



Terapia inhalada en situaciones especiales: exacerbación grave del asma y de la EPOC; ventilación mecánica; y traqueostomía

GUSTAVO J. RODRIGO

Resumen

La administración de broncodilatadores por vía inhalada constituye la base del tratamiento de las exacerbaciones graves de asma y EPOC. Si bien las dosis e intervalos de administración son empíricas, deberán individualizarse de acuerdo con la gravedad de la obstrucción, la respuesta al tratamiento, así como el sistema elegido de administración. Si bien existe equivalencia entre el inhalador de dosis medida (IDM) y el nebulizador, el primero presenta ventajas en términos de mayor versatilidad ya que permite administrar dosis mayores del fármaco en un tiempo menor. El uso de la combinación de salbutamol y bromuro de ipratropio presenta un claro efecto aditivo en la crisis grave de asma, mientras que dicho efecto no aparece en las exacerbaciones de EPOC. En el caso de los pacientes en ventilación mecánica (VM), la presencia del tubo endotraqueal constituye una barrera que dificulta la inhalación de fármacos. Si bien los IDM como los nebulizadores pueden ser adaptados para su uso clí-

nico durante la VM, se constata que los IDM surgen como más eficientes en la administración de broncodilatadores. Finalmente, el uso inhalado de salbutamol es ocasionalmente utilizado en pacientes que presentan un tubo de traqueostomía y respiran espontáneamente. Igualmente, en estos pacientes el uso de salbutamol mediante un IDM constituye la forma más eficiente de administrar broncodilatadores.

Introducción

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son patologías crónicas que presentan una alta prevalencia. Ambas condiciones se caracterizan por presentar episodios agudos de deterioro los que pueden tener la suficiente gravedad como para poner en riesgo la vida del paciente. De hecho, la frecuencia de las exacerbaciones se asocia con la morbilidad y mortalidad en ambas enfermedades. La administración de fármacos por la vía inhalada constituye la ba-

se del tratamiento de estos episodios agudos o exacerbaciones.¹⁻⁴ Comparada con la vía sistémica, la ruta inhalada está asociada con un comienzo de acción más rápido y menores efectos secundarios como consecuencia de que la concentración terapéutica en la vía aérea se alcanza con una dosis menor. En este capítulo se discuten los siguientes tópicos: la terapia inhalada (1) en pacientes adultos no intubados con crisis graves de asma y EPOC, (2) en los pacientes en ventilación mecánica, y (3) en pacientes traqueostomizados.

1. Terapia inhalada en las crisis graves de asma y EPOC.

Dentro de los objetivos específicos del manejo del asma aguda grave y la exacerbación de EPOC se encuentran la corrección de la hipoxemia mediante la administración de oxígeno, el control de la inflamación pulmonar a través del uso de corticosteroides sistémicos, y la reversión de la obstrucción de la vía aérea con la utilización de broncodilatadores por vía inhalada; en particular el último de los objetivos se deberá alcanzar lo más rápidamente posible.¹⁻⁴ De los fármacos broncodilatadores, excepto la aminofilina (poco utilizada al día de hoy), la mayoría se encuentran disponibles para su administración por vía inhalatoria en forma de aerosoles.

1. A. AGONISTAS β_2 -ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN RÁPIDA Y BROMURO DE IPRATROPIO:

Un cuerpo sustancial de evidencia apoya el uso de broncodilatadores de rápido comienzo de acción (agonistas β_2 -adrenérgicos y bromuro de ipratropio) administrados por vía inhalada en dosis frecuentes y repetidas en intervalos regulares como tratamiento de primera línea

tanto en la crisis asmática grave como en la exacerbación de EPOC.¹⁻⁴ Debido a que la dosis óptima para lograr la máxima respuesta terapéutica no está definida, la dosis de inicio es empírica y debe ajustarse de acuerdo con la medida objetiva de la obstrucción del flujo aéreo (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF₁] o el flujo espiratorio forzado [FEF]), especialmente en la crisis asmática, así como de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En consecuencia, dosis e intervalos deberán individualizarse según la gravedad y la respuesta al tratamiento. El uso de dosis altas de broncodilatadores pueden ser importantes dada la variabilidad que presentan los sistemas de administración, así como otros factores como son el aumento de la frecuencia respiratoria, el bajo volumen corriente, y el estrechamiento de las vías aéreas. Finalmente, la técnica de acumulación de medicación produce mayor broncodilatación que una sola dosis igual de broncodilatador.⁷

