

Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social "La Paz". Centro de Traumatología y Rehabilitación

Director: Doctor Francisco López de la Garna

Jefe del Departamento: Doctor Andrés Cano Torres

## Valoración funcional y clínica de la prueba farmacodinámica con «Trentadil®» vía aerosólica

Doctores V. Villalba Zabalo, F. Pérez del Palomar Aranzubia y E. Cánovas García-Risco

### MATERIAL

Para la determinación farmacodinámica broncodilatadora con Trentadil® hemos recurrido a doce pacientes de nuestra enfermería afectos de broncoespasmo en distintas fases de insuficiencia respiratoria global y diversa etiología. La gradación funcional y clínica de este déficit comprende desde el asmático con parámetros ventilatorios normales —es decir, cuando los repetidos ataques no han determinado por el momento alteración alguna de permeabilidad, elasticidad y dinámica torácica— hasta el fibroenfisematoso antiguo, con gran aumento de las resistencias estáticas y dinámicas, broncoespasmo, hipoventilación alveolar, y signos electrocardiográficos de cor pulmonale crónico.

Para valorar la acción del medicamento ensayado, hemos creído conveniente distribuir este grupo de enfermos a tenor de los distintos grados de evolución clínica y funcional a fin de estimar la utilidad de aquél como broncodilatador, no sólo en los bron-

coespasmos "fisiológicos" (sin alteración por el momento de los parámetros ventilatorios) sino, también, en aquellos casos de insuficiencia ventilatoria y respiratoria global, puesto que ello nos facilitará su evaluación absoluta como medicamento broncodilatador en todas las bronconeumopatías crónicas inespecíficas asmatiformes que, en nuestra experiencia, constituyen el 90 por 100 de estas entidades patológicas, y su ulterior utilización como sustitutivo de los clásicos broncodilatadores adrenalínicos y derivados que, pese a su brillante efecto funcional, tantos sobresaltos producen en la práctica diaria de la ventiloterapia y aerosolterapia (taquicardias, excitación, etcétera).

Como se ve en los adjuntos protocolos los resultados han sido francamente satisfactorios; a nuestro juicio de esperar, puesto que si a título puramente experimental llevamos utilizando este medicamento desde hace varios meses, las experiencias que se registran en este trabajo nos han demostrado estadísticamente la corrección de

los resultados que, de manera eventual, íbamos comprobando en la clínica diaria.

En caso de obtener resultados dudosos o poco claros en los fibro-enfisemas asmáticos se había previsto la realización de nuevas determinaciones utilizando para ello solamente asmáticos en fase de comienzo, es decir, sin alteraciones funcionales respiratorias globales; ello no ha sido necesario puesto que las determinaciones, independientemente del tipo de alteración funcional, han sido totalmente satisfactorias.

Hemos utilizado Trentadil® inyectable y dosis correspondientes a dos ampollas, por vía aerosólica, mediante un equipo de aerosolterapia de la casa "Faset" (Milán), que cumple las condiciones básicas de la aerosolterapia, produciendo partículas de dimensiones comprendidas en los límites normales (de una a tres micras) y en un tiempo reducido con relación a las técnicas aerosolterápicas al uso.

## METODO

Las determinaciones clínicas y funcionales que se reseñan en cada protocolo de la prueba fueron realizadas en condiciones basales (unos minutos antes de la administración del aerosol con Trentadil® y a los quince minutos, sesenta minutos y tres horas de aquella. Las dos primeras determinaciones siguientes a la administración del aerosol tenían como objeto comprobar el efecto broncodilatador precoz; la determinación a las tres horas, el efecto sostenido del medicamento.

Las espirografías fueron realizadas con un equipo de circuito cerrado con absorbente de carbónico y con aporte continuo de oxígeno; la gasometría arterial, con un analizador de micrométodo; las restantes determinaciones, con los métodos de rutina, utilizando para la radioscopia dinámica una cinta métrica con separaciones a plomo entre los centímetros.

