

Comparación entre la respuesta broncodilatadora al inhalador de salbutamol, administrado con espaciadores con válvulas y con espaciadores sin válvulas, en pacientes pediátricos asmáticos

Comparison between the bronchodilator response to albuterol administered with valved and non-valved spacers in pediatric asthmatic patients

Primer Puesto octava edición Premio Internacional en Ciencias de la Salud «Juan Jacobo Muñoz Delgado», año 2007

Carlos E. Rodríguez Martínez, MD., MSc.⁽¹⁾; Mónica P. Sossa Briceño, MD., MSc.⁽²⁾

RESUMEN

Introducción: la terapia inhalada mediante el uso de inhaladores de dosis medida (IDM) acoplados a una cámara espaciadora, se considera en la actualidad como el método óptimo para la administración de broncodilatadores para el tratamiento del asma. Debido al alto costo y a la falta de disponibilidad de las cámaras espaciadoras con válvulas, que usualmente se utilizan en países de altos ingresos, en los últimos años en Colombia y otros países de bajos y medianos ingresos (PBMI) se han utilizado espaciadores comerciales sin válvulas para la administración de broncodilatadores y otros medicamentos inhalados en pacientes asmáticos, a pesar de la escasa evidencia que soporta la efectividad de este tipo de espaciadores.

Objetivo: comparar la respuesta broncodilatadora del salbutamol en IDM, administrado con un espaciador con válvulas, contra la respuesta obtenida al utilizarlo con un espaciador comercial, sin válvulas, que se utiliza en la actualidad en Colombia.

Diseño: experimento clínico aleatorizado, cruzado, de dos tratamientos, dos períodos y dos secuencias.

Materiales y métodos: se incluyeron 31 niños y adolescentes asmáticos sin exacerbaciones recientes, que tuvieran una espirometría reversible al menos 3 meses antes del estudio, los cuales se analizaron en dos períodos, en dos días consecutivos. El primer día se les administró a los pacientes 1 puff (100 mcg) de salbutamol (Ventilan®, IDM) con un espaciador sin válvulas, o con un espaciador con válvulas, tras lo cual, y tras un período de lavado de 24 horas, se realizó el cruce de ambos grupos, recibiendo los pacientes en el segundo día del estudio la misma dosis de salbutamol con la otra cámara espaciadora. Se realizaron mediciones de los principales índices espirométricos antes y después de la aplicación de salbutamol para cada grupo. Se evaluaron los efectos de período, arrastre y de tratamiento mediante la prueba t de student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney, según fuera apropiado.

(1) Neumólogo Pediatra. Magister en Epidemiología Clínica. Magister en Economía de la Salud y del Medicamento (candidato). Clínica Infantil Colsubsidio. Universidad del Rosario. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

(2) Médico Internista Epidemiólogo. Magister en Bioestadística. Clínica Colsánitas. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Carlos E. Rodríguez Martínez, Clínica Infantil Colsubsidio, Calle 67 No. 10-67; Fax: (57-1) 2544200. Bogotá, Colombia. E-mail: carlos_rodriguez2671@yahoo.com

Recibido: Mayo 27 de 2009. Aceptado: Junio 2 de 2009.

Resultados: debido a que no se encontró evidencia de diferencia en los dos períodos para el VEF_1 ($t=0,31$, $df=29$, $p=0,76$), para la CVF ($t=0,19$, $df=29$, $p=0,85$), ni para el MMEF ($t=0,54$, $df=29$, $p=0,59$), ni hubo evidencia que se hubiera presentado efecto de arrastre para el VEF_1 ($t=0,53$, $df=29$, $p=0,6$), para la CVF ($t=0,64$, $df=29$, $p=0,52$), ni para el MMEF ($t=-0,39$, $df=29$, $p=0,7$), se analizó el efecto de tratamiento en los dos períodos. No se evidenciaron diferencias entre los tratamientos para el VEF_1 ($t=0,30$, $df=29$, $p=0,76$), para la CVF ($t=0,19$, $df=29$, $p=0,85$), ni para el MMEF ($t=0,54$, $df=29$, $p=0,59$).

Conclusiones: el uso de una cámara espaciadora con una válvula que demostró tener una presión de apertura que fácilmente puede ser generada por niños pequeños, no mostró tener ventajas sobre una cámara espaciadora sin válvulas, en la respuesta a dosis bajas de salbutamol en pacientes pediátricos asmáticos, sin exacerbaciones recientes de la enfermedad. Deben realizarse estudios adicionales con pacientes menores de 5 años, con diferentes dosis de broncodilatadores, utilizando diferentes espaciadores comerciales con válvulas, y deberían ser diseñados para demostrar equivalencia entre los dos tipos de espaciadores.

Palabras claves: cámaras espaciadoras, administración, inhalación, asma.

ABSTRACT

Introduction: Inhaled therapy using a metered-dose inhaler (MDI) with attached valved holding chamber has been increasingly recognized as the optimal method for delivering bronchodilators for asthma treatment. However, mainly due to the high cost of these valved holding chambers, in Colombia the use of spacers without valves is frequent, despite the scarce evidence that supports its effectiveness.

Objective: The aim of this study was to compare the bronchodilator response to albuterol administered by MDI with a valved holding chamber versus a commercially produced non-valved spacer.

Design: A randomized, two-period, two-sequence crossover trial

Patients and methods: 31 patients were studied on two separate test days, and were randomly assigned to receive 100 and 400 mcg of salbutamol MDI either through a valved holding chamber or a non-valved spacer. Thereupon, crossover treatment was employed by the use of the alternative spacer in the same way. Spirometry was recorded before and after salbutamol administration. We evaluated sequence and period effects before testing for any treatment effect, using Student's t test for independent samples, or the Mann-Whitney U test, as appropriate.

Results: Since we identified no notable sequence or period effects, we tested for treatment effects in both periods. When patients received 100mcg of salbutamol, we found no statistically significant treatment differences in VEF_1 ($t=-0.42$, $p=0.68$), CVF ($t=-1.30$, $p=0.24$) or MMEF ($t=1.47$, $p=0.18$). Likewise, when patients received 400mcg of salbutamol, we found no statistically significant treatment differences in VEF_1 ($t=-0.06$, $p=0.95$), CVF ($t=-1.28$, $p=0.24$) or MMEF ($t=1.16$, $p=0.28$).

Conclusions: The use of a valved spacer showed no advantage over the use of a non-valved spacer with respect to the bronchodilator response at different dosages of albuterol in stable asthmatic pediatric patients.

Key words: Asthma, Pediatrics, Therapeutics, Inhalation spacers.