En la crisis asmática severa se espera que las dos terceras partes de los pacientes presentarán una rápida y buena respuesta al salbutamol, y de ellos la mayoría no requerirán más de 12 pulsaciones de salbutamol (100 μg cada una) con inhalador de dosis medida (IDM) y aerocámara (AEC) administradas en un período de 30 minutos, o 3 nebulizaciones secuenciales (2.5 mg cada una) administradas en un período de una hora.⁸⁻⁹ Por el contrario, este aspecto no está estudiado adecuadamente en la exacerbación grave de EPOC, donde el objetivo de la terapia broncodilatadora inhalada consiste en la mejoría de la disnea del paciente. Las dosis de inicio recomendadas para los broncodilatadores se muestran en la Tabla I.

TABLA I

Dosis de inicio recomendadas para el uso de broncodilatadores inhalados en el tratamiento de las exacerbaciones graves de asma y EPOC.*

Clase terapéutica	Fármaco	Dosis y sistema de administración
Agonistas β 2-adrenérgicos	Salbutamol	<ul style="list-style-type: none"> • 1 pulsación c/30 segundos (100 μg por pulsación) (IDM + AEC) • 4 pulsaciones c/10-20 minutos (IDM + AEC) • 2.5 – 5.0 mg c/15 minutos (NEB intermitente) • 10-15 mg/hora (NEB continua)
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	<ul style="list-style-type: none"> • 1 pulsación c/30 segundos (18 μg/pulsación) (IDM + AEC) • 4 pulsaciones c/10 minutos (IDM + AEC) • 0.25 – 0.5 mg c/15 min (NEB intermitente)

* AEC = aerocámara; IDM = inhalador de dosis medida; NEB = nebulización.

Tanto el salbutamol como el bromuro de ipratropio (principales broncodilatadores de acción rápida disponibles) pueden administrarse mediante un IDM con AEC o una nebulización (NEB) intermitente o continua. En términos generales, el uso de un IDM con AEC es por lo menos igualmente efectivo a una NEB.¹⁰⁻¹¹ En consecuencia, la elección del sistema de inhalación debería reflejar otros aspectos como son la gravedad del paciente y la velocidad de administración de la dosis requerida del fármaco. De acuerdo con esto, existen ventajas que apoyan el uso de un IDM junto con una

AEC en términos de mayor versatilidad (permite administrar dosis mayores del fármaco en un tiempo menor, en comparación con la NEB). En los pacientes en los que se utiliza un nebulizador de jet propulsado por aire u oxígeno, se recomienda una combinación de un volumen total de llenado de 4 cc junto con un flujo de gas de > 6 litros/minuto a los efectos de asegurar una producción adecuada del aerosol, un tamaño de partícula pequeño, y un tiempo de nebulización corto. El requerimiento de un flujo > 6 litros/minuto es debido a que los flujos elevados son esenciales para la generación de

suficientes partículas del aerosol que se depositen en la vía aérea inferior ($< 5 \mu\text{m}$ de diámetro). En los casos que los pacientes presenten hipercapnia o acidosis, el nebulizador deberá ser propulsado por aire comprimido, evitando la utilización de oxígeno en concentraciones que podrían empeorar la hipercapnia. En aquellos pacientes que requieran oxigenoterapia, ésta debería ser administrada en forma simultánea mediante una cánula nasal. Finalmente, existe cierta evidencia que favorece el uso de la NEB continua en comparación con la intermitente, en particular en el tratamiento de la crisis asmática grave.¹²

Aunque el bromuro de ipratropio, un anticolinérgico de acción corta, presenta un comienzo de acción más lento comparado con el salbutamol, existe una base científica sólida que muestra que la combinación de ambos agentes presenta un efecto aditivo resultando en una mejoría significativa de la función pulmonar así como en una reducción también significativa de la necesidad de hospitalizar a los pacientes con exacerbaciones graves de asma, en comparación con el tratamiento con un agonista β_2 -adrenérgico solo.¹³⁻¹⁴ La administración puede llevarse a cabo mediante un IDM o una NEB a intervalos regulares y ajustando la dosis de acuerdo con los principios establecidos previamente.

