



RAPIDEZ DE BRONCODILATACION DEL FENOTEROL EN AEROSOL

P. Casan Clarà, R. Miralda Galán y J. Sanchis Aldás

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

Con la finalidad de determinar la rapidez y la magnitud de la acción broncodilatadora del fenoterol en aerosol, se estudió en 13 pacientes con limitación crónica al flujo aéreo el efecto de administrar 0,4 mg del fármaco o placebo en forma aleatoria. El estudio se realizó en dos días consecutivos (fármaco y placebo) y se prolongó durante 6 h, midiendo la espirometría forzada en condiciones basales y a los 15, 45 y 90 seg; 3, 5, 10, 15 y 30 min, y 1, 2, 4 y 6 h, de la administración del fármaco. En una segunda fase del estudio se cuantificó la respuesta a un aerosol de salbutamol en forma similar. El incremento observado en los índices espirométricos se expresó como % del efecto máximo que, de promedio, se alcanzó a los 56 ± 46 min. El incremento en el FEV₁ a los 15 seg fue el 39 ± 24 % del efecto máximo y a los 10 min del 82 ± 17 %. A las 4 h mantenía el 60 % y a las 6 h, el 45 %. Los datos correspondientes al salbutamol fueron similares.

La gran rapidez de acción del fenoterol en aerosol y la magnitud de la respuesta a los 15 seg y a los 10 min explican la inmediatez del alivio referido por muchos pacientes tras la inhalación de un agonista adrenérgico beta-2, y refrendan la suficiencia de los 10 min como intervalo para analizar la prueba broncodilatadora.

Arch Bronconeumol 1989, 25:259-261

Rapid bronchodilatation with phenoterol aerosol

To establish the rapidity and magnitude of the bronchodilator action of phenoterol aerosol, the effect of 0,4 mg of the drug or placebo were randomly evaluated in 13 patients with chronic airflow limitation. The trial was carried out in two consecutive days (drug and placebo) and was maintained for 6 hours, measuring forced spirometry in baseline state and then 15, 45 and 90 seconds, 3, 5, 10, 15 and 30 minutes, and 1, 2, 4, and 6 hours after the administration of the drug. In a second phase of the study the response to a salbutamol aerosol was similarly quantified. The increment found in spirometric indexes was expressed as percentage of the maximum effect, which, as average, was achieved after 56 ± 46 min. The increment in FEV₁ after 15 seconds was 39 ± 24 % of the maximum effect, and, after 10 minutes, 82 ± 17 %. 60 % and 45 % of the maximum effect were maintained after 4 and 6 hours, respectively. The data corresponding to salbutamol were similar.

The very rapid action of phenoterol aerosol and the magnitude of the response after 15 seconds and 10 minutes explain the immediate improvement of many patients after the inhalation of a beta-2 adrenergic agonist, and corroborate the validity of a 10 minutes interval to analyze the bronchodilator test.

Introducción

Los estudios que se refieren a la actuación de los broncodilatadores en aerosol se han preocupado especialmente de la intensidad y duración de su efecto y han prestado escasa atención a la rapidez con que se inicia el proceso broncodilatador. Algunos autores¹ describen una percepción de la mejoría en la obstrucción bronquial, ya a los 60 seg. de la administración de un agonista beta-2 adrenérgico en aerosol. Este hecho puede ser de gran importancia en una agudización asmática y mantiene su interés en la limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) con componente reversible, ya que el paciente espera una mejoría rápida de

sus síntomas. De no obtenerse, puede deducirse una falta de acción por defectos en la inhalación, taquifilaxis o por agravamiento clínico.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la rapidez y magnitud de la acción broncodilatadora de un fármaco agonista beta-2 adrenérgico, el fenoterol, administrado en forma de aerosol a un grupo de pacientes con LCFA.

Material y métodos

Se estudiaron 13 pacientes, 5 de ellos del sexo femenino, con una FVC del 62 ± 22 % y un FEV₁ del 33 ± 19 % de su valor de referencia (5 asmáticos y 8 hipersecretores, 6 de ellos exfumadores). La edad promedio del grupo era de 56 ± 12 años, la talla de $1,58 \pm 0,10$ m y el peso de 65 ± 9 kg. En todos los enfermos se

Recibido el 1-3-1988 y aceptado el 5-6-1989.

