

Colección

# Acontecimientos Terapéuticos

Serie

# Tratamiento del Asma

## Respimat<sup>®</sup> ISD



Marcel Marcarambr, «El ensayo del flautista», arte digital.

### **Inhaladores para el Bromuro de Ipratropio más Fenoterol en las Enfermedades Pulmonares Obstructivas**

Pneumologische Praxis, Marburg; Boehringer Ingelheim Pharma, Ingelheim, Alemania. *Pág. 3*

### **Comparan Dos Dispositivos para el Bromuro de Ipratropio más Fenoterol por Vía Inhalada en Niños con Asma**

Marien-Hospital GmbH, Wesel, Alemania; University of Natal, Durban, Sudáfrica; Clinique de Pneumo-Allergologie Les Acacias, Briançon, Francia. *Pág. 5*

### **Preferencia y Satisfacción en la Comparación de Dos Inhaladores para el Tratamiento del Asma**

University of Ottawa, Ottawa, Canadá; Reese Associates Consulting, Cary, EE.UU. *Pág. 7*

### **Propiedades del Aerosol del Inhalador Respimat<sup>®</sup> de Suave Dispersión y los Inhaladores Presurizados de Dosis Medida**

Boehringer Ingelheim Pharma, Ingelheim, Alemania. *Pág. 9*



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



# Inhaladores para el Bromuro de Ipratropio más Fenoterol en las Enfermedades Pulmonares Obstructivas

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

**Respimat® Soft Mist™ Inhaler versus Hydrofluoroalkane Metered Dose Inhaler: Patient Preference and Satisfaction**

de los autores

**Schürman W, Schmidtman S, Quidan M y colaboradores**

integrantes de

Pneumologische Praxis, Marburg; Boehringer Ingelheim Pharma, Ingelheim; Alemania

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

**Treatment Respiratory Medicine**

4(1):53-61, 2005

**Un mayor porcentaje de pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica prefiere el tratamiento con bromuro de ipratropio más fenoterol mediante el dispositivo Respimat® (inhalador de suave dispersión) respecto del inhalador de dosis medida con hidrofluoroalcanos.**

## Introducción

El tratamiento broncodilatador (beta<sub>2</sub> agonistas o anticolinérgicos por vía inhalada) es fundamental para los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La cantidad de medicamento que se deposita en los pulmones, un factor que depende en gran medida del inhalador que se utiliza, es crucial en términos de eficacia. Los inhaladores presurizados de dosis medida (pIDM [*pressurized metered dose inhaler*]) son los dispositivos más empleados en la terapia por vía inhalada. Estos inhaladores incluyen cloro-fluorocarbono o hidrofluoroalcano (HFA) como propelente, que es el que permite que se genere el aerosol a partir de un medicamento en suspensión o en solución.

El inhalador Respimat® de suave dispersión (ISD) representa una nueva generación de dispositivos para inhalación sin propelentes. La formación de un aerosol con partículas finas permite que una mayor proporción de la dosis liberada llegue a los pulmones, en comparación con los dispositivos pIDM. Además, la nube que genera el inhalador se desplaza más lentamente y persiste por más tiempo, de forma tal que se reduce considerablemente la cantidad de medicamento que se deposita en la cavidad orofaríngea y aumenta en forma significativa la proporción del fármaco que llega a los pulmones.

Diversos estudios previos han confirmado la eficacia y la seguridad de la combinación del bromuro de ipratropio (BI) y del fenoterol mediante Respimat® ISD en pacientes con asma o EPOC; además, la utilización de este dispositivo permite reducir a la mitad la dosis nominal, en comparación con los dispositivos pIDM.

Los estudios de eficacia de los tratamientos broncodilatadores habitualmente consideran los parámetros clínicos y funcionales. Sin embargo, añaden los expertos, la "satisfacción" del paciente con el fármaco es un factor decisivo para garantizar la eficacia de la terapia, ya que en estas enfermedades, el tratamiento debe mantenerse por períodos prolongados. La consideración de estos parámetros, junto con las variables clínicas, ayudaría a optimizar la terapia broncodilatadora y a diferenciar los beneficios asociados con cada inhalador. A pesar de ello, sólo unos pocos trabajos consideran estos aspectos.

El objetivo del presente estudio aleatorizado, abierto, de dos fases y transversal fue comparar la preferencia y la satisfacción de los

pacientes tratados con dos tipos de dispositivos para inhalación. La investigación abarcó pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas que recibieron BI más fenoterol mediante el dispositivo Respimat® ISD o el HFA-pIDM, durante 7 semanas.

## Métodos

El estudio incluyó pacientes de 18 años o más con diagnóstico de asma establecido por el profesional, EPOC o enfermedad mixta (hallazgos que sugerían asma y EPOC) de 6 meses o más de duración, tratados en forma regular con al menos 2 disparos de BI más fenoterol (20/50 µg por aplicación), tres veces por día, con un dispositivo pIDM, durante por lo menos 4 semanas antes del estudio.

El ensayo se llevó a cabo en 26 centros entre 2002 y 2003. Luego de la selección inicial, los pacientes cumplieron una fase de 2 semanas previas a la inclusión, período durante el cual fueron tratados con BI más fenoterol mediante pIDM en la dosis que recibían antes del estudio (al menos 2 aplicaciones de 20 µg y 50 µg, respectivamente, tres veces por día). Posteriormente, los participantes fueron asignados en forma aleatoria al tratamiento con la misma combinación de fármacos con el dispositivo Respimat® ISD (un disparo de 20 µg y 50 µg de BI y de fenoterol, respectivamente, tres o cuatro veces por día) o con el inhalador pIDM (2 aplicaciones de 20 µg y 50 µg, tres a cuatro veces por día), durante 7 semanas. Luego, pasaron al tratamiento opuesto. Las dos fases de terapia no estuvieron separadas por un intervalo libre de fármacos.

Al principio de cada fase de tratamiento, los participantes fueron entrenados para el uso de los inhaladores. La técnica de aplicación (5 intentos como máximo) fue valorada por el profesional sobre la base de 7 parámetros. La maniobra se consideró satisfactoria cuando los sujetos obtuvieron 7 puntos. En planillas diarias, los pacientes refirieron el nivel de dificultad con el armado del dispositivo. Al final de cada período de tratamiento se valoró nuevamente el procedimiento (en un único intento) y los pacientes completaron un cuestionario de satisfacción de 15 secciones en escalas Likert de 7 puntos (1 = muy insatisfechos, 7 = muy satisfechos). Los autores señalan que este cuestionario ha sido validado en una investigación previa; durante el proceso de validación se comprobó que 13 de las 15 secciones podían agruparse en 2 dominios, de desempeño

(performance: 7 secciones) y de comodidad (6 secciones). En un análisis *post hoc* se calculó el puntaje de los dos dominios y el puntaje total.