INTRODUCCIÓN

La terapia inhalada mediante el uso de inhaladores de dosis medida (IDM) acoplados a una cámara espaciadora, se considera en la actualidad como el método óptimo para la administración de broncodilatadores para el tratamiento del asma (1). Una gran variedad de espaciadores con válvulas producidas comercialmente se encuentra disponible en el mercado, diferenciándose estas por la forma, tamaño y material del cual están elaboradas (2). Sin embargo, el alto costo y la falta de disponibilidad de estos espaciadores han limitado su uso masivo en los países de bajos y medianos ingresos (PBMI) (2). Como alternativas para reducir costos, se han utilizado IDM acoplados a espaciadores caseros (3-5), y más recientemente, a espaciadores plásticos sin válvulas, producidos comercialmente, los cuales son bastante más económicos que las inhalocámaras con válvulas tradicionales.

Desde 1989 en Chile, y posteriormente en varios países de América Latina, siguiendo los lineamientos de la OPS/OMS, se han implementado programas de salud que tienen como principal objetivo disminuir la mortalidad infantil por infecciones respiratorias agudas (IRA) (6). Teniendo en cuenta la experiencia exitosa del programa IRA, adelantado en la ciudad de Santiago de Chile, la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá implementó a partir de agosto de 2004 el programa de las salas ERA (enfermedades respiratorias agudas) en las 20 localidades declaradas en emergencia por las autoridades distritales (7). Como parte de este programa, se entrega de manera gratuita a los padres de pacientes pediátricos, que presentan enfermedad respiratoria con componente de obstrucción bronquial, un espaciador comercial plástico sin válvulas, con salida tipo máscara facial, con un volumen de 500 ml (Inhalocámara para niños RSB^{MR}, Raúl Sendoya Baena & CIA. Ltda.).

Los espaciadores con válvulas tienen varias ventajas teóricas respecto a los espaciadores sin válvulas: mejoran la coordinación con el flujo inspiratorio, reducen el tamaño de las partículas del aerosol, evitan fugas de aerosol fuera del espaciador, evitan el ingreso de humedad al espaciador, evitan la dilución del aerosol dentro del espaciador, y eliminan el efecto del Freón frío (8,9). Además, en los espaciadores sin válvulas, el aire exhalado por el paciente puede entrar al espaciador si una espiración (en lugar de una inspiración) ocurre inmediatamente posterior a la descarga del IDM. Sin embargo, también se han descrito ventajas de los espaciadores sin válvulas, respecto a las inhalocámaras con válvulas tales como que los primeros pueden aumentar el depósito pulmonar del aerosol, especialmente en pacientes en los que el esfuerzo inspiratorio puede

vencer con dificultad la resistencia de las válvulas, como los niños menores y los pacientes con obstrucción de las vías aéreas, y, además, que pueden minimizar la cantidad de espacio muerto del espaciador (2). A pesar del reciente amplio uso de los espaciadores sin válvulas por parte de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, no se han establecido de manera conclusiva las implicaciones clínicas de las ventajas y desventajas teóricas de la ausencia de válvulas en estos espaciadores. Una revisión sistemática, con metaanálisis reciente, que comparó la efectividad de las inhalocámaras producidas comercialmente (con válvulas), con la de los espaciadores caseros (sin válvulas) para la administración de broncodilatadores a pacientes pediátricos, no encontró diferencias significativas entre los dos tipos de espaciadores (10). Sin embargo, Kofman C y cols (11), en un pequeño experimento clínico aleatorizado de diseño paralelo, administraron menores dosis de broncodilatadores que las utilizadas en los estudios incluidos en el metaanálisis a pacientes pediátricos asmáticos, y encontraron que el salbutamol administrado mediante IDM junto con inhalocámaras valvuladas produjo un mayor grado de broncodilatación que cuando se administró con espaciadores plásticos sin válvulas, producidos comercialmente.

El objetivo del presente estudio fue comparar la respuesta broncodilatadora del salbutamol en IDM, administrado con un espaciador con válvulas, contra la respuesta obtenida al utilizarlo con un espaciador comercial sin válvulas, que se utiliza, en la actualidad, en Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un experimento clínico aleatorizado, cruzado, de dos tratamientos, dos periodos y dos secuencias (diseño AB/BA) (Figura 1), simple-ciego, en la Clínica Infantil Colsubsidio, centro hospitalario de tercer nivel, con afiliación universitaria, en la ciudad de Bogotá, Colombia. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia de los pacientes que asistieron a consulta externa de Neumología Pediátrica entre noviembre de 2006 y abril de 2007. Los criterios de inclusión fueron: historia de asma bronquial, edad mayor de 5 años, y una curva flujo-volumen pre y post-broncodilatador realizada máximo 3 meses antes, que mostrara un incremento > 12% en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) posterior a la administración de 200-400 mcg de salbutamol. Los pacientes que no realizaran maniobras espirométricas técnicamente aceptables, o con crisis asmáticas en las 4 semanas previas, fueron excluidos del estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Clínica Infantil Colsubsidio. Los padres o

tutores de los pacientes participantes firmaron el consentimiento informado del estudio.

El estudio fue realizado en dos períodos, en dos días consecutivos. El primer día se les administró a los pacientes 1 puff (100 mcg) de salbutamol (Ventilan®, IDM) con un espaciador sin válvulas, o con un espaciador con válvulas, tras lo cual, y luego un período de lavado de 24 horas, se realizó el cruce de ambos grupos, recibiendo los pacientes en el segundo día del estudio la misma dosis de salbutamol con la otra cámara espaciadora. Los grupos y períodos de tratamiento fueron asignados en forma aleatoria, mediante el uso de una tabla de número aleatorios. El espaciador sin válvulas que se utilizó en el estudio es producido comercialmente, de material plástico no transparente, con salida tipo máscara facial, con un volumen de 500 ml (Inhalocámara para niños RSB^{MR}, Raúl Sendoya Baena & CIA. Ltda.) (Figura 2). El espaciador con válvulas es producido comercialmente, de material plástico transparente, con salida tipo máscara facial, con un volumen de 500 ml, con una válvula inspiratoria unidireccional que tiene aberturas en forma de cruz que se abren durante la inspiración del paciente (Inhalocámara, Chalver Laboratorios) (Figura 3). Dado que el espaciador con válvulas utilizado en el estudio no es uno de los espaciadores comerciales utilizados tradicionalmente (Aerochamber[®], babyhaler[®], Nebuchamber[®], etc.), se realizó una rigurosa evaluación de las características de presión y flujo de su válvula, debido a las implicaciones que pueden tener estas características en los resultados del estudio. Con el objeto de realizar esta evaluación, se midieron las presiones requeridas para la apertura de la válvula del espaciador a diferentes flujos, previa calibración del equipo. Para realizar las mediciones se utilizó un ventilador Sechrist modelo IV-200, produciendo un flujo continuo que permitió medir, mediante el uso de dos piezómetros y un transductor de presión diferencial (WIKKA

MANOMETER AG CH-6285 HITZKIRCH), la caída de presión que indicaba la apertura de la válvula. Para realizar estas mediciones se removió la máscara facial del espaciador, y se adaptó sin permitir fugas, un restrictor de flujo con un orificio de salida de 3,5 mm, para simular las condiciones del paciente (Figura 4). Las mediciones de presión se realizaron en triplicado, con flujos entre 2 a 32 L/min administrados tanto en orden creciente como decreciente, con una temperatura ambiente promedio de 24,7 °C, con una humedad relativa promedio de 66%, con una presión atmosférica de 640 mm de Hg, utilizando aire tipo medicinal (sin agua, aceite, ni contaminantes), y realizando medidas adicionales con oxígeno al 100% en lugar de aire.

