

# Tratamiento de la crisis asmática: comparación entre los efectos del salbutamol administrado desde un nebulizador de jet y por un inhalador de dosis medida con inhalocámara

Dres. Gustavo Rodrigo<sup>1</sup>, Carlos Rodrigo<sup>2</sup>

## Resumen

*En la crisis asmática severa el tratamiento primordial está centrado en el uso de broncodilatadores como los beta-agonistas en aerosol. Sin embargo más controversial es la elección del método de administración y su dosis. Numerosos estudios han comparado la eficacia broncodilatadora de los aerosoles con beta-agonistas inhalados desde un inhalador de dosis medida (IDM) con inhalocámara o desde un nebulizador de jet, pese a lo cual hay varios problemas para la correcta interpretación de estos datos.*

*Primero, en la mayoría de los estudios se excluyen a los pacientes con obstrucción severa y además, la dosis varía ampliamente (relación dosis de beta-agonistas producidas por IDM y por un nebulizador van de valores desde 1:1 a 10:1). El propósito de este estudio fue comparar la eficacia del nebulizador de jet y de un IDM con inhalocámara (Volumatic) liberando salbutamol en dosis calculadas sobre la base del porcentaje de la dosis total que llega a la vía aérea inferior para cada método. Con la finalidad de investigar la eficacia de ambos métodos terapéuticos, nosotros estudiamos en forma randomizada y doble ciego, noventa y siete pacientes entre 18 y 50 años de edad que padecían una crisis asmática aguda comparados con una población control tratada con placebo. El grupo IDM-inhalocámara recibió el salbutamol en cuatro disparos realizados en rápida sucesión (100 µg por actuación) desde un IDM dentro de la cámara e inhalados posteriormente en su totalidad, repitiéndose esto cada 10 minutos. El grupo nebulizado fue tratado con una nebulización de salbutamol (1.5 mg) con un nebulizador Ava-Neb administrado cada quince minutos. La dosis media final fue de 5.61 mg para el grupo IDM-inhalocámara y de 11.8 mg para el grupo nebulizado (relación de dosis 2:1). Se procedió a ingresar al paciente al Hospital cuando el tiempo de tratamiento excedió las seis horas. Ambos grupos mejoraron sus valores espirométricos de una manera similar. No hubo diferencias entre los dos grupos para ninguna variable y punto estudiado. La duración del tratamiento en el servicio de emergencia fue de  $2.19 \pm 1.69$  horas en el grupo IDM-inhalocámara y de  $1.94 \pm 1.49$  horas en el grupo nebulizado ( $p = 0.68$ ). El nivel de ingresos hospitalarios fue similar para ambos grupos (10.2% y 8.33%,  $p = 0.95$ ). No hubo diferencias entre los grupos cuando se examinaron separadamente los pacientes ingresados y los dados de alta. Un patrón similar presentaron los pacientes con severa obstrucción de la vía aérea ( $VEF_1 < 0.9 L$ ). La dosis media final de*

1. Departamento de Emergencia. Hospital Central de las FF.AA. y Universidad Católica del Uruguay. 2. Centro de Tratamiento Intensivo. Asociación Española 1ª de Socorros Mutuos.

**Correspondencia:** Dr. Gustavo Rodrigo.  
Universidad Católica del Uruguay. 8 de Octubre 2738.  
CP 11600. Montevideo, Uruguay.

Presentado 5/9/93  
Aceptado 25/3/94

*salbutamol liberada tanto para el grupo nebulizado como para el que se utilizó IDM-inhalocámara fue equivalente cuando la dosis fue calculada en base al porcentaje de dosis total que llega a la vía aérea inferior con cada método. Ambos sistemas de administración provocaron similares mejorías clínicas y espirométricas. Concluimos que no hay ventajas demostrables del nebulizador de jet sobre el IDM con inhalocámara Volumatic en el tratamiento de la crisis asmática aguda en los servicios de emergencia.*

**Palabras clave:** Estado asmático-terapia.

Aerosoles.

Albuterol

Nebulizadores y vaporizadores.

## Introducción

En la crisis asmática severa, los beta 2 agonistas en aerosol constituyen el tratamiento de primera línea<sup>(1)</sup>. Motivo de controversia es sin embargo, la elección de la dosis, frecuencia del tratamiento y método a utilizar para que su administración logre una broncodilatación óptima. Los servicios de emergencia han elegido tradicionalmente a los nebulizadores de jet, mientras que los inhaladores de dosis medida (IDM) han sido utilizados por los pacientes en su vida cotidiana<sup>(2)</sup>. Muchos médicos asumen que la terapia con nebulización es superior a los inhaladores con dosis medida (IDM) con o sin inhalocámara. Existe también una pregunta muy importante que se plantea la mayoría de los clínicos: ¿qué dosis de beta-agonistas administrados por IDM es equivalente a una dosis nebulizada?<sup>(3)</sup>. Numerosos estudios han comparado la eficacia de los aerosoles de beta-agonistas inhalados desde los IDM o desde nebulizadores de jet<sup>(4-12)</sup>. Se estudiaron sujetos adultos normales y pacientes asmáticos, tanto en etapa aguda como crónica. Aunque hay informes conflictivos, recientes estudios parecen demostrar respuestas terapéuticas similares. Sin embargo, hay una serie de problemas que deben analizarse para interpretar correctamente estos datos. La mayoría de los trabajos excluyen a los pacientes con obstrucción severa, pese a que esta situación sería una de las indicaciones principales para el uso de nebulizadores de jet. A su vez, las dosis utilizadas varían ampliamente, oscilando desde algunos estudios que dan la misma dosis con ambos métodos hasta otros que usan dosificaciones en relaciones de 1:4 o aun 1:10. Desde un punto de vista diferente, Blake y col<sup>(13)</sup> han comparado los efectos del salbutamol administrado por un IDM y un nebulizador sobre la reactividad de la vía aérea, evaluándola por la relación del PC<sub>20</sub> (concentración de histamina requerida para decrecer el VEF<sub>1</sub> en 20%) antes y después de la administración de la droga. Los datos de estos autores sugieren que diez disparos de salbutamol desde un IDM (1mg) equivaldrían a 2.5 mg de una solución nebulizada (relación de dosis 2.5).

