



7° CONGRESO ARGENTINO DE NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA

Mar del Plata, 18 al 20 de Noviembre de 2015

CURSO DE AEROSOLTERAPIA

Partículas Buenas y Partículas Malas ¿Quo Vadis?

Rubén A. Bosi

Pediatra Neumólogo

Instituto Pediátrico Integral - Mar del Plata



Reseña Histórica

- 2000 a.C.: India. Primeros indicios en medicina ayurvédica.
- 1500 a.C.: Egipto. Inhalación de vapor de beleño negro
- 1200 a.C.: Sudamérica. Inhalación de mezclas de hierbas en pipas
- 400 a.C.: Primer dispositivo inhalador atribuido a Hipócrates
- 1190: Maimónides → Tratado sobre Asma: inhalar humo de hierbas
- 1778. John Mudge utiliza por 1ª vez el término “inhalador”
- Siglo XIX: inhaladores cerámicos – primeros nebulizadores
- Siglo XX: Nebulizadores eléctricos – Atomizadores - IDM



Utilización de la vía inhalatoria

- Tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio
 - Asma bronquial – Bronquitis crónica
- Indicaciones de introducción reciente
 - Fibrosis Quística: sepsis endobronquial - mucolíticos
 - Neumonía por *Pneumocystis carinii*
- Nómina creciente de fármacos administrados en aerosol
 - Vacunas; interferón; agentes quimioterapéuticos; etc
- Nuevas Indicaciones – Nuevos Horizontes
 - Diabetes, Tuberculosis, Hipertensión Pulmonar; Terapia Génica, etc

Utilización de la vía inhalatoria

Principales Ventajas

- Administración del fármaco en su sitio de acción
- Permite emplear dosis más bajas
- Mayor rapidez en el inicio de acción
- Mejora el Índice Terapéutico
- Disminuye el riesgo de posibles efectos adversos
- Supera barreras para la eficacia terapéutica
 - Absorción gastrointestinal
 - Primer paso hepático

Utilización de la vía inhalatoria

Limitaciones

- La dosis generada no es la misma que la inhalada
- Lactantes → predominio de respiración nasal
- Niños pequeños → volúmenes pequeños con bajo flujo
- Dificultad o imposibilidad para retener la medicación inhalada
- Presencia de secreciones que condicionan flujo turbulento
- Llanto frecuente durante la administración del aerosol
- Condicionada por las características del espaciador

Utilización de la vía inhalatoria

Importancia de comprender los Principios Físicos

- Sistemas de administración resultan poco eficientes
- Alta variabilidad entre dosis administrada / inhalada → ≥ 30 veces
- Enfoque en la dosis que llega al pulmón más que en la prescrita
- β_2 agonistas → alto Índice Terapéutico
 - Respuesta terapéutica
 - Variaciones en la eficiencia del sistema empleado
 - Técnicas de inhalación sub-óptimas

Utilización de la vía inhalatoria

- Corticoides inhalados → las mismas variaciones resultan críticas
- La eficacia terapéutica depende
 - Eficiencia del sistema de suministro
 - Adecuada técnica inhalatoria
- La dosis que llega al pulmón debe ser la dosis prescrita
 - Mayores posibilidades de efectos adversos
- Advenimiento de medicamentos más potentes y costosos
 - Desarrollo de sistemas más apropiados y eficientes
 - Minimizar costos y potenciales efectos adversos



Principios Físicos

Qué es un Aerosol?

- Suspensión de partículas sólidas o líquidas en una fase gaseosa

Características

- El tamaño de las partículas es menor de 100 μm
- Una vez generado cambian rápidamente
- Su comportamiento aerodinámico está regido por
 - Tamaño, peso y densidad de las partículas
 - Velocidad de ingreso \rightarrow sistema generador
 - Carga electrostática
 - Higroscopicidad (crecimiento higroscópico)

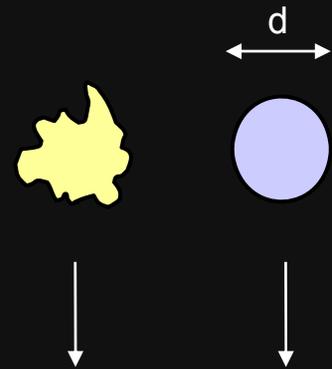
Tamaño de las Partículas

Partículas uniformes y esféricas

- Diámetro geométrico

Partículas de diferentes forma y tamaño

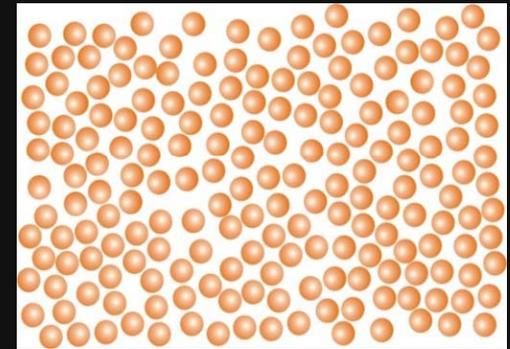
- Diámetro Aerodinámico (DA)
 - Diámetro de una esfera ficticia de densidad unitaria
 - En caída libre, tiene la misma velocidad de sedimentación que la partícula examinada
 - $DA = \text{Diámetro Geométrico} \times \sqrt{\text{Densidad}}$



Distribución del Diámetro Aerodinámico

Aerosoles Monodispersos

- Todas las partículas tienen el mismo tamaño, forma y densidad.
- Pueden ser descritos por un único DA
- No resultan útiles para fines terapéuticos



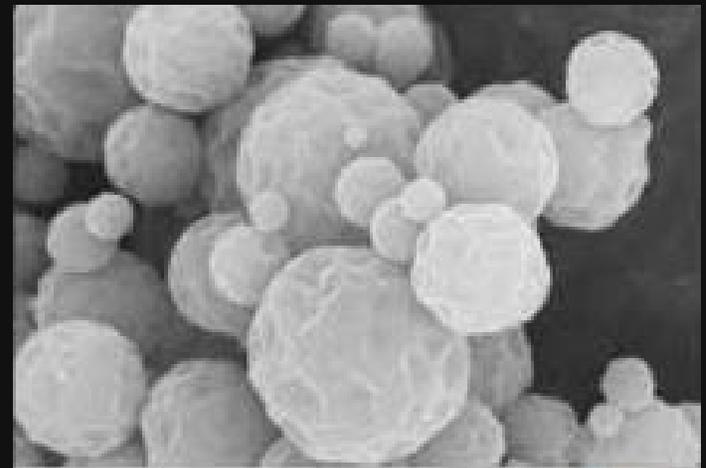
Aerosoles Heterodispersos → Terapéuticos

- Partículas con amplio rango de DA
- Son descritos en función de:
 - Diámetro Aerodinámico Mediano de Masa (DAMM)
 - Desviación Geométrica Estándar (DGE)



Diámetro Aerodinámico Mediano de Masa

- Es el tamaño de partículas en el cual la masa del sistema se divide en 2 partes iguales
 - 50% de la masa contenida en partículas mayores que el DAMM
 - 50% de la masa contenida en partículas menores que el DAMM
- El DAMM “ideal” debería ser $\leq 5 \mu\text{m}$
- Influencia del crecimiento higroscópico
 - Absorción de humedad en la vía aérea
 - Aumento de tamaño de las partículas

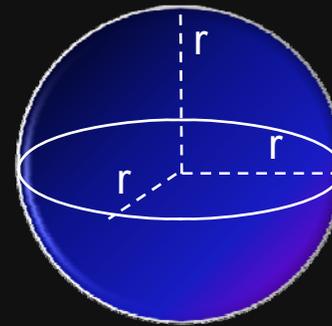


Desviación Geométrica Estándar

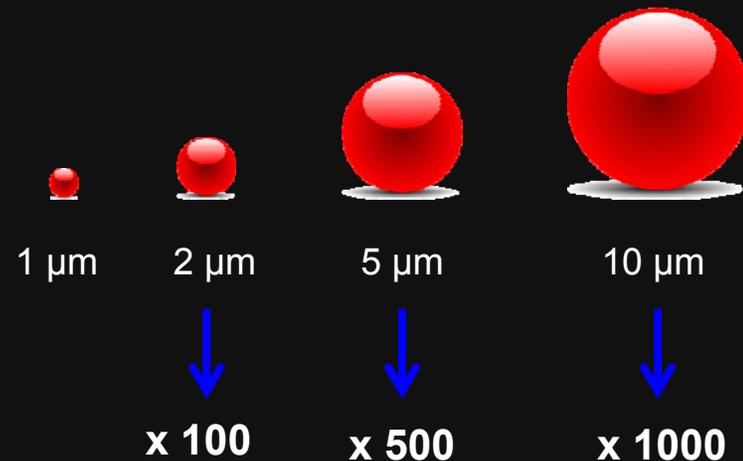
- Es una curva de dispersión alrededor del valor del DAMM
- Indica el rango de variación de tamaño entre las partículas
- Se define por la relación entre
 - Diámetro de partícula en el percentil 84.2
 - La partícula mayor que el 84.2% de todas las partículas
 - Mediana del diámetro
- $DGE = 1 \rightarrow$ todas las partículas de igual forma, tamaño y densidad
- Aerosoles con $DGE \leq 1,22 \rightarrow$ se consideran como monodispersos

Desviación Geométrica Estándar

- La masa de una gota esférica está dada por el cubo de su radio
- Comparando dos gotas de 1 y 2 μm :
 - Tiene el doble de su DA
 - Contiene 100 veces su masa
- Una gota de 10 μm contiene 1000 veces la masa de una gota de 1 μm
- Para aerosoles heterodispersos
 - Hay muchas más gotitas < DAMM que las que hay con un valor mayor
 - Puede que solo un 10% de las gotitas supere el DAMM

