

Flujos inspiratorios máximos en niños sanos y asmáticos de 4 a 8 años. Implicaciones para la inhalación de medicamentos en polvo

P. Aguilar Miranda y J. Mallol Villablanca

Departamento de Medicina Respiratoria Infantil, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital El Pino. Servicio de Salud Metropolitano Sur. Universidad de Santiago de Chile (USACH).

Veintidós niños asmáticos asintomáticos y 21 niños sanos, con edades comprendidas entre 4 y 8 años, fueron estudiados con el fin de determinar los flujos inspiratorios máximos (FIM) generados en condiciones basales y a través de un dispositivo de aerosol en polvo (Turbuhaler™). Los FIM fueron medidos aleatoriamente, durante 3 días alternados, con un espirómetro computarizado. En los niños sanos, el rango de las medias de los valores de FIM basal (FIMB) y a través del Turbuhaler™ (FIMTH) fue de 129 a 244 l/min y de 72 a 99 l/min, respectivamente. En los asmáticos, dichos rangos fueron de 122 a 236 l/min para FIMB y de 79 a 102 l/min para FIMTH. El FIM estuvo directa y significativamente relacionado con la edad ($p < 0,05$). La diferencia entre los FIMTH de asmáticos y sanos no fue significativa. Los FIM de niños chilenos, sanos y asmáticos, de 4 a 8 años están por encima de los valores requeridos para obtener un aerosol óptimo con este tipo de dispositivo. Este estudio sugiere que los aerosoles en polvo producidos por dispositivos como el empleado en este trabajo, podrían usarse en niños a partir de los 4 años de edad.

Palabras clave: Flujo inspiratorio máximo. Aerosol en polvo. Niños.

(Arch Bronconeumol 2000; 2: 73-76)

Introducción

El uso de inhaladores en polvo (IP) tiende a ser cada vez más frecuente debido a que son portátiles, fáciles de emplear, ambientalmente aceptables y con efectos broncodilatadores o antiinflamatorios tan buenos como los obtenidos con aerosoles generados desde inhaladores de dosis media (IDM)¹⁻⁷. Una limitación para su uso en pediatría estaría determinada por la necesidad de generar flujos inspiratorios máximos (FIM) relativamente altos para producir un aerosol de calidad, tanto en términos

Peak inspiratory flow in healthy and asthmatic children between 4 and 8 years of age: implications for inhalation of powdered medication

Twenty-two asymptomatic asthmatic children and twenty-one healthy controls aged between 4 and 8 years old were studied in order to determine peak inspiratory flow (PIF) in baseline conditions through a Turbuhaler™ powder aerosol device. PIF was measured randomly on one of three days using computerized spirometry. In healthy children, baseline PIF ranged from 129 to 244 L/min; PIF through the Turbuhaler™ ranged from 72 to 99 l/min. In asthmatics, the ranges were 122 to 236 l/min and 79 to 102 l/min for baseline and Turbuhaler™ PIF, respectively. PIF was significantly related to age ($p < 0.05$). The difference between PIF through the Turbuhaler™ for asthmatic and healthy children was not significant. PIF of healthy and asthmatic Chilean children between 4 and 8 years of age exceeded the level required to obtain an optimum dose from this type of device. This study suggests that the aerosol powder doses produced by devices such as that used in this study can be used by children from age 4 and older.

Key words: Peak inspiratory flow. Powder aerosol. Children.

de tamaño de partículas como de dosis liberada⁸⁻¹⁰. Se ha comunicado que niños caucásicos menores de 6 años no siempre alcanzan los FIM críticos para accionar los IP, lo cual sería una limitación para el uso de dichos dispositivos en este grupo de edad¹¹. La mayoría de los estudios relacionados con valores de FIM, en niños menores de 8 años, provienen de países desarrollados, sin que existan datos publicados de niños procedentes de regiones en vías de desarrollo, entre los cuales los valores de algunos parámetros de función pulmonar podrían variar de acuerdo con sus características raciales¹².

El objetivo de este estudio fue determinar los FIM generados por niños chilenos, sanos y asmáticos, entre los 4 y 8 años de edad, en condiciones basales (FIMB) y a través del dispositivo Turbuhaler™ (FIMTH).

Correspondencia: Dr. J. Mallol.
Clasificador 23 - Correo 9, Providencia, Santiago de Chile.
Correo electrónico: mri@lauca.usach.cl

Recibido: 3-5-99; aceptado para su publicación: 21-9-99.