El propósito de este estudio fue comparar la eficacia

del salbutamol liberado por un nebulizador de jet contra el producido por un IDM acoplado a una inhalocámara de forma ovoidea (Volumatic), con dosificaciones calculadas sobre la base del porcentaje de la dosis total que llega a la vía aérea inferior con cada método.

## Material y método

### Población estudiada

Se estudiaron 97 pacientes que consultaron al Servicio de Emergencia del Hospital Militar por crisis asmáticas. Todos los pacientes reunían los criterios de la American Thoracic Society<sup>(14)</sup>. Los criterios de inclusión fueron: 1) edad entre 18-50 años, 2) un pico de flujo espiratorio (PEF) y un volumen forzado espirado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) por debajo de 50% del valor normal, 3) ausencia de antecedentes de tos crónica, afecciones cardíacas, hepáticas, renales u otras enfermedades médicas ni embarazo en curso, 4) consentimiento expreso de su deseo de participar en este estudio.

### Planes de tratamiento

La población de pacientes fue asignada en forma randomizada a cada uno de los tratamientos (por un número de randomización). Los pacientes del primer grupo (n = 49) recibieron salbutamol administrado por un IDM con una inhalocámara (Volumatic, Allen & Hanburys Ltd, England) en 4 disparos realizados en rápida sucesión (100 µg por disparo), repitiéndose éstos cada 10 minutos. El diámetro de la masa media aerodinámica (MMAD) del aerosol de salbutamol producido por un IDM ha sido determinado en  $2.4 \pm 0.3 \mu\text{m}$ <sup>(15)</sup>. Este protocolo de administración ha sido previamente descrito por nosotros<sup>(16)</sup>. Volumatic es una cámara con forma ovoidea que se aplica al IDM, de una capacidad de 750 ml y 22 cm de longitud provisto de una válvula unidireccional.

Luego de la aplicación de una dosis, el paciente realizó dos inhalaciones profundas desde la inhalocámara.

Los pacientes del grupo 2 (n = 48) fueron tratados con una nebulización de salbutamol, 0.3 ml (1.5 mg) diluidos

en 4.0 ml de una solución de suero fisiológico, producida por un nebulizador de jet Ava-Neb (N° 1782, Hudson Respiratory Care Inc, Temecula, CA) activado por un flujo de 8 L/min de oxígeno 100% que se administró cada 15 minutos. El tiempo de la nebulización fue aproximadamente de 10 minutos y fue terminada cuando se dejó de visualizar la solución en el reservorio.

Este tratamiento fue realizado por médicos del servicio de emergencia no involucrados en el estudio. El diámetro de la masa media aerodinámica (MMAD) de las partículas generadas por el nebulizador fue 2.0 µg (dato aportado por el fabricante).

Mediante un IDM con una inhalocámara, la dosis que llega a los pulmones está comprendida entre valores que van desde 15% hasta 20% de la dosis total administrada (17,18). Por otro lado, los nebulizadores de jet sólo depositan entre 8% a 10% (19). Teniendo en cuenta que se administró 28 disparos por hora o sea 2.8 mg y asumiendo que la deposición pulmonar oscilará entre 15–20% de la dosis total, la cantidad de salbutamol a nivel de la vía aérea inferior estará entre 420 µg a 560 µg por hora. Basándonos en estos datos, consideramos que una dosis de salbutamol de 6 mg por hora desde un nebulizador era aproximadamente equivalente a 2.8 mg de un IDM. Asumiendo entre 8–10% la deposición pulmonar, la dosis total de salbutamol a nivel de la vía aérea producido por un nebulizador oscilará entre 480 y 600 µg por hora. Los fármacos fueron administrados en un esquema de doble ciego. Como placebo el grupo 1 recibió una nebulización de 4 ml de una solución de suero fisiológico con un nebulizador de jet Ava Neb activado por un flujo de 8 L/min de oxígeno 100% a intervalos de 15 minutos. El tiempo de nebulización fue aproximadamente de 10 minutos. A su vez, el grupo 2 recibió 4 disparos de un IDM similar pero conteniendo sólo propelente, a intervalos de 10 minutos. Todos los pacientes tuvieron un catéter nasal de oxígeno a 4 L/min. Luego de iniciada la terapéutica el paciente fue reevaluado cada 30 minutos a los efectos de decidir si se continuaba con este esquema terapéutico o se procedía a su alta de la emergencia.