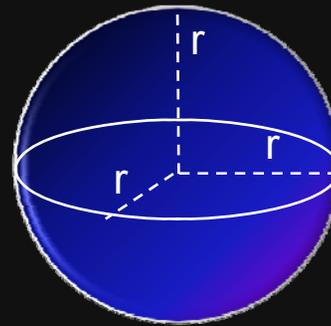


$$V_E = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$$

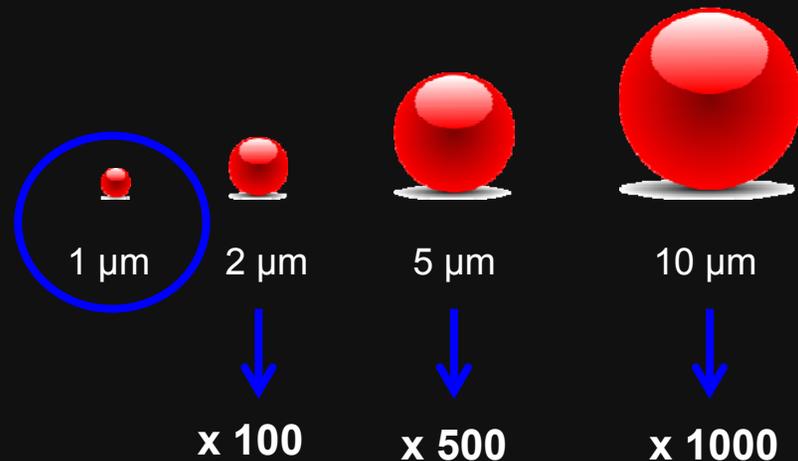


Desviación Geométrica Estándar

- La masa de una gota esférica está dada por el cubo de su radio
- Comparando dos gotas de 1 y 2 μm :
 - Tiene el doble de su DA
 - Contiene 100 veces su masa
- Una gota de 10 μm contiene 1000 veces la masa de una gota de 1 μm
- Para aerosoles heterodispersos
 - Hay muchas más gotitas < DAMM que las que hay con un valor mayor
 - Puede que solo un 10% de las gotitas supere el DAMM

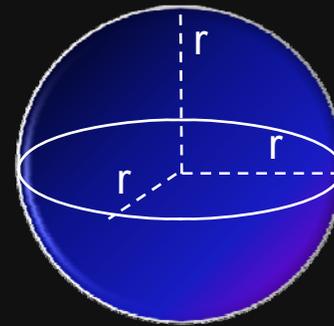


$$V_E = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$$

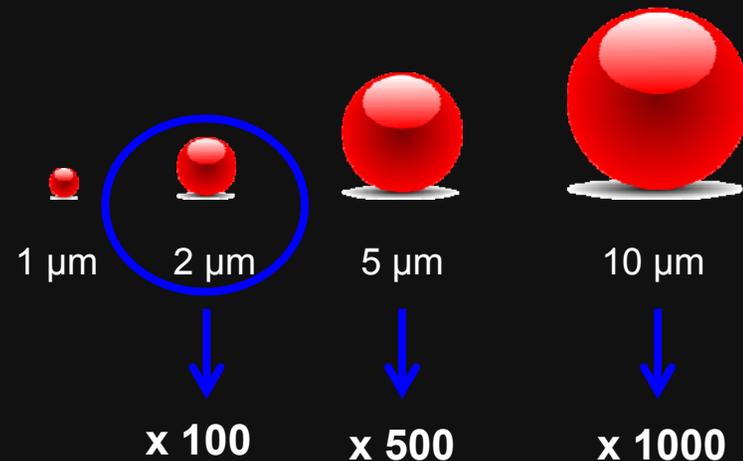


Desviación Geométrica Estándar

- La masa de una gota esférica está dada por el cubo de su radio
- Comparando dos gotas de 1 y 2 μm :
 - Tiene el doble de su DA
 - Contiene 100 veces su masa
- Una gota de 10 μm contiene 1000 veces la masa de una gota de 1 μm
- Para aerosoles heterodispersos
 - Hay muchas más gotitas < DAMM que las que hay con un valor mayor
 - Puede que solo un 10% de las gotitas supere el DAMM

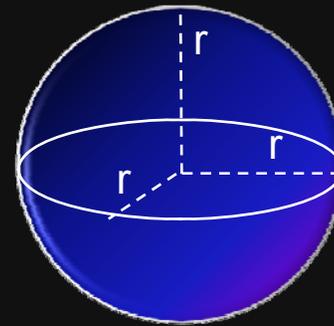


$$V_E = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$$

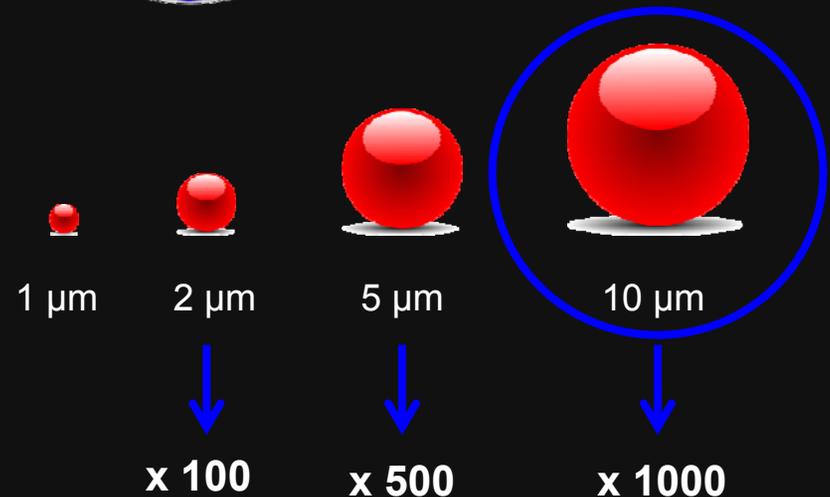


Desviación Geométrica Estándar

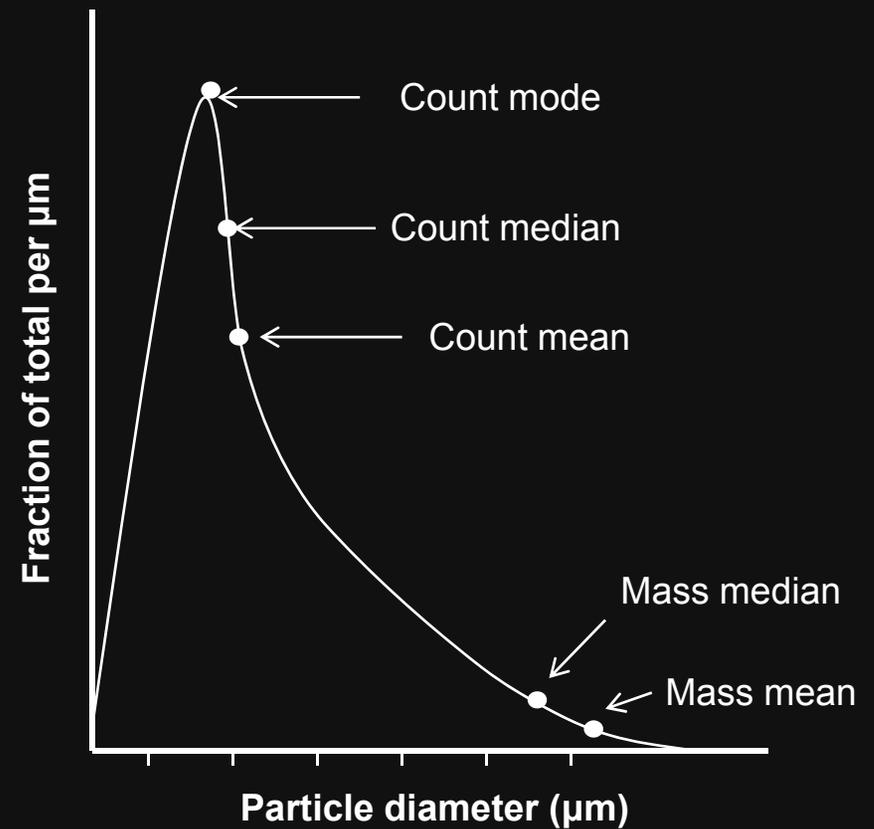
- La masa de una gota esférica está dada por el cubo de su radio
- Comparando dos gotas de 1 y 2 μm :
 - Tiene el doble de su DA
 - Contiene 100 veces su masa
- Una gota de 10 μm contiene 1000 veces la masa de una gota de 1 μm
- Para aerosoles heterodispersos
 - Hay muchas más gotitas < DAMM que las que hay con un valor mayor
 - Puede que solo un 10% de las gotitas supere el DAMM



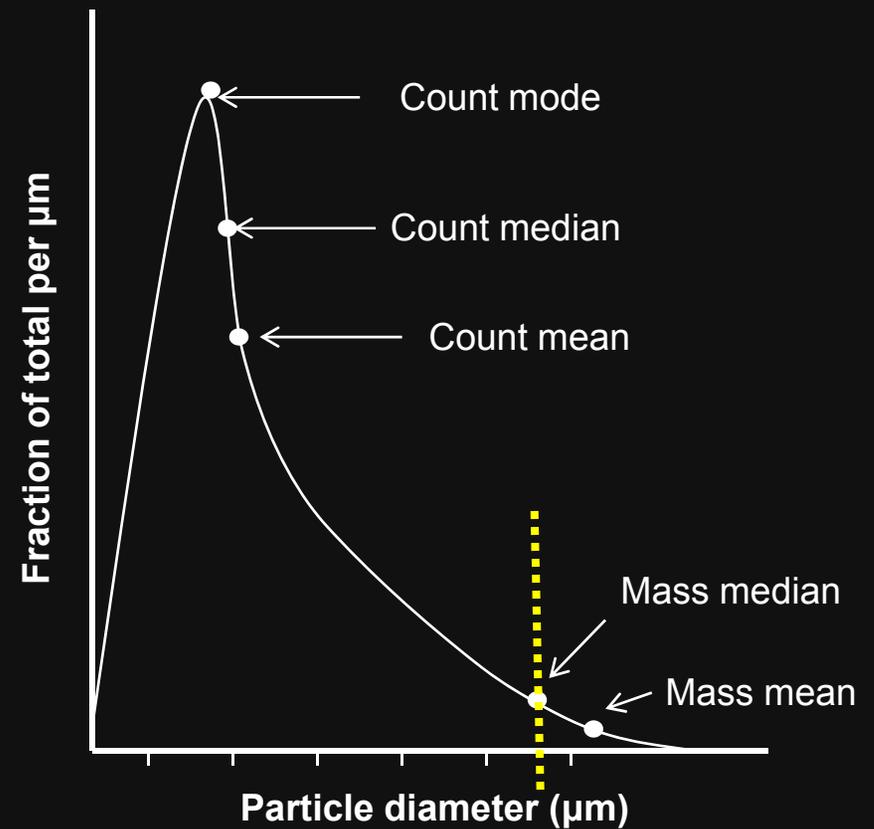
$$V_E = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$$