Las características netamente diferentes así como el efecto aditivo que ambos broncodilatadores presentan en los pacientes con asma aguda grave no están presentes en el tratamiento de las exacerbaciones graves de EPOC. La evidencia basada sobre un número pequeño de estudios que han comparado agonistas β_2 -adrenérgicos con bromuro de ipratropio muestra que ambas clases de broncodilatadores producen un aumento del FEV_1 después de 90 minutos de tratamiento aproximadamente similar, dentro de un rango de 150 a 250 ml.¹⁵ sin diferencia entre ambos grupos de broncodilatadores. Además, el agregado de

bromuro de ipratropio al tratamiento con agonistas- β_2 de acción rápida no produce ningún incremento adicional de la función pulmonar como es el caso de los pacientes con crisis asmática. En consecuencia, no existe evidencia que permita demostrar la superioridad de un grupo de broncodilatadores sobre el otro, así como tampoco con relación a una acción aditiva, como es el caso del asma aguda.

La ocurrencia de eventos adversos (EA) puede acontecer durante la terapia inhalada de la crisis asmática o la exacerbación grave de EPOC. En general, estos EA son dependientes de la dosis. En el caso de los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción rápida como el salbutamol, los EA principales están relacionados con la estimulación de los receptores sobre el músculo liso vascular (taquicardia y taquiarritmias), sobre el músculo esquelético (temblor e hipopotasemia), y en las células involucradas en el metabolismo de lípidos y carbohidratos (aumento de los ácidos grasos en sangre, e hiperglicemia).¹⁶⁻¹⁷ Otro EA consiste en una alteración de la relación ventilación/perfusión la que conduce a un aumento de la diferencia alvéolo-arterial del oxígeno, resultando en una pequeña reducción, generalmente transitoria de la presión parcial del oxígeno. Sin embargo, en general y dentro de las dosis habitualmente utilizadas, estos efectos resultan de escasa relevancia clínica, en particular cuando el tratamiento se realiza por la vía inhalada. Por otro lado el uso inhalado de bromuro de ipratropio en las crisis graves de asma y EPOC resulta seguro y de buena tolerancia.

1. B. BRONCODILADORES INHALADOS DE SEGUNDA LÍNEA.

Existen algunos fármacos con acciones broncodilatadoras que constituyen una opción de segunda línea, especialmente para aquellos pacientes donde el tratamiento habitual fracasa total o parcialmente en el

caso de pacientes con exacerbaciones graves de asma. Así, los corticoides inhalados pueden actuar como medicación de rescate o alivio. Administrados junto a otros broncodilatadores en forma repetida y acumulativa, a intervalos no mayores de 30 minutos y durante por lo menos 90 minutos, producen un incremento temprano (1-2 horas) de la función pulmonar, así como una reducción de las hospitalizaciones.¹⁸⁻²⁰, recomendándose en pacientes con crisis graves que no mejoran con el tratamiento inicial. Debe enfatizarse que no sustituyen la utilización de los glucocorticoides por vía sistémica. Finalmente, aunque con poco suceso, también han sido utilizados la adrenalina o el sulfato de magnesio inhalados en estos pacientes con pobre respuesta al tratamiento.²¹⁻²²

2. Terapia inhalada en pacientes ventilados mecánicamente.

La intubación oro-traqueal es requerida a los efectos de lograr una ventilación mecánica (VM) efectiva. La vía aérea artificial permite mantener una vía permeable, prevenir la aspiración así como administrar altas concentraciones de oxígeno. También posibilita la aplicación de presión positiva y facilita la aspiración.²³ Otra aplicación es la administración de fármacos mediante la instilación de soluciones o en forma de aerosoles en la vía aérea. De hecho, la terapia con aerosoles constituye una práctica habitual en pacientes en asistencia respiratoria mecánica.²⁴

A diferencia de los pacientes no intubados, en aquellos con intubación orotraqueal, la presencia del tubo endotraqueal constituye una barrera que dificulta la inhalación de fármacos.²⁵ Es evidente que bajo VM la administración de aerosoles de β_2 -agonistas y anticolinérgicos presenta importantes dificultades debido a

la presencia de factores que comprometen la llegada de las partículas a la vía aérea inferior (Tabla II). Sin embargo, a medida que se han establecido las técnicas óptimas, la eficiencia de la inhaloterapia durante la VM ha aumentado significativamente.²⁶⁻³⁰