### Medidas realizadas

En cada paciente fueron medidas distintas variables, inmediatamente antes de iniciar el tratamiento y luego con intervalos de 30 minutos hasta su alta o ingreso al hospital, durante un lapso no mayor de 6 horas desde su consulta inicial. Se midieron: frecuencias cardíaca y respiratoria, presión arterial sistólica y diastólica, PEF, VEF<sub>1</sub>, capacidad vital forzada (CVF), tiraje o utilización de la musculatura accesoria, disnea y broncoespasmo. Tanto el ritmo como la frecuencia cardíaca fueron monitorizados permanentemente mediante un cardioscopio electrónico.

El PEF fue medido con un aparato mini-Wright peak flow meter (Clement Clarke Inc, Columbus, Ohio USA). En cada caso se realizaron tres medidas y se registró la mayor de ellas. Teniendo en cuenta que la seguridad en las medidas del mini-Wright se deteriora luego de las 200 utilizaciones, fue cambiado periódicamente (20). VEF<sub>1</sub> y CVF fueron medidos utilizando un espirómetro Vitalograph (Vitalograph Ltd., Maids Moreton House, Buckingham, United Kingdom).

Se realizaron tres espirometrías forzadas en cada caso, eligiéndose el mayor valor, de acuerdo a los criterios de la American Thoracic Society (21).

Finalmente y previo al inicio del tratamiento, se determinaron los niveles de teofilina sérica en todos los casos y además se interrogó a los pacientes sobre sus síntomas catalogándolos en una escala de 0 a 3 que los evaluaba en ausente, leve, moderado y severo (22). Todas las medidas fueron hechas por uno de los autores.

Los pacientes fueron dados de alta de acuerdo a los criterios clínicos habitualmente aceptados: ausencia de disnea y tiraje así como broncoespasmo mínimo o completamente resuelto.

Fueron ingresados aquellos en los que persistió el broncoespasmo, la disnea y el tiraje, luego de 6 horas de tratamiento en el área de emergencia. La decisión de alta o ingreso fue tomada por un médico de guardia que desconocía el grupo terapéutico al cual correspondía el paciente. A los que se les dio el alta, se les prescribió un tratamiento domiciliario de cinco días con corticoides vía oral (comenzando con 40 mg de prednisona). Al finalizar la terapia, se interrogó al paciente sobre la presencia o ausencia de 5 síntomas: náuseas, palpitaciones, temblores, ansiedad y cefaleas.

### Análisis estadístico

Se utilizaron los siguientes tests: Mann-Whitney, chi-cuadrado con corrección de Yates así como el test de Student para comparar grupos no apareados.

Los cambios en el PEF, CVF y VEF<sub>1</sub> fueron evaluados utilizando un análisis de la varianza de una vía (ANOVA), junto con el test de Newman-Keul para comparaciones múltiples. Todos los datos fueron expresados en valores medios ± 1 desviación estándar (1DS). Un valor de p menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

### Resultados

Como puede observarse en el cuadro 1, los dos grupos tratados fueron comparables con respecto a su edad, sexo, peso, altura, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial PEF, CVF, VEF<sub>1</sub>, teofilinemia, índice de los síntomas subjetivos, uso de corticoides durante los últimos 7 días y duración del ataque.

**Cuadro 1**  
Características de los pacientes al ingreso

	Grupo nebulizado (n = 48)		Grupo IDM-Inhal (n = 49)		Valor p
Edad (años)	31,9	(12,0)	32,4	(12,1)	0,86
Hombres (%)	46,5		48,6		0,56
Peso (kg)	65,6	(14,0)	55,3	(10,2)	0,89
Altura (m)	1,6	(0,13)	1,6	(0,18)	0,41
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	105,0	(17,1)	102,7	(16,3)	0,65
Presión arterial (mm Hg)					
Sistólica	125,5	(17,6)	126,4	(16,5)	0,60
Diastólica	77,1	(15,6)	79,3	(16,2)	0,58
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	20,7	(5,61)	21,6	(5,08)	0,22
PEF normal (L/min)	532,7	(70,4)	538,7	(69,7)	0,64
PEF (promedio % normal)	31,7	(11,6)	32,2	(9,59)	0,97
PEF (L/min)	166,5	(60,5)	172,9	(51,0)	0,71
CVF normal (L)	3,9	(0,86)	4,1	(0,83)	0,23
CVF (promedio % normal)	48,0	(16,1)	47,5	(13,7)	0,85
CVF (L)	1,8	(0,62)	1,9	(0,58)	0,70
VEF <sub>1</sub> normal (L)	3,3	(0,86)	3,4	(0,75)	0,34
VEF <sub>1</sub> (promedio % normal)	30,0	(10,6)	28,6	(10,0)	0,69
VEF <sub>1</sub> (L)	0,9	(0,38)	0,9	(0,33)	0,70
Teofilinemia (mg/L)	3,0	(4,30)	2,6	(3,22)	0,83
Índice de síntomas	1,9	(0,32)	2,1	(0,47)	0,22
Duración de la crisis (h)	30,2	(21,2)	27,9	(24,2)	0,42
Uso de los corticoides en los últimos 7 días (% , n)	37,5	(18,0)	32,6	(16,0)	0,44

\* Se muestran valores promediales. Valores entre paréntesis son desviaciones estándares

