

Efecto inhibitorio de la dopamina en pacientes con hiperreactividad bronquial

Inhibitory effect of dopamine in patients with bronchial hyperreactivity

Gloria A. Cabezas¹ y Manuel Velasco²

Laboratorio de Función Cardiopulmonar¹, Unidad de Farmacología Clínica²,
Escuela de Medicina "José M. Vargas", Universidad Central de Venezuela.
(gcabezas@hotmail.com)

Recibido: 20/01/2012

Aceptado: 23/03/2012

INTRODUCCIÓN

En el sistema cardiovascular y también en el renal, la dopamina i.v. presenta un efecto dependiente de la dosis³: 0.5-1 µg/kg/min: disminuye la presión arterial por estimulación del receptor D1 y D2) y a dosis más altas, estimula los receptores adrenérgicos. Cabezas GA. y col.^{1,2} han reportado que en bronquios, la administración de dopamina a dosis de 0.5-2 µg/Kg/min por vía inhalatoria, produce bronco dilatación en pacientes con ataques de asma. Sin embargo, cuando se administra metoclopramida (MTC) i.v. un bloqueante dopaminérgico D2 a sujetos sanos y a sujetos con antecedentes de asma pero sin crisis de bronco espasmo en el momento de la prueba, la dopamina no produce cambios bronquiales significativos. Es posible que aun cuando los receptores dopaminérgicos D1 y D2 o ambos, sean responsables de la respuesta inhibitoria de la dopamina, se requiera un tono bronquial determinado para evidenciar al tipo de receptor dopaminérgico involucrado.

La hiperreactividad bronquial⁴ se define como la respuesta obstructiva de las vías aéreas ante estímulos inespecíficos y farmacológicos, como histamina y metacolina, que causan contracción del músculo liso de las vías aérea y es una característica presente en los individuos que sufren de asma aún cuando se encuentren asintomáticos. Se mide administrando uno de estos fármacos por vía inhalatoria en dosis crecientes y evaluando la obstrucción bronquial resultante mediante un índice del calibre de las vías aéreas, como el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1). De esta forma, es posible alcanzar un grado de obstrucción bronquial de referencia estableciendo un índice de reducción del valor del 20% en relación con su valor medido inicialmente (PC20), antes de iniciar la prueba de provocación bronquial. El grado de reactividad bronquial es definido por la dosis o concentración (PC20). Han sido establecidas, pautas precisas para uniformizar el método y garantizar su reproducibilidad, con un riesgo mínimo para el paciente^{5,6}

En este trabajo, se utilizó la prueba de provocación bronquial con Metacolina para alcanzar un tono bronquial de referencia, en individuos con antecedentes de asma pero asintomáticos tres meses antes de la prueba, con el objetivo de establecer la participación de los receptores dopaminérgicos en la broncodilatación inducida por dopamina inhalada, administrada a bajas dosis.

2. Hipotesis de la investigación

En los seres humanos la DA produce bronco dilatación mediante la estimulación de receptores dopaminérgicos tipo D1 ó D2, ó ambos cuando el tono bronquial se encuentra aumentado.

3. Materiales y métodos

Prevía autorización de la Comisión de Bioética, se estudiaron 10 sujetos voluntarios de 20 a 45 años, 3 del sexo masculino y 4 del sexo femenino, fumadores y no fumadores: con antecedentes de asma leve a moderada y asintomáticos desde 3 meses previos a la prueba y cumplieran con la indicación, de una prueba de provocación bronquial.

Se aplicó un diseño experimental de tipo prospectivo comparativo, agudo controlado con placebo.

A todos los voluntarios se les realizó historia, examen clínico y exploración de la función respiratoria utilizando un Pletismógrafo de cuerpo de presión marca Med Graphic. Modelo Elite DX (EUA), Se midió la Capacidad Vital Forzada (CVF) y Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1), Volúmenes pulmonares y la Resistencia al flujo de aire en vías aéreas (Raw), Las mediciones fueron estandarizadas siguiendo las pautas de la ATS⁷ y se utilizaron los valores de predicción de Knudson⁸.

