

EFICACIA BRONCODILATADORA DEL CLORHIDRATO DE PROCATEROL: ANALISIS COMPARATIVO CON SALBUTAMOL

A. GN. Agustí, F. Burgos, R. Rodríguez Roisín y A. Agustí Vidal

Servei de Pneumologia. Hospital Clinic. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

Con objeto de analizar la eficacia broncodilatadora, duración de acción y posibles efectos secundarios de un nuevo agente β_2 adrenérgico en aerosol (procaterol), se diseñó un estudio abierto y cruzado de comparación entre procaterol y salbutamol. Se han incluido 20 pacientes ($\bar{x} \pm DE$) (39 ± 2 años) con asma bronquial leve ($FEV_1 \geq 70\%$) en fase de estabilidad clínica. Durante una semana, los pacientes recibieron de forma aleatoria procaterol [2 inhalaciones (20 μg) cada 8 horas] y salbutamol [2 inhalaciones (200 μg) cada 6 horas]. Antes y después de dicho período de estudio, se determinó la espirometría forzada y capacidad residual funcional (TGV) y resistencia de vías aéreas por pletismografía, expresada como conductancia específica (SGaw). Estos parámetros fueron analizados de nuevo tras 15 min, 60 min, 4 horas y 6 horas de la inhalación de cada uno de ambos broncodilatadores. Entre ambos períodos de estudio se intercaló un período de reposo o «lavado» (*washout*) durante el cual el paciente no recibió medicación alguna. Nuestros resultados muestran que la eficacia broncodilatadora del procaterol, tanto tras su administración puntual como tras un período de tiempo más prolongado (1 semana), es equiparable a la obtenida tras el salbutamol. Destaca, además la ausencia de efectos secundarios.

Arch Bronconeumol 1989, 25:61-64

Introducción

Debido a su rapidez de acción y escasez de efectos secundarios, los fármacos broncodilatadores en aerosol y en especial los agentes simpaticomiméticos β_2 selectivos constituyen actualmente la base terapéutica del paciente afecto de asma bronquial¹⁻³. El clorhidrato de procaterol hemihidrato (procaterol) es un fármaco simpaticomimético β_2 selectivo que, debido a que presenta un único núcleo carbostirilo^{4,5}, parece reunir mayores ventajas respecto a otros preparados de la misma familia. En su forma oral, este producto ya ha sido investigado en Japón con resultados alentadores^{4,5}. Sin embargo, se desconoce con detalle su eficacia broncodilatadora y posibles efectos secunda-

Bronchodilating effectiveness of procaterol hydrochloride: a comparative analysis with salbutamol

To evaluate the bronchodilating effectiveness, duration of action and possible side effects of a new beta-2-adrenergic agent in aerosol (procaterol), an open crossover comparative study between procaterol and salbutamol was designed. Twenty patients were included ($\bar{x} \pm SD$) (39 ± 2 years) with mild bronchial asthma ($FEV_1 \geq 70\%$) in a phase of clinical stability. During one week, the patients received in random allocation either procaterol [two inhalations (20 μg) every 8 hours] and salbutamol [2 inhalations (200 μg) every 6 hours]. Before and after this study period, forced spirometry and functional residual capacity (TGV) were measured, as well as the airways resistance, evaluated with pletismography and expressed as specific conductance (SGaw). These parameters were measured again 15 minutes, 60 minutes and 4 hours after the inhalation of each bronchodilator. A wash-out period, during which the patient did not receive any drug, was placed between both active study periods. Our results suggest that the bronchodilating effectiveness of procaterol, both measured acutely and after a more sustained period (1 week), is comparable to that of salbutamol. A remarkable finding was the absence of side effects.

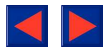
rios en su forma aerosolizada. Dado que esta última es de elección en el tratamiento del paciente asmático¹⁻³, el objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia terapéutica, duración de acción y posibles efectos secundarios del procaterol en aerosol. Para ello, se ha utilizado como referencia el salbutamol, uno de los broncodilatadores β_2 selectivos en aerosol de más frecuente uso en nuestro medio².

