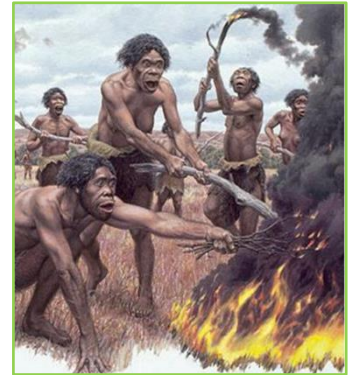


# INHALOTERAPIA

## Historia de los aerosoles terapéuticos

Dejando correr la imaginación podemos intuir que se inició hace millones de años cuando nuestros antepasados, los primeros homínidos, andaban a la caza de restos semicalcinados de otros animales tras la extinción espontánea de algún inmenso incendio forestal.



Mientras se afanaban jadeantes en la búsqueda, iban inhalando los vapores desprendidos por los troncos humeantes de árboles resinosos, y es posible que acabaran por darse cuenta de que aquellos humos fragantes les aliviaban la tos

y hacían más llevadera la expulsión de mucosidades secundarias a las neumopatías que sin duda padecieron.



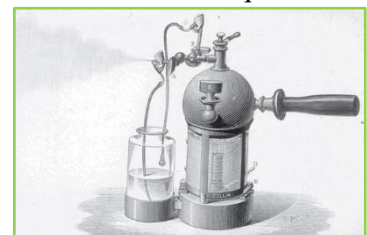
“Toma mirra, resinas aromáticas y pulpa de dátiles en porciones iguales; machácalas hasta formar una masa. Busca siete piedras y caliéntalas al fuego. Coloca encima de una de ellas una porción de la masa. Tápala con un recipiente de barro nuevo con el fondo perforado, coloca en el orificio una caña hueca y aspira el vapor que exhala. Después haz lo mismo con las otras seis piedras”.

Como puede apreciarse, el progreso técnico del tratamiento por vía inhalatoria fue muy lento, de manera que no es posible hablar con propiedad de terapia nebulizada (del latín nebula: niebla, vapor, nube) hasta la segunda mitad del siglo XIX, gracias a los avances y nuevos conocimientos que en esta época se produjeron en el ámbito de la física, la fisiología y la farmacología.

En 1849, Auphan: terapia denominada vaporarium en la que hacía impactar contra una pared un surtidor a chorro de agua mineral, produciéndose así una atmósfera saturada de finísimas partículas acuosas pulverizadas que los enfermos respiraban.

El primer aparato pulverizador de partículas acuosas había sido construido en 1828 por Schneider y Waltz, quienes le dieron el nombre de hidroconion; pero en realidad era tan sólo un atomizador como los que se usan en perfumería.

Durante la segunda mitad del siglo XIX se utilizaron estos aparatos para hacer inhalaciones de belladona, creosota, guayacol, mentol, eucaliptol, trementina, lobelia, bálsamos y aguas sulfurosas.



*Nebulizador de Sales-Girons (1858)*

## Conceptos

Un aerosol se define como una suspensión relativamente estable de sólidos o líquidos en un medio gaseoso. Terapia de aerosol, terapia de inhalación y terapia de nebulización son algunos de los términos utilizados para hacer referencia a los aerosoles terapéuticos.

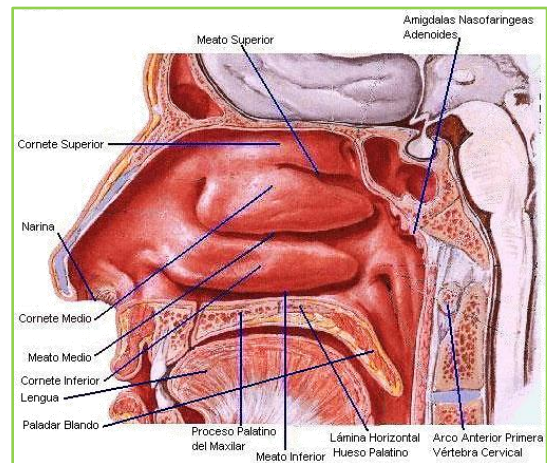
Los aerosoles penetran hasta diferentes sitios de la vía aérea dependiendo del tipo de generador de aerosol que se esté utilizando. Así por ejemplo, un nebulizador ultrasónico funcionando a su máxima potencia puede producir partículas de tamaño tan pequeño, que son capaces de ingresar hasta el alvéolo, e incluso pueden ser expulsadas en fase espiratoria debido a su diminuta dimensión y a su baja velocidad de sedimentación.

Los aerosoles compuestos de partículas de tamaño parecido se denominan monodispersos, lo que quiere decir que las desviaciones de tamaño de la partícula con respecto a la media son demasiado pequeñas. Los aerosoles que sobrepasan una desviación estándar del tamaño de la partícula por encima de 1.22 se consideran heterodispersos. La mayoría de aerosoles terapéuticos son de este último tipo.

## AEROSOL HUMECTANTES

La vía aérea superior, que se extiende desde las fosas nasales hasta la glotis, cumple varias funciones relacionadas con los gases inspirados:

1. Es el sistema inicial de conducción
2. Es el mejor sistema de limpieza de estos gases
3. Es la zona anatomofisiológica que regula su temperatura
4. Es la zona que provee a los gases inspirados de la humedad requerida para el óptimo funcionamiento alveolar.



