



COMPARACION ENTRE PROCATEROL Y SALBUTAMOL MEDIANTE DOSIS-RESPUESTA ACUMULADA EN PACIENTES CON LIMITACION CRONICA AL FLUJO AEREO

M. Mayos, M. González, P. Casán, J. García-Barbal y J. Sanchís

Unitat de Funció Pulmonar. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

El efecto broncodilatador de un nuevo adrenérgico beta-2 inhalado, el procaterol, se comparó con el salbutamol, mediante una técnica de dosis respuesta acumulada.

Se estudiaron 14 pacientes con limitación crónica al flujo aéreo y respuesta broncodilatadora significativa. El estudio se realizó en dos días consecutivos según diseño ciego simple. Cada día se administró al paciente 10 inhalaciones de uno u otro fármaco, repartidas en dos inhalaciones cada 10 min. La dosis de salbutamol (S) utilizada fue de 0,1 mg/inh. con dosis máxima de 1 mg y la de procaterol (P) de 0,01 mg/inh. con dosis máxima de 0,1 mg. Tres pacientes fueron excluidos por excesiva variación de su espirometría basal durante el estudio y uno por problemas en la administración del aerosol.

El incremento del FEV₁ en los primeros 10 min, expresado en porcentaje ponderado sobre el valor basal, fue de 28 SD15 % con S y 24 SD17 % con P (NS). El incremento máximo fue de 44 SD18 % con S y de 41 SD19 % con P (NS). Este efecto máximo se alcanzó entre la cuarta y quinta dosis. El incremento alcanzado a los 10 min en relación al máximo fue de 59 SD20 % con S y de 46 SD27 % con P (NS). En el resto de parámetros espirométricos tampoco hubo diferencias significativas.

En resumen, el procaterol logró un efecto broncodilatador similar al salbutamol. En ambos casos, los resultados obtenidos con la administración acumulativa de fármaco apoyan la posibilidad de aumentar las dosis habitualmente recomendadas para uso clínico de beta-2 en aerosol.

Arch Bronconeumol 1989; 25:65-68

Introducción

Los fármacos adrenérgicos-beta constituyen un elemento esencial en el tratamiento de los enfermos asmáticos o con limitación crónica al flujo aéreo (LCFA)¹ ya que su efecto broncodilatador no ha sido superado por ningún otro medicamento hasta la actualidad. Los receptores adrenérgicos se hallan distri-

Comparison between procaterol and salbutamol by means of cumulative dose-response in patients with chronic limitation to airflow.

The effect of a new inhaled beta-2-adrenergic drug, procaterol, was compared with that of salbutamol by means of a cumulative dose-response technique.

Fourteen patients with chronic limitation to the airflow and significant bronchodilator response were evaluated. The study was carried out in two consecutive days with a single blind design. Each day, the patient received ten inhalations of either one or the other drug, distributed in two inhalations every 10 minutes. The salbutamol (S) dose was 0,1 mg/inhalation, with a maximal dose of 1 mg, and that of procaterol (P) was 0,01 mg/inhalation, with a maximal dose of 0,1 mg. Three patients were excluded because an excessive variation of their baseline spirometric values, and because of problems in the administration of the aerosol.

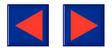
The increase of FEV₁ in the initial 10 minutes, expressed as a weighted percent value of the baseline value, was 28 % (SD 15) with S, and 41 % (SD 19) with P (NS). The maximal increase was 44 % (SD 18) with S and 41 % (SD 19) with P (NS). This maximal effect was achieved between the fourth and fifth doses. The maximal increase achieved after 10 minutes as related with the maximal value was 59 % (SD 20) with S and 46 % (SD 27) with P (NS). In the remaining spirometric parameters there were not significant differences either.

To summarize, procaterol achieved a bronchodilator effect similar to that of salbutamol. In both cases, the results with the cumulative administration of the drug favor the possibility to increase the usually recommended doses for the clinical use of beta-2-adrenergic agents in aerosol.

buidos a lo largo de todo el árbol traqueobronquial, aunque su proporción aumenta en las vías aéreas de pequeño calibre². Estudios recientes demuestran este mismo patrón de distribución en los pacientes con LCFA³.