El parámetro principal de evaluación fue la preferencia del paciente al final de las dos fases de terapia. El deseo de continuar con cada uno de los dispositivos, la satisfacción, el procedimiento, la facilidad de uso de los inhaladores y los parámetros clínicos de eficacia fueron variables secundarias de análisis.

## Resultados

Un total de 260 pacientes fueron seleccionados en el período previo a la inclusión; 245 de ellos fueron asignados a tratamiento y 224 integraron la muestra de análisis. Los 245 participantes eran caucásicos; 135 eran hombres (55.1%). La edad promedio de los pacientes fue de 55.3 años y la mayoría tenían EPOC (42%) o asma (38.8%); el resto (19.2%) mostraba hallazgos compatibles con ambas enfermedades. Todos los sujetos habían utilizado el pIDM durante 4 semanas o más antes del estudio. El 94.3% de los pacientes refería alguna otra enfermedad, en general, trastornos cardiovasculares (44.1%) o musculoesqueléticos (40.8%).

El 89.7% de los pacientes ( $n = 201$ ) expresó una preferencia por alguno de los inhaladores, mientras que el 7.1% ( $n = 16$ ) no tuvo preferencia alguna, en tanto que el 3.1% ( $n = 7$ ) no respondió. El 80.6% ( $n = 162$ ) de los pacientes que eligió, prefirió el dispositivo RespiMat® ISD y el 19.4% ( $n = 39$ ), el pIDM ( $p < 0.001$ ); la preferencia no estuvo influenciada por la secuencia con la cual los pacientes recibieron cada uno de los inhaladores. La edad y el diagnóstico tampoco afectaron los resultados. El 88.6% de los pacientes con otras enfermedades, que podrían comprometer la manipulación del inhalador, también prefirió el RespiMat® ISD. Al final del tratamiento, los pacientes estuvieron más dispuestos a continuar el tratamiento con RespiMat® ISD que con el pIDM (mediana de los puntajes de 85 y de 50, respectivamente; diferencia: 30;  $p < 0.001$ ). Esta preferencia no estuvo influenciada por la secuencia de uso de los inhaladores.

Los puntajes promedio de 13 de las 15 secciones del cuestionario de satisfacción fueron significativamente mayores para el ISD que para el pIDM ( $p < 0.05$ ); el valor promedio en la sección correspondiente al "tamaño del inhalador" fue sustancialmente mayor para el pIDM ( $p < 0.001$ ). En general, los puntajes promedio para las preguntas sobre la satisfacción con el inhalador fueron de 5.0 a 6.5 puntos para ambos dispositivos. El valor general promedio de satisfacción fue de 6.2 puntos para el ISD y de 5.4 puntos para el pIDM (diferencia promedio de 0.8 puntos;  $p < 0.001$ ). El puntaje promedio general para el dominio de desempeño y el puntaje total fueron mayores para el ISD que para el pIDM ( $p < 0.001$ ).

Al comienzo de cada una de las fases de tratamiento, la mayoría de los pacientes lograron realizar correctamente la técnica de inhalación en el último intento (RespiMat® ISD: 216 de 224; 96.4%; pIDM: 220 de 224; 98.2%). La proporción de pacientes que alcanzó un puntaje de 7 en el primer intento fue mayor para el pIDM respecto del RespiMat® ISD (180 de 224; 80.4% en comparación con 108 de 224; 48.2%). Aunque los pacientes necesitaron más entrenamiento para aplicar correctamente el RespiMat® ISD, el 96.9% aún realizaba de manera correcta la maniobra después de utilizar el dispositivo durante 7 semanas (en comparación con el 93.8% con el pIDM).

El 89.4% de los sujetos refirió que el inhalador es fácil de armar; el 81.8% de los pacientes con otras enfermedades tuvo la misma percepción. Las diferencias en la eficacia entre los dos tratamientos no fueron significativas; no obstante, los resultados de algunos parámetros favorecieron significativamente al RespiMat® ISD.

El análisis de seguridad abarcó 245 pacientes; el 37.1% refirió algún efecto adverso (21.9% durante el tratamiento con RespiMat® ISD y 19% durante la terapia con el pIDM). La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada; las infecciones (rinofaringitis y bronquitis) fueron los efectos secundarios más frecuentes.

## Discusión

Los resultados de la presente investigación indicaron que la mayoría de los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas prefieren el RespiMat® ISD al pIDM; la preferencia se reflejó en una mayor cantidad de sujetos dispuestos a continuar la terapia y en puntuaciones más altas en términos de la satisfacción con el tratamiento. Los resultados llaman aún más la atención si se tiene en cuenta que la mayoría de los participantes, antes del estudio, utilizaban dispositivos pIDM. Los puntajes promedio en 13 de las 15 secciones del cuestionario favorecieron ampliamente al RespiMat® ISD. Asimismo, el dominio del desempeño y el puntaje general fueron significativamente mayores para este dispositivo. Posiblemente, añaden los autores, las diferencias sean parcialmente atribuibles al esquema de dosificación: un disparo de RespiMat® ISD tres a cuatro veces por día en comparación con 2 aplicaciones del pIDM tres a cuatro veces por día.

Dos estudios realizados en Canadá y en Alemania mostraron los mismos resultados, añaden los especialistas. El 94% de los pacientes de Canadá y el 85% de los sujetos de Alemania prefirieron el RespiMat® ISD en comparación con el dispositivo que usaban antes de la investigación (pIDM e inhaladores de polvo seco). Según los participantes, la preferencia por este dispositivo se debió al uso más sencillo del inhalador, a la mayor cantidad de medicamento que llega a los pulmones y a la mayor comodidad de uso.

La mayoría de los pacientes lograron una técnica correcta de aplicación del RespiMat® ISD; el hecho de que una mayor cantidad de pacientes alcanzara los 7 puntos en el primer intento con el pIDM seguramente tiene que ver con que estaban más familiarizados con este dispositivo, señalan los autores. Hacia el final de las fases de tratamiento, la mayoría de los pacientes mantuvieron la buena técnica de aplicación. Por el contrario, en otros trabajos, el índice de error fue considerablemente elevado; en algunos estudios, más del 70% de los participantes utilizó incorrectamente el dispositivo. Sin duda, el entrenamiento proporcionado por parte de los profesionales tuvo mucho que ver en este sentido.

Aunque no se registraron diferencias significativas en los parámetros clínicos de eficacia, muchos de ellos favorecieron el uso del RespiMat® ISD. Sin embargo, cabe destacar que el estudio no tuvo el poder estadístico suficiente para establecer conclusiones firmes al respecto. Aun así, los resultados sugieren que los pacientes pueden pasar de un inhalador a otro sin problemas a pesar de las diferentes dosis, necesarias para cada caso. En el estudio, la combinación de BI más fenoterol administrada mediante el RespiMat® ISD o el pIDM fue bien tolerada.

