

EFEECTO BRONCODILATADOR DEL SULFATO DE 1-(3,5-DIHIDROXIFENIL)-2-ISOPROPILAMINOETANOL EN FORMA DE AEROSOL DOSIFICADOR. ESTUDIO ESPIROGRAFICO

DRES. R. CORNUDELLA, S. FRECHILLA, F. MARTÍ-LLEONART y J. ESCUDÉ

*Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona. Servicio de Aparato Respiratorio*

DR. J. CORNUDELLA

*Departamento de Fisiopatología Respiratoria*

Jefe: DR. R. CORNUDELLA

La acción del sulfato de 1-(3,5-DIHIDROXIFENIL)-2-ISOPROPILAMINOETANOL (Alupen<sup>R</sup>), derivado de la isopropilnoradrenalina (Aleudrina<sup>R</sup>), sobre la ventilación pulmonar ha sido bien establecida, así como los límites de su tolerancia clínica.

Habida cuenta de la facilidad con que los pacientes broncoespásticos abusan de los bronquiolíticos, especialmente en forma de nebulización, con los consiguientes riesgos inherentes a la hiperdosificación, aun tratándose de un preparado como el que nos ocupa cuya tolerancia clínica es mayor que la de otros simpaticomiméticos de la misma familia y sus efectos secundarios notoriamente menores, es de sumo interés el disponer de un dispositivo que proporcione dosis fijas y poco importantes del medicamento: esta preparación se denomina *aerosol dosificador* y se presenta en forma de un cartucho metálico cerrado con una válvula, que libera una cantidad invariable de aerosol conteniendo una dosis fija de fármaco; la talla de las partículas aerosolizadas les permite alcanzar los bronquios de pequeño calibre. La sustancia activa se encuentra en suspensión en un gas neutro (freon). La dosificación asegurada por el aerosolizador no depende ni de la duración ni de la intensidad de la presión efectuada manualmente sobre la válvula.

#### METODO DE ESTUDIO

Nos hemos propuesto objetivar las características del efecto broncoespasmolítico del sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol en su forma de aerosol dosificador mediante el registro de las variaciones que experimenta el volumen espiratorio máximo en un segundo (VEMS) por considerar que es el parámetro espirográfico que más fielmente refleja las modificaciones del calibre bronquial. El aparato utilizado ha sido el espirógrafo de CARA, se ha seguido la metódica de trabajo habitual en nuestro Departamento (1) y los valores se han corregido a condiciones alveolares (BTPS).

En todos los casos, tras varios registros de base del VEMS, se administró una única inhalación de la droga bronquiolítica en el curso de una inspiración máxima y lenta, consecutiva a una espiración también máxima, seguida de unos momentos de apnea inspiratoria. El VEMS se registró inmediatamente después de la inhalación y luego a intervalos de tiempo variables según el tipo de experiencia, como detallaremos a su tiempo. Para mejor poner de manifiesto el efecto broncodilatador, en algún caso se provocó previamente una infracrisis broncoespástica, mediante un aerosol de acetilcolina: la inhalación del medicamento se administró inmediatamente después de registrada espirográficamente la infracrisis.

