

# actualidad terapéutica

C. S. de la Seguridad Social La Fe.  
Departamento de Medicina Interna  
(Jefe: Prof. J. Báguena Candela).  
Servicio de Alergia. Valencia.

## HEXOPRENALINE: UN NUEVO BRONCODILATADOR. ESTUDIO CLINICO Y ESPIROMETRICO

A. Basomba, I. García Villalmanzo, A. Peláez y A. Campos

### Introducción

El espasmo de la musculatura bronquial no es la única causa de la obstrucción reversible de las vías respiratorias pero sí, uno de los mecanismos pilares de la misma, junto con el aumento o hiperproducción de secreciones y la inflamación de la pared bronquial. La terapéutica del broncospasmo ocupa por ello un lugar preeminente en el tratamiento de los síndromes obstructivos respiratorios, particularmente en el Asma Bronquial.

Los simpaticomiméticos con acción selectiva sobre los bronquios fueron introducidos en 1940, por Konzett<sup>1</sup>, que describió la actividad broncodilatadora e hipotensora del Isoproterenol. A partir de entonces se iniciaron estudios que permitieron separar los fármacos de acción simpaticomimética en dos grupos, denominados alfa y beta, en razón a diferente acción inhibitoria de los sistemas receptores adrenérgicos. Esta clasificación, propuesta por Ahlquist<sup>2</sup> fue evidenciada como irrefutable, a partir del descubrimiento, por Powell y Slater<sup>3</sup> en 1958, de la primera sustancia con

acción selectiva beta-bloqueante, el Dicloroisoproterenol.

Recientes investigaciones, basándose en ciertas relaciones existentes entre la estructura y la acción de diversos fármacos, apoyan la hipótesis de que la heterogeneidad de respuesta atribuida a los receptores de tipo beta es debida la existencia de dos tipos diferentes, al menos, que han sido denominados por Lands<sup>4</sup>, beta-1 y beta-2.

Según esta hipótesis, los receptores beta-1 estarían implicados fundamentalmente en los efectos cardíacos (aumento de la fuerza de contracción cardíaca, de la frecuencia y excitabilidad cardíaca, de la velocidad de conducción y del consumo de oxígeno cardíacos, etc.), mientras que los beta-2 serían responsables de los efectos sobre la pared bronquial, entre otros (broncodilatación, vasodilatación, relajación uterina, aumento de la contractibilidad muscular, etc.)<sup>5</sup>.

Esta hipótesis se ha visto confirmada experimentalmente, tras el descubrimiento de sustancias beta-2 estimulantes, que poseen escasa o nula acción sobre los receptores del corazón, estimulando en cambio, la dilatación bronquial y relajación uterina

y de sustancias que inhiben la acción estimulante de la adrenalina sobre el corazón, sin reducir la capacidad vital respiratoria (bloqueantes beta-1)<sup>6,7</sup>.

Consecuentemente, una sustancia con acción selectiva de tipo beta-2 podría resultar altamente útil en el tratamiento del asma, aunque en este caso pueden preverse efectos secundarios sobre los vasos (vasodilatación) y sobre la musculatura esquelética (aumento de la contractibilidad muscular), acciones ambas, características de la respuesta tipo beta-2.

En los últimos tiempos han aparecido en el mercado algunos preparados de acción específica beta-2 estimulante, entre los cuales destacan el Salbutamol, utilizado básicamente en Gran Bretaña y el Hexoprenaline. Esta última sustancia, el Hexoprenaline, constituye el objeto del presente trabajo.

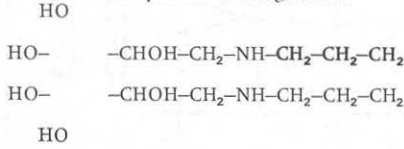
### Material y métodos

#### Hexoprenaline

El Hexoprenaline es una sustancia de acción simpaticomimética, estimulante de los recepto-

res beta-adrenérgicos. Estructuralmente resulta de la unión de dos moléculas de Isoprenaline, mediante un grupo n-propil, sustituyendo el grupo Isopropil.