3.1. Criterios de inclusión y de exclusión

Fueron incluidos voluntarios del sexo femenino y masculino de 18 a 45 años que presentaban histo-

ría clínica de crisis asmáticas, diagnóstico médico de la entidad, hospitalización por asma y tratamiento previo, con broncodilatadores. Todos se encontraban asintomáticos en el momento del estudio y se les pidió firmar un consentimiento informado como requisito para ser incluidos en el estudio.

Fueron excluidos aquellos, que presentaban: limitación severa y moderada del flujo aéreo (VEF1 < 70% de su valor de predicción o menor de 1.5 L), Isquemia cardíaca, arritmias cardíacas, Hipertensión severa (diastólica > 114 sistólica > 200 mm Hg y otras enfermedades cardiovasculares o respiratorias e Incapacidad para realizar una adecuada espirometría. Fueron excluidos también, las personas con embarazo, lactancia, glaucoma, y tratamiento con corticosteroides orales e inhalados de larga duración.

3.3. Prueba de Provocación con metacolina

Se cumplieron las indicaciones de la "Guía para pruebas de provocación con metacolina y ejercicio" de la American Thoracic Society (ATS) ^{9,10}, para la preparación del paciente, la preparación de soluciones y drogas, la aplicación de la prueba y también se cumplieron las medidas de seguridad indicadas por la misma guía, para el paciente y para el personal que trabajó en las pruebas.

Se prepararon las diluciones de Metacolina a partir del Clorhidrato de metacolina en polvo (Sigma Aldrich) y se estandarizó, la técnica de "Respiración tranquila durante 2 minutos" y el "protocolo abreviado de provocación", que consiste en pedir al sujeto que durante ese tiempo, inhale concentraciones crecientes, escalonadas (0.065, 0.25, 1.0, 4.0 y 16 mg./ ml) de aerosol de metacolina, generado por un nebulizador Wright (Roxon mediatech, Canadá,) que produce partículas de 0.25 μ de diámetro, al cual se le aplica un flujo de Oxígeno de 10 lts / min durante 2 minutos. En ese tiempo el volumen de metacolina nebulizado es de 1.6 – 2 ml. El volumen de metacolina nebulizado en ese tiempo y el pequeño diámetro de las partículas emitidas por el nebulizador Wright, garantiza la deposición del fármaco en todo el árbol traqueobronquial hasta las vías aéreas de pequeño diámetro. Después de inhalar cada concentración se hicieron las mediciones de CVF, en un tiempo no mayor de 5 minutos, y luego se repitió la inhalación con la próxima concentración, hasta alcanzar una reducción del VEF1 de un 20% de su valor inicial (PC20), Una vez alcanzado el PC20 se suspendió la administración de metacolina y se administró la dopamina o el placebo según protocolo. Para realizar el análisis estadístico de los resultados de la acción dopaminérgica, sobre la contracción inducida mediante la prueba de provocación con metacolina y el efecto de la MTC, se utilizaron los valores del VEF1 obtenidos en Lts. Se admite como cambio funcional-

mente significativo del VEF1, a una variación igual o mayor del 20% de cambio.

3.4. Administración de dopamina (DA) y placebo

Se utilizaron ampollas de dopamina (Laboratorios Fleming, Venezuela) de 50 mg/ml y se tomó la cantidad calculada para nebulizar a dosis de 2 μ g/Kg /min, durante 10 minutos colocándola con una pipeta Hamilton en el Nebulizador Wright y un flujo de oxígeno de 10 l/min; luego, se midió el VEF1, a los 5, 15 y 30, y 60 después de la última dosis de dopamina y en caso necesario, se administró en aerosol Bromuro de Ipatropio + Bromhidrato de Fenoterol por inhalación y se dio el alta cuando el paciente recuperó el valor control de VEF1. Se citó al paciente para repetir la prueba con metacolina 48 horas después, y se siguió el mismo procedimiento, pero sustituyendo la dopamina por solución salina al 0.9% (placebo).