Se conoce también que la estimulación de los receptores adrenérgicos beta-2 relaja el músculo liso, mientras que la de los beta-1 produce efectos cardiacos indeseables, por lo que se ha insistido en la producción de fármacos con propiedades específicas ago-

Recibido el 26-10-88 y aceptado el 14-11-88



nistas beta-2. A pesar de su selectividad bronquial, estos nuevos preparados pueden producir efectos indeseables cardíacos que dependen de la dosis de fármaco utilizada⁴. Por este motivo, una de las líneas de la investigación neumológica actual se centra en la necesidad de encontrar un adrenérgico beta-2 con gran especificidad y potencia broncodilatadora, que produzca los mínimos efectos indeseables⁵. La vía inhalatoria es la vía preferente de administración de estos preparados, ya que permite utilizar pequeñas dosis de fármaco, con una baja incidencia de efectos indeseables y un inicio de acción más rápido⁶.

El objetivo de nuestro estudio fue comparar el efecto broncodilatador de un nuevo adrenérgico beta-2 en aerosol, el procaterol, con uno de uso habitual como es el salbutamol. El procaterol es una nueva amina simpaticomimética sintetizada por Yoshizaki et al⁷, con una estructura química altamente selectiva sobre los receptores adrenérgicos beta-2⁸. Para la comparación se utilizó una técnica de dosis-respuesta acumulada⁹ que permitió establecer las dosis equipotentes de ambos fármacos, así como comparar el efecto broncodilatador y la tolerancia de las dosis acumulativas.

Material y métodos

Se estudiaron 14 pacientes diagnosticados de LCFA en todos los casos, con FEV₁ < 70 % del valor de referencia y % FEV₁ < 65 %. Todos ellos con respuesta broncodilatadora positiva, considerando como tal un incremento del FEV₁ > 15 % tras la inhalación de 0,2 mg de salbutamol el día de la espirometría de selección¹⁰. Los pacientes se hallaban en fase estable de su enfermedad y no padecían ningún otro proceso que pudiese modificar la respuesta al broncodilatador.

El estudio se realizó, previo consentimiento informado del paciente, en dos días consecutivos, siempre a la misma hora y según diseño ciego simple. La medicación broncodilatadora se suspendió 12 horas antes del inicio de la prueba. Cada uno de los dos días se administró salbutamol o procaterol de forma aleatoria y los dos fármacos fueron administrados con un cartucho presurizado de tipo comercial con el mismo propelente. Se utilizó una técnica de dosis-respuesta acumulada, administrando dos inhalaciones de fármaco cada 10 minutos, cinco veces, hasta un total de 10 inhalaciones. La dosis utilizada de salbutamol fue de 0,1 mg/inhal., alcanzando una dosis acumulada de 1 mg y la dosis de procaterol fue de 0,01 mg/inhal. hasta un total de 0,1 mg.

Antes y a los 10 min de cada administración del fármaco se practicó una espirometría según la normativa SEPAR¹⁰ y se anotaron las siguientes variables: FVC, FEV₁, MEF_{50%} y MEF_{25%}. Asimismo se determinó la tensión arterial y frecuencia cardíaca y se anotaron los efectos indeseables tales como temblor, nerviosismo u otros, observados durante el estudio o en las horas siguientes al mismo.

Para la comparación estadística de las variables espirométricas en los dos días del estudio se utilizó un test de t para datos apareados. Previamente se analizó la gaussianidad de la distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Al comprobar que las distribuciones eran gaussianas, se realizó también un análisis de varianza de dos vías para la comparación de las medias obtenidas con ambos fármacos a lo largo del estudio.

Resultados

De los 14 pacientes estudiados, cuatro fueron excluidos, uno por problemas en la administración del aerosol y tres por presentar una variación del FEV₁ basal > 15 % entre los dos días del estudio.