La valoración de la prueba, en relación con el aumento espirográfico del V. E. M.S., se realizó midiendo la diferencia porcentual entre la determinación basal y las obtenidas con los intervalos citados; en cuanto a consideraciones clínicas, seguirá comentario al final de este resumen de la prueba broncodilatadora. El diagrama de Sig-

gaard-Andersen solamente se realizó antes de la prueba y simultáneamente con la primera determinación espirográfica, por no juzgar necesarias ni demostrativas las sucesivas determinaciones a la hora y a las tres horas.

## PARAMETROS RESPIRATORIOS EXPLORADOS

Para la valoración del Trentadil®, como broncodilatador por vía aerosólica, hemos explorado los parámetros ventilatorios básicos, el diagrama pH-bicarbonatos, la movilidad diafragmática en la radioscopia dinámica y los síntomas clásicos neumológicos de tos, expectoración y disnea.

Entre los parámetros ventilatorios hemos considerado los estáticos y los dinámicos, así como por método indirecto las resistencias dinámicas. Entre los primeros figuran la Capacidad Vital y el Volúmen de Reserva Espiratorio en el porcentaje de la C. V., para establecer las variaciones que la posición media pulmonar iba experimentando a lo largo de la prueba, las cuales, en el marco de la rehabilitación respiratoria, valoramos como signo importante de evolución del enfisematoso; entre los segundos—dinámicos— consideramos el V. E. M. S., el índice de Tiffeneau, el Volúmen Máximo Minuto, el Volumen Minuto Respiratorio y la Reserva Respiratoria. El V. E. M. S., como dato demostrativo de la permeabilidad y elasticidad del parénquima funcionante, es el parámetro más importante en esta prueba, habiéndose extraído de él la valoración numérica del poder broncodilatador del preparado; el Volumen Minuto respiratorio nos indica las variaciones de frecuencia y amplitud de la respiración, dato de interés para valorar igualmente la disminución del broncoespasmo y mejora consiguiente de la mecánica torácica externa, sobre todo de la movilidad diafragmática, por disminución de la contractura que invariablemente acompaña a los síndromes broncoespásticos; el Volumen Máximo Minuto reflejará globalmente la mejor utilización de la capacidad vital por mejora de la mecánica, ocurriendo otro tanto con el aumento de la Reserva Respiratoria.

El diagrama pH-bicarbonato nos indica, relacionándolo con el basal, el progreso de

la ventilación alveolar por disminución de la acidosis ventilatoria, no por compensación renal sino por mecanismo ventilatorio puro al aumentar la eliminación del CO<sub>2</sub> y, por consiguiente, disminuir la presión parcial de éste en la sangre del enfermo, consecutivamente al aumento de calibre de los bronquios por efecto del medicamento broncodilatador.

La tos, sobre todo la no productiva, que acompaña casi siempre a los pacientes afectos de broncoespasmo, es un dato de interés en una prueba farmacodinámica broncodilatadora puesto que disminuye o desaparece al mejorar la permeabilidad bronquial; la expectoración suele aumentar discretamente al mejorar el calibre bronquial, hecho que debe interpretarse como drenaje de defensa favorecido por la disminución del edema bronquial consecutivo a la remisión del "status asmático" y, por otro lado, como drenaje puro de las secreciones retenidas por el broncoespasmo; en la prueba hemos observado en casi todos los enfermos un incremento sin dificultad alguna (tos irritativa o aumento de las resistencias) de la secreción. La disnea, como es lógico, ha disminuido notablemente, y cabe subrayar al respecto el número importante de pacientes en "status asmático" que, fuera de este trabajo, hemos tratado mediante un aerosol de Trentadil® con alivio inmediato de la disnea y sensación de angustia clásicas de estos cuadros morbosos.

### VALORACION DE LOS DATOS OBTENIDOS

La valoración farmacodinámica de la prueba se ha basado en la diferencia porcentual entre el V.E.M.S. basal y el V.E.M.S. obtenido a los quince, sesenta minutos, y a las tres horas. Dicha valoración se ha realizado con arreglo al siguiente criterio:

Sin aumento porcentual, 0 % .....
Aumento porcentual de 0 a 10 % .....
Aumento porcentual de 10 a 20 % .....
Aumento porcentual de 20 a 30 % .....
Aumento porcentual de más de 30 % .....