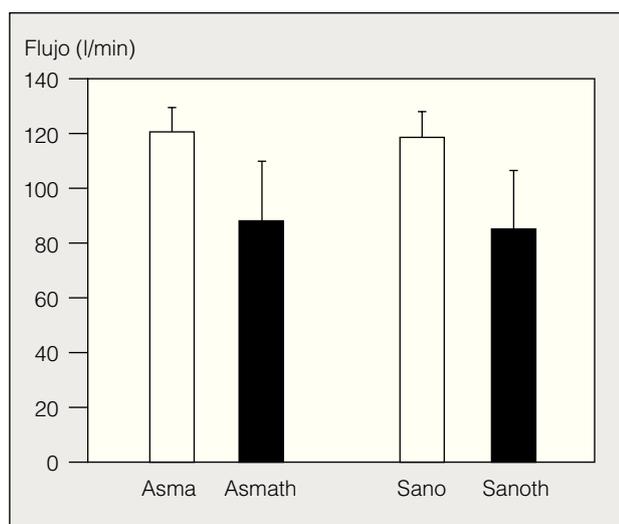


Fig. 1. Flujos inspiratorios máximos promedios (\pm DE) basales (barras blancas) y a través de Turbuhaler™ (barras negras), en niños sanos y asmáticos de 4 a 8 años. Asma y Asmath: promedio de FIM basal y a través de Turbuhaler™ en niños asmáticos; Sano y Sanoth: promedio de FIM basal y a través de Turbuhaler™ en niños sanos.

Pacientes y método

En este estudio participaron 43 niños chilenos, 21 sanos (11 varones y 10 mujeres) y 22 asmáticos (14 varones y 7 mujeres) con edades comprendidas entre 4 y 8 años. Todos eran eutróficos, con un rango de talla promedio para los sanos de 106 a 134 cm y de 110 a 129 cm para los asmáticos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto al estado nutricional y la talla, observándose en el grupo de asmáticos una predominancia del sexo masculino (relación de 2:1). Todos los individuos participantes en este estudio fueron seleccionados en forma aleatoria desde escuelas y guarderías infantiles cercanos al hospital (individuos sanos) y de entre aquellos pacientes con asma moderada, bajo control en nuestro Departamento de Medicina Respiratoria Infantil (individuos asmáticos). Los niños sanos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión en el estudio: no tener antecedentes de enfermedades crónicas (respiratorias, cardíacas o neuromusculares), examen físico normal, no tener antecedentes de exposición intradomiciliaria a humo de tabaco (fumadores pasivos) y ausencia de infecciones respiratorias agudas (IRA) durante las últimas 3 semanas ni en el momento de las mediciones de función pulmonar. Los requisitos de inclusión para los niños asmáticos fueron: asistir regularmente a sus controles en nuestra clínica ambulatoria, tener diagnóstico de asma realizado por un especialista en neumología pediátrica

TABLA I
Flujos inspiratorios máximos basales (FIMB) y a través de Turbuhaler™ (FIMTH) en niños sanos y asmáticos*

Edad (años)	Sanos			Asmáticos		
	n	FIMB (l/min)	FIMTH (l/min)	n	FIMB (l/min)	FIMTH (l/min)
4	5	120 \pm 11	72 \pm 05	6	122 \pm 56	79 \pm 32
5	4	149 \pm 26	84 \pm 13	3	173 \pm 39	93 \pm 05
6	4	210 \pm 33	91 \pm 08	4	187 \pm 28	90 \pm 30
7	4	216 \pm 07	83 \pm 13	5	236 \pm 36	102 \pm 09
8	4	244 \pm 23	99 \pm 11	4	230 \pm 32	97 \pm 11

*Valores expresados como promedio \pm DE.

de acuerdo con los criterios del III Consenso Pediátrico Internacional para el Manejo del Asma Infantil¹³, no ser fumadores pasivos, no referir síntomas de asma ni de IRA durante las últimas 3 semanas ni en el momento de realizar las pruebas de función pulmonar.

Los niños participantes en el estudio fueron previamente entrenados por los investigadores para realizar adecuadamente la maniobra de inspiración forzada máxima. Después de constatar la ejecución satisfactoria de dicha maniobra, se les midió el FIMB y el FIMTH durante 3 días sucesivos en forma aleatoria, por triplicado. La función pulmonar se midió utilizando un espirómetro seco computarizado (MedGraphics Spirometry System CPF-5™, EE.UU.) previamente calibrado, con un neumotacógrafo tipo Fleish, en condiciones BTPS. El FIMB fue definido como el mayor valor de flujo, expresado en l/min, obtenido en el segmento inspiratorio de curvas de flujo/volumen forzadas¹⁴.

Las mediciones de FIMB se efectuaron con el niño en bipedestación, utilizando una pinza nasal, sin el dispositivo de aerosol en polvo interpuesto entre el paciente y el neumotacógrafo. Las mediciones de FIMTH se realizaron en iguales condiciones pero con el dispositivo vacío (sin medicamento) interpuesto en serie entre la boca del niño y el neumotacógrafo. El valor más alto de FIM, obtenido de al menos tres curvas inspiratorias forzadas máximas aceptables, fue considerado para el análisis. Las mediciones se realizaron siempre a la misma hora de la mañana.