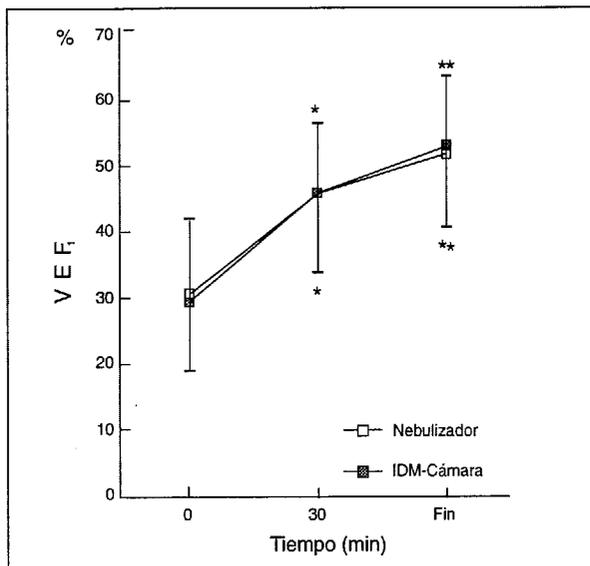
El número de pacientes que recibía metilxantinas en las 24 horas previas a consultarnos fue 24 (50%) en el grupo nebulizado y 24 (48.9%) en el que utilizó IDM-inhalocámara ( $p = 0.93$ ). Finalmente, 30 pacientes (62.5%) del grupo nebulizado también recibían beta-agonistas pretratamiento, mientras que en el grupo IDM-inhalocámara ascendían a 26 (53%) ( $p = 0.68$ ). Las figuras 1, 2 y 3 muestran los efectos de ambos tratamientos utilizando las variables PEF, CVF y VEF<sub>1</sub>.

El aumento promedio del PEF sobre su valor basal en ambos grupos, resultó estadísticamente significativo ( $p < 0.001$  por ANOVA). La magnitud del incremento del PEF en ambos grupos resultó significativa a los 30 minutos de tratamiento ( $76.8 \pm 46.0$  L/min en el grupo nebulizado y  $83.0 \pm 61.3$  L/min en el IDM,  $p < 0.01$ ), mientras que al final del tratamiento tuvimos ( $112.3 \pm 52.4$  L/min y  $118.7$  L/min,  $p < 0.001$  respectivamente).

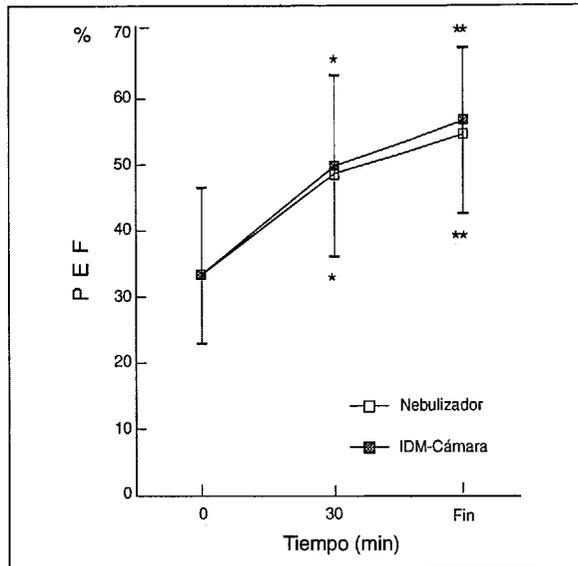
El aumento promedio del CVF sobre los valores pretratamiento para los dos grupos, resultó significativo ( $p < 0.001$ ). Tanto en el grupo nebulizado como en el que recibió IDM-inhalocámara, la mejoría fue significativa a los 30 minutos ( $0.68 \pm 0.44$  L y  $0.74 \pm 0.58$  L respectivamente,  $p < 0.01$ ), así como al final del tratamiento ( $0.96 \pm 0.58$  L y  $1.02 \pm 0.65$  L,  $p < 0.001$ ).

Por último, el mismo patrón fue visto para los cambios del VEF<sub>1</sub>: a los 30 minutos incrementó a  $0.51 \pm 0.30$  L en los nebulizados y a  $0.58 \pm 0.46$  L en el grupo IDM-inhalocámara ( $p < 0.01$ ), llegando al final del tratamiento a  $0.76 \pm 0.42$  L y a  $0.85 \pm 0.53$  L respectivamente ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas para ninguna de las variables y puntos estudiados entre ambos grupos.

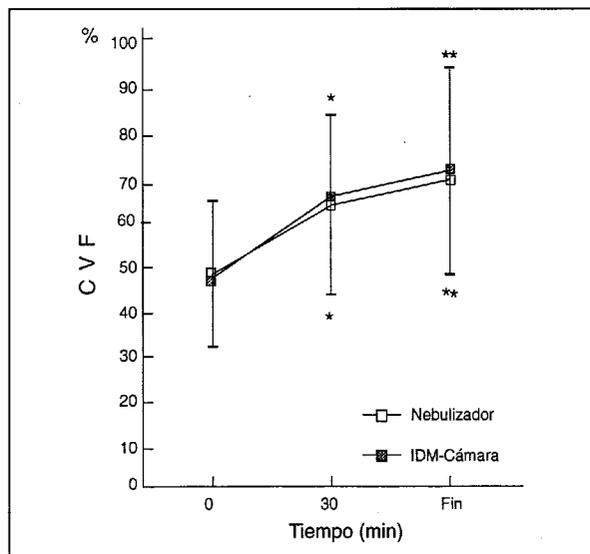
Al alta, tanto el grupo nebulizado como el de IDM-



**Figura 1.** Las respuestas del VEF<sub>1</sub> expresadas como porcentajes promediales de los valores normales, fueron significativamente mejores en ambos grupos, a los treinta minutos (\* = p < 0.01), y al final del tratamiento (\*\* = p < 0.001) con relación a los valores basales de inicio. No hubo diferencias entre los dos grupos terapéuticos en ningún punto.