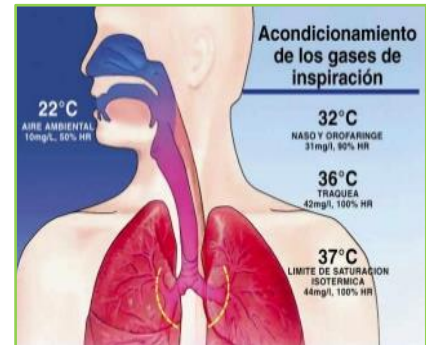
La regulación de la temperatura y la humidificación de los gases inspirados son dos fenómenos íntimamente relacionados puesto que físicamente la segunda depende de la primera. Dependiendo de las circunstancias ambientales, la VAS debe calentar el aire frío o enfriar el caliente. Fisiológicamente se utiliza un sistema de contracorriente en los cornetes nasales para igualar la temperatura del aire a la de la sangre. En ambientes fríos, el calor es intercambiado desde las mucosas al aire por convección turbulenta, en tanto que el agua se intercambia por evaporación. Si el aire es muy caliente, se producirá vasoconstricción y enfriamiento de la mucosa con el consiguiente enfriamiento del aire. En fase espiratoria, una parte del calor y el vapor de agua son retenidos en la mucosa, para facilitar los procesos de regulación de la temperatura y de humidificación en los siguientes ciclos ventilatorios.

**Tabla 1. Presión de vapor de agua con respecto a la temperatura.**

(El aire traqueal húmedo y el gas alveolar están saturados con vapor de agua. Por tal razón, su presión es de 47 mm/Hg a 37°C)

T °C	0	15	20	25	30	34	37	40	100
P(H <sub>2</sub> O)	5	13	18	24	32	40	47	55	760

La VAS, acondiciona los gases inspirados regulando la temperatura aproximadamente hasta 32 grados centígrados y 100% de humedad relativa (HR). Las vías de conducción diferentes a la VAS (porción restante del espacio muerto anatómico) incrementan la temperatura hasta 37°C. **Los alvéolos toleran aire a temperatura corporal (37°C) y 100% de HR.** Entonces, es de capital importancia la integridad de la VAS para garantizar un óptimo funcionamiento alveolar y para prevenir una serie de sucesos adversos que pueden presentarse como consecuencia del déficit o el exceso de temperatura y/o de humedad.



La capacidad de un gas para contener vapor de agua a una temperatura dada, se denomina humedad absoluta (HA), en tanto que la proporción del contenido de agua presente en el gas y la capacidad de retención de agua por ese gas a una temperatura dada, se denomina humedad relativa (HR); entonces:

$$\% HR = (Contenido actual/Capacidad) \times 100$$

La HA se incrementa de forma directamente proporcional con la temperatura, es decir que a medida que aumenta la temperatura, se incrementa la HA.

**Tabla 2 Diferencias en temperatura, HR y HA durante la respiración oral o nasal**

Sitio	Tipo de respiración	Temperatura °C	HR (%)	HA (mg H <sub>2</sub> O/L)
Orofaringe	Nasal	34	85	30
	Oral	21	60	11
Tráquea	Nasal	34	90	33
	Oral	31	80	25

Los gases utilizados en los sistemas de cuidado respiratorio son secos y fríos. Por tal razón, es imperativa en todas las situaciones que requieran su suministro, la humidificación y calentamiento previos, buscando como objetivo mínimo proveer aire a 32 °C y 100% de HR. Esta recomendación debe ser tomada en cuenta principalmente en el paciente con vía aérea artificial, en el que se han eliminado las funciones de la VAS por

necesidades extremas de supervivencia. En el paciente que respira espontáneamente, es por supuesto deseable la respiración nasal con la que se alcanzan mejores condiciones de temperatura y humidificación. Si el paciente recibe oxígeno suplementario, debe como mínimo interponerse entre la fuente del gas y el paciente un sistema de humidificación. La humidificación inadecuada puede generar peligros estructurales, fisiológicos y clínicos muy importantes, los cuales pueden deteriorar o agravar la evolución del paciente. (Tabla 3) Debido a las potenciales complicaciones que son prevenibles, es indispensable la utilización de algún tipo de humidificador.



**Tabla 3 Peligros generados por la inadecuada humidificación**

<b>Peligros potenciales</b>	<b>Déficit de humedad</b>	<b>Exceso de humedad</b>
Estructurales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la función ciliar (peligro temprano).</li> <li>• Destrucción de los cilios (peligro tardío)</li> <li>• Daño de glándulas mucosas.</li> <li>• Desorganización del epitelio de la vía aérea.</li> <li>• Reducción en volumen citoplasmático.</li> <li>• Ulceración de la mucosa.</li> <li>• Pérdida del surfactante.</li> <li>• Cambios en la citología traqueal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración de la función ciliar</li> <li>• Pérdida del surfactante</li> </ul>
Fisiológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Destrucción del escalador mucociliar.</li> <li>• Incremento en la viscosidad del esputo.</li> <li>• Disminución de la distensibilidad pulmonar.</li> <li>• Incremento de la resistencia de la vía aérea.</li> <li>• Reducción de la capacidad funcional Residual</li> <li>• Incremento del shunt pulmonar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento de la resistencia de la vía aérea</li> <li>• Incremento en el balance de agua</li> </ul>
Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retención de secreciones.</li> <li>• Obstrucción por moco.</li> <li>• Atelectasias.</li> <li>• Incremento en el trabajo respiratorio.</li> <li>• Incremento en el shunt pulmonar.</li> <li>• Hipotermia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atelectasias</li> <li>• Incremento del riesgo de infección</li> <li>• Hipertermia</li> </ul>

### **Aerosoles humectantes**

El uso de agentes humectantes únicamente está indicado en aquellos casos en los que el paciente debe inspirar gases secos. La oxigenoterapia y la ventilación mecánica hacen imperativa la utilización de sistemas de

humidificación, puesto que la vía aérea distal requiere para su óptimo funcionamiento gases saturados con el 100% de humedad relativa. Como *la humidificación es dependiente de la temperatura*, sería ideal el uso de dispositivos que calienten el gas inspirado. Sin embargo, los humidificadores “calientes” no siempre se encuentran disponibles en la práctica clínica de rutina.