El primer día del estudio se registró para cada paciente la edad, peso, talla, y tratamientos recibidos para el asma. Posteriormente cada uno de ellos realizó una espirometría pre y post-broncodilatador. Previo a la realización de las espirometrías, se indicó a los padres no administrar a los pacientes salbutamol ni bromuro de ipratropio en las 6 horas anteriores, teofilina en las 12 horas anteriores, y salmeterol o formoterol en las 24 horas previas a la realización de la prueba. Los esteroides inhalados y los antihistamínicos no fueron suspendidos antes de la realización de la espirometría.

Con la realización de las espirometrías, se midieron y registraron, entre otros, el VEF₁, la capacidad vital forzada (CVF), el flujo máximo a la mitad de la espiración (FEF_{25-75%} o MMEF), y la relación entre el VEF₁ y la CVF o índice de tiffeneau (VEF₁/CVF). Las espirometrías las realizó siempre el mismo técnico, con el mismo espirómetro (Jaeger MasterScope PC; Jaeger; Hoechberg, Germany), a la misma hora de la mañana en los dos días del estudio, previa calibración diaria matutina del equipo. Las pruebas se realizaron con los



Figura 1. Procedimiento utilizado en dos ramas cruzadas con un período de lavado.

pacientes de pie, con el uso de pinzas nasales, sin permitir que flexionaran el cuello, y cumpliendo los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la Sociedad Americana de Tórax (American Thoracic Society- ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (European Respiratory Society-ERS) (12). Todos los pacientes tenían experiencia previa con la realización de pruebas de función pulmonar. Cada uno de los pacientes realizó un mínimo de tres y un máximo de ocho maniobras espiratorias forzadas, hasta que los dos mayores valores de VEF_1 y CVF no difirieran más de 150 ml entre sí.

Como se mencionó, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir posterior a la realización de la espirometría basal 1 puff (100 mcg) de salbutamol en IDM (Ventilan®, IDM) con un espaciador con válvulas, o con un espaciador sin válvulas producido comercialmente. Previo a su utilización, las cámaras espaciadoras se lavaron con un detergente neutro y se dejaron secar al medio ambiente, con el objeto de disminuir su carga electrostática. Para la administración de salbutamol, se les indicó a los pacientes respirar a volumen corriente, con la boca abierta, sin intentar sincronizar la descarga del IDM con la inspiración. Se tuvo especial cuidado en lograr un buen sello entre la máscara facial y la cara de los pacientes, pues es conocido que este es un factor crítico en la cantidad de aerosol que alcanza las vías respiratorias (13). Después de realizar la espirometría basal y de administrar el salbutamol, se indicó a los pacientes permanecer sentados durante 15 minutos en una sala libre de exposición a humo de cigarrillo, posterior a lo cual se realizó la medición de la espirometría post-broncodilatador, de la misma manera como se realizó la espirometría basal. El técnico que realizó las espirometrías pre y post-broncodilatador no conoció el tipo de espaciador que se utilizó para administrar el salbutamol.



Figura 2. Espaciador sin válvulas utilizado en el estudio.

Tamaño de muestra

Con base en mediciones espirométricas repetidas realizadas en los 3 meses previos, en las cuales se determinó una desviación estándar de 11% para el VEF_1 , se calculó un tamaño de muestra mínima de 27 pacientes para detectar una diferencia de 12% en el VEF_1 entre los 2 grupos, con una significancia estadística de 0,05 y un poder de 80%.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como medias \pm desviación estándar. Las variables categóricas se presentan como porcentajes.



Figura 3. Espaciador con válvulas utilizado en el estudio.

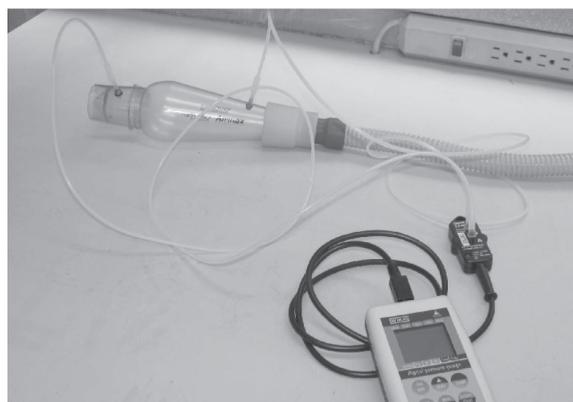


Figura 4. Equipo utilizado para determinar las características de presión y flujo de la válvula del espaciador con válvulas utilizado en el estudio.

Para medir las presiones requeridas para la apertura de la válvula a flujos entre 2 a 32 L/min, se administró un flujo de aire (y oxígeno al 100%) continuo con un ventilador Sechrist modelo IV-200, se usaron 2 piezómetros, un transductor de presión diferencial (WIKA MANOMETER AG CH-6285 HITZKIRCH), y un restrictor de flujo con un orificio de salida de 3,5 mm, para simular las condiciones del paciente.

Las diferencias entre las mediciones de los principales índices espirométricos antes y después de la administración de salbutamol con cada tipo de espaciador, se compararon mediante el uso de la prueba *t* para muestras pareadas o la prueba de los rangos signados de Wilcoxon, según fuera apropiado.

La evaluación de la respuesta obtenida al administrar salbutamol con los dos tipos de espaciadores (efecto de tratamiento) se calculó después de excluir que se hubiera presentado efecto de período e interacciones de tratamiento-por-período, o efecto de arrastre (carryover effect) (14). Estos efectos de período y arrastre se analizaron de acuerdo a la metodología propuesta por Hills y Armitage (15). Sin embargo, debido a que la prueba estadística para detectar efecto de arrastre tiene bajo poder, se consideró además el criterio de los investigadores para determinar si el período de lavado fue suficiente para excluir la presencia de este efecto. Para evaluar la presencia de efecto de tratamiento, se calculó la diferencia de las medias de cada uno de los principales índices espirométricos entre los dos períodos de tratamiento, mediante la prueba *t* de student para muestras independientes o la prueba *U* de Mann-Whitney, según fuera apropiado. Todas las otras pruebas estadísticas fueron de 2 colas y llevados a un nivel de significancia de 0,05. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata 8.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU.)