La posibilidad de realizar la maniobra en la forma correcta, la satisfacción con el inhalador y la preferencia son aspectos importantes para garantizar la continuidad del tratamiento y, en consecuencia, el control de los síntomas. En este sentido, el RespiMat® ISD parece superior a los pIDM en los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas. En conclusión, este dispositivo es fácil de usar, clínicamente eficaz y es la alternativa preferida por los pacientes para la terapia por vía inhalada, afirman por último los autores.

# Comparan Dos Dispositivos para el Bromuro de Ipratropio más Fenoterol por Vía Inhalada en Niños con Asma

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

**Efficacy and Safety of Ipratropium Bromide Plus Fenoterol Inhaled Via Respimat® Soft Mist™ Inhaler vs. A Conventional Metered Dose Inhaler Plus Spacer in Children with Asthma**

de los autores

**von Berg A, Jeena PM, Razzouk H y colaboradores**

integrantes de

Marien-Hospital GmbH, Wesel, Alemania; University of Natal, Durban, Sudáfrica;  
Clinique de Pneumo-Allergologie Les Acacias, Briançon, Francia

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

**Pediatric Pulmonology**

37(3):264-272, Mar 2004

**En los niños con asma, la combinación de bromuro de ipratropio más fenoterol, administrada mediante el inhalador Respimat® de suave dispersión, es al menos igual de eficaz y segura que el tratamiento con los mismos fármacos, en dosis 2 a 4 veces más altas, aplicadas con el dispositivo convencional de dosis medida y aerocámara.**

## Introducción

La prevalencia de asma ha aumentado considerablemente en todo el mundo y el fenómeno es más pronunciado aún en la población pediátrica. Por ejemplo, en los EE.UU., la frecuencia de asma en los niños aumentó en un 75% entre 1980 y 1994. Los grupos más afectados fueron los niños de 0 a 4 años y los pacientes de 5 a 14 años en los que se registraron incrementos del 160% y del 74%, respectivamente. De hecho, añaden los autores, el asma parece la enfermedad crónica más común en la infancia.

La vía inhalada representa la estrategia terapéutica preferida porque permite la utilización de dosis más bajas de los fármacos, porque se asocia con inicio rápido de acción e induce menos efectos adversos.

La combinación de bromuro de ipratropio más bromhidrato de fenoterol (BI/FEN) se utiliza desde hace tiempo tanto en niños como en adultos; los fármacos se administran con inhaladores de dosis medida (IDM [*metered-dose inhalers*]) con clorofluorocarbono (CFC-IDM).

Los IDM aún son los dispositivos utilizados más frecuentemente para la administración de broncodilatadores en los pacientes con asma. Sin embargo, un porcentaje considerable, especialmente los niños, tienen problemas con el uso adecuado de estos aparatos. Por ejemplo, un estudio reveló que sólo el 46% de los niños asmáticos utilizaba correctamente el inhalador. Sin embargo, la eficacia del tratamiento depende, en gran medida, de que el inhalador se utilice en la forma apropiada. En los niños, la falta de coordinación puede complicar este objetivo.

El inhalador Respimat® de suave dispersión (ISD) es un inhalador multidosis que cuenta con un mecanismo único de liberación del fármaco, que utiliza la energía liberada por un resorte a tensión para empujar un volumen predefinido de la solución farmacológica en el dispositivo. El resultado final es la generación de un aerosol muy fino para inhalación, sin la necesidad de propelentes: CFC o hidrofluoroalcanos. El nuevo dispositivo es fácil de utilizar, ya que el paciente sólo debe hacer girar 180° la base del dispositivo, presionar el botón de liberación del medicamento e inhalar el fármaco. Las partículas muy finas liberadas generan una nube que se desplaza muy lentamente. Las características del compuesto explican el menor depósito del principio activo en la cavidad orofaríngea y el mayor depósito pulmonar en comparación con los inhaladores de dosis medida con

CFC o con hidrofluoroalcanos. Asimismo, añaden los expertos, respecto de los inhaladores convencionales con el Respimat® ISD, se reduce la necesidad de una coordinación precisa en la maniobra de inhalación.

La presente investigación de 4 semanas de duración tuvo por objetivo comparar el efecto broncodilatador y el perfil de seguridad del BI/FEN en dosis de 10 µg y 25 µg o de 20 µg y 50 µg, respectivamente, un disparo, tres veces por día, con el Respimat® ISD respecto de la aplicación de BI/FEN en dosis de 40 µg y 100 µg, 2 disparos, tres veces por día, mediante un inhalador de dosis medida con CFC y aerocámara en niños con asma.

## Pacientes y métodos

El estudio incluyó pacientes de 6 a 15 años con diagnóstico de asma bronquial y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) del 60% al 90% del valor esperado. Los sujetos debían presentar obstrucción reversible de la vía aérea con aumento del 12% o más del VEF<sub>1</sub>, 30 a 60 minutos después de la aplicación de 2 disparos de BI/FEN con inhalador de dosis medida con CFC y aerocámara. Los niños no debían haber estado internados por exacerbación de asma y debían haber recibido dosis estables de la medicación antiasmática en las 4 semanas previas al estudio. Durante la investigación se permitió el uso de dosis estables de corticoides por vía inhalada, de cromoglicato de sodio por vía bronquial y de xantinas por vía oral.

El presente estudio tuvo diseño a doble ciego, con control activo y de grupos paralelos; se llevó a cabo en 54 centros de 4 países entre septiembre de 1998 y julio de 1999. Durante el período inicial de 2 semanas previo a la inclusión, todos los participantes fueron tratados con 2 disparos de BI/FEN con IDM-CFC tres veces por día (20 µg de BI más 50 µg de fenoterol por aplicación) con aerocámara. Posteriormente, los sujetos seleccionados para la investigación fueron asignados a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento: 10 µg de BI más 25 µg de fenoterol, un disparo, tres veces por día (Respimat® ISD 10/25); 20 µg de BI más 50 µg de fenoterol, un disparo, tres veces por día (Respimat® ISD 20/50) o a BI 20 µg más 50 µg de fenoterol por disparo, 2 aplicaciones, tres veces por día, con IDM-CFC y aerocámara (IDM 40/100). Los pacientes pudieron utilizar salbutamol con IDM, 100 µg por aplicación, como medicación de rescate.