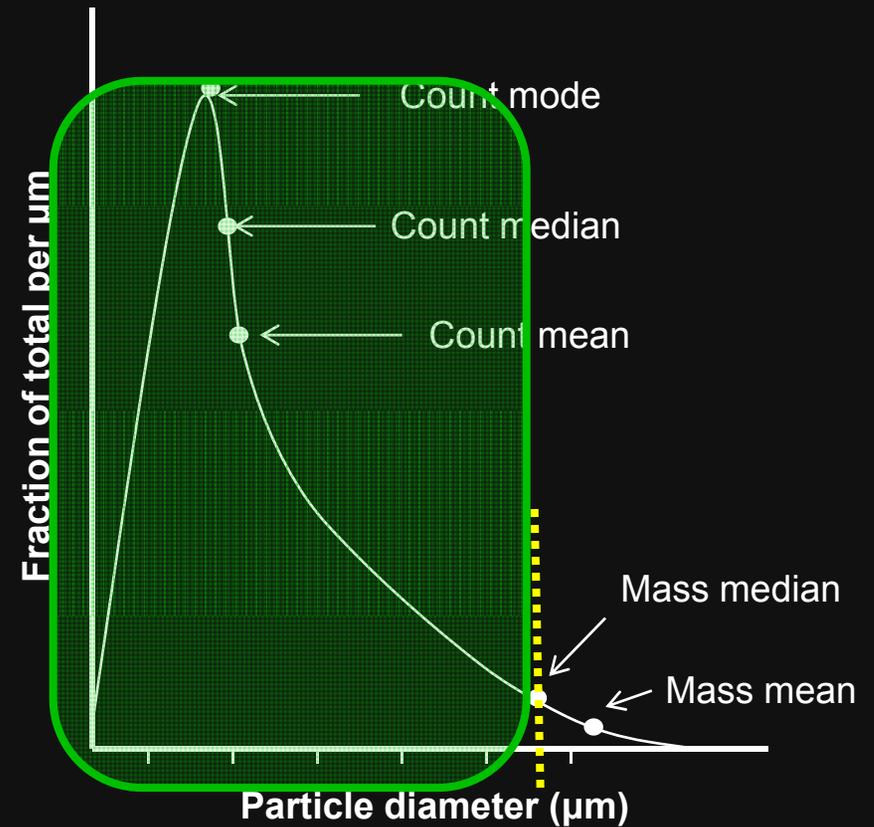
Desviación Geométrica Estándar



Desviación Geométrica Estándar



Desviación Geométrica Estándar

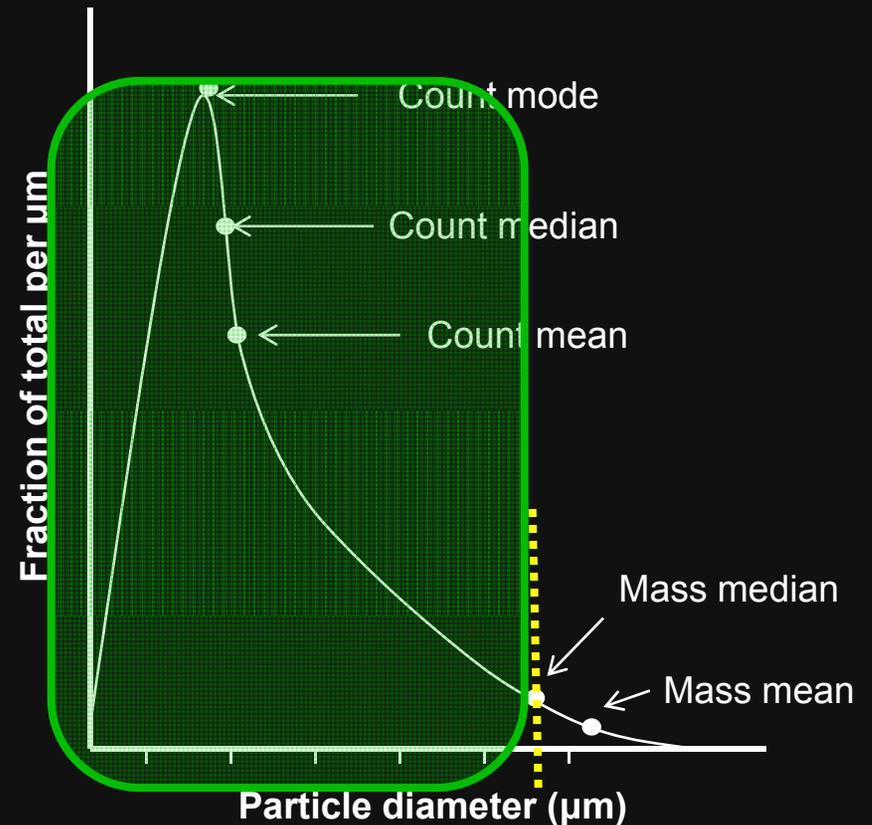


Desviación Geométrica Estándar

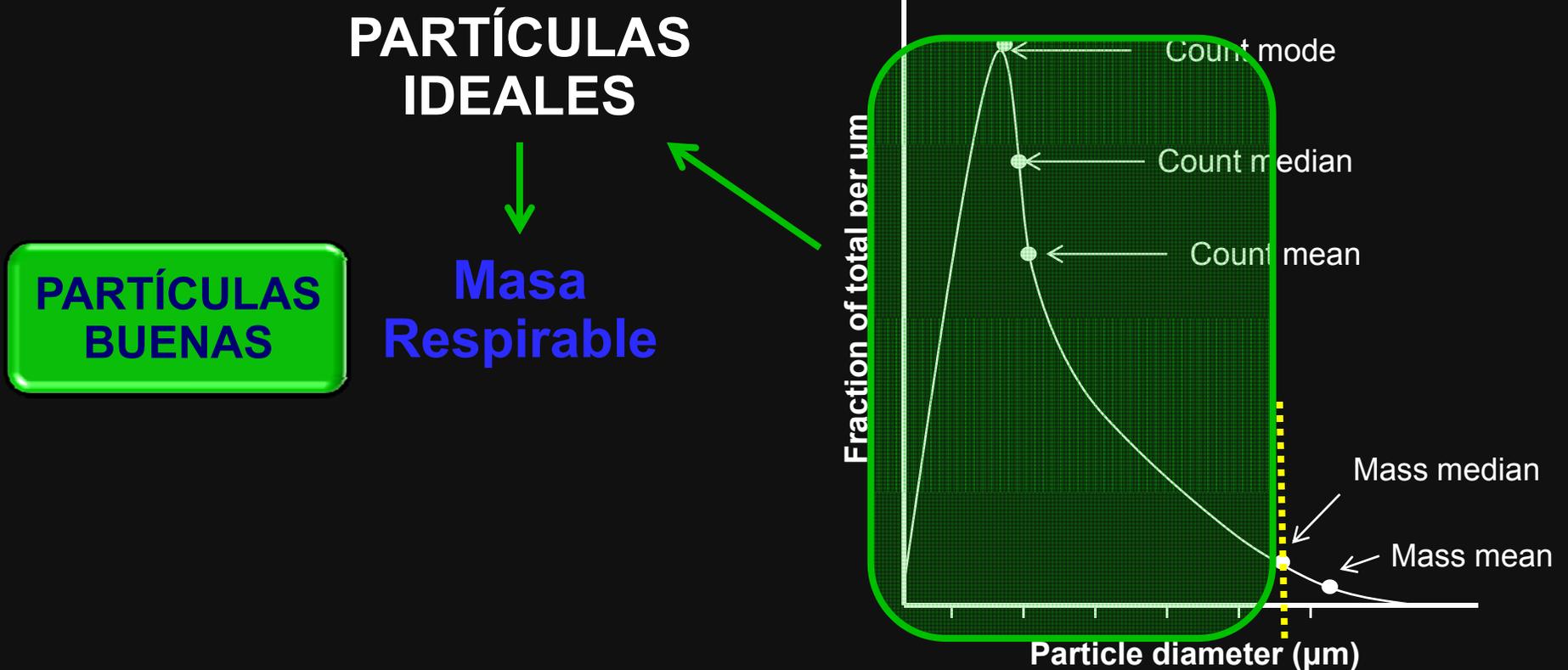
**PARTÍCULAS
IDEALES**



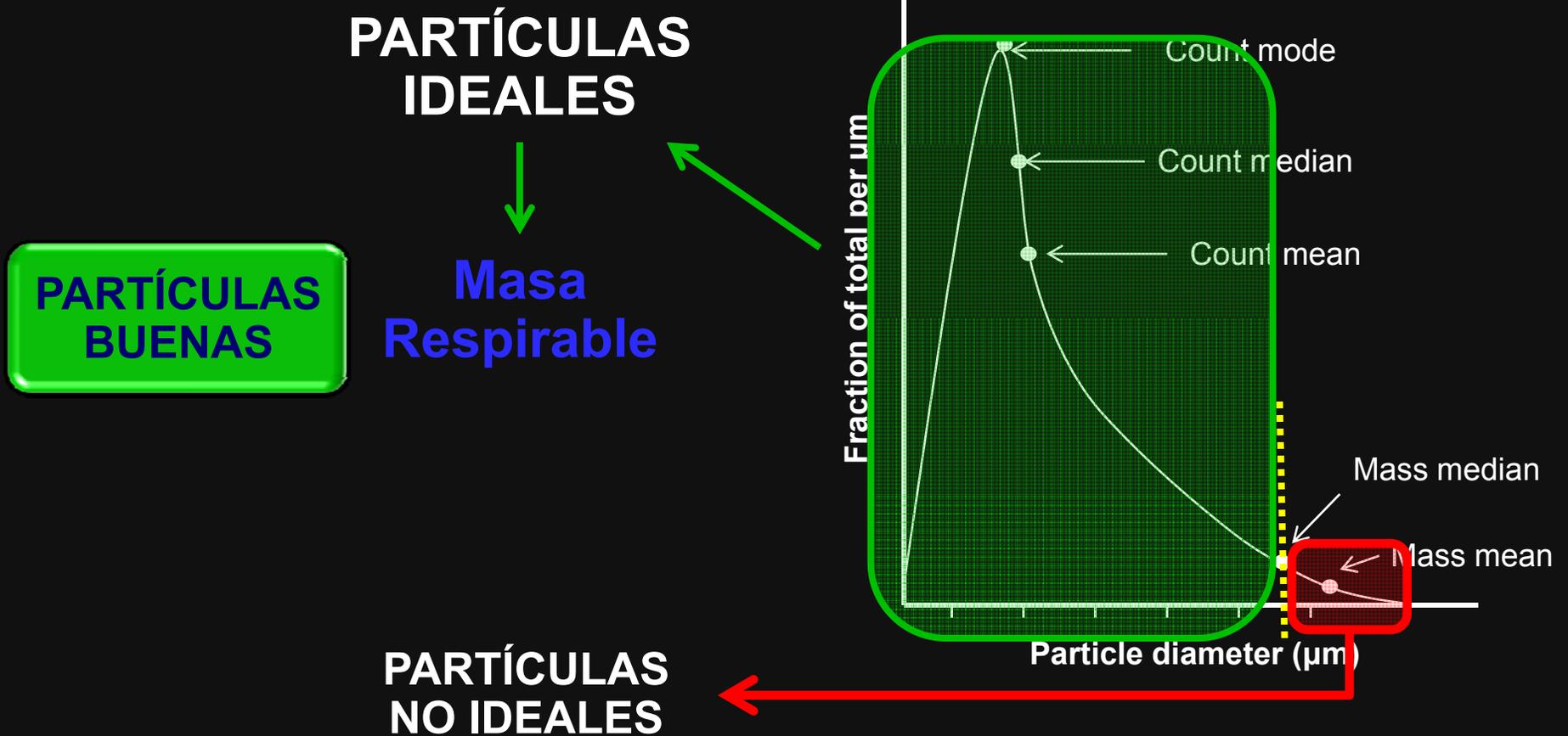
**Masa
Respirable**



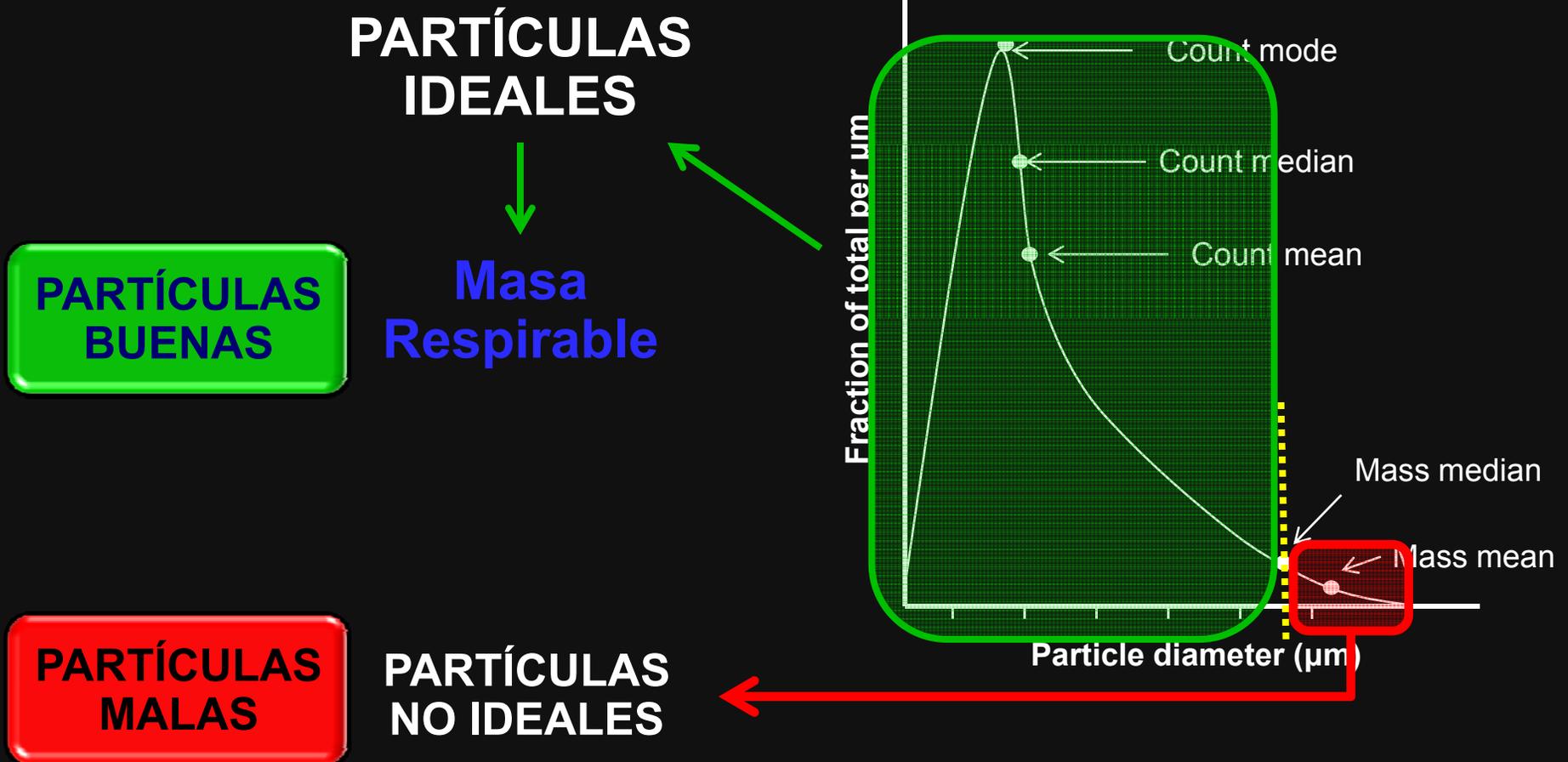
Desviación Geométrica Estándar



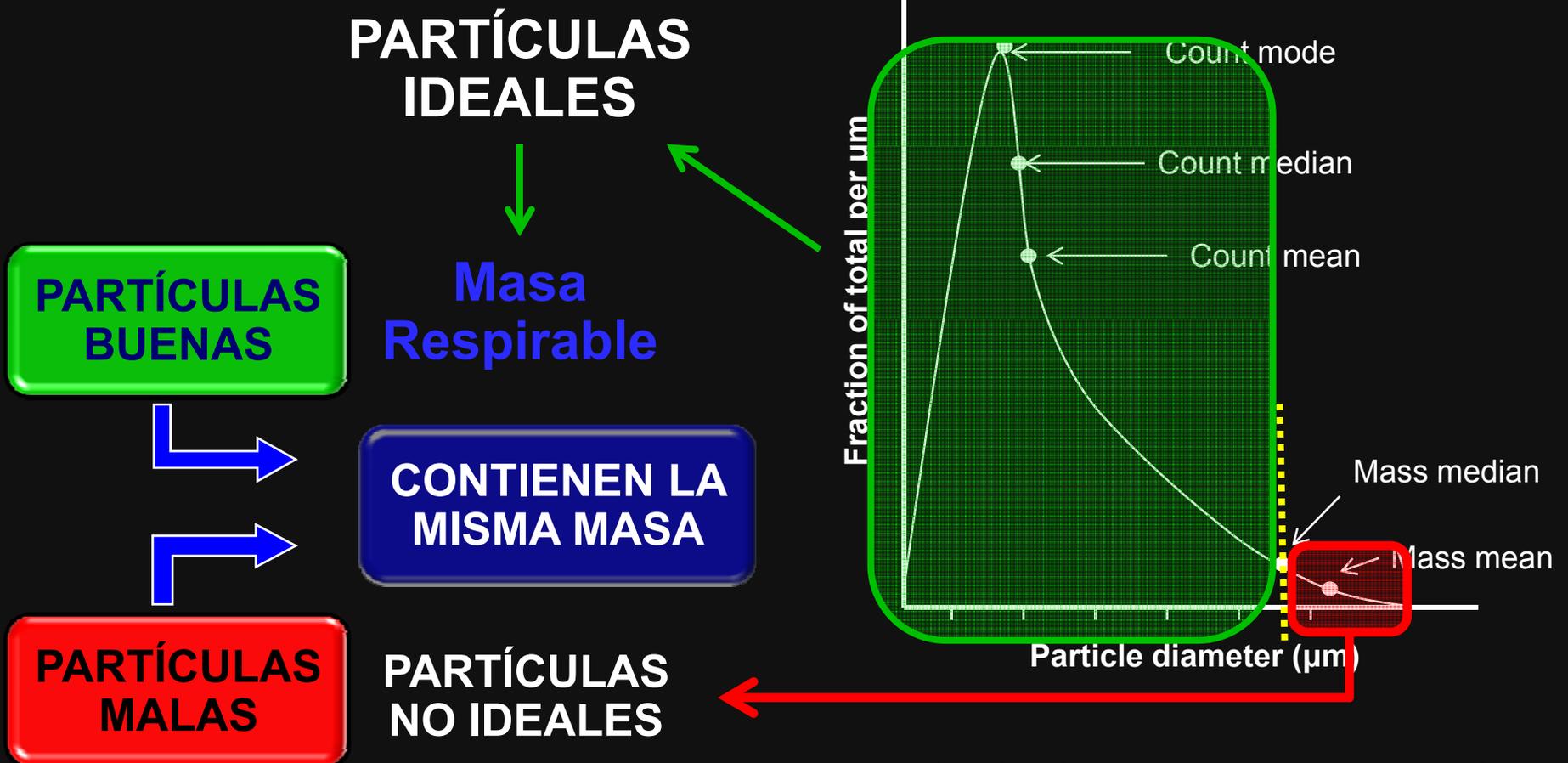
Desviación Geométrica Estándar



Desviación Geométrica Estándar



Desviación Geométrica Estándar





Desviación Geométrica Estándar

Estimación del N° de gotas y de droga emitidos por un Aerosol

- Objetivo: evaluar el número de partículas de medicamento o gotas contenidas en inhalador de dosis medida (IDM)
- Se evaluaron soluciones y suspensiones en IDM
- Se desarrollaron ecuaciones para su estimación
- Se calculó para aerosoles monodispersos y heterodispersos
- Se cotejaron 6 DGE diferentes con un mismo DAMM

