

Comparación de la rapidez de acción de terbutalino en inhalador de polvo seco con el aerosol presurizado

J. Belda Ramírez, P. Casan Clarà, M. González Molina y J. Sanchis Aldás

Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

En 9 pacientes con obstrucción reversible al flujo aéreo se comparó la rapidez de acción broncodilatadora de terbutalino en polvo, administrado con el sistema Turbuhaler® y la del mismo fármaco, administrado en aerosol líquido por cartucho presurizado. En 2 días consecutivos se administraron 0,5 mg de terbutalino en cartucho presurizado o en Turbuhaler®, realizándose una espirometría basal previa, a los 15, 45 y 90 s y a los 3, 5, 10, 15, 30, 60 y 120 min de la administración del fármaco. Ambas formas de presentación produjeron aproximadamente el 50% de su efecto máximo en los primeros 45 s, alcanzando la media de los incrementos máximos del FEV₁, el 80% a los 10 min para el aerosol en polvo y el 83% a los 10 min para el cartucho presurizado; el incremento máximo se alcanzó a los 52 (54) min para el Turbuhaler® y a los 69 (50) min para el cartucho presurizado. El estudio estadístico no reveló diferencias significativas en la rapidez broncodilatadora de ambas formas de presentación. El sistema de administración en polvo del terbutalino (Turbuhaler®) fue tan rápido y eficaz en su respuesta broncodilatadora como el cartucho presurizado de aerosol.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 278-281

Introducción

Los nuevos inhaladores de polvo seco micronizado son una alternativa a los inhaladores de aerosol propulsado por gas y pueden llegar a sustituirlos gracias a unas supuestas ventajas, tales como la mayor facilidad de uso y no contener propelentes fluorocarbonados, manteniendo unas características broncodilatadoras similares.

La rapidez de la broncodilatación es de gran importancia clínica para el tratamiento de agudizaciones del asma y LCFA (limitación crónica al flujo aéreo) con componente reversible. Si no hay respuesta en el tiempo esperado, puede deducirse una falta de acción por defectos en la inhalación, taquifilaxia o agravamiento clínico.

Correspondencia: Dr. J. Sanchis Aldás.
Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. Sant Antoni M.ª Claret, 167. 08005 Barcelona.

Recibido: 22-6-93; aceptado para su publicación: 29-10-93.

Speed of action of dry-powder vs pressurized aerosol terbutaline

The speed of bronchodilatation with terbutaline administered through the Turbuhaler® system and the same drug administered through a pressurized liquid aerosol device was compared in 9 patients with reversible air flow obstruction. On 2 consecutive days, terbutaline 0.5 mg in aerosol or dry-powder form (Turbuhaler®) was administered after baseline spirometric measurements were taken. Spirometry was repeated at 15, 45 and 90 s and at 3, 5, 10, 15, 30, 60 and 120 min after administration of the drug. Both forms of presentation produced approximately 50% of their maximum effect within the first 45 s; 80% of the patients in the dry-powder group reached the mean of maximum FEV₁ increase at 10 min, while 83% in the pressurized-aerosol-device group did so. The maximum increase was reached at 52 (54) min with the Turbuhaler® and at 69 (50) min for the aerosol. The difference in speed of effect for the two pharmaceutical forms were not statistically significant. The administration of terbutaline in powder form (Turbuhaler®) was as fast and effective in achieving bronchodilatation as was the aerosol form.

La rapidez de acción estaría determinada por factores específicos para cada aerosol, pero el patrón de distribución pulmonar sería un determinante importante de la respuesta broncodilatadora¹. Un aerosol de terbutalino contiene una fina dispersión de cristales de sulfato de terbutalino en propelente fluoroclorocarbonados: en cada pulsación libera una cantidad determinada de partículas heterodispersas, con tamaños entre 10⁻⁴ y 10² µm. El inhalador de polvo seco contiene microesferas de sulfato de terbutalino micronizado, sin aditivos, de tamaños entre 1 y 20 µm. Estas diferencias podrían justificar una diferente llegada a los receptores betaadrenérgicos bronquiales; sin embargo, sus patrones de distribución pulmonar no parecen mostrar diferencias entre ellos²⁻⁴.

