

Aerosolterapia

Aerosol Therapy

Luis Barrueto Céspedes
luis.barrueto@usach.cl
Licenciado en Medicina
Profesor Asociado de Pediatría
Investigador en área clínica
Escuela de Medicina
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Santiago de Chile



Resumen

La administración de sustancias terapéuticas a través de aerosoles permite un depósito selectivo a nivel pulmonar, alcanzando altas concentraciones locales del medicamento inhalado y reduciendo los efectos sistémicos adversos. El tamaño adecuado de partícula, la correcta técnica inhalatoria y una buena adherencia al tratamiento, son factores fundamentales para asegurar un mejor efecto de los aerosoles terapéuticos.

La determinación del sistema generador de aerosoles a utilizar dependerá, entre otros, de la edad del paciente, del tipo de fármaco y de las características de la condición a tratar. Tanto los aerosoles generados por Inhalador de Dosis Medida presurizados, Nebulizadores y/o Inhaladores de Polvo Seco, tienen condiciones bien establecidas para su utilización.

El mejor entendimiento de la cinética de los aerosoles, del desarrollo e innovación de los sistemas generadores, de nuevas formulaciones medicamentosas y del mayor conocimiento del comportamiento in vivo de las partículas inhaladas, entre otros, abre proyecciones interesantes no tan solo, en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, sino que en otra serie de afecciones sistémicas.

Palabras clave: terapia inhalada, aerosol, nebulizadores, inhaladores dosis medida, inhaladores polvo seco.

Abstract

The administration of therapeutic substances through aerosols allows selective deposition in the lungs, reaching high local concentrations of inhaled medication and reducing adverse systemic effects. Adequate particle size, a correct inhalation technique, and good treatment compliance are critical factors to ensure a better therapeutic effect of aerosols.

The determination of the aerosol generator system to use will depend, among others, on the patient's age, the type of drug and the characteristics of the condition being treated. Aerosols generated by pressurized Metered Dose inhaler, as well as Nebulizers and/or Dry Powder inhalers, have well-established conditions for use.

Better understanding of the kinetics of aerosols, of the development and innovation of generator systems, new drug formulations and greater knowledge of the in vivo behavior of particles inhaled, among others, opens interesting projections, not only in the treatment of respiratory diseases, but on a number of other systemic conditions.

Key words: inhaled therapy, aerosols, nebulizers, metered-dose inhalers, dry powder inhalers.

Introducción

La aerosolterapia es el procedimiento mediante el cual se administran fármacos en forma de aerosol, por vía inhalatoria, con fines terapéuticos o diagnósticos.

Los aerosoles son un sistema de partículas, de carácter sólido o líquido y de un diámetro suficientemente pequeño para mantenerse estables como suspensión en un medio gaseoso. La estabilidad del aerosol corresponde a la capacidad de las partículas para permanecer suspendidas. La penetración es la máxima profundidad que la partícula puede alcanzar en la vía aérea y el depósito corresponde a la eventual inestabilidad que permite la caída de las partículas en la mucosa superficial de la vía aérea.

El empleo de la aerosolterapia permite el depósito del fármaco en el órgano blanco, alcanzando altas concentraciones locales con limitada absorción sistémica y por tanto con menores efectos secundarios. Por otro lado posee una acción más rápida comparada con otras formas de administración de medicamentos, algunas drogas sólo son activas mediante la entrega en esta formulación (ciclesonida, alfa dornasas), las dosis utilizadas son generalmente más pequeñas que la dosis administradas vía endovenosa u oral, la aparición del efecto es más rápido y es una forma de administración indolora y relativamente cómoda.

Entre las desventajas de esta terapia se puede mencionar que necesariamente requiere de adecuadas técnicas de inhalación para asegurar una entrega, penetración y depósito adecuados que permita un efecto farmacológico, y en el caso de patologías crónicas se necesita de una adecuada adherencia al tratamiento, la que en general es baja. En pacientes menores la cooperación limitada, los volúmenes corrientes bajos, los flujos inspiratorios variables (cerca de 0 hasta aproximadamente 40 L/min.) hacen que la terapia en aerosol sea particularmente difícil en este grupo etario.

Las características que deben cumplir los aerosoles para ser utilizados en tratamiento o en diagnóstico deberán ser: estabilidad, eficacia y eficiencia farmacológica, ambientalmente aceptables, portátiles, económicos y biológicamente seguros.