Los participantes fueron evaluados en la visita inicial de tamizaje (visita 1) y en los días 1, 15 y 29 del período de tratamiento activo. En la primera de ellas se obtuvo información sobre los parámetros demográficos, se efectuó el examen físico y se realizaron las pruebas funcionales respiratorias ( $VEF_1$  basal, capacidad vital forzada [CVF] y reversión del  $VEF_1$ ). En las visitas siguientes se registraron el  $VEF_{1,r}$ , el flujo espiratorio forzado ( $FEF_{25-75\%}$ ), la CVF, la frecuencia cardíaca y la presión arterial antes de la dosis y a los 5, 30 y 60 minutos de la aplicación de la medicación. Los pacientes completaron planillas diarias con el flujo espiratorio máximo (FEM) matutino y vespertino y el número de aplicaciones de la medicación de estudio y de rescate.

El criterio principal de valoración fue el cambio del  $VEF_1$  a los 60 minutos de la administración de los fármacos, calculado como el área bajo la curva del  $VEF_1$  ( $ABC_{0-1 \text{ hora}}$ ) el día 29. Las modificaciones en el  $ABC_{0-1 \text{ hora}}$  del  $VEF_1$  en los días 1 y 15, el  $VEF_1$  total como  $ABC_{0-1 \text{ hora}}$  el día 29, el  $VEF_1$  máximo en los primeros 60 minutos que siguieron a la aplicación en los días 1 y 29, la CVF en todas las visitas, el  $FEF_{25-75\%}$  y los valores semanales promedio del FEM fueron algunas de las variables secundarias de análisis. También se registraron los efectos adversos. El efecto del pasaje del IDM al Respimat® ISD se conoció mediante la comparación del FEM matutino y vespertino, de la utilización de medicación de rescate y de los efectos adversos en las 2 primeras semanas del estudio.

El objetivo principal del estudio fue demostrar que al menos una de las dos dosis del BI/FEN, administradas con el dispositivo que no utiliza propelentes, no se asocia con una respuesta broncodilatadora inferior a la que se logra con la inhalación de la misma combinación, mediante el IDM-CFC. El parámetro principal de análisis se evaluó con modelos ANCOVA.

## Resultados

La muestra de estudio estuvo integrada por 535 pacientes, aleatorizados a la medicación. La cohorte con evaluaciones espirométricas completas abarcó 461 sujetos; en ella se analizaron todos los parámetros de evaluación.

El índice de interrupción prematura del estudio fue mayor en el grupo asignado al IDM (6.2%) en comparación con los grupos Respimat® ISD 10/25 y Respimat® ISD 20/50 (3.4% y 2.8%, respectivamente). Las características demográficas y las variables espirométricas basales fueron semejantes en los tres grupos; la edad promedio de los participantes fue de 10.4 años y la mayoría fue de sexo masculino. La mediana de duración del asma fue de 6.3 años.

El análisis del  $ABC_{0-1 \text{ hora}}$  del  $VEF_1$  en el día 29 (parámetro principal de evaluación) reveló que el tratamiento con Respimat® ISD 10/25 y Respimat® ISD 20/50 fue igual o más eficaz que la administración de la medicación con IDM 40/100. Con los dos esquemas de tratamiento con el dispositivo que no utiliza propelentes, el intervalo de confianza inferior para la diferencia del tratamiento con el IDM estuvo por encima de -0.075 l: así, el Respimat® ISD 10/25 y Respimat® ISD 20/50 no fueron menos eficaces que el IDM 40/100.

Las curvas de respuesta fueron semejantes con los tres esquemas: broncodilatación rápida con aumentos sostenidos hasta la hora de evaluación. La respuesta promedio obtenida en el grupo de Respimat® ISD 20/50 fue ligeramente mayor que la observada en el grupo de Respimat® ISD 10/25.

La modificación en el  $VEF_1$  ( $ABC_{0-1 \text{ hora}}$ ) en los días 1 y 15 fue similar a la que se registró en el día 29; la respuesta en los grupos Respimat® ISD 10/25 y Respimat® ISD 20/50 no fue inferior que la que se obtuvo en el grupo IDM 40/100. Los resultados de las variables secundarias de análisis fueron semejantes a los del parámetro principal. Todas las valoraciones del  $VEF_{1,r}$ , de la CFV y del  $FEF_{25-75\%}$  favorecieron al grupo de Respimat® ISD 20/50 respecto de la terapia con Respimat® ISD 10/25.

La información obtenida a partir de las planillas diarias no reveló diferencias importantes entre los grupos. El FEM mejoró durante la

investigación en todos los grupos de tratamiento, aunque no se comprobaron diferencias entre los grupos asignados al Respimat® ISD 20/50 y al IDM 40/100, los pacientes del grupo Respimat® ISD 10/25 tuvieron aumentos ligeramente inferiores en el FEM matutino y vespertino, respecto de los otros dos grupos. En todos los grupos de terapia se comprobó una disminución leve en la medicación de rescate entre el período previo a la inclusión y las 2 primeras semanas de terapia; empero, las diferencias entre los grupos no fueron significativas.

El perfil de seguridad del Respimat® ISD 10/25 y del Respimat® ISD 20/50 fue similar al del IDM 40/100, aunque la frecuencia general de efectos adversos fue mayor en el grupo de IDM 40/100 en comparación con los otros dos grupos (34% respecto de 25% en el grupo de Respimat® ISD 10/25 y 24% en el grupo de Respimat® ISD 20/50). La mayoría de los efectos adversos fue de intensidad leve a moderada y los trastornos respiratorios fueron el evento adverso más común. Las exacerbaciones asmáticas, la tos y la disnea fueron más frecuentes en el grupo de IDM 40/100. El 1.1% de los pacientes asignados a Respimat® ISD 10/25, el 1.7% de aquellos tratados con Respimat® ISD 20/50 y el 4% de los niños que recibieron IDM 40/100 interrumpieron el estudio antes de lo planificado por efectos adversos. Sólo el 0.7% de los pacientes ( $n = 4$ ) presentó efectos adversos graves: 3 de ellos aparecieron en el grupo de IDM 40/100 (exacerbación asmática, dolor abdominal inferior de etiología desconocida y apendicitis) y el otro, en el grupo asignado a Respimat® ISD 10/25 (exacerbación asmática). Ninguno de los efectos adversos se consideró relacionado con el tratamiento.

En los tres grupos se comprobó aumento del FEM matutino y vespertino y disminución en el empleo de medicación de rescate en las 2 primeras semanas de la investigación.

## Discusión

El propósito del presente estudio fue comparar la eficacia y la seguridad de la combinación de bromuro de ipratropio más fenoterol en los niños con asma, tratados mediante el dispositivo convencional IDM-CFC más aerocámara o con el Respimat® ISD. Los resultados indican que este último no sólo es igual de eficaz y seguro sino que la utilización de este dispositivo permite reducir la dosis nominal de los principios activos.