Material y métodos

Pacientes

Se estudiaron 20 pacientes (7 varones/13 mujeres) que, tras ser informados de los objetivos, naturaleza y características del estudio, colaboraron voluntariamente. La edad ($\bar{x} \pm DE$) era de 39 ± 2 años (rango, 18-70 años), la altura 161 ± 8 cm y el peso 67 ± 13 kg. Todos ellos eran controlados ambulatoriamente en nuestro centro por asma bronquial. El diagnóstico de asma bronquial se basó en

Recibido el 18-3-1988 y aceptado el 26-10-1988.



la objetivación de hiperreactividad bronquial asociada o no a una alteración ventilatoria obstructiva broncorreversible que, en cualquier caso, era de leve intensidad ($FEV_1 \geq 70\%$ del valor de referencia). Se consideró que el paciente era portador de hiperreactividad bronquial siempre que, 15 minutos después de la inhalación de 200 μg de salbutamol, se observase un incremento del FEV_1 y/o del $FEF_{25-75\%}$ igual o superior al 11% y 35%, respectivamente⁶. Todos los pacientes se hallaban en fase de estabilidad clínica. De los 20 sujetos analizados, 16 eran no fumadores, uno ex-fumador y sólo tres pacientes eran fumadores activos en el momento del estudio (31 ± 33 paqu岸es-año).

Protocolo

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Clinic-Facultat de Medicina de la Universidad Central de Barcelona. El estudio fue abierto, cruzado y comparativo entre procaterol y salbutamol. El período de estudio fue de una semana para cada uno de los dos fármacos analizados (fig. 1). Durante dicho período, los pacientes recibieron de forma aleatoria y consecutiva, procaterol [2 inhalaciones (20 μg) cada 8 horas] o salbutamol [2 inhalaciones (200 μg) cada 6 horas]. Antes de que el paciente iniciase el período de estudio, se estableció un período de observación de 3 días de duración, cuyo objeto era confirmar la estabilidad clínica y funcional de los sujetos. Asimismo, tras la primera semana de estudio y antes de iniciar la administración del fármaco alternativo, se estableció un período de reposo o «lavado» (*washout*) de otros 3 días (fig. 1), cuyo objetivo era comprobar que los resultados funcionales del paciente no presentasen variaciones superiores al 10% con respecto a los obtenidos en el período de observación. Durante el período de observación y de *washout*, los pacientes no recibieron medicación broncodilatadora alguna, sin que ello supusiese un deterioro significativo del enfermo. Durante los períodos de estudio, ningún paciente precisó tomar ninguna otra medicación alternativa, destacándose en concreto la ausencia de tratamiento esteroideo y/o broncodilatador de otro tipo. En todos los casos se instruyó al paciente en el correcto manejo del aerosol^{2,3}.

La figura 1 presenta un esquema del calendario de exploraciones efectuado. El primer día del período de observación (día A) se realizó una espirometría forzada (EF). Al finalizar dicho período (día B), el paciente realizó una nueva EF y se determinó la capacidad residual funcional (TGV) y el valor de resistencia de vías aéreas por pletismografía, expresada como conductancia específica (SGaw). Tras la primera semana de tratamiento (día C), se determinó de nuevo la EF, la TGV y la SGaw. En este caso, sin embargo, estas exploraciones se efectuaron antes y 15 min, 60 min, 4 h y 6 h después de la inhalación del fármaco correspondiente. Al finalizar el período de *washout* pero antes de iniciar la administración del fármaco alternativo (día D), se volvieron a determinar la EF, la TGV y la SGaw. Tras la segunda semana de tratamiento (día E), dichas exploraciones se realizaron de nuevo antes y 15 min, 60 min, 4 horas y 6 horas después de administrar el fármaco alternativo (fig. 1). Los días B, C, D y E se preguntó sobre la presencia de efectos secundarios y, más específicamente, se registró la presencia de temblor distal, palpitaciones y/o trastornos del sueño.

