

Aerosoles: Fármacos y los dispositivos para su administración

Arturo Cortés-Télles,* ✉ Rogelio García-Torrentera‡

* Laboratorio de Fisiología Respiratoria, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

‡ Servicio de Terapia Respiratoria, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Trabajo recibido: 21-IX-2012; aceptado: 08-X-2012

RESUMEN. Desde hace más de 30 años los medicamentos inhalados y los dispositivos para su administración son una opción segura y eficaz en el manejo de múltiples enfermedades respiratorias. Existen indicaciones plenamente demostradas para algunos fármacos *v.gr.*, los broncodilatadores y corticosteroides inhalados son particulares a enfermedades como asma y EPOC; el uso de antibióticos en fibrosis quística, los vasodilatadores pulmonares en hipertensión arterial pulmonar. No obstante, existen padecimientos agudos caracterizados por inflamación en la vía aérea y producción de secreciones que representan un reto para que el clínico pueda aplicar las opciones terapéuticas y el mejor dispositivo para su entrega. El objetivo del presente documento es proporcionar un panorama basado en la información disponible sobre los fármacos que son administrados de forma inhalada; asimismo, describir los dispositivos apropiados para lograr el objetivo propiamente mencionado.

Palabras clave: Propelentes de aerosoles, broncodilatadores, corticosteroides, antibióticos, mucolíticos, nebulizadores.

ABSTRACT. For over 30 years, inhaled medications and their devices, represent a therapeutic option for the management of several respiratory diseases. At present, there are specific indications to some nebulized drugs, *i.e.* bronchodilators and inhaled corticosteroids in diseases such as asthma and COPD; antibiotics in patients with cystic fibrosis and pulmonary vasodilators in pulmonary arterial hypertension; however, other clinical conditions that are characterized by acute airway inflammation and mucus production are a challenge for the clinician to establish a proper strategy between all therapeutic options and the best delivery system. The aim of this paper is to provide an overview based on available information about nebulized drugs; also, it describes specific characteristics for each available device.

Key words: Aerosol propellants, bronchodilator agents, adrenal cortex hormones, antibiotics, mucolytics, nebulizers.

INTRODUCCIÓN

Un aerosol deriva de la conversión de suspensiones sólidas o líquidas en un medio gaseoso. La descripción de los mecanismos involucrados en la entrega de aerosoles dentro de la vía aérea comenzó durante la segunda mitad del siglo XX.¹ Estudios subsecuentes han confirmado que la administración de fármacos vía nebulizada requieren menos dosis al ser comparados con la vía sistémica para lograr un objetivo terapéutico. Paralelamente se disminuyen los efectos sistémicos no deseados, sobre todo cardiovasculares y la toxicidad renal, entre otros.^{2,3} Cabe destacar que únicamente entre el 10 y 20% del medicamento administrado como aerosol se deposita en la vía respiratoria, dato que respalda la gran capacidad de respuesta del sistema respiratorio.⁴

Esencialmente son tres los mecanismos por los cuales una partícula aerosolizada se deposita en la vía aérea: 1) impactación inercial, 2) caída gravitacional

(sedimentación) y 3) difusión. La impactación inercial ocurre en las bifurcaciones de las primeras 10 generaciones bronquiales, donde la velocidad del flujo aéreo es elevada y turbulenta; involucra las partículas más grandes y de tránsito acelerado. La caída gravitacional depende de la velocidad del aire, tamaño de la partícula y tiempo de permanencia en la vía aérea; está descrito en regiones bronquiales con baja velocidad del flujo de aire (últimas cinco generaciones). Finalmente, la difusión se genera como consecuencia del movimiento browniano de las partículas y ocurre en los alvéolos con moléculas menores a 1 μm . Por lo general no se depositan y son expulsadas durante la espiración.^{2,4,5} El sitio de depósito de las partículas se ilustra en la tabla 1.

Actualmente contamos con varios agentes farmacológicos que pueden administrarse como aerosoles e incluyen: 1) broncodilatadores, 2) corticoesteroides, 3) antibióticos, 4) análogos de prostaglandinas, 5) surfactante, 6) antivirales, 7) mucolíticos, 8) helio y 9) otros fármacos.^{6,7}

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

FÁRMACOS: CLASIFICACIÓN Y GRUPOS

Broncodilatadores

La indicación más frecuente para administrar un broncodilatador incluye escenarios clínicos manifestados con broncoespasmo y disnea. Asimismo, se incluye en pacientes bajo ventilación mecánica (VM) que presentan aumento de la resistencia en la vía aérea o protocolos para la liberación de VM y en contextos específicos como manejo de secreciones traqueobronquiales y tratamiento de hiperinflación dinámica, entre otros.⁷