Aunque la utilización de la aerocámara permite un mayor depósito del fármaco en los pulmones, en una investigación previa, el depósito en los pulmones fue hasta 4 veces mayor cuando el fármaco se administró mediante el Respimat® ISD.

Diversos trabajos en pacientes con asma, añaden los expertos, revelaron que la administración de BI/FEN con el Respimat® ISD es igual de eficaz y seguro que la combinación, en dosis 2 y 4 veces mayor, administrada mediante el IDM-CFC.

El cambio del inhalador puede asociarse con la aparición de efectos adversos; sin embargo, en el presente estudio no se registraron diferencias en este sentido al comparar las 2 primeras semanas posteriores a la aleatorización y las 2 semanas de tratamiento previo a la inclusión en el estudio.

Los niños debieron aprender a usar el nuevo dispositivo y aunque el estudio no estuvo diseñado para valorar este aspecto en particular, en general no se presentaron problemas. Más aún, la eficacia del Respimat® ISD se logró sin la necesidad de utilizar un espaciador. El perfil de seguridad de este inhalador con ambas dosis fue similar al que se observó con el IDM-CFC más la aerocámara. A diferencia de la obstrucción paradójica que puede aparecer con el uso de los dispositivos con propelentes, el dispositivo Respimat® ISD no se asoció con esta complicación en ningún caso. Los resultados en conjunto sugieren que este inhalador puede ser una excelente alternativa para la administración de fármacos por vía inhalada, concluyen los expertos.

# Preferencia y Satisfacción en la Comparación de Dos Inhaladores para el Tratamiento del Asma

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

**Asthma Patients Prefer Respi<sup>®</sup>mat Soft Mist<sup>™</sup> Inhaler to Turbuhaler<sup>®</sup>**

de los autores

**Hodder R, Reese PR, Slaton T**

integrantes de

University of Ottawa, Ottawa, Canadá; Reese Associates Consulting, Cary, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

**International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

4225-232, 2009

**Los pacientes adultos con asma prefieren la administración de budesonida mediante el dispositivo Respi<sup>®</sup>mat de suave dispersión respecto del inhalador Turbuhaler<sup>®</sup>.**

## Introducción

La terapia por vía inhalada representa un pilar esencial en el tratamiento de los pacientes con asma o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por este motivo, la satisfacción y la preferencia del paciente por un inhalador determinado son aspectos que deben ser considerados en forma especial. La satisfacción se asocia con el cumplimiento del tratamiento. La utilización correcta de los diferentes dispositivos requiere de un proceso de aprendizaje por parte de los pacientes y es sabido que no todos son igualmente "aptos" para usar determinados inhaladores; ciertamente, cada sujeto tiene preferencia por algún tipo de dispositivo en particular. Hasta 2009, los inhaladores presurizados de dosis medida (pIDM [*pressurized metered-dose inhaler*]) y los inhaladores de polvo seco (IDP [*dry powder inhaler*]) son los más utilizados. Aunque el primero de ellos es fácil de usar, muchos pacientes no logran efectuar la maniobra de inhalación en forma correcta, especialmente por la dificultad para coordinar el disparo con la inhalación. Este problema se evita con el uso de los IDP; aun así, es necesario un flujo inspiratorio mínimo, que no todos los pacientes logran, sobre todo en los niños. Además, algunos de estos dispositivos requieren conservación especial para que el polvo no se degrade. Los dispositivos Turbuhaler<sup>®</sup> liberan una proporción elevada de la dosis inhalada en forma de partículas finas (PF).

El inhalador Respi<sup>®</sup>mat de suave dispersión (ISD) es un nuevo dispositivo para inhalación sin propelentes que genera una nube de partículas finas que se moviliza más lentamente y que persiste 4 a 10 veces más que la nube que se logra con los pIDM. Dos trabajos demostraron que este dispositivo se asocia con mayor depósito pulmonar del fármaco, con lo cual es posible reducir sustancialmente la dosis nominal. Más aún, en un trabajo clínico controlado acerca del asma y la EPOC, los pacientes prefirieron el dispositivo Respi<sup>®</sup>mat ISD al pIDM con hidrofluoroalcanos.

En el presente estudio, los autores compararon el nivel de satisfacción con el dispositivo Respi<sup>®</sup>mat ISD y con el dispositivo Turbuhaler<sup>®</sup> en un subgrupo de pacientes de un amplio estudio multicéntrico. La mayoría de los pacientes estaban familiarizados con el uso del pIDM; en cambio, unos pocos habían usado con anterioridad el dispositivo Turbuhaler<sup>®</sup> y ninguno había utilizado previamente el Respi<sup>®</sup>mat ISD. Los participantes fueron entrenados en el uso correcto de cada uno de estos dispositivos. Mediante el *Patient Satisfaction and Preference Questionnaire* (PASAPQ), específicamente diseñado, los pacientes refirieron el desempeño y la comodidad con cada uno

de ellos. En el trabajo original, añaden los expertos, no se registraron diferencias entre los grupos en términos del criterio principal de valoración: el flujo espiratorio máximo.

## Métodos

Los pacientes evaluados presentaban asma moderada a grave clínicamente estable y habían participado en un estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo. La muestra para la presente investigación abarcó 153 pacientes de habla inglesa o alemana, seleccionados porque el PASAPQ sólo está disponible en estos idiomas. En el estudio original se comparó la eficacia y la seguridad del tratamiento durante 12 semanas con budesonida, administrada mediante el dispositivo Respi<sup>®</sup>mat ISD o el Turbuhaler<sup>®</sup>. Debido a que ambos difieren en apariencia, los pacientes utilizaron uno con principio activo y otro con placebo a lo largo de toda la investigación (doble simulación). Los participantes fueron asignados a uno de tres esquemas de terapia con budesonida: 100 µg o 200 µg por disparo con el Respi<sup>®</sup>mat ISD o 200 µg por aplicación con el Turbuhaler<sup>®</sup> y a los correspondientes placebos. En todos los casos, los pacientes efectuaron 2 inhalaciones dos veces por día (dosis diaria total de budesonida de 400 µg u 800 µg).

El estudio abarcó hombres y mujeres de 18 a 65 años con diagnóstico de asma moderada a grave de 6 meses de duración como mínimo; los sujetos no debían fumar o debían ser ex fumadores (interrupción del hábito al menos un año antes del estudio) y debían recibir corticoides inhalados en dosis elevadas más beta<sub>2</sub> agonistas de acción corta, según la necesidad. Algunos pacientes recibían corticoides inhalados en dosis bajas más beta<sub>2</sub> agonistas de acción prolongada o xantinas por vía oral.