RESULTADOS

Un total de 32 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; sin embargo las mediciones de uno de ellos no fueron incluidas en el análisis, debido a que las maniobras espirométricas que realizó este paciente no cumplieron con los criterios de aceptabilidad de la ATS/ERS (12).

Se analizaron las mediciones espirométricas de 31 pacientes, de los cuales 15 (48,4%) fueron asignados a recibir el primer día del estudio salbutamol con el espaciador sin válvulas, y el segundo día, con el espaciador con válvulas (grupo 1), y los 16 restantes (51,6%) fueron asignados a recibir salbutamol con espaciadores en el orden inverso (grupo 2). Las características demográficas y las mediciones basales de los principales índices espirométricos se presentan en la tabla 1.

Análisis del efecto de período y del efecto de arrastre

El efecto de período se presenta cuando la condición o enfermedad subyacente, o la capacidad de res-

puesta al tratamiento, cambian entre los diferentes periodos de estudio. El efecto de arrastre se presenta cuando ocurre una diferencia en la respuesta al tratamiento entre los períodos de estudio debido a que el efecto del tratamiento de un período continúa al momento de medir los desenlaces del siguiente período. En este estudio no se encontró evidencia de diferencia en los dos períodos para el VEF_1 ($t=0,31$, $df=29$, $p=0,76$), para la CVF ($t=0,19$, $df=29$, $p=0,85$), ni para el MMEF ($t=0,54$, $df=29$, $p=0,59$). Además no hubo evidencia que se hubiera presentado efecto de arrastre para el VEF_1 ($t=0,53$, $df=29$, $p=0,6$), para la CVF ($t=0,64$, $df=29$, $p=0,52$), ni para el MMEF ($t=-0,39$, $df=29$, $p=0,7$). Adicionalmente se consideró que el período de lavado utilizado en el estudio (24 horas) fue suficiente para determinar que este efecto de arrastre no se presentó.

Análisis del efecto del tratamiento

Debido a que no se presentó efecto de período ni efecto de arrastre, se utilizaron las mediciones obtenidas en los dos períodos del estudio para determinar el efecto de tratamiento.

No se evidenciaron diferencias entre los tratamientos para el VEF_1 ($t=0,30$, $df=29$, $p=0,76$), para la CVF ($t=0,19$, $df=29$, $p=0,85$), ni para el MMEF ($t=0,54$, $df=29$, $p=0,59$).

En la figura 5 se presentan los cambios individuales en el VEF_1 después de la administración de salbutamol con cada una de los dos tipos de espaciadores.

El cambio que se presentó en el VEF_1 posterior a la administración de salbutamol no fue significativamente diferente cuando se utilizó el espaciador sin válvulas que cuando se utilizó el espaciador con válvulas ($0,21 \pm 0,16$ vs. $0,18 \pm 0,18$ lt, $p=0,60$). De la misma manera, la diferencia entre este cambio no fue estadísticamente diferente para las mediciones de la CVF ($0,07 \pm 0,12$ vs. $0,08 \pm 0,15$ lt, $p=0,70$) ni para las mediciones de MMEF ($0,49 \pm 0,31$ vs. $0,42 \pm 0,38$ lt, $p=0,42$). Los cambios individuales que ocurrieron después de la administración de salbutamol en cada una de estas variables, se presentan en las figuras 6 y 7.

En general, se considera que si el valor basal de VEF_1 aumenta 12% o más posterior a la administración de salbutamol, hay una respuesta significativa post-broncodilatador (16). La proporción de pacientes que tuvieron una respuesta significativa post-broncodilatador con el uso del espaciador sin válvulas fue idéntica a la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta significativa post-broncodilatador con el uso del espaciador con válvulas (13/31 vs. 13/31, $p=1,0$).

Características de la válvula del espaciador valvulado

Se midieron en triplicado las presiones requeridas para la apertura de la válvula del espaciador valvulado a diferentes flujos que variaron entre 2 a 32 L/min. Los valores promedio de presión de apertura de la válvula del espaciador variaron entre 0,005 a 0,33 kPa entre estos rangos de flujo. Las mediciones no variaron significativamente cuando se utilizó aire u oxígeno al 100% para generar el flujo continuo.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que el salbutamol en IDM a dosis bajas produjo un grado similar de broncodilatación cuando se administró con un espaciador comercial sin válvulas, que cuando se administró con un espaciador con válvulas, en pacientes pediátricos asmáticos, sin exacerbaciones recientes de la enfermedad, y a quienes se les había documentado una espirometría reversible máximo tres meses antes de la realización del estudio.

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada recientemente que comparó la efectividad de las inhalocámaras producidas comercialmente (con válvulas), con la de los espaciadores caseros (sin válvulas)

para la administración de broncodilatadores a pacientes pediátricos con crisis agudas de broncoespasmo o asma, no encontró diferencias significativas entre los dos tipos de espaciadores (10). A diferencia del presente estudio, en el que analizamos pacientes asmáticos sin exacerbaciones recientes de la enfermedad, en este metaanálisis se incluyeron pacientes con crisis agudas de asma o broncoespasmo. Se ha descrito que los espaciadores sin válvulas podrían tener ventajas sobre los espaciadores con válvulas en pacientes con obstrucción de vías aéreas, debido a que podrían tener dificultad en vencer la resistencia de las válvulas del espaciador (2). Sin embargo, en la mayoría de los estudios primarios incluidos en el metaanálisis se usaron dosis altas de broncodilatadores (hasta 2400 mcg de salbutamol en un estudio), lo que hace probable que los pacientes estudiados hayan alcanzado la meseta de la curva dosis-respuesta de la respuesta broncodilatadora. Este hecho podría haber llevado a concluir que existe equivalencia entre los dos tipos de espaciadores, independiente de la presencia o no de válvulas en los espaciadores evaluados. En un experimento clínico aleatorizado de diseño paralelo realizado con pacientes pediátricos asmáticos sin exacerbaciones recientes, Kofman C y cols. (11) compararon la respuesta

