

# Factores determinantes del éxito de la terapia con inhaladores de dosis medida en niños

**Dra. Marianela García**

Hospital Exequiel González Cortes.

Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Campus Sur. Universidad de Chile.

## Resumen

Este artículo revisa los factores que influyen en el éxito de terapias con inhaladores de dosis medida en niños las que comprenden desde características farmacocinéticas de las drogas hasta la adherencia al tratamiento.

**Palabras Claves:** Terapia inhalatoria, inhaladores de dosis medida, niños.

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos entregados a través de la vía aérea en niños son ampliamente utilizados en el mundo para el tratamiento de pacientes asmáticos lo que ha motivado que las empresas farmacéuticas desarrollen dispositivos generadores de fármacos en aerosol; entre ellos, los inhaladores en dosis medida presurizados (IDMp), para el tratamiento de ésta patología. Sin embargo, en la práctica clínica vemos que su uso no siempre logra controlar eficazmente los síntomas de los pacientes.

Algunos de los factores determinantes en el éxito de la terapia con IDMp son: la calidad de los IDMp (que considera el tamaño de partícula y los componentes del sistema), uso de espaciadores y técnica de inhalación, farmacocinética de las drogas y adherencia al tratamiento entre otros.

### I. CALIDAD DE LOS INHALADORES PRESURIZADOS

Este es un factor crítico dado el gran número de variables que condicionan la liberación de la droga y las características de la partícula que se deposita en la vía aérea; en este último punto, el elemento más importante es el tamaño de la partícula medido como diámetro aerodinámico de masa media<sup>(1,2)</sup>.

#### Componentes del inhalador

- a. Contenedor
- b. Propelente: Este determina una serie de características del inhalador como el tipo de formulación, surfactante usado y concentración del principio activo. Actualmente existen en el mercado dos tipos en uso: los clorofluorocarbonados (CFC) en retirada debido al protocolo

de Montreal y los hidrofluoroalcanos (HFA) que por sus características han llevado al desarrollo de formulaciones en solución que permiten disminuir el tamaño de partícula a menos de 2 micrones conocidas como ultrafinas las que tienen mejor llegada al alvéolo, en niños idealmente los inhaladores deberían tener un diámetro de masa media <3.5 micrones para optimizar el depósito pulmonar<sup>(1-3)</sup>. Estudios comparativos realizados con inhaladores HFA y CFC de beclometasona han demostrado por gamacintigrafía que en el caso de los HFA el 50% de la dosis se deposita en el pulmón y el 28% en la región orofaríngea vs. el 4% de depósito pulmonar y 94% de depósito orofaríngeo con CFC<sup>(3)</sup>. Esta característica farmacológica permitiría teóricamente, disminuir la dosis del corticoide o medicamento a administrar empleando fórmulas que contengan HFA como propelente<sup>(3)</sup>.

- c. Formulación de la droga: Suspensión o solución.
- d. Válvula medidora: Volumen de la cámara medidora, diseño de la válvula, presencia de elastómeros, tiempo desde el último uso.
- e. Dispensador: Tamaño y forma de la cámara de expansión, diámetro del orificio de salida, tamaño y forma del dispositivo bucal, coordinación de la respiración y el disparo, velocidad de formación del aerosol.

El año 2006 Vásquez y colaboradores<sup>(4)</sup> estudiaron la calidad de algunas marcas de inhaladores presentes en el mercado chileno evaluando dos parámetros: la dosis entregada en cada puff y el porcentaje de partículas que alcanzaban el 35% de la fracción respirable. Sus resultados revelaron importantes deficiencias en los inhaladores evaluados. Se analizaron 8 marcas de salbutamol encontrándose que: 3 de ellos no entregaban una dosis constante de la droga con una variación mayor al 10% aceptado, 2 inhaladores no alcanzaban a entregar el 80% de la dosis indicada en el dispositivo y tampoco alcanzaban el 35% de la fracción respirable. Sólo un inhalador entregó la dosis correcta y alcanzó ampliamente

Correspondencia: Dra. Marianela García. Hospital Exequiel González Cortes. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Campus Sur. Universidad de Chile. E mail: mgarciasaa@gmail.com



Figura 1.- Tipos de espaciadores comúnmente empleados

el 35% de la fracción respirable. En 4 inhaladores combinados de salbutamol-beclometasona, un producto presentó dosis de beclometasona superior al 120% indicado en el envase y dos no alcanzaban el 35% de la fracción respirable. Por último, de 7 presentaciones de beclometasona: uno no alcanzaba el 80% de la dosis indicada, no entregaba el número total de dosis declarado y sólo lograba el 15% de partículas respirables, 2 dispositivos entregaban una dosis mayor a lo indicado.