Método

La espirometría forzada se registró siguiendo la normativa propuesta por la SEPAR⁷. Para ello se utilizó un neumotacógrafo tipo Fleish (n.º 3) integrado en un sistema computarizado (HP 47804A Pulmonary System Desk, Palo Alto, CA, USA). A partir de la curva

de flujo-volumen se determinó el valor de capacidad vital forzada (FVC), volumen espirado en el primer segundo (FEV_1) y flujo entre 25 y 75% de la FVC ($FEF_{25-75\%}$). La determinación de capacidad residual funcional (TGV) y de resistencia de vías aéreas, expresada en forma de conductancia específica (SGaw), se llevó a cabo mediante el empleo de un pletismógrafo de volumen constante (Body test, E. Jaeger, Würzburg, W. Germany). Los valores de referencia utilizados corresponden a los desarrollados en Barcelona en una población mediterránea^{8,9}.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como valor medio \pm desviación típica ($\bar{x} \pm DE$). Para valorar la significación estadística de las diferencias observadas entre el período de observación y *washout*, o la de las derivadas de la administración de salbutamol o procaterol, se utilizó la prueba de la t de Student para muestras apareadas. La significación estadística de las diferencias observadas fue evaluada tras corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples¹⁰. Se consideró significativo un valor de $p < 0,01$ para las comparaciones intragrupo (procaterol o salbutamol). Para las comparaciones intergrupo (procaterol versus salbutamol) se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Durante el período de observación inicial, ningún enfermo presentó cambios funcionales significativos en relación al primer día de estudio (día A), en el que se filiaba funcionalmente a los pacientes (tabla I). Al finalizar dicho período de observación, los resultados funcionales obtenidos se situaban perfectamente dentro de los límites de referencia (tabla I). No se observaron diferencias significativas entre los resultados funcionales obtenidos al final del período de observación y al final del período de *washout* (días B y D, respectivamente) (tabla I).

La tabla II presenta los resultados funcionales observados tras una semana de tratamiento (días C y E), antes de realizar la toma correspondiente de broncodilatador («basal»). En estas circunstancias, no se observaron diferencias significativas entre ambos fármacos, ya en forma de valor absoluto ya en forma de porcentaje de cambio del correspondiente valor pretratamiento (delta %) (días B y D, respectivamente). Ambos fármacos fueron perfectamente tolerados y ningún paciente presentó efectos secundarios indeseables.

La tabla II presenta asimismo los resultados tras 15 min, 60 min, 4 horas y 6 horas de la inhalación de procaterol y salbutamol (días C y E). A los 15 min de la administración de cualquiera de los dos fármacos, se observaron incrementos valorables⁷ a nivel de

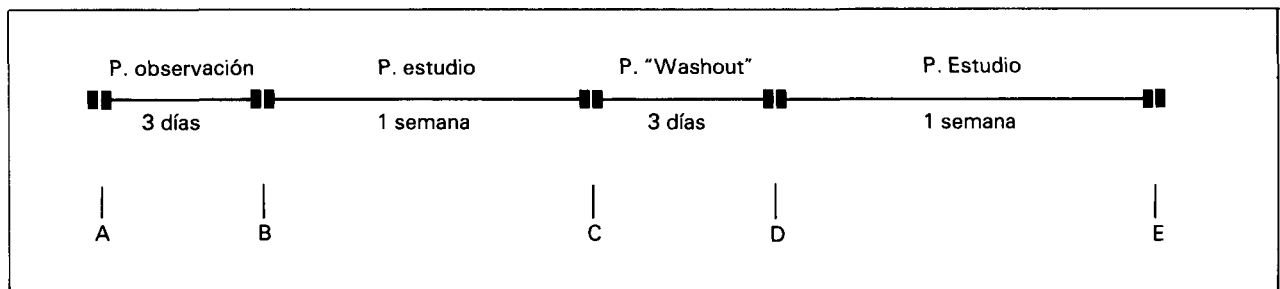


Fig. 1. Calendario de exploraciones (día A: espirometría forzada; días B y D: espirometría forzada y pletismografía; días C y E: igual que B y D, repitiendo la exploración a los 15 min, 60 min, 4 h y 6 h de la inhalación del broncodilatador).