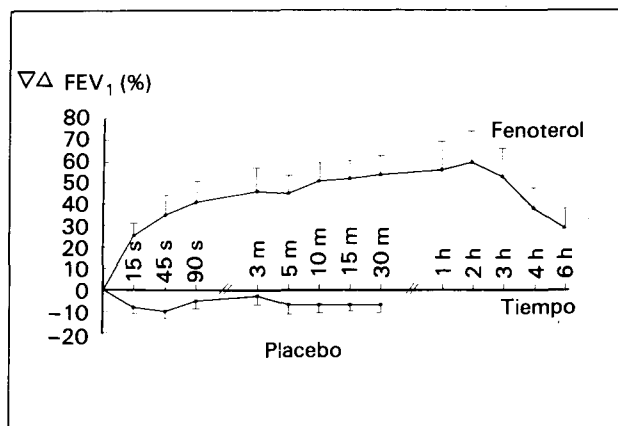


Fig. 1. Incremento/decremento promedio ($\bar{x} \pm SE$) en el FEV₁ tras la administración de fenoterol y placebo. Para el placebo se recogen únicamente los primeros 30 minutos de la observación. (tiempo: s: segundos, m: minutos, h: horas.)

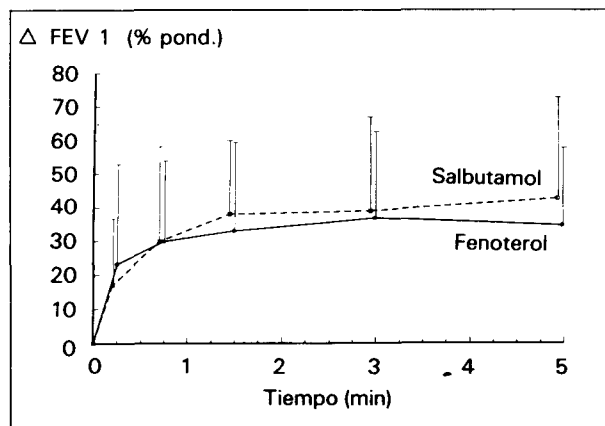


Fig. 2. Incrementos promedio ($\bar{x} \pm SD$) observados en el FEV₁ tras la administración de fenoterol o salbutamol. Se recogen los datos de los primeros 5 minutos y se expresan como % ponderado de cambio.

había demostrado previamente una mejoría significativa ($\geq 15\%$ en el FEV₁) de su espirometría con el broncodilatador.

Tras la realización de una espirometría basal, se administraron en dos días y en orden aleatorio, 0,4 mg de fenoterol o placebo, cada uno en dos inhalaciones inmediatamente consecutivas y se realizaron nuevas espirometrías a los 15, 45 y 90 seg; 3, 5, 10, 15 y 30 min, y 1, 2, 4 y 6 h de la administración del fármaco. La clara diferencia entre la acción farmacológica y la del placebo dejó sin efecto el diseño doble ciego desde los primeros estudios. Ello permitió que a los 30 min de administrar el placebo, el estudio pudiera complementarse con la inhalación de otro agonista beta-2, el salbutamol, utilizado a una dosis equipotente. Esta parte del estudio fue secundaria y se realizó cuando la diferencia entre el FEV₁ inicial y post-inhalación no era superior al 10 %, lo que correspondió en todos los pacientes al día de la inhalación de placebo.

El equipo utilizado para la espirometría fue un HP9825-A, con un neumotacómetro Fleisch n. 3. Para el procedimiento se siguieron las normas propuestas por la SEPAR en 1985 y se midieron los siguientes índices: FVC, FEV₁, FEV₁ % y MMEF. El fenoterol se administró desde un cartucho de tipo comercial y la inhalación fue dirigida por un técnico, que disparaba el cartucho una vez el paciente había iniciado la inspiración máxima desde la posición de volumen residual.