Durante el período previo a la inclusión, de una a 3 semanas, la dosis de la budesonida se mantuvo equivalente a 400 µg diarios de dipropionato de beclometasona, administrada con un pIDM. Los pacientes utilizaron salbutamol como medicación de rescate. Para ser incluidos en la investigación, los participantes debieron cumplir un segundo grupo de criterios de inclusión (espirométricos y en relación con la medicación de rescate).

Al final de las 12 semanas de tratamiento, los pacientes completaron el PASAPQ, un instrumento de satisfacción y preferencia con los dispositivos para inhalación, diseñado para los sujetos con asma o EPOC. El PASAPQ, señalan los expertos, incluye 13 secciones de satisfacción agrupadas en 2 dominios (desempeño y comodidad).

Cada una de las secciones se valora en escalas Likert de 1 (insatisfacción máxima) a 7 puntos (máxima satisfacción). Las tres secciones finales permiten conocer la satisfacción general, la preferencia y el deseo de continuar con el mismo tipo de tratamiento.

En los pacientes que completaron al menos la mitad de las preguntas, los puntajes totales y de los dominios se sumaron y se transformaron en una escala de 0 a 100 puntos. En la presente investigación, la diferencia fue significativa cuando ésta fue de más de 10 puntos. Se aplicaron modelos estadísticos descriptivos y pruebas  $t$  y de  $\chi^2$ .

## Resultados

La media de edad de los participantes del presente estudio fue de 41 años; el 69.3% era de sexo femenino. El asma llevaba una duración promedio de 16.1 años. Antes del estudio, 30 pacientes habían sido tratados con Turbuhaler® y ninguno había utilizado el dispositivo RespiMat® ISD. Un total de 299 pacientes completó el PASAPQ casi en su totalidad. Las puntuaciones promedio obtenidas en el PASAPQ total y en el dominio de desempeño para el RespiMat® ISD fueron significativamente mayores respecto de las que se observaron con el Turbuhaler® ( $p < 0.0001$ ). Los puntajes promedio en el dominio de comodidad también fueron numéricamente –aunque no de manera significativa– más altos para el RespiMat® ISD respecto del Turbuhaler®.

Al comparar los puntajes para cada sección del dominio de desempeño se comprobaron puntuaciones promedio significativamente mayores en todas ellas para el RespiMat® ISD en comparación con el Turbuhaler® ( $p < 0.0001$ ); las diferencias promedio entre los dispositivos fueron de 0.6 a 1.4 puntos. En el dominio de comodidad, las diferencias promedio entre los dispositivos fueron menores (-0.2 a 0.2 puntos) y, por lo general, ninguna alcanzó significación estadística. Las diferencias favorecieron al RespiMat® ISD en 4 secciones y al Turbuhaler®, en 2 preguntas.

Para el puntaje de satisfacción del PASAPQ, 60 pacientes (39.2%) brindaron un valor mayor para el RespiMat® ISD respecto del Turbuhaler®, con diferencias que superaron los 10 puntos considerados como el umbral de relevancia. En los dominios de desempeño y de comodidad, los porcentajes correspondientes fueron del 51.6% ( $n = 79$ ) y del 11.8% ( $n = 18$ ). El patrón de los resultados fue similar en los 3 países que participaron en la investigación. Ningún paciente refirió un puntaje para el Turbuhaler® que superara al RespiMat® ISD en más de 10 puntos.

El 73.7% de los pacientes prefirió este último (112 de 152), mientras que el 17.1% ( $n = 26$ ) eligió el Turbuhaler®, en tanto que 14 participantes (9.2%) no mencionaron una preferencia por alguno de los dispositivos. Cuando en el denominador sólo se consideraron los sujetos que eligieron algún inhalador, el 81.2% prefirió el RespiMat® ISD y el 18.8% eligió el Turbuhaler® ( $p < 0.0001$ ). La preferencia por el primero también fue significativa al considerar los pacientes que habían utilizado el segundo con anterioridad.

El 79.9% de los pacientes que utilizaron el RespiMat® ISD y el 61.8% de los asignados al Turbuhaler® estuvieron dispuestos a continuar con el mismo inhalador ( $p < 0.0001$ ).

## Discusión

Un porcentaje considerablemente mayor de pacientes de un estudio clínico de asma prefirió el RespiMat® ISD al Turbuhaler® en términos del desempeño, a juzgar por los puntajes del PASAPQ. En cambio, la comodidad fue similar con los dos dispositivos. Sin embargo, cuando a los pacientes se les preguntó qué inhalador preferían, más del 80% prefirió el primero.

Un estudio previo aleatorizado en 224 pacientes con EPOC y asma tratados con bromuro de ipratropio más fenoterol mostró resultados

similares a los obtenidos en la presente investigación. En ese trabajo, el puntaje total de satisfacción del PASAPQ y la puntuación del dominio del desempeño fueron significativamente mayores para el RespiMat® ISD. Además, un número sustancialmente mayor de pacientes refirió su deseo de continuar con éste después de finalizado el estudio.

La nube de este inhalador es generada por un resorte que se activa cuando el paciente presiona el botón de liberación de la dosis. La coordinación de la maniobra con la inspiración es más fácil que con el pIDM estándar, porque el aerosol emitido se desplaza más lentamente y persiste por más tiempo (1.5 segundo en comparación con 0.15 a 0.36 segundo para los pIDM estándar). En cambio, con el uso del Turbuhaler® no se necesita una coordinación especial; aun así, la maniobra correcta depende del esfuerzo inspiratorio.

Sin embargo, en el presente estudio, la comparación de los puntajes de las secciones individuales del PASAPQ sugiere que los pacientes perciben las diferencias en la nube generada con ambos inhaladores. De hecho, en todas las preguntas del dominio de desempeño se comprobaron puntuaciones más altas para el RespiMat® ISD respecto del Turbuhaler®. La mayor diferencia se comprobó en la percepción que tienen los pacientes sobre la cantidad de medicamento inhalado que llega a los pulmones. Otras secciones del mismo dominio también favorecieron al RespiMat® ISD. En cambio, se registraron diferencias muy inferiores al comparar las secciones de comodidad (tamaño, facilidad para el traslado y manipulación, entre otras).

Cada vez más estudios para la aprobación de fármacos incorporan las variables relacionadas con la evolución y referidas por los pacientes para valorar la eficacia de los nuevos productos. Sin embargo, la satisfacción y la preferencia de los pacientes en relación con los inhaladores han sido menos consideradas. Por ejemplo, en una revisión reciente de 30 trabajos sólo 2 estudios incorporaron mediciones específicas en este sentido.

El PASAPQ y el *Patient Device Experience Assessment* fueron creados por expertos en valoraciones psicométricas; sin embargo, sólo la validación del primero ha sido publicada, motivo por el cual se eligió para la presente investigación.

