Estudio en doble ciego del efecto de la almitrina sobre los enfermos portadores de eritrocitosis - patológica de altura

Mercedes Villena * Enrique Vargas * Hervé Guenard**
Nancy Nallar * Wilma Téllez* Hilde Spielvogel *

*Instituto Boliviano de Biología de Altura – La Paz – Bolivia
** Centro Universitario Hospitalario de Burdeos - Francia.

ABSTRACT

Chronic polycythaemia in people living at high altitude in associated with hypoxaemia due to a marked reduction in hypoxic and hypercapnic drives. The effect of almitrine, a chemoreceptor stimulant, was evaluated in 40 patients, with hematocrit values over 57%, living in La Paz (3.500-4.000m) two studies were carried out.

The aim of the first was to assess the ventilatory response and the increase in PaO2, due to almitrine in a double blind, placebo controlled protocol including 40 patients (mean haematocrito 66.8% Almitrine was given orally at a dose of 3 mg. kg.-1)Variance analysis showed that three hours later there was a significant increase in PaO2 (±0,46 kPa), pH and respiratory frequency, with a significant reduction in PaCO2 (- 03, kPa). The increase in ventilation (± 17%) was not significant.

The aim of the second study was to assess the effect of almitrine on the polycythaemia. It was given orally at a dose of 1.5 mg. kg-1 day to twelve patients over a four weed period. Blood gases, ventilation (V̇E), oxigen consumption (V̇O2) carbon dioxide production (V̇CO2) and haematocrit were measured every week. There was a slight but significant reduction in haematocrit (- 3,5%) PaO2 and all the other measured parameters (V̇E) PaCO2, pH V̇O2 V̇CO2) remained constant.

The reduction in haematocrit was not there fore due to an increase in diurnal PaO2 but is perhaps due to the improvement in pulmonary ventilation during sllep.

Palabras claves: Amitrine - Altitude - Polycythaemia - Respiratory stimulants.

RESUMEN

La eritrocitosis patológica de altura (EPA) es una afección caracterizada por una disminución importante de la sensibilidad a la hipoxia y a la hipercapnea que conduce a una hipoxemia con eritrocitosis excesiva (Ht 57%). El efecto de la almitrina, estimulante de los quimioreceptores, ha sido apreciado en 40 enfermos portadores de EPA y residentes en La Paz, (3.600 - 4.000 m.) durante el curso de un protocolo en doble ciego (placebo-almitrina) consistente en la administración única de 3 mg. kg.-1 del producto. El análisis de varianza muestra que el aumento de la PaO2 (+0.46 KPa), del pH y de la frecuencia respiratoria, tres horas después de la administración de Almitrina, es significativo, así como la disminución de PaCO2. El aumento de la ventilación (+17%) no es significativo.

En doce enfermos, la administración en doble ciego de almitrina a la dosis de 100 mg ó de placebo,

durante cuatro semanas, ha permitido mostrar que la almitrina disminuye poco, pero significativamente, el hematrocito (– 3.5% en relación al grupo control). Esta disminución no se presenta sino a la cuarta semana. Los valores de PaO_2, $PaCO_2$ y de la ventilación, no se modifican significativamente. En ausencia de mejoría de la hipoxemia diurna, la disminución del hematocrito podrá ser explicado por una disminución de la hipoventilación nocturna.

Palabras claves: Altura - eritrocitosis - estimulante respiratorio.

INTRODUCCION

La eritrocitosis patológica de altura (EPA) está asociada a una disminución muy importante de la sensibilidad de los enfermos, a la hipoxia y a la hipercapnea, (1). Sin embargo, estos enfermos tienen una ventilación diurna que es en la mayoría de los casos similar a la normal. La hipercapnea es muy moderada o está ausente, ella no se manifiesta sino en los enfermos obesos que tienen una eritrocitosis importante (2); la hipoxemia, por el contrario, es muy marcada. En ausencia de todo antecedente de enfermedad cardio-pulmonar, se ha sugerido que esta hipoxemia estaría ligada a perturbaciones de la microcirculación pulmonar, tanto más marcadas cuanto el hematocrito esté más elevado (2). La intervención de una hipoventilación alveolar noctura en la constitución de la enfermedad ha sido propuesta por Kryger y Col. (3)

El tratamiento paliativo consiste en una sangría que alivia transitoriamente al enfermo. Los estimulantes respiratorios han sido probados con más o menos éxito. La medroxiprogesterona rinde resultados satisfactorios (4) con el inconveniente de los efectos secundarios, considerando sobre todo que la población portadora de E.P.A. es esencialmente masculina. Una prueba terapéutica con la almitrina (estimulante de los quimioreceptores aórticos y carotídeos) parecía lógica en esta enfermedad. (5-6).