Su fórmula química es la siguiente:



La modificación estructural comporta una dificultad para la metabolización del fármaco, al resultar difícilmente atacable por la Catecol-o-metil-transferasa, por lo que teóricamente, cabe esperar del mismo, una acción más prolongada.

Según Turnheim y cols.<sup>8</sup>, el Hexoprenaline es el simpaticomimético beta de menor acción sobre el aparato circulatorio. Los estudios farmacológicos demuestran que el Hexoprenaline evita por completo el broncospasmo acetilcolínico e histamínico, a la misma dosis que el Isoprenaline, alargando extraordinariamente el tiempo de recuperación de los mismos<sup>9</sup>.

A consecuencia de su selectiva acción beta-2 adrenérgica el Hexoprenaline da lugar a temblor de la musculatura estriada (aumento de la contractibilidad muscular). Precisamente el hecho de que dicho temblor de los músculos estriados pueda ser inhibido por los beta bloqueantes y no se vea en cambio afectado por los cardio-beta-bloqueantes selectivos (bloqueantes beta-1) ha permitido clasificar a los receptores beta de la musculatura estriada, como pertenecientes al tipo beta-2.

El Hexoprenaline se presenta en forma de tabletas para administración oral (0,5 mg), ampollas para inyección intramuscular o intravenosa (0,005 mg/2 ml) y en forma de aerosol que expelle 0,2 mgr. de sustancia activa por pulsación. Como propelente se utilizan cloro-fluorados del tipo Forane 11, 12, 113 y 114.

Durante más de un año se ha venido empleando el Hexoprenaline en pacientes afectos de síndrome broncospástico diversos (básicamente Asma Bronquial extrínseca e intrínseca), en el Servicio de Alergia del Dep. de Medicina Interna de la C. S. La Fe, de Valencia. El preparado ha sido utilizado terapéuticamente en 140 pacientes y la comprobación espirográfica de sus efectos se ha realizado sobre 44. La metodología de trabajo ha sido la siguiente:

1. Efecto del Hexoprenaline sobre el broncospasmo establecido

Pacientes con anamnesis positiva de Asama Bronquial extrínseca o intrínseca, con presencia actual de fenomenología broncospástica. Se estudiaron 38 pacientes (17 hombres y 21 mujeres) de edad comprendida entre los 13 y los 60 años).

Estos pacientes fueron distribuidos en tres subgrupos para la aplicación de formas terapéuticas distintas:

i) En 13 pacientes se inyectaron 0,005

mg. de Hexoprenaline por vía intravenosa.

ii) Se administraron, en 9 pacientes, 0,5 mg. de Hexoprenaline por vía oral.

iii) En los restantes 16 pacientes se administraron tres nebulizaciones del fármaco, mediante aerosol propelente (3 x 0,2 mg.).

En todos los pacientes se realizaron varios controles espirográficos basales, previos a la administración del fármaco. El registro se repitió inmediatamente tras la misma y de forma sistemática a los 5, 15, 30, y 45 minutos.

El registro espirográfico, realizado mediante un espirógrafo Mijnhad comportó: Capacidad Vital y VEMS. Se calculó asimismo el índice VEMS: CV.

Se controlaron, al tiempo del registro espirográfico, el pulso central y periférico, tensión arterial sistólica y diastólica y aparición de sintomatología objetiva o subjetiva.

2. Efecto del Hexoprenaline sobre el broncospasmo inducido.

Se escogieron seis pacientes con anamnesis positiva de asma bronquial alérgica, concordante con el resultado de la exploración inmunológica

frente a alérgenos inhalantes. En todos ellos se realizó una prueba de exposición inhalativa, mediante el alérgeno incriminado, según la técnica de Gronemeyer y Fuchs<sup>10</sup>, utilizándose como control, la inhalación de solución salina fisiológica.