Desviación Geométrica Estándar

Estimación del N° de gotas y de droga emitidos por un Aerosol

- Solución en IDM
 - HFA 134a → rango entre 220 millones a 1,1 billones de partículas
 - Cada gotita atomizada contiene droga activa
 - N° de partículas con fármaco = N° de gotitas atomizadas
- Suspensión en IDM
 - Muchas gotitas no contienen partículas de fármaco micronizadas
 - N° de partículas con fármaco es menor que el N° gotas atomizadas

Desviación Geométrica Estándar

Table II. The number of particles in an aerosol, calculated using Eq. 6, with the same mass median aerodynamic diameters, but different geometric standard deviations

GSD	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0
MMAD (mm)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
<i>M</i> (mg/actuation)	100	100	100	100	100	100
# of Particles	14,000,000	16,000,000	23,000,000	38,000,000	66,000,000	121,000,000

Conclusiones

- El N° de partículas es altamente dependiente de la DGE
- Puede variar hasta 3 veces entre productos comerciales
- El cálculo en base al DAMM para un aerosol monodisperso se asoció con un número de partículas significativamente menor



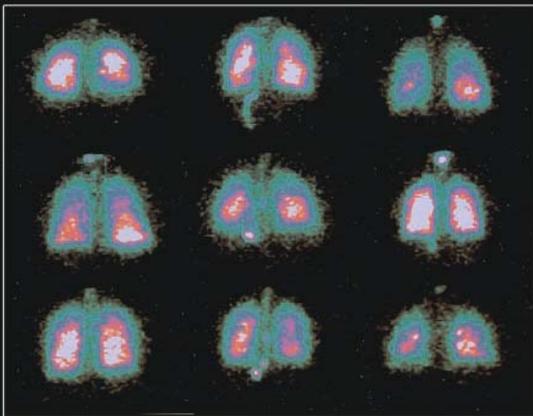
Propiedades Físicas del Aerosol

PROPELENTE

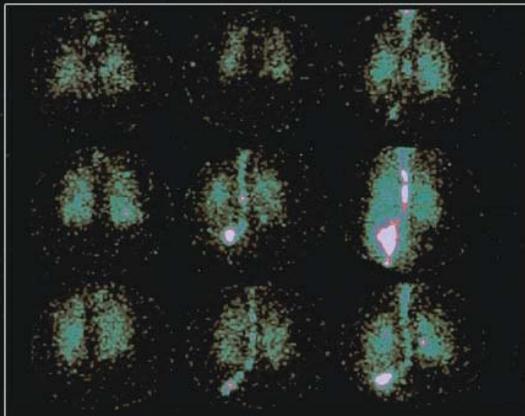
- Hidrofluoroalkano 134a vs Clorofluorocarbono marcados con ^{99m}Tc
- 9 adultos voluntarios sanos no fumadores
- HFA-Beclometasona, CFC-Fluticasona y CFC-Beclometasona
- Recibieron 2 puff de 50 mcg → Imágenes por Cámara Gamma
- HFA134a tuvo una mayor deposición pulmonar
 - BDP-HFA = 53%; FP-CFC = 12% y BDP-CFC= 4%
- CFC → alta deposición orofaríngea
 - FP-CFC = 75%; BDP-CFC = 82% y HFA-BDP = 29%

Propiedades Físicas del Aerosol

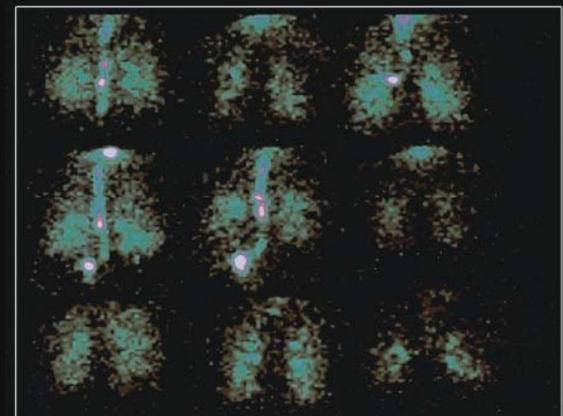
HFA-BDP. DAMM= 0,9 μm



CFC-FP. DAMM= 2,0 μm



CFC-BDP. DAMM= 3,5 μm



CONCLUSIONES

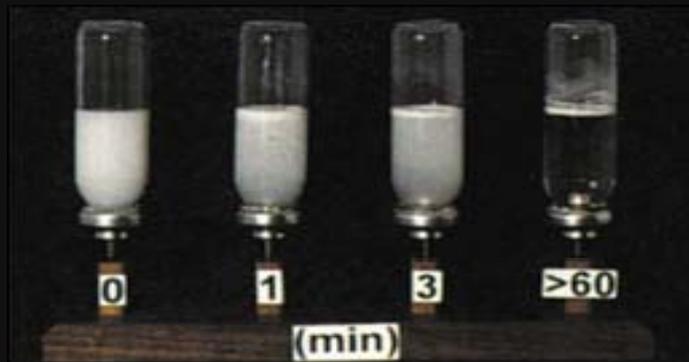
- Mayor deposición pulmonar con HFA comparado con CFC
- HFA mostró la menor deposición orofaríngea
- Los valores de deposición se relacionaron con el tamaño partículas

Propiedades Físicas del Aerosol

Suspensión con y sin Surfactante



Suspensión en reposo



Solución vs. Suspensión



Deposición de las Partículas

- El aparato respiratorio tiende a rechazar partículas
 - Filtración en la vía aérea superior
 - Clearance mucociliar
 - Tos
- Cuánto llega más allá de la nasofaringe?
 - Tamaño de las partículas del aerosol
 - Velocidad del aerosol
 - Flujo inspiratorio
 - Tiempo de retención

Deposición de las Partículas

Principales mecanismos en aerosoles terapéuticos

- Impactación inercial
- Sedimentación gravitacional
- Difusión
- Atracción electrostática
- Intercepción

Mecanismos de Deposición

Impactación Inercial

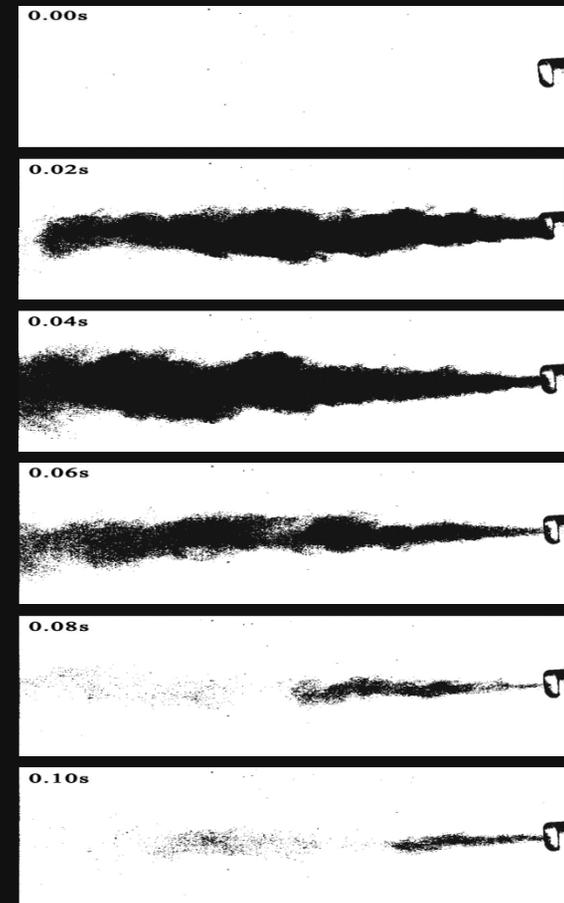
- Define el destino del 95% del total de las partículas
- Depende de la velocidad de las partículas
- IDM → Velocidad inicial = 20 - 100 m/seg
- Las partículas tienden a seguir su trayectoria inicial



Mecanismos de Deposición

Impactación Inercial

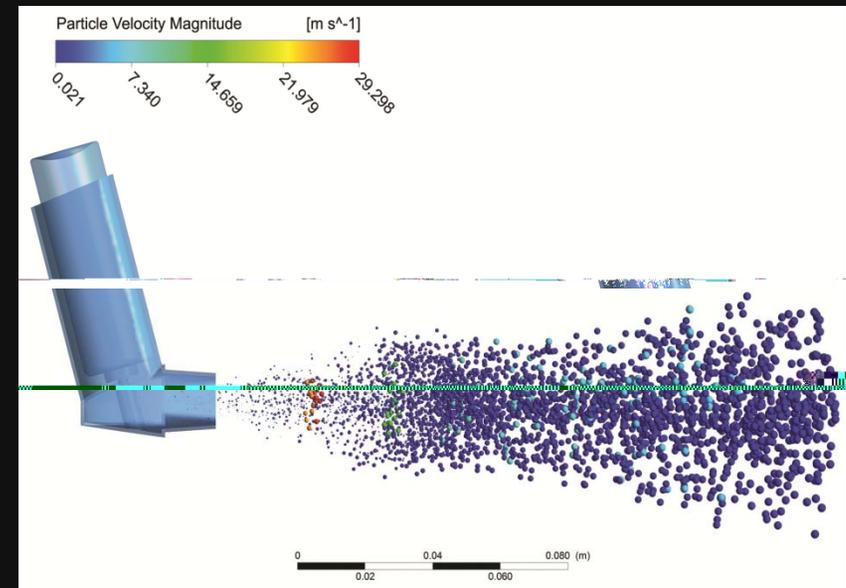
- Una partícula que viaja en un gas tiene su propio impulso
 - A mayor masa → mayor impulso
 - A mayor velocidad → mayor impulso
- Nebulizador – Respimat
 - Baja velocidad inicial
- IDM → Velocidad = 20 - 100 m/seg
- Partículas siguen su trayectoria inicial