Tabla 1. Características demográficas y mediciones basales de los principales índices espirométricos de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Muestra total (n=31)	Grupo 1 Espaciador sin válvulas/ espaciador con válvulas (n=15)	Grupo 2 Espaciador con válvulas/ espaciador sin válvulas (n=16)
Edad, media (DE)	9,7 (3)	9,8 (3,1)	9,6 (3)
Género, M/F	19/12	9/6	10/6
Peso	35,9 (13,7)	33,2 (10,5)	38,4 (16,1)
Talla	135,1 (14,6)	133,7 (13,5)	136,5 (15,9)
VEF ₁ ^{1er} Período*	1,84 (0,58)	1,62 (0,44)	2 (0,63)
VEF ₁ ^{2do} Período	1,84 (0,58)	1,62 (0,46)	2 (0,61)
CVF ^{1er} Período†	2,48 (0,75)	2,28 (0,62)	2,67 (0,83)
CVF ^{2do} Período	2,47 (0,77)	2,24 (0,64)	2,68 (0,83)
MMEF ^{1er} Período‡	1,43 (0,66)	1,17 (0,48)	1,69 (0,71)
MMEF ^{2do} Período	1,49 (0,65)	1,26 (0,5)	1,71 (0,7)
VEF ₁ /CVF ^{1er} Período	74,3 (8,3)	71,2 (8,2)	77,2 (7,7)
VEF ₁ /CVF ^{2do} Período	74,9 (9,4)	72,8 (10)	77 (8,6)

* VEF1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (valor en litros)

† CVF: Capacidad vital forzada (valor en litros)

‡ MMEF: Flujo máximo a la mitad de la espiración (valor en litros.s-1)

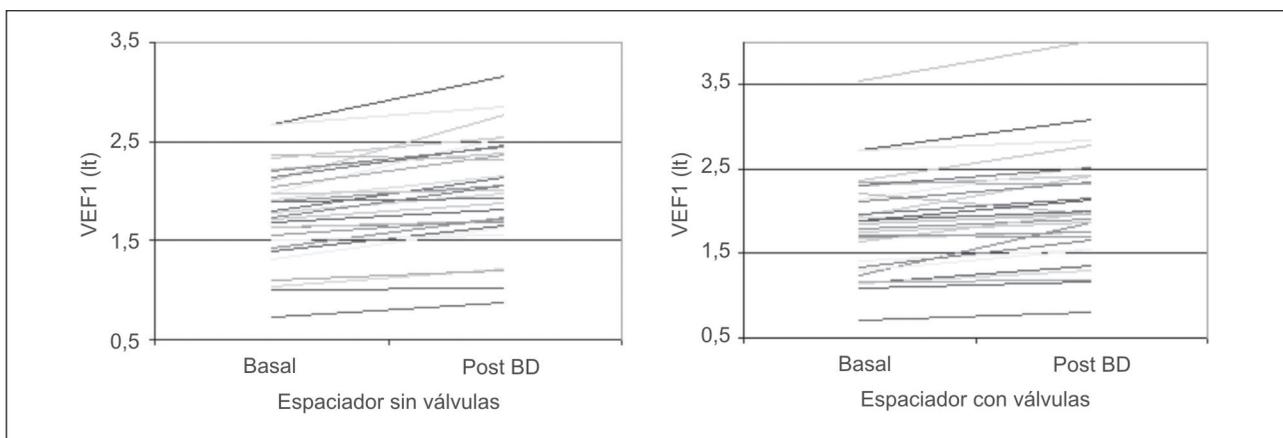


Figura 5. Respuesta broncodilatadora individual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) utilizando una cámara espaciadora sin válvulas y una con válvulas.

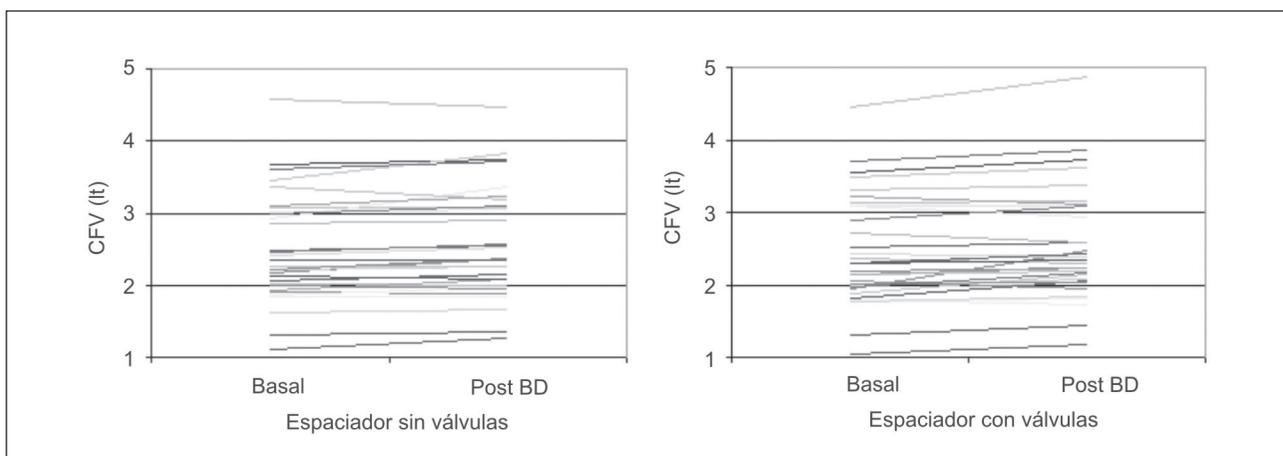


Figura 6. Respuesta broncodilatadora individual de la capacidad vital forzada (CVF) utilizando una cámara espaciadora sin válvulas y una con válvulas.

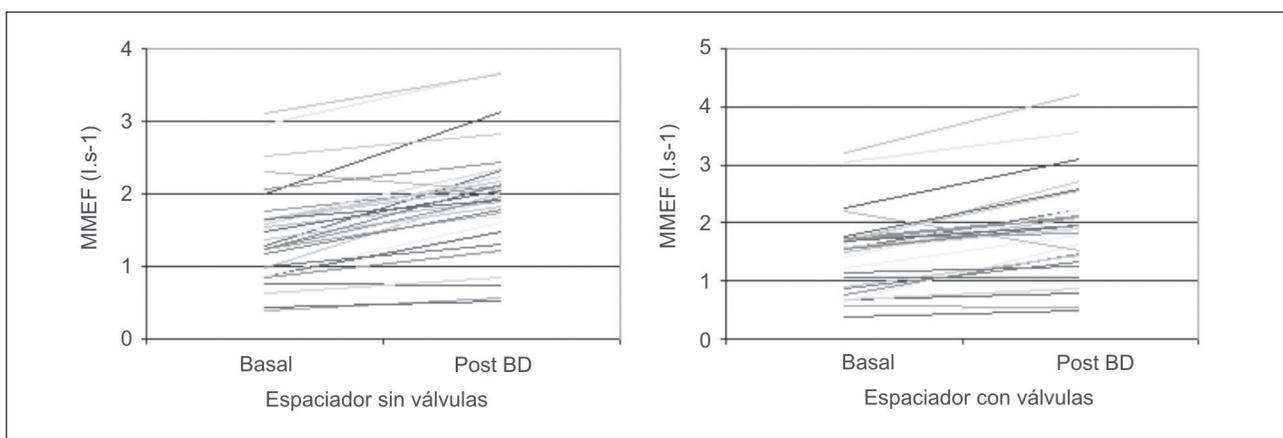


Figura 7. Respuesta broncodilatadora individual del flujo máximo a la mitad de la espiración (MMEF o $FEF_{25-75\%}$) utilizando una cámara espaciadora sin válvulas y una con válvulas.