Actualmente, tanto los IDM como los nebulizadores (de jet o ultrasónicos) pueden ser adaptados para su uso clínico durante la VM, constatándose una preferencia por los IDM en la administración de broncodilatadores.³¹ Al día de hoy, el uso de un IDM con AEC interpuesto en la rama inspiratoria del circuito, a 15 centímetros del tubo traqueal, aspirando previamente las secreciones, retirando la humidificación, y en sincronización con el comienzo de la inspiración, parece ser la forma más eficiente para administrar el aerosol, conduciendo a una broncodilatación significativa en pacientes en VM.³² Debe considerarse un período de por lo menos 15-20 segundos entre las pulsaciones. Los nebulizadores también pueden ser operados en forma continua o durante la fase inspiratoria en los pacientes en VM. Se conectan en la rama inspiratoria del circuito o en la pieza en Y del paciente. La ubicación del nebulizador a distancia del tubo endotraqueal ofrece una mejor eficiencia que su ubicación entre la pieza en Y y el tubo, debido a que el circuito del ventilador oficia de espaciador del aerosol acumulándolo durante las inspiraciones.²⁸⁻³⁰ El agregado de una AEC entre el nebulizador y el tubo aumenta la eficacia en forma modesta. De igual forma que en los pacientes no ventilados, la eficiencia difiere ampliamente entre los diferentes nebulizadores comercialmente disponibles. Finalmente, si bien existe la posibilidad de utilizar dispositivos de polvo seco, estos todavía no han demostrado su eficacia en el ámbito clínico.

TABLA II
Factores que influyen en el depósito del aerosol en pacientes ventilados mecánicamente.

Factor	Características
Tipo de tubo	Endotraqueal o de traqueotomía.
Material del tubo	Polivinilo (PVC), siliconas o metal.
Longitud y diámetro del tubo	
Carga electrostática	
Generador del aerosol	Inhalador presurizado, nebulizador, o dispositivos de polvo seco.
Parámetros del ventilador	Volumen corriente, frecuencia respiratoria, ciclo del ventilador.
Circuito del ventilador	Humedad, temperatura y densidad del gas inhalado.

Adicionalmente a aquellos pacientes que presentan una obstrucción de la vía aérea debido a asma o EPOC, la mejoría del flujo espiratorio por la utilización de broncodilatadores inhalados también puede lograrse en un grupo heterogéneo de pacientes en VM. Entre las indicaciones para el uso del tratamiento broncodilatador por vía inhalada en pacientes en VM tenemos las crisis graves de asma y EPOC, el broncoespasmo agudo, el aumento de la resistencia de la vía aérea, la hiperinsuflación dinámica/presión positiva al fin de la espiración, la dificultad para el destete, y la dependencia crónica del ventilador. Los fármacos disponibles para uso inhalado en pacientes con exacerbaciones de asma o EPOC que requieren VM son similares a los utilizados en los pacientes no intubados (agonistas β_2 -adrenérgicos de acción rápida, bro-

muro de ipratropio, corticoides inhalados así como combinaciones de los mismos). En estos pacientes el efecto broncodilatador se obtiene luego de la administración de 2.5 mg de salbutamol con un nebulizador de jet³³ o 4 pulsaciones con un IDM.³⁴ El beneficio adicional por el uso dosis altas es mínimo, mientras que los EA aumentan significativamente. Por lo tanto, los pacientes deberían recibir broncodilatadores de acción rápida en intervalos de 3 a 4 horas. Finalmente, a diferencia de los pacientes no ventilados, la evaluación de la respuesta broncodilatadora se lleva a cabo a través de la medida de la resistencia inspiratoria de la vía aérea, la que frecuentemente se mide mediante oclusiones rápidas de la vía aérea a flujo constante.

3. Terapia inhalada en los pacientes traqueostomizados.

El uso inhalado de salbutamol es ocasionalmente utilizado en pacientes que presentan un tubo de traqueostomía y respiran espontáneamente. Aunque existe escasa evidencia con relación a este tipo particular de inhaloterapia, igualmente hay algunas certezas de mayor importancia clínica:³⁵ (1) la terapia inhalada puede llevarse a cabo mediante un nebulizador o un IDM con AEC; (2) el uso de una pieza en T resulta más eficiente que una máscara de traqueostomía; (3) el IDM con AEC es más eficiente que el nebulizador; (4) el IDM es más eficiente cuando se usa una pieza en T con válvula, y la válvula es

ubicada proximalmente en vez de distalmente a la AEC; y (5) el efecto de la humedad sobre la administración del broncodilatador es incierta.