MATERIAL Y METODO

El estudio ha sido realizado en el Instituto Boliviano de Biología de Altura de La Paz (altura = 3.650 m. presión barométrica media = 500 mmHg - 66,6 KPa).

Los enfermos en su mayor parte nativos de altura y residentes permanentes entre 3.600 y 4.200 m. Los criterios de inclusión en el estudio son, por una parte la existencia de un hematocrito arterial (Ht) superior a la medida normal para la altura (+ 3 σ es decir superior a 57%); por otra parte la ausencia de toda enfermedad asociada, en particular pulmonar o cardíaca.

El estudio ha sido efectuado en dos fases, ambas en dobleciego (placebo o almitrina). La primera, estudio agudo, tenía por finalidad poner en evidencia la presencia o la ausencia de reacción ventilatoria a una dosis única, relativamente elevada del producto (3 mg. kg-1). La segunda fase estaba destinada a estudiar el eventual efecto benéfico de la almitrina sobre la eritrocitosis, utilizando las dosis habitualmente recomendadas en la insuficiencia respiratoria crónica (1.5 mg. Kg - 1 día) durante cuatro semanas.

Protocolo del Estudio Agudo

Cuarenta pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiorespiratoria han sido estudiados. 50% sin antecedentes de tabaquismo, 18% fumaban 10 cigarrillos por día, despues de por lo menos 10 años. La mayoría se quejaba de cefalea y de disnea de esfuerzo.

Controlados en su mayoría, durante largo tiempo por el laboratorio, los pacientes llegaban a las 8 horas de la mañana. Una punción arterial humeral en posición decúbito dorsal, fué inicialmente hecha permitiendo la determinación del hematrocito así como las medidas de pH, PaO_2 y $PaCO_2$ (IL Meter 127). Luego se practicó un estudio automatizado de la mecánica ventilatoria por pletismografía corporal total volumétrica (7). Los programas utilizados son los que se pueden encontrar actualmente en el sistema Pulmed 3.800 de I.M.F.

Este estudio comprende la medida de: volúmenes pulmonares, flujos instantáneos máximos, compliances semi estáticas y efectivas a frecuencia respiratoria normal y resistencias traqueo-bronquiales medidas en respiración jadeante. Terminado este estudio, el paciente fué colocado en posición decúbito dorsal, después de 10 minutos de reposo se recolectaron, durante cinco minutos, los gases espirados en una bolsa de goma de 100 litros. La frecuencia respiratoria fué medida simultáneamente.

El volúmen de gas espirado fué medido utilizando un espirómetro de Tissot después de tomar de la bolsa, una muestra de gas para el análisis de las fracciones de oxígeno (Servomex) y de gas carbónico (Gould Godart capnograph MK 11). La ventilación total ($\dot{V}E$), el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$), la producción de CO_2 ($\dot{V}CO_2$), el volúmen corriente (VT) y el equivalente respiratorio para el O_2 ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) fueron calculados.

Alrededor de las 9 horas de la mañana, se administró al paciente 200 mgs. de almitrina o de placebo en dósis única y por vía oral. Tres horas después, se práctico una nueva punción arterial así como una nueva recolección de gases espirados.

La comparación de la evolución de variables, tres horas despues entre los dos grupos, es realizada en base a un análisis de la varianza (media de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media aritmética) de dos factores: el factor grupo (almitrina o placebo) y el factor tiempo.

La interacción (I) entre el factor grupo y el factor tiempo que compara la diferencia observada bajo el efecto de la almitrina a la observada en el grupo placebo evidencia el efecto del producto activo. El análisis hecho sobre el factor tiempo no tiene valor sino cuando el factor grupo no es significativo. El efecto tiempo (T) muestra entonces una diferencia entre los

dos tiempos de medida estando ambos productos confundidos (8)

Las características morfométricas y espirométricas esenciales de los pacientes objeto del estudio, son mostradas en la tabla I. No existe ninguna diferencia significativa entre los dos grupos estudiados (test t de Student para dos series independientes). Las características mecánicas que no son mostradas en esta tabla, tampoco son diferentes.