Los factores que influyen en el depósito pueden ser dependientes de las características de las partículas (tamaño, forma, densidad y carga); del paciente (edad, técnica inhalatoria, patrón ventilatorio, anatomía regional de la vía aérea y patologías concomitantes); del tipo de sistema de generación del aerosol; del tipo de formulación (solución o suspensión) y/o de los propelentes utilizados.

El factor más importante para el depósito es el tamaño de partícula, el cual se caracteriza por el diámetro aerodinámico de masa media (DMMA), parámetro que divide la masa de un aerosol, donde la mitad está contenida en partículas mayores a ese diámetro y la otra mitad en partículas menores al mismo. Se estima que las partículas cuyo DMMA es igual o mayor a 10 μm no penetran al sistema respiratorio pues son filtradas a nivel de la vía respiratoria alta.

Los principales mecanismos de depósito son impactación inercial, sedimentación gravitacional y difusión. La impactación corresponde al fenómeno físico por el que las partículas de un aerosol tienden a continuar con su trayectoria en la vía aérea y no sigue las curvaturas del tracto respiratorio y por tanto colisiona con éstas, dependiendo su magnitud de la velocidad y tamaño de las partículas. Este se produce principalmente en las vías aéreas superiores, los bronquios principales y sus bifurcaciones, cuando las partículas tienen un DMMA superior a 5 μm y existen flujos turbulentos.

La sedimentación es el fenómeno físico por el que las partículas, principalmente aquellas que tienen DMMA que oscila entre 2 y 5 μm , se depositan por acción de la fuerza de gravedad en la mucosa de la vía aérea, fundamentalmente en los bronquios más distales y de pequeño diámetro donde existe flujo laminar. En general, cuantas más pequeñas sean las partículas, mayor es la probabilidad de que lleguen a partes lejanas de los pulmones. La difusión es el fenómeno físico por el que las partículas submicrónicas, que se desplazan aleatoriamente en diferentes direcciones dependiendo de sus características fisicoquímicas, se depositan en la vía aérea más distal. Recientemente (Dames et al, 2007), por simulación asistida por computación y de forma experimental en ratones, se ha demostrado que el depósito selectivo de aerosol en

la vía aérea se puede lograr conformando nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético (SPION), en combinación con la presencia de un fuerte campo magnético. Estos "magnetosoles" podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades pulmonares localizadas, focalizando el depósito de aerosoles en aquellos sitios donde estuviere la patología. El principal problema de este sistema es que la fuerza del campo magnético disminuye rápidamente al aumentar la distancia desde el imán, de modo que una distancia de 5 mm. da lugar a una disminución de aproximadamente un 90% en el flujo magnético, con lo que la técnica es más aplicable en ratones que en los seres humanos. Es una posibilidad que electroimanes de alto gradiente, desarrollados para su uso en cerdos, pudieran ser aplicados en seres humanos en un futuro previsible. La capacidad de influir en el depósito de los aerosoles podría facilitar el tratamiento de una lesión focal, para lo cual se desean altos niveles de deposición local y mínima entrega a los tejidos sanos. El éxito de la aplicación de este concepto en las personas sería un gran avance, pero, por el momento, se requiere más información en ésta.

En la vía aérea superior, eficiente filtro aerodinámico por los flujos turbulentos y por sus características anatómicas, las partículas impactan en los sitios donde existe cambios de dirección del flujo, bifurcaciones o tapones mucosos. Aproximadamente un 90% de las partículas entre 7-10 μm quedarán retenidas a este nivel. Las partículas menores se depositarán en la vía aérea inferior (bronquios-bronquiolos) dependiendo de la fuerza de gravitación en las zonas de flujos laminares y finalmente las partículas menores a 1-2 μm (bronquiolos respiratorios -alvéolos) se depositarán por difusión.

Realizado el depósito de las partículas en la superficie epitelial, el clearance de ellas se puede realizar por absorción sistémica, linfática, inactivación local o transporte mucociliar. Para el estudio del depósito pulmonar se puede utilizar técnicas cintigráficas o métodos farmacocinéticos.

