



Original

Fracciones inspiratorias elevadas de O₂ con el uso del dispositivo convencional de nebulización de fármacos

Joaquim Gea^{a,b,*}, Mauricio Orozco-Levi^{a,b} y Lluís Gallart^c^a Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Bunyola, Baleares, España^c Servicio de Anestesia, Hospital del Mar-IMIM, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de agosto de 2009

Aceptado el 5 de febrero de 2010

On-line el 7 de abril de 2010

Palabras clave:

Nebulizaciones

Hipoventilación

Oxigenoterapia

RESUMEN

Los fármacos nebulizados son de gran utilidad en el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC. El gas propulsor más utilizado es aire comprimido, que suele combinarse con oxigenoterapia por vía nasal en pacientes con insuficiencia respiratoria. Este método pretende evitar los riesgos inherentes a la inhalación de fracciones inspiratorias de oxígeno (FIO₂) elevadas.

Objetivo: Analizar experimentalmente las FIO₂ reales obtenidas mediante el dispositivo mencionado.

Método: Los voluntarios respiraron con diversos patrones (basal, jadeo y respiración profunda) por vías nasal u oral y a flujos de oxígeno de 0–4 l/min. Seguidamente, repitieron los patrones basal y de jadeo con nebulización de suero salino impulsada por aire comprimido (8 l/min) y flujos de oxígeno nasales de 0,2, 4, 6 y 8 l/min. La FIO₂ se determinó en regiones retronasal (RN) y retrofaringea (RF).

Resultados: Durante la respiración sin nebulización simultánea y O₂ a 4 l/min, la FIO₂ alcanzó valores medios de 0,42–0,71 (RN) y 0,29–0,38 (RF) para los 3 patrones analizados. Durante la nebulización con salino y en respiración tranquila, los valores medios de FIO₂ fueron de 0,39 (RN) y 0,27 (RF) para O₂ a 2 l/min, 0,47 (RN) y 0,34 (RF) para 4 l/min, 0,58 (RN) y 0,38 (RF) para 6 l/min y 0,68 (RN) y 0,50 (RF) para 8 l/min. Cifras similares se alcanzaron con patrón de jadeo.

Conclusión: Las FIO₂ obtenidas mediante el sistema estándar de nebulización con aire comprimido y oxigenoterapia simultánea son relativamente elevadas y pudieran suponer un riesgo para los pacientes con EPOC exacerbada.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Increased Inspiratory Oxygen Fractions (FIO₂) Using a Conventional Drug Delivery Nebuliser

ABSTRACT

Nebulised drugs are very useful in COPD exacerbations. The most frequently used propellant is compressed air, which is commonly administered together with nasal oxygen in those patients with respiratory failure. The purpose of this approach is to avoid the risks inherent in breathing high inspiratory oxygen fractions (FIO₂).

Aim: To analyze the actual FIO₂ obtained with such a common method under experimental conditions.

Methods: Volunteers breathed using different patterns (quiet breathing, panting and deep breathing), through either the nose or the mouth, with oxygen flows of 0 vs. 4 l/min. Then, they repeated quiet breathing and panting patterns, with nebulization of saline propelled by compressed air (8 l/min) and oxygen flows of 0, 2, 4, 6 and 8 l/min. The FIO₂ was simultaneously determined both in retranasal (RN) and retropharyngeal (RF) areas.

Results: During breathing without simultaneous nebulization and oxygen flow of 4 l/min, FIO₂ reached mean values of 0.42–0.71 (RN) and 0.29–0.38 (RF) for the three ventilatory patterns analyzed. With nebulisations during quiet breathing, mean FIO₂ values were 0.39 (RN) and 0.27 (RF) for 2 l/min O₂ flow, 0.47 (RN), 0.34 (RF) for 4 l/min, 0.58 (RN), 0.38 (RF) for 6 l/min, and 0.68 (RN) and 0.50 (RF) for 8 l/min. Similar results were obtained with the panting pattern.

Conclusion: The FIO₂ obtained using the conventional nebulization system (propulsion with compressed air and simultaneous nasal oxygen therapy) are relatively high, and therefore, might involve risks for COPD patients during exacerbations.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Nebulisations

Hypoventilation

Oxygen therapy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgea@imim.es (J. Gea).