Una vez inducido un broncospasmo equivalente a una caída de los valores espirográficos superior al 15 % con respecto a los basales, se administró Hexoprenaline, en cualquiera de las formas terapéuticas, siguiéndose a continuación, la misma pauta de exploración que en el capítulo anterior.

Los valores absolutos se expresan como porcentajes en relación al valor basal (previo a cualquier «modus operandi») considerado como 100, independientemente de que dicho valor basal coincidiera o no con los valores teóricos de cada sujeto estudiado.

3. Estudio comparativo entre Hexoprenaline y Orciprenaline.

Al objeto de estudiar la concentración idónea de Hexoprenaline capaz de producir una broncodilatación equivalente a la obtenida tras el mismo número de nebulizaciones de Orciprenaline, se administraron 15 inhalaciones de distintas soluciones del primero (0,5 %, 0,25 % y 0,02 %) mediante un nebulizador tipo Pari, a 16 pacientes asmáticos en cualquier situación basal. Se comparó el grado de broncodilatación obtenido en cada solución, con la conseguida en un test broncomotor utilizando 15 nebulizaciones de Orciprenaline a la solución 2 %, en una serie de 9 pacientes.

Fig. 1 Promedio de las modificaciones cuantitativas (expresadas como porcentaje de los valores basales considerados como 100) de la CV y VEMS, obtenidas tras la administración intravenosa (a), oral (b) e inhalativa (c) de Hexoprenaline, en determinados momentos (Inmediatamente, y a los 5, 15, 30 y 45 minutos) y modificación máxima promedio conseguida con cada una de las formas terapéuticas («máximo efecto broncodilatador»).  $\bar{x}$  = media aritmética.  $s$  = desviación standard.  $n$  = número de la muestra  $\ast p < 0,005$   $\ast\ast p < 0,0125$

		inmediato	5'	15'	30'	45'	máximo efecto broncodilatador
CV	$\bar{x}$	125,9	139,2	133,6	134,6	147,5	145,0»
	$s$	23	32	26	27	34	
VEMS	$\bar{x}$	133,0	135,1	129,6	135,8	124,7	151,4»
	$s$	29	31	26	45	24	34

n = 13

CV	$\bar{x}$	113,0	117,2	121,8	113,2	125,1»
	$s$	20	15	13	10	-14
VEMS	$\bar{x}$	109,7	118,5	114,2	109,7	124,6»»
	$s$	29	34	26	7	28

n = 9

CV	$\bar{x}$	121,2	135,4	127,3	128,7	138,8»
	$s$	19	28	26	32	27
VEMS	$\bar{x}$	127,5	142,2	138,5	129,8	153,1»
	$s$	17	24	22	27	23

n = 16

4. Utilización terapéutica del Hexoprenaline.

Se escogieron 140 pacientes que utilizaban, con anterioridad y de forma habitual, otros fármacos broncodilatadores en forma de aerosol propolente (Orciprenaline, Isoproterenol), como tratamiento sintomático de situaciones broncospásticas. A todos ellos les fueron entregadas sucesivas muestras de Hexoprenaline en forma aerosol, con la única indicación de utilizarlo en sustitución del anterior preparado. Más de la mitad de ellos estaban sometidos a tratamiento desensibilizante específico, por tratarse de Asmas extrínsecos. Aproximadamente un 15 % eran corticodependientes moderados, mientras que los restantes requerían Corticoterapia en forma muy ocasional, bastándoles por regla general, una terapéutica broncodilatadora mediante beta-miméticos.

Secuencialmente se hizo entrega, a 18 pacientes, de placebo, sustituyendo al preparado Hexoprenaline, tras un determinado tiempo de utilización del mismo.

A los cuatro meses (promedio) del empleo habitual del preparado fueron sometidos a una encuesta en la que se valoraron los siguientes parámetros *subjetivos*: efecto y su duración, comparación con el preparado utilizado anteriormente, manifestaciones secundarias (temblor muscular, palpitaciones-taquicardia, insomnio, intranquilidad, sabor, etc). Se consideró como «satisfactorio», cuando el paciente manifestaba clara preferencia hacia el Hexoprenaline, con respecto al preparado utilizado con anterioridad. El resultado fue considerado como «mediano» cuando el paciente no apreciaba diferencia alguna a favor del Hexoprenaline con respecto al preparado anterior o lo percibía como inferior. «Nulo», cuando, en razón al rechazo subjetivo (por la razón que fuese) hubo que suspender la experiencia y recurrir a la medicación anteriormente empleada.

Resultados

Estudio farmacodinámico bronquial

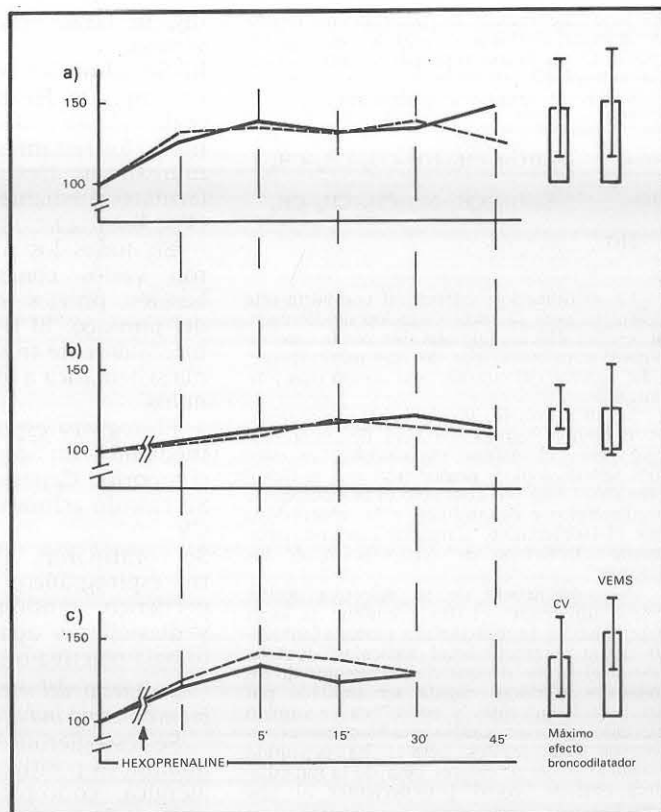
1. Acción del Hexoprenaline sobre el broncospasmo establecido (figs. 1 y 2).

a) Administración intravenosa.

El promedio de los valores individuales máximos obtenidos en cualquier momento tras la administración

Fig. 2. Representación gráfica de las modificaciones cuantitativas promedio en la CV y VEMS, tras la administración intravenosa (a), oral (b) e inhalativa (c) de Hexoprenaline, expresadas como porcentaje de la situación basal considerada como 100.

CV= trazo continuo. VEMS= trazo discontinuo.



intravenosa de Hexoprenaline en 13 pacientes en situación de broncospasmo, fue de 145 en la CV y de 151 en el VEMS, expresados dichos valores individuales como porcentajes del correspondiente valor basal considerado como 100. La diferencia entre dichos valores y la situación basal es estadísticamente significativa, al límite  $p < 0,0005$ .

El efecto máximo broncodilatador fue obtenido a los cinco minutos de la inyección del preparado y se mantuvo, con ligeras oscilaciones, durante todo el tiempo de la experiencia.

b) Administración oral.

Tras la administración oral del preparado a 9 pacientes, se obtuvo un promedio de los valores individuales máximos de 125 en la CV y de 124 en el VEMS. La diferencia entre estos valores y los correspondientes valores basales (considerados como 100) es significativa a los límites  $p < 0,0005$  y  $0,0125$ , respectivamente.

El máximo efecto broncodilatador se obtuvo, con esta forma de administración a los 30 minutos.

c) Administración en Aerosol.

El promedio de los valores individuales máximos obtenidos en cualquier momento tras la inhalación de Hexoprenaline en 16 pacientes, fue

de 138 en la CV y de 153 en el VEMS (diferencias con respecto a los basales, significativas ambas al límite  $p < 0,0005$ ).

Con esta forma terapéutica se obtuvo el máximo efecto broncodilatador, a los cinco minutos de su administración.

El índice VEMS: CV osciló, en todas las experiencias, de forma no significativa, como corresponde a la similar variación de los parámetros CV y VEMS.

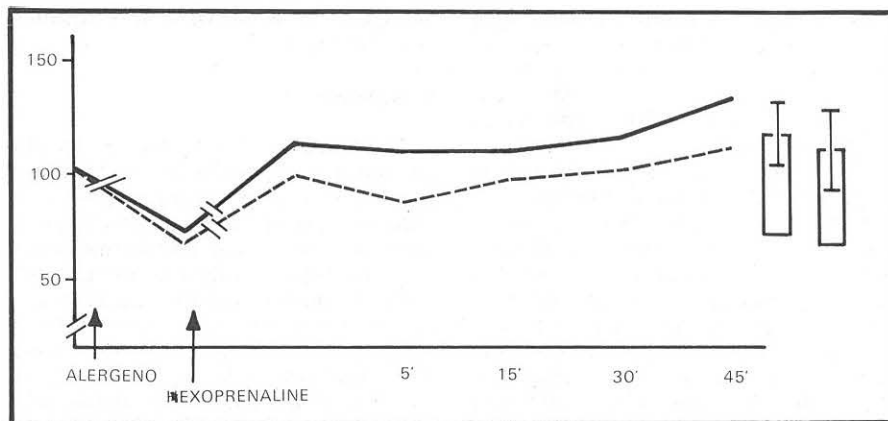
El promedio de todos los valores máximos conseguidos tras la administración del preparado, en cualquiera de las presentaciones utilizadas, en los 38 pacientes, es de 137 en la CV ( $p < 0,0005$ ) y de 146 en el VEMS ( $p < 0,0005$ ), expresados siempre como porcentaje del valor basal correspondiente, considerado como 100.

La comparación estadística entre los resultados obtenidos mediante las tres formas terapéuticas habla claramente en favor de la administración intravenosa e inhalativa. La forma oral resulta estadísticamente la menos eficaz, a la dosis empleada (la diferencia entre la forma comprimidos y la forma intravenosa es significativa al límite  $p < 0,0025$  para la CV y  $0,05$  para el VEMS).

2. Acción del Hexoprenaline sobre el broncospasmo inducido.

La administración de un aerosol de sustancia alergénica provocó, en los seis pacientes estudiados, una caída en los valores de la CV y del VEMS, obteniéndose un promedio de 72 y 67, respectivamente (expresados los valores individuales como porcentaje del respectivo valor basal, tomado como 100). La significación estadística alcanza el límite  $p < 0,0005$  en ambos parámetros.

La administración ulterior de Hexoprenaline provocó un aumento de los parámetros estudiados, alcanzándose un valor promedio de 115 y 109, en la CV y VEMS, respectivamente, lo que representa una variación de + 43% y de + 42%, con respecto a los valores obtenidos tras la prueba de exposición alergénica. Ello equivale a decir que, tras la administración de Hexoprenaline se alcanzó una situación superponible a la previa a la provocación del broncospasmo (fig. 3).



CV	$\bar{x}$	72,5	111,0	108,2	108,5	114,3	131,0	115,6
	s	7	13	31	26	28	43	27
VEMS	$\bar{x}$	67,8	98,5	84,6	96,0	99,8	108,5	109
	s	15	24	7	11	15	12	17

Fig. 3 Acción del Hexoprenaline sobre el broncospasmo inducido.

3. Estudio comparativo entre Hexoprenaline y Orciprenaline.

Se comprobó como concentración idónea capaz de provocar una broncodilatación estadísticamente equivalente a la obtenida tras quince inhalaciones de Orciprenaline al 2%, la correspondiente a la solución 0,025%.

4. Utilización terapéutica del Hexoprenaline.

La acción terapéutica del Hexoprenaline fue considerada como «satisfactoria» en 124 de los 140 pacientes en los que se empleó (88%). En 14 casos, el resultado fue calificado de «mediano» y en dos, nulo.

En general, los pacientes manifestaron una más precoz, intensa y duradera acción con Hexoprenaline que con el preparado utilizado anteriormente, bastando para ello, dos inhalaciones de aerosol.

El empleo de la forma Placebo (en 18 pacientes, en forma secuencial) dio el siguiente resultado: 14 se apercibieron de su mala acción, mientras que los restantes tres no reconocieron diferencia alguna con respecto a la forma terapéutica verdadera.

#### Manifestaciones secundarias

Se senta y cuatro pacientes del total que recibieron Hexoprenaline en forma Aerosol, para cualquier finalidad, manifestaron haber presentado temblores pasajeros en extremidades

superiores (rara vez en inferiores), de aparición inmediata tras la inhalación. Ocasionalmente se vio acompañado de un estado de hiperexcitabilidad motora general, de breve duración. Veintinueve pacientes presentaron temblor pasajero en extremidades superiores (rara vez en inferiores), de aparición inmediata tras la inhalación. Ocasionalmente se vio acompañado de un estado de hiperexcitabilidad motora general, de breve duración. Veintinueve pacientes presentaron en alguna ocasión, tras la inhalación de Hexoprenaline, taquicardia o palpitaciones subjetivas.

La utilización de comprimidos no dio lugar a la aparición en ningún caso, de temblor. Con el empleo de la vía intravenosa se presentó en cambio, en casi la mitad de los casos estudiados. Una cuarta parte de los pacientes manifestaron, tras la inyección del preparado, un «raro sabor» en la boca y, una sexta parte, sensaciones parestésicas labiales.

#### Modificaciones del Pulso y Tensión Arterial

Las modificaciones consecutivas en el Pulso y la Tensión Arterial sistólica y diastólica consecutivas al empleo de Hexoprenaline no tuvieron significación estadística alguna, con la excepción del empleo de la forma intrave-

nosa, cuya administración provocó un aumento máximo promedio de la frecuencia cardíaca del 15%, estadísticamente significativa al límite  $p < 0,005$ .

Los valores tensionales no sufrieron modificación alguna.

A este respecto la tolerancia del preparado fue muy satisfactoria, incluso en dos pacientes hipertensos.

#### Discusión

El empleo de fármacos de acción beta-mimética se ha mostrado eficaz en el tratamiento sintomático de los síndromes obstructivos respiratorios. Sin embargo, la mayoría de preparados, dada su indiscriminada acción sobre receptores posiblemente heterogéneos, dan lugar a la aparición de efectos farmacológicos indeseables. De ahí que la investigación farmacéutica haya tratado de incorporar a la terapéutica sustancias de acción más específica.

El Hexoprenaline se comporta experimentalmente, como un beta-2 estimulante específico. Como tal, posee un mínimo efecto sobre el corazón y los vasos. Esta débil acción sobre el aparato circulatorio parece manifestarse clínicamente por la no aparición de alteraciones valorables en la tensión arterial y solamente una ligera aceleración del ritmo cardíaco, muy pasajera. Dicha acelera-

ción es, según Schindl<sup>11</sup> inferior a la que provoca el Orciprenaline. Cornudella y cols.<sup>12</sup> y Vermaak y cols.<sup>13</sup> no han hallado, en sus respectivos estudios, modificación significativa alguna en el pulso.

Sin embargo, a la especificidad de su acción parecen achacables otros fenómenos indeseables. El principal de ellos es, a nuestro entender, el temblor de la musculatura esquelética que se presenta en casi la mitad de los pacientes que toman Hexoprenaline, aunque de manera inconstante, es de corta duración y en general es bien tolerado, pero constituye una sensación ocasionalmente desagradable. Este temblor obedece a un mecanismo periférico y no central y, en razón a ciertas consideraciones farma-

cológicas se atribuye a la estimulación beta-específica.

### Resumen

El Hexoprenaline se ha mostrado en nuestra experiencia, concordante con los resultados aportados por otros autores, muy eficaz. Su acción broncodilatadora se presenta de forma inmediata cuando se utiliza la forma aerosol o la administración intravenosa, es cuantitativamente importante y muy persistente en el tiempo. Todo ello, junto con su escasa o nula acción sobre la dinámica cardio-circulatoria ha hecho que haya sido adoptado por nosotros como el fármaco broncodilatador más idóneo del actual arsenal terapéutico.

### Summary

#### HEXOPRENALINE: A NEW BRONCHODILATOR. CLINICAL AND SPIROMETRIC STUDY

According to our results and in agreement with those of other authors, Hexoprenaline has been shown to be very efficient. Its bronchodilatory action is immediate in onset when administered in the form of an aerosol or intravenously injected, it is quantitatively significant and of long duration. All this, together with its little or non-action on the cardio-vascular dynamics has made us adopt it as the most indicated drug within the actual therapeutic reserve.

### BIBLIOGRAFIA

1. KONZETT, H.: Neue broncholytisch hochwirksame Körper der adrenalinreihe. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 197: 27, 1940.
2. AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenergic receptors. *Amer. J. Physiol.*, 153: 586, 1948.
3. POWELL, C.E. y SLATER, J.H.: Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloroanalogue of isoproterenol. *J. Pharmacol.*, 122: 480, 1958.
4. LANDS, A.M., ARNOLD, A., McAU-LIFF, J.P., LUDUENA, F.P. y BROWN, T.T.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* (London), 214: 597, 1967.
5. BRUGGER, A.J.: Estimulantes y Bloqueadores beta. En: ESPLUGUES, J., «Perspectivas actuales de la terapéutica con neurotransmisores». P. 171. Ed. Saber, Valencia. 1973.
6. BRITAIN, R.T., SACK, A. y RITCHIE, J.C.: Recent Beta-adrenoreceptor stimulants. *Advances in drug research*, 5: 197, 1970.
7. ABOUD, F.M.: Concepts of adrenergic receptors. *Med. Clin. North. Am.*, 52: 1.009, 1968.
8. TURNHEIM, K. y KRAUPP, O.: Pulmonary and systemic circulatory effects and Beta-adrenergic selectivity of hexoprenaline, salbutamol, oxyfedrine and isoproterenol. *Europ. J. Pharmacol.*, 15: 231, 1971.
9. DEUTSCH, E., IRSIGLER, K. y KRAUPP, O.: Hexoprenaline. p. 5, Springer Verlag, Viena. 1972.
10. GRONEMEYER, W.E. y FUCHS, E.: Der inhalative Antigen-Pneumometrie-Test als Standardmethode in der Diagnose allergischen Krankheiten. *Int. Arch. Allergy.*, 14: 217, 1959.
11. SCHINDL, R.: Investigaciones clínico-experimentales y mediante pretismografía corporal y análisis de los gases sanguíneos, con el nuevo broncoespasmolítico Ipradol. En prensa.
12. CORNUDELLA, R.; CASTELLANO, A. y SANTAFE, G.: Efecto broncodilatador de la Hexoprenalina administrada en aerosol. Objetivación espirográfica. En prensa.
13. VERMAAK, J.C.; DE KOCK, M.A. y JOUBERT, J.R.: Hexoprenaline, A new bronchodilator. *S.A. Med. Journal.* 46: 1999, 1972.