

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **46**

Número
Number **5**

Septiembre-Octubre
September-October **2003**

Artículo:

Aerosolterapia mediante los nuevos inhaladores de dosis medida

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Artículo original

Aerosolterapia mediante los nuevos inhaladores de dosis medida

Jorge Arturo Aviña Fierro,¹ Jorge Eduardo Navarro Ibarra²

¹ Médico Pediatra. Investigador Clínico. Profesor de Terapéutica Inhalatoria, IMSS, Hospital General de Zona 14, Guadalajara.

² Médico Pediatra. Urgencias Pediátricas, IMSS Hospital General de Zona 14, Guadalajara

Nota: Aunque en este artículo se mencionan medicamentos por su nombre registrado y laboratorios productores, no se viola la ética de las publicaciones porque se hace referencia a todos los productos existentes en el mercado sin hacer preferencias.

Resumen

Los inhaladores de “dosis medida” que previamente dominaron el mercado de la aerosolterapia se han visto forzados a buscar nuevas tecnologías para evitar ser reemplazados por los dispositivos para “polvo seco” que se apropián progresivamente de la inhaloterapia. Se han reemplazado los compuestos propelentes clorofluorocarbonados (CFC) de la suspensión en spray, por los hidrofluoroalkanos que no son destructores de la capa atmosférica de ozono, surgiendo Evoxhaler y el Qvar que han añadido la característica de partículas respirables más pequeñas. Los nuevos modelos han incorporado mecanismos accionados por la respiración en los inhaladores Autohaler, Easi-Breathe y Xcelovent; y finalmente han conjuntado características de los dispositivos de polvo seco y ha surgido el reciente modelo híbrido Respimat.

Palabras clave: *Aerosolterapia, clorofluorocarbonados, hidrofluoroalkanos, inhalador de dosis medida.*

Summary

The Metered dose inhalers that previously dominated the market of the therapy with aerosol have seen forced to look for new technologies since dry powders devices are progressively dominating. Chlorofluorocarbon (CFC) compounds have been replaced, by Hydrofluoroalkane (HFA) that are not destructive of the atmospheric ozone layer, in Evoxhaler and Qvar inhalers, the last one with smaller breathable particles. The new models have incorporated mechanisms activated by the patient's breathing like the Autohaler, Easi-Breathe and Xcelovent, and finally the manufacturers combined characteristic of the Dry powders devices with the Metered-dose inhalers and get the hybrid model Respimat.

Key words: *Aerosol therapy, chlorofluorocarbon, hydrofluoroalkane, metered-dose inhalers.*

Introducción

La inhaloterapia es un método de tratamiento médico que utiliza la vía respiratoria para la administración de un fármaco que puede ser un polvo o un líquido, y es entregado mediante una corriente de gas que actúa como vehículo para llegar al tracto respiratorio. El sitio donde se logra el contacto puede ser desde mucosa nasal, hasta las porciones pulmonares más pequeñas, los bronquiolos terminales o alvéolos. Es una terapéutica local que tiene grandes ventajas sobre la vía de administración sistémica para el mismo fármaco. La terapéutica en aerosol utiliza la administración de un medicamento farmacológico especialmente diseñado para su uso por inhalación y existen dos tipos principales de dispositivos: el inhalador de dosis medida, generador de una niebla mediante un envase presurizado; y los dispositivos para polvo seco en los que una corriente aérea lleva el medicamento al sistema respiratorio del paciente.