El objetivo de este estudio fue determinar la rapidez de acción broncodilatadora de terbutalino, administrado con el sistema Turbuhaler® y compararla con la del mismo fármaco, administrado en aerosol líquido por cartucho presurizado.



Material y métodos

Se estudiaron 9 pacientes (5 varones y 4 mujeres) con LCFA reversible ($> 15\%$ en el FEV_1) y las características siguientes, expresadas por su media (desviación estándar): edad, 49 (16) años; talla, 163 (8) cm; peso, 71 (14) kg; FVC, 2,69 (0,91) l (valor de referencia, 69%), FEV_1 1,23 (0,39) l (valor de referencia, 44%).

La espirometría se realizó con un equipo Datospir 92® según las normas propuestas por SEPAR en 1985⁵ y se midieron los siguientes índices: FVC, FEV_1 , $FEV_1\%$ y MMEF.

Tras la realización de una espirometría basal, se administraron en 2 días consecutivos y en orden aleatorio, 0,5 mg de sulfato de terbutalino por inhalador, en dos inhalaciones inmediatamente consecutivas, o bien en una sola administración con Turbuhaler®. La espirometría se repitió a los 15, 45 y 90 s y a los 3, 5, 10, 15, 30, 60 y 120 min de la administración del fármaco. Todas las maniobras se controlaron por el mismo técnico.

Las modificaciones experimentadas en los índices espirométricos se expresaron como porcentaje ponderado de su efecto ($2^*[\text{post-pre}]/[\text{pre} + \text{post}]$) y como porcentaje del efecto máximo alcanzado.

Para el estudio estadístico se utilizó el análisis de la variancia para datos apareados. La probabilidad $< 0,05$ se consideró como estadísticamente significativa.

Resultados

Ambos aerosoles produjeron aproximadamente el 50% de su efecto máximo en los primeros 45 s de su administración. La media de los incrementos máximos del FEV_1 alcanzó el 80% a los 10 min para el aerosol en polvo, con un máximo del 87% a los 120 min y del 83% a los 10 min; para el cartucho presurizado, con un máximo del 86% a los 15 min. El resto de las variables registradas presentaron un comportamiento similar, tal como se observa en la tabla I. La figura 1 muestra los incrementos del FEV_1 con ambas formas de administración a lo largo del tiempo, expresados como media de los porcentajes del incremento máximo obtenido por cada paciente.

El incremento medio de la broncodilatación expresado en el FEV_1 fue como máximo del 33% a los 120 min, con el aerosol en polvo, y del 28% a los 15 min con el cartucho presurizado. Destaca, sin embargo, que este incremento ya se había conseguido práctica-

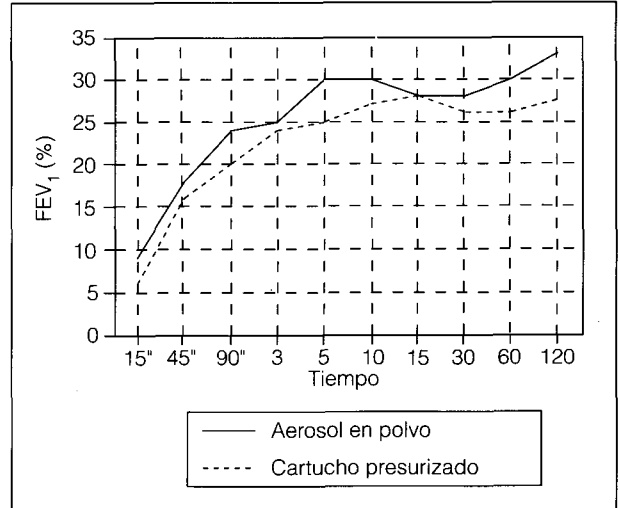


Fig. 1. Porcentaje del incremento máximo alcanzado en el FEV_1 .

mente a los 90 s y se mantuvo durante los 120 min que duró el estudio, tal como puede apreciarse en la tabla II. Como promedio del tiempo en que cada paciente alcanzó el máximo FEV_1 , el incremento máximo se produjo a los 52 (54) min con el Turbuhaler® y a los 69 (50) min con el cartucho presurizado (NS). La figura 2 muestra la representación gráfica comparativa de estos incrementos promedio entre ambas formas de administración.