Negativa
Positiva (una cruz)
Positiva (dos cruces)
Positiva (tres cruces)
Fuertemente positiva (cuatro cruces)

Los signos clínicos de tos, expectoración y disnea, así como la movilidad diafragmática han sido valorados con cruces, los tres primeros, y en centímetros el último, determinándose éste en radioscopia dinámica con la técnica ya descrita.

Como se comprende no hemos contado para la prueba con paciente alguno en "status asmático", que hace improcedente la espirometría basal, aunque, como ya reseñamos, los efectos en estos casos del Trentadil® por vía aerosólica son francamente satisfactorios.

### EFFECTOS SECUNDARIOS

Ni en los 12 enfermos explorados ni en el ya nutrido grupo de pacientes que hemos tratado con Trentadil®, tanto por vía aerosólica como intramuscular, hemos constatado incompatibilidad alguna valorable. En el caso de la prueba, uno de los pacientes experimentó náuseas durante la administración del aerosol, pero dicho enfermo las sufre con todos los medicamentos, incluso con agua destilada, por lo que no concedimos importancia al hecho. Los restantes no presentaron problema alguno (se midió presión arterial, pulso y excitabilidad motora o psíquica).

Vamos a reseñar las características clínicas y funcionales antes y después de la prueba con Trentadil®, vía aerosólica.

### VALORACION CLINICA DE LA PRUEBA

Dos de los pacientes explorados ofrecieron resultados negativos; es decir, no aumentó el V.E.M.S. tras la administración del aerosol; estos pacientes son de edad superior a sesenta años y en ellos se superpone al cuadro asmatiforme mixto un enfisema toracógeno, es decir, que hay un componente restrictivo sobreañadido por alteración de la mecánica externa; independientemente de este parámetro ventilatorio,

en ambos pacientes se comprobó una mejoría en su disnea y un aumento de la expectoración.

Cuatro de los pacientes experimentaron aumentos porcentuales del 0 al 10% (una cruz); y de ellos, dos sufren cor pulmonale crónico; uno, bronquitis crónica asmático-forme en fase de comienzo (insuficiencia ventilatoria de grado 1); y el restante, igualmente una bronquitis crónica asmático-forme de grado 2. Igual que en el grupo anterior, en todos se comprobó mejoría en su disnea y aumento en la expectoración, permaneciendo inalterados los nomogramas, salvo en uno que registró una discreta disminución en la presión parcial de carbónico.

Cuatro pacientes más mostraron aumentos porcentuales del V.E.M.S. del 10 al 20 por 100 (dos cruces); tres de ellos con fibroenfisema antiguo asmático-forme bacteriano, al que en un caso se superponían signos de cor pulmonale crónico y acidosis ventilatoria hipercápnica; y el restante con asma de etiología mixta, determinante de una insuficiencia ventilatoria de grado 1; en dos de ellos se observó aumento de la expectoración y de la movilidad diafragmática.

Dos pacientes, que completan la muestra, ofrecieron resultados muy positivos (tres y cuatro cruces de aumento porcentual del V.E.M.S.) tras la administración del aerosol con Trentadil®. El primero de ellos (tres cruces) es un asmático de etiología mixta con parámetros ventilatorios dentro de límites normales, que tras la aplicación del aerosol sobrepasaron sus valores teóricos, disminuyendo la presión parcial de carbónico por debajo del valor fisiológico. El otro paciente acusó un aumento porcentual fuertemente positivo (33 por 100) tras la aplicación del aerosol con Trentadil®. Se trata de un cor pulmonale crónico con reacción asmático-forme de etiología mixta. Aumentó también la movilidad diafragmática, manteniéndose constante la gasometría arterial que antes de la prueba estaba dentro de límites normales.

Como podemos ver, el efecto broncodilatador de Trentadil® es de acción rápida y medianamente sostenida; mejora la permeabilidad bronquial favoreciendo la ex-

pectoración, e igualmente mejora la dinámica respiratoria externa.

Tal vez el dato de mayor interés, al menos en nuestra opinión, sea que su efecto broncodilatador no se limita solamente a los broncoespasmos de comienzo, con elasticidad y permeabilidad mantenidas, sino que actúa a igual nivel que en estos en los fibroenfisemas avanzados con pérdida de elasticidad y aumento manifiesto de las resistencias dinámicas.