Sistemas generadores de aerosoles

Existen 3 formas de administración de aerosoles: inhalador de dosis medida presurizados (IDM), nebulizadores (NBZ) e inhaladores de polvo seco (IPS). La deter-

minación del sistema a utilizar dependerá, entre otros, de la edad del paciente, del tipo de fármaco (no todos los fármacos están disponibles en todas las presentaciones) y de las características de la condición a tratar (gravedad, requerimientos de oxígeno). (Dolovich et al. 2005)

Los IDM son los de mayor uso por su aplicabilidad en todas las edades, son portátiles, herméticos, de menor costo, más eficientes (menor dosis y tiempo de tratamiento), no requieren preparación del fármaco ni del equipo de administración. Corresponden a dispositivos metálicos con una válvula de administración y un envase exterior plástico, en cuyo interior se encuentra a presión una mezcla de fármaco, propelente, surfactante y excipientes formulados como suspensión o solución. Al momento de ser usados, se libera una dosis fija de esta mezcla a gran velocidad (entre 10 a 100 m/s) con partículas de diferentes tamaños (heterodispersos). Los fármacos actualmente disponibles en IDM son los broncodilatadores y los antiinflamatorios esteroideos. Entre los primeros cabe mencionar a salbutamol, fenoterol, salmeterol, y bromuro de ipratropio; en los segundos a budesonida, fluticasona, beclometasona y ciclesonida.

Respecto a los propelentes, existen de dos tipos: los clorofluorocarbonos (CFC) y los hidrofluoroalcanos (HFA), estos últimos preferidos por no dañar la capa de ozono, por entregar una mayor uniformidad en las dosis y menor variabilidad con los cambios de temperatura, proporcionar una menor velocidad y menor tamaño de partículas, no provocar el efecto del freón frío, todo lo que implica un mejor depósito del aerosol.

Debido a la necesidad de desacelerar y dar tiempo para la evaporación del propelente y así disminuir el tamaño de las partículas, evitar el contacto directo con el aerosol frío y asegurarse una buena coordinación entre el disparo del puff y el inicio de la inspiración, hay consenso en la necesidad de utilizar espaciador en todos los grupos etarios cuando se utiliza un IDM. Estos dispositivos debieran poseer una carga electrostática mínima (Mallol, Aguirre, Hernández, 2001) que disminuya la retención de aerosol en su interior (lo que consigue con espaciadores metálicos), ser de un largo adecuado (15-18 cm), de un volumen de acuerdo a la edad del paciente (150-250 ml para lactantes), con válvula de inhalación/exhalación de

baja resistencia y la presencia de una máscara facial que se adhiera adecuadamente a la cara o pieza bucal en caso de niños mayores. En el escolar, adolescente y adulto se podrá usar un espaciador abierto siempre y cuando se respete una correcta técnica inhalatoria. Con el uso el interior de los espaciadores plásticos se cubrirá de una fina capa de medicamento y surfactante lo que disminuirá la carga estática de estos dispositivos, mejorando por tanto la entrega de medicamento.

La masificación de los IDM, en formulación tipo solución y con propelentes HFA permitirá mejorar sustancialmente su depósito pulmonar (beclometasona, ciclosonida). Nuevas tecnologías, como aquellos activados con la respiración (ej. Autohaler), permitirán obviar el problema de la falta de coordinación entre la activación del IDM y la inspiración en niños mayores.

Nebulizadores

Un nebulizador es un dispositivo capaz de transformar una solución o suspensión en gotas de aerosol respirables. Existen fundamentalmente dos tipos: aquellos cuya energía productora del aerosol está determinado por un chorro de gas, a presión y flujo conocidos, denominados jet nebulizadores (JN) o nebulizadores neumáticos, y aquellos en los que una corriente eléctrica aporta la energía necesaria para la vibración de cristales piezoeléctricos que promueven la liberación del aerosol, los nebulizadores ultrasónicos (NUS).

Los más utilizados en terapéutica son los JN. Estos dispositivos se caracterizan por haber sido diseñados para producir, bajo ciertas condiciones de operación, una cantidad conocida de aerosol por unidad de tiempo, denominado débito o gasto del JN, y aerosoles con un tamaño de partículas respirables. Se ha demostrado que el débito de un JN depende directamente del volumen de llenado, lográndose débitos adecuados con 4 ml al inicio de su operación, flujos óptimos de 6 a 8 L/min., ya sea con aire, oxígeno y, en ocasiones, con heliox (Boe, Dennis, O'Driscoll, 2000), (Mallol, Simmonds, Saa, Cortes, 1994), (Mallol, Robertson, Cook, 1997). Se observa relación inversa entre flujo del gas y tamaño de partículas, lo que justifica

mantener las condiciones de uso antes descritas y explica la ineficiencia de compresores portátiles o domésticos para generar aerosoles eficientes. Entre las ventajas que ofrecen los JN destacan, entre otras, la independencia de la coordinación entre la producción de aerosol y la inhalación por parte del paciente, la capacidad de administrar una amplia gama de productos en dosis altas y la generación de partículas con menor velocidad por lo que no requieren espaciadores (sólo mascarillas faciales y boquillas en T). Entre sus desventajas cabe mencionar que son de mayor costo que el IDM, requieren un sistema de administración más complejo (JN, flujómetros compensados, fuentes seguras de aire u oxígeno) y el procedimiento de administración ocupa más tiempo sumando a lo anterior que su eficiencia es menor que los IDM.