El objetivo terapéutico es claro: disminuir la resistencia al flujo aéreo; paralelamente, mejora el trabajo respiratorio y la percepción de disnea.^{7,8} Considerando el mecanismo de acción, los broncodilatadores se dividen en los siguientes dos grandes grupos: 1) beta (β)₂-agonistas y 2) anticolinérgicos. Ambos, a su vez, se subdividen con

base en el tiempo de duración (acción corta y acción prolongada).⁹ Los β ₂-agonistas actúan a nivel del músculo liso bronquial; por su parte, los anticolinérgicos inhiben el estímulo colinérgico parasimpático de los receptores muscarínicos μ ₃ expresados en las células de las glándulas submucosas encargadas de la secreción de moco en la vía aérea.¹⁰ Debe justificarse la indicación de cada broncodilatador acorde con el objetivo terapéutico, los de acción corta, esencialmente broncoespasmo agudo (corroborado clínicamente), y por otro lado los de acción prolongada, como tratamiento de sostén en patologías caracterizadas por obstrucción crónica al flujo aéreo *v.gr.*, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias. En el tratamiento del asma, estos últimos están contraindicados como monoterapia; no obstante, pueden adicionarse a los corticosteroides inhalados (CEI) con base en lineamientos internacionales. Las dosis se describen en la tabla 2.

Tabla 1. Relación entre el tamaño de la partícula con el sitio de depósito.

Tamaño	Sitio de depósito
Menos de 1 micra	Bronquiolos terminales y alveolos
Entre 1 y 6 micras	Bronquios de pequeño y mediano calibre
Entre 6 y 20 micras	Tráquea y bronquios principales
Más de 20 micras	Vía aérea superior

Corticosteroides inhalados

Se conocen múltiples efectos adversos de los esteroides administrados por vía sistémica como: 1) inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, 2) inhibición del metabolismo óseo, 3) retraso en el crecimiento y 4) diferentes efectos hematológicos, metabólicos y en el sistema nervioso central, entre otros. El objetivo de administrar un CEI es lograr que la mayor dosis sea depositada en la vía respiratoria,

Tabla 2. Fármacos empleados como aerosoles.

Dispositivos y fármacos	Dosis medida inhalada	Dosificación	Tiempo de efecto	Comentarios
Inhalador dosis medida (pIDM)				
Broncodilatadores				
Acción corta				
Salbutamol	100 μ g/dosis	200 μ g c/6 h	4-6 h	En casos agudos 2-4 dosis c/4 h
BI	40 μ g/dosis	80 μ g c/6 h	4-6 h	En casos agudos 2-4 dosis c/4 h
Broncodilatadores combinados				
Fenoterol + BI	50/20 μ g/dosis	1 o 2 dosis c/6-8 horas		6-8 h
Corticosteroides				
Ciclesonida	100 y 200 μ g/dosis	1 a 2 veces la dosis seleccionada c/12 h	12 h	Se sugiere enjuagar la boca con el uso
Fluticasona	50, 250 μ g/dosis	1 a 2 veces la dosis seleccionada c/12 h	12 h	Se sugiere enjuagar la boca con el uso
Beclometasona	50, 100, 250 μ g/dosis	1 a 4 veces la dosis seleccionada c/12 h	8-12 h	Se sugiere enjuagar la boca con el uso
Combinados (BD + CEI)				
Formoterol + Budesonida	4.5/80 y 4.5/160 μ g/dosis	1 o 2 veces la dosis seleccionada c/12 h	12 h	Se sugiere enjuagar la boca con el uso

Continúa de la Tabla 2...

Salmeterol + Fluticasona	25/50, 25/125 y 25/250 µg/dosis	1 o 2 veces la dosis seleccionada c/12 h	12 h	Dispositivo Evohaler. Se sugiere enjuagar la boca con el uso
Inhalador polvo seco (IPS)				
<i>Monodosis</i>				
Broncodilatadores				
Acción prolongada				
Formoterol	12 µg/dosis	12 µg c/12 h	12 h	Breezhaler
Indacaterol	150 µg c/24 h	150 µg/dosis	24 h	Breezhaler
Corticoesteroides				
Budesonida	200 y 400 µg/dosis	1 o 2 veces la dosis seleccionada c/12 h	12 h	Se sugiere enjuagar la boca con el uso, Turbu- haler, Breezhaler
<i>Multidosis</i>				
Corticoesteroides				
Budesonida	100 y 200 µg/dosis	1 o 2 veces la dosis seleccionada c/12 h	12 h	Dispositivo Turbohaler. Breezhaler. Se sugiere enjuagar la boca con el uso
Mometasona	100, 200 y 400 µg/dosis	1 o 2 veces la dosis seleccionada c/12 h	12 h	Dispositivo Twisthaler. Se sugiere enjuagar la boca con el uso
Combinados (BD + CEI)				
Formoterol + Budesonida	4.5/80, 4.5/160 y 9/320 µg/dosis	1 vez la dosis seleccionada c/12 h	12 h	Dispositivo Turbohaler. Se sugiere enjuagar la boca con el uso
Salmeterol + Fluticasona	50/100, 50/250 y 50/500 µg/dosis	1 vez la dosis seleccionada c/12 h	12 h	Dispositivo Accuhaler. Se sugiere enjuagar la boca con el uso
Formoterol + Mometasona	5/50, 5/100 y 5/200 µg/dosis	1 o 2 veces la dosis seleccionada c/12 h	12 h	Se sugiere enjuagar la boca con el uso
Sistema Respimat				
Broncodilatadores				
Acción corta				
Salbutamol + BI	100/20 µg/dosis	100/20 µg c/6-8 h	6-8 h	
Acción prolongada				
Tiotropio	2.5 µg/dosis	5 µg c/24 h	24 h	
Solución para nebulizar				
Broncodilatadores				
Acción corta				
Salbutamol	5 mg/1 mL	2.5-5 mg c/6-8 h	4-6 h	En casos agudos 3 dosis de 2.5 mg c/20 minutos
BI	0.5 mg/1 mL	0.5 mg c/6-8 h	4-6 h	En casos agudos 3 dosis de 2.5 mg c/20 minutos
Salbutamol + BI	2.5/0.5 mg/2.5 mL	2.5 mL c/6-8 h	4-6 h	En casos agudos 3 dosis de 2.5/0.5 mg c/20 minutos
Corticoesteroides				
Budesonida	0.25, 0.5 y 1 mg/2 mL	0.25 a 1 mg c/12 h	12 h	Se sugiere enjuagar la boca con el uso
Fluticasona	0.5 y 2 mg/2 mL	0.5 a 2 mg c/12 h	12 h	Se sugiere enjuagar la boca con el uso