**Figura 2.** Las respuestas del PEF expresadas en porcentaje promedial de los valores normales, fueron significativamente mejores en ambos grupos a los 30 minutos (\*\* = p < 0.001) y al final (\*\* = p < 0.001), en relación a los valores basales de inicio. No hubo diferencias en ningún punto entre los dos grupos terapéuticos.



**Figura 3.** Las respuestas del CVF expresadas como porcentajes promediales de los valores normales, fueron significativamente mejores en ambos grupos a los 30 minutos (\* = p < 0.01) y al final del tratamiento (\*\* = p < 0.001) con relación a los valores basales de inicio. No hubo diferencias en ningún punto entre los dos grupos terapéuticos.

inhalocámara no presentaron diferencias significativas (cuadro 2).

La duración media del tratamiento en el servicio de emergencia fue  $1.94 \pm 1.49$  horas en el grupo nebulizado

y  $2.19 \pm 1.67$  en el IDM-inhalocámara (p = 0.68). La frecuencia de ingresos hospitalarios no difirió estadísticamente entre ambos grupos. De los nueve pacientes hospitalizados, 4 (8.33%) perteneció al grupo nebulizado y 5 (10.2%) al IDM-inhalocámara (p = 0.95 por test chi-cuadrado).

No hubo diferencias entre todas las variables medidas en los dos grupos.

Al analizarse separadamente los pacientes ingresados y los datos de alta, se obtuvieron resultados similares (cuadros 3 y 4). La duración del tratamiento y la mejoría en PEF, CFV, VEF<sub>1</sub> y respuesta subjetiva al final del procedimiento, fueron similares para los dos grupos.

Aquellos pacientes con la obstrucción de vía aérea más severa (VEF<sub>1</sub> < 0.9 L al ingreso), presentaron valores espirométricos con el mismo patrón que los anteriores y no evidenciaron diferencias significativas entre los dos grupos (cuadro 5).

Las dosis promedio finales de salbutamol para ambos grupos fueron  $11.8 \pm 9.11$  mg para el nebulizado y  $5.61 \pm 4.08$  para el de IDM-inhalocámara (relación 2:1). Teniendo en cuenta que el nebulizador de jet deposita a nivel pulmonar 10% de la dosis total, calculamos que el salbutamol depositado en la vía aérea debería ser  $1.18 \pm 0.91$  mg. Por otro lado, sabiendo que el IDM con inhalocámara logra depositar 20% de la dosis total, asumimos que el salbutamol que llegará a la vía aérea inferior será  $1.12 \pm 0.81$  mg (p = 0.98).

**Cuadro 2**  
Características de todos los pacientes al final del tratamiento\*

	Grupo nebulizado (n = 48)		Grupo IDM-Inhal (n = 49)		valor p
PEF (promedio % normal)	53,4	(14,7)	55,1	(16,1)	0,44
PEF (L/min)	278,6	(81,1)	296,7	(92,8)	0,30
CVF (promedio % normal)	70,4	(19,6)	71,8	(16,9)	0,84
CVF (L)	2,7	(0,91)	2,9	(0,88)	0,28
VEF <sub>1</sub> (promedio % normal)	51,3	(18,6)	51,6	(17,4)	0,69
VEF <sub>1</sub> (L)	1,7	(0,64)	1,8	(0,66)	0,43
Duración del tratamiento en servicio de emergencia (h)	1,9	(1,49)	2,1	(1,69)	0,68
	(IC, 1,55 a 2,33)		(IC, 1,72 a 2,66)		
Número de ingresos hospitalarios (n, %)	4,0	(8,33)	5,0	(10,2)	0,95

\* Se muestran valores promediales. Los valores entre paréntesis son desviaciones estándar (DS). IC = intervalo de confianza.

**Cuadro 3**  
Características de los pacientes al alta

	Grupo nebulizado (n = 44)		Grupo IDM-Inhal (n = 44)		valor p
PEF (promedio % normal)	55,2	(13,7)	57,6	(14,0)	0,40
PEF (L/min)	287,8	(78,8)	311,1	(84,2)	0,21
CVF (promedio % normal)	72,4	(19,4)	74,2	(14,9)	0,87
CVF (L)	2,9	(0,91)	3,1	(0,80)	0,52
VEF <sub>1</sub> (promedio % normal)	53,0	(18,1)	54,5	(15,3)	0,53
VEF <sub>1</sub> (L)	1,7	(0,58)	1,9	(0,61)	0,94
Duración del tratamiento en servicio de emergencia (h)	1,7	(1,02)	1,8	(1,30)	0,94
	(IC, 1,41 a 1,99)		(IC 1,43 a 2,17)		

\* Los valores mostrados son promedios. Los valores entre paréntesis son desviaciones estándares (DS). IC = intervalo de confianza.