Protocolo del Estudio Crónico

Este estudio en doble ciego incluyó inicialmente veinte pacientes cuyas características son mostradas en la tabla II. Los pacientes tomaban cada día, mañana y tarde, 50 mg del producto por vía oral. Las primeras medidas a to (tiempo cero) fueron idénticas a las definidas en el protocolo agudo. Todas las semanas, en cada uno de ellos, se tomaron muestras de sangre arterial y de gas espirado pemitiendo así, seguir las variaciones de PaO_2, Pa CO_2, pH, $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, VT y f. La última medida t4 (tiempo 4) fué hecha antes de la suspensión de la administración del producto, después de cuatro semanas de prueba.

El análisis estadístico fué efectuado según las mismas modalidades que en el estudio agudo. Un nuevo estudio de la mecánica ventilatoria fué hecho al finalizar el protocolo.

RESULTADOS

Estudio agudo

La Tabla II muestra los valores medios y las desviaciones standard de los valores. El aumento de la PaO_2, del pH y la disminución de la $PaCO_2$ son muy significativos. El aumento de la ventilación no es significativo puesto que en el grupo placebo también existe un ligero aumento de ventilación, es decir un efecto muy significativo del tiempo, entre las dos medidas. El incremento de la ventilación es debido esencialmente al aumento de la frecuencia. El consumo de oxígeno queda constante, el equivalente ventilatorio aumenta significativamente en el grupo almitrina.

En la figura 1 se muestran los valores individuales de PaO_2 y $PaCO_2$ en los grupos almitrina (A) y placebo (P). Los valores obtenidos después de almitrina o placebo estan en coordenadas y los valores de control en abcisas. Además del efecto de la almitrina, estas figuras ponen en evidencia la hipoxemia casi constante en la E.P.A. puesto que la PaO_2 normal para la altura es de 8.2 ± 0.15 KPa (1KPa = 7.5 mm Hg) mientras que la hipercapnea es inconstante (normal: 4,1 – 0,1 KPa). (4) sobre la figura 2 son mostrados, según el mismo principio los valores de ventilación así como las diferencias ΔVE de ventilación en función de las diferencias de $PaCO_2$ (diferencias entre los valores medidos después y antes del producto). Las líneas discontinuas horizontal y vertical corresponden a valores nulos de $\Delta\dot{V}E$ o de $\Delta PaCO_2$. Los cuadrantes así delimitados permiten analizar los resultados. El cuadrante superior derecho corresponde probablemente a una situación de aumento de la producción de CO_2, sin embargo, un aumento de la heterogeneidad de la distribución de la ventilación puede también corresponder a este caso. El cuadrante inferior derecho corresponde a una situación de hipoventilación despues de la administración del producto. Ningún caso correspondiente a esta situación se encontró despues de la almitrina. El cuadrante superior izquierdo reune los pacientes que hubieran hiperventilado despues de la ingesta de almitrina, mientras que los casos situados en el cuadrante de abajo pueden corresponder a una disminución de la heterogeneidad de la distribución de la ventilación o a una disminución de la producción de CO_2. Un solo paciente (Nº 5) tiene una disminución franca a la vez de $\dot{V}E$ y de $PaCO_2$ que podría corresponder a una disminución de la heterogeneidad de la ventilación.

Estudio Crónico

En este estudio, diez y siete pacientes sobre veinte corresponden a los del estudio agudo (nueve del grupo placebo y ocho del de almitrina). Doce efectuaron la totalidad de la prueba terapéutica (seis en cada grupo). Los pacientes que abandonaron el protocolo lo hicieron esencialmente en razón de dificultades prácticas (transporte, ausencia del trabajo). Ninguno de los pacientes abandonó por intolerancia del medicamento. Los datos obtenidos en los doce pacientes son reunidos en la tabla III. Solo la disminución de 3% del hematocrito es significativo, un análisis más detallado muestra que esta disminución es significativa, sólo en la cuarta semana. La PaO_2 muestra una elevación máxima en la primera semana, en los dos grupos. Este aumento es 2 veces mayor (0.7 KPa) en el grupo almitrina, pero no es significativo. Por otra parte no existe ningún efecto ventilatorio y la $PaCO_2$ queda marcadamente constante. Ninguno de los parámetros mecánicos al final del protocolo varía significativamente entre el tiempo cero y el tiempo cuatro.