BD: broncodilatador; CEI: corticosteroide inhalado; BI: bromuro de ipratropio; IDM: inhalador dosis medida; mg: miligramos; µg: microgramos; mL: mililitros.

disminuyendo, así, los efectos no deseados.¹¹ En México, se disponen de 5 CEI para su administración; éstos son: 1) beclometasona, 2) budesonida, 3) fluticasona, 4) mometasona y 5) ciclesonida. Las dosis se describen en la tabla 2.

Los CEI están aprobados por la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) como terapia de sostén en pacientes con asma.¹² Los informes demuestran una asociación directa entre el tiempo de uso con efecto antiinflamatorio en la vía respiratoria.¹¹ Adicionalmente, se ha confirmado un beneficio cuando se emplean en conjunto con broncodilatadores de acción prolongada para los casos de EPOC, enfatizando la indicación cuando el VEF₁ es igual o menor al 60% del predicho.^{13,14} En pacientes con apoyo de VM, la administración de corticosteroides nebulizados parece disminuir la resistencia en la vía aérea y la presión positiva intrínseca al final de la espiración (PEEPi); sin embargo, se requieren de más ensayos que ratifiquen dicha aseveración.¹⁵ Por último, parecen mejorar la frecuencia del latido en el aparato mucociliar, objetivo terapéutico vinculado con mejoría en el manejo de secreciones bronquiales.¹⁰ Las dosis equivalentes en potencia se ilustran en la tabla 3.

Antibióticos

La presencia de infecciones respiratorias particularmente por microorganismos multidrogoresistentes (MDR) constituye la plataforma incuestionable para desarrollar estrategias terapéuticas con el objetivo de combatir el problema de salud.¹⁶ Las opciones incluyen la administración de antibióticos nebulizados.^{3,17,18} Actualmente se conoce la utilidad en los pacientes con fibrosis quística (FQ); los efectos favorables se relacionan con menor porcentaje de ingresos hospitalarios y menor deterioro en la función pulmonar.¹⁹ También se informan beneficios en los pacientes que desarrollan un proceso infeccioso asociado a VM (incluyendo traqueobronquitis y neumonía); entre ellos, menor requerimiento de antibióticos sistémicos, resolución acelerada del proceso infeccioso y mayor facilidad para el retiro de la VM.²⁰

Cabe destacar que la administración de antibióticos por vía nebulizada incrementa el depósito con distribución homogénea en el tejido pulmonar y con menor frecuencia de efectos sistémicos.²¹⁻²⁴ En la tabla 4 se describen los antibióticos con las dosis sugeridas en la actualidad.²²⁻²⁴

Los aminoglucósidos son los antibióticos más prescritos por vía nebulizada, particularmente en el tratamiento de neumonías por gérmenes Gram-negativos.²⁵ La justificación proviene de la escasa penetración en las secreciones de la vía aérea al ser administrados por vía sistémica. La tobramicina es el aminoglucósido que se emplea con mayor frecuencia en la práctica clínica.^{26,27} Existen otras opciones, entre ellas el uso de polimixinas; estos fármacos han mostrado un buen perfil de seguridad y eficacia con frecuencias de erradicación microbiológica que oscilan entre 83.3 y 92%.^{18,28} También se ha descrito el beneficio de colistina nebulizada en procesos infecciosos por gérmenes MDR; el efecto más notable ocurre cuando se administra en conjunto con el tratamiento sistémico.¹⁷ Finalmente, para los microorganismos Gram-positivos la situación es diferente, es decir, los datos son escasos.³ Un ensayo preliminar elaborado por Palmer *et al.*, mostró resultados alentadores, pero se requiere de más ensayos para confirmar los hallazgos.²⁰

Entre los efectos colaterales de los antibióticos nebulizados se ha reportado tos, sabor desagradable y broncoespasmo; además resulta extraordinario el deterioro de la función renal.²⁵ En caso de manifestar broncoespasmo se sugieren dos conductas: a) evitar la administración del fármaco o b) puede administrarse una dosis de β_2 agonista de acción corta previo a la administración del antibiótico nebulizado.²⁹

Análogos de prostaglandinas

El objetivo terapéutico es la vasodilatación pulmonar en casos confirmados con hipertensión arterial pulmonar (HAP).³⁰ Se ha informado que aumentan selectivamente el flujo sanguíneo pulmonar y mejoran los índices de oxigenación en pacientes críticamente enfermos con lesión pulmonar aguda o síndrome de insuficiencia

Tabla 3. Dosis-equivalentes basadas en potencia de corticoesteroides inhalados.