3.5. Preparación y administración de metoclopramida (MTC)

El paciente fue citado por tercera vez, con un intervalo de 48 hs, para la prueba de provocación y la administración del antagonista D2, Para bloquear el receptor dopaminérgico D2 seleccionamos la metoclopramida i.v, debido a la larga experiencia adquirida por nuestro grupo de trabajo en el uso de este bloqueante dopaminérgico y porque a las dosis administradas es totalmente inocuo. Seguimos el protocolo descrito por Blanco y Jelambi ¹¹. Se preparó una solución de 6 ampollas de MTC diluidas en 500 ml de solución glucosada al 5% y se administró en infusión continua a dosis de 7 μ g/kg/min que es la dosis reportada en la bibliografía capaz de bloquear los receptores dopaminérgicos D2.

3.6. Protocolo

a. Efecto de la dopamina en individuos con antecedentes de asma

- Prueba de provocación con metacolina + DA

48 hs después:

- Prueba de provocación con metacolina + placebo

b. Bloqueo del receptor dopaminérgico D2 con metoclopramida (MTC), sobre el efecto de la dopamina:

72 hs después

MTC i.v. (7 μ g/kg/min.)

Prueba de provocación con metacolina + DA

Nota: la flecha indica el inicio y el final de la infusión continua de MTC

3.7 Método estadístico

En ambos estudios, se aplicó la prueba no paramétrica para muestras dependientes, de Mann - Whitney.

4. Resultados

4.1. Prueba de provocación bronquial + DA inhalada.

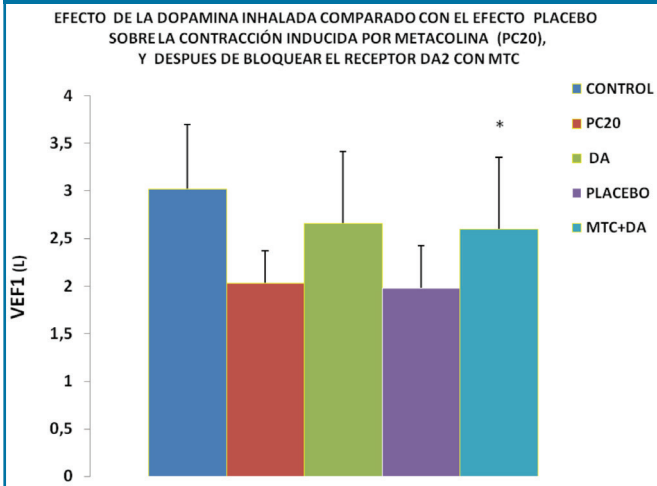
La DA administradas a bajas dosis de dopamina (2µg/kg/min), por vía inhalatoria, inhibe la constricción bronquial moderada (PC20) inducida por la prueba de provocación bronquial con metacolina. (Tabla.1, Fig.1.),

Tabla 1. Efecto de la dopamina (da) inhalada sobre la constricción bronquial inducida por metacolina

VEF1				
PACIENTE	CONTROL	PC20	DA	PC20-DA
A,M,	2,43	1,88	2,93	
M.C.	2,9	1,91	2,37	
J.G.	3,54		2,73	
J.S.	2,46	1,79	2,10	
A.A.	4,31	3,36	4,09	
A.B.	2,89	1,52	2,67	
M.R.	2,65	1,39	1,76	
Media	3.02	2,03714286	2,66	
DE	0,67874534	0,66797491	0,74502477	
p				0,003369

Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (VEF1: La primera columna muestra las iniciales de los 7 individuos con antecedentes de asma examinados. La columna CONTROL, los valores en lts del (VEF1), antes de iniciar la prueba. La columna PC₂₀, los valores de VEF1 cuando se reduce al 20% de su valor inicial debido a la inhalación de metacolina. La columna DA: el efecto de la dopamina y PC₂₀- DA indica que las diferencias son significativas (p<0.05 según la prueba de Mann - Whitney para muestras dependientes).