El agente humectante por excelencia es el agua. No obstante, su uso en nebulizadores está revaluado actualmente, por el potente efecto broncoespasmogénico generado por los cambios de osmolaridad (propiedad que tienen los solutos de ejercer presión en el seno de una disolución) en la mucosa de la vía aérea, originados por la inhalación de una sustancia hipotónica. De esto se deduce que el agua destilada no debe utilizarse nebulizada como agente humectante, incluso, no debe usarse como disolvente de otros aerosoles.

De lo anterior podría asumirse entonces que la nebulización de solución salina isotónica sería una buena alternativa para proveer humidificación. Por tal razón, suelen utilizarse nebulizadores Jet como sustitutos de los humidificadores, principalmente cuando el paciente recibe oxigenoterapia. Sin embargo, existen varias consideraciones en contra.

## SISTEMAS DE PRODUCCIÓN DE AEROSOL DE USO COMÚN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Sistema	Fuente de poder	Principio físico
Atomizador	Mecánica	Compresión contra constricciones
Nebulizador	ultrasónico	Eléctrica Efecto piezoeléctrico
Nebulizador Jet	Neumática	Principio de Bernoulli y efecto de Venturi
Nebulizador	Hidrodinámico	Neumática Principio de Bahington
Inhalador de dosis medida	Propelentes	Impulsión por gas presurizado
Inhalador de polvo seco	Mecánica	Impulsión por gradiente de presión

### Depósito Del Aerosol

El tamaño de la partícula producida por el sistema es el primer factor determinante en el depósito del aerosol.

Tamaño en micras	Sitio de depósito
Menos de 3	Bronquiolos terminales y alvéolos
3 a 6	Medianos y pequeños bronquios
6 a 20	Tráquea. Grandes bronquios
Más de 20	Vía aérea superior

## Factores relacionados con el depósito

- *Tipo de nebulizador:* Ejemplo; el nebulizador ultrasónico genera partículas de menor tamaño lo cual mejora la penetración a zonas distales del pulmón. Sin embargo, la elección del sistema dependerá de la patología a tratar.
- *Impactación por inercia:* Cuando una partícula sale del chorro de aire que la está transportando y choca contra las paredes de la vía aérea o contra secreciones tiende a impactarse. Esta impactación ocurre con frecuencia en aquellos sitios que presentan curvaturas, bifurcaciones, en sitios en que se encuentra disminuida la luz bronquial (en broncoespasmo por ejemplo) y en sitios en los cuales se presenta un aumento anormal de secreciones.
- *Sedimentación por gravedad:* Se produce en zonas de flujo laminar, es decir donde la velocidad del aire es baja lo cual anatómicamente corresponde a las últimas generaciones bronquiales. La disminución de la luz del conducto, el aumento del diámetro aerodinámico y la apnea aumentan la probabilidad de sedimentación.
- *Tipo de respiración:* Es recomendable que el paciente respire con un patrón normal durante la sesión de nebulización para conseguir un depósito homogéneo de partículas a lo largo de la vía aérea.

## Atomizadores

Un atomizador es un sencillo dispositivo mecánico conformado por un contenedor de líquido comunicado con el medioambiente a través de un diminuto orificio. El sistema posibilita la fragmentación del líquido al comprimirse contra el orificio de escape, en el que se produce una súbita aceleración de flujo dependiente de la fuerza de compresión aplicada sobre el contenedor.



## Nebulizadores ultrasónicos

El principio de funcionamiento de un nebulizador ultrasónico (NUS) es el efecto piezoeléctrico, el cual se refiere a la generación de corriente eléctrica producida por cierto tipo de cristales al ser sometidos a presión.



La vibración que se obtiene en el cristal de cuarzo resulta de la aplicación directa de esta corriente de alta frecuencia a dicho cristal, el cual está en contacto directo con el medio de acople que generalmente es agua destilada o agua estéril.



## Nebulizadores Jet o Micronebulizadores

Los nebulizadores Jet llamados comúnmente micronebulizadores, constituyen tal vez la forma más utilizada de administración de aerosoles terapéuticos nebulizados, debido a la facilidad de manejo y esterilización, y a la posibilidad de administrar drogas con dosificaciones precisas por lo menos las depositadas en el aparato a lo cual se suma su bajo costo en el mercado.



**Principio de Bernoulli:** la presión lateral de un fluido (líquido o gaseoso) disminuye a medida que aumenta su velocidad.

Las partículas generadas por los nebulizadores Jet tienen por lo general, un diámetro que varía entre 0.5 y 15 micras lo cual los hace excelentes cuando se trata de estimular la totalidad de la vía aérea.

Los pequeños volúmenes que se nebulizan tienen una duración entre 10 y 20 minutos cuando se utilizan flujos promedio de 6 litros por minuto como fuente de poder.

## Nebulizador Hidrodinámico

Este tipo de nebulizador produce una partícula de tamaño semejante a la de los NUS, pero utiliza un principio de producción de aerosol diferente, lo que lo convierte en una alternativa más económica.