Fármaco	Dosis baja ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Dosis media ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Dosis alta ($\mu\text{g}/\text{día}$)
Beclometasona	200 – 500	501 – 1,000	1,001 – 2,000
Budesonida	200 – 400	401 – 800	801 – 1,600
Fluticasona	100 – 250	251 – 500	501 – 1,000
Ciclesonida	80 – 160	161 – 320	321 – 1,280
Mometasona	200 – 400	401 – 800	801 – 1,200

Adaptado de GEMA 2009.

Tabla 4. Antibióticos sugeridos para emplearse como aerosoles.

Fármaco	Dosis
Amikacina*	400 mg cada 12 o 24 h
Gentamicina	80 mg cada 8 h
Vancomicina	120 mg cada 8 h
Tobramicina [‡]	300 mg cada 12 h
Colistina [‡]	150 mg cada 12 h
Fosfomicina	80/20 o 160/40 mg cada 12 h

* Medir niveles séricos para ajuste de la dosis.

[‡] Información basada en evidencia.

respiratoria aguda (SIRA).³¹ No obstante, los datos son muy escasos y, por lo tanto, aún es controversial su indicación con este objetivo.³²

Un aspecto central en la producción de estos medicamentos es conseguir efectos farmacológicos prolongados. Actualmente, el Iloprost está aprobado para su administración en aerosol mediante dispositivos especiales (sistema I-nebAAD y el sistema Prodose AAD); la duración máxima de éste es de 60 minutos. Se recomiendan entre 2.5 y 5 µg/dosis de 6 a 9 veces por día dependiendo de la tolerancia del paciente.³³ Documentos más recientes que incluyen treprostnil, informan un efecto más prolongado (superior a 180 minutos). La limitante principal de estos fármacos es el costo elevado.³⁴

Surfactante

En condiciones normales el ser humano produce una mezcla compleja de proteínas y lípidos denominada surfactante; esta producción es responsable de revestir la superficie alveolar y mantener su estabilidad disminuyendo la tensión superficial. Cualquier alteración en la producción del surfactante favorece el desarrollo de atelectasias y edema pulmonar.⁷

La indicación aprobada para administrar surfactante exógeno es hacerlo en neonatos con diagnóstico de membrana hialina.³⁵ También se han explorado los efectos en adultos con sepsis y SIRA; sin embargo, no se ha demostrado mejoría en la oxigenación, tiempo con apoyo de VM, tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y supervivencia.³⁶

Entre las técnicas de administración, la nebulizada favorece una distribución homogénea con menor efecto derivado de la administración en bolos. Dada la viscosidad del surfactante exógeno, durante el proceso de nebulización tiende a formar espuma y burbujas, aspecto que dificulta la entrega hacia las regiones más distales.⁷

Mucolíticos

Varios fármacos tienen acción mucolítica; los más comunes son: 1) mucolíticos clásicos y 2) péptidos mucolíticos. N-acetilcisteína (NAC) es el mucolítico clásico empleado con mayor frecuencia en la práctica clínica, actúa mediante la ruptura de los puentes disulfuro que unen los monómeros de mucina, facilitando la movilización de las secreciones; sin embargo, este mecanismo no está bien documentado.³⁷ Los resultados de ensayos clínicos son ambiguos y no se informa con certeza la mejoría en la capacidad para expectorar las secreciones.³⁸ Es decir, no existe evidencia sólida que justifique el uso del fármaco con este propósito y no se recomienda su administración.

Entre los péptidos mucolíticos, la dornasa alfa es el único fármaco aprobado para administrarse vía nebulizada en el manejo de secreciones de pacientes con FQ. El mecanismo de acción es hidrolizar las moléculas de DNA celular, aspecto que permite disminuir la viscosidad de las secreciones y favorecer su expulsión.³⁹

Helio

Es un gas inerte cuya densidad es ocho veces menor al oxígeno y siete veces menor que el nitrógeno; su utilidad está descrita desde la década de los cuarenta, sobre todo en el tratamiento de emergencias respiratorias.⁴⁰ La mezcla con oxígeno (heliox) forma un gas de menor densidad que disminuye la resistencia al flujo en la vía aérea (flujo laminar más eficiente), aspecto que mejora el trabajo respiratorio.⁴¹ En adultos, el heliox está indicado para casos con obstrucción al flujo aéreo *v. gr.*, crisis asmática, exacerbación de EPOC y bronquiolitis; los resultados iniciales informan la disminución en la presión pico de la vía aérea e hiperinflación dinámica.⁴² Así también, mejora la entrega de fármacos administrados con dispositivos pIDM.⁴³ Puede ser utilizado en cualquier paciente, no se conocen efectos adversos.