El síntoma más frecuentemente observado fue el temblor (28% para los nebulizados y 36% para IDM-inhalocámara).

El grupo nebulizado presentó cefaleas (16%), palpitaciones (9%), ansiedad (9%) y náuseas (6%). Para el grupo IDM-inhalocámara los niveles fueron 10%, 9%, 9% y 4% respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los grupos. Por último, ambos grupos provocaron una disminución no significativa de la frecuencia cardíaca. Al finalizar, el grupo nebulizado determinó un decrecimiento de  $-0.44 \pm 14.2\%$  y el de IDM-inhalocámara  $-1.32 \pm 13.8\%$  en relación a los valores basales ( $p = 0.99$ ).

### Discusión

En este estudio se demuestra que, en la crisis asmática la terapia broncodilatadora con un nebulizador de jet y con un IDM-inhalocámara son equivalentes, produciendo la

misma broncodilatación en tiempos similares y con iguales mejorías clínicas. Ambos tuvieron un número de ingresos hospitalarios muy parecidos y fueron igualmente bien tolerados por los pacientes. Los sujetos con severa obstrucción de la vía aérea ( $VEF_1 < 0.9$  L al ingreso), un grupo habitualmente tratado con nebulizadores, respondió similarmente bien a los dos métodos de aerosolterapia. Sin embargo, hay varias e importantes diferencias entre nuestra investigación y otros estudios.

Primero, muchas investigaciones excluyeron a pacientes con obstrucción severa; por ejemplo Maguire y col<sup>(12)</sup> concluyeron que el metaproterenol administrado por un nebulizador provoca en pacientes con obstrucción respiratoria aguda, una mejoría espirométrica mayor que la dosis convencional de este fármaco administrada por un IDM-inhalocámara. Al ingreso, la media porcentual del  $VEF_1$  normal, estuvo entre 42.8% y 45.6% respectiva-

**Cuadro 4**  
Características de los pacientes que ingresaron al hospital

	Grupo Nebulizado (n = 4)		Grupo IDM-Inhal (n = 5)		valor p
PEF (promedio % normal)	32,5	(8,18)	30,2	(12,7)	0,56
PEF (L/min)	166,2	(42,6)	165,0	(68,2)	0,98
CVF (promedio % normal)	47,3	(6,86)	43,7	(10,3)	0,99
CVF (L)	2,0	(0,25)	2,1	(0,65)	0,99
VEF <sub>1</sub> (promedio % normal)	28,0	(3,78)	24,1	(6,18)	0,49
VEF <sub>1</sub> (L)	1,2	(0,45)	0,9	(0,43)	0,52
Indice de síntomas	1,2	(0,31)	1,3	(0,46)	0,71

\* Los valores mostrados son promedios. Los valores entre paréntesis son desviaciones estándares (DS).

**Cuadro 5**  
Características de los pacientes con obstrucción severa de la vía aérea (VEF<sub>1</sub> <0.9 L)  
(Los valores se expresan como medias ± DE)

VEF <sub>1</sub>	Grupo nebulizado (n=20)	Grupo IDM (n=19)	p
Pretratamiento (L)	0.6±0.14	0.6±0.17	0.82
% del predicho	19.0±6.61	20.5±7.24	0.64
A los 30 minutos (L)	1.0±0.27	1.1±0.43	0.44
% del predicho	32.4±10.2	37.7±14.8	0.36
Fin del tratamiento (L)	1.2±0.4	1.3±0.55	0.63
% del predicho	38.7±14.5	43.1±17.5	0.32
Duración del tratamiento en la emergencia	2.4±0.04	2.3±0.03	0.30
Intervalo de confianza (95%)	1.87-2.93	1.77-2.83	

VEF<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo

mente, en contraste con las nuestras que eran 28.6% y 30.0%, sugiriendo que los pacientes de ese estudio estaban menos graves que los tratados por nosotros. De la misma manera, Morley y col<sup>(10)</sup> presentaron pacientes con porcentajes medios del VEF<sub>1</sub> normal al ingreso de 39.1% y 51.9%.

Segundo, las dosis de beta-agonistas varían ampliamente y hay controversia entre la equivalencia entre las dosis de fármaco liberadas por ambos sistemas. Estudios previos que han comparado estas dos técnicas de inhaloterapia han utilizado dosis muy diferentes: 200 o 400 µg de salbutamol por IDM contra 5 a 10 mg por nebulizador<sup>(23,24)</sup>.

La broncodilatación lograda fue generalmente mayor con el salbutamol nebulizado, aunque esto fue debido a la gran disparidad en las dosis. La dosis de beta-agonis-

tas que llega a la vía aérea inferior es sustancialmente menor cuando una dosis convencional de salbutamol es administrada por IDM que con un nebulizador de jet.

La cantidad de droga que le llega al pulmón desde un nebulizador depende del tipo de nebulizador (del nivel de producción del aerosol así como de la naturaleza de sus partículas, especialmente el diámetro de la masa media aerodinámica DMMA), así como la manera por la cual es aplicado. Con el nebulizador de jet Ava-Neb usado en este estudio, aproximadamente 10% de la dosis llega a los pulmones<sup>(19)</sup>, mientras que con el IDM y la inhalocámara Volumatic esta aumenta 20%<sup>(17,18)</sup>. No es inesperado entonces que Morley y col<sup>(10)</sup> encontraran que la terapia con nebulizador provoque mayores mejorías en la fase inicial de la crisis asmática, comparando 270 µg de salbutamol producido por un IDM-inhalocámara (20% = 54 µg) con-

tra 2.5 mg nebulizado (10% = 250 µg), dosificaciones enormemente dispares y no comparables.