Los datos que se exponen se refieren a los diez pacientes restantes, siete hombre y tres mujeres, tres de ellos exfumadores y los demás no fumadores, con edad media de 56 SD11 años y rango de 38 a 68 años. Los valores espirométricos medios basales fueron: FVC: 2,5 SD 0,8 l (72 SD14 % v. ref.), FEV₁: 1,2 SD 0,5 l (45 SD15 % v. ref.), % FEV₁: 47 SD11 %, MEF_{50%}: 0,7 SD 0,4 l (20 SD8 % v. ref.) y MEF_{25%}: 0,27 SD 0,14 l (37 SD 18 % v. ref.).

No hubo diferencia significativa entre los valores espirométricos basales de los dos días del estudio.

Ambos fármacos lograron, en todos los pacientes, una respuesta broncodilatadora significativa a los 10 min de la primera dosis. En la tabla I se resumen los resultados que corresponden al incremento de las variables espirométricas en los dos días del estudio, expresado en porcentaje ponderado sobre el valor basal. Se detallan los incrementos en la FVC, FEV₁, MEF_{50%} y MEF_{25%} conseguidos en los primeros 10 min, así como el incremento máximo alcanzado, el tiempo que se tardó en conseguirlo y la relación entre el incremento a los 10 min y el máximo. No hubo diferencias significativas entre los valores obtenidos con procaterol y salbutamol. En las figuras 1 y 2 se representa, para ambos fármacos, la curva promedio dosis-respuesta acumulada del FEV₁ y MEF_{50%}.

El análisis de varianza entre las medias obtenidas a lo largo del estudio en los dos días, no mostró tampoco diferencias significativas en ninguna de las variables espirométricas.

No se detectaron efectos indeseables con el salbutamol. Con el procaterol, a dosis superiores a 0,8 mg, cuatro personas refirieron temblor digital y tres de ellas, nerviosismo. La media de la frecuencia cardíaca el día en que se administró salbutamol fue de 75 SD9 latidos/min al inicio y de 80 SD8 latidos/min al fina-

TABLA I
Incremento de los valores espirométricos en los dos días del estudio, expresado en porcentaje ponderado sobre el valor basal

	FVC		FEV ₁		MEF _{50%}		MEF _{25%}	
	S	P	S	P	S	P	S	P
Δ 10 min	25(14)	26(24)	28(15)	24(17)	26(27)	27(21)	18(32)	16(20)
Δ máximo	37(17)	34(14)	44(18)	41(19)	58(27)	53(24)	45(26)	42(19)
Δ 10 min/Δ máx	65(16)	56(15)	59(20)	46(27)	44(25)	38(23)	34(31)	39(25)
Tiempo Δ máx (min)	41(11)	41(12)	45(8)	44(10)	39(10)	38(8)	29(15)	30(13)

Las cifras entre paréntesis corresponden a la desviación estándar
S: salbutamol P: procaterol

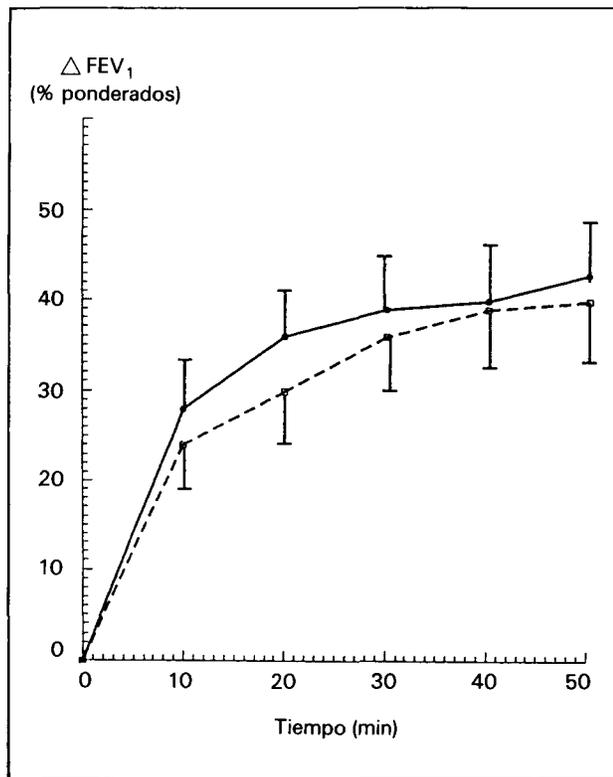


Fig. 1. Curva dosis-respuesta acumulada. Incremento medio en FEV₁; media y error típico (SE). (S = salbutamol, P = procaterol).