Otros fármacos

Furosemide

Existen informes sobre el uso de furosemide como broncodilatador en situaciones de broncoespasmo agudo inducido por hiperventilación, reacción adversa a fármacos y agentes físicos (aerosoles hipotónicos e hipertónicos). Los resultados no han identificado su mecanismo de acción, ni la dosis requerida para conseguir el efecto mencionado.⁴⁴ Al presente, no está indicado para administrarse con dicho propósito.

Tabla 5. Ventajas y desventajas entre los dispositivos para entrega de fármacos en aerosol.

Dispositivo	Ventajas	Desventajas
Inhalador dosis medida presurizado (IDM)	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de usar • Pequeños, portátiles • Menor costo • Buen depósito pulmonar (50% con fórmula HFA) • Menor riesgo de contaminación • Menor tiempo para administrar el fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de contador de dosis • Técnica de administración compleja • Entrenamiento complicado (niños y ancianos) • Adecuada coordinación
Nebulizadores neumáticos	<ul style="list-style-type: none"> • Edad (no limita su uso) • Empleados en múltiples escenarios clínicos • Pueden mezclar más de un fármaco • No existen enfermedades que lo contraindiquen • Se pueden utilizar grandes dosis • Efecto psicológico de atención médica 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor tiempo para administrar • Fuente de aire comprimido • Limpieza y mantenimiento • Control de infecciones • Menos portátiles • Alto costo
Nebulizador en Jet	<ul style="list-style-type: none"> • Se pueden utilizar en todos los pacientes, independientemente de la edad • Específico para uso de antibióticos • No requiere técnica especial 	<ul style="list-style-type: none"> • No es portátil • Mayor costo • Mayor tiempo de entrega del fármaco (hasta 30 minutos)

HFA: hidrofluoroalcanos.

Ambroxol

El ambroxol se considera que estimula la secreción de surfactante a nivel alveolar disminuyendo la viscosidad del moco.¹⁰ No obstante, la evidencia clínica es escasa. Cabe destacar que nunca ha sido aprobado para emplearse vía nebulizada en Estados Unidos o Canadá, dado que los resultados que enfatizan la utilidad son ambiguos.³⁸ Acorde con nuestro conocimiento, no hay informes recientes que justifiquen su empleo por vía nebulizada. La administración por vía oral está fuera del objetivo de la revisión actual. Por otro lado, la bromhexina es un medicamento comercializado en presentación por vía nebulizada para el manejo de secreciones bronquiales, el uso carece de sustento, pues no existe un estudio clínico, serie de casos o reporte de caso en los últimos 30 años que lo respalde.

GENERADORES DE AEROSOL

Existen tres tipos de dispositivos para la entrega de fármacos en aerosol; éstos son: 1) nebulizadores, 2) inhaladores dosis medida (IDM) que pueden incorporarles una aerocámara y 3) inhaladores de polvo seco (IPS) monodosis o multidosis. A su vez, los nebulizadores se subdividen en tres tipos: 1) jet, 2) ultrasónicos y 3) membrana vibrante u oscilatoria (MESH nebulizer).⁴⁵⁻⁴⁷

La selección del dispositivo se individualiza a la capacidad del paciente. Debe justificarse con base en el escenario clínico, la gravedad de la enfermedad y el costo/beneficio del tratamiento.¹ Todos tienen ventajas y desventajas (tabla 5); el mejor dispositivo es aquel cuyo funcionamiento se comprende con mayor facilidad. Actualmente, los dispositivos empleados en la administración de aerosoles generan partículas de diversos tamaños definida como diámetro de la masa media aerodinámica (DMMA).⁵

Nebulizadores tipo Jet

Es el sistema más antiguo que genera un aerosol y están disponibles desde la década de los treinta (figura 1). Comúnmente son utilizados en pacientes sin capacidad de coordinación o cooperación y facilitan la administración de varios medicamentos en combinación.^{5,46}

Funcionan con el principio de Bernoulli, es decir, requiere gas con presión negativa (oxígeno o aire) que funciona como la fuerza conductora y arrastra la solución a nebulizar hacia una película inestable, convirtiendo el líquido en pequeñas partículas de aerosol mediante fuerzas de tensión superficial que son depositadas en una cámara para nebulizar (nebulizador de pequeño volumen).⁴⁸ La entrega del aerosol se modifica por las características de la solución (viscosidad, densidad y



Figura 1. Nebulizador en Jet.

tensión superficial), temperatura y humedad relativa del gas; así también, velocidad y flujo del gas empleado para nebulizar. El aumento en la proporción líquido/gas incrementa el tamaño de las partículas y el incremento en la velocidad de salida del gas las disminuye.⁴⁹ Idealmente, el flujo de gas debe oscilar entre 6-8 L/min; nosotros sugerimos emplear oxígeno en casos con hipoxemia.