Por el contrario, en nuestro estudio, las dosis finales de salbutamol liberadas por ambos métodos resultaron equivalentes, al ser calculadas sobre la base del porcentaje de dosis total que cada procedimiento hace llegar a la vía aérea inferior.

Finalmente, nuestros datos concuerdan con los de Blake y col<sup>(13)</sup> que utilizando un método de bioensayo y una técnica de administración, estimaron que 10 disparos desde un IDM (0.9 mg) deberían hacer llegar la misma cantidad de salbutamol a los receptores pulmonares que 2.5 mg de una solución nebulizada (relación dosis 2.7). Esta sería similar a la encontrada por nosotros (relación dosis 2.1).

En resumen, nuestros resultados indican que no hay ventajas demostrables al utilizar en el tratamiento del asma agudo, salbutamol en aerosol mediante un nebulizador de jet sobre su administración con un IDM-inhalocámara, cuando las dosis utilizadas por ambos métodos son calculadas sobre la base del porcentaje de la dosis total que llega a la vía aérea periférica. Además, nuestro estudio presenta evidencias que la administración frecuente de beta-agonistas por ambos métodos se asocia con síntomas y signos mínimos de toxicidad por el fármaco.

Los estudios comparando la eficacia de un IDM o de un nebulizador en el tratamiento del asma agudo, sólo serán válidos si utilizan dosis equivalentes de salbutamol con cada método.

## Résumé

Au cours de la crise asthmatique sévère, le traitement primordial est basé sur l'emploi de bronchodilatateurs tels les bêta-agonistes en aérosol. Cependant, c'est dans le choix du moyen d'administration et des doses où on trouve le plus de controverse. De nombreuses études ont comparé l'efficacité bronchodilatatrice des aérosols bêta-agonistes inhalés d'un IDM à inhalochambre ou d'un nébuliseur à jet. Plusieurs problèmes surviennent de ces études: d'abord, on exclut les patients à obstruction sévère; par ailleurs, la dose varie sensiblement (de 1:1 à 10:1).

La finalité de ce travail fut de comparer l'efficacité du nébuliseur à jet et d'un IDM à inhalochambre (Volumatic), le salbutamol étant libéré sur la base du pourcentage de la dose totale qui atteint la voie aérienne inférieure à travers les deux moyens. Pour ce faire, nous avons étudié 97 patients entre 18 et 50 ans, souffrant d'une crise asthmatique aiguë, tout en les comparant à une population contrôlée traitée à placebo. Le groupe IDM-inhalochambre recut le salbutamol à 4 coups successifs (100 µg chaque) depuis un IDM à l'intérieur de la cham-

bre et inhalés postérieurement dans leur totalité, tout en répétant cela toutes les 10 minutes. Le groupe nébulisé recut une nébulisation de salbutamol (1,5 mg) avec un nébuliseur Ava-Neb, toutes les 15 minutes. La dose moyenne finale fut de 5.61 mg pour le premier groupe et de 11.8 mg pour le deuxième (relation de dose 2:1). Lorsque le traitement dépassait les 6 heures, on faisait hospitaliser le patient. Les deux groupes eurent les mêmes variables et la même amélioration des valeurs spirométriques. La durée du traitement au service d'urgence fut de  $2.19 \pm 1.69$  heures pour le groupe IDM-inhalochambre et de  $1.94 \pm 1.49$  heures pour le groupe nébulisé ( $p=0.68$ ). Le pourcentage d'hospitalisés fut similaire pour les deux (10.2% et 8.33%,  $p=0.95$ ). La même conclusion fut tirée de l'étude réalisée à des patients à obstruction sévère de la voie aérienne ( $FEV_1 < 0.9$  L). La dose moyenne finale de salbutamol libérée pour les deux groupes fut équivalente. Les deux moyens d'administration aboutirent à des améliorations cliniques et spirométriques similaires.

La conclusion est qu'il n'y a pas d'avantages évidents du nébuliseur à jet par rapport au IDM à inhalochambre Volumatic, au traitement de la crise asthmatique aiguë aux services d'urgence.

## Summary

In severe acute asthma, beta-agonists bronchodilators aerosols are the standard first line of treatment. More controversial is the choice of method of delivery and dose. Numerous studies have compared bronchodilator efficacy of beta-agonists aerosols inhaled from MDI with spacer or from jet-nebulizer. However, there are a number of problems in correctly interpreting these data. Firstly, most studies left out patients with severe obstruction, and secondly, the dose varied widely (dose ratios of beta-agonists delivered by MDI and nebulized ranged from 1:1 to 10:1). The purpose of this study was to compare the efficacy of salbutamol delivered by jet nebulizer with that delivered by MDI attached to a pear shaped spacer (Volumatic) with doses calculated on the basis of the percentage of total dose that reaches the lower airway with each method. In order to investigate the efficacy of both treatment methods, we studied ninety-seven patients from 18 to 50 years of age with acute bronchial asthma in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The MDI-spacer group was given salbutamol delivered with MDI into a spacer device (Volumatic), in 4 puffs actuated in rapid succession (100 µg per actuation), at 10-minute intervals. The nebulized group was treated with nebulized salbutamol 1.5 mg via Ava-Neb nebulizer at 15-minute intervals. The final mean dose was 5.61 mg for the MDI-spacer group, and 11.8 mg for