El 63% de los pacientes refirió una mayor satisfacción con el RespiMat® ISD respecto del Turbuhaler®; en 60 casos, las diferencias superaron los 10 puntos, un criterio que no se cumplió con los pacientes que prefirieron el Turbuhaler®. Aunque, en teoría, la preferencia por un inhalador determinado podría asociarse con mayor adhesión a la terapia y, por lo tanto, con mejor evolución clínica, pocos estudios han confirmado estas relaciones. Sin embargo, en este contexto es posible que la mayor satisfacción de los pacientes para manipular un dispositivo determinado asegure la continuidad de su uso. De hecho, diversos estudios recientes han sugerido que la interacción entre preferencia, adhesión y evolución existe realmente y que, en la práctica diaria, la selección de un dispositivo determinado puede tener consecuencias sustanciales en términos del cumplimiento y del control de la enfermedad, tanto en los sujetos con asma como en los pacientes con EPOC.

En la presente investigación, el mismo principio activo se administró mediante dos dispositivos diferentes, tal como está recomendado. Además, debido a que la mayoría de los participantes no había utilizado con anterioridad el RespiMat® ISD ni el Turbuhaler®, es muy poco probable que los resultados estuviesen sesgados. Más aún, la aplicación del PASAPQ también permitió reducir la posibilidad de sesgo, ya que las preguntas están específicamente diseñadas para que el participante refiera los atributos del inhalador y no la eficacia del tratamiento. Los hallazgos en conjunto indican que los pacientes adultos con asma prefieren el RespiMat® ISD respecto del Turbuhaler®, concluyen los expertos.



# Propiedades del Aerosol del Inhalador Respimat® de Suave Dispersión y los Inhaladores Presurizados de Dosis Medida

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

**Comparison of the Aerosol Velocity and Spray Duration of Respimat®  
Soft Mist™ Inhaler and Pressurized Metered Dose Inhalers**

de los autores

**Hochrainer D, Hölz H, Wachtel H y colaboradores**

integrantes de

Boehringer Ingelheim Pharma, Ingelheim, Alemania

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

**Journal of Aerosol Medicine**

18(3):273-282, 2005

**La nube generada por el inhalador Respimat® de suave dispersión se mueve más lento y tiene una duración significativamente mayor en comparación con el producido por los inhaladores presurizados de dosis medida; así, con el primero, el depósito pulmonar es mayor y el depósito en la boca y la garganta, menor.**

## Introducción

La cantidad de fármaco que se deposita en los pulmones y su distribución en la vía aérea es un factor decisivo en el contexto de los tratamientos inhalados de las enfermedades respiratorias. Las características del aerosol, el sistema de liberación del fármaco, el modo de inhalación y la arquitectura de la vía aérea son factores que influyen en la eficacia de los tratamientos de esta naturaleza. Hasta 2005, los inhaladores presurizados de dosis medida (pIDM [*pressurized metered dose inhaler*]) eran los más utilizados; estos dispositivos dependen de la presencia de propelentes –clorofluorocarbono (CFC) o hidro-fluoroalcanos (HFA)– para generar aerosol a partir de un fármaco en solución o suspensión. Si bien estos dispositivos tienen muchas propiedades favorables, también presentan algunas desventajas.

El inhalador Respimat® de suave dispersión (ISD) representa una nueva generación de dispositivos multidosis, sin propelentes, especialmente diseñado para solucionar los problemas de los dispositivos clásicos pIDM. Este inhalador utiliza la energía mecánica producida por un resorte para impulsar un volumen determinado de la solución a inhalar (aproximadamente 15 µl) hacia la parte superior del dispositivo. Consiste en un sistema de canales grabados en una lámina de silicón, unida a una placa de vidrio de borosilicato. Cuando se comprime el resorte, el movimiento transfiere la solución para inhalar desde el cartucho, mediante un tubo capilar y una válvula sin retorno, a la cámara de dosificación. El procedimiento comienza cuando el paciente acciona el botón liberador del fármaco. La nube que genera este dispositivo se moviliza lentamente y consiste en una fracción de partículas muy finas, con lo cual un mayor porcentaje de la dosis emitida llega a los pulmones, en comparación con las nubes generadas por los pIDM.

Sin embargo, la velocidad del aerosol y su duración son las características principales que garantizan el depósito pulmonar. Los pIDM generan partículas que se mueven rápidamente (un aerosol de alta velocidad, durante un período corto); en consecuencia, un porcentaje elevado del fármaco se deposita en la boca y en la garganta. Además, no todos los pacientes pueden sincronizar el disparo del dispositivo con la inspiración. Sólo un 10% a un 20% del medicamento liberado con un pIDM llega a los pulmones; el resto impacta en la orofaringe. Para los niños y las personas de edad avanzada, la

coordinación de la maniobra de inhalación puede ser difícil; cuando este paso fracasa, llega menos fármaco aún a los pulmones.

Las características de los aerosoles pueden evaluarse con diferentes técnicas, por ejemplo, mediante videoregistro de alta velocidad. Si bien esta técnica no brinda información alguna sobre el tamaño de las partículas del aerosol, el aerosol de la medicación se visualiza fácilmente. El método de difracción de la luz láser brinda más información en relación con las propiedades del aerosol.

El objetivo del presente estudio fue comparar la velocidad y la duración del aerosol generado por el Respimat® ISD y por diversos IDM con CFC o HFA con tres métodos diferentes.

## Materiales y métodos

El inhalador multidosis Respimat® ISD se comparó con 9 pIDM con CFC o HFA, liberadores de bromuro de ipratropio (BI), BI más fenoterol, fenoterol y salmeterol (con dispositivos CFC-IDM) y BI, BI más fenoterol, fenoterol, salbutamol y salmeterol más fluticasona (mediante HFA-IDM). Los preparados de todos los dispositivos CFC-IDM y el del salmeterol más fluticasona son suspensiones; los restantes, soluciones.

La velocidad del aerosol es un indicador de la velocidad de las partículas y depende de la distancia desde la boquilla. La masa de partículas emitidas es pequeña en comparación con el total de la nube de partículas y del aire. Por lo tanto, la detención de las partículas en el aire es el proceso decisivo en la formación del aerosol. La velocidad del aerosol se valoró mediante fotografías en generación con una videocámara de 100 fotogramas por segundo. La cámara estuvo separada del aerosol por 1.5 m; el aerosol se iluminó con la técnica del campo oscuro. Debido a que la velocidad es una función de la longitud, en los cálculos se utilizó una longitud fija de 10 cm para la comparación de las velocidades de los aerosoles de los distintos inhaladores.