Un aspecto esencial del nebulizador es la génesis de aerosoles cuyo diámetro oscila entre 1 y 5 μm de diámetro (fracción respirable o DMMA).⁵⁰ Otras características de funcionamiento incluyen: a) tiempo de nebulización, b) facilidad de empleo, c) limpieza, d) esterilización y e) costo. Idealmente, la nebulización debe ser corta en tiempo para entregar una dosis efectiva.⁵¹ Es importante mencionar que los nebulizadores tienen un volumen de espacio muerto (oscila entre 1 y 3 mL). Para disminuir la pérdida de medicamento relacionado con el espacio muerto se recomienda «golpetear» periódicamente el nebulizador; esta técnica mejora la entrega del medicamento.⁵² El patrón respiratorio del paciente es un factor que compromete la entrega del fármaco nebulizado.⁴⁹ Se estima que sólo el 10% de la dosis nebulizada es depositada en la vía aérea; para mejorar la penetración del aerosol, el paciente debe ser orientado a respirar oralmente, lento y profundo, con lo cual, el depósito puede incrementarse hasta 17%.⁵

Nebulizador ultrasónico

Está disponible desde la década de los sesenta e integrado por tres componentes: 1) unidad de poder, 2) transductor y 3) abanico (figura 2). El transductor produce ondas ultrasónicas a gran frecuencia (entre 1.3 y



Figura 2. Nebulizador ultrasónico.

2.3 MHz) que pasan a través de la solución a nebulizar, generando así, el aerosol.⁴⁹ La frecuencia y amplitud de las ondas ultrasónicas establecen el tamaño del aerosol y la relación es inversamente proporcional (genera partículas entre 2.5 y 4 μm).⁵³ Existen factores específicos que comprometen la entrega de medicamentos al emplear nebulizador ultrasónico (NUS) (tabla 6). Generalmente los NUS producen más aerosol que el nebulizador tipo Jet (NJ); sin embargo, el tamaño de la partícula es mayor y rara vez, el calor del dispositivo puede inactivar algunos fármacos *v.gr.*, dornasa alfa.^{47,49} La principal indicación terapéutica está vinculada con la administración de antibióticos en pacientes con FQ.²⁷

Nebulizador con membrana oscilante

Este dispositivo utiliza una membrana con múltiples orificios para generar el aerosol, característica que le permite entregar mayor cantidad del fármaco en el tejido pulmonar (figura 3).⁵⁴ El nebulizador con membrana oscilante (MESH) es fácil de maniobrar, funciona con energía eléctrica o baterías, es muy costoso y requiere de mantenimiento con limpieza constante para mejorar el rendimiento. Esencialmente es utilizado en pacientes con FQ.⁵⁵ Este dispositivo ha mostrado mayor eficacia

Tabla 6. Factores que intervienen en la entrega de fármacos con NUS.*

<i>Características de la solución</i>	
Densidad, viscosidad, tensión superficial y presión de vapor	
<i>Transductor</i>	
Frecuencia de vibración	
Amplitud de la vibración	
<i>Cámara del medicamento</i>	
Tamaño y deflectores	
<i>Flujo del abanico</i>	

*NUS: nebulizador ultrasónico. Tomado de referencia 49.



Figura 3. Nebulizador con membrana oscilante (MESH).

para la entrega de broncodilatadores, CEI y antibióticos inhalados comparado con otros nebulizadores.²⁹

Dispositivo tipo IDM presurizado (pIDM)

Sistema desarrollado para la administración de medicamentos en dosis confiable y reproducible.⁵⁶ Los componentes del pIDM son: 1) contenedor (fabricado de aluminio con recubrimiento interno), 2) propulsor (gas no-tóxico, no-inflamable, compatible con el fármaco, comprimido en fase líquida y con adecuada presión de vapor entre 3 y 5 atmósferas), 3) fármaco, 4) válvula dosificadora (componente capital del dispositivo) y 5) «actuador» de plástico (figura 4).^{56,57}

En un inicio los pIDM emplearon clorofluorocarbono (CFC) como propulsor, pero dado que se vincula con efectos deletéreos sobre la capa de ozono, en el presente se le sustituye por hidrofluoroalcanos (HFA). Se ha proyectado que para este año 2013, los medicamentos



Figura 4. Dispositivos con sistema de inhalación dosis medida presurizada (pIDM).

basados en CFC serán retirados del mercado.⁴⁷ Se recomienda orientar a los pacientes sobre las diferencias generadas con el empleo de HFA; entre ellas está 1) el sabor (contienen pequeñas cantidades de etanol), 2) la velocidad de salida del fármaco (más lento) y 3) la ausencia de la sensación de polvo frío en la garganta.⁴⁷

Los pIDM tienen la capacidad de liberar partículas entre 2-4 μm ; son utilizados para administrar broncodilatadores (β_2 -agonistas y anticolinérgicos) o corticosteroides.⁴⁶ Se subdividen en dos grupos; éstos son: 1) activados con el impulso respiratorio (autohaler) y 2) coordinados con el impulso respiratorio (easidose).⁵⁶ Idealmente, la aspiración (fase inspiratoria) del medicamento a través del dispositivo debe comenzar desde la capacidad funcional residual (al final de una exhalación) con flujo inspiratorio entre 30 y 60 L/min, culminando con apnea de 10 segundos.⁵ El error más frecuente es la falta de coordinación entre el disparo del contenedor y la inhalación profunda; aspecto que se corrige adaptando el dispositivo a una cámara espaciadora. Esta adaptación tiene una efectividad similar, comparada con los nebulizadores en el tratamiento agudo del asma.⁵⁸ Al igual que otros dispositivos tienen ventajas y desventajas que se describen en la tabla 5.⁹