El análisis estadístico de los datos se hizo mediante pruebas de Mann-Whitney, análisis de variancia de una vía, regresión lineal simple y coeficiente de correlación de Spearman, según correspondiera.

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética para la Investigación en Seres Humanos del Hospital El Pino-USACH y con el consentimiento informado de los padres y/o los tutores de los niños.

Resultados

Los 43 niños que ingresaron y completaron satisfactoriamente el estudio, quedaron distribuidos en cinco grupos de edad (4 a 8 años). Los FIMB y FIMTH de los sujetos sanos y asmáticos según el grupo etario, expresados como promedio \pm desviación estándar, se observan en la tabla 1.

La diferencia observada entre los FIMB y FIMTH fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$), tanto en niños sanos como asmáticos, cualquiera que fuera su grupo etario. Los valores promedio de FIMTH en niños sanos y asmáticos fueron un 53 y un 49% menores que los valores promedio de FIMB, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los FIMB de niños sanos y asmáticos, como tampoco entre los FIMTH, como se observa en la figura 1. Los valores de FIMB y FIMTH estuvieron directa y significativamente relacionados con la edad ($p < 0,05$), tanto en los niños sanos como en los asmáticos. No hubo diferencias significativas entre los FIMB y FIMTH obtenidos en niños y niñas. Los coeficientes de correlación (Spearman) para la edad frente a FIMB y FIMTH en los niños sanos fueron de 0,86 ($p = 0,001$) y 0,59 ($p = 0,005$), respectivamente. Para los niños asmáticos, los coeficientes de correlación fueron 0,76 ($p = 0,001$) y 0,49 ($p = 0,021$), respectivamente. Ningún niño, sano o asmático, generó un FIMTH inferior a 30 l/min.

Discusión

En este estudio se comunican los valores de flujos inspiratorios máximos a través del dispositivo de aerosol en polvo Turbuhaler™ en niños chilenos de 4 a 8 años. Todos los niños estudiados fueron capaces de generar valores de FIMTH en el rango recomendado. Se ha descrito que el flujo mínimo necesario para obtener un aerosol de un tamaño de partículas y dosis adecuados, a través del Turbuhaler™, es de alrededor de 30 l/min, siendo el rango de mejor funcionamiento entre 30 y 60 l/min¹⁵. El uso de los IP en la edad pediátrica, desde su introducción hasta la fecha, se ha visto restringido por diversos factores, entre los que destacan su coste, la incomodidad de sistemas dotados de recargas tipo monodosis y, particularmente, el diseño de dispositivos que requerían la generación de flujos inspiratorios relativamente altos, difíciles de alcanzar por los niños, para extraer la mayor cantidad de dosis del medicamento en forma de un aerosol con un tamaño de partículas adecuado para penetrar y depositarse en el tracto respiratorio inferior.

En un grupo de niños caucásicos, Pedersen et al¹¹ comunicaron que un 26% de los menores de 6 años no alcanzaban a generar los FIM necesarios para operar eficientemente el Turbuhaler™. Se sabe que los valores de la función pulmonar varían de acuerdo a ciertas características determinadas por la raza¹², particularmente en términos de la relación entre la longitud del tórax y de las extremidades inferiores. Por lo tanto, los valores de FIM esperados para los niños latinoamericanos podrían ser diferentes de los valores descritos en niños europeos, suecos y portugueses^{16,11}. Ståhl et al comunicaron, en el grupo etario de 3 a 4 años (n = 6), valores de FIMTH cuyo promedio fue de 61 l/min.

En el estudio de Pedersen et al¹¹ se observa que los FIMTH de niños sanos entre 3 y 8 años (rango de FIMTH de 20 a 60 l/min) también son menores que los encontrados por nosotros en niños de la misma edad.

Los resultados del presente estudio parecen indicar que los FIM obtenidos en este grupo de niños, sanos y asmáticos, tanto en condiciones basales como a través de Turbuhaler™, son en general 20-30 l/min superiores a los valores encontrados por otros autores^{11,16}, con la diferencia respecto del grupo estudiado por Pedersen en que ninguno de nuestros pacientes generó valores de FIM por debajo de los 30 l/min, considerado como el flujo mínimo necesario para operar correctamente el Turbuhaler™^{9,11,15}. Lo anteriormente expuesto sugiere que los aerosoles en polvo generados por sistemas como el aquí empleado también pueden ser usados en niños de esta región, en edades más tempranas que las previamente recomendadas^{2,13,17}. Se sabe que la dosis extraída y el tamaño de las partículas de un aerosol en polvo están muy relacionadas con el FIM generado por el paciente^{10,11,18}. Por existir evidencias, en adultos, de un depósito pulmonar casi doble de budesonida cuando se incrementan los FIM desde 36 a 58 l/min⁹ a través de Turbuhaler™, es razonable suponer que los FIMTH encontrados en los niños estudiados permitirían una adecuada entrega de fármacos a la vía aérea.