Las modificaciones observadas en los índices espirométricos se expresaron como % de incremento sobre el valor basal y como % del efecto máximo alcanzado. El cambio post-placebo se expresó únicamente como % del valor basal.

Para la comparación entre fármacos se utilizó el % ponderado de su efecto: 2 (post-pre)/(post+pre) y como técnica estadística, el análisis de varianza.

Resultados

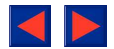
La tabla I recoge los incrementos promedio observados en las variables espirométricas estudiadas tras la inhalación de fenoterol, expresados como % sobre el valor basal y como % del incremento máximo, que se alcanzó a los 56 ± 46 min de la administración del fármaco. La figura 1 muestra el comportamiento del FEV₁ a lo largo del estudio para el placebo y el fenoterol. Las modificaciones se expresan como % de cambio sobre el valor inicial. El efecto placebo se registró únicamente durante los primeros 30 min y el FEV₁ fue siempre inferior a su valor basal, con un descenso promedio del $7 \pm 2\%$. La figura 2 muestra el efecto broncodilatador conseguido en los primeros 5 min por ambos fármacos adrenérgicos beta-2 (fenoterol y salbutamol). Los datos se expresan como % ponderado de cambio y no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

Al observar los incrementos obtenidos en las variables espirométricas tras la inhalación del fenoterol,

TABLA I
Incremento de las variables espirométricas tras la inhalación de fenoterol ($\bar{x} \pm SD$)

Tiempo	(% sobre el valor basal)			(% del incremento máximo)		
	FVC	FEV ₁	MMEF	FVC	FEV ₁	MMEF
15 seg	27 ± 24	25 ± 24	45 ± 38	41 ± 18	39 ± 24	42 ± 24
45 seg	32 ± 29	35 ± 33	62 ± 40	47 ± 20	51 ± 27	63 ± 23
90 seg	34 ± 32	41 ± 38	65 ± 42	54 ± 27	57 ± 27	67 ± 23
3 min	44 ± 35	46 ± 40	71 ± 45	73 ± 16	68 ± 22	71 ± 19
5 min	46 ± 34	45 ± 31	67 ± 44	78 ± 13	72 ± 20	70 ± 18
10 min	48 ± 31	51 ± 34	68 ± 43	84 ± 15	82 ± 17	68 ± 16
15 min	49 ± 34	52 ± 35	71 ± 43	82 ± 10	88 ± 14	58 ± 34
30 min	49 ± 35	54 ± 36	74 ± 47	82 ± 14	84 ± 14	73 ± 22
1 h	49 ± 40	56 ± 51	84 ± 75	82 ± 13	78 ± 19	77 ± 19
2 h	51 ± 44	60 ± 51	86 ± 77	77 ± 22	81 ± 20	71 ± 22
3 h	53 ± 45	53 ± 52	71 ± 70	81 ± 25	81 ± 32	57 ± 32
4 h	40 ± 38	38 ± 39	51 ± 49	60 ± 21	61 ± 30	50 ± 27
6 h	23 ± 19	29 ± 31	27 ± 24	37 ± 26	49 ± 33	35 ± 27



destaca en primer lugar la gran rapidez de acción del broncodilatador en aerosol. En los primeros 15 seg, el FEV₁ aumentó un promedio del 25 % y el MMEF un 45 % respecto a su valor basal, cifras que superan ampliamente la significación estadística aceptada de forma general como respuesta positiva. Al expresar los incrementos como % del efecto máximo, vemos como en estos primeros segundos se consiguió un aumento aproximado del 40 % en todos los parámetros espirométricos, lo que confirma la enorme rapidez de su actuación. Los datos son superponibles a los obtenidos por Eriksson et al², quienes compararon la rapidez de acción de varios broncodilatadores en aerosol, si bien no midieron la acción hasta después del primer minuto tras la administración. Las diferencias respecto del valor basal, observadas por dichos autores, fueron estadísticamente significativas sólo a partir de los 90 seg del inicio. Sobol y Reed¹ compararon la rapidez de acción del metaproterenol con el isoproterenol y observaron una mejoría sintomática expresada por los pacientes a partir de 1 min de la inhalación.