the nebulized group (2.1 dose ratio). Hospitalization was mandatory if total treatment time was greater than 6 hours. Both groups improved spirometric values in a similar manner. There were no differences between the two groups for any variable at any point studied. Duration of emergency room treatment was  $2.19 \pm 1.69$  hours in the MDI-spacer group, and  $1.94 \pm 1.49$  hours in the nebulized group ( $p = 0.68$ ). Hospital admission rate was similar in both groups (10.2% and 8.33%,  $p = 0.95$ ). There were no differences between the groups when patients admitted or discharged were examined separately. A similar pattern was exhibited by the patients with severe airway obstruction ( $FEV_1 < 0.9$  L). The final mean doses of salbutamol delivered by both the nebulized and the MDI-spacer groups were equivalent when they were calculated on the basis of the percentage of total dose that reaches the lower airway with each method. Both MDI-spacer and nebulized regimens provided similar rates of spirometrics and clinical improvements. We conclude that there is no demonstrable advantage of a jet nebulizer over an MDI with Volumatic for the treatment of acute asthma in the emergency room.

#### Bibliografía

1. **Newhouse MJ, Dolovich MB.** Current concepts. Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 1986; 315: 870-3.
2. **Konig P.** Spacer devices used with metered-dose inhalers: breakthrough or gimmick. *Chest* 1985; 88: 276-84.
3. **Browton LB.** Metered-dose inhalers versus hand-held nebulizers. Some answers and new questions (Editorial). *Chest* 1992; 101: 298-9.
4. **Cushley MJ, Lewis RA, Tattersfield AE.** Comparison of three techniques of inhalation on the airway response to terbutaline. *Thorax* 1983; 38: 908-13.
5. **Madsen EB, Bundgaard A, Hidingen KG.** Cumulative dose-response study comparing terbutaline pressurized aerosol administered via a pear shaped spacer and terbutaline in a nebulized solution. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 27-30.
6. **Laursen LC, Munch EP, Weeke E, Hidingen KG.** Comparison of a 750 ml spacer and nebulizer in domiciliary treatment of severe chronic asthma with terbutaline. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 498-503.
7. **Shim CS, Williams MH Jr.** Effect of bronchodilator administered by canister versus jet nebulizer. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 387-90.
8. **Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J.** Comparison in domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; 91: 804-7.
9. **Turner JR, Corkery KJ, Eckman D, Gelb AM, Lipavsky A, Sheppard D.** Equivalence of continuous flow nebulizer and metered dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. *Chest* 1988; 93: 476-81.
10. **Morley TF, Marozsan E, Zappasodi SJ, Gordon R, Griesback R, Giudice C.** Comparison of beta-adrenergic agents delivered by nebulizer vs metered dose inhaler with inspirease in hospitalized asthmatic patients. *Chest* 1988; 94: 1205-10.
11. **Mestitz H, Copland JM, McDonald CF.** Comparison of outpatient nebulized vs metered dose inhaler terbutaline in chronic airflow obstruction. *Chest* 1989; 96: 1237-40.
12. **Maguire GP, Newman T, De Lorenzo LJ, Brown RB, Stone D.** Comparison of a hand-held nebulizer with a metered dose inhaler spacer combination in acute obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 1300-5.
13. **Blake KV, Hoppe D, Harman E, Hendeles L.** Relative amount of albuterol delivered to lung receptors from a metered-dose inhaler and nebulizer solution. Bioassay by histamine bronchoprovocation. *Chest* 1992; 101: 309-15.
14. **American Thoracic Society.** Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-44.
15. **Kim CS, Trujillo D, Sackner MA.** Size aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 137-42.
16. **Rodrigo G, Rodrigo C.** Tratamiento de la crisis asmática: Comparación entre fenoterol y salbutamol en altas dosis administrados mediante inhalador de dosis medida con inhalocámara (Volumatic) y aminofilina intravenosa. Estudio preliminar. *Paciente Crítico* 1991; 4(3): 194-209.
17. **Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR, Morén F, Clarke SW.** Improvement of pressurised aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984; 39: 935-41.
18. **Matthys H, Eltschka R, App EM.** Deposition pattern of a radioactively labelled beta<sub>2</sub>-sympathomimetic aerosol. *Atemw Lungenkrkh* 1988; 14: S 485-8.
19. **Newman SP.** Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985; 88(2): 152 S-60 S.
20. **Shapiro SM, Hendler JM, Ogirala RG, Aldrich TK, Shapiro MB.** An evaluation of the accuracy assess and mini Wright peak flowmeters. *Chest* 1991; 99: 358-62.
21. **American Thoracic Society.** Standardization of spirometry-1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285-307.
22. **Rubinfeld AR, Pain MCF.** Perception of asthma. *Lancet* 1976; 1: 882-4.
23. **Choo-Kang YFJ, Grant IWB.** Comparison of two methods of administering bronchodilator aerosol to asthmatic patients. *Br Med J* 1975; 2: 119-20.
24. **Christensson P, Arborelius M, Lilja B.** Salbutamol inhalation in chronic asthma bronchiale: dose aerosol vs jet nebulizer. *Chest* 1981; 79: 416-9.