El estudio estadístico no reveló diferencias significativas en la rapidez broncodilatadora de ambas formas de presentación.

Discusión

Parece lógico pensar que la rapidez de acción broncodilatadora de un fármaco pueda depender de las características físicas y químicas de la forma de presentación del principio activo. En nuestro estudio, tanto el aerosol como el polvo micronizado son partículas no disueltas de sulfato de terbutalino, por lo que no cabría esperar que la solubilidad y disponibilidad del fármaco a los receptores betaadrenérgicos (determinadas por las características químicas del fármaco)

TABLA I
Incremento máximo (%)

Tiempo	Aerosol en polvo			Cartucho presurizado		
	FVC	FEV_1	MMEF	FVC	FEV_1	MMEF
15 s	24 (23)	18 (22)	20 (20)	11 (20)	20 (25)	27 (31)
45 s	48 (30)	37 (20)	24 (18)	35 (23)	47 (24)	39 (30)
90 s	56 (34)	60 (17)	40 (24)	51 (26)	58 (25)	46 (25)
3 min	62 (27)	63 (18)	46 (25)	60 (25)	74 (20)	60 (16)
5 min	63 (39)	77 (18)	61 (30)	70 (24)	72 (15)	45 (35)
10 min	74 (15)	80 (17)	59 (30)	77 (17)	83 (11)	61 (29)
15 min	68 (31)	75 (18)	59 (35)	80 (19)	86 (16)	61 (43)
30 min	61 (37)	80 (21)	67 (31)	65 (17)	77 (13)	58 (47)
60 min	79 (22)	78 (13)	50 (29)	55 (32)	75 (18)	58 (33)
120 min	72 (38)	87 (19)	58 (37)	65 (33)	77 (29)	72 (34)

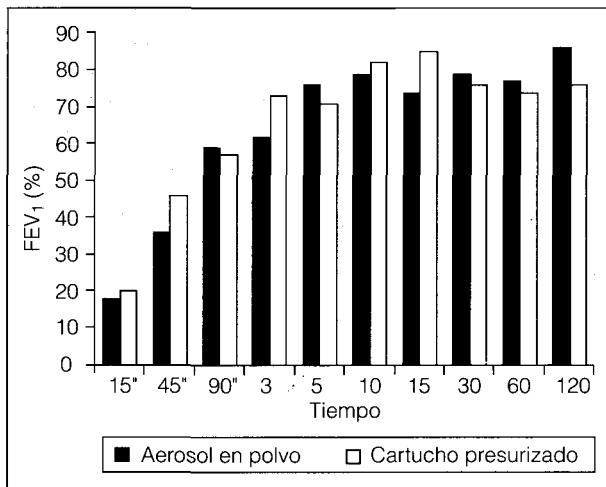
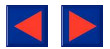


Fig. 2. Promedio de los incrementos en el FEV₁.

fuesen distintas. Por lo tanto, una posible diferencia en la rapidez de acción broncodilatadora se explicaría por diferencias de depósito en relación con una mayor dificultad en la técnica inhalatoria o una distinta distribución pulmonar, determinada por las características físicas de las partículas inhaladas, tales como la densidad, viscosidad, tensión superficial, diámetro medio y forma de las mismas¹.

Diversos estudios parecen indicar que la intensidad y duración del efecto broncodilatador no muestran diferencias significativas entre terbutalino en aerosol y terbutalino en polvo vía Turbuhaler^{®6-12}. Esto también parece comprobarse para otros broncodilatadores en polvo frente a aerosol, como el salbutamol¹³⁻¹⁶, bromuro de ipratropio¹⁷, etc. Sin embargo, no hay acuerdo general en algunas cuestiones como la posible diferencia de la distribución del aerosol y el polvo, el flujo inspiratorio mínimo necesario para que el sistema sea eficaz y la posible diferencia de dificultad en la técnica de administración de uno y otro.