TABLA I
Valores funcionales observados al filiar los pacientes (día A), al final del período de observación (día B) y de washout (día D). Entre paréntesis, porcentaje del valor de referencia

	Día A	p <	P. observación (Día B)	p <	P. Washout (Día D)
FEV ₁ (L)	2,90 ± 0,83	ns	2,89 ± 0,94 (94 ± 16 %)	ns	2,73 ± 0,91 (89 ± 15 %)
FEV ₁ /FVC (%)	79 ± 10	ns	79 ± 8	ns	78 ± 11
FEF ₂₅₋₇₅ (L/s)	2,80 ± 1,45	ns	2,68 ± 1,38 (85 ± 33 %)	ns	2,69 ± 1,50 (82 ± 32 %)
SGaw (s ⁻¹ /cm H ₂ O)			0,137 ± 0,04	ns	0,140 ± 0,06
TGV (L)			2,88 ± 0,81 (101 ± 23 %)	ns	2,96 ± 0,77 (100 ± 27 %)

ns: no significativo; FEV₁: volumen espirado en el primer segundo de la maniobra de espirometría forzada; FEF₂₅₋₇₅ %: flujo mesoespiratorio entre el 25 y 75 % de la FVC; SGaw: conductancia específica de las vías aéreas; TGV: capacidad residual funcional por pletismografía corporal.

TABLA II
Resultados funcionales obtenidos tras una semana de tratamiento broncodilatador (días C y E), antes («basal») y 15 min, 60 min, 4 horas y 6 horas después de la inhalación de salbutamol o procaterol

	Basal		15 min		60 min	4 horas	6 horas
FEV₁ (L)							
Salbutamol	2,76 ± 0,97	(-5 ± 12)	2,97 ± 0,92	(10 ± 13)	3,00 ± 0,92	2,85 ± 0,99	2,79 ± 0,89
Procaterol	2,75 ± 0,85	(3 ± 15)	3,00 ± 0,85	(11 ± 13)	2,98 ± 0,84	2,94 ± 0,84	2,84 ± 0,82
p <	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
FEV₁/FVC (%)							
Salbutamol	78 ± 10	(-2 ± 8)	81 ± 8	(5 ± 9)	82 ± 8	78 ± 10	78 ± 11
Procaterol	77 ± 10	(-1 ± 8)	82 ± 9	(7 ± 9)	82 ± 9	80 ± 9	78 ± 10
p <	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
FEF₂₅₋₇₅ (L/s)							
Salbutamol	2,49 ± 1,44	(-6 ± 25)	3,09 ± 1,72	(31 ± 37)	3,13 ± 1,70	2,66 ± 1,62	2,60 ± 1,64
Procaterol	2,47 ± 1,48	(-5 ± 20)	3,09 ± 1,68	(34 ± 39)	3,25 ± 1,71	2,80 ± 1,60	2,68 ± 1,66
p <	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
SGaw (s⁻¹/cm H₂O)							
Salbutamol	0,121 ± 0,05	(-14 ± 21)	0,187 ± 0,05	(73 ± 65)	0,187 ± 0,06	0,155 ± 0,06	0,154 ± 0,05
Procaterol	0,123 ± 0,05	(-2 ± 34)	0,195 ± 0,06	(84 ± 74)	0,211 ± 0,08	0,167 ± 0,06	0,157 ± 0,07
p <	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TGV (L)							
Salbutamol	3,04 ± 0,85	(8 ± 11)	2,86 ± 0,90	(-7 ± 8)	2,86 ± 0,81	2,88 ± 0,87	2,96 ± 0,94
Procaterol	3,07 ± 0,81	(2 ± 7)	2,92 ± 0,82	(-6 ± 8)	2,84 ± 0,74	2,89 ± 0,91	2,87 ± 0,89
p <	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Abreviaturas: ver tabla I.