Funciona utilizando el Principio de Bahington, según el cual; cuando un gas fluye dentro de una esfera hueca y luego escapa por un orificio de diámetro pequeño, genera alta presión y alcanza velocidad supersónica si el suministro de gas es constante.

## Inhaladores De Dosis Medida (IDM)

Los inhaladores de dosis medida (IDM) son dispositivos de producción de aerosol que utilizan como fuente de poder la descompresión súbita de un gas propelente para entregar medicamentos suspendidos en una mezcla. Por la oportunidad para su uso, eficiencia, eficacia y economía, son los sistemas más utilizados en el manejo del paciente ambulatorio.



Utilización de elementos que prolonguen la porción horizontal del dosificador (tipo inhalocámara, Aerochamber, etc.), con lo que la coordinación entre la inspiración y el disparo del IDM se elimina.

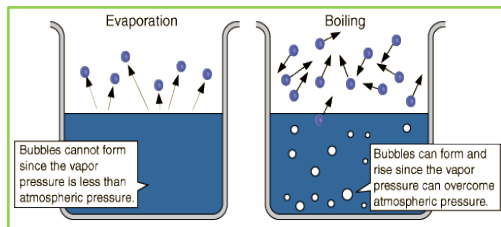
## RESPIMAT®

Dispositivo desarrollado para suministrar Tiotropio (Spiriva®) en dosis de 5 microgramos día. Cada pulsación del mecanismo libera 2.5 mcg, lo que quiere decir que se requieren dos pulsaciones para suministrar la dosis completa, la que se administra cada 24 horas, preferiblemente a la misma hora del día.



## Vaporización

El paso de un líquido a estado gaseoso por acción del calor se denomina vaporización. Si el cambio se realiza en la superficie del líquido se denomina evaporación. Si participan todas las moléculas del líquido, el fenómeno se denomina ebullición.



El aumento de energía cinética permite el escape de la masa líquida para formar una masa de vapor en la cual se registra disminución de la concentración molecular.

La producción de vapor va a producir un aumento variable en el porcentaje de humedad relativa de la atmósfera inspirada.

La humedad relativa se define como la relación que existe entre la masa de vapor de agua presente en un volumen de aire y la masa de vapor necesaria para saturar ese mismo volumen sin modificar la temperatura.

La vaporización no es estrictamente un aerosol. Esta conducta debería eliminarse por los riesgos que origina.

## Inhalación Pulverulenta

Surgieron en el cuidado respiratorio una serie de dispositivos que entregan no líquidos suspendidos, sino fármacos en forma de polvo seco, los cuales conforman el grupo de equipos para la inhalación pulverulenta (en forma de polvo).

Este tipo de ingenios accionado mecánicamente para liberar la sustancia activa que se encuentra dentro de ellos (en cápsulas o en dosis que se exponen al accionarse). El medicamento es conducido a la vía aérea mediante una inspiración profunda.





Dispositivos para inhalación de polvo seco		Resumen de las principales ventajas y desventajas de los inhaladores de polvo seco	
Unidosis	Multidosis	Ventajas	Desventajas
Handihaler® Spinhaler® Rotahaler® Twisthaler® Flexhaler®	Turbohaler® Clickhaler® Easyhaler® Diskus® Accuhaler® Diskhaler® Aerolizer® Novolizer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No requieren coordinación entre inspiración y disparo</li> <li>• No utilizan propelentes.</li> <li>• Son más ecológicos</li> <li>• Dosificación exacta y reproducible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta impactación en orofaringe</li> <li>• Necesitan flujos inspiratorios entre 30 y 60 lpm</li> <li>• Compactación del fármaco por humedad</li> <li>• Costo relativamente elevado comparado con otros sistemas</li> </ul>

### HANDIHALER®

- El Handihaler® (Figura 3.3) es un sistema de entrega de medicamento en forma de polvo seco, el cual está contenido en una cápsula dura que al ser perforada por el dispositivo, permite su administración de forma sencilla durante la fase inspiratoria. Este artefacto se diseñó para la entrega de tiotropio (Spiriva®), un anticolinérgico recomendado en la terapia de mantenimiento del paciente portador de EPOC que puede ser suministrado cada 24 horas, lo que potencialmente proporciona una buena adherencia al tratamiento.



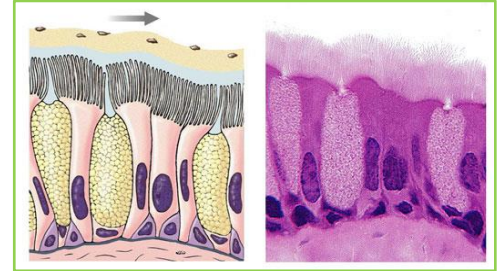
- El Spinhaler® está diseñado para la terapia con Cromoglicato disódico (CGDS), sustancia que inhibe la degranulación del mastocito sensibilizado después de la exposición a antígenos específicos.
- Clickhaler® es un dispositivo con el que se administran principalmente la Budesonida (un esteroide usado en la terapia preventiva del asma) y el Formoterol (B2 de acción lenta de inicio rápido y duración más larga que el Salbutamol).
- Easyhaler®: se administra Budesonida o Salbutamol separadamente.
- El Diskus® y el Accuhaler® son dispositivos de entrega de polvo seco con los que se administran diversos fármacos. Preparaciones de Fluticasona más Salmeterol (Advair®, Seretide®) o fluticasona sola (Flovent®, Flixotide®), o Salmeterol sólo (Serevent®) se comercializan en estos sistemas.
- El Novolizer® es un dispositivo que puede contener diversos medicamentos. Usualmente se comercializa para la terapia inhalatoria con Budesonida (Novopulm®, 200 mcg/dosis) o con Salbutamol (Ventilastin®, 100 mcg/dosis).