DISCUSION

Se ha establecido que la respuesta ventilatoria a la hipoxia de sujetos aclimatados a la altura aparece francamente para PaO_2 tanto más bajas cuanto la altura es más elevada. (1). El aumento no significativo de la ventilación, tres horas despues de la ingestión de 3 mg-kg de almitrina no es muy sorprendente en los pacientes conocidos por su débil sensibilidad a la hipoxia. La hipoxemia de estos pacientes es sin embargo muy marcada, puesto que el valor normal de PaO_2 a esta altura es de 8.2 ± 0.15 KPa (60 mm Hg) (4) mientras que la de los pacientes es de 6.0 ± O.7 KPa.

Ahora bien, la asociación hipoxemia-almitrina es conocida en el animal (9) y en el hombre (10) como fuerte estimulante de los quimioreceptores. Manifiestamente esta asociación no cumple el mismo rol en la EPA.

Aún cuando el aumento de ventilación no es significativo, el de la frecuencia respiratoria, si lo es. Existe pues un efecto estimulante respiratorio de la almitrina en los pacientes casi insensibles a la hipoxia.

Por otra parte ha sido demostrado que la almitrina puede estimular los quimioreceptores en ausencia de hipoxia y de hipercapnea (11). El aumento obtenido, no significativo, de ventilación, es comparable, para una cantidad ingerida un poco más pequeña, a la significativa obtenida por PREFAUT (12) (≥ 19%). Puede ser no obstante, riesgoso comparar el aumento de ventilación obtenida en grupos de pacientes portadores de patologías diferentes y de los que los resultados han sido analizados según modalidades no idénticas.

La disminución de la $PaCO_2$ y el aumento de PaO_2 bajo la acción de la almitrina son muy significativos. El aumento de PaO_2 despues de almitrina, constatado en todos los estudios hechos sobre pacientes a baja altura, covergen en el aumento de ventilación, la modificación de la distribución de la ventilación (13), la modificación de la distribución de la perfusión pulmonar. Los tres mecanismos pueden concurrir simultáneamente a este aumento (14).

En el presente trabajo, al aumento de PaO_2 parece estar esencialmente ligado al aumento de la ventilación. En efecto, la amplitud de las variaciones de PaO_2 y de $PaCO_2$ es semejante. Ahora bien, la disminución de la $PaCO_2$ está netamente ligada al aumento de la ventilación (fig. 2). Un solo caso (Nº 5) podría mostrar una disminución de la heterogeneidad de la ventilación puesto que este paciente disminuye a la vez su ventilación y su $PaCO_2$. En efecto la $\dot{V}CO_2$ de este paciente disminuye después de la ingestión de almitrina pasando de 0,32 a 0,24 l mm -1 valores que son compatibles con una disminución a la vez de $\dot{V}E$ y de $PaCO_2$ sin cambio en la distribución de la ventilación.

El hecho importante es la puesta en evidencia de una respuesta gasométrica favorable del paciente portador de EPA. Este primer estudio, podría hacer esperar una acción favorable del producto a largo plazo, debiendo el aumento de PaO_2 provocar una ruptura del círculo vicioso entre eritrocitosis e hipoxia.