Figura 1



Resumen comparativo del efecto inhibitorio de la dopamina sobre el PC20, inducido por metacolina, en relación con el efecto placebo y el efecto de la DA después de administrar el antagonista D2 (MTC), en relación con el control, (n=7). Las columnas representan las medias (M) y las barras a las desviaciones estándar (DE) del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1), al inicio de la prueba (control), después de alcanzar el PC20 con metacolina y la administración de DA, después de bloquear el receptor D2 con metoclopramida (MTC). (*: p < 0.05, prueba de Mann - Whitney)

4.2. Administración del Placebo.

La administración del placebo no produjo cambios significativos. (Tabla. 2, Fig 1.), estableciendo que la dopamina produce broncodilatación cuando las vías aéreas presentan un tono bronquial moderado (20% de su valor inicial).

Tabla 2 VEF1. Efecto del placebo sobre la constricción bronquial inducida por metacolina

VEF1				
PACIENTE	CONTROL	PC20	PLACEBO	PC20-PLACEBO
A,M,	2,43	1,5	1,45	
M.C.	2,63	1,83	2,25	
J.G.	3,54	2,36	2,23	
J.S.	2,46	1,73	1,6	
A.A.	4,31	2,35	2,55	
A.B.	3,12	2,32	2,25	
M.R.	2,65	1,63	1,54	
Media	3,02	2,03666667	1,98142857	
DE	0,67874534	0,34209161	0,43819435	
p				0,73322434

Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo. La primera columna muestra las letras iniciales de los 7 individuos con antecedentes de asma examinados. La columna CONTROL, los valores en lts del VEF1, antes de iniciar la prueba. La columna PC₂₀, los valores de VEF1 cuando se reduce al 20% de su valor inicial debido a la inhalación de metacolina. La columna PLACEBO: el efecto de la INHALACIÓN DE Sol salina al 0.9% y PC₂₀- PLACEBO indica que las diferencias NO son significativas (p > 0.05 según la prueba de Mann - Whitney para muestras dependientes).

4.2. Efecto del antagonista dopaminérgico D2 (MTC), sobre el efecto de la dopamina

Después de bloquear el receptor dopaminérgico D2 con MTC, (7 µg/kg/min), no hubo inhibición del efecto broncodilatador de la dopamina. (Tabla. 3 Fig. 1),

Tabla 3. Efecto del antagonista DA2 (MTC) sobre el efecto inhibitorio de la DA, en la constricción bronquial inducida por metacolina

VEF1				
PACIENTE	CONTROL	PC20	MTC+DA	PC20-MTC+DA
A,M,	2,53	1,88	2,59	
M.C.	2,66	2,48	2,4	
J.G.	3.45		2,67	
J.S.	2,64	1,76	2,15	
A.A.	4.13	3,56	4,16	
A.B.	3,12	2,32	2,51	
M.R.	2,81	1,39	1,75	
Media		2,26571429	2,60	
DE		0,69966318	0,75405254	
p				0,318824
PC20 DA vs PC20 MTC+DA = 0.01518752				

La primera columna muestra las letras iniciales de los 7 individuos con antecedentes de asma examinados. La columna CONTROL, los valores en lts del Volumen Espiratorio Forzado en el primer Segundo (VEF1), antes de iniciar la prueba. La columna PC₂₀, los valores de VEF1 cuando se reduce al 20% de su valor inicial debido a metacolina. La columna MTC+DA: el efecto de la dopamina después de bloquear el receptor D2 con MTC. La columna PC20 - MTC +DA indica que a pesar del bloqueo del receptor D2 la DA produce el mismo grado de inhibición. En la fila inferior se muestra los resultado de comparar los valores de PC20-DA vs PC20- (MTC+DA). (Las diferencias NO son significativas p>0.05 según la prueba de Mann - Whitney para muestras dependientes).

Esto evidencia que la de dopamina inhalada a bajas dosis (2µg/kg/min), produce su efecto broncodilatador a través de otro mecanismo diferente al receptor D2 y que el receptor D1, podría ser el receptor involucrado en dicha respuesta.

