

UTILIDAD DE LAS MEDIDAS DEL PUNTO MAXIMO DEL FLUJO PARA LA APLICACION TERAPEUTICA DE BRONCODILADORES EN ENFERMOS PULMONARES CRONICOS OBSTRUCTIVOS NO ESPECIFICOS

F. GIMENO, L. E. VAN BORK, W. Chr. BERG y H. J. SLUITER

Departamento de Asma y Laboratorio de Investigación Funcional Pulmonar de «Beatrixoord» (Director: Dr. B. van Dijk). Departamento de Enfermedades Pulmonares de la Clínica de Medicina Interna de la Universidad de Groningen (Prof. Dr. H. J. Sluiter). Holanda.

Introducción

En los últimos años se ha demostrado que existe una gran variación en la absorción de broncodilatadores después de su administración oral entre los pacientes con enfermedad pulmonar crónica no específica (CNSLD) (van Bork ¹). Los buenos resultados terapéuticos a corto y a largo plazo (Orie ²), la variación espontánea de la función pulmonar (Berg ³) y los efectos no terapéuticos secundarios, (Sluiter y Vries ⁴ y van Bork y cols. ⁵), justifican la investigación de la dosis individual y del momento adecuado de su administración. Dado el importante papel del parasimpático en la obstrucción bronquial se ha elegido, como representante de los broncodilatadores el methylsulfato thiazinamium (anticolinérgico), con el que tenemos una gran experiencia (Orie ²).

El objetivo de esta investigación ha sido el estudiar si las medidas del PF (*peak flow*) pueden proporcionar la información necesaria para poder decidir la dosis y hora más adecuada del día para la administración del medicamento broncodilatador que se considere adecuado. Esta información podría ser entonces utilizada por el médico de cabecera o el paciente.

Recibido el día 7 de mayo de 1980.

Material y métodos

Catorce pacientes, cinco mujeres y nueve hombres, ingresados en el Departamento de Asma de Beatrixoord, fueron incluidos en la investigación. En los pacientes seleccionados se había demostrado previamente un aumento del 10 % de los valores iniciales del VEMS consecutivo a la administración intramuscular de methylsulfato thiazinamium. Los datos clínicos y de función pulmonar de los pacientes pueden ser enviados a quien tenga interés por los mismos. Todos los pacientes pertenecen al grupo de CNSLD y se encontraban en una fase tranquila de su enfermedad, es decir, no habían tenido en los últimos días un empeoramiento de sus síntomas. La mayoría de los pacientes se quejaban principalmente de disnea de esfuerzo progresiva con tos y producción de esputo. En cinco de los catorce pacientes los ataques agudos con eosinofilia sanguínea jugaban un papel más importante. Se midió una obstrucción de las vías aéreas, que era parcialmente reversible con la administración de 25 mg intramusculares de methylsulfato thiazinamium. Los pacientes tomaban la medicación, que se consideró adecuada para combatir los síntomas clínicos. Esta medicación consistía en anticolinérgicos, derivados de xantina, B₂ simpaticomiméticos, cromoglicato disódico, corticosteroides y prometacina, todos ellos administrados en dosis y combinaciones variables.

Durante el período de la investigación la medicación se modificó de la siguiente forma: el methylsulfato thiazinamium se interrumpió dos días y la prometacina catorce días antes, para evitar valores aumentados de concentraciones en plasma de methylsulfato thiazinamium. La medicación restante no se modificó. El valor espirométrico y del PF más alto de una serie de tres determinaciones ha sido utilizado para el cálculo. La CV y el VEMS se determinaron con un espirometro de Lode tipo D 53 y los resultados se expresa-