Efectivamente en el estudio crónico, el hematocrito disminuye significativamente, pero poco, en el grupo almitrina (− 3,2%) mientras que el mismo aumenta, poco, en el grupo placebo (+ 0,3%) La PaO_2 varía discretamente y de manera similar en los dos grupos. Esto implicaría que la reducción del hematocrito no es obtenida por la vía del aumento de la PaO_2. Pero esto no es cierto, puesto que la extracción de sangre arterial es puntual. Es posible que la almitrina actúe limitando la hipoventilación nocturna sospechada por KRYGER y colaboradores (3) como siendo el origen de la constitución de la eritrocitosis por hipoventilación alveolar nocturna. Un seguimiento contínuo de la SaO_2 durante el sueño será necesario para confirmar esta hipótesis. El acetato de medroxiprogesterona utilizado por Kryger y colaboradores (4) produce, según él, un aumento franco de la ventilación diurna, que se traduce despues de dos semanas de tratamiento, en diez y siete enfermos portadores de EPA, por una reducción de 60.1 a 52, 1% del valor del hematocrito. La posología cotidiana del estudio crónico es idéntica a la utilizada actualmente para el tratamiento de los insuficientes respiratorios crónicos. Esta débil posología asociada a una duración de estudio relativamente corta (cuatro semanas) ha sido elegida por seguridad para evitar la aparición de efectos colatelares en una enfermedad cuya fisiopatología es mal conocida. Un aumento de la presión media de la arteria pulmonar es, en particular, a temer. El valor de la presión arterial pulmonar de los pacientes portadores de EPA es, en efecto, proporcional al valor del hematocrito (15). Las EPA mayores (Ht 70-80%) se acompañan de valores de presión media arterial pulmonar del orden de 50 mmHg. Las experiencias hechas a baja altura en pacientes obstructivos recibiendo 1,5 mg Kg de almitrina parecen excluir la posibilidad de un aumento de la hipertensión arterial pulmonar (9, 16, 17). La disminución de la eritrocitosis ligada a un tratamiento prolongado con almitrina parece no haber sido objeto de un estudio particular, pero el estudio multicéntrico concerniente a este producto, ha puesto en evidencia, en los pacientes portadores de un eritrocitosis, una disminución franca del valor medio de la concentración en hemoglobina que a la posología de 100 mg por día en doce pacientes, pasa de 19.46 a 16,86 g. 100 ml^{-1} despues de tres meses de tratamiento. (18) La cinética de producción de los glóbulos rojos en la EPA parece no haber sido estudiada. En las eritrocitosis fisiológicas de altura, de los nativos, la duración de vida de los glóbulos rojos es idéntica a la que se puede observar a baja altura (19). La migración de un individuo de gran altura a una más baja conlleva modificaciones hematológicas que van a estar presentes durante meses, lo mismo que sucederá en la migración inversa (20, 21). Una prueba terapéutica de cuatro semanas es ciertamente demasiado breve para obtener un valor estabilizado del hematocrito; la duración de por lo menos diez semanas de tratamiento como en el protocolo de Kryger y colaboradores (4) parece más adaptada a la cinética del glóbulo rojo. En consecuencia es probable que la prolongación de la prueba habría llevado a constatar una disminución más importante del hematocrito.

Sobre el plan clínico, ningún efecto secundario ha sido remarcado por los pacientes en el estudio crónico. En el estudio agudo uno de los pacientes que recibió almitrina, se quejo de disnea. Ciertamente esta estuvo ligada a un efecto ventilatorio particularmente neto, puesto que la ventilación pasó de 7.5 1. min^{-1} a 14,4 1. min $^{-1}$.

En conclusión, este primer estudio concerniente al efecto de la almitrina sobre la EPA muestra por una parte que los pacientes portadores de EPA son sensibles a la acción de la almitrina a la posología de 3mg Kg^{-1}, y por otra parte que se puede esperar, durante una prueba terapéutica prolongada, con una posología diaria comprendida entre 1.5 y 3 mg Kg^{-1}, una disminución neta de la eritrocitosis.

TABLA Nº I

CARACTERISTICAS MORFOMETRICAS Y ESPIROMETRICAS EN LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES ESTUDIADOS EN LOS PROTOCOLOS AGUDO Y CRONICO

	ESTUDIO AGUDO		ESTUDIO CRONICO	
	PLACEBO (n = 20)	ALMITRINA (n = 20)	PLACEBO (n = 10)	ALMITRINA (n = 10)
EDAD (AÑOS)	44.9 ± 15.0	48.5 ± 13.1	41.3 ± 4.6	41.8 ± 5.6
PESO (Kg)	71.0 ± 8.2	74.8 ± 11.0	69.8 ± 3.7	70.5 ± 3.2
TALLA (cm)	166.5 ± 9.0	169.7 ± 9.3	166.7 ± 3.3	169.3 ± 2.9
CV (l)	4.87 ± 1.1	5.23 ± 1.3	4.49 ± 0.43	5.09 ± 0.52
VEMS/CV (%)	77.8 ± 11.2	78.2 ± 6.6	78.8 ± 3.4	76.9 ± 1.1
CRF (l)	3.64 ± 1.20	3.67 ± 0.92	3.61 ± 0.32	3.75 ± 0.39
Ht (%)	65.4 ± 5.4	68.2 ± 6.0	66.5 ± 1.8	65.5 ± 1.3