## AEROSOLES MUCOLÍTICOS

*“La tos es el perro guardián de la vía aérea”*

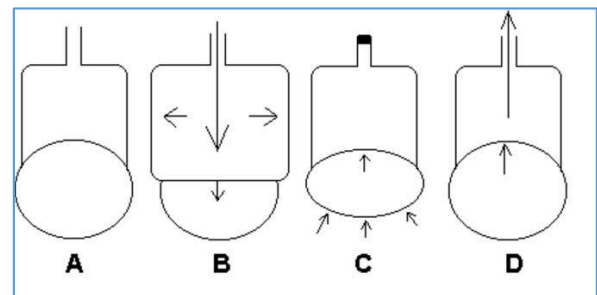
En condiciones normales, el sistema respiratorio produce diariamente un volumen de secreciones de aproximadamente 100 a 150 ml (en el adulto) como resultado de la excreción de productos de las glándulas mucosas y caliciformes ubicadas a lo largo de la vía aérea. Estas tienen como función principal el atrapamiento y la eliminación de partículas y sustancias nocivas que han logrado sobrepasar el filtro natural de la vía aérea superior, ubicado principalmente en la nariz. Son transportadas en sentido ascendente por el escalador mucociliar que las conduce hasta la faringe, en donde son eliminadas por deglución; fenómeno que fisiológicamente pasa inadvertido para el sujeto normal (la percepción conciente de la deglución de secreciones es un síntoma sugestivo de hipersecreción). Cuando el volumen de secreciones excede las posibilidades fisiológicas de eliminación, aparece la tos como primera línea de defensa dirigida al aclaramiento de la vía aérea.



La tos es un complejo mecanismo que exige una adecuada coordinación neuromuscular que resulta en la expulsión rápida y súbita de gas alveolar a gran velocidad, para eliminar no solamente las secreciones, también elementos ajenos a la luz de los conductos respiratorios.

Ésta se produce en varias etapas: primero, se produce una inspiración profunda mediada por la contracción de los músculos inspiratorios durante la cual el diafragma desciende hacia la cavidad abdominal.

Luego, se produce una contracción de los músculos abdominales contra la glotis cerrada, lo que genera un gran incremento en la presión intraabdominal, intratorácica e intrapulmonar debido a la disminución de los volúmenes intrabdominal e intratorácico; el primero por la contracción de los abdominales y el segundo por el desplazamiento del diafragma hacia arriba (Ley de Boyle).



*Representación esquemática del mecanismo de la tos*

Finalmente, la glotis se abre súbitamente de tal forma que se genera un enorme gradiente de presión entre el árbol respiratorio subglótico y supraglótico, lo cual produce expulsión del aire a grandes velocidades.

Una tos funcional requiere entonces:

- Un reflejo de protección de la vía aérea adecuado para disparar la tos.

- Integridad de la musculatura abdominal.
- La ausencia de condiciones que impidan realizar una tos efectiva.
- Un sustrato energético adecuado a las demandas del trabajo muscular.
- Adecuado control neurológico sobre el funcionamiento de la glotis.
- Integridad mecánica de la glotis

Las alteraciones anteriormente citadas, conducen invariablemente a mal manejo de secreciones. De la misma forma, en algunos pacientes con tos de buena calidad, pero portadores de enfermedad generadora de hipersecreción (neumonía, por ejemplo) o de edema pulmonar, el mal manejo de secreciones incrementa la morbilidad ligada a complicaciones de la función respiratoria.

En estas circunstancias, y si las maniobras de tos asistida convencionales no son eficaces (excepto en edema pulmonar, en el que están contraindicadas), es imperativa la aspiración de secreciones, procedimiento que puede realizarse en el paciente con vía aérea artificial, o sin ella. No obstante, esta maniobra puede evitarse si el clínico recurre a herramientas terapéuticas que favorezcan el objetivo último de la tos: la limpieza del árbol traqueobronquial. Dentro de éstas, se indica la administración de una serie de medicamentos por vía inhalatoria (mucolíticos, secretolíticos, detergentes o mucocinéticos) capaces de modificar las características cualitativas y/o cuantitativas de las secreciones, para que la tos, primer mecanismo de defensa de las vías aéreas, cumpla sus propósitos de limpieza. Además, la nebulización de estas sustancias, tiende a romper el círculo vicioso generado por la hipersecreción.

En casos de tos originada en la hipersecreción, la terapia debe estar encaminada hacia dos objetivos: 1) modificar las propiedades físicas o químicas de las secreciones y, 2) mejorar la actividad del escalador mucociliar.

En ningún caso debe inhibirse la tos, puesto que ella es un mecanismo protector del sistema respiratorio. De hecho, la nebulización de ciertas sustancias en fisioterapia respiratoria se orienta principalmente a estimular la tos. De todas formas, resulta justo y necesario aclarar que la supresión de la tos está indicada únicamente en una de las siguientes situaciones:

- En la hemoptisis.
- En la tosferina.
- En la tos cianozante.
- En la tos emetizante.
- En la tos que impide el descanso reparador.

La eliminación de las secreciones en forma óptima exige dos condiciones: 1) la presencia de un escalador ciliar indemne capaz de efectuar un correcto batido antigravitacional y, 2) unas características determinadas del moco. La insuficiencia funcional del uno causa insuficiencia funcional del otro.