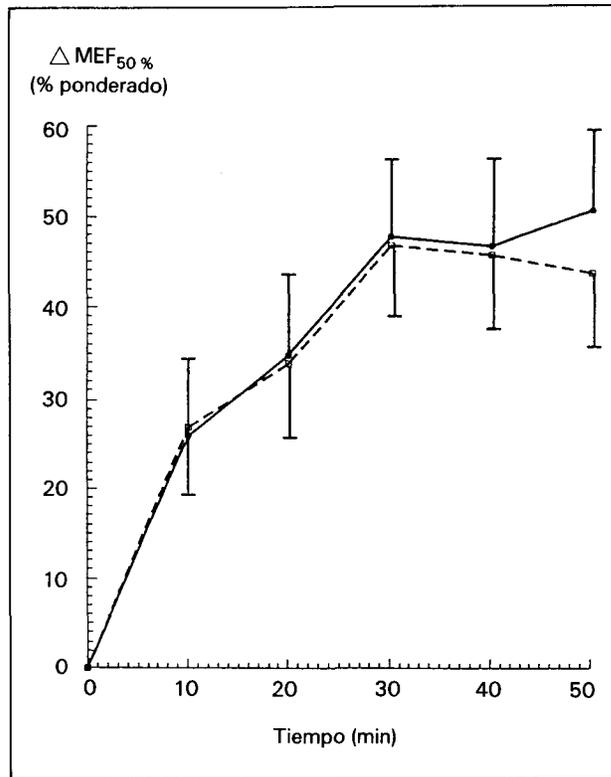


Fig. 2. Curva dosis-respuesta acumulada. Incremento medio del MEF_{50%}; media y error típico (SE). (S = salbutamol, P = procaterol).

lizar el estudio (NS). El día del procaterol, la media fue de 72 SD10 latidos/min al inicio y de 83 SD11 latidos/min al finalizar (NS).

Discusión

En el presente trabajo se estudia la eficacia de un nuevo estimulante beta-2, el procaterol, administrado en forma de aerosol, comparándolo con un aerosol de salbutamol, de efectos bien conocidos y uso extenso.

Para el diseño del estudio se utilizó una técnica dosis-respuesta acumulada, verificada previamente por Britton y Tattersfield⁹. Las principales ventajas de esta técnica, en comparación con la habitual dosis-respuesta no acumulada, son su fácil realización y la reducción del número de días de duración del estudio, lo que representa una mayor comodidad para el paciente.

Se administró una dosis de procaterol supuestamente equipotente a la de salbutamol, aunque diez veces inferior en peso¹¹. La figura 1 representa la curva dosis-respuesta del FEV₁ con ambos fármacos. El procaterol consiguió el mismo efecto broncodilatador que el salbutamol, pero con la dosis inmediata superior. Es decir que, según los cambios observados en el FEV₁, la equipotencia de ambos fármacos parece conseguirse con una dosis de procaterol 5 veces inferior. Para evitar la variabilidad derivada de defectos

en la inhalación del aerosol, los fármacos fueron administrados por un técnico experimentado, a través de un cartucho presurizado comercial. Los pacientes con problemas en la colaboración fueron excluidos del estudio.

No se encontraron diferencias significativas entre el efecto broncodilatador producido por uno u otro fármaco. Tanto el porcentaje de incremento sobre el valor basal, como el tiempo que tardaron en alcanzar el efecto máximo fueron similares en ambos casos. El efecto máximo se observó entre los 40 y los 50 min para la FVC y para el FEV₁, es decir, entre la cuarta y la quinta dosis, y entre la tercera y la cuarta para el MEF_{50%} y el MEF_{25%} (tabla I). Hay que tener en cuenta que el estudio finalizó a los 50 min, por lo que no se pudieron detectar posibles diferencias respecto a la duración del efecto broncodilatador, que algunos autores describen superior con el procaterol¹².