TABLA Nº II

PARAMETROS MEDIDOS DURANTE EL ESTUDIO AGUDO

	ALMITRINA		PLACEBO		
	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	p^1
pH	7.39 ± 0.01	7.42 ± 0.01	7.40 ± 0.01	7.41 ± 0.01	0.012
Pa02	5.97 ± 0.16	6.43 ± 0.20	6.25 ± 0.13	6.23 ± 0.16	0.003
PaCO2	4.81 ± 0.13	4.41 ± 0.17	4.57 ± 0.12	4.57 ± 0.09	0.001
$\dot{V}E$ (l. min-1)	8.91 ± 0.44	10.46 ± 0.45	9.16 ± 0.49	9.53 ± 0.40	0.085
VT (l)	0.56 ± 0.06	0.57 ± 0.04	0.53 ± 0.04	0.59 ± 0.07	0.39
f (c. min-1)	17.4 ± 1.4	19.5 ± 1.3	18.2 ± 0.7	18.3 ± 1.1	0.049
$\dot{V}O_2$ (l. min-1)	0.270 ± 0.015	0.281 ± 0.014	0.257 ± 0.012	0.266 ± 0.09	0.951
$\dot{V}CO_2$ (l. min-1)	0.221 ± 0.011	0.240 ± 0.013	0.230 ± 0.011	0.240 ± 0.011	0.586
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$ (lBTPS. l-1STPD	33.76 ± 1.51	38.25 ± 2.05	36.52 ± 1.99	35.95 ± 1.28	0.031

$\bar{x}$ ± SD p^1: Grado de significación concerniente a la acción del producto, p^T: Grado de significación concerniente a la evolución del parámetro en función del tiempo, productos confundidos.

* 1KPa = 7.5 mm Hg

TABLA Nº III

PARAMETROS MEDIDOS DURANTE EL ESTUDIO DE CUATRO SEMANAS

		t_o	t_1	t_2	t_3	t_4	pI	pT
Ht	P	66.7 ± 2.4	65.3 ± 2.1	65.2 ± 2.1	66.3 ± 2.6	67.0 ± 2.5	0.047	– –
%	A	65.2 ± 1.6	64.4 ± 2.3	62.8 ± 2.5	63.0 ± 2.5	62.0 ± 2.5		
pH	P	7.42 ± 0.02	7.41 ± 0.02	7.39 ± 0.01	7.40 ± 0.02	7.40 ± 0.01	0.368	0.979
(UNIDADES)	A	7.40 ± 0.01	7.41 ± 0.02	7.41 ± 0.01	7.41 ± 0.02	7.42 ± 0.02		
PaO_2	P	6.20 ± 0.33	6.57 ± 0.41	6.57 ± 0.29	6.44 ± 0.32	6.44 ± 0.40	0.827	0.022
(KPa)	A	6.27 ± 0.21	6.97 ± 0.31	6.76 ± 0.23	6.63 ± 0.29	6.49 ± 0.32		
$PaCO_2$	P	4.50 ± 0.10	4.49 ± 0.21	4.73 ± 0.19	4.83 ± 0.23	4.67 ± 0.36	0.404	0.568
(KPa)	A	4.56 ± 0.19	4.51 ± 0.25	4.49 ± 0.19	4.51 ± 0.24	4.56 ± 0.24		
$\dot{V}E$	P	9.48 ± 0.83	10.25 ± 1.24	9.00 ± 0.41	7.93 ± 0.59	8.38 ± 0.34	0.316	0.138
10.68	A	10.68 ± 1.22	10.27 ± 0.93	8.93 ± 1.19	10.72 ± 1.53	9.67 ± 0.76		

$\bar{x} \pm$ SD. P: Placebo; A: Almitrina; t_o=antes de la primera ingestión del producto
t_1, t_2, t_3, t_4 = determinaciones sucesivas todas las semanas.
pI= grado de significación concerniente a la acción del producto
pT= grado de significación concerniente a la evolución del parámetro en función del tiempo, productos confundidos.