Durante muchos años los inhaladores de “Dosis medida” dominaron el terreno de la terapia con aerosoles y eran los dispositivos más frecuentemente utilizados para la administración de medicamentos de rescate y mantenimiento de las crisis de broncoespasmo, en las presentaciones de broncodilatadores: beta-2 adrenérgicos (salbutamol) y anticolinérgicos (ipratropio); y de antiinflamatorios esteroideos (beclometasona) y no esteroideos (cromoglicato). Pero ante la profusión de su utilización en los pacientes asmáticos y de neumopatía obstructiva crónica, algunos sujetos iban requiriendo progresivamente administración de dosis mayores con el consecuente desarrollo de reacciones colaterales. Aparecieron en su auxilio las cámaras espaciadoras de inhalación que permitieron la mejor entrega del medicamento y una res-

puesta clínica más adecuada. Pero la llegada de los dispositivos para “polvo seco” con su creciente desarrollo tecnológico y gran variedad de modelos para cada necesidad, inició un desplazamiento progresivo de los inhaladores tradicionales en spray y amenazó con marginarlos en forma importante, por lo cual la industria farmacéutica se forzó a realizar grandes inversiones en investigaciones que permitieran adecuar el desarrollo de estos dispositivos al ritmo de las necesidades actuales de la gran población con neumopatías que dependen de la aerosolterapia, como terapéutica de alivio y control de sus enfermedades respiratorias.

Suspensión en aerosol: del inhalador en spray al Evohaler

Las suspensiones en aerosol son dispositivos con medicamento líquido o de polvo disuelto en un líquido propelente, cuya mezcla de sustancias se encuentra envasada en un frasco presurizado que puede liberar el medicamento mediante la utilización de una válvula que permite la administración de una dosis fija previamente determinada del fármaco, por lo cual se llama de “Dosis medida”. Las partículas que produce son entre 2 y 5 micras, liberando así una dosis predeterminada de medicamento que no tiene relación con la fuerza o el tiempo de presión que se ejerza sobre la válvula. Los propelentes que generalmente se utilizan son formas líquidas de clorofluorocarbonados (CFC) que actúan como propulsores, pues tienen un punto muy bajo de ebullición y pueden ser fácilmente licuados, además no son tóxicos para el paciente. Sin embargo, tienen la desventaja de que repercuten en la atmósfera exterior destruyendo la capa protectora de ozono, por lo cual los fabricantes tienden a reemplazarlos con modernas sustancias alternativas como son las actuales de hidrofluoroalkanos (HFA) que carecen de esa acción. Con objeto de reducir la contaminación atmosférica con los CFC, la mayor parte de los países de la comunidad mundial firmaron en 1987 el Protocolo de Montreal y se decidió usar como alternativa compuestos como los HFA.¹

El dispositivo suele ser un tubo cilíndrico metálico que contiene el fármaco y debe de colocarse en forma vertical invertida, haciendo coincidir la terminación del pivote con el receptáculo de válvula que se encuentra en el fondo del tubo del estuche plástico y actúa como vía de conducción de la niebla hacia el exterior, antes de que llegue a la boca del paciente. El envase proporciona el medicamento en dosis fijas invariables. Estos inhaladores requieren que el paciente realice una coordinación adecuada entre el inicio de la inhalación y el momento de la liberación del producto al presionar la válvula.²

Inhalador en spray. Es el tipo tradicional de inhalador respiratorio, en el cual el medicamento está mezclado con clorofluorocarbonados que al evaporarse liberan en una co-

rriente aérea, una nube de spray que debe llegar a la vía respiratoria para ejercer su efecto y funciona al disparar la válvula liberadora de presión. Salbutamol: *Ventolin*® (*Glaxo*), broncodilatador beta-2 adrenérgico.³ Evohaler, es la nueva presentación desarrollada por la industria farmacéutica para los inhaladores de dosis medida, usa sustancias purificadas sin CFC, pues llevan en su composición como propelente hidrofluoroalkanos como el “HFA-134-a”, y liberan aerosol libre de acción nociva sobre la capa de ozono. Fluticasona y salmeterol: *Seretide*® (*Glaxo*), corticoide antiinflamatorio inhalado y beta-2 adrenérgico de acción prolongada.^{4,5} Qvar, este tipo de presentación no contiene CFC y cuenta con la innovación en el medicamento con respecto al diámetro aerodinámico de masa media (DAMM) que es más pequeño, permitiendo incrementar su fracción respirable. Produce partículas de un tamaño mínimo que pueden llegar a sitios intermedios y pequeños logrando una mejor efectividad debida al incremento en la cantidad de medicamento disponible; además la distribución en la vía aérea es más adecuada y permite distanciar la dosis del medicamento a sólo dos veces al día, brindando una adecuada mejoría clínica al paciente. Beclometasona: *Qvar*® (*3M Pharmaceutical*), esteroide antiinflamatorio.^{6,7}