Mecanismos de Deposición

Impactación Inercial

- Una partícula que viaja en un gas tiene su propio impulso
 - A mayor masa → mayor impulso
 - A mayor velocidad → mayor impulso
- Nebulizador – Respimat
 - Baja velocidad inicial
- IDM → Velocidad = 20 - 100 m/seg
- Partículas siguen su trayectoria inicial

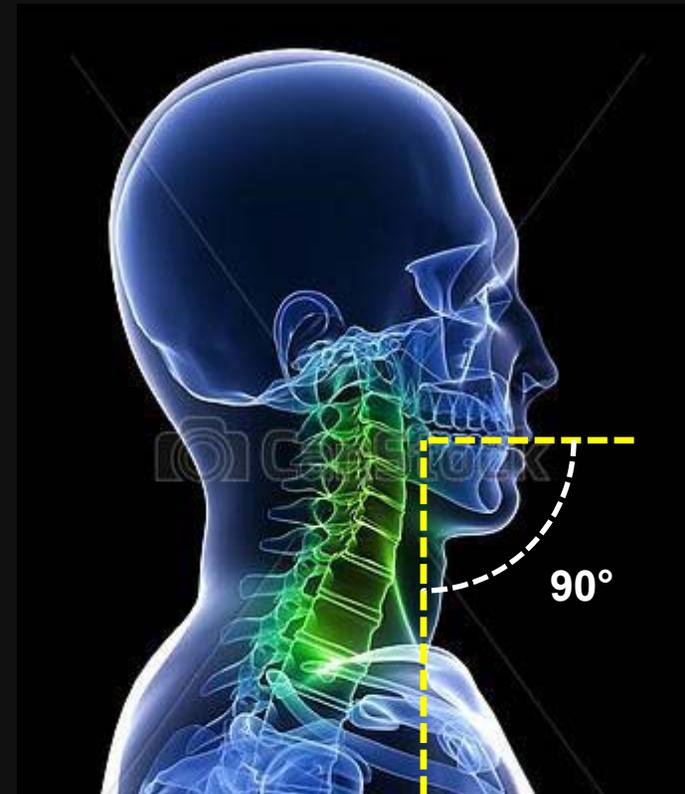


Velocidad de las partículas al final de la actuación

Mecanismos de Deposición

Impactación Inercial

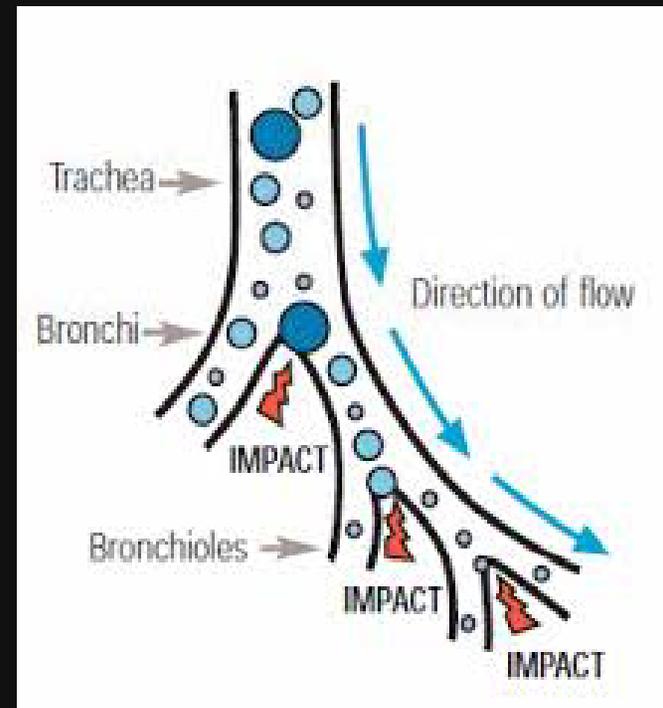
- Partículas $> 5 \mu\text{m}$
- Alta velocidad del flujo aéreo
- Cambio frecuente de dirección del flujo
- 1^{er} cambio de dirección
 - $90^\circ \rightarrow 5 \text{ cm} \rightarrow 50 \text{ m/seg (180 km/h)}$
 - Depósito en orofaringe \rightarrow deglución
- Sigüientes cambios de dirección
 - Bifurcación de la vía aérea central



Mecanismos de Deposición

Impactación Inercial

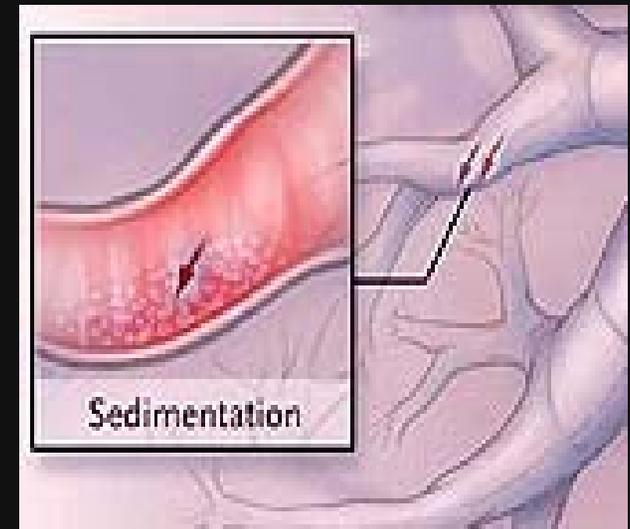
- Partículas $> 5 \mu\text{m}$
- Alta velocidad del flujo aéreo
- Cambio frecuente de dirección del flujo
- 1^{er} cambio de dirección
 - $90^\circ \rightarrow 5 \text{ cm} \rightarrow 50 \text{ m/seg (180 km/h)}$
 - Depósito en orofaringe \rightarrow deglución
- Sigüientes cambios de dirección
 - Bifurcación de la vía aérea central



Mecanismos de Deposición

Sedimentación

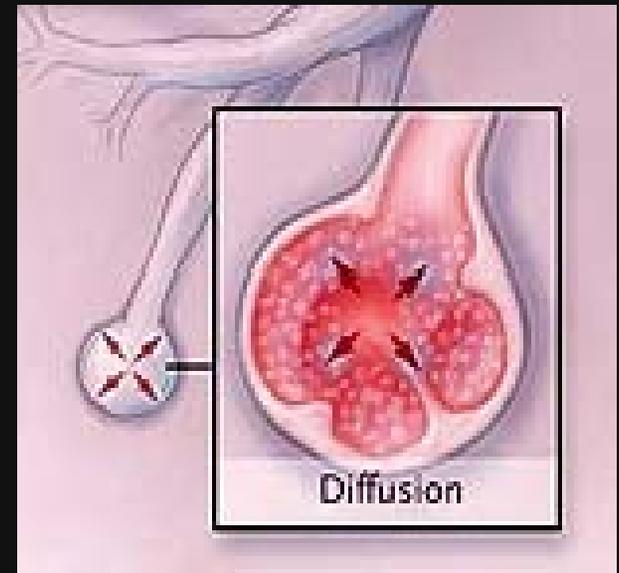
- Partículas de 1 - 5 μm
- Deposición por efecto de la gravedad
- La velocidad de sedimentación es lenta
- La deposición aumenta con el tiempo
 - Retener 10 seg.
- Tasa de deposición disminuye con el tiempo
 - Mayor deposición en el 1^{er} seg que en el 10^o



Mecanismos de Deposición

Difusión

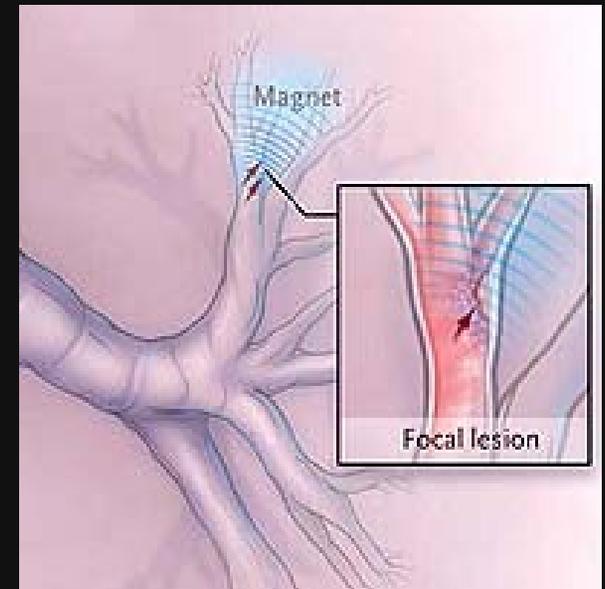
- Partículas de 0,1 - 0,5 μm
- Muy baja tasa de sedimentación
- Mayor desplazamiento
- Sin retención adecuada serán exhaladas
- Mecanismo predominante en región acinar
- Colisión de moléculas de gas con partículas