Si analizamos el comportamiento del broncodilatador a los 10 min, podemos comprobar que en este tiempo se alcanzó ya un 50 % de incremento en el FEV₁ respecto del basal y aproximadamente un 80 % del efecto máximo. Este aspecto es interesante ya que 10 min es un período de tiempo utilizado en muchos centros para medir la respuesta espirométrica a un broncodilatador. Parece, pues, un intervalo suficiente para constatar un cambio significativo.

La acción broncodilatadora alcanzó su máximo hacia las 2 h de iniciar el estudio y a partir de este punto mantuvo su actividad, para iniciar el descenso a partir de las 4 h. A las 6 h del inicio, el FEV₁ mantenía cerca del 50 % del efecto máximo conseguido. Ello coincide ampliamente con el comportamiento habitual descrito para los agonistas adrenérgicos beta-2 al ser administrados en forma de aerosol^{3,4}.

Los elevados valores observados en las desviaciones típicas se deben a dos aspectos. Por una parte, en algunos pacientes se constató una gran respuesta frente al broncodilatador, con valores que superaban el 100 % del basal. Por contra, en dos casos, la respuesta, aunque significativa, fue escasa, debido probablemente a que el grado de broncoespasmo era menor. El valor promedio del efecto placebo fue siempre negativo, fruto probablemente de la irritación del propelente sobre las vías aéreas o de la broncoconstricción refleja que sigue con frecuencia a la práctica de la espirometría en el paciente hiperreactivo⁵. Este aspecto permitió que a los 30 min pudiera ampliarse el estudio administrando un nuevo broncodilatador para comparar su acción en los minutos siguientes. Durante el tiempo en que se controló la comparación,

las diferencias entre la acción del fenoterol y del salbutamol fueron mínimas y estadísticamente no significativas. La figura 2 refleja únicamente los primeros 5 minutos del registro ya que el número de pacientes con datos posteriores de salbutamol fue menor y desaconseja la comparación estadística.

Aunque con una estructura molecular algo distinta, fenoterol y salbutamol mostraron una rapidez de acción muy similar, probablemente por su parecida solubilidad y selectividad de unión con los receptores. El mecanismo de relajación muscular producido por los agonistas adrenérgicos beta-2 se transmite por la enzima adenil-ciclase de la membrana celular, que actúa de receptor. Estos receptores se distribuyen a lo largo de los bronquios de mediano y pequeño diámetro. La formación de ATP junto a la acción moduladora del calcio, bloquean la contracción de la actina con la miosina del músculo liso bronquial y producen la broncodilatación⁶. El % de incremento observado en los primeros 15 segundos de la administración permite suponer que la interacción del agonista con el receptor en la mucosa bronquial es inmediata. La gran rapidez de acción que se observa con estos fármacos en aerosol, explica la inmediatez del alivio referido por muchos pacientes con limitación del flujo aéreo de tipo reversible, tras la inhalación del fármaco. Esta acción es cronológicamente muy parecida a la obtenida por vía endovenosa^{7,8} lo que hace de la vía inhalatoria un camino excelente y rápido para la administración del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Sobol BJ, Reed A. The rapidity of onset of bronchodilation. A comparison of alupent and isoproterenol. *Ann Allergy* 1974; 32:137-140.
2. Eriksson NE, Lindgren SB. The rapidity of bronchodilation. A comparison of isoprenaline, terbutaline and rimiterol. *Scand J Resp Dis* 1978; 59:30-36.
3. 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; 2:287-289.
4. Freedman BJ. Trial of a terbutaline aerosol in the treatment of asthma and comparison of its effects with those of salbutamol aerosol. *Br J Dis Chest* 1971; 66:222-229.
5. Orehek J, Nicoli MM, Delpierre S, Beaupre A. Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:269-272.
6. Popa V. Beta-adrenergic drugs. En: *Clinics in Chest Medicine*. Philadelphia WB Saunders 1986; 313-329.
7. Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of intravenous and aerosol salbutamol. *Br Med J* 1976; 2:919.
8. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJH. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981; 36:629-631.