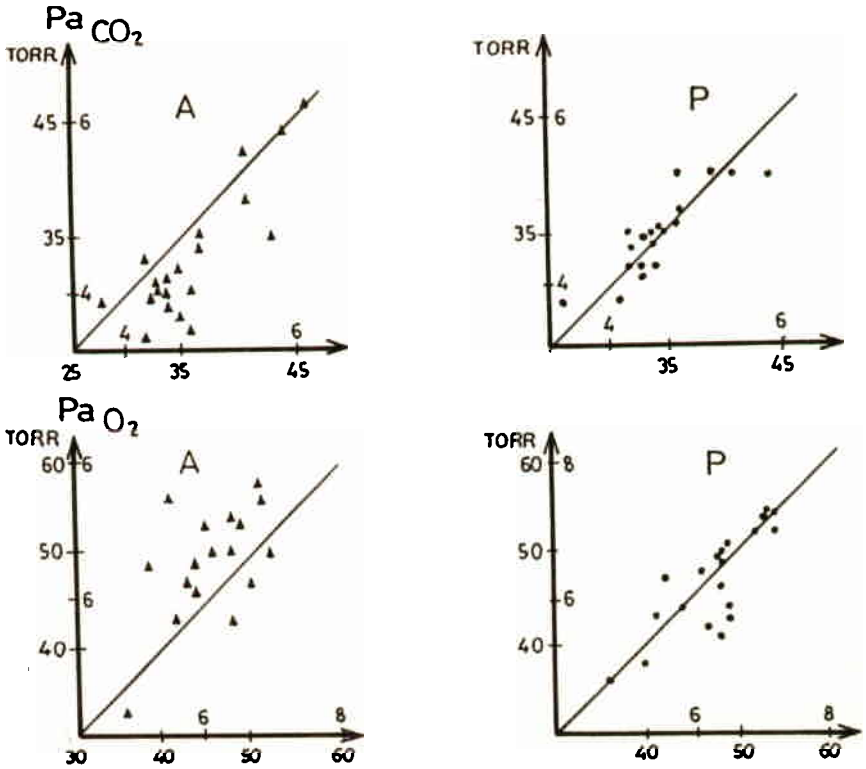

FIG. 1.- Efecto agudo de la ingestión de almitrina (Δ) (3mg. Kg-1) o de placebo (P) sobre la PaO2 y PaCO2. Los valores después de la ingestión del producto son considerados en función de ellos mismos antes de la ingestión del producto.

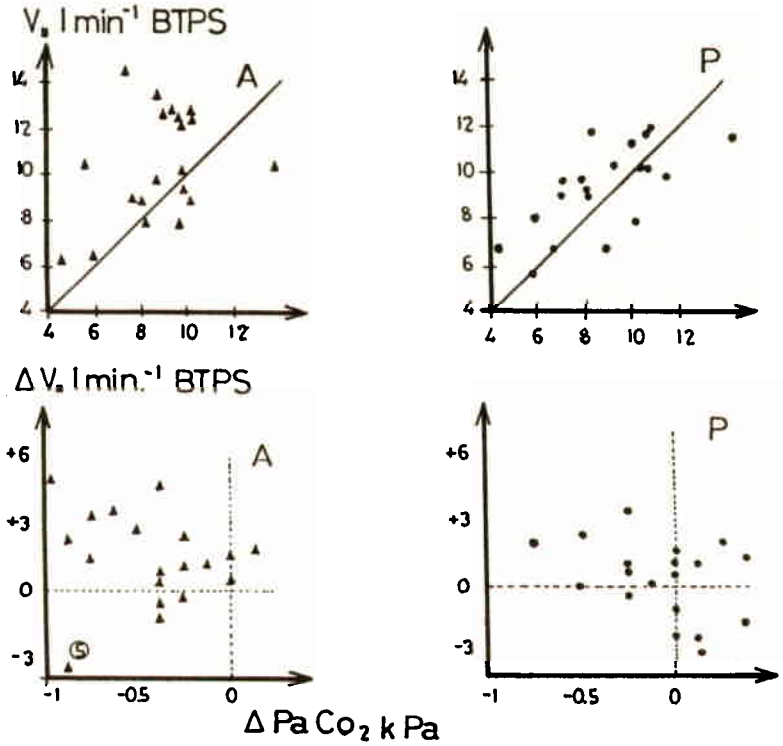

FIG. 2.- Cuadrantes superiores: efecto agudo de la ingestión de almitrina (A) (3mg Kg-1) o de placebo (P) sobre V̇E.
Cuadrantes inferiores: relación entre ΔV̇E y ΔPaCO2: Δ diferencia entre los valores después y antes de la ingestión del producto. La cifra 5 encerrada en círculo corresponde al paciente cuyo caso es discutido en el texto.

BIBLIOGRAFIA

1.– ARNAUD F., BERTRAND A., CHARPIN J., DECROIX G., GUERRIN E., KALB J.C., CHRETEIN J., MICHEL F. B., MORERE P., LISSAC PARIENTE R., PERRIN-FAYOLLE M., ROCHEMAURE J., VOISIN C. Long term almitrine bismesylate treatment in patients with chronic bronchitis and emphysema: a multicentre double blind placebo controlled study. Eur J. Respir. Dis. 1983, 64 (suppl 126), 323-330.