Otro estudio conducido por Mallol y colaboradores el año 2001<sup>(5)</sup> analizó las características de 3 formulaciones de salbutamol en aerosol, demostrando que si bien hay diferencias en la dosis entregadas, el diámetro aerodinámico de masa media y el porcentaje de partículas menores a  $5.8\mu\text{m}$  en cada uno, todos muestran un efecto protector significativo contra la broncoconstricción inducida por metacolina con diferencias entre cada inhalador que no son estadísticamente significativas.

No existen publicaciones de trabajos realizados en Chile que evalúen estas u otras características de inhaladores disponibles que contengan otros corticoides como budesonide, fluticasona o de sus las asociaciones con  $\beta_2$ - adrenérgicos de acción prolongada.

## 2. USO DE ESPACIADORES Y TÉCNICA DE INHALACIÓN

La literatura ha demostrado que el uso de inhaladores dosis medida acompañado por espaciadores en todas las edades favorece el depósito a nivel pulmonar ya que disminuyen el depósito orofaríngeo, permiten coordinar la respiración y desaceleran la droga dando tiempo a que se evapore el propelente con lo que disminuye el tamaño de partícula; sin embargo, debe considerarse que estos deben tener características adecuadas para cada grupo de edad como el largo y volumen, presencia de válvulas de inhalación-exhalación de bajo flujo y mascarillas que se adhieran bien al paciente<sup>(2,6,7,8,9)</sup>.

En el caso de los  $\beta_2$ -agonistas en lactantes y niños pequeños se recomiendan espaciadores de volúmenes entre 100-300 ml con máscara facial bivalvuladas, mientras que para niños

mayores y adolescentes se aconsejan espaciadores de volúmenes entre 300-700 ml con pieza bucal univalvulado o no valvulado<sup>(7)</sup> (Figura 1).

Elementos como las fuerzas electroestáticas dentro de ellas influyen en el depósito de la droga en sus paredes, lo que disminuye el porcentaje de medicamento disponible para ingresar en la vía aérea, este punto ha tratado de ser corregido con el uso de espaciadores metálicos y el lavado con soluciones detergentes de los dispositivos plásticos<sup>(6)</sup>. En cuanto a la técnica de inhalación esta requiere de la generación de un flujo en un tiempo determinado lo que está influenciado por la edad del paciente que determina su grado de cooperación, los flujos inspiratorios generados y el patrón ventilatorio<sup>(2,6)</sup>.

Uijen y colaboradores<sup>(10)</sup> estudiaron las técnicas inhalatorias en 46 niños entre 0-12 años encontrando que las fallas más frecuentes al aplicar el medicamento fueron: no agitar el inhalador previo a su uso (21%), no presionar bien la mascarilla sobre el rostro (18%) y esperar más de 5 segundos antes de iniciar la inhalación luego de descargada la dosis del inhalador (18%). El 43% activó 2 veces seguidas el inhalador antes de empezar la inhalación cuando la indicación era usar 2 puff y el 51% no limpiaba en forma adecuada el espaciador (Tabla 1).

## 3. FARMACOCINÉTICA DE LAS DROGAS

Nos permite evaluar la biodisponibilidad y estimar el depósito a nivel del pulmón lo que ayuda a evaluar las mejores vías de administración para optimizar su efecto, predecir y explicar los posible efectos adversos.

### $\beta_2$ agonistas

Salbutamol: En este caso el 80-90% queda en la orofaringe siendo este deglutido y metabolizado por conjugación rápidamente a nivel del hígado y pared intestinal. El 10-20% restante que llega al pulmón no es conjugado en un primer

Tabla 1.- Errores en la técnica de inhalación.