En la actualidad, están en desarrollo diferentes nebulizadores accionados por la respiración, de menor tamaño, portátiles y de mayor eficiencia, producto del uso de tecnología en microchips y de sensores de flujo, que sólo entregarán el medicamento en la inspiración.

Los NUS ocupan un transductor piezoeléctrico ubicado entre la solución a nebulizar y la corriente eléctrica que los hace vibrar a frecuencias ultrasónicas, generando una importante masa de aerosol que será conducida al paciente mediante un flujo de gas accesorio. Son altamente eficientes, con partículas en su mayoría bajo los 3 μm de diámetro, pero costosos y dependientes de electricidad. Su nube densa con alto contenido de agua pudiera determinar un efecto broncoconstrictor, lo que sumado a la poca diferencia en cuanto a tamaño de partículas generadas por JN, hacen preferible el uso de estos últimos cuando se persiguen fines terapéuticos. Se espera que los futuros nebulizadores a ser utilizados deberían ser más pequeños, portables, con una entrega de aerosoles de poco DMMA (<3micrones) y en lo posible con tamaños de partículas diferentes con lo que tendrían la ventaja, dependiendo del sitio de la enfermedad, de depositarse en la vía aérea periférica o más central ya sea en un mismo o en diferentes pacientes. En el desarrollo de nuevas formulaciones debiera considerarse que las características fisicoquímicas tales como la viscosidad y tensión superficial afectan el tamaño de partícula.

Inhaladores de polvo seco (IPS)

Corresponden a dispositivos en los que un producto en polvo, seco y micronizado, se desagrega y dispersa mediante una maniobra de inspiración forzada, transformándose en un aerosol respirable. El polvo compacto es estable, en un estado de baja energía, con baja degradación química y reacción con las superficies de contacto y para ser respirado debe moverse e incorporarse al flujo inspiratorio dentro de la vía aérea del paciente. La producción del aerosol desde los IPS y su consiguiente depósito pulmonar dependerán directamente del flujo inspiratorio del paciente, constituyendo la energía generadora de aerosol y, a la vez, una de sus limitantes más importantes ya que no pueden ser usados por niños pequeños, lactantes, ni por adultos con obstrucción bronquial severa o incapacidad de realizar la maniobra inspiratoria requerida. Estudios en nuestro medio han determinado que pacientes preescolares pueden generar flujos inspiratorios adecuados para usar de manera eficaz estos dispositivos (Aguilar, Mallol, 2000).

Al ser activados por la inspiración del paciente, no exigen la coordinación actuación-inhalación obligada de los IDM, lo que sumado a sus características farmacológicas, los transforma en dispositivos más fáciles de usar, estables y eficientes que los IDM, con una mayor tasa de depósito pulmonar respecto de estos, sin necesidad de espaciador entre el dispositivo y el paciente. Entre sus limitaciones destacan su alto costo, las propiedades higroscópicas del polvo, que los hacen sensibles a la humedad ambiente o a la procedente de la exhalación del paciente, siendo más vulnerables los reservorios multidosis. Entre los nuevos sistemas en desarrollo, con tecnología dirigida a generar aerosoles más independientes del flujo inspiratorio del paciente están Spiros® (salbutamol) y Airmax® (budesonida y salbutamol).

Medicamentos en aerosol

Si bien los medicamentos utilizados en aerosolterapia han sido orientados fundamentalmente al tratamiento de enfermedades respiratorias, como el asma bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis

quística y otras condiciones crónicas o agudas, existe en la actualidad una mayor variedad de fármacos para fines terapéuticos.

Cabe mencionar que la superficie de contacto entre el componente aéreo alveolar y el capilar sanguíneo pulmonar es de aproximadamente 70m², lo que genera una superficie de intercambio importante para la administración de fármacos sistémicos. Es así que a los tradicionales medicamentos para el tratamiento de enfermedades respiratorias (broncodilatadores, corticoides, adrenalina racémica, antibióticos, entre otros) existen distintos fármacos en que la vía inhalatoria ha sido utilizada.