En términos generales se puede considerar que la administración de un aerosol de salbutamol a través de un tubo de traqueostomía en un paciente respirando en forma espontánea es groseramente comparable a la producida en pacientes con VM, pudiendo incluso ser mayor debido a la corta longitud del tubo de traqueostomía en comparación con el endotraqueal. En conclusión, la utilización de salbutamol mediante un IDM y AEC surge como la forma más eficiente de administrar broncodilatadores en comparación con un nebulizador de jet.

Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2015. Available on http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf. Accessed May 2, 2015.
2. Rodrigo GJ, Plaza Moral V, Bardagi Forns S, et al. Guía ALERTA 2. America Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. *Arch Bronconeumol*, 2010;46 (Supl 7):2-20.
3. Global Initiative for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) website. Updated 2015. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf. Accessed May 2, 2015.
4. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf>. Accessed May 7, 2015.
5. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute Asthma in Adults. A Review. *Chest* 2004; 125: 1081–1102.
6. Hodder R, Loughheed D, Rowe BH, et al. Management of acute asthma in adults in the emergency department: nonventilatory management. *CMAJ* 2010; 182:E55-E67.
7. Britton J, Tattersfield A. Comparison of cumulative and noncumulative techniques to measure dose-response curves for beta-agonists in patients with asthma. *Thorax* 1984;39:597-599.
8. Rodrigo C, Rodrigo G. Therapeutic response patterns to high and cumulative doses of salbutamol in acute severe asthma. *Chest*. 1998;113:593-598.
9. Strauss L, Hejal R, Galan G, et al. Observations of the effects of aerosolized albuterol in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:545-548.
10. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 13;9.
11. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines* American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335–371.

12. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2002; 122: 160-165.
13. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1862-1868.
14. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-746.
15. McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003.
16. Rodrigo C, Rodrigo GJ. Inhaled therapy in nonintubated patients. In: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ., eds. *Acute asthma: assessment and management*. New York, NY: McGraw-Hill, 2000;161-178.
17. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Aerosol and inhaled therapy in treatment of acute adult airway obstruction in the emergency department. *Respir Care Clin N Am* 2001;7:215-231.
18. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:698-703.
19. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1231-1236.
20. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest*. 2006;130:1301-1311.
21. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Comparison between nebulized adrenaline and β_2 -agonists for the treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med* 2006;24:217-222.
22. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, et al. The 3Mg trial: a randomised controlled trial of intravenous or nebulised magnesium sulphate versus placebo in adults with acute severe asthma. *Health Technol Assess*. 2014;18:1-168.
23. Tuxen DV, Anderson MB, Scheinkestel CD. Mechanical ventilation for severe asthma. In: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ, eds. *Acute asthma: assessment and management*. New York, NY: McGraw;Hill, 2000;209-228.
24. Hess DR. Nebulizers: Principles and performance. *Respir Care* 2000;45:609-622.
25. Fuller HD, Dolovich MB, Posmituck G, et al. Pressurized aerosol versus jet aerosol delivery to mechanically ventilated patients: comparison of dose to the lungs. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:440-444.

26. Duarte AG. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation. *Resp Care* 2004;49:623-634.
27. Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1205-1209.
28. Manthous CA, Hall JB. Therapeutic aerosols in mechanically ventilated patients. In: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ, eds. *Acute asthma: assessment and management*. New York, NY: McGraw-Hill, 2000;179-190.
29. Dhand R. Basic techniques for aerosol during mechanical ventilation. *Resp Care* 2004;49:611-622.
30. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21:45-60.
31. Ballard J, Lugo RA, Salyer JW. A survey of albuterol administration practices in intubated patients in the neonatal intensive care unit. *Resp Care* 2002;47:31-38.
32. Ari A, Fink JB, Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: An update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012;25:319-332.
33. Duarte A, Momi K, Bidani A. Bronchodilator therapy with metered dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Resp Care*. 2000;45:817-823.
34. Dhand R, Tobin MJ. Bronchodilator delivery with metered-dose inhalers in mechanically-ventilated patients. *Eur Respir J*. 1996;9:585-595.
35. Piccuito CM, Hess DR. Albuterol delivery via tracheostomy tube. *Resp Care* 2005;50:1071-1076.