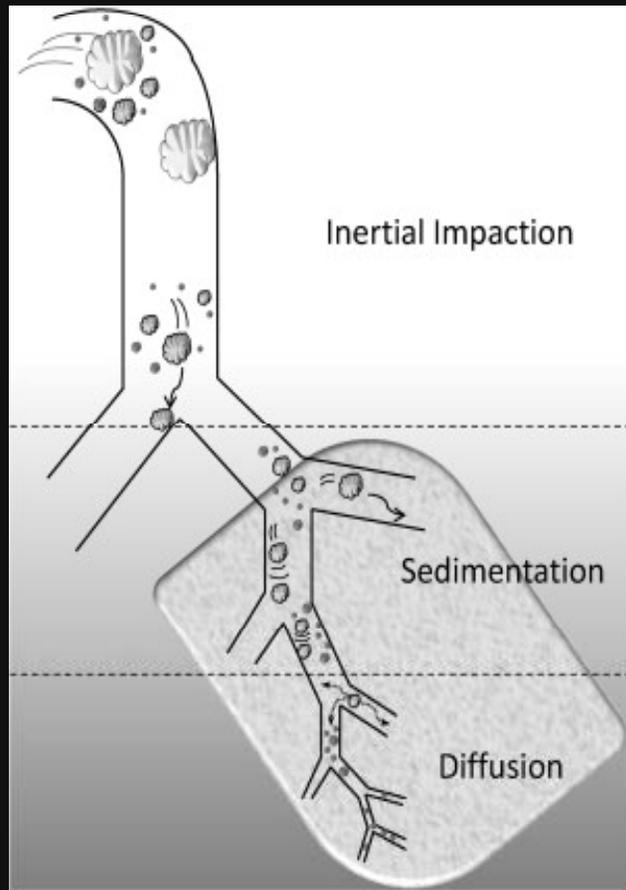
Mecanismos de Deposición

Atracción Electroestática

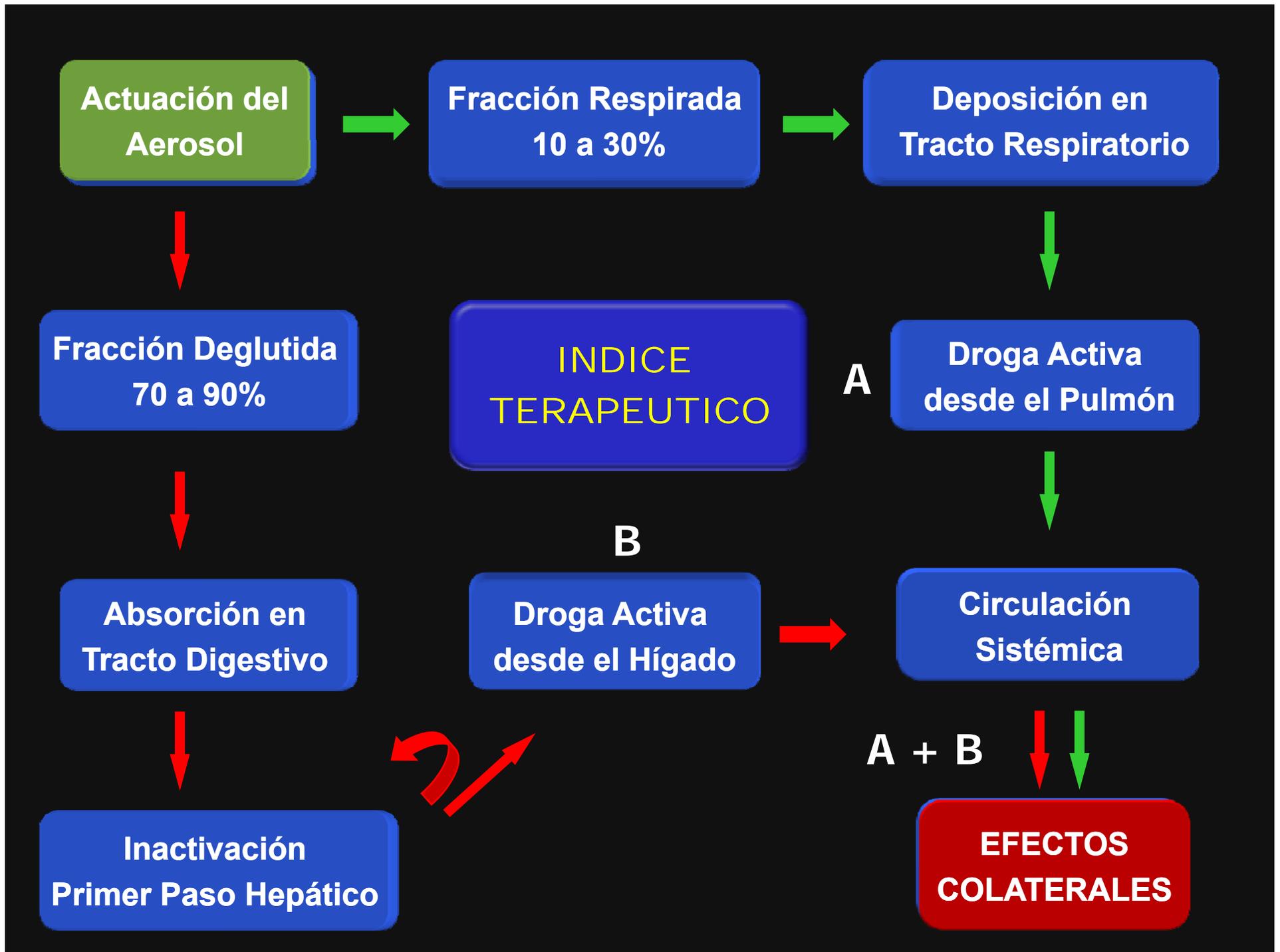
- Previo a la inhalación
 - Atracción hacia las paredes del espaciador
 - Uso de dispositivos antiestática o de aluminio
 - Limpiar espaciadores acrílicos con detergente
- Posterior a la inhalación
 - Presencia de lesiones focales
 - Atracción de partículas hacia la lesión



Mecanismos de Deposición



- Alta velocidad a la salida del actuador
- Deposición orofaríngea
- Deglución y posterior absorción
- Deposición del aerosol
 - Tamaño de las partículas
 - Velocidad del aerosol
 - Flujo inspiratorio
 - Tiempo de retención
 - Estado de la vía aérea



Indice Terapéutico

DIFERENTES SISTEMAS – DIFERENTES MASAS

Aerosoles generados por nebulizadores

- Pueden experimentar variaciones significativas
 - Cantidad y tamaño de gotitas
 - Concentración del fármaco
- DAMM altamente dependiente del flujo y de la temperatura
 - 6 L/min para soluciones y ≥ 8 L/min para suspensiones
 - A menor temperatura, mayor DAMM
- Pérdida al ambiente

Indice Terapéutico

Inhaladores de Polvo seco

- Dispositivos activados por la respiración
- Totalmente dependiente del flujo inspiratorio
- Alta deposición orofaríngea

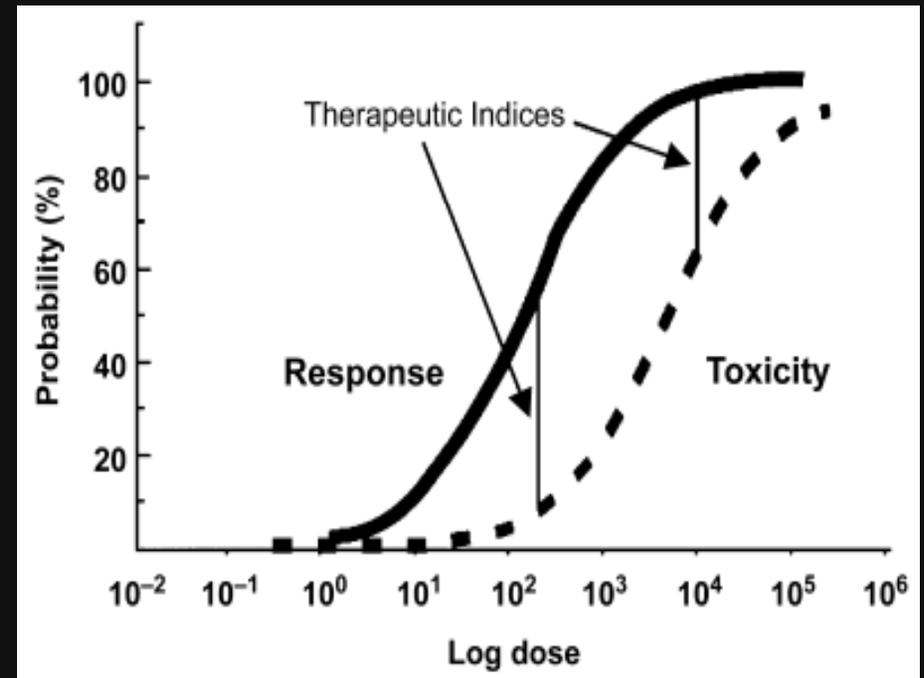
Inhaladores de dosis medida

- Dependientes de una adecuada coordinación
- Uso de un espaciador adecuado para la edad
- Depósito pulmonar varía en función de la técnica inhalatoria

Respimat

Indice Terapéutico

- Balance entre efecto terapéutico y efecto colateral
- Mayor dosis no se correlaciona con mayor efecto terapéutico
- Comparado con dosis bajas, las dosis moderadas de corticoides inhalados no producen ventajas relevantes en niños con asma persistente leve a moderada.



Indice Terapéutico

- Cambios importantes a partir del paso de CFC a HFA 134a
- Dosis orales de 0,5 mg y 2 mg de DBP generan iguales niveles séricos que 200 μg y 800 μg de HFA-BDP.
- Los pacientes asmáticos pueden ser tratados con dosis más bajas de corticoides inhalados con HFA 134a que con CFC.