Introducción

Los fármacos broncodilatadores constituyen la base del tratamiento farmacológico en diversas enfermedades respiratorias obstructivas, como el asma y la EPOC^{1,2}. Su administración habitual se realiza mediante diversos dispositivos de inhalación. Sin embargo, y sobre todo en las exacerbaciones de la EPOC, se utilizan con frecuencia las nebulizaciones^{1,3-8}. Habitualmente estas últimas se realizan mediante propulsión de aire comprimido a través de unas cazoletas cerradas y con difusor que actúan de depósito del broncodilatador. La mezcla resultante llega al paciente por una mascarilla convencional nasobucal o a través de una boquilla. Dado que la mayoría de enfermos agudizados precisan además de un suplemento de oxígeno durante el procedimiento, este se realiza habitualmente a través de lentillas/gafas nasales cuyo flujo debiera regularse en función, cuanto menos, de la saturación en sangre de dicho gas (oximetría). El uso del oxígeno como propulsor de la nebulización se ha desaconsejado por implicar elevadas fracciones inspiratorias (FIO₂) que podrían llegar a ser peligrosas para el paciente^{6,9}. Por otra parte, la alternativa de colocar un sistema Venturi en una posición posterior a la cazoleta de nebulización no permite asegurar una adecuada propulsión del fármaco. Finalmente, la disponibilidad de diferentes mezclas gaseosas para poder individualizar el tratamiento resulta poco eficiente, sobre todo en el medio hospitalario actual donde los gases proceden en general de reservorios centralizados, con sistemas de distribución a los puntos de tratamiento.

Sin embargo, la observación clínica repetida de que pacientes que llegan a urgencias con agudización de su EPOC, pero estado ventilatorio conservado, se deterioran dramáticamente tras las nebulizaciones (aparición o incremento de la hipercapnia y acidosis respiratoria) (observaciones no publicadas), nos hizo sospechar que se podría estar produciendo una inducción de hipoventilación por inhalación de FIO₂ relativamente alta. Se sabe desde hace décadas que existe un subgrupo variable de pacientes que hipoventilan y retienen CO₂ ante la inhalación de concentraciones relativamente altas de oxígeno. La causa fundamental de dicha hipoventilación parece ser la depresión en la respuesta central aunque también se producen cambios deletéreos en el espacio muerto alveolar que han sido atribuidos a la eventual broncodilatación debida a la propia hipercapnia¹⁰. Sin embargo, son escasos los estudios que han evaluado la incidencia de la depresión respiratoria inducida por la combinación de nebulizaciones farmacológicas y oxigenoterapia¹¹⁻¹⁵. En el mismo sentido, no hemos hallado ningún trabajo que analice experimentalmente la concentración de oxígeno alcanzada con el dispositivo estándar utilizado para suministrar dicha combinación. Por tanto, el presente estudio fue diseñado para evaluar cuáles son las FIO₂ reales que se suministran a los sujetos durante el procedimiento estándar de nebulización combinado con oxigenoterapia. Dado que existe un riesgo no desdeñable para los pacientes, el estudio se ha realizado en voluntarios sanos.

Métodos

Los voluntarios eran sujetos varones, de entre 45-55 años, no fumadores y sin antecedentes respiratorios o cardiovasculares. El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución y los voluntarios firmaron el correspondiente consentimiento informado.

Procedimiento

Tras colocación de 2 sondas, una retranasal y la otra retrofaríngea, para toma de muestras de aire inspirado, se

procedió a analizar la FIO₂ a diversos flujos de aire y patrones ventilatorios (tabla 1). En concreto se realizaron maniobras con 3 patrones diferentes (respiración tranquila, alta frecuencia con bajo volumen corriente o *panting* y baja frecuencia con volumen corriente elevado), con respiración nasal y con respiración bucal, y tanto respirando aire ambiente como a un flujo nasal de oxígeno suplementario de 4 l/min. Seguidamente se procedió a añadir un flujo de aire continuo por la cazoleta de nebulización (8 l/min) rellena con suero salino isotónico. En esta ocasión, los voluntarios respiraron siempre por la boca tanto en respiración tranquila como en ventilación de jadeo y se procedió a suplementar con flujos progresivos de oxígeno por vía nasal (0, 2, 4, 6 y 8 l/min). En total se analizaron 22 situaciones ventilatorias diferentes y se recogieron un total de 7 registros válidos en cada situación.

Técnicas

En la figura 1 aparece el esquema del dispositivo utilizado para reproducir la situación de nebulización con aire comprimido y oxigenoterapia con gafas nasales así como la localización de las sondas para la toma de muestras y análisis de la FIO₂. Brevemente, el dispositivo constaba de una mascarilla nasobucal con ajuste almohadillado para prevenir las fugas y dos orificios para la entrada de la oxigenoterapia y salida de las señales fisiológicas. Estos orificios se hallaban sellados con silicona. La mascarilla se hallaba conectada a la cazoleta de nebulización y ésta a su vez, a la tubuladura portadora del flujo aéreo propulsor.

Tabla 1

Situaciones ventilatorias analizadas en el estudio

1. Respiración tranquila y nasal, aire ambiente. Sin nebulización
2. Respiración tranquila y bucal, aire ambiente. Sin nebulización
3. Respiración tranquila y nasal, O₂ cánulas nasales 4 l/min. Sin nebulización
4. Respiración tranquila y bucal, O₂ cánulas nasales 4 l/min. Sin nebulización
5. Respiración rápida y superficial, nasal, aire ambiente. Sin nebulización
6. Respiración rápida y superficial, bucal, aire ambiente. Sin nebulización
7. Respiración rápida y superficial, nasal, O₂ cánulas nasales 4 l/min. Sin nebulización
8. Respiración rápida y superficial, bucal, O₂