broncodilatadora de 100 mcg de salbutamol administrado mediante un espaciador con válvulas (Aerochamber[®], Trudell, Ontario, Canadá) o con un espaciador comercial plástico sin válvulas (Aeromed[®], P Cassará, Buenos Aires, Argentina), este último muy similar al espaciador sin válvulas utilizado en nuestro estudio. En este estudio, contrario a nuestros hallazgos, los autores encontraron un grado significativamente mayor de broncodilatación cuando el salbutamol se administró con el espaciador con válvulas que cuando se administró con el espaciador sin válvulas. Posibles explicaciones a los resultados contradictorios entre los dos estudios son diferencias en la técnica inhalatoria, en las características de los espaciadores con válvulas, y en el tipo de diseño utilizado en los dos estudios (cruzado vs. paralelo). En primer lugar, mientras que en nuestro estudio se les indicó a los pacientes que posterior a la administración de salbutamol respiraran a volumen corriente, por la boca, sin intentar sincronizar la descarga del inhalador con la inspiración, en el estudio de Kofman C y cols. se les indicó a los pacientes que realizaran 3 inhalaciones profundas y lentas por la boca, con una pausa post-inspiratoria de por lo menos 8 segundos después de cada una. Esta última técnica inhalatoria, al generar mayores flujos espiratorios, podría haber favorecido en una mayor proporción que la primera técnica, que posterior a la espiración dentro del espaciador sin válvulas se presentara impactación del aerosol en las paredes de la cámara y dispersión y fuga del aerosol fuera del sistema, con el resultante menor depósito a nivel pulmonar. Por otra parte, los resultados contradictorios entre los dos estudios pueden ser debidos al espaciador con válvulas que se utilizó en cada uno de ellos. Mientras que al espaciador con válvulas utilizado en el estudio de Kofman C y cols. (Aerochamber^{MR}, Trudell, Ontario, Canadá) se le realiza un estricto control de calidad que asegura su adecuado funcionamiento, el espaciador con válvulas que se utilizó en el presente estudio no tiene las mismas características, ni se le realiza el mismo control de calidad, lo que podría haber condicionado a que tuviera un funcionamiento subóptimo, resultando en menor depósito pulmonar del aerosol administrado. Sin embargo, el espaciador con válvulas utilizado en el presente estudio tiene varias de las características requeridas para una adecuada entrega del aerosol al sistema respiratorio, tales como un adecuado volumen, válvula de cierre espiratorio, y una máscara facial que permite un adecuado sello con la cara del paciente (9). Además, con este espaciador se demostró que en el rango de flujos inspiratorios que se generan durante la respiración a volumen corriente en pacientes pediátricos (17), se requirieron presiones de apertura de la válvula inspiratoria fácilmente generadas, aún por niños pequeños o pacientes con obstrucción bronquial (18).

Por estos motivos se considera que es menos probable que las diferencias entre los espaciadores con válvulas utilizados en los dos estudios sean las causantes de los resultados disímiles entre estos. El motivo por el cual se utilizó el mencionado espaciador con válvulas en el presente estudio, y no el Aerochamber^{MR}, o algún otro de los espaciadores comerciales con válvulas tradicionalmente utilizados (Babyhaler[®], Nebuchamber[®], etc.), fue que se consideró que en caso de que se hubieran logrado demostrar ventajas del espaciador con válvulas utilizado, respecto al espaciador sin válvulas, habría sido más probable que los encargados de tomar decisiones políticas y administrativas relacionadas con la salud, hubieran decidido masificar el uso de espaciadores con válvulas de características similares al utilizado en el presente estudio, los cuales aunque son un poco más costosos que los espaciadores sin válvulas que se usan en la actualidad, son aún mucho más económicos que los espaciadores comerciales tradicionalmente utilizados.

Hay que hacer otras precisiones acerca de la metodología empleada en el estudio. En primer lugar, para alcanzar los objetivos propuestos, se decidió realizar un estudio cruzado, lográndose de esta manera comparar la respuesta obtenida por cada sujeto con un tipo de espaciador, con la respuesta obtenida por el mismo sujeto con el otro espaciador. Eliminando de esta manera, la variación entre sujetos, hace que los estudios cruzados sean potencialmente más eficientes que los estudios paralelos con similares tamaños de muestra, en los cuales cada sujeto recibe sólo una de las intervenciones evaluadas (19). Eliminar esta variación entre los sujetos es particularmente útil en estudios, que como este, valoran la respuesta a un medicamento como el salbutamol, ya que se ha descrito que la respuesta broncodilatadora a este medicamento puede variar de acuerdo a diferencias farmacogenéticas (variantes genéticas del receptor α -2 adrenérgico) entre diferentes individuos (20,21). En un experimento clínico aleatorizado (ECA) de diseño paralelo en el cual se realiza una adecuada aleatorización, es altamente probable que se obtengan grupos de tratamiento similares antes de recibir las intervenciones, con respecto a factores conocidos o desconocidos, y en particular con respecto a los factores pronósticos que podrían afectar las variables dependientes (22), como por ejemplo las mencionadas diferencias farmacogenéticas. Sin embargo esta deseable comparabilidad entre los grupos es más difícil de obtener en ECA con pequeños tamaños de muestra (22,23), como el estudio de Kofman C y cols. Por tanto, no se puede descartar que la diferencia en la respuesta broncodilatadora al salbutamol que se encontró en este estudio, haya sido ocasionada, al menos en parte, a diferencias

farmacogenéticas entre los individuos asignados a los dos grupos de estudio, hecho que no ocurrió en nuestro estudio a pesar de tener un tamaño de muestra similar, debido a que se utilizó un diseño cruzado.