5. Discusion de resultados

Thompson¹², no observó ningún efecto broncodilatador cuando administró dopamina a sujetos sanos y a sujetos con antecedentes de asma pero sin broncoespasmo en el momento del examen a diferencia de Michoud y col.¹³ quienes observaron en humanos, que la dopamina administración por vía i.v. o por vía inhalatoria, inhibía la bronco constricción inducida por la histamina en sujetos sanos y en sujetos con antecedentes de asma bronquial Cabezas y col¹⁴, reportaron que la dopamina administrada a bajas dosis por inhalación produce broncodilatación en pacientes con ataques de asma. En el presente estudio la administración de dopamina (2 µg / Kg/ min) por inhalación a individuos con una broncoconstricción inducida por metacolina hasta el PC20, produjo bronco dilatación por lo que es válido concluir que la dopamina presenta su efecto inhibitorio cuando presenta un tono bronquial aumentado.

La dopamina depositada en el epitelio podría atravesar el epitelio bronquial y alcanzar al músculo liso bronquial ubicado en la capa media de la pared y podría estimular receptores adrenérgicos y dopaminérgicos, pero los receptores adrenérgicos no serían estimulados a las dosis utilizadas. Los receptores dopaminérgicos. postsinápticos tipo D1 y/o los receptores tipo D2 presinápticos, podrían ser los responsables de la respuesta. Los receptores D2 observados en los nervios sensitivos se ubican en el epitelio bronquial y en otros sitios de la pared, provocando inhibición de los reflejos vagales de broncoconstricción cuando son estimulados.

La metoclopramida es un antagonista dopaminérgico que bloquea los receptores dopaminérgico D2 a nivel central y periférico.¹¹ En este trabajo se observaron diferencias significativas del efecto inhibitorio de la dopamina sobre el PC20 con metacolina antes y después del bloqueo del receptor D2 con MTC. (Tabla 3 y Figura 1), indicando que dicho receptor no está involucrado en la respuesta inhibitoria bronquial de la dopamina. Es válido concluir por exclusión, que el receptor D1 sería el receptor mediador de la respuesta inhibitoria de la dopamina y su mecanismo de acción bioquímica sería a través de la activación de la adenilciclasa, la formación de AMPc, y la inhibición final de Calcio con la consecuente relajación. Del musculo liso bronquial. La ubicación más probable de este receptor dopaminérgico sería postsináptico en el musculo liso bronquial. A la fecha, no contamos con antagonistas de los receptores D1 disponibles en la farmacopea, capaces de bloquea el receptor D2 bronquial sin efectos secundarios severos en el ser humano. Sin embargo, Cabezas y col¹⁴ han reportado que en tráquea aislada de rata, que

el compuesto SCH23390, antagonista selectivo del receptor D1, bloquea parcialmente, el efecto inhibitorio producido por la dopamina sobre la contracción colinérgica. A pesar de las diferencias de especie estos resultados estarían a favor que el receptor D1 sería el responsable de la broncodilatación producida por la dopamina en la hiperreactividad bronquial.

En trabajos previos, observamos que la DA administrada por vía inhalatoria (0.5-2 µg/Kg/min), produce broncodilatación en pacientes con ataques de asma. HIPÓTESIS En ratas y seres humanos la DA produce broncodilatación mediante la estimulación del receptor dopaminérgico tipo DA1 o DA2. OBJETIVOS Comprobar en tráquea aislada de rata y en individuos con antecedentes de asma, el efecto broncodilatador de la DA y establecer el tipo de receptor involucrado.

6. CONCLUSIONES

6.1. En pacientes con hiperreactividad bronquial la dopamina produce broncodilatación al igual que en los pacientes con ataques de asma

6.2. La respuesta broncodilatadora de la dopamina no es bloqueada por la MTC, un antagonista dopaminérgico D2, lo cual sugiere que el receptor D1, podría ser el mediador de la respuesta inhibitoria de la dopamina en el músculo liso bronquial en los individuos con hiperreactividad bronquial.