No agitar el inhalador previo al uso	21%
No ajustar bien la mascarilla	18%
Esperar más de 5 segundos antes de inspirar	18%
Apretar 2 veces el dispositivo antes de inspirar	43%
No limpiar el dispositivo adecuadamente	51%

Fuente: Uijen y colaboradores. Adequade use of asthma inhalation medication in children more involvement of the parents seems useful. BMC Reserch Note 2009; 2: 129-33.

paso por lo que los niveles plasmáticos medidos reflejan la dosis que se deposita en el pulmón<sup>(3)</sup>.

Estudios realizados por Lipworth y colaboradores<sup>(11)</sup> luego de administrar salbutamol indican que su inicio de acción es luego de 2-5 minutos, la duración de su efecto es de 2-3 horas, su selectividad para receptor  $\beta_2/\beta_1$  es de 13 y su potencia es de 2.5 (comparado con isoprenalina cuya selectividad y potencia se considera 1), la concentración plasmática máxima se alcanza dentro de los primeros 5-10 minutos post inhalación; sin embargo, esto no permite dilucidar si su origen es alveolar o bronquial, pero si nos ayuda a comparar la entrega de medicamentos de distintos dispositivos y diferentes espaciadores<sup>(3,11)</sup>.

### Corticoides

a. Budesonide: Luego de su administración se calcula una biodisponibilidad de la porción deglutida de 11% con un metabolismo hepático al primer paso de 89% mientras que la dosis inhalada se calcula representa 73% de la biodisponibilidad sistémica, lo que refleja un nivel considerable de absorción a nivel del pulmón que no es metabolizada. Estudios realizados en adultos han mostrado una rápida absorción con tiempo máximo de 0.3 horas y un tiempo medio de eliminación de la droga de 2.3 horas.

En este estudio, la biodisponibilidad medida eliminando el componente de la droga deglutida a través del uso de una dosis de carbón dado por vía oral fue 32% en el caso de un turbohaler y 18% en el caso de un inhalador de dosis medida; al medir la biodisponibilidad sin eliminar el componente deglutido fue 38% para el turbohaler y 26% para un inhalador de dosis medida.

Este estudio replicado en niños mostró que el tiempo de vida media de eliminación es de 1.5 horas con una biodisponibilidad de 30% al usar un aerosol presurizado y 15% al usar un nebulizador tipo pari, esto permite establecer que el depósito a nivel del pulmón es el doble al usar un inhalador presurizado vs. un nebulizador. Al eliminar la fracción de la droga deglutida se ve que los niveles sistémicos caen en 20%<sup>(11)</sup>.

b. Fluticasona: En este caso no hay metabolismo de primer paso a nivel del pulmón, pero a nivel hepático el metabolismo alcanza al 99% de la dosis deglutida por lo que los niveles plasmáticos representan lo absorbido desde el pulmón. Estudios muestran que su biodisponibilidad varía entre 10-30% según el dispositivo utilizado, la vida media de eliminación es de 14,4 horas, esto explicaría porqué algunos estudios comparativos entre fluticasona 500mcg y budesonida 400mcg muestran una supresión de la actividad adrenal dos veces mayor con fluticasona medido a través de cortisol urinario<sup>(12)</sup>. Otro elemento que debe considerarse para esta droga es su gran lipofilia lo cual le permitiría acumularse en tejido graso desde donde podría ser liberado a la sangre<sup>(11)</sup>.

c. Beclometasona dipropionato: Su transformación en beclometasona 17-propionato, un metabolito activo ocurre

a nivel hepático y pulmonar; sin embargo, que porcentaje corresponde a cada órgano se desconoce. Esto hace que los niveles plasmáticos no sean útiles para evaluar el resto de sus características. De la dosis deglutida se sabe que el 60-70% es inactivada por metabolismo hepático de primer paso<sup>(11)</sup>.

d. Ciclosonida: Para que esta droga tenga efecto terapéutico el compuesto debe primero ser transformado en un metabolito activo la desisobutyryl-ciclosonide (des-CIC) por un grupo de esterases a nivel del pulmón; este segundo compuesto la desisobutyryl-ciclosonide es rápidamente metabolizado a nivel hepático a través del sistema citocromo P450 en un primer paso por lo que la biodisponibilidad del metabolito activo es menor al 1% luego de dar una dosis oral<sup>(13)</sup>.