Nuevos dispositivos accionados por la respiración

El mejor aprovechamiento del medicamento y su utilización en pacientes pediátricos y en sujetos ancianos o enfermos asmáticos con flujos de inhalación reducidos, puede lograrse con inhaladores que funcionan liberando la dosis del fármaco en el momento en que el paciente realiza un esfuerzo inspiratorio. La medicación es otorgada en el momento oportuno y su entrega permite una mejor utilización, disminuyendo las probabilidades de sobredosis y de reacciones colaterales, además de no requerir una coordinación exacta entre el accionamiento del disparo en el inhalador y el inicio de la respiración. No contaminan el medio ambiente pues usan propelentes HFA.⁸⁻¹⁰

Autohaler, es un cartucho de aerosol presurizado que cuenta con un mecanismo de autodisparo, el cual es activado por la propia inspiración del paciente. Su dispositivo especial permite que al abrir la tapa de la boquilla quede precargada la dosis, la cual sólo será liberada cuando el paciente inicie la inhalación a través del aparato. El sistema valvular está colocado en la porción correspondiente a la pieza bucal, permitiendo la emisión del medicamento en el momento del inicio de la inspiración. El paciente debe iniciar la respiración a través del aparato en una forma profunda, moderada y constante hasta escuchar un “clic” y sentir una bocanada suave que es la que lleva el medicamento. El inconveniente de este método es que su activación requiere la producción de un flujo respiratorio mayor de 30 L/min por

lo cual sólo puede emplearse en niños mayores de 6 años de edad y adultos. Pirbuterol: *Maxair®* (3M Pharmaceutical), broncodilatador beta-2 adrenérgico.^{11,12} Easi-Breathe, es un nuevo dispositivo que incorpora el mecanismo utilizado por algunos inhaladores de polvo seco, de esta forma la dosis del medicamento tiene una excelente coordinación entre su liberación y la inhalación, lo que permite un mejor aprovechamiento de la dosis del medicamento. La formulación es líquida, purificada y sin contaminantes. Se encuentra ya en México como beclometasona: *Beclazone®* (IVAX), corticoido antiinflamatorio.^{13,14} Xcelovent es un inhalador que responde con la liberación del medicamento cuando el paciente realiza la inhalación, esto permite que el paciente tenga un mejor aprovechamiento, no necesita coordinación entre la válvula liberadora y la respiración, y la entrega de la dosis es más efectiva. El fármaco se diluye en una nube de aerosol de tamaño adecuado para obtener un mejor alcance de la vía respiratoria baja, el aprovechamiento de la dosis es casi el doble que el obtenido con otro tipo de inhaladores de dosis medida. Tiene un amplio campo de aplicación en los pacientes asmáticos que no pueden utilizar en forma adecuada los otros inhaladores, principalmente pacientes pequeños y ancianos muy debilitados. Budesonida: *SkyeFine®* (*SkyePharma-Meridica*), esteroide antiinflamatorio.^{15,16}

Un modelo híbrido

Respimat, es el nuevo sistema desarrollado en Alemania por Boehringer Ingelheim, permite el uso del fármaco en solución líquida sin mezcla con propelentes; el dispositivo tiene una forma ergonómica cilíndrica que termina en una pieza bucal, y no requiere de ningún tipo de cámara espaciadora de inhalación. Al efectuar el disparo se libera la medicación, presenta muy escaso índice de impactación en orofaringe, pasando en cantidades muy importantes al tracto respiratorio inferior de tal forma que se obtiene casi el doble de las dosis logradas con los otros dispositivos de dosis medida que usan incluso un espaciador. Fenoterol e ipratropio: *Berodual®* (*Boehringer*), broncodilatador de acción prolongada aunado a un agente antimuscarínico.