Los cartuchos presurizados precisan un flujo muy bajo para obtener un efecto terapéutico, pero ofrecen la dificultad de coordinar la pulsación del cartucho con la máxima inspiración del paciente¹⁸, a diferencia del Turbuhaler[®] que no requiere esta coordinación y

sólo precisa inspirar con un flujo suficientemente alto a través del aparato, independientemente del método o volumen pulmonar de partida utilizados en la inhalación^{19,20}.

Los patrones de distribución parecen ser el factor decisivo de la acción broncodilatadora ya que determinan el acceso del fármaco a los receptores betaadrenérgicos bronquiales. Newman et al³ comprobaron mediante el marcado del aerosol con ^{99m}Tc, que los porcentajes de fármaco total depositado en el pulmón por ambos sistemas (aproximadamente 14%) no son significativamente diferentes. Persson et al², por otra parte, observan que utilizando partículas de un tamaño idóneo (unos 5 µm), éstas presentan una buena distribución pulmonar, similar a la de los aerosoles generados por cartucho presurizado y a los nebulizadores, y que al variar la masa de estas partículas se puede obtener diferentes efectos broncodilatadores.

El presente estudio muestra que la rapidez de acción broncodilatadora de terbutalino en polvo seco administrado vía Turbuhaler[®] es similar a la de terbutalino en aerosol administrado con cartucho presurizado. Ambas formas de administración son muy rápidas y alcanzaron aproximadamente el 50% de su efecto máximo ya en los primeros 45 s de su administración. Los datos no difieren de los obtenidos por Eriksson et al²¹ que compararon varios broncodilatadores en aerosol encontrando mejoría significativa a los 90 s. Sobol et al²², en un trabajo con isoproterenol y metaproterenol, ya observaron mejoría sintomática a los 60 s, y Casan et al²³ encontraron diferencias significativas en los primeros 15 s con un aerosol de fenoterol o salbutamol.

Los resultados de este estudio sugieren que las diferencias fisicoquímicas de ambas presentaciones del fármaco (aerosol y polvo) no son suficientemente importantes para detectar clínicamente una diferencia en su rapidez de acción. En conclusión, el sistema Turbuhaler[®] es una alternativa válida a los aerosoles convencionales, tanto en el tratamiento agudo como crónico, ya que se observan diferencias significativas en la rapidez y magnitud de la acción. Además, pueden aprovecharse las ventajas de este nuevo sistema en aquellos pacientes que muestran una técnica defectuosa con el cartucho presurizado.

TABLA II
Efecto broncodilatador (porcentaje ponderado)

Tiempo	Aerosol en polvo			Cartucho presurizado		
	FVC	FEV ₁	MMEF	FVC	FEV ₁	MMEF
15 s	9 (9)	9 (12)	11 (13)	4 (7)	6 (9)	9 (9)
45 s	16 (14)	18 (15)	19 (15)	12 (12)	16 (10)	17 (11)
90 s	18 (14)	24 (15)	28 (18)	15 (13)	20 (15)	25 (22)
3 min	19 (16)	25 (17)	32 (21)	16 (14)	24 (13)	27 (20)
5 min	21 (17)	30 (19)	30 (23)	18 (13)	25 (15)	29 (29)
10 min	21 (17)	30 (15)	36 (22)	20 (15)	27 (15)	33 (27)
15 min	20 (16)	28 (17)	32 (21)	20 (12)	28 (15)	33 (31)
30 min	20 (15)	28 (15)	38 (20)	18 (14)	26 (16)	32 (32)
60 min	21 (17)	30 (18)	36 (28)	16 (14)	26 (16)	32 (29)
120 min	21 (18)	33 (22)	40 (34)	18 (14)	27 (17)	33 (29)



BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Fadden Jr ER. Aerosols. En: Mc Fadden Jr ER, editor. *Inhaled aerosol bronchodilators*. Baltimore. Williams and Wilkins, 1986.
2. Persson G, Wirén JE. The bronchodilator response from inhaled terbutaline is influenced by the mass of small particles: a study on a dry powder inhaler (Turbuhaler®). *Eur Respir J* 1989; 2: 253-256.
3. Newman SP, Morén F, Trofast E, Talaee N, Clarke SW. Deposition and clinical efficacy of terbutaline sulphate from Turbuhaler, a new multi-dose powder inhaler. *Eur Respir J* 1989; 2: 247-252.
4. Vidgren M, Paronen P, Vidgren P, Vainio P, Nuutinen J. In vivo evaluation of the new multiple dose powder inhaler and the Rotahaler using the gamma scintigraphy [resumen]. *Acta Pharm Nord* 1990; 2: 3-10.
5. Sanchis J, Casan P, Castillo J et al. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1985; 25: 132-142.
6. Ahlstrom H, Svenonius E, Svensson M. Treatment of asthma in pre-school children with inhalation of terbutaline in Turbuhaler compared with Nebuhaler. *Allergy* 1989; 44: 515-518.
7. Hultquist C, Ahlstrom H, Kjellman NI, Malmqvist LA, Svenonius E, Melin S. A double-blind comparison between a new multidose powder inhaler (Turbuhaler) and metered dose inhaler in children with asthma. *Allergy* 1989; 44: 467-470.
8. Fuglsang G, Pedersen S. Comparison of a new multidose powder inhaler with a pressurized aerosol in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 112-115.
9. Osterman K, Norborg AM, Stahl E. A multiple dose powder inhaler (Turbuhaler) compared with a conventional aerosol. An acceptance study in asthmatics. *Allergy* 1989; 44: 294-297.
10. Wetterlin K. Turbuhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways. *Pharm Res* 1988; 5: 506-508.
11. Persson G, Gruvstad E, Sthal 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.
12. Johnsen CR, Weeke ER. Turbuhaler a new device for dry powder terbutaline inhalation. *Allergy* 1988; 43: 392-395.
13. Zainudin BM, Biddiscombe M, Tolfree SE, Short M, Spiro SG. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurised metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution. *Thorax* 1990; 45: 469-473.
14. Mutterlein R, Schmidt G, Fleischer W, Freund E. A new inhalation system for bronchodilatation. Study of the acceptance of the Ingelheim M inhaler in chronic obstructive respiratory tract diseases [resumen]. *Fortschr Med* 1990; 108: 225-228.
15. Deenstra M, Zanen P, Gusdorf CF. Bronchospasmolytic effects of salbutamol as powder inhalation in patients with reversible bronchial obstruction [resumen]. *Arzneimittelforschung* 1988; 38: 1.490-1.491.
16. Pover GM, Langdon CG, Jones SR, Fidler C. Evaluation of a breath operated powder inhaler. *J Int Med Res* 1988; 16: 201-203.
17. Gimeno F, Van Veenen R, Berg WC, Steenhuis EJ. A placebo-controlled comparison between the bronchodilatory effects of ipratropium bromide inhaled as a dry powder and by metered dose inhaler in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Allergy* 1988; 61: 341-343.
18. Pierce J, Rubinfeld AR. Aerosol delivery in lung disease. *Med J Aust* 1990; 153: 357-359.
19. Engel T, Heinig JH, Madsen F, Nikander K. Peak inspiratory flow and inspiratory vital capacity of patients with asthma measured with and without a new dry-powder inhaler device (Turbuhaler). *Eur Respir J* 1990; 3: 1.037-1.041.
20. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child* 1990; 65: 308-310.
21. Eriksson NE, Lindgren SB. The rapidity of bronchodilation. A comparison of isoprenaline, terbutaline and rimiterol. *Scand J Resp Dis* 1978; 59: 30-36.
22. Sobol BJ, Reed A. The rapidity of onset of bronchodilation. A comparison of alupent and isoproterenol. *Ann Allergy* 1974; 32: 137-140.
23. Casan P, Miralda R, Sanchis J. Rapidez de broncodilatación del fenoterol en aerosol. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 259-261.