RESUMEN

La dopamina (DA) administrada a dosis bajas (0.5-2 µg /Kg/min), estimula receptores dopaminérgicos y por vía inhalatoria, produce broncodilatación en individuos con ataques de asma. Objetivo: Comprobar en individuos con hiperreactividad bronquial el efecto broncodilatador de la DA y establecer el tipo de receptor involucrado. Se estudiaron 7 voluntarios de ambos sexos, de 20 a 45 años, con antecedentes de asma. Se aplicó un diseño experimental de tipo prospectivo comparativo, agudo controlado con placebo, en adultos. Se realizó evaluación clínica y de función cardiopulmonar y siguiendo pautas de la American Thoracic Society (ATS). Después de alcanzar una reducción del 20% (PC20), de Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) se administró por vía inhalatoria la dopamina (2µg/Kg/min) disuelta en solución salina al 09%,. Se midió el VEF1 a los 5, 15 y 30 min; 48 horas después, se realizó el mismo procedimiento, sustituyendo la dopamina con solución salina al 09% (placebo). 48 horas después se repitió la prueba aplicando DA, pero infundiendo metoclopramida (MTC), un antagonista selectivo D2, desde el inicio hasta el final de la prueba. Estadística: Prueba de "Mann and Whitney" para muestras dependientes Resultados: 1. La dopamina inhibió la contracción bronquial inducida por metacolina 2. La respuesta inhibitoria de la dopamina no fue bloqueada por MTC. Conclusiones: 1. En pacientes con hiperreactividad bronquial la dopamina produce broncodilatación al igual que en pacientes con ataques de asma. La respuesta broncodilatadora de la dopamina no es bloqueada por

el antagonista dopaminérgico D2, lo cual sugiere que el receptor D1, podría ser el mediador de la respuesta broncodilatadora de la dopamina.

REFERENCIAS

1. Cabezas GA, Lezama Y, Velasco M. Dopaminérgic modulation of human bronchial tone. *Archiv Med Research* 2001; 32: 142-147.
2. Cabezas GA, Velasco M. The actions of dopamine on the airways *American J Therapeutics* 2003; (10(4): 477 – 486.
3. Goldberg LI, Rajfer EI. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation* 1985; 72:245-24.
4. Shapiro GG, Simon RA, for the American Academy of Allergy and Immunology Bronchoprovocation Committee. Bronchoprovocation Committee Report. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:775-778.
5. Rosenthal RR. Inhalation challenge: Procedures, indications, and techniques. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64 (6):564-568
6. American Thoracic Society. Standardization of spirometry:1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136: 1285 – 1298.
7. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with grow and aging *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-
8. American Thoracic Society. Guideline for Methacoline and exercise challenge: 1999 update *Am Rev Respir Dis* 2000; 161: 309-329
9. American Thoracic Society Metacholine challenge testing: 2001 revision and update. *Respir Care* 2001; 46(5)523-30.
10. Blanco M, Jelambi I, Pérez G, Gómez J, Franco T, Hurtado N, Velasco M. The effect of intravenous metoclopramide on blood pressure in normotensive and hypertensive subjects. *J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34:390-392.
11. Thomson NC, Patel KR. Effect of dopamine on airways conductance in normal and extrinsic asthmatics *Br J Pharmacol.* 1978; 5:421 – 424
12. Michoud MC, Amyot R, Jeanneret - Grosjean A. Dopamine effect on bronchomotor tone in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:755-758.
13. Cabezas GA, Velasco M. DA1 receptor modulation in rat isolated trachea. *American Journal of Therapeutics* 2010; 17, 301–305.



Experto en Mercadeo Farmacéutico
Coordinador Académico: Prof. Andrés Reyes Polanco

ESTUDIA en ESPAÑA
desde VENEZUELA

DIRIGIDOS A PROFESIONALES UNIVERSITARIOS

Título propio de la Universidad de Alcalá, con una carga académica de 30 créditos ECTS (750 horas lectivas), aprobado por la Comisión de Postgrado y supervisado por el Instituto de Calidad Español - ICE.

El alumno es jurídica y académicamente matriculado y estudiando en la Universidad de Alcalá.

Culminados con éxitos los estudios, el alumno recibe el título de Experto en... por la Universidad de Alcalá, firmado por el Rector y legalizado con la Apostilla de La Haya, tiene valor académico universal.

En ningún caso está cursando una "especialidad venezolana", ni obtiene título alguno de la República Bolivariana de Venezuela.

Información: (0212) 881.19.07 / css212518@gmail.com