No se produjeron efectos indeseables con el salbutamol, a pesar de que se alcanzó una dosis muy superior a la habitual recomendada¹³. Con el procaterol y con dosis superiores a los 0,8 mg se produjeron efectos secundarios mínimos en cuatro personas, que presentaron temblor de manos y en tres, cierto estado de excitación o nerviosismo. En ningún caso se detectaron efectos indeseables cardiovasculares. El número de pacientes estudiados es limitado, lo que impide establecer conclusiones definitivas. Sin embargo, la tolerancia a las dosis empleadas, 1 mg con el salbutamol



y 0,1 mg con el procaterol, apoya la opinión de otros autores como Prior y Cochrane¹⁴ que sugieren la posibilidad de aumentar la dosis habitual en determinados pacientes, especialmente en aquellos con síntomas de difícil manejo. El éxito de las elevadas dosis empleadas con nebulizador en el control de la crisis aguda de asma¹⁵, también ha hecho plantear su utilización en el tratamiento de mantenimiento del asma o la LCFA.

Morrison y Pearson¹⁶, en un estudio con salbutamol de dosis-respuesta acumulada, realizado en 31 pacientes asmáticos, consiguieron el efecto broncodilatador máximo al alcanzar 1-1,2 mg. Shenfield et al¹⁷ demostraron una relación entre la dosis de salbutamol empleada y el efecto broncodilatador producido en un grupo de pacientes con asma bronquial. Corris et al¹⁸ demostraron esta misma relación dosis-respuesta en un grupo de pacientes con LCFA catalogados como irreversibles, con una prueba broncodilatadora negativa. Estos autores observaron, no sólo el aumento del efecto broncodilatador, sino además su duración. Resultados similares han sido descritos por otros autores^{19, 20}.

En nuestro trabajo se ha observado también este efecto de graduación dosis-respuesta. Tal como se representa en la figura 1, aunque el mayor incremento del FEV₁ sobre el valor basal se logró en los primeros 10 min, la curva no alcanzó una meseta sino que siguió ascendiendo a medida que aumentaba la dosis acumulada de fármaco. Este resultado contrasta con trabajos anteriores, como el de Choo-Kang et al²¹, en el que 24 pacientes de similares características y tras la inhalación de la misma dosis de fármaco, alcanzaron alrededor del 80-90 % del efecto máximo en los primeros 10 min. En otro estudio realizado en nuestro laboratorio, con 13 pacientes con LCFA²², la administración de 0,4 mg de una dosis única de fenoterol en aerosol, consiguió en los primeros 10 min el 82 % del efecto máximo en el FEV₁. Así pues, es probable que estas diferencias se deban a la utilización de una técnica dosis-respuesta con administración secuencial de fármaco. Los pacientes con obstrucción al flujo aéreo, presentan un predominio del depósito del aerosol en las vías aéreas centrales²³. Cuando se administran dosis acumulativas, la broncodilatación obtenida por las dosis iniciales puede producir un aumento de la penetración del aerosol en las administraciones sucesivas^{24, 25}. Este efecto podría explicar el que sólo se consiguiesen en los primeros 10 min alrededor del 30-40 % del incremento máximo en los flujos MEF_{50%} y MEF_{25%}, a los que se les ha atribuido mayor sensibilidad en la detección de la obstrucción de vías aéreas periféricas.

En conclusión, el procaterol a dosis 1/5 inferiores produce un efecto broncodilatador similar al del salbutamol, con ligeros efectos secundarios en las dosis altas. Aunque debe tenerse en cuenta el corto número de pacientes estudiados, los resultados obtenidos con la administración acumulativa apoyan la posibilidad de aumentar las dosis de beta-2 en aerosol, ya que el margen terapéutico de estos fármacos parece superior al referido habitualmente.

BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-243.
2. Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA. Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle. Marqued differences between large and small airways. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:758-762.
3. Raaijmakers JAM, van Rozen AJ, Kreukniet J. beta-adrenoceptors and chronic obstructive lung disease. 23rd Annual Meeting SEPCR Athens, June 20-24 1988.
4. Svedmyr K. Beta-2 adrenoceptor stimulants and theophylline in asthma therapy. *Eur J Respir Dis* 1981; 62:234-255.
5. Chung KF, Barnes PJ. Respiratory and allergic disease. *I B Med J* 1988; 296: 29-32.
6. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols I-Physical and practical considerations. *Thorax* 1983; 39:881-886.
7. Yoshizaki S, Tanimura K, Tamada S, Yabuuchi Y, Nakagawa K. Sympathomimetic amines having a carbostyryl nucleus. *J Med Chem* 1976; 19:1138-1142.
8. Yabuuchi Y, Yamashita S, Tet S. Pharmacological studies of OPC-2009, a newly synthesized selective beta-adrenoceptor stimulant in the bronchomotor and cardiovascular systems of the anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 202:326-336.
9. Britton J, Tattersfield A. Comparison of cumulative and non-cumulative techniques to measure dose-response curves for beta-agonists in patients with asthma. *Thorax* 1984; 39:597-599.
10. Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio. Grupo de trabajo para la práctica de la espirometría en clínica. Normativa para la espirometría forzada. Recomendaciones SEPAR n 1. Ed. Doyma 1984.
11. Dal Negro RW, Zoccatelli O, Pomari C, Turco P, Monici Pretti P. Protection against non-specific bronchial hyperreactivity and bronchodilating action of procaterol in atopics. *Int J Clin Pharm Ther Tox* 1986; 24:323-325.
12. Crespo JA, Garnacho E, Ansola P, Antoñana JM, Sobradillo V. Estudio comparativo del procaterol con salbutamol en inhalación a dosis única. *Arch Bronconeumol* 1988; 24 (supl 1):50-51.
13. Alliot RJ, Lang BD, Rawson DRW, Lechie WJH. Effects of salbutamol and isoprenaline phenilephrine in reversible airways obstruction. *Br Med J* 1972; 539-42.
14. Prior JG, Cochrane GM. Assessment of optimum dose of inhaled terbutaline in patients with chronic asthma: the use of simple cumulative dose-response curves. *Br J Dis Chest* 1982; 76:266-268.
15. Connellan SJB, Wilson RSE. Nebulized salbutamol in adult asthma. *Lancet* 1978; 1:662.
16. Morrison JFJ, Pearson SB. Dose-response study of metered dose inhaler (MDI) salbutamol in chronic stable asthma. *Thorax* 1988; 43:249.
17. Shenfield GM, Paterson JW. Clinical assessment of bronchodilator drugs delivered by aerosol. *Thorax* 1973; 28:124-128.
18. Corris PA, Neville E, Nariman S, Gibson GJ. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic airflow obstruction. *Thorax* 1983; 38:292-296.
19. Jenkins SC, Moxham J. High dose salbutamol in chronic bronchitis. Comparison of 400 mcg, 1 mg, 1,6 mg, 2 mg and placebo delivered by Rotahaler. *Br J Dis Chest* 1987; 81:242-247.
20. Ruffin RE, Obminski G, Newhouse MF. Aerosol salbutamol administration by IPPB: lowest effective dose. *Thorax* 1978; 33:684-693.
21. Choo-Kang YFJ, Simpson WT, Grant IWB. Controlled comparison of the bronchodilator effects of three beta-adrenergic stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma. *Br Med J* 1969:286-289.
22. Codina E, Miralda R, Casán P, Sanchís J. Rapidez de la broncodilatación por aerosol beta-2 adrenérgico. *Arch Bronconeumol* 1987; 23 (suppl):37.
23. Agnew JE, Pavia D, Clarke SW. Airways penetration of inhaled radioaerosol: an index to small airways function? *Eur J Respir Dis* 1981; 62:239-255.
24. Williams MH, Kane C. Dose response of patients with asthma to inhaled isoproterenol. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:321-324.
25. Ullah MI, Newman GB, Saunders KB. Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981; 36:523-529.