La administración de la ciclosonida a través de un inhalador de dosis medida alcanza un depósito a nivel del pulmón de 52% y a nivel de la orofaringe de 38%, el tiempo de vida media de eliminación es de 0.71 horas para la ciclosonida y de 3,5 horas para desisobutyryl-ciclosonide.

### 4. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Este punto es quizás el más difícil de medir ya que para evaluarlo normalmente sólo contamos con la información proporcionada por los padres o el paciente en relación al uso de los medicamentos, lamentablemente estudios realizados en poblaciones de pacientes asmáticos han demostrado que en general la adherencia a los tratamientos es menor a la reportada por ambos.

En un estudio realizado en 104 pacientes asmáticos por Bender y colaboradores<sup>(14)</sup> en que se monitorizó y comparó durante 4 meses el uso diario de un corticoide inhalado a través de la aplicación seriada de 3 tipos de encuestas (una a través de un computador, otra en una entrevista personal y la tercera autoadministrada en forma manual) en forma separada a los padres y pacientes con la medición de las dosis efectivamente utilizadas durante ese período en inhaladores de dosis medida adaptados con un dispositivo electrónico capaz de registrar las dosis usadas diariamente se encontró que sobre el 50% de los padres y pacientes encuestados reportaron 25% más adherencia al tratamiento del realmente registrado en los inhaladores utilizados.

### CONCLUSIONES

Es claro que la eficacia del tratamiento de niños con inhaladores de dosis medida depende de múltiples factores. Para lograr este objetivo se debe apuntar a dos aspectos claves: a) Reforzar la educación de la población tendiente a optimizar el uso de inhaladores; b) Controlar que los dispositivos de dosis medida cumplan con los requisitos de calidad que aseguren un buen depósito a nivel pulmonar.

## REFERENCIAS

1. Bustamante R, Gaete L. Factores determinantes de la calidad de los inhaladores presurizados dosis medida. *Neumol Pediatr* 2007; 2: 95-100.
2. Lloyd M, Le Souef P. Aerosol Therapy and Delivery Systems. En: *Pediatric Respiratory Medicine*. Tausig L. I. Edition. St Louis. Mosby Inc. 1999: 286-97.
3. Chrystyn H. Methods to identify drug deposition in lungs following inhalation. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 289-99.
4. Vasquéz R, Lopez S. Evaluación de inhaladores dosis medida para uso oral formulados con salbutamol y/o beclometasona dipropionato. 2006 [www.isp.cl](http://www.isp.cl) revisado 3 de marzo del 2010.
5. Mallol J, Aguirre V, Rhem R, Rodriguez J. Therapeutic equivalence of three metered-dose inhalers containing salbutamol in protecting against methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatric Pulmonology* 2001; 32: 447-52.
6. Barrueto L. Aerosolterapia. Curso de Neumología Pediátrica 2009. [www.msdschile.cl](http://www.msdschile.cl) revisado el 10 de marzo 2010.
7. Castro-Rodriguez JA. Tratamiento de la crisis asmática en pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 390-400.
8. Rubilar L, Castro-Rodriguez JA, Girardi G, et al. Randomized trial of salbutamol metered-dose inhaled with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less 2 years age. *Pediatr Pulmonology* 2000; 29: 264-9.
9. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo G. B-agonist through metered-dose inhaled with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 year of age: a systematic review with meta analysis. *J Pediatrics* 2004; 145: 172-7.
10. Uijen J, Uijthoven Y, C van der wouden J. Adequade use of asthma inhalation medication in children more involment of the parents seems useful. *BMC Reserch Note* 2009; 2: 129-133.
11. Lipworth B. Pharmacokinetics of inhaled drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 697-705.
12. Lars B, Ronald D. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. *Am J Resp Crit Care* 2000; 162: 2053-7.
13. Reynolds N, Scott L. Ciclosonide. *Drugs* 2004; 64: 511-9.
14. Bender B, Barlett Sand col. Impact of interview mode on accuracy of child and parent report of adherence with asthma-controler medication. *Pediatrics* 2007; 120: 471-7.