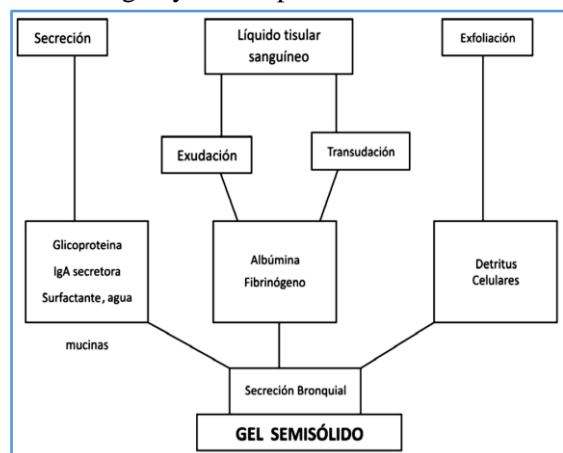
### El escalador ciliar y la secreción bronquial

Las *células ciliadas* se encuentran en el epitelio del árbol traqueobronquial. Poseen una gran cantidad de mitocondrias, lo que les confiere fisiológicamente un suministro importante de ATP para ejecutar el movimiento vibrátil. Su frecuencia de movimiento se sitúa en el orden de 12 a 14 vibraciones por segundo, cifra que disminuye variablemente en presencia de patología o en condiciones de agresión (humo de cigarrillo, anomalías en la humidificación, oxigenoterapia).

Cada cilio posee dos túbulos centrales y nueve parejas de túbulos dobles dispuestos en forma circular alrededor de los centrales. Esta compleja estructura permite a la célula asumir las funciones pulsátiles requeridas para el transporte de secreciones. Cada cilio vibra con una determinada desigualdad con respecto a su vecino, lo que permite conferir al conjunto del escalador el movimiento continuo que moviliza la secreción en sentido ascendente.

La *secreción bronquial* tiene una constitución muy compleja: 95% de agua y 5% de proteínas, carbohidratos, lípidos, ácido desoxirribonucleico y nitroderivados. A esto se agregan componentes del líquido tisular y productos de desecho.

La secreción bronquial es normalmente eliminada en sentido ascendente por el movimiento ciliar. Esta se moviliza sobre las puntas de los cilios como un gel viscoso, al cual se le imprime un movimiento ondulante semejante al observado en un campo de espigas ondeando por el viento.



Las características del moco deben ser específicas para que el escalador ciliar pueda eliminarlo adecuadamente. Debe recordarse siempre que un moco muy viscoso es de difícil transporte así como un moco muy fluido es poco movilizable. La estructura básica involucrada en el aclaramiento de la vía aérea incluye además de los cilios y el gel viscoso un sol basal acuoso, sobre el cual vibra el aparato ciliar.

En caso de que haya compromiso patológico ciliar, las sustancias B-adrenérgicas contribuyen a mejorar la actividad pulsátil y la calidad del movimiento de los cilios. La terapéutica con muco o secretolíticos nebulizados

está dirigida hacia los restantes componentes de limpieza bronquial; entonces la acción de estas sustancias se ejercería:

- ✓ Sobre la producción de moco y sus constituyentes.
- ✓ Sobre la base sol en la cual se mueven los cilios.
- ✓ Sobre la capa gel (moco secretado).

### **Acción de los aerosoles sobre la producción de moco y sus constituyentes**

Las macromoléculas más importantes de las secreciones son las mucinas, las cuales pueden ser neutras (fucomucinas) o ácidas (sialomucinas, sulfomucinas).

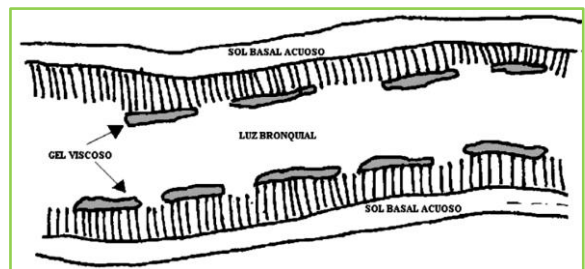
La administración de medicamentos al sistema respiratorio modifica en forma variable la producción de mucinas y secundariamente modifica la producción de moco. Así por ejemplo, los B-adrenérgicos no alteran ni la síntesis ni la secreción de mucinas, al igual que algunos esteroides, el Cromoglicato disódico, los antihistamínicos y la N-acetil-cisteína.

<b>Modificaciones sobre la síntesis y secreción de mucinas producidas por algunos fármacos</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>Síntesis</b>	<b>Secreción</b>
B-adrenérgicos	No se modifica	No se modifica
Metilxantinas	Aumenta	Aumenta
Anticolinérgicos	Disminuye	Disminuye
Cromoglicato	No se modifica	No se modifica

### **Acción sobre la fase Sol**

Antes se mencionó que la secreción bronquial está conformada en un 95% por agua. La fase Sol está compuesta en más del 95% por agua, razón por la cual el agua en el epitelio bronquial es importantísima en la eliminación del moco secretado. La adecuada hidratación por vía oral garantiza la adecuada función de la fase sol. Toda modificación del sol inhibe la actividad ciliar y por lo tanto el transporte de moco.

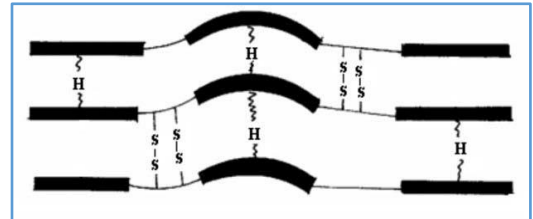
Es sabido que la secreción bronquial es hiperosmótica con respecto al suero y que el gradiente osmótico en el epitelio bronquial promueve la difusión de agua a través de la membrana basal. Dentro de los medicamentos que restablecen el transporte de agua y restauran la integridad del sol son importantes los B-adrenérgicos y en particular la Terbutalina.