Los resultados entre paréntesis corresponden al porcentaje de cambio (delta % = (valor final - valor inicial) / valor inicial): en la columna «basal», dichos % corresponden a los observados con respecto a la exploración funcional de los días B y D (Tabla I); en la columna «15 min», estos % corresponden a los observados con respecto a la situación «basal».

FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ % y/o SGaw. Ello significa que ambos fármacos fueron capaces de inducir broncodilatación significativa en los pacientes estudiados. Dichos cambios fueron, además, de intensidad similar (salbutamol versus procaterol: FEV₁, 10 vs 11 %; FEF₂₅₋₇₅ %, 31 vs 34 %; SGaw, 73 vs 84 %, respectivamente). Por otra parte, tras 60 min, 4 horas y 6 horas de la toma de la medicación, no se observó broncodilatación significativa en ninguno de ambos grupos. Aún más, ambos grupos presentaron una evolución funcional paralela sin que en ningún caso se observasen diferencias significativas entre ellos (tabla II). Ningún paciente refirió la presencia de efectos secundarios indeseables.

Discusión

Actualmente se considera que los broncodilatadores en aerosol juegan un papel fundamental en el tratamiento del paciente asmático¹. En el mercado farmacológico actual existe un amplio espectro de

preparados broncodilatadores, cuya eficacia tan sólo queda limitada por la respuesta individual de cada paciente y sus posibles efectos secundarios. En este estudio se ha evaluado la eficacia broncodilatadora y posibles efectos secundarios del procaterol, un nuevo fármaco β₂ adrenérgico de síntesis reciente^{4,5}. Para ello, se diseñó un estudio abierto, cruzado y comparativo entre procaterol y salbutamol. Este último fue utilizado como punto de referencia por tratarse de un fármaco broncodilatador β₂ selectivo ampliamente utilizado en nuestro entorno en el tratamiento del paciente con asma bronquial^{2,3}.

Los pacientes incluidos en este estudio eran portadores de asma bronquial leve, como demuestra, de un lado, la normalidad de su función ventilatoria al final del período de observación y/o de washout (tabla I) y, de otro, el grado de broncodilatación objetivado 15 min después de la administración de salbutamol (tabla II). Destaca asimismo que se trataba de pacientes con asma bronquial en fase de estabilidad clínica, como demuestra el que no se observasen variaciones significativas en la función respiratoria durante el



transcurso del período de observación (día A vs día B). Cabe señalar que la selección del tipo de pacientes estudiado no fue producto del azar. Por un lado, el diseño del estudio obligaba a seleccionar individuos que presentasen las máximas garantías de estabilidad clínico-funcional y por otro, a mayor abundamiento, se pretendía evitar la toma de cualquier fármaco broncodilatador durante el período intermedio de *washout*.

En ambos grupos, la situación funcional basal pre-tratamiento, esto es, al finalizar el período de observación y al finalizar el período de *washout* (días B y D, respectivamente), era perfectamente equiparable (tabla II). A nuestro juicio, esta coincidencia funcional basal valida el análisis de la eficacia broncodilatadora de ambos fármacos. A este respecto, señalar que los resultados obtenidos demuestran que la eficacia broncodilatadora del procaterol es similar a la derivada del empleo del salbutamol, tanto tras su administración puntual, como después de un tratamiento algo más prolongado (1 semana). Así, a los 15 min de su administración, el porcentaje de cambio inducido en la función pulmonar por uno u otro fármaco, con respecto a los valores pre-tratamiento, fue similar (tabla II). Aún más, la duración de su efecto a medio plazo fue equiparable en ambos casos, como queda reflejado por la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos a los 60 min, 4 horas y 6 horas, respectivamente (tabla II). Por otra parte, los resultados funcionales obtenidos tras una semana de tratamiento broncodilatador fueron muy similares tras salbutamol o procaterol. Finalmente señalar que ningún enfermo presentó efectos secundarios indeseables, ya fuese tras salbutamol o procaterol. En especial, mencionar la ausencia de taquicardia, palpitaciones y/o temblor distal lo que, desde el punto de vista práctico, permite su empleo rutinario.