Ello hace que el Trentadil® pueda ser utilizado en todos los broncoespasmos, independientemente del grado de insuficiencia ventilatoria global, en ventiloterapia o aerosolterapia, sólo o asociado a mucolíticos, corticoides, antibióticos, etcétera, puesto que, por el momento, no hemos encontrado incompatibilidad alguna con ningún medicamento, si bien esto podría ser objeto de una experiencia clínica futura.

Como ya hemos dicho anteriormente, hemos tratado con Trentadil® por vía aerosólica numerosos "status asmáticos", en los que hemos comprobado la rapidez de acción del preparado por esta vía de aplicación, si bien deseamos observar que la asociación aerosólica ideal para estos tratamientos de urgencia es con mucolíticos del tipo de la N. acetil cisteína, utilizando ambos medicamentos en dosis altas, de tres a cuatro ampollas de cada uno conjuntamente en el nebulizador y, preferentemente, mezcla de oxígeno al 40 por 100.

## CONCLUSIONES

De todo lo expuesto y en vista de los protocolos de los pacientes explorados mediante la prueba farmacodinámica con Trentadil® vía aerosólica, hemos extraído las siguientes conclusiones:

1. El Trentadil® sea por vía aerosólica, oral o intramuscular, carece de efectos secundarios y, comparado con los broncodilatadores clásicos (adrenalina y derivados), presenta la ventaja de no provocar taquicardias, hipertensión arterial, excitabilidad motora y psíquica ni, en general, ninguna de las reacciones adversas asociadas con la adrenalina y sus derivados.

2. Como broncodilatador, concretamente por vía aerosólica, hemos comprobado

que tiene una acción rápida y sostenida, si bien a la vista de anteriores experiencias clínicas (pruebas broncodilatadoras con Orciprenalina e Isoproterenol) se muestra inferior a éstos como broncodilatador de urgencia. Su efecto sostenido es semejante a los derivados adrenalínicos. Así pues, se trata de un excelente broncodilatador en ventiloterapia y aerosolterapia, y presta una ayuda importante asociado a mucolíticos en los ataques agudos de broncoespasmo.

3) El Trentadil® vía aerosol es de efecto mantenido como broncodilatador; con su posterior aplicación por vía parenteral, a dosis terapéuticas, se consigue, aún en los más severos broncoespasmos, aliviar al paciente de su disnea y mantener una correcta ventilación alveolar.

4) Tanto en aerosolterapia como en ventiloterapia Trentadil® es aplicable a todas las insuficiencias respiratorias, independientemente de la etiología y grado de insuficiencia respiratoria global.

5) Hasta el momento y pese a las diversas mezclas aerosólicas que con él hemos ensayado (corticoides, mucolíticos, pantenol, derivados adrenalínicos, etcétera) no hemos encontrado intolerancia química de ningún tipo.

## APENDICE

Debido a las características de cada síndrome bronquial en particular, el fenómeno broncoconstrictor no se presenta aislado. Aunque puede aparecer como expresión única primaria, lo habitual es que surja como primera manifestación de síndromes bronquiales más complejos.

Así, la conveniencia de tratar conjuntamente la hipersecreción mucoide, el edema de la pared bronquial y la infección bacteriana, junto a la broncoconstricción.

La gran ventaja que del uso de Trentadil® se deriva, es la de unir a sus propiedades broncodilatadoras netas las que actúan sobre el tono arterial, incidiendo de esta forma sobre las alteraciones de la perfusión pulmonar, con mayor frecuencia de tipo regional, que acompañan a los trastornos ventilatorios.

En la práctica médica diaria, para la administración de aerosoles, bien solos, o

conjuntamente con presión positiva intermitente, deben observarse las condiciones siguientes:

A) Generadores aerosólicos que produzcan partículas del más pequeño tamaño, siempre menores de cinco micras y tanto mejor inferiores a una micra.

1) Aunque la cantidad total de medicamento inhalado es un factor importante en el tratamiento, la eficacia viene dada no sólo por el volumen total administrado sino, también, por el número de partículas por unidad de volumen de aire inspirado.