El presente estudio demuestra que con un mínimo grado de entrenamiento en la maniobra de inspiración forzada máxima es posible emplear este tipo de aerosoles en polvo en niños de corta edad.

Debido a la eventual variabilidad de los FIM introducida por la edad de estos pacientes, es recomendable verificar la producción de flujos inspiratorios máximos de forma previa al inicio del tratamiento con aerosoles en polvo, puesto que ello podría optimar su depósito en el tracto respiratorio inferior⁹.

Las conclusiones obtenidas en este estudio se basan en mediciones realizadas a un pequeño número de niños, sanos y asmáticos, lo que puede representar una limitación del mismo. Sin embargo, otros importantes trabajos que han aportado al conocimiento relacionado con los dispositivos de aerosol en polvo y con los flujos inspiratorios máximos en niños también han comunicado valores con tamaños muestrales similares. Si bien nuestra muestra es pequeña, por tratarse de mediciones repetidas en triplicado y durante tres días sucesivos, en niños previamente entrenados y cuyo comportamiento fue similar y consistente entre sanos y asmáticos, podemos concluir con razonable confianza que los flujos obtenidos representarían los de niños chilenos en este rango de edades. Es deseable, sin embargo, ampliar la muestra para obtener valores de FIM que permitan generar ecuaciones de regresión para la población estudiada.

Conclusión

Este estudio sugiere que los niños chilenos de 4 a 8 años serían capaces de generar los flujos inspiratorios máximos necesarios para la utilización eficiente de inhaladores en polvo como el estudiado.

Agradecimiento

Los autores agradecen la generosa colaboración de Vesna Kovacevic, Fernando Sempertegui, Rosa Ovalle, como también la de Mauricio Lara y la del Laboratorio Saval Chile.

BIBLIOGRAFÍA

1. Persson G, Gruvstad E, Stahl E. A new multiple dose powder inhaler, (Turbuhaler®), compared with a pressurized inhaler in a study of terbutaline in asthmatics. *Eur Respir J* 1988; 1: 681-684.
2. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996; 90: 69-77.
3. Newman SP. Metered dose pressurized aerosols and the ozone layer. *Eur Respir J* 1990; 3: 495-497.
4. Johnsen CR, Weeke ER. Turbuhaler®: a new device for dry powder terbutaline inhalation. *Allergy* 1988; 43: 392-395.
5. Löfdahl CG, Anderson L, Bondesson E, Carlsson LG, Friberg K, Hedner J et al. *Eur Respir J* 1997; 10: 2474-2478.
6. Raimondi AC, Schottlender J, Lombardi D, Molfino NA. Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered dose inhaler with spacer, or dry powder. *Chest* 1997; 112: 24-28.
7. Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Fraher LJ, Jennings B. Comparison of the antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the Turbuhaler dry powder inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 186-193.

8. Nielsen KG, Skov M, Klug B, Ifversen M, Bisgaard H. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer®. *Eur Respir J* 1997; 10: 2105-2109.
9. Borgstöm L, Bondesson E, Morén F, Trofast E, Newman SP. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler®: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur Respir J* 1994; 7: 69-73.
10. Richards R, Dickson CR, Renwick G, Lewis RA, Holgate ST. Absorption and disposition kinetics of cromolyn sodium and the influence of inhalation technique. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 1028-1031.
11. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child* 1990; 65: 308-319.
12. Hsu KHK, Jenkins DE, Hsi GP, Bourhofer E, Thompson V, Tanaka N et al. Ventilatory functions on normal children and young adults, Mexican-American white and black. *Spirometry. J Pediatr* 1979; 95: 14-23.
13. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
14. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Official of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 5-83.
15. Ross DL, Schultz RK. Effect of inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaled and metered dose inhaler products. *J Aerosol Med* 1996; 9: 215-226.
16. Ståhl E, Ribeiro LB, Sandahl G. Dose response to inhaled terbutaline powder and peak inspiratory flow through Turbuhaler® in children with mild to moderate asthma. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 106-110.
17. Isles AF, Newth CJL. Management of acute asthma in children. En: Phelan PD, editor. *Clinical Paediatrics: asthma*. Londres. WB Saunders Company Ltd., 1995; 741-748.
18. Ganderton D. General factors influencing drug delivery to the lung. *Respir Med* 1997; 91: 13-16.