## Acción sobre la capa Gel

El gel viscoso está compuesto básicamente de una estructura fibrilar que encierra mucinas neutras y ácidas e inmunoglobulina A secretora (IgAS); unos intersticios llenos de agua, electrolitos inorgánicos y células, y unos puentes sulfurados, hidrogenados e iónicos. La acción de los fármacos mucolíticos usualmente es ejercida sobre estos puentes.

Los radicales sulfurados (disulfuros) son puntos de anudamiento en el conjunto de la estructura fibrilar hecho que favorece el adecuado transporte de moco. Esta estructura geliforme es la que imparte las propiedades viscosas y elásticas a las secreciones, en tanto que el agente tensoactivo es



responsable de la adherencia de las mismas. Si en el pulmón sano la estructura del Gel es compleja, en el pulmón enfermo lo es mucho más, hecho que se traduce en un efecto adverso: se vuelve más lento el transporte. Esto se debe a un aumento en el espesor del Gel a expensas del Sol y a un aumento en la secreción de mucinas e IgAs.

Los fármacos que actúan sobre el moco secretado destruyen el gel rompiendo los enlaces químicos entre los biopolímeros y en el seno de ellos, por lo tanto, ejercen acción secretolítica y mucolítica. Los tioles (N-Acetil-L-Cisteína) actúan sobre los enlaces disulfuros, las soluciones hipertónicas sobre los puentes iónicos, los detergentes (tiloxapol) sobre los enlaces electrofísicos y las proteasas (tripsina) sobre el eje polipeptídico.

Los tioles tienen diferente acción dependiendo de los enlaces establecidos por el grupo SH, así:

- ✓ **Agrupación SH libre:** N-acetil-L-cisteína. Despolimeriza las mucinas y las IgAs por ruptura de sus puentes disulfuro.
- ✓ **Agrupación SH bloqueada:** S-carboximetil-L-cisteína. Estimula la formación de sialomucinas.

Los secretolíticos como el agua, la solución salina hipertónica y el bicarbonato de sodio, fluidifican el moco destruyendo los puentes iónicos. La **Bromhexina** y más específicamente su metabolito activo, el **ambroxol**, multiplica los gránulos lisosómicos secretores cuyos productos destruyen las mucinas celulares y extracelulares, conduciendo a efectos mucolíticos. Otro efecto benéfico del ambroxol está relacionado con la estimulación del transporte ciliar y la estimulación de la síntesis del factor surfactante.

## N-Acetil-L-Cisteína

La N-acetil-L-cisteína (NAC) es tal vez el agente mucolítico más potente dentro del grupo de sustancias que existen en solución para nebulización. Puede ser administrada a través de micronebulizador o puede ser instilada directamente en las vías aéreas por tubo endotraqueal o por cánula de traqueostomía.



## **Ambroxol**

La multiplicación de gránulos secretores lisosómicos y su intervención en la destrucción de mucinas, constituyen la base de la administración de ambroxol inhalado en una serie grande de entidades patológicas.

## **Solución salina hipertónica**

Aunque el término expectorante implica muchas connotaciones, es usado para hacer referencia a sustancias que favorecen la expulsión del moco debido al aumento del volumen de líquido emoliente de las vías respiratorias. La solución salina hipertónica (SSH entre el 3 y el 7%, 3-7 g de cloruro de sodio en 100 ml de agua estéril) posee tales cualidades debido probablemente a la inducción del esputo por incremento en la actividad mucocinética derivada de la hiperosmolaridad. El aumento citado es consecuencia de la atracción osmótica de agua hacia el lumen de la vía aérea

## **RECEPTORES $\beta$ -ADRENÉRGICOS**

Los receptores adrenérgicos son una clase de G receptores acoplados a proteínas que son objetivos de las catecolaminas, especialmente la noradrenalina (Norepinefrina) y la adrenalina (Epinefrina). Muchas células poseen estos receptores, y la unión de un agonista generalmente causa una respuesta simpática (taquicardia, midriasis, vasoconstricción periférica, etc.).

<b>Agonistas B-2-adrenérgicos comúnmente usados</b>		
<b>Acción intermedia</b>	<b>Acción prolongada</b>	<b>Acción ultraprolongada</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Salbutamol</li><li>• Procaterol</li><li>• Mesilato de Bitolterol</li><li>• Metaproterenol</li><li>• Albuterol</li><li>• Ritodrina</li><li>• Pirbuterol</li><li>• Terbutalina</li><li>• Fenoterol</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Salmeterol</li><li>• Formoterol</li><li>• Bambuterol</li><li>• Clembuterol</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Indacaterol</li></ul>

Los broncodilatadores B-2 adrenérgicos pueden ser administrados por vía oral, inhalatoria o por inyección subcutánea o intravenosa. La ruta inhalada es preferida debido a que los efectos colaterales son pocos para un grado dado de broncodilatación. La inhalación es tan efectiva como la administración parenteral para el tratamiento de ataques agudos severos de asma en muchos pacientes, aunque algunos de ellos con obstrucción bronquial severa pueden beneficiarse inicialmente de la terapia parenteral.

Los inhaladores B-2-agonistas pueden ser administrados en forma de aerosol con inhaladores de dosis medidas, por nebulización o por inhaladores de polvo seco.

### **Bromuro de Ipratropio**

Inicialmente desarrollado para el tratamiento del asma bronquial crónica, el Bromuro de ipratropio no es selectivo para los diferentes subtipos de receptores muscarínicos, de manera que ejerce acciones farmacológicas parecidas a las de la Atropina sobre los músculos lisos bronquiales, las glándulas salivares, el tracto digestivo y el corazón cuando se administra sistémicamente. Sin embargo, administrado por inhalación, sus efectos se limitan al tracto respiratorio, siendo dos veces más potente que la atropina como broncodilatador.

### **Bromuro de Tiotropio**

Es el primer broncodilatador colinérgico, administrado por inhalación, de larga duración que permite una sola administración al día, lo que representa indudables ventajas en la EPOC. Su larga duración se debe a que el fármaco se une fuertemente a los receptores M3 muscarínicos disociándose lentamente de los mismos. En cambio, el inicio de su efecto es mucho más lento que los del Bromuro de ipratropio y de oxitropio, por lo que es inadecuado para el tratamiento de una crisis.

Los estudios comparativos con Bromuro de ipratropio de un año de duración han demostrado que el Bromuro de tiotropio es sustancialmente más eficaz, tanto en lo que se refiere al VEF1, a la disnea (determinada esta última mediante el índice de disnea de Mahler), a la frecuencia del uso de broncodilatadores de rescate (p.ej., Salbutamol) y en general en la calidad de vida.

La dosis recomendada es de 18 mg una vez al día administrada mediante inhalación de polvo seco.

Los glucocorticoides inhalados (GCI) son los medicamentos antiinflamatorios más potentes e importantes disponibles como monoterapia preferida, a bajas y medianas dosis para el control del asma.

En 1942, ya se conocía la estructura de numerosos esteroides, entre ellos el cortisol y la cortisona. Esta última se utilizó en 1950 en el manejo de la artritis reumatoidea y el asma bronquial. Alrededor de 1953 se obtendría la primera generación de esteroideos sintéticos (Prednisona, Prednisolona); entre 1958 y 1963, los de segunda generación (Metilprednisolona, Dexametasona, Betametasona y Triamcinolona) y en 1988, los de tercera generación (Deflazacort). Todos ellos con beneficios terapéuticos y efectos indeseables portentosos, han salvado y menoscabado vidas.

<b>Esteroides inhalados</b>	
<b>• Niños</b>	<b>Adultos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dipropionato de Beclometasona</li> <li>• Budesonide</li> <li>• Propionato de Fluticasona</li> <li>• Triamcinolona Acetonide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dipropionato de Beclometasona</li> <li>• Budesonide</li> <li>• Propionato de Fluticasona</li> <li>• Triamcinolona Acetonide</li> <li>• Ciclesonide</li> </ul>

Los sistemas de administración pueden afectar tanto la entrega a la vía oral, como su depósito en la vía aérea inferior. Se dispone de sistemas como: inhalador dosis medida (IDM), inhaladores en polvo seco (IPs), incluyen Diskhaler, Turbohaler y Diskus y suspensiones para nebulizar. El principal factor de los dispositivos que determinan la entrega, es el tamaño de la partícula generada, el tamaño efectivo de una partícula para que ingrese a la vía aérea debe ser < de 5 micras; para los IPs también influye el esfuerzo inspiratorio rápido, al menos 30 L/min, que realice el paciente para generar partículas respirables, no es posible en niños pequeños; para los IDMs, favorece tomar flujo inspiratorio lento y coordinado por el paciente al momento de accionar el inhalador, los niños tienen que utilizar aerocámaras para superar la falta de coordinación y solo se deposita en el pulmón la mitad de la dosis esperada.

### **CROMONAS**

El Cromoglicato de sodio (CGDS) es un derivado sintético de las cromonas que posee actividad antiinflamatoria en el asma bronquial. Interfiere con el transporte de la membrana celular inhibiendo la liberación de mediadores y la activación de polimorfonucleares (PMN), al impedir el incremento del calcio libre intracelular. El nedocromil sódico (NCS) tiene un mecanismo de acción semejante al Cromoglicato. Al CGDS se le han atribuido otros mecanismos de acción, por ejemplo, el bloqueo de los canales de cloro y, la inhibición de la fosfodiesterasa y de la IL-4. Así mismo, se ha sugerido que inhibe el efecto de péptidos quimiotácticos de neutrófilos, eosinófilos, monocitos y la liberación de leucotrienos.

El Cromoglicato sódico se administra 4 veces al día en dosis de 20 a 40 mg diarios cuando se emplea el inhalador de dosis medida (IDM) fija y 80 mg diarios al utilizar el polvo micronizado. Actualmente se utiliza ampliamente el IDM y el uso de inhalación pulverulenta mediante Spinhaler ha entrado en desuso. No obstante, este último ocupa un lugar importante dentro de la historia de los aerosoles terapéuticos.

<b>Antibióticos comúnmente utilizados por la ruta inhalatoria</b>	
<b>Medicamento</b>	<b>Dosis estándar</b>
Colistina	4 mill UI/d (2 c/12 hr)
Pentamidina	300 mg/d x 4 semanas

Cefotaxime	0.5 - 1 gr c/12 hr
Ceftazidima	0.5 - 1 gr c/12 hr
Anfotericina	B 5-6 mg c/8-12 hr
Amoxicilina	0.5 - 1gr c/12 hr
Ticarcilina	1 gr c/12 hr
Tobramicina	200 mg c/12 hr
Gentamicina	80-160 mg c/dia

### **Bibliografía**

Cristancho Gómez, W. (2011). *Inhaloterapia*. Bogotá, D. C., Colombia: El Manual Moderno (Colombia).