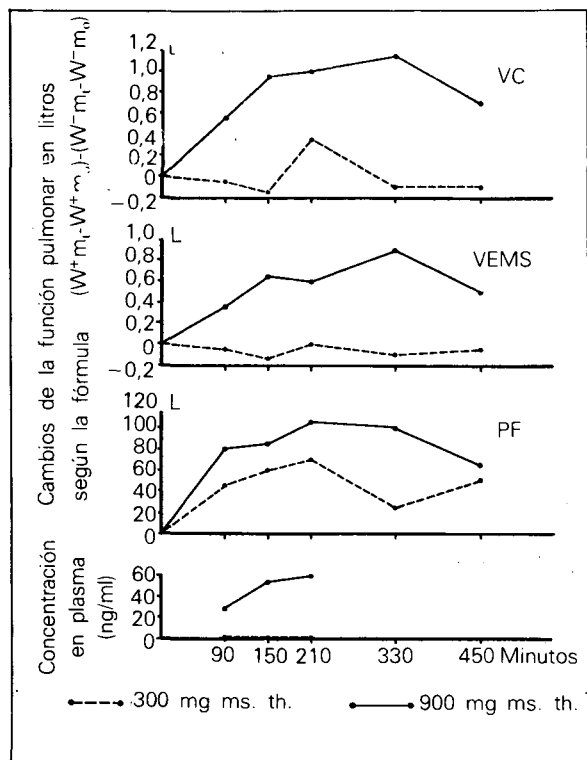


Fig. 1. Evolución de los valores VC, VEMS y PF en el transcurso del tiempo después de la administración oral de 300 y 900 mg ms. th. con respecto a los del día de referencia, y concentraciones en el plasma de ms. th. en el paciente W. K. edad 54 años; estatura 173 cm; peso 85 kg.

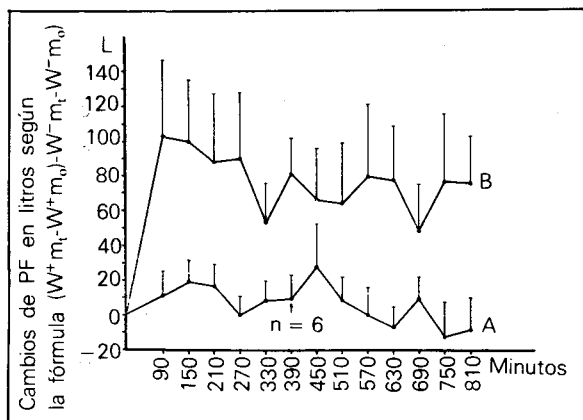


Fig. 2. Media de los cambios de PF después de la administración oral de 300 mg ms. th. con relación a los del día de referencia.

ron en condiciones BTPS*. Los valores de PF se expresaron en litros por minuto y fueron medidos con el aparato de PF según Wright⁶. La determinación de methylsulfato thiazinamium en el plasma se realizó según el método descrito por Jonkman⁷, y los resultados se han expresado en nanogramos por mililitro de plasma (ng/ml).

El esquema de la investigación fue el siguiente: cada paciente fue estudiado antes y después de la administración oral de methylsulfato thiazinamium (300 y 900 mg) durante ocho horas, además de un día de referencia (sin medicamento). Con objeto de que el paciente pudiese eliminar por

completo el medicamento ingerido se dejó un día de intervalo entre los días 300 y 900 mg de methylsulfato thiazinamium. Los pacientes solamente tomaron agua desde las 20,00 horas del día anterior al comienzo de la investigación. Los días en que el methylsulfato thiazinamium fue administrado se tomaron muestras sanguíneas a las 8 horas treinta minutos y posteriormente 90, 150 y 210 minutos después de la administración del medicamento. Las medidas de VC, VEMS y PF se realizaron además de en los tiempos mencionados a los 330 y 450 minutos. Los pacientes permanecieron en ayunas hasta 90 minutos después de la administración del medicamento.

Los datos han sido analizados con respecto a los valores equivalentes del día de referencia, de acuerdo con la siguiente fórmula: $(W^+m_t - W^+m_0) - (W^-m_t - W^-m_0)$, en donde W^-m_0 y W^+m_0 representan respectivamente los valores iniciales del día de referencia y de los días con medicamento; W^-m_t y W^+m_t representan las medidas en un determinado tiempo en los mismos días.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el test de Student para dos valores de una misma persona. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor encontrado fue inferior a 0,05 ($p < 0,05$). En 14 pacientes se obtuvieron todos los datos según el esquema mencionado. Por razones técnicas en 4 pacientes no pudieron ser obtenidos los datos correspondientes a 900 mg. Basados en los datos de la concentración en plasma de methylsulfato thiazinamium se formaron dos grupos: A) Ocho pacientes en los que no se pudo demostrar methylsulfato thiazinamium después de la ingestión oral de 300 mg y B) seis pacientes en los que sí se demostró methylsulfato thiazinamium después de la ingestión oral de 300 mg. Los datos del día 900 mg methylsulfato thiazinamium se refieren a seis pacientes del grupo A y cuatro del grupo B.