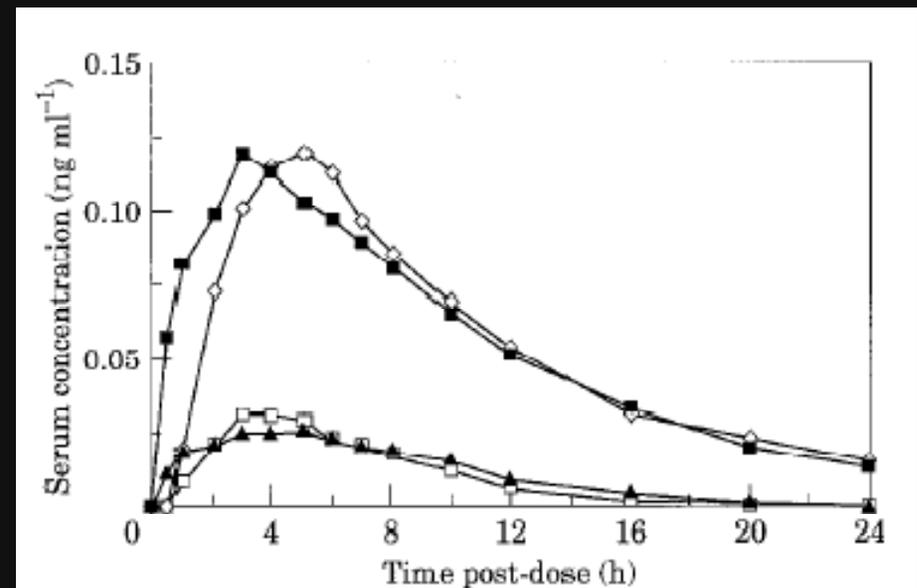
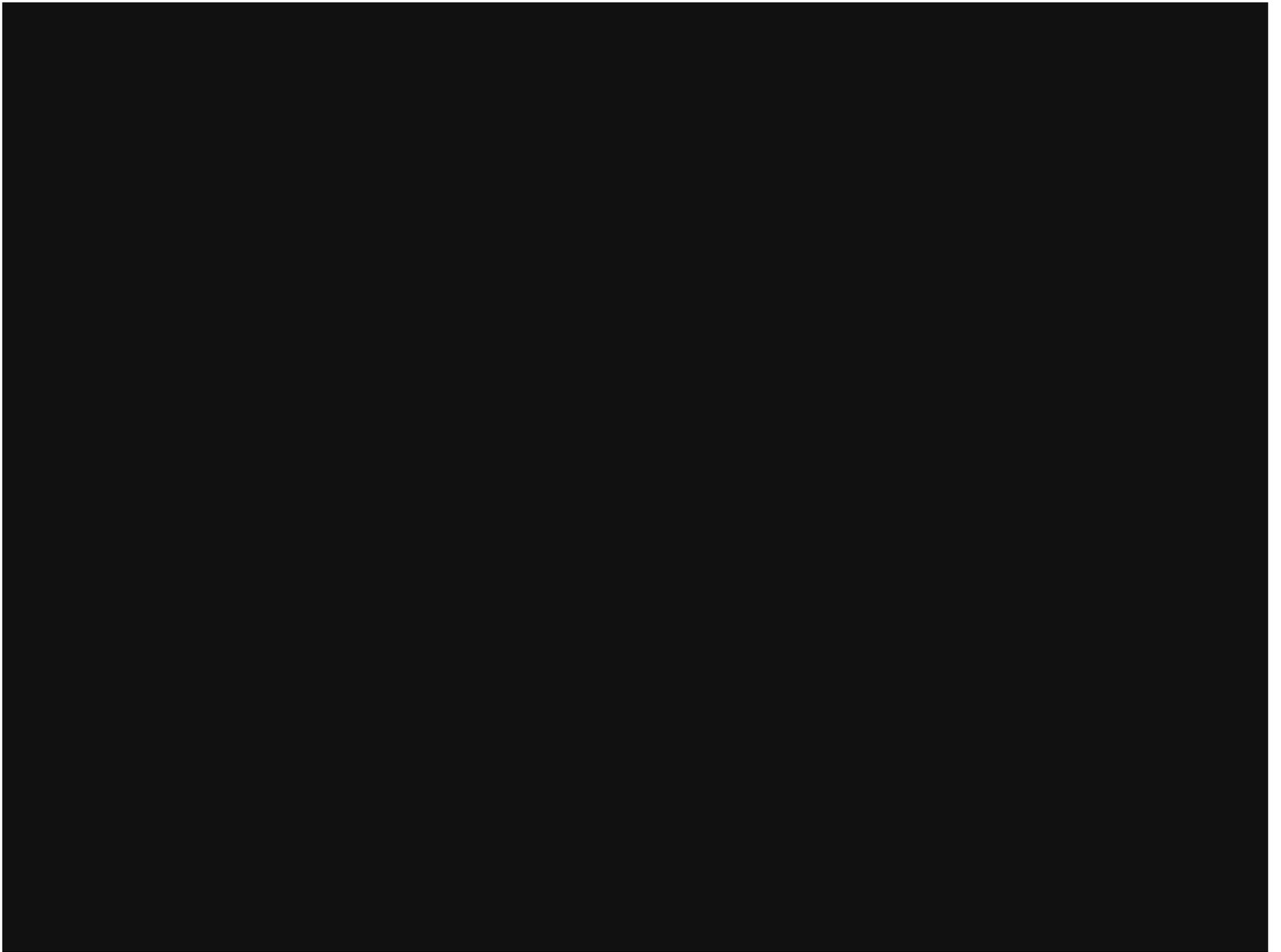


FIG. 7. Oral doses which gave similar serum BOH concentrations to inhaled HFA-BDP; \square , 500 μg oral; \diamond , 2000 μg oral; \blacktriangle , 200 μg MDI; \blacksquare , 800 μg MDI.



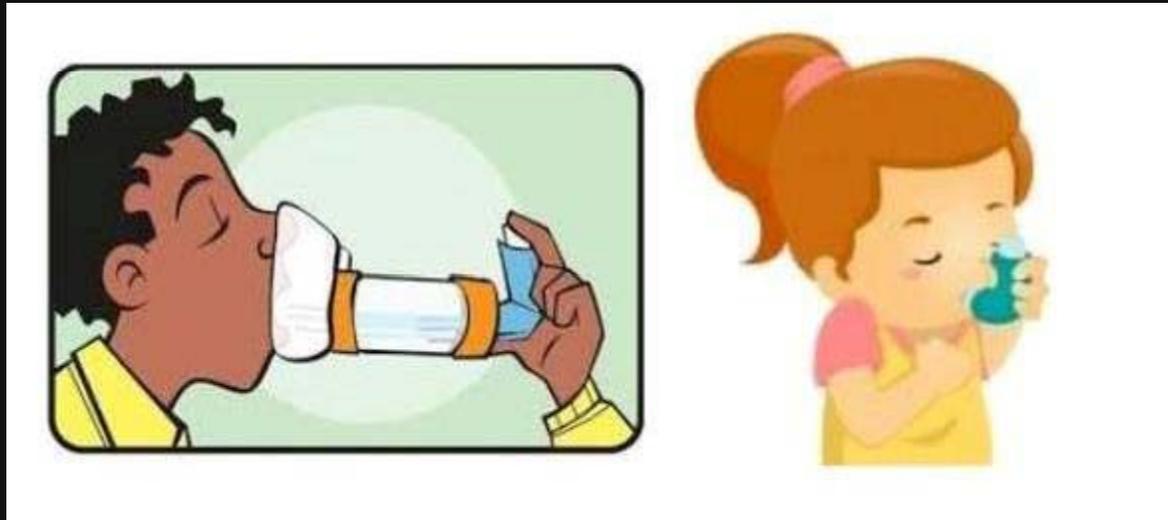
Partículas Buenas y Malas ¿Quo Vadis?



**TRIBUTO A LAS
PARTÍCULAS MALAS**

INCORRECTO A CUALQUIER EDAD

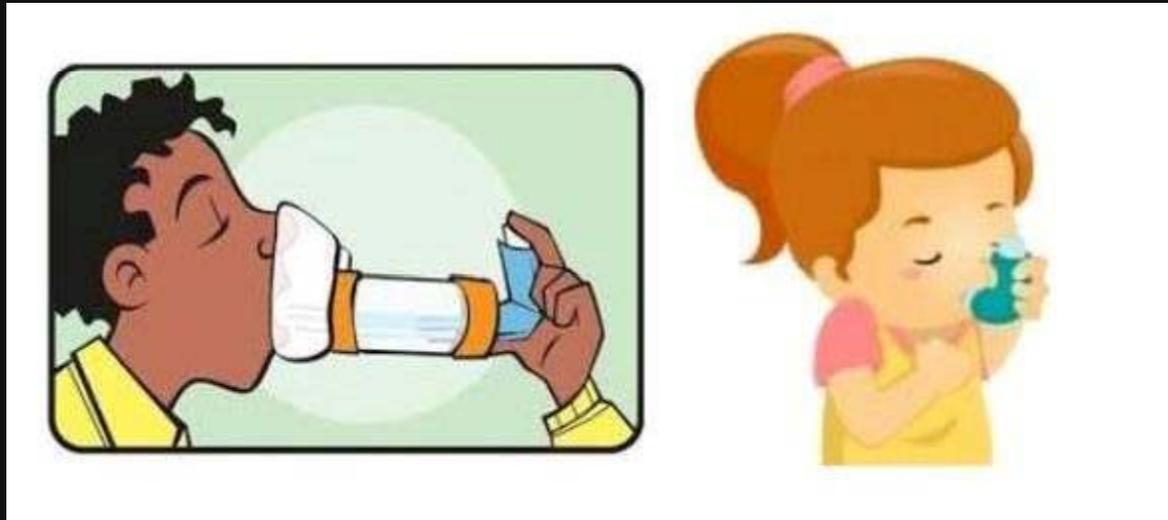
Partículas Buenas y Malas ¿Quo Vadis?



EFICIENCIA → ESCASA (20%)
TÉCNICA → DIFICULTOSA
CONTINUIDAD → ARTESANAL

CARECE DE UTILIDAD TERAPÉUTICA
GARANTÍA DE EFECTOS ADVERSOS

Partículas Buenas y Malas ¿Quo Vadis?



EFICIENCIA → ESCASA (20%)
TÉCNICA → DIFICULTOSA
CONTINUIDAD → ARTESANAL

CARECE DE UTILIDAD TERAPÉUTICA
GARANTÍA DE EFECTOS ADVERSOS

CONOCIMIENTO DE PRINCIPIOS FÍSICOS = EFICACIA TERAPÉUTICA



Conclusiones

- Es imprescindible conocer los principios físicos en aerosolterapia
 - Entender el comportamiento aerodinámico de las partículas
 - Arbitrar los medios para procurar su destino adecuado
- Cuál es el lugar ideal para la deposición del aerosol *¿Quo Vadis?*
 - Receptor β_2 adrenérgico – Receptor del glucocorticoide
 - Sitio del proceso de la enfermedad
- Evitar que se deposite medicación donde no se necesita







Siempre estarás entre nosotros!

Becarios y Exbecarios de Neumonología - Hospital Garrahan

Muchas Gracias