Dispositivo tipo IPS

Desarrollados con el objetivo de eliminar dificultades ocasionadas por los pIDM, son dispositivos compactos, portátiles, fáciles de emplear y requieren menor coordinación. La presentación puede ser como dosis única (cápsulas) (figura 5) o multidosis (cápsulas agrupadas en cámara dosificadora) (figura 6).⁸ El tamaño de las partículas oscila entre 1-2 μm ,⁵³ son dependientes del flujo inspiratorio y requieren de exhalar a capacidad funcional residual antes de inhalar el medicamento. Este



Figura 5. Dispositivos con sistema de inhalación en polvo seco (IPS) monodosis.



Figura 6. Dispositivos con sistema de inhalación en polvo seco (IPS) multidosis.

dato debe ser verificado en pacientes adultos mayores, niños menores de cinco años de edad y, en general, pacientes con alteraciones respiratorias graves.^{5,59}

El paciente debe ser instruido sobre otras desventajas del sistema que incluyen a) la pobre percepción del medicamento inhalado y b) el esfuerzo inspiratorio (flujos 30 L/min) y apnea postinspiratoria adecuada.^{59,60} Es prudente enfatizar que cuando la elección sean cápsulas (monodosis), debe ejemplificarse el correcto uso del dispositivo, pues un error frecuente es la administración oral del medicamento y subsecuentemente se manifiesta como un fracaso del tratamiento.⁶¹ Este tipo de dispositivos se recomiendan a partir de los cinco años de edad, evitando el uso de aerocámaras con pIDM.⁴⁷

CONCLUSIONES

Con base en la información disponible se presentan los medicamentos y los dispositivos para su administración vía nebulizada. Es incuestionable la utilidad de broncodilatadores y CEI para las enfermedades caracterizadas por la obstrucción del flujo aéreo. El uso de antibióticos inhalados debe ser estrictamente supervisado, dado que, ante la falta de lineamientos o guías de práctica

clínica, el uso puede ser indiscriminado e inapropiado. Debe continuarse fomentando los abordajes con sustento clínico que respalden la indicación de cada medicamento utilizado vía aerosolizada (empleo de espirometría, flujometría, medición de resistencia en la vía aérea en pacientes con VM, cultivos con drogosensibilidad, etc.). La ineficacia o poca sustentabilidad clínica del uso de mucolíticos, expectorantes y mucorreguladores en aerosol cuestionan duramente su aplicabilidad en la práctica actual. Así también se proporciona la información sobre dosis específicas, equivalentes de cada medicamento y aspectos vinculados con el éxito de su administración incluyendo el tipo de enfermedad respiratoria, la edad, la facilidad de uso y la preferencia del paciente. Uno de los aspectos subestimados es la supervisión de las técnicas de inhalación; frecuentemente se asume que el paciente tiene la capacidad para comprender el mecanismo de acción del dispositivo; sin embargo, debemos confirmarlo.

REFERENCIAS

1. Dhand R. *Basic techniques for aerosol delivery during mechanical ventilation*. *Respir Care* 2004;49:611-622.
2. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. *Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College Of Asthma, Allergy, And Immunology*. *Chest* 2005;127:335-371.
3. Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, Trouillet JL, Chastre J. *Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia*. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:154-158.
4. Newman SP, Pavia D, Morén F, Sheahan NF, Clarke SW. *Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract*. *Thorax* 1981;36:52-55.
5. Fernández Tena A, Casan Clarà P. *Deposition of inhaled particles in the lungs*. *Arch Bronconeumol* 2012;48:240-246.
6. Kondili E, Georgopoulos D. *Aerosol medications*. *Respir Care Clin N Am* 2002;8:309-334.
7. Dhand R. *Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation*. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:27-38.
8. Geller DE. *Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler*. *Respir Care* 2005;50:1313-1321.
9. Mouloudi E, Georgopoulos D. *Treatment with aerosols in mechanically ventilated patients: is it worthwhile?* *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15:103-109.
10. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. *Mucoactive drugs*. *Eur Respir Rev* 2010;19:127-133.
11. Witek TJ Jr. *The fate of inhaled drugs: the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs administered by aerosol*. *Respir Care* 2000;45:826-830.
12. Colice GL. *Comparing inhaled corticosteroids*. *Respir Care* 2000;45:846-853.

13. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. *Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial* Lancet 2003;361:449-456.
14. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. *Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*. Eur Respir J 2003;21:68-73.
15. Nava S, Compagnoni ML. *Controlled short-term trial of fluticasone propionate in ventilator-dependent patients with COPD*. Chest 2000;118:990-999.
16. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
17. Pérez-Pedrero MJ, Sánchez-Casado M, Rodríguez-Villar S. *Nebulized colistin treatment of multi-resistant Acinetobacter baumannii pulmonary infection in critical ill patients*. Med Intensiva 2011;35:226-231.
18. Linden PK, Paterson DL. *Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia*. Clin Infect Dis 2006;43:S89-94.
19. Palmer LB. *Aerosolized antibiotics in critically ill ventilated patients*. Curr Opin Crit Care 2009;15:413-418.
20. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, et al. *Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the Intensive Care Unit*. Crit Care Med 2008;36:2008-2013.
21. Badia JR, Soy D, Adrover M, et al. *Disposition of instilled versus nebulized tobramycin and imipenem in ventilated Intensive Care Unit (ICU) patients*. J Antimicrob Chemother 2004;54:508-514.
22. Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. *Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1205-1209.
23. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A. *Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response*. Crit Care Med 1998;26:31-39.
24. Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette CH, Rouby JJ. *Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:171-175.
25. Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, et al. *Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia*. Crit Care 2009;13:R200.
26. Geller DE. *Aerosol antibiotics in cystic fibrosis*. Respir Care 2009;54:658-670.
27. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. *Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial*. J Cyst Fibros 2011;10:54-61.
28. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, et al. *Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study*. Respir Med 2008;102:407-412.
29. Dhand R. *The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia*. Respir Care 2007;52:866-884.
30. Gomberg-Maitland M, Olschewski H. *Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J 2008;31:891-901.
31. van Heerden PV, Barden A, Michalopoulos N, Bulsara MK, Roberts BL. *Dose-response to inhaled aerosolized prostacyclin for hypoxemia due to ARDS*. Chest 2000;117:819-827.
32. Siobal MS, Hess DR. *Are inhaled vasodilators useful in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome?* Respir Care 2010;55:144-157.
33. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. *Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue*. N Engl J Med 2000;342:1866-1870.
34. Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, et al. *Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies*. J Am Coll Cardiol 2006;48:1672-1681.
35. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. *Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome*. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD003063.
36. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al. *Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome*. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. N Engl J Med 1996;334:1417-1421.
37. Rogers DF. *Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases*. Respir Care 2007;52:1176-1193.
38. Rubin BK. *Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications*. Respir Care 2007;52:859-865.
39. Fuloria M, Rubin BK. *Evaluating the efficacy of mucocactive aerosol therapy*. Respir Care 2000;45:868-873.
40. Gentile MA. *Inhaled medical gases: more to breathe than oxygen*. Respir Care 2011;56:1341-1357.
41. Frazier MD, Cheifetz IM. *The role of heliox in paediatric respiratory disease*. Paediatr Respir Rev 2010;11:46-53.
42. Moga AM, de Marchie M, Saey D, Spahija J. *Mechanisms of non-pharmacologic adjunct therapies used during exercise in COPD*. Respir Med 2012;106:614-626.
43. Goode ML, Fink JB, Dhand R, Tobin MJ. *Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:109-114.
44. Cavaliere F, Masieri S. *Furosemide protective effect against airway obstruction*. Curr Drug Targets 2002;3:197-201.
45. Dolovich MA, MacIntyre NR, Anderson PJ, et al. *Consensus statement: aerosols and delivery devices*. American Association for Respiratory Care. Respir Care 2000;45:589-596.

46. Duarte AG, Fink JB, Dhand R. *Inhalation therapy during mechanical ventilation*. *Respir Care Clin N Am* 2001;7:233-260.
47. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. *What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies*. *Eur Respir J* 2011;37:1308-1331.
48. Newman SP. *Aerosol generators and delivery systems*. *Respir Care* 1991;36:939-951.
49. Hess DR. *Nebulizers: principles and performance*. *Respir Care* 2000;45:609-622.
50. *Nebulizer therapy. Guidelines. British thoracic society nebulizer project group*. *Thorax* 1997;52:S4-24.
51. Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. *Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand*. *Chest* 1996;110:498-505.
52. Everard ML, Evans M, Milner AD. *Is tapping jet nebulizers worthwhile?* *Arch Dis Child* 1994;70:538-539.
53. Fink JB. *Aerosol device selection: evidence to practice*. *Respir Care* 2000;45:874-885.
54. Dhand R, Guntur VP. *How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients*. *Clin Chest Med* 2008;29:277-296.
55. Coates AL, Denk O, Leung K, et al. *Higher tobramycin concentration and vibrating mesh technology can shorten antibiotic treatment time in cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:401-408.
56. Newman SP. *Principles of metered-dose inhaler design*. *Respir Care* 2005;50:1177-1190.
57. Smyth HD. *The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers*. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:807-828.
58. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. *Holding chambers (spacers) versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000052.
59. Wieshammer S, Dreyhaupt J. *Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors?* *Respiration* 2008;75:18-25.
60. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. *Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD*. *Respir Med* 2008;102:593-604.
61. Dahl R, Backer V, Ollgaard B, Gerken F, Kesten S. *Assessment of patient performance of the HandiHaler compared with the metered dose inhaler four weeks after instruction*. *Respir Med* 2003;97:1126-1133.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Arturo Cortés-Télles
Laboratorio de Fisiología Respiratoria,
Departamento de Neumología. Hospital Regional de
Alta Especialidad de la Península de Yucatán.
Km 8.5 carretera Mérida-Cholul s/n colonia Maya
Mérida, 97134, Mérida, Yucatán, México.
Teléfono y Fax: (999) 942 – 7600. Ext: 54302
Correo electrónico: dr_morenheim@hotmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de interés.