Resultados

El estudio estadístico de los cambios de la función pulmonar (CV, VEMS y PF) con respecto a los valores equivalentes del día de referencia se encuentran en la tabla I: 60 cálculos en dos grupos, con tres parámetros y seis momentos del día con dos diferentes dosis del medicamento. En total se encontró 28 veces un aumento de los parámetros de la función pulmonar estadísticamente significativo. En el grupo B se encontró once veces después de 300 mg y cinco veces después de 900 mg methylsulfato thiazinamium oral. La CV después de la administración oral de methylsulfato thiazinamium aumentó en total seis veces (dos en el grupo A y cuatro en el grupo B), el VEMS once veces (cinco en el grupo A y seis en el grupo B). Generalmente el aumento de los parámetros de la función pulmonar fue más claro y de mayor duración después de la administración oral de 900 mg de methylsulfato thiazinamium. El aumento de medio máximo de la función pulmonar fue medido cinco o seis horas después de la ingestión oral de 900 mg de methylsulfato thiazinamium y fue un 35 % mayor que el día de referencia en lo que concierne al VEMS. Un ejemplo de los cambios medidos en la función pulmonar, en un paciente después de la administración oral de 900 mg de methylsulfato thiazinamium, se encuentra en la figura 1. En este caso al paciente se le apreció un aumento de la frecuencia del pulso de 12 por

* Abreviación inglesa BTPS: body temperature and pressure and saturated with water vapour.

TABLA I

Número de veces que los parámetros de función pulmonar en el día de la administración del medicamento aumentaron en el sentido estadístico, $p < 0,05$, en relación con los valores equivalentes del día de referencia. De acuerdo con la siguiente fórmula: $(W^+m_1 - W^+m_0) - (W^-m_1 - W^-m_0)$

	DOSIS ORAL EN mg			
	A		B	
	300	900	300	900
CV	0	2	3	1
VEMS	0	5	3	3
PF	0	5	5	1

Grupo A: 8 pacientes en los que después de la administración oral de 300 mg ms. th., éste no pudo ser medido en el plasma. La columna de 900 mg se refiere a los datos de 6 pacientes.

Grupo B: 6 pacientes en los que después de la administración oral de 300 mg ms. th., éste sí pudo ser medido en el plasma. La columna de 900 mg se refiere a los datos de 4 pacientes

W^+m_0 = valores iniciales de los días con medicamento

W^+m_1 = valores en un determinado tiempo de los días con medicamento

W^-m_0 = valores iniciales de los días de referencia

W^-m_1 = valores en un determinado tiempo de los días de referencia

minuto sin otros efectos secundarios (por ejemplo sequedad de boca).

En la figura 2 se encuentra la media de los cambios de PF después de 300 mg oral de methylsulfato thiazinamium en relación con los del día de referencia en el grupo A y B.

Discusión

Los datos de Tammeling y colaboradores (1969)⁸ demostraban que las medidas de espirometría (CV y VEMS) se relacionaban bien con las de PF. El efecto terapéutico con respecto al tiempo no fue investigado. Por ello se ha controlado la sensibilidad de las medidas de PF para medir el efecto de methylsulfato thiazinamium y la duración del mismo en comparación con la

espirometría (CV y VEMS). Como criterio de sensibilidad del parámetro (CV, VEMS y PF) se ha elegido el número de veces que la variación fue estadísticamente significativa durante los días 300 y 900 mg de methylsulfato thiazinamium con respecto al día de referencia. Con los resultados de la tabla I se puede concluir que las medidas del VEMS y PF tienen aproximadamente la misma sensibilidad, seguidos de los de CV. En la Clínica hemos podido demostrar, que en general los pacientes, después de una explicación, pueden realizar las medidas en su casa sin ningún control.

El medidor de PF es un instrumento sólido y fácilmente transportable, lo que permite que el efecto terapéutico del medicamento pueda ser controlado en la vida ordinaria durante largos períodos. Las medidas del PF junto con las quejas subjetivas a causa de los efectos secundarios, por ejemplo, la sequedad de boca, podría jugar un papel importante para determinar la dosis mínima terapéutica, con lo que el riesgo de efectos indeseables se limitaría. Efectivamente la experiencia nos enseña, que existe una cierta relación entre las concentraciones en plasma de methylsulfato thiazinamium y los efectos secundarios del mismo, en especial en lo que se refiere a el aumento de la frecuencia del pulso y a la sequedad de boca. No se estudió la relación entre los efectos secundarios y el aumento de la función pulmonar (CV, VEMS y PF).