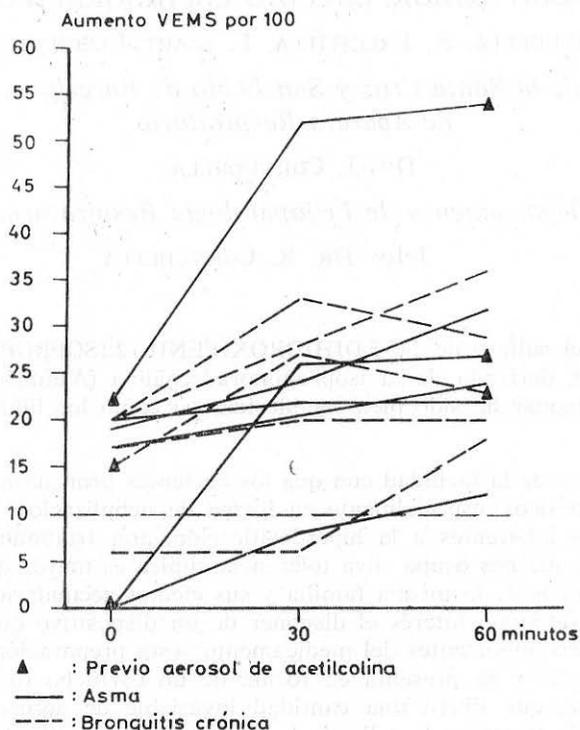


FIGURA 1

El grado de broncodilatación se ha cifrado en forma de tanto por ciento de variación del VEMS en relación a su valor de base: se han considerado como positivas las variaciones superiores a un diez por ciento.

## RESULTADOS Y COMENTARIOS

1. En una primera experiencia, ya publicada (2), nos propusimos investigar la *persistencia de la acción broncodilatadora y el tiempo que tarda en aparecer el efecto máximo*. Para ello se escogieron 11 pacientes afectados de enfermedad broncopulmonar crónica no específica, según el concepto de FLETCHER, en los que existía un grado variable de broncoespasmo. Los registros del VEMS se obtuvieron inmediatamente antes y después de la inhalación de una única dosis del aerosol dosificador de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol y a los 30 y 60 minutos de ésta. En tres de los 11 casos se provocó una previa infracrisis broncoespástica.

# TERAPIA LIADE EN BRONCONEUMOLOGIA

<b>NEUMOBIOSONA</b>	Comprimidos (1-2,5-5 mg.) Elixir Inyectable Supositorios	Alergias Respiratorias Asma Bronquial.
<b>NEUMOBAC</b>	Grageas Inyectable Jarabe	Asma bacteriano Bronquitis crónica Enfisema Infecciones bronquiales.
<b>LIADEMYCIN Antichoc</b>	Vial de 5 c.c.	Concentración masiva focal y penetración potenciada, de Penicilina-Estreptomicina. Infecciones bronco-pulmonares, Insuficiencia respiratoria toxo-bacteriana Traqueobronquitis aguda.
<b>TUSELIN</b>	Jarabe	Nueva molécula de síntesis y Antitusígena, Sin Efectos secundario. TOS en el niño y en el adulto.
<b>DIFILINA-AGTH</b>	Inyectable	La potenciación indicativa del derivado soluble-neutro estable de Teofilina, en cada una de sus Indicaciones Terapéuticas.
<b>DIFILINA-DEXAMETASONA</b>	Comprimidos	
<b>DIFILINA-DIGOXINA</b>	Comprimidos	

LIADE  
Laboratorios Farmacéuticos, S. A.

La figura 1 evidencia que:

- en 8 de los 11 casos se obtuvo un evidente efecto broncodilatador inmediato;
- a los 30 minutos la mejoría del VEMS es en 9 observaciones sustancialmente más importante que la objetivada después del microaerosol, mientras que en los 2 casos restantes no llega al 10 por 100 de variación;
- a los 60 minutos la respuesta fue positiva en todas las observaciones: 7 casos experimentaron una ganancia suplementaria, 2 veces se mantuvo el resultado logrado y en 2 observaciones se objetivó una ligera regresión en relación al tanto por ciento de aumento logrado a la media hora.

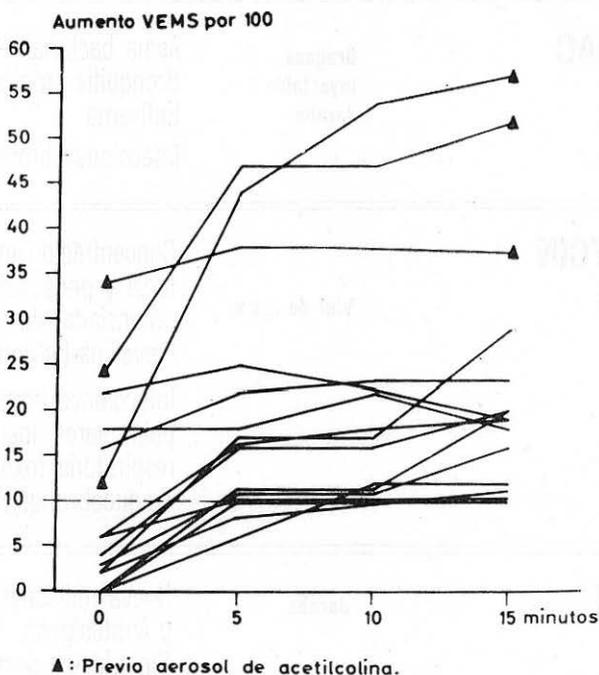


FIGURA 2

En suma:

- en todos los casos se registró un resultado positivo;
- el efecto máximo se registró 4 veces a los 30 minutos y 7 veces a los 60 minutos de la inhalación;
- la acción broncodilatadora se mantuvo en todas las observaciones a los 60 minutos, si bien en 2 casos se objetivó una discreta disminución de intensidad.

2. Vista la evidente acción broncodilatadora del fármaco administrado en forma microaerosol, nos propusimos averiguar *cuánto tiempo tardaba en obtenerse una mejoría significativa del VEMS* (superior a un 10 por 100 en relación a su valor de base), aunque no fuese necesariamente la máxima. Ello tenía para nosotros un especial interés en vistas a la posibilidad de sistematizar el test al alupent aerosol-dosificador como prueba fármaco-dinámica broncodilatadora

de rutina. Para ello se escogieron al azar, de entre los enfermos remitidos para examen funcional pulmonar, 26 pacientes afectados de diversos procesos intra o extratorácicos. Tres veces se provocó previamente una infracrisis broncoespástica. Los registros del VEMS se obtuvieron inmediatamente antes y después de una inhalación única del microaerosol y a los 5, 10 y 15 minutos.

En 11 de las 26 observaciones no se obtuvo respuesta positiva. El diagnóstico clínico de los componentes de este subgrupo es como sigue: bronquiectasias, 1 caso; bronquitis crónica, 4 casos; disnea subjetiva, 1 caso; enfisema pulmonar, 1 caso; neoplasia de esófago, 1 caso; obesidad, 1 caso; porfirinuria,

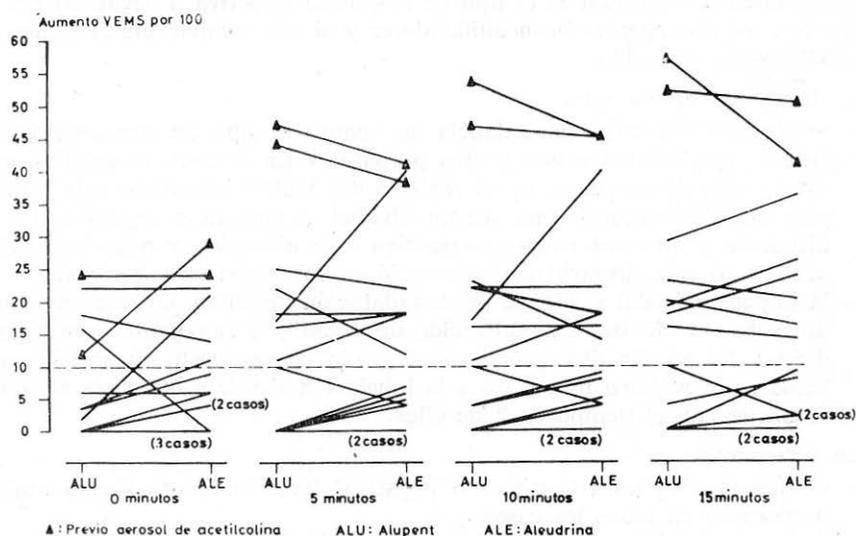


FIGURA 3

1 caso; tuberculosis pulmonar, 1 caso.

En las 15 observaciones restantes la respuesta fue positiva y se plasma en la figura 2:

- 6 veces la positividad se reveló en el registro inmediato al microaerosol;
- 7 veces, ésta apareció a los 5 minutos;
- en 2 casos no se detectó hasta transcurridos 10 minutos.

El diagnóstico clínico de los componentes de este subgrupo es: asma bronquial, 3 casos; bronquiectasias, 1 caso; bronquitis crónica, 5 casos; disnea subjetiva, 1 caso; enfisema pulmonar, 1 caso; estenosis mitral, 1 caso; pericarditis, 1 caso; tuberculosis pulmonar, 2 casos.

Por tanto:

- en buen número de casos el efecto broncodilatador no es de aparición inmediata, aunque sí es precoz;
- cremos que si se quiere emplear el microaerosol de sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol como test farmacodinámico broncodilatador es conveniente practicar el registro del VEMS una vez transcurridos 10 ó 15 minutos de la inhalación. Bien es verdad que, como hacíamos constar en la experiencia anterior, en alguna observación la positividad no se alcanza hasta al cabo de un hora, pero consideramos este hecho como excepcional y que no resta validez al test de los 15 minutos, cuyo valor sabemos que es orientativo y no absoluto.

3. Quedaba por dilucidar un último extremo: el *efecto broncomotor* del aerosol dosificador de sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol; *¿es comparable al de la isopropilnoradrenalina empleada en la misma forma?* A 15 pacientes escogidos al azar entre los componentes del grupo objeto de la experiencia anterior se les practicó 24 horas después del test al alupent un test a la aleudrina, empleando para ambos preparados la forma farmacéutica de aerosol dosificador. La técnica de inhalación fue la misma para ambas drogas y los registros del VEMS se practicaron inmediatamente antes y después de la inhalación del microaerosol y a los 5, 10 y 15 minutos. Con ello perseguíamos un doble intento: averiguar si el tipo de respuesta (positiva o negativa) era el mismo con los dos agentes broncodilatadores y si era comparable el grado de broncodilatación obtenido.

La figura 3 explica que:

- existe una absoluta concordancia en cuanto al tipo de respuesta (positiva o negativa) entre uno y otro preparado. En 2 casos se objetivó una divergencia de respuesta en el registro del VEMS inmediato a la inhalación del microaerosol: una vez positividad al alupent y negatividad a la aleudrina y otra vez respuesta positiva a la aleudrina y negativa al alupent. Pero esta disparidad desapareció en los registros sucesivos;
- la importancia del grado de broncodilatación obtenido, cifrado en forma de tanto por ciento de modificación del VEMS, es semejante para ambas drogas. La amplia divergencia en el grado de respuesta observado en 3 casos en el registro inmediato a la inhalación tiende a equilibrarse sensiblemente con el tiempo en 2 de ellos.

En resumen:

- el tipo de respuesta (positiva o negativa) ha sido idéntico para ambos preparados en todos los casos;
- se ha observado un grado de broncodilatación sensiblemente concordante para ambas drogas.

## CONCLUSION

El efecto broncodilatador del aerosol dosificador de sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol es de instauración precoz, progresivamente creciente y se mantiene por lo menos durante una hora.

El tipo de respuesta es del mismo sentido y sensiblemente concordante en grado al obtenido con el aerosol dosificador de isopropilnoradrenalina.

## BIBLIOGRAFIA

(1) CORNUDELLA, R.: «Aportación de la exploración funcional pulmonar en el estudio de la bronquitis crónica». Tesis. Barcelona, 1965, dactilografiada, 108 pág.

(2) CORNUDELLA, R.: «Resultados obtenidos con un aerosol dosificador de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol en la bronquitis crónica y en el asma». Rev. Clín. Esp., 1965 (marzo), 6, 367-371.