En segundo lugar, aunque cada vez existe más evidencia y acuerdo de que el método óptimo de administración de broncodilatadores para el tratamiento del asma en pacientes pediátricos, es la terapia inhalada mediante el uso de IDM acoplados a una cámara espaciadora (1), existe menos consenso en lo referente a las dosis recomendadas de broncodilatadores al utilizar este método. Mientras que muchos clínicos continúan usando la tradicional dosis de «2 puffs», varias guías para el manejo del asma recomiendan para niños con obstrucción bronquial importante utilizar dosis de hasta 10 puffs (24), y aun 20 puffs (25). Esto ocurre debido a que mientras que la dosis recomendada de salbutamol -uno de los medicamentos broncodilatadores más ampliamente utilizados- cuando se administra mediante nebulización es de 150 mcg/Kg, se administran dosis bastante menores cuando se usan «2 puffs» de salbutamol con IDM y cámara espaciadora. Este mismo hecho ha ocasionado que incluso se haya recomendado que cuando se use IDM con cámara espaciadora, se administre el número de puffs de salbutamol de acuerdo al peso del paciente, por ejemplo 1 puff por cada 2 kg de peso (50 mcg/kg), ó 1 puff por cada kg de peso (100 mcg/kg) (26). Sin embargo, Benito-Fernandez J y cols (27) realizaron un ECA en el que compararon dos dosis de broncodilatadores administrados mediante IDM y cámara espaciadora (1 puff por cada 2Kg de peso vs. 1 puff por cada 3Kg de peso) en pacientes pediátricos con crisis asmáticas de todos los grados de severidad, y no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el cambio en la saturación de oxígeno, en el puntaje clínico de severidad, ni en la proporción de pacientes que requirieron ingreso a la unidad de observación, concluyendo los autores que se debe reconsiderar el uso de dosis elevadas de broncodilatadores, al menos en la mayoría de las crisis asmáticas en niños. Por este motivo, por el hecho de que los participantes en nuestro estudio no tenían una exacerbación aguda de asma al momento de la administración del broncodilatador, y por la posibilidad de que los hallazgos del metaanálisis que compara los espaciadores caseros y los comerciales sean debidos, al menos en parte, a las altas dosis de broncodilatadores utilizadas en la mayoría de estudios incluidos (10), en el presente estudio se decidió comparar los dos tipos de espaciadores utilizando dosis bajas de broncodilatador (100 mcg de salbutamol). Se consideró que utilizando estas dosis bajas de broncodilatador, se podría discriminar con mayor precisión las diferencias entre los dos tipos de espaciadores. Adicionalmente, el hecho de que

utilizando estas bajas dosis de salbutamol, se haya obtenido una respuesta significativa post-broncodilatador (definida como un aumento de 12% ó más en el VEF_1) en casi la mitad de los pacientes (13/31), apoya las conclusiones del estudio de Benito-Fernandez J y cols (27), en lo referente a que posiblemente se requieran menores dosis de broncodilatadores a las recomendadas en la actualidad, al menos en un subgrupo de pacientes asmáticos.

En tercer lugar, la técnica inhalatoria que se recomienda para pacientes pediátricos mayores, con edades como las de los participantes en nuestro estudio, consiste en realizar una inspiración lenta desde volumen residual hasta capacidad pulmonar después de accionar el IDM, seguida de una pausa post-inspiratoria de 10 segundos, idealmente con una cámara espaciadora con salida tipo boquilla o pieza de boca (8,9). Utilizando esta técnica inhalatoria es menos relevante la presencia o ausencia de válvulas en la cámara espaciadora, debido a que los pacientes inhalan todo el aerosol con la primera y única inspiración, sin espirar dentro del espaciador. Sin embargo, para la técnica inhalatoria recomendada para niños menores de 5 años, que consiste en dejar que el paciente respire tranquilo a volumen corriente, sin permitir que lllore (porque el llanto genera altos flujos inspiratorios que disminuyen el depósito pulmonar del aerosol), y utilizando un espaciador con una máscara facial bien adosada a la cara del paciente (que no permita fugas del aerosol), si es relevante, al menos en teoría, la presencia de válvulas en la cámara espaciadora (8),(28). Aunque habría sido ideal comparar la respuesta al broncodilatador con los dos tipos de espaciadores en niños menores de 5 años, no se incluyeron por la dificultad que tienen para realizar maniobras espirométricas aceptables y reproducibles los pacientes de esta edad. En lugar de incluir pacientes menores de 5 años, incluimos pacientes con capacidad de realizar maniobras espirométricas aceptables y reproducibles (mayores de 6 años), pero se les indicó que realizaran la misma técnica inhalatoria que se mencionó, recomendada para pacientes menores de 5 años (8,28). Hay que tener en cuenta que a pesar de que pacientes mayores de 6 años hayan utilizado la técnica inhalatoria recomendada para menores de 5 años, no quiere decir que los hallazgos y resultados del estudio puedan extrapolarse automáticamente a pacientes de esta última edad, principalmente por diferencias en la mecánica respiratoria entre estos dos grupos de pacientes (29,30). Estas diferencias en la mecánica respiratoria ocasionan diferencias en los flujos inspiratorios entre niños de los dos grupos de edad, haciendo probable que estos flujos sean insuficientes en niños menores para abrir la válvula del espaciador, lo que podría ocasionar una falla en la entrega del aero-

sol al paciente. Se ha determinado que niños sanos menores de 5 años que respiran a volumen corriente generan flujos inspiratorios que varían entre 4,8 a 9 L/min. Cuando se midieron las presiones necesarias para abrir la válvula del espaciador utilizado en el estudio en estos rangos de flujo, se determinó que se requieren presiones mínimas (entre 0,01 a 0,06 kPa), las cuales pueden ser fácilmente generadas, aún por niños pequeños o pacientes con obstrucción bronquial. Estos hallazgos son similares a los reportados por Sennhauser FH y cols (18), quienes determinaron que la presión necesaria para abrir la válvula de dos espaciadores comerciales (Volumatic® y Nebuhaler®) fue menor de 0,1 kPa. Las anteriores consideraciones sugieren no sólo que los pacientes incluidos en nuestro estudio respirando a volumen corriente lograron abrir muy fácilmente la válvula del espaciador valvulado que se utilizó, permitiendo el paso del broncodilatador, sino que se obtendría el mismo efecto en niños menores de 5 años, en los cuales tiene más interés el uso de espaciadores con válvulas. Sin embargo, es importante realizar estudios similares al nuestro en pacientes menores de esta edad, para poder concluir con certeza si hay diferencia en la respuesta a los broncodilatadores en IDM administrados con espaciadores sin válvulas y con válvulas en este grupo etareo.

Por último, es importante tener en cuenta que aunque en el presente estudio no se hayan demostrado diferencias significativas en la respuesta broncodilatadora al salbutamol, siendo los dos tipos de espaciadores, no se puede concluir que haya equivalencia entre los mismos, pues el estudio no fue diseñado ni analizado para intentar demostrar equivalencia entre los dispositivos. Esto hace probable que el estudio carezca del poder suficiente para detectar diferencias entre los dos tipos de espaciadores. La hipótesis nula en un estudio de equivalencia es que existe la diferencia más pequeña de importancia clínica a favor de la intervención de control. Rechazando esta hipótesis nula, es decir favoreciendo la hipótesis alterna de no diferencia entre los desenlaces, se puede concluir que las intervenciones son equivalentes. Cuando se completa el estudio, se calcula un intervalo de confianza para la diferencia entre los tratamientos, y si este valor está incluido completamente dentro del rango de importancia clínica seleccionado, entonces sí se puede concluir que las intervenciones son equivalentes (31).