La duración del aerosol del Respimat® ISD se determinó con tres métodos, basados en distintos principios: videoregistro (con dos técnicas), difracción de luz de láser (con analizadores) y el método de rotación en discos. Los resultados de cada método se compararon con la finalidad de determinar cuál es el más apropiado para conocer la duración del aerosol generado por los diferentes inhaladores.

## Resultados

Los 4 dispositivos de CFC-IDM (BI, BI más fenoterol, fenoterol y salmeterol) y 2 dispositivos de HFA-IDM (salbutamol y salmeterol más fluticasona) generaron un aerosol de alta velocidad (5.1 a 8.4 m/s). La velocidad promedio para los dispositivos restantes de HFA-IDM (BI, BI más fenoterol y fenoterol) fue de 2.0 m/s a 2.7 m/s. Por el contrario, la velocidad generada por el Respimat® ISD fue de 0.8 m/s, considerablemente más lenta que la producida por cualquiera de los otros inhaladores.

La duración promedio del aerosol generado por este último dispositivo, registrada con las dos técnicas de videoregistro, fue de 1.42 y 1.47 s, respectivamente. La duración, valorada con analizadores, fue similar (1.48 y 1.50 s). Cuando se utilizó el método de rotación de discos se comprobó una duración de 1.46 s.

Las diferencias registradas con los dos equipos de videoregistro fueron pequeñas; la duración del aerosol no pareció depender de la dirección de la iluminación (opuesta o perpendicular a la cámara). Además, la valoración de la duración del aerosol, medida con difracción de luz láser, no varió significativamente según el analizador empleado. De hecho, las diferencias en este parámetro, al considerar los valores obtenidos con los cuatro procedimientos, fueron muy pequeñas, insignificantes desde el punto de vista clínico. En la comparación de la duración del aerosol generado por el Respimat® ISD y los diversos pIDM se utilizaron los valores obtenidos con una de las técnicas de videoregistro que permite la medición de la duración y de la velocidad del aerosol.

Todos los dispositivos CFC-IDM y dos inhaladores de HFA-IDM (salbutamol y salmeterol más fluticasona) generaron aerosoles de corta duración (0.15 a 0.16 s en promedio). Los dispositivos HFA-IDM restantes (BI, BI más fenoterol y fenoterol) produjeron aerosoles que duraron entre 0.21 y 0.36 s. La duración del aerosol generado por el Respimat® ISD fue, en promedio, de 1.5 s, considerablemente mayor que la que se obtuvo con cualquiera de los restantes inhaladores evaluados.

## Discusión

Los resultados de la presente investigación sugirieron que el método de videoregistro es el más adecuado para medir la duración y la velocidad del aerosol simultáneamente; con uno de estos métodos, además, se pudo registrar la totalidad de la "nube". En cambio, si se desea medir solamente la duración del aerosol, la difracción de la luz láser parece el método más apropiado ya que, entre otras ventajas, brinda información sobre la distribución de las partículas por tamaño, en función del tiempo.

Los hallazgos indican que el aerosol generado por el Respimat® ISD se desplaza mucho más lentamente y persiste en el aire mucho más tiempo en comparación con los aerosoles generados por los pIDM (velocidad promedio a una distancia de 10 cm desde la boquilla: dispositivo multidosis, 0.8 m/s; pIDM, 2.0 a 8.4 m/s; duración promedio: dispositivo multidosis, 1.5 s; pIDM, 0.15 a 0.36 s). En comparación con las partículas pequeñas, las de gran tamaño tardan

más y necesitan mayor distancia hasta que se establece el estado de equilibrio de la velocidad con el aire ambiente.

Los pIDM estudiados en esta oportunidad tienen boquillas tradicionales que generan partículas de 200 µm a 500 µm que se movilizan a una velocidad de 10 a 20 m/s. La evaporación del propelente origina la reducción de las partículas; el freno se torna más eficiente en la medida que las partículas se vuelven más pequeñas. Por el contrario, el Respimat® ISD genera un aerosol con partículas de menos de 5 µm de diámetro en una distancia muy corta (menos de 1 mm). El resultado final es un aerosol que se mueve a mucha menos velocidad, en comparación con los aerosoles generados por los otros dispositivos.

La duración de los aerosoles se relacionó en forma inversa con la velocidad del flujo; los inhaladores con una velocidad elevada se asociaron con una duración corta y viceversa. Todos los dispositivos CFC-IDM y dos inhaladores HFA-IDM (salbutamol y salmeterol más fluticasona) generaron aerosoles con velocidad elevada y de corta duración, características que se asocian con mayor depósito del fármaco en la orofaringe y mayor dificultad en el momento de la coordinación entre el disparo y la inhalación. Los otros inhaladores HFA-IDM (BI, BI más fenoterol y fenoterol) generaron aerosoles con velocidad levemente inferior y de mayor duración respecto de aquellos producidos por los CFC-IDM.

Por el contrario, el aerosol que produce el Respimat® ISD se moviliza mucho más lentamente que los generados por los dispositivos restantes. Este fenómeno asegura un menor depósito del fármaco en la boca y la garganta; por su parte, la mayor duración del aerosol facilita la sincronización entre el disparo y la inhalación. Todos estos factores, señalan los expertos, son esenciales para garantizar la eficacia de la terapia por vía inhalada.

Los estudios centellográficos confirmaron el mejor depósito del medicamento en los pulmones, cuando se utiliza el dispositivo multidosis en comparación con los pIDM clásicos. Por ejemplo, un estudio con flunisolida en 12 sujetos sanos reveló un depósito pulmonar del 39.7% al utilizar el Respimat® ISD, en comparación con un 15.3% al usar un pIDM o con el 28% al aplicar un inhalador pIDM más aerocámara. Algo parecido ocurrió en otro estudio en voluntarios sanos que recibieron fenoterol (depósito pulmonar del 39.2%, 11% y del 9.9% cuando se utilizó el Respimat® ISD, un pIDM o un pIDM más aerocámara, respectivamente). Asimismo, el depósito del fenoterol en la orofaringe fue significativamente inferior cuando se utilizó el Respimat® ISD (37.1% de la dosis emitida) en comparación con el pIDM (71.7% de la dosis emitida).

Como consecuencia del mejor depósito pulmonar es probable que los fármacos que se administran mediante un dispositivo multidosis puedan usarse en dosis nominales muy inferiores, sin que se comprometa la eficacia (3 estudios en pacientes con asma y EPOC en niños y adultos, efectuados en 2005, avalan este concepto). En los trabajos, la dosis del BI y del fenoterol pudo reducirse 2 a 4 veces al utilizar el Respimat® ISD en comparación con el pIDM; la eficacia, sin embargo fue similar, concluyen los autores.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.siic.salud.com



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC  
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siic.salud.com  
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Boehringer Ingelheim México S.A.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC, febrero de 2011.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.