Puede mencionarse como ejemplos el uso de furosemida con su efecto en la musculatura lisa bronquial (Sierra-Johnson, 2002) de heparina no fraccionada como agente mucoactivo modificando la morfología y las características reológicas del mucus bronquial (Broughton-Head et al. 2007), del óxido nítrico en el tratamiento de la hipertensión pulmonar del recién nacido prematuro (Su, Chen, 2008); de interferón gama en la enfermedad por mycobacterium avium; de pentamidina para el tratamiento de pneumocistis jiroveci; de iloprost como tratamiento seguro, efectivo en la hipertensión pulmonar; de liposomas, micropartículas poliméricas y nanopartículas como transportadores de drogas antituberculosas (Pandey y Khuller, 2005); de vacuna anti influenza, la cual en niños tendría la ventaja de no ser interferida por la persistencia de anticuerpos maternos a diferencia de la inmunización vía subcutánea (Garmise, et al. 2006); de inmunosupresores (corticoides, ciclosporina) inhalados para la prevención del rechazo pulmonar y de la bronquiolitis obliterante en pacientes de riesgo tras el trasplante corazón-pulmón; de alfa1-antitripsina en el déficit de la misma.

Desde el descubrimiento del gen de la Fibrosis Quística, en 1989, esta condición ha sido considerada una candidata para la terapia génica. Existen aún problemas importantes con esta terapia, unos en cuanto a la seguridad (vectores virales), y otros con respecto a la eficiencia (liposomas). En la actualidad, se continúa trabajando en la búsqueda del vector ideal y aún falta tiempo para que esta terapia resulte efectiva. (Proesmans, Vermeulen, De Boeck, 2008)

Consideraciones finales

A pesar de la importancia y del masivo uso de la terapia inhalatoria en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, aún se conoce poco acerca de aspectos técnicos y prácticos en la administración de aerosoles principalmente en los pacientes pediátricos. El potencial desarrollo de avances en los sistemas de generación de aerosoles, de nuevas formulación de los medicamentos, de mayor conocimiento del comportamiento in vivo de las partículas inhaladas, entre otros, permitirá en el futuro el tratamiento de acuerdo a las necesidades específicas de los pacientes, abriendo expectativas más amplias de los aerosoles tanto en su uso terapéutico como diagnóstico.

Bibliografía

- Dames P, Gleich B, Flemmer A, Hajek K, Seidl N, Wiekhorst F, Eberbeck D, Bittmann I, Bergemann C, Weyh T, Trahms L, Rosenecker J, Rudolph C, (2007) Targeted delivery of magnetic aerosol droplets to the lung. *Nat Nanotechnol.* Aug; 2(8):495-499.
- Dolovich M, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL et al. (2005) Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*; 127: 335-340.
- Mallol J, Aguirre V, Hernández L. (2001) Carga electrostática basal en espaciadores plásticos de uso común con inhaladores de dosis medida. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 58: 229-233.
- Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR. (2000) *European Respiratory Society Nebulizer Guidelines: Clinical Aspects.* *Eur Respir Rev*, 10: 495- 583.
- Mallol J, Simmonds S, Saa D, Cortes F. (1994) Variabilidad de la eficiencia de jet nebulizadores. Efecto del flujo de aire empleado. *Rev Colomb Neumol*, 6:50-54.
- Mallol J, Robertson C, Cook D. J (1997) Influence of jet nebulizer operation conditions in lung penetration and deposition of gentamicin in adolescents with Cystic Fibrosis. *Aerosol Med*; 10:331-340.
- Aguilar P, Mallol J. (2000) Flujos inspiratorios máximos en niños 4-8 años. Implicancias para la inhalación de medicamentos en polvo. *Arch Bronconeumol*, 36: 73-76.
- Sierra-Johnson J. (2002) Inhaled furosemide: a whole new mechanism of action, *Medical Hypotheses*, Volume 58, Issue 6, June, 529-530.
- Broughton-Head V, Shur J, Carroll MP, Smith JR, and. Shute JK. (2007) Unfractionated heparin reduces the elasticity of sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 293: L1240-L1249.
- Su PH, Chen JY, (2008) Inhaled nitric oxide in the management of preterm infants with severe respiratory failure. *J Perinatol.* Feb; 28 (2):112-6.
- Pandey R. and Khuller G. K. (2005) Antitubercular inhaled therapy: opportunities, progress and challenges, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 55(4):430-435.
- Garmise RJ, Mar K, Crowder TM, Hwang CR, Ferriter M, Huang J, Mikszta JA, Sullivan VJ, Hickey AJ. (2006) Formulation of a dry powder influenza vaccine for nasal delivery. *AAPS PharmSciTech.* 7(1): Article 19.
- Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. (2008) What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr.* Aug; 167(8):839-49.