Conclusiones

La aerosolterapia es la rama terapéutica con el mayor desarrollo y avances tecnológicos en los años recientes y grandes innovaciones para llevar los fármacos a las vías respiratorias, al mismo tiempo que se expande a la endocrinología iniciándose su empleo para la administración de insulina y otras hormonas. El mercado farmacéutico mexicano ha integrado recientemente nuevas adquisiciones de los recientes inhaladores de dosis medida que van surgiendo tanto en Estados Unidos como en Europa y es conveniente mante-

nerse informado de estos cambios para progresar en la modernidad de la inhaloterapia.^{17,18}

Referencias

1. Anderson PJ. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics. *Chest* 2001; 120: 89-93.
2. Roche N, Huchon GJ. Rationale for the choice of an aerosol delivery system. *J Aerosol Med* 2000; 13: 393-404.
3. Weda M, Geuns ER, Vermeer RC et al. Equivalence testing and equivalence limits of Metered-dose inhalers and Dry powder inhalers measured by *in vitro* impaction. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 49: 295-302.
4. Williams G. Moisture transport into chlorofluorocarbon-free Metered dose inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 227-229.
5. Demedts M, Cohen R, Hawkinson R. Switch to non-CFC inhaled corticosteroids: a comparative efficacy study of HFA-BDP and CFC-BDP Metered-dose inhalers. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 331-338.
6. Davies R, Leach C, Lipworth B, Shaw R. Asthma management with HFA-BDP (QVAR). *Hosp Med* 1999; 60: 263-270.
7. Vanden Burgt JA, Buss WW, Martin RJ, Szeffler SJ, Donnell D. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1209-1226.
8. Cheng YS, Fu CS, Yazzie D, Zhou Y. Respiratory deposition patterns of salbutamol pMDI with CFC and HFA-134a formulations in a human airway replica. *J Aerosol Med* 2001; 14(2): 255-66.
9. Richards J, Hirst P, Pitcairn G, Mahashabde S, Abramowitz W, Nolting A, Newman SP. Respiratory deposition patterns of salbutamol pMDI with CFC and HFA-134a formulations in a human airway replica. *J Aerosol Med* 2001; 14: 255-266.
10. Donnell D. Inhaled corticosteroid delivery systems: clinical role of a breath-actuated device. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001; 5: 7-16.
11. Worth H. Comparison of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate Autohaler with budesonide Turbuhaler in asthma control. *Respiration* 2001; 68: 517-526.
12. Nolting A, Sista S, Abramowitz W. Single-dose study to compare the pharmacokinetics of HFA flunisolide and CFC flunisolide. *J Pharm Sci* 2002; 91: 424-432.
13. Rydman RJ, Sonenthal K, Tadimeti L et al. Evaluating the Outcome of Two Teaching Methods of Breath Actuated Inhaler in an Inner City Asthma Clinic. *J Med Syst* 1999; 23: 349-355.
14. Price DB, Pearce L, Powell SR et al. Handling and Acceptability Have the Easy-Breathe Device Compared With a Conventional Metered Dose Inhaler by Patients and Practice Nurses. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 31-36.
15. Busse WW et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1215-1222.
16. Fireman P, Prener BM, Vincken W, Demedts M, Mol SJ, Cohen RM. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 557-565.
17. Newman S P, Joanne Brown, Karen P. Steed, Sandra J, Reader K, Heinrich Kladders. Lung deposition of Fenoterol and Flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines comparison of "Respimat" with conventional Metered-dose inhalers with and without spacer devices. *Chest* 1998; 113: 957-963.
18. Goldberg J, Freund E, Beckers B, Hinzmam R. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using Respimat compared with a conventional metered dose inhaler. *Eur Respir J* 2001; 17: 225-232.