En vista de la gran variación individual, en lo que respecta a la absorción del medicamento y a los cambios espontáneos de la función pulmonar, nos parece necesaria la determinación de una curva de referencia, es decir, sin medicamento. El paciente mismo puede, después de haber sido instruido, medir el PF por ejemplo a las 9, 11, 13, 15, 19 y 21 horas. Con los datos obtenidos se puede determinar el momento adecuado de la administración del medicamento.

TABLA II

	8 ³⁰ DE LA MAÑANA			90' DESPUES			TIEMPO DE MEDIDA (GRUPO A)									450' DESPUES		
	b	300	900	b	300	900	150' DESPUES			210' DESPUES			330' DESPUES			b	300	900
CV	3,23	3,36	3,42	3,45	3,60	3,86	3,35	3,60	4,12	3,49	3,75	4,13	3,36	3,42	4,03	3,42	3,49	3,81
1.BTSP	(0,81)	(0,62)	(0,74)	(0,78)	(0,61)	(0,51)	(0,86)	(0,60)	(0,52)	(0,71)	(0,52)	(0,48)	(0,61)	(0,61)	(0,64)	(0,67)	(0,63)	(0,57)
VEMS	1,71	1,80	1,71	1,85	2,00	2,09	1,87	1,98	2,27	1,93	2,11	2,37	1,84	1,91	2,34	1,85	1,91	2,09
1.BTSP	(0,67)	(0,71)	(0,76)	(0,68)	(0,75)	(0,82)	(0,67)	(0,70)	(0,72)	(0,67)	(0,68)	(0,74)	(0,69)	(0,75)	(0,77)	(0,65)	(0,69)	(0,75)
PF	281	287	271	288	305	323	285	308	331	294	313	327	286	283	333	269	278	314
l/min	(128)	(119)	(130)	(123)	(128)	(123)	(119)	(117)	(114)	(122)	(110)	(111)	(128)	(136)	(105)	(120)	(123)	(104)
	GRUPO B																	
CV	3,51	3,33	3,72	3,53	3,83	4,10	3,69	3,96	4,15	3,82	4,02	4,25	3,77	3,87	4,46	3,84	3,89	4,36
1.BTSP	(1,43)	(1,26)	(1,44)	(1,23)	(1,50)	(1,75)	(1,28)	(1,41)	(1,76)	(1,29)	(1,43)	(1,72)	(1,38)	(1,40)	(1,51)	(1,35)	(1,21)	(1,31)
VEMS	1,71	1,57	1,72	1,59	2,15	2,36	1,79	2,34	2,36	1,94	2,35	2,40	1,85	2,00	2,55	1,95	1,95	2,57
1.BTSP	(0,63)	(0,61)	(0,73)	(0,54)	(1,02)	(1,21)	(0,64)	(1,01)	(1,32)	(0,64)	(0,98)	(1,33)	(0,70)	(0,68)	(1,11)	(0,72)	(0,68)	(1,07)
PF	251	205	197	228	285	282	244	299	290	252	294	281	253	260	305	269	293	306
l/min	(155)	(136)	(105)	(136)	(188)	(193)	(136)	(178)	(200)	(136)	(182)	(197)	(154)	(145)	(184)	(155)	(142)	(167)

Media, entre paréntesis desviación estándar, de parámetros de función pulmonar en dos grupos de pacientes CNSLD: (A) 8 pacientes en los que después de la administración oral de 300 ms. th., éste no pudo ser medido en el plasma; (B) 6 pacientes en los que después de la administración oral de 300 mg ms. th., éste sí pudo ser medido en el plasma. En la columna de 900 mg se encuentran los datos de 10 pacientes (6 del grupo A y 4 del grupo B).

Por ejemplo, si los valores más bajos del PF fueron medidos a las 9, entonces se empieza a tomar el medicamento a las 8, volviéndose a tomar a las 12, 16 y 20 horas. Si se empieza con 300 mg y las medidas del PF se realizan en el mismo momento del día, se obtienen datos, que junto con lo subjetivos del paciente, permiten decidirse por una mayor dosificación en caso necesario (tabla II).

Los resultados de las medidas del PF con diversas concentraciones en plasma de metilsulfato thiazinamium demuestran en nuestra opinión la sensibilidad del método para controlar el efecto terapéutico de cualquier broncodilatador. Este sustituye con ventaja la determinación de la concentración del medicamento en la sangre. Los estudios comparativos con derivados simpaticomiméticos y de xantina justifican esta afirmación⁹⁻¹¹.