Posibles limitaciones del estudio son la edad de los pacientes incluidos, el tipo de espaciador comercial con válvulas que se utilizó para la comparación y las bajas dosis de salbutamol que se usaron en el estudio. Sin embargo, ya se comentaron en el texto los motivos por los cuales se realizó el estudio de esta manera.

En conclusión, en este estudio, el uso de una cámara espaciadora con una válvula, que demostró tener una presión de apertura que fácilmente puede ser generada por niños pequeños, no mostró tener ventajas sobre una cámara espaciadora sin válvulas, en la respuesta a dosis bajas de salbutamol en pacientes pediátricos asmáticos, sin exacerbaciones recientes de la enfermedad. Nuestros hallazgos sugieren que con los espaciadores comerciales sin válvulas que se están utilizando en la actualidad en Colombia y otros PBMI, se obtiene un razonable grado de broncodilatación, y que no se justifica reemplazarlos por espaciadores comerciales valvulados de características similares, pues no parecen ofrecer ventajas a los pacientes. Consideramos, sin embargo, que para aclarar de manera definitiva el tipo de espaciador que debe utilizarse, es importante realizar estudios adicionales sobre el tema. Estos estudios deberían realizarse con pacientes menores de 5 años, con diferentes dosis de broncodilatadores, utilizando diferentes espaciadores comerciales con válvulas, y deberían ser diseñados para demostrar equivalencia entre los dos tipos de espaciadores.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a León Darío Jiménez Posada, ingeniero mecánico especialista en Ingeniería Biomédica, gerente comercial de Emco S.A., y a la doctora María Claudia Guzmán, médico pediatra, jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Santa Clara, por su decidida colaboración en la valoración de las características del espaciador con válvulas utilizado en el estudio.

Los autores ofrecen a Manuela, Santiago y a nuestras familias el tiempo y esfuerzo dedicados a este estudio.

POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés relacionado con los espaciadores utilizados en el presente estudio.

REFERENCIAS

1. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop report. Bethesda, MD, U.S. NHLBI, 2006 update.
2. Zar HJ, Asmus MJ, Weinberg EG. A 500-ml plastic bottle: An effective spacer for children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 217-222.
3. Zar HJ, Brown G, Donson H, Brathwaite N, Mann MD, Weinberg EG. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 979-982.

4. Singhal T, Garg H, Arora HS, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK. Efficacy of a home-made spacer with acute exacerbation of bronchial asthma: a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 37-40.
5. Panicker J, Sethi GR, Sehgal V. Comparative efficiency of commercial and improvised spacer device in acute bronchial asthma. *Indian Pediatr* 2001;38:340-8.
6. Atención primaria de la salud. Boletín PROAPS-REMEDIAN. 2005; 3. No. 18
7. Expertos del Ministerio de Salud de Chile, se encuentran en Bogotá apoyando a la Secretaría Distrital de Salud en atención inmediata de las IRAs. <http://www.col.ops-oms.org/familia/01apoyochileago2004.asp>
8. Devadason SG. Recent advances in aerosol therapy for children with asthma. *J Aerosol Med* 2006; 19: 61-6.
9. Rubin BK, Fink JB. Optimizing aerosol delivery by pressurized metered-dose inhalers. *Respir Care* 2005; 50: 1191-7.
10. Rodríguez C, Sossa M, Lozano JM. Commercial versus home-made spacers in delivering bronchodilator therapy for acute therapy in children. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005536. DOI: 10.1002/14651858.CD005536.pub2
11. Kofman C, Teper A, Vidaurreta S, Kohler MT. Respuesta broncodilatadora al salbutamol administrado como aerosol presurizado mediante aerocámaras con válvulas o espaciadores no valvulados. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104: 196-202.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardisation of spirometry. Series «ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing». *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
13. Amirav I, Newhouse MT. Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of the facemask seal. *Pediatrics* 2001; 108: 389-94.
14. Grizzle JE. The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics* 1965(June): 467-480.
15. Hills M, Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 7-20.
16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, et al. Interpretative strategies for lung function test. Series «ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing». *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
17. Doershuk CF, Downs TD, Matthews LW, Lough MD. A method for ventilatory measurements in subjects 1month-5 years of age. Normal results and observations in disease. *Pediatr Res* 1970; 4: 165-74.
18. Sennhauser FH, Sly P. Pressure flow characteristics of the valve in spacer devices. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1305-19.
19. Louis TA, Lavori PW, Bailar JC, Polansky M. Crossover and self-controlled designs in clinical research. *N Engl J Med* 1984; 310: 24-31.
20. Choudhry S, Ung N, Avila PC, Ziv E, Nazario S, Casal J, et al. Pharmacogenetic differences in response to salbutamol between Puerto Ricans and Mexicans with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 563-70.
21. Kukreti R, Bhatnagar P, B-Rao C, Gupta S, Madan B, et al. Beta(2)-adrenergic receptor polymorphisms and response to salbutamol among Indian asthmatics. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 399-410.
22. Abel U, Koch A. The role of randomization in clinical studies: myths and beliefs. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 487-97.
23. Altman DG, Bland JM. Treatment allocation in controlled trials: why randomize? *BMJ* 1999; 318: 1209.
24. The British guidelines on asthma management. 1995 review and position statement. *Thorax* 1997; 52(suppl 1): S1-S21.
25. Current best practice for nebulizer therapy. *Thorax* 1997; 52(suppl 2): S1-S106.
26. Dominique P, Chapuis FR, Stamm D, Robert J, David L, et al. High-dose albuterol by metered-dose inhaler plus a spacer device versus nebulization in preschool children with recurrent wheezing: A double-blind, randomized equivalence trial. *Pediatrics* 2000; 106: 311-7.
27. Benito Fernández J, Trebolazabala Quirante N, Landa Garriz M, Mintegi Raso M, González Díaz C. Broncodilatadores inhalados mediante MDI con cámara espaciadora en urgencias pediátricas: ¿cuál es la dosis?. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 46-51.
28. Janssens HM, Tiddens H. Aerosol therapy: The special needs of young children. *Paediatr Respir Rev* 2006; /s: S83-S85.
29. Polgar G, Weng T. The functional development of the respiratory system. From the period of gestation to adulthood. *Am Resp Dis* 1979; 120: 625-95.
30. Levitzky MG. *Fisiología Pulmonar*. México, Uteha Noriega Editores, 1993.
31. Jones B, Jarvis P, Lewis JA. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996; 313: 36-9.