Sin embargo, debe señalarse que los pacientes aquí analizados eran portadores de asma bronquial de leve intensidad y que, además, se hallaban en fase de estabilidad clínica. Cabe cuestionar, por tanto, el que de haber incluido enfermos con asma bronquial de más severa intensidad, es decir, con mayor obstrucción al flujo aéreo, quizás sí se hubiesen podido detectar diferencias entre procaterol y salbutamol, ya sea en cuanto a intensidad de su efecto broncodilatador, ya en cuanto a duración de su efecto. Nuestras conclu-

siones, por tanto, deben ceñirse a este tipo concreto de pacientes (asma bronquial leve, estable clínicamente) y no pueden ser extrapoladas a enfermos con asma bronquial grave. En este contexto, no obstante, nuestros resultados demuestran que la eficacia broncodilatadora del procaterol, tanto a corto como medio plazo, es equiparable a la obtenida tras salbutamol destacando, además, la ausencia de efectos secundarios.

Agradecimientos

Los autores agradecen los comentarios del Dr. J. Roca y la colaboración técnica de C. Gistau, T. Lecha, M. Simó y C. Argaña. Asimismo, agradecen la cooperación de Laboratorios Miquel-Otsuka por facilitar los preparados a analizar.

BIBLIOGRAFIA

1. Newhouse MT, Dolovich MB. Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 1986; 315:870-874.
2. Agustí AGN, Ussetti P, Roca J, Montserrat JM, Rodríguez-Roisín R, Agustí-Vidal A. Asma bronquial y broncodilatadores en aerosol: empleo incorrecto en nuestro medio. *Med Clin* 1983; 81:893-894.
3. Sanchis J. Broncodilatadores en aerosol. *Med Clin* 1983; 81:898-900.
4. Yabuuchi Y. Pharmacological studies of OPC-2009, a newly synthesized selective beta adrenoceptor stimulant in the bronchomotor and cardiovascular system of the anesthetized dog. *J Phar Exp Ther* 1977; 202:326-336.
5. Tei S. The β -adrenoceptor stimulant action of procaterol (OPC-2009), a new β_2 -adrenoceptor stimulant, on bronchial resistance and heart rate in guinea pigs. *Pharmacometrics* 1979; 17:335-340.
6. Picado C, Burgos F, Roca J, Sala H, Segarra F, Agustí-Vidal A, Sanchis J. Respuesta al salbutamol en no fumadores sanos. Libro de comunicaciones de la II Reunión Nacional SEPAR, Santander, 1981.
7. Sanchis J, Casán P, Castillo J, González Mangado N, Palenciano L, Roca J. Normativa SEPAR para la espirometría forzada. Ed Doyma, Barcelona, 1985.
8. Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisín R, Casán P, Sans S. Spirometric reference values for a mediterranean population. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1986; 22:217-224.
9. Roca J, Segarra F, Rodríguez-Roisín R, Cobo E, Martínez J, Agustí-Vidal A. Static lung volumes and single-breath diffusion capacity reference values from a latin population (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:352.
10. Godfrey K. Comparing means of several groups. En: JC Bailar III, F Mosteller (Eds). *Medical uses of statistics*. Westford (MA) New England Journal of Medicine Books 1986; 205-234.