la caída del PFR puede hacerse aleatoriamente a cualquier hora del día o de la noche. Nosotros hemos comprobado, sin embargo, que si nos atenemos a la distribución diurna de los PF máximos y mínimos, el comportamiento de ambos grupos no es tan distinto como muestra la figura 2, donde aparece la similitud de las curvas de PF máximos y mínimos.

Creemos, pues, que a la vista de los resultados el grupo B no es sino una diferente manifestación del comportamiento del tipo MD inducido por factores que no hemos analizado.

Estudios previos sugieren que el tipo MD es una exageración patológica de un ritmo circadiano nor-

mal en relación a la liberación de sustancias biológicamente activas, o el resultado del ritmo circadiano de otros factores tales como la sensibilidad de los beta receptores, el clearance mucociliar, etc<sup>10-13</sup>.

La gran dispersión de los resultados y la ausencia de significación estadística hace difícil interpretar las diferencias observadas en el tiempo de evolución de la enfermedad y en la edad de los tres grupos analizados. Creemos que se requieren estudios prospectivos y más amplios para poder definir si estas diferencias estarían de acuerdo con una hipótesis de evolución —según la cual existiría una progresión del ritmo circadiano del asmático de forma que el grupo I sería la fase final de un proceso iniciado como exageración de una función circadiana fisiológica— o bien otros factores diferentes inducirían una evolución directa a un patrón I independientemente del comportamiento de los otros dos.

Vennera et al<sup>14</sup> observan en un estudio reciente, que la evolución del PF con la terapéutica del status asthmaticus guarda relación con la edad. Sus resultados vienen a confirmar la tendencia observada en nuestra casuística en el sentido de que los sujetos de patrón I son de mayor edad, tienen mayor tiempo de evolución de su enfermedad y presentan un mayor grado de obstrucción bronquial (FEV<sub>1</sub>) que los del grupo MD particularmente y los del tipo B.

La mayor frecuencia de bronquitis crónica asociada en el grupo I hace interesante proseguir los estudios para determinar la responsabilidad de las infecciones bronquiales en el componente «irreversible» de este tipo de asma y la evolución desfavorable del asma crónico. En este sentido sería posible que la «irreversibilidad» del asmático estuviera relacionada a la existencia de lesiones anatómicas bronquiales que impidieran su reversibilidad en el mismo grado que en los dos grupos restantes.

## Resumen

Se estudia el ritmo circadiano del flujo aéreo en 55 asmáticos crónicos. La individualización de los patrones (morning dipper, brittle e irreversible) solamente pudo realizarse convenientemente en el 71 % de los casos. Su frecuencia en este grupo fue similar 29, 36 y 36 % respectivamente.

Los estudios estadísticos de variabilidad y dispersión de los tres patrones consignados permiten el tipo I de los otros dos pero sugieren que las diferencias entre el patrón MD y B son debidas más a otros factores que a un ritmo circadiano verdaderamente diferente.

## Summary

### CIRCADIAN RYTHM OF EXPIRATORY FLOW IN ASTHMATICS. A CRITICAL STUDY.

The circadian rythm of airflow was studied in a group of 55 patients with chronic asthma. In only 71 % could the patterns be individualized (morning dipper, brittle and irreversible). All showed a similar incidence (28, 36 and 36 % respectively).

Statistical studies of variance and dispersion for the three patterns differentiated type I from the other two, while at the same time being suggestive of the morning dipper and brittle patterns being due to other factors than a truly different circadian rythm.

## Agradecimiento

Los autores agradecen al Prof. TJH Clark y al Dr. F. Gimeno sus críticas y la revisión del manuscrito.

## BIBLIOGRAFIA

1. Turner-Warwick M: On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73-86.
2. Reinberg A, Ghata A, Sidi E: Nocturnal asthma attacks: its relationship to the circadian adrenal cycle. *J Allergy* 1963; 34: 323-330.
3. Clark TJH, Hetzel MR: Diurnal variation of asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 87-92.
4. Hetzel MR, Clark TJH: Does sleep cause nocturnal asthma. *Thorax* 1979; 34: 749-754.
5. Barnes P, Fitzgerald G, Brown M, Dolley C: Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. *N Engl J Med* 1980; 303: 263-267.
6. Rodríguez Sanchón B, Manresa Presas F, Romero Colomer P, Ballester Rodes E, Bardagi Forns S: Utilidad del control diario del flujo espiratorio en el tratamiento de los pacientes asmáticos crónicos. *Allergol et inmunopathol* 1980; suppl VII: 322-327.
7. Stark JE, Collins JV: Methods in clinical trial in asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 225-243.
8. Hetzel MR, Clark TJH: Comparison of normal and asthmatic circadian rythm in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732-738.
9. Connolly CK: Diurnal rythms in airway obstruction. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 357-366.
10. Dawkins KD, Muers MF: Diurnal variation in airway obstruction in chronic bronchitis. *Thorax* 1981; 36: 618-621.
11. Soutar CA, Costello, J, Ijadoula O, Turner Warwick M: Nocturnal and morning asthma: relationship to plasma corticosteroids and response to cortisol infusion. *Thorax* 1975; 30: 436-440.
12. Soutar CA, Carruthers M, Pickering TAC: Nocturnal asthma and urinary adrenaline and noradrenaline excretion. *Thorax* 1977; 32: 677-683.
13. Hetzel MR: The pulmonary clock. Editorial. *Thorax* 1981; 36: 481-486.
14. Vennera M<sup>a</sup>C, Picado C, Xaubet A, Montserrat JM, Agustí Vidal A: Tratamiento de la agudización grave del asma (status asthmaticus). *Arch Bronconeumol* 1982; 18: 175-179.