Agradecimiento

A esta investigación colaboraron técnicamente el Dr. J. G. H. Jonkman del Laboratorio Farmacológico y Química Analítica (Prof. Dr. J. S. Faber) de la Universidad de Groningen y asistentes del Laboratorio de Investigación Funcional Pulmonar de «Beatrixoord».

Resumen

Los resultados obtenidos con el medidor del flujo máximo (PF) se compararon con los de la capacidad vital (CV), y los del volumen expirado máximo en un segundo (VEMS) en relación con la concentración en plasma de metilsulfato thiazinamium, utilizado como ejemplo de broncodilatador, después de su administración oral. Se investigaron dos dosis orales (300 y 900 mg). Se concluyó que la información proporcionada por el PF es útil para comprobar el efecto terapéutico de metilsulfato thiazinamium en enfermos pulmonares crónicos obstructivos no específicos. Además suministra los datos necesarios para decidir la hora adecuada del día en que se debe tomar el medicamento broncodilatador. Con ello se consigue el máximo efecto terapéutico con la dosis mínima. Lo cual permite reducir los efectos secundarios no terapéuticos.

Summary

USEFULNESS OF THE PEAK FLOW METER FOR THE THERAPEUTIC USE OF BRONCHODILATORS IN NON SPECIFIC OBSTRUCTIVE CHRONIC PULMONARY DISEASES

The results obtained with the peak flow meter were compared with the results of measurement

of the vital capacity, and forced expiratory volume in one second in relation to plasma concentrations after oral administration of thiazinamium methylsulphate, as example of bronchodilators drugs. The results of two oral administrations (300 and 900 mg) were investigated. It is concluded that the peak flow measurements yields a good estimate concerning the effect of thiazinamium methylsulphate in patients with chronic non-specific lung disease, and therefore might provide the necessary information for choosing the best time of the day for bronchodilation drug administration to enhance a therapeutic effect with the minimal dose; by which measure the chance on unpleasant side effects in minimized.

BIBLIOGRAFIA

1. Van BORK, L. E.: Thiazinamium Methylsulfaat. Een onderzoek naar de farmacodynamiek en de klinische toepassing bij chronische gegeneraliseerde obstructieve longaandoeningen. Tesis. Groningen. Holanda. 1978.
2. ORIE, N. G. M.: Asthma bronchiale en asthmatische bronchitis. En: *Nederlands leerboek der interne geneeskunde*. Redactores: F.S.P. van Buchem, J.A.M.J. Enneking y otros. Scheltema y Holkema Amsterdam. Holanda, 1960.
3. BERG, CHR. W.: Vergelijkend onderzoek van drie oraal toegediende B.sympathicomimetica. *Ned. T. Geneesk.*, 119: 537, 1975.
4. SLUITER, H. J. y DE VRIES, K.: Therapie van de CARA. *Ned. T. Geneesk.*, 118: 1.084, 1974.
5. VAN BORK, L. E., JONKMAN, J. H. G., DE ZEEUW, R. A., ORIE, N. G. M., PESET, R. y DE VRIES, K.: Diagnostisch en therapeutisch gebruik van Thiazinamium (Multergan). *Ned. T. Geneesk.*, 121: 1.197, 1977.
6. WRIGHT, B. M. y MCKERROW, C. B.: Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity with a description of a new portable instrument for measuring it. *Br. Med. J.*, 2: 1.041, 1959.
7. JONKMAN, J. H. G.: Kwantitatieve analyse van thiazinamium-methylsulfaat (Multergan) in lichaamsvloeistoffen. *Pharm. Weekblad*, 109: 1.095, 1974.
8. TAMMELING, G. J., DEGENHART, P., VAN DE LENDE, R. y BERG, W. Chr.: Ervaringen met de peak flow meter volgens Wright ter bepaling van luchtwegobstructie. *Ned. T. Geneesk.*, 113: 2.133, 1969.
9. SIMONSSON, B. G.: Bronchodilating effect of bron-tine and isoprenaline. Additive action of isoprenaline inhalation respective epinephrine injection. *Med. Thorac.*, 21: 295, 1964.
10. MINETTE, A. y PATIGNY, J.: Intérêt de l'orciprénaline en aérosol et en flacon doseur. Comparison de divers bronchodilatateurs. *Rev. Inst. Hyg. Mines.*, 19: 3, 1964.
11. BOUHUY, A. y ORTEGA, J.: Improvement of irreversible airway obstruction by thiazinamium (Multergan). *Pneumologie*, 153: 185, 1976.