2) La presencia de partículas voluminosas en el seno de una dispersión puede interferir con la penetración intrapulmonar de las de menor tamaño, únicas a usar por su acción de profundidad, y por tanto con la eficacia de éstas, al producirse autoaglutinación del material inhalado. Lógicamente debe evitarse, pues, que el aerosol esté formado por material de tamaño heterogéneo.

3) La relación tamaño-penetración varía con la naturaleza del compuesto empleado. No siempre es enteramente deseable el conseguir, con generadores cada vez más potentes, la disminución del tamaño de las partículas para aumentar la relación directa menor tamaño, mayor profundidad de penetración, ya que debe tenerse en cuenta que cuanto más pequeño es el tamaño, menor es el porcentaje de material retenido por los pulmones).

B) Intercalar una fuente en el circuito que confiera al aerosol calor y humedad.

C) Aerosolizar únicamente en el ciclo inspiratorio.

D) En aerosol simple, los flujos deben ser bajos, dos-cuatro/un minuto.

E) El aerosol simultáneo con presión positiva intermitente debe ser administrado con ritmos respiratorios lentos, 6-8 minutos de la siguiente forma:

Inspiración pasiva hasta alcanzar la meseta de presiones previamente fijadas.

Ligera apnea.

Espiración activa, suave, pero prolongada y lenta. El tiempo espiratorio debe ser doble o triple que el inspiratorio.

Pausa apnéica superior a la primera.

Cabe usar de Trentadil® junto a los mucolíticos cuando se crea indicado. De

entre éstos preferimos la N-acetil-cisteína en solución al 10 por 100 si existe mucosidad de características muy viscosas. También puede añadirse desoxirribonucleasa, 250.000 unidades por sesión, aunque esta última por períodos no superiores a los diez días.

No somos partidarios de los detergentes tensioactivos ni de los derivados del cloruro de amonio.

**Mezcla tipo:**

Trentadil® .....	1 ampolla
Desoxirribonucleasa .....	250.000 unidades
También Trentadil® .....	1 ampolla
N-acetil-cisteína al 10 por 100 ..	5 ml.

El uso de antibióticos por vía aerosólica debe ajustarse también a determinadas reglas.

No deben administrarse solos; producen irritación y broncoconstricción. Por tanto, deben ir siempre unidos a sustancias broncodilatadoras.

No debe producirse intolerancia.

Adminístrese siempre antibióticos solubles, de pH neutro, en cantidades toleradas por el árbol bronquial; mejor cada seis-ocho horas, que es el tiempo de depuración bronquial, o con intervalos mayores si su administración se combina con otras vías.

Las dosis deben ajustarse de forma un tanto empírica, no existen normas establecidas. En nuestra experiencia, para lograr el efecto deseado, basta alrededor de un tercio, en veinticuatro horas, de las propuestas por vía parenteral, divididas en tres

tomas. (No se puede pretender alcanzar las mismas concentraciones que por vía sistémica, ni tampoco es deseable).

**Mezclas tipo:**

Trentadil® .....	1 ampolla
Triamfenicol .....	200 mg. en 2 ml.

(O también oxitetraciclina preparada para aerosol, 50 miligramos en 2 mililitros o penicilina G sódica 200.000 unidades en cinco mililitros, o kanamicina 250 miligramos en tres mililitros o carbenicilina 250 miligramos en cinco mililitros o cefaloridina 250 miligramos en tres mililitros, etcétera).

Los esteroides por vía aerosólica están indicados en muy escasas ocasiones. Pueden usarse los muy solubles, tipo 16-metilprednisolona en cantidad de ocho miligramos en tres mililitros.

**Mezcla tipo:**

Trentadil® .....	1 ampolla
16 metil-prednisolona .....	8 mg.

Todas las sustancias anteriormente mencionadas pueden utilizarse en forma conjunta.

**Mezcla tipo:**

Trentadil® .....	1 ampolla
N-acetil-cisteína .....	5 ml
Triamfenicol .....	200 mg.

16- metil prednisolona ocho miligramos a utilizar por cada sesión.