2.– BERLIN N.H., REYNAFARJE C., LAWRENCE J.H. Red cell life span in the polycythemia of high altitude. J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol. 1954, 7 272-727.

3.– CASTAING Y., MANIER G., VARENE P., GUENARD H. Almitrine orale et distribution des rapports VA-Q dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. Bull. Eur. Physiopathol Respir. 1981, 17: 917-932.

4.– GUENARD H., VARGAS E., VILLENA M., CARRAS P. M. Hypoxémie et hématocrite dans la polyglobulie d'altitude Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1984, 20, 319-324.

5.– GUILLERM R., RADZISZEWSKI E. Effects ventilatoires chez l'home sain d'un nouvel analeptique respiratoire, le S 2620. Bull Physiopathol. Respir. 1974 10: 775-791.

6.– KAYS C. Exploration automatisée de la mécanique ventilatoire parpléthysmographie corporelle totale. Thése Sciences, Université Poiters N° 921, 1983.

7.– KRYGER M., McCULLOUGH R.E., COLLINS D., SCOGGIN C.H., WEIL J.V., GROVER R.F. Treatment of excessive polycythemia of high altitude with respiratory stimulant drugs Am Rev. Respr. Dis., 1978, 117, 455-464.

8.– KRYGER M., WEIL J., GROYER R. Chronic moutain polycythemia: a disorder of the regulation of breating during sleep. Chest 1978, 73 (suppl) 303-304.

9.– LAUBIE M., DIOT F. Etude pharmacologique de l'action stimulante du Vectarion Róle des chémorécepteurs ca otidiens et aortiques. J.Pharmacol (París) 1972, 3. 363-374.

10.– LAUBIE M., SCHMITT H., Long lasting hyperventilation induced by almitrine: evidence for a specific effect on carotid and thoracic chemoreceptors. Eur. J. Pharmacol., 1980, 61, 125-136.

11.– LEFRANCOIS R., GAUTIER H., PASQUIS P. Ventilatory oxygen drive in acute and chronic hypoxia. Respir. Physiol, 1968, 4. 217-228.

12.– LOCKHART A., MAZMANIAN G. Effects du bismésilate d'almitrine sur la circulation pulmonaire et les rapports ventilation perfusión. Bull Eur. Physiopathol. Respir. 1982, 18 (suppl 4), 258-297.

13.– O'REGAN R.G., MAJJCHERCZYK S., PRZYBYSZEWSKI A. Effects of almitrine bismesylate on activities recorded from nerves supplying the carotid bifurcation in the cat Eur. J. Respir. Dis. 1983, 64 (suppl. 126), 197-202.

14.– PARAMELLE B., LEVY P., PIROTTE C. Long term follow up of pulmonary arterial pressure evolution in COPD patients treated by almitrine bismesylate. Eur J. Respir. Dis., 1983, 64 (Suppl. 126) 333-336.

15.– PEÑALOZA D., SIME F., Chronic cor-pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). Am J. Med. 1971, 50, 728-743.

16.– PREFAUT C. Effects sur les échanges gazeux de l'insuffisance respiratoire chronique, hypercapnique de l'almitrine par voie orale. Rev. Fr. Mal. Respir. 1980 8, 587-597.

17.– REYNAFARJE C. Physiological patterns hemotological aspect In: Life at ligh altitudes. Scientific publication N° 140. Pan American Health Organization. Washington, 1966, pp. 32-39.

18.– REYNAFARJE C., LOZANO R., VALDIVIESO J. The polycythemia of high altitude Iron metabolism and related aspects. Blood, 1959, 14, 433-455.

19.– SIMMONNEAU G., DENJEAN A., RAFFESTIN B., MEYNIARD O., LAURENT S., MEIGNAN M., HARF A. Improved pulmonary gas exchange caused by almitrine in chronic airway obstruction: stimulation of ventilation vs. changes in VA/Q ratios. Am Rev. Respir. Dis., 1981, 123, (suppl. 88).

20.– STRADLING J.R., NICHOLL C.G., COVER D., DAVIES E.E., HUGHES J.M.B., PRIDE N.B. The effects of oral almitrine on pattern of breathing and gas exchange in patients with chronic obstructive lung disease. Clin., Sci. 1984, 66: 435-442.

21.– WINER B.D. Statistical principles in experimental design, 2nd Ed. Mc. Graw Hill. New York, 1971 pp. 518-538.