

6° CONGRESO ARGENTINO DE NEUMONOLOGÍA
PEDIÁTRICA

Jornadas de Enfermería en Enfermedades Respiratorias
Pediátricas

Jornada de Kinesiología Respiratoria
Sociedad Argentina de Pediatría
Buenos Aires, 2012

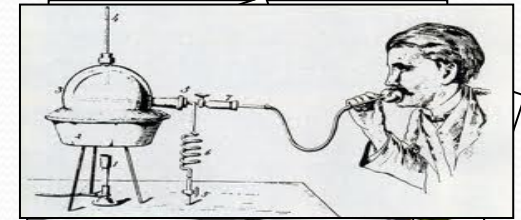
Curso de aerosolterapia

¿Qué es un aerosol?

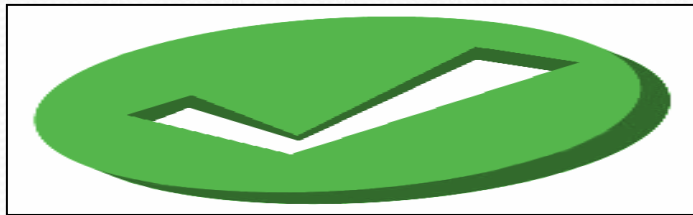
Dr. Daniel V. Chang
Neumólogo infantil
Hospital de Niños Ricardo Gutierrez
Buenos Aires

Breve historia de la terapia inhalada

- 4000 años atrás: antiguas civilizaciones de Egipto, China e India: plantas solanáceas ricas en atropina, escopolamina e hioscina . Efectos relajantes de la musculatura bronquial.
- Siglo XIX: cigarrillos de hojas de *Atropa belladona* para pacientes asmáticos.
- 1829: Schneider y Waltz, construyeron el primer instrumento generadores de partículas acuosas en suspensión.
- 1930: Primeros nebulizadores con chorro continuo de aire u oxígeno producido por un compresor de membrana.
- 1956: Se comercializa primer cartucho presurizado ideado por G. Maison.



¿Porqué utilizamos la vía inhalatoria?



- Aplicación del fármaco directamente sobre el órgano efector.
- Rapidez de su acción.
- Administración de dosis menores.
- Reducción de posibles efectos adversos.



- La técnica inhalatoria: deficiente en niños y ancianos.
- Dosis generada \neq dosis inhalada.
- Dispositivos: producir aerosoles con ciertas características para garantizar máxima eficacia.

¿Qué es un aerosol?

Definición:

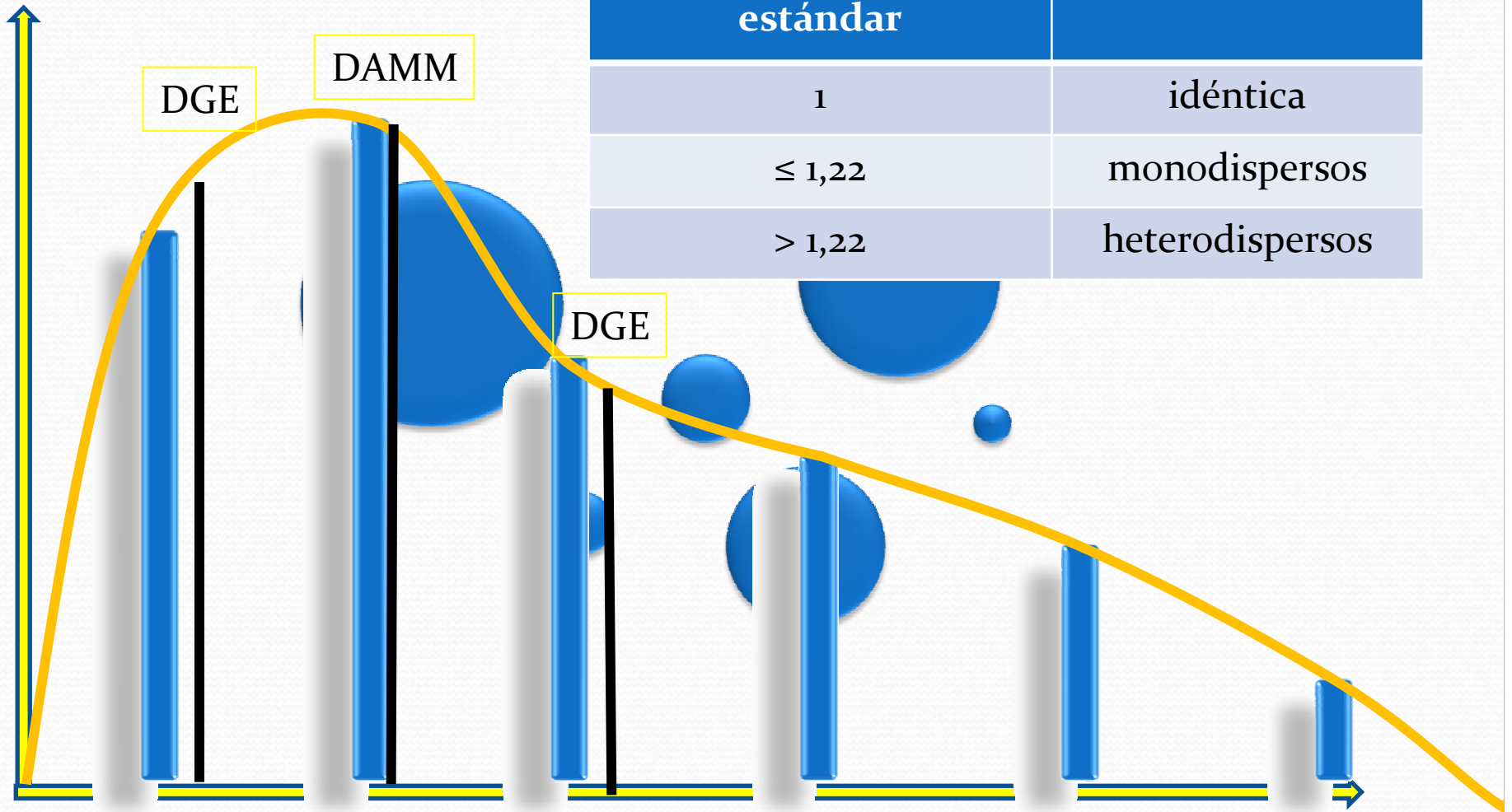
Son suspensiones de pequeñas partículas líquidas o sólidas (< 100 micrones) en un gas.

Característica:

- Inestables
- Comportamiento aerodinámico:
 - Tamaño (*Diámetro aerodinámico*)
 - Velocidad de ingreso
 - Carga electrostática
 - Crecimiento higroscópico
- Heterodispersos

Dispersión

Número



Desviación geométrica estándar	Dispersión
1	idéntica
$\leq 1,22$	monodispersos
$> 1,22$	heterodispersos

Tamaño aerodinámico

Factores que afectan al deposito de un aerosol en el pulmón

Características del aerosol

Tamaño de la partícula

Densidad de la partícula

Carga eléctrica

Higroscopicidad

Características del individuo

Características físicas

Arquitectura del árbol bronquial

Modo de inhalación

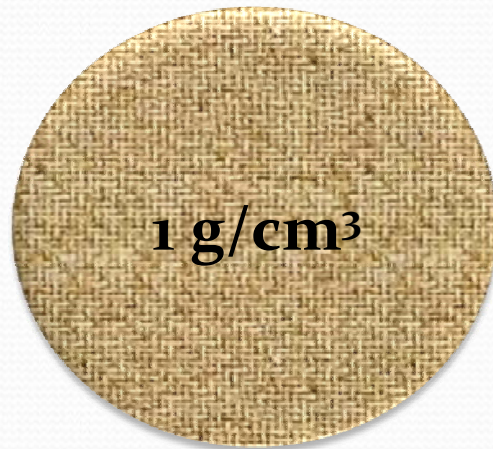
Volumen inspirado

Grado de insuflación pulmonar

Flujo inspirado

Tiempo de apnea

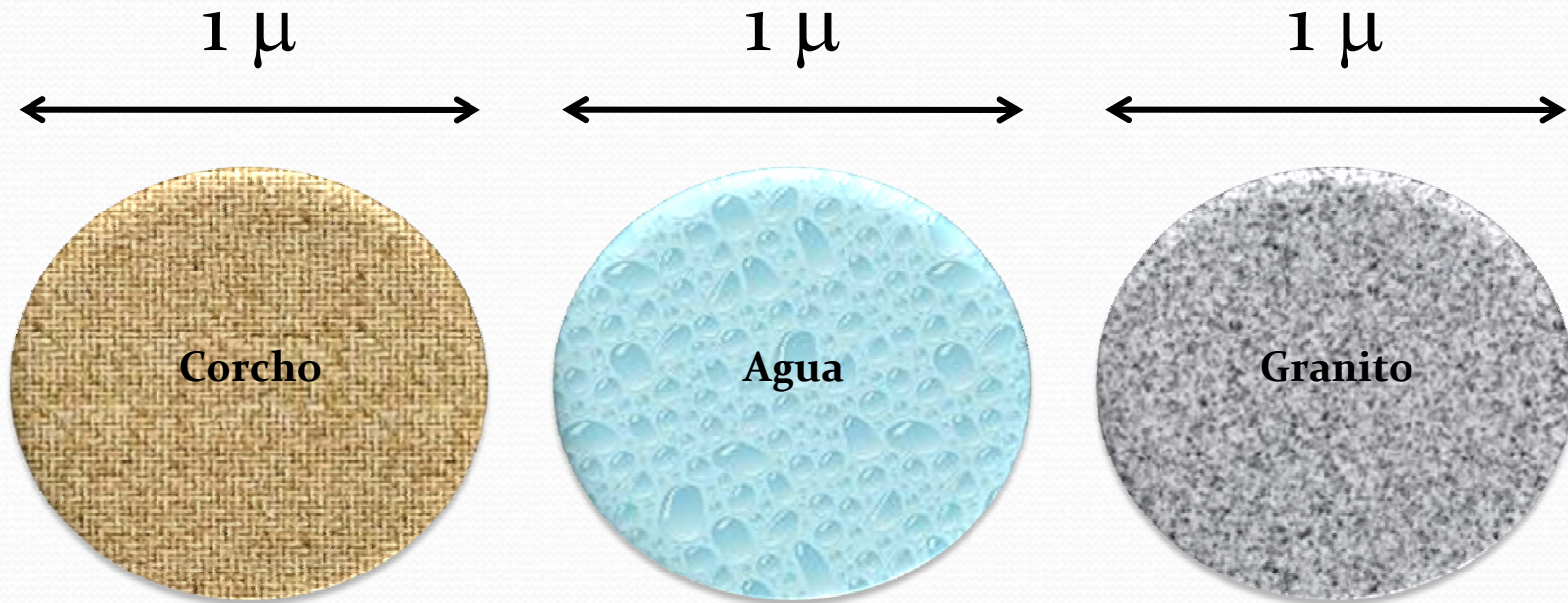
Diámetro aerodinámico



TAMAÑO = diámetro (geométrico)
DENSIDAD = peso / volumen

$$\text{DIAMETRO AERODINAMICO} = \text{DIAMETRO GEOM} \times \sqrt{\text{DENSIDAD}}$$

Comportamiento de las partículas en un aerosol



DAM = $<1\mu$

DAM = 1μ

DAM = $>1\mu$

Tamaño y lugar de deposito

Tamaño (diámetro; μm)	Lugar de deposito	Mecanismo de deposito
> 8	Orofaringe	Impactación por inercia
5-8	VA mayor calibre	Impactación por inercia
0,5-5	VA de menor calibre y alveolos	Sedimentación gravitacional y difusión Browneana.
< 0,5	alveolos	Difusión Browneana.

“Fracción respirable”

Partículas de 0,5 – 5 μm de diámetro

Mecanismo de depósito

- **Impactación inercial**
- **Sedimentación gravitacional**
- **Difusión Browneana**
- **Flujos turbulentos (*Turbulent mixing*)**
- **Intercepción**
- **Precipitación electrostática**

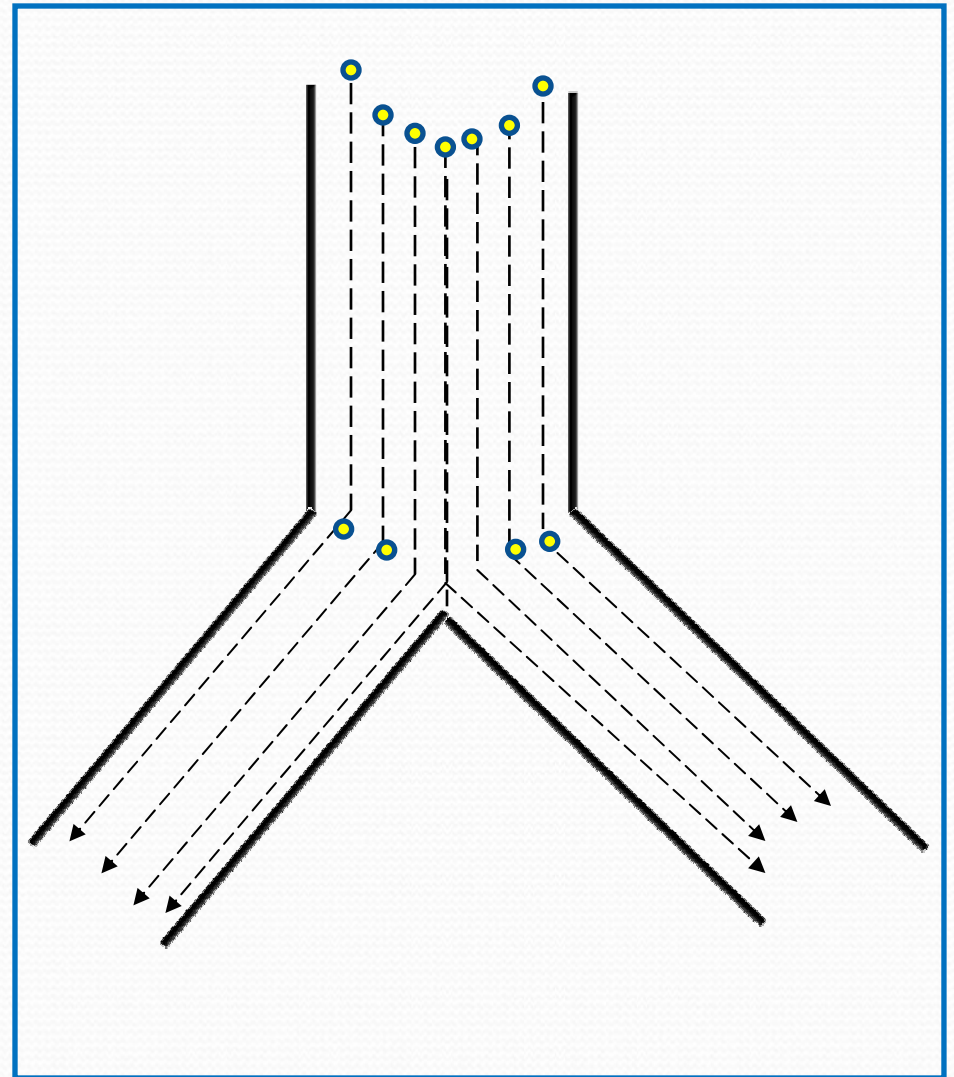
Mecanismo de deposito

Impactación por inercia

- Tamaño de partícula: $>5\mu\text{m}$
- Lugar: VAS y bifurcaciones de las VA
- Stokes number (Stk)

$$\text{Stk} = (\rho_p d_p^2 u) / (18\mu d)$$

- d : *diámetro*
- p : *densidad*
- μ : *viscosidad dinamica del gas*
- u : *velocidad media*



Mecanismo de deposito

Sedimentación gravitacional

- Tamaño de partícula: 1-8 μm
- Lugar: Pequeña vía aérea y cavidades alveolares
- Velocidad final de sedimentación (V_s)
 - ✓ g : aceleración gravitacional.

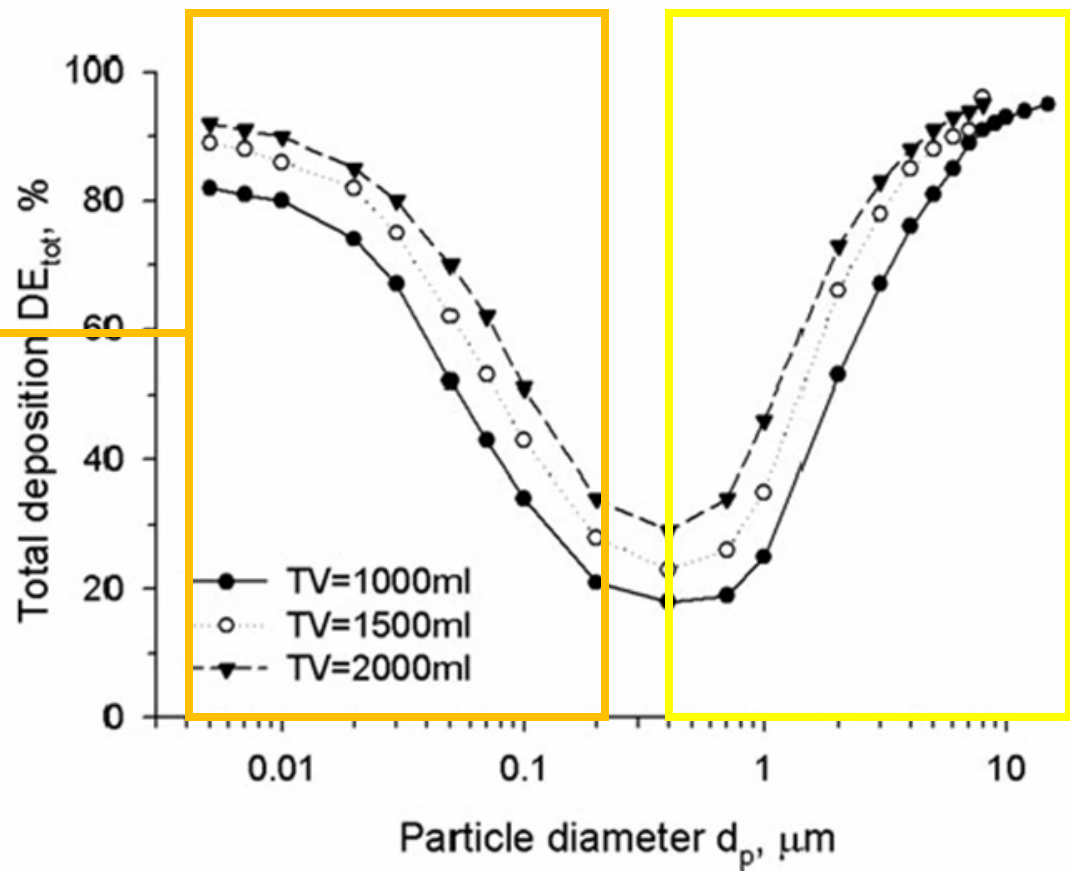
$$V_s = \frac{\rho_p d_p^2}{18\mu} g$$

Difusión Browneana

- Tamaño de partícula: $< 0,5 \mu\text{m}$
- Lugar: Región acinar
- Coeficiente de difusión Browneana (D_B)

$$D_B = (ckT)/(3\pi\mu d_p)$$

Tamaño y porcentaje de deposito



Difusión
Browniana

Impactación
por inercia

Sedimentación
gravitacional

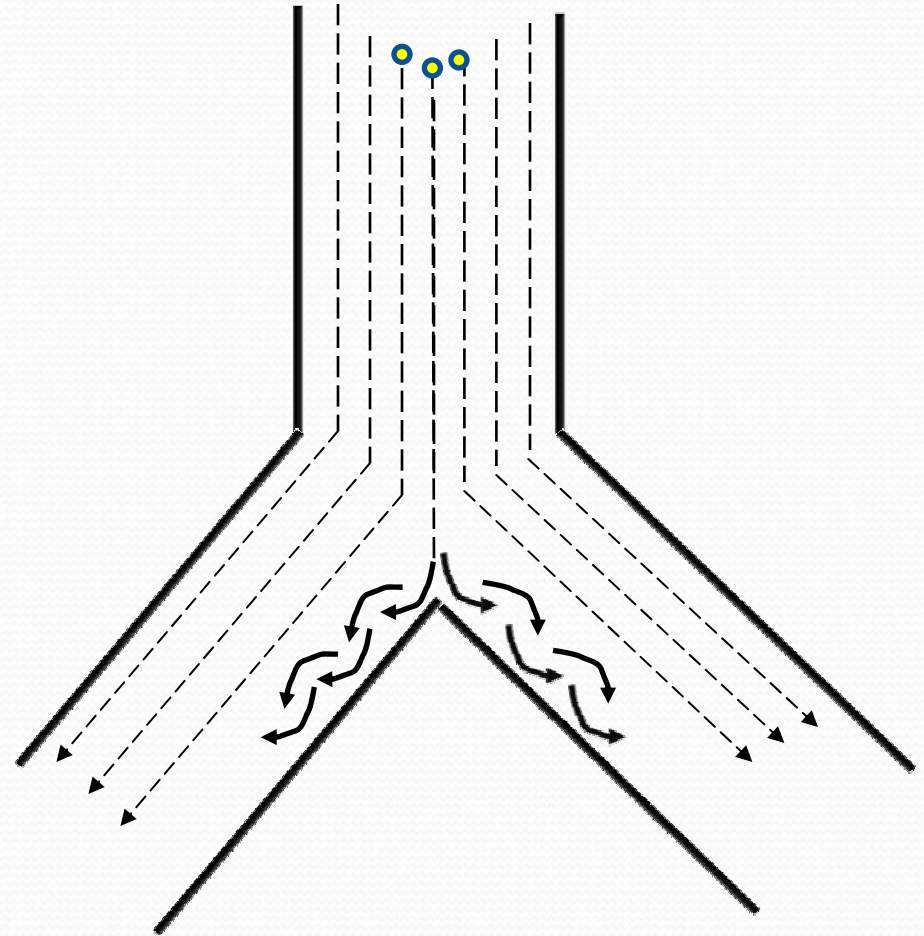
Mecanismo de deposito

Turbulent mixing

- Lugar: VAS y VA de gran calibre.
- Flujo turbulento: Reynolds number (Re) > 2100

$$Re = \frac{\rho u d}{\mu}$$

- Deposito de particulas es el resultado de las fluctuaciones en el *flujo*.



Mecanismo de deposito

Interceptación

- Mecanismo en el que las partículas, mientras siguen el flujo de la corriente principal, se ponen en contacto con la pared de la VA por su forma o tamaño.

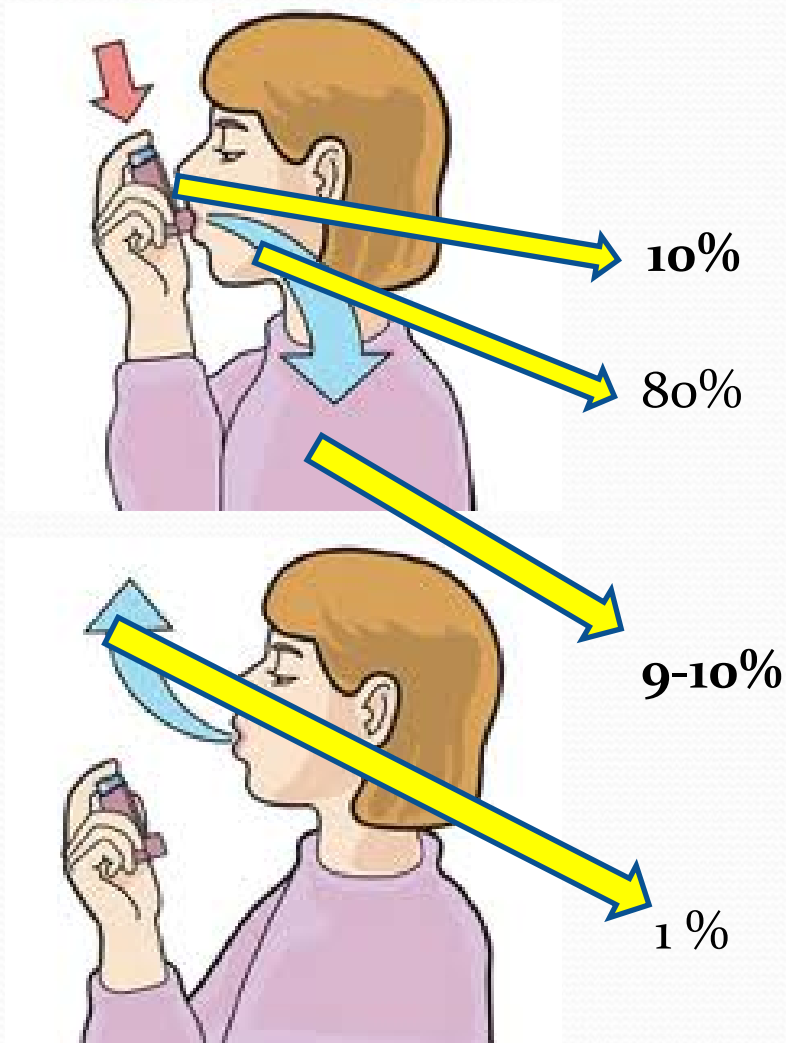
Precipitación electrostática

- Inducción de cargas en la superficie.
- Atracción de las partículas eléctricamente cargadas hacia la superficie de la VA.

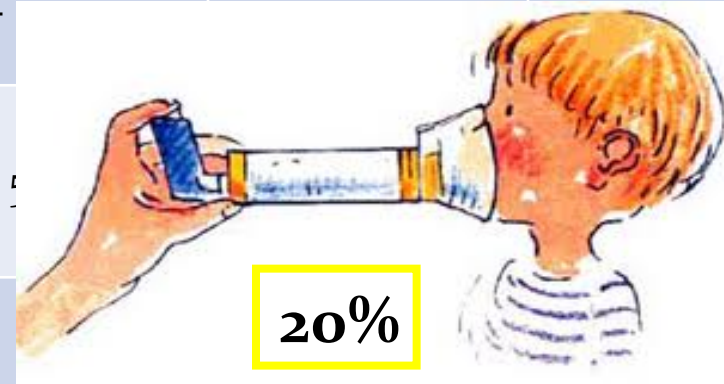
Características del individuo y modo de inhalación

- Volumen inspirado
Penetración
- Patrón ventilatorio
Impactación, tiempo de residencia.
- Tiempo de apnea
tiempo de residencia.
- Geometría del árbol bronquial

Distribución de partículas



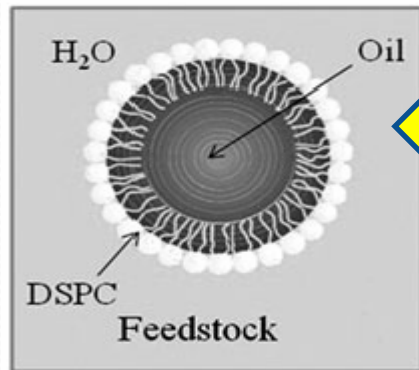
Tamaño	M. deposito	Factores
--		
> 5 μm		d bulento
0,5-5 μm	Sedim. Difusión	Volumen inspirado Tiempo de apnea
< 0,1 μm	--	Tamaño



Sistema generadores de aerosoles

Tipo	Característica
Nebulizadores	<ul style="list-style-type: none">• Tipo Jet: “Atomización”• Tipo Ultrasónico: Ondas ultrasónicas de alta frecuencia. Cristal piezoelectrico
Inhaladores de dosis medida	<ul style="list-style-type: none">• Dosis fija de fármaco• Propelente (HFA) + acompañantes• Contador de dosis.
Inhaladores de polvo seco	<ul style="list-style-type: none">• Principio activo en forma de polvo• Excipientes (lactosa, glucosa)• Contador de dosis• Requiere flujos inspiratorios altos

Novedad: Pulmo-esferas

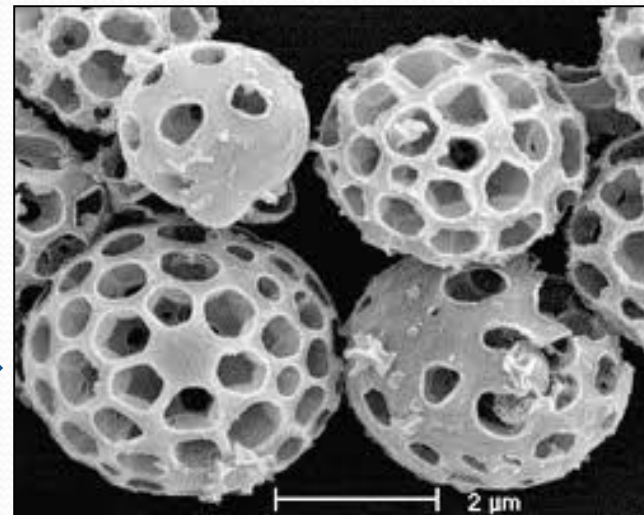


Medicamento +
sustancia tensoactiva

Atomization

Drying

Collection



Características:

- Excelente estabilidad
- Homodispersos en HFA
- Tamaño: 1-5 μm
- Relativo gran tamaño con baja DAMM.
- La forma esférica y porosa disminuye el contacto entre partículas.
- Requiere de bajo esfuerzo inspiratorio para generar aerosol.
- Fármaco: Tobramicina

Resumen

- Aerosol:
 - Factor más importante propio de la partícula:
TAMAÑO
“FRACCION RESPIRABLE”
 - Características del individuo y modo de inhalación
- Sistema generadores de aerosoles
- ¿Inhalador ideal?
 - ¿EFICIENCIA?
 - ¿PULMO-ESFERA?

Referencias:

- Álvarez-Sala JL. Evolución de la terapéutica broncodilatadora. *Jano*. 1997; LII (1205): 42-55.
- Sauret J. La evolución de la terapéutica inhalatoria. En: Sauret Vallet J. *To breathe or not to breathe. Historia de la terapéutica inhalatoria*. Barcelona: Ancora S.A.; 1995. p. 89-134.
- Vila Jato JL. Aerosoles farmacéuticos. En: Vila Jato JL. *Tecnología farmacéutica*. Madrid: Editorial Síntesis S.A.; 1997. p. 273-303.
- Hernández F. de Rojas D. Principios básicos de la terapia inhalada. En: Carrillo T. *Tratado de farmacoterapia en Alergología*. Madrid: Luzán 5; 2002. p. 101-12.
- O'Riordan TG, Smaldone GC. Aerosols. En: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner B, Holgate ST, Simonds FER, editores. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 759-74.
- Dolovich MA. Influence of inspiratory flow rate, particle size and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care*. 2000; 45: 597-608.
- Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56: 589-99.
- Mitchel JP, Nagel MW. Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: their uses and limitations. *J Aerosol Med*. 1996; 9: S37-47.
- Kim CS. Methods of calculating lung delivery and deposition of aerosol particles. *Respir Care*. 2000; 45: 695-711.
- David E. Geller et al. Development of an Inhaled Dry-Powder Formulation of Tobramycin Using PulmoSphere Technology *JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE AND PULMONARY DRUG DELIVERY* Volume 24, Number 4, 2011
- Chantal Darquenne, *JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE AND PULMONARY DRUG DELIVERY* Volume 25, Number 3, 2012 Pp. 140-147



Muchas Gracias!

Sistema generadores de aerosoles

Tipo	Ventajas	Desventajas
Nebulizadores	<ul style="list-style-type: none"> • No se requiere coordinación ni pausa inspiratoria • Fármacos diferentes • Concentraciones modificables • Útil: jóvenes o muy mayores 	<ul style="list-style-type: none"> • Dependientes de la técnica • Menor eficiencia • Requieren una fuente de poder • Potencial de contaminar con el fármaco la cara y los ojos
Inhaladores de dosis medida	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis: reproducibles entre maniobras • Compatible con la mayoría de principios activos • Percepción de la inhalación del fármaco • Precisa flujos de < 20 l/min. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultad en la coordinación entre pulsación e inspiración. • Depósito pulmonar ineficiente, alto depósito faríngeo • Requiere propelente • Contador de dosis • Hay que agitar antes de usar • Cámaras: lactantes y niños
Inhaladores de polvo seco	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia clínica igual o superior a los pMDI • Coordinación disparo-inhalación • No utiliza propelentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Flujos inspiratorios relativamente altos • Alto impacto orofaríngeo • Falta de percepción de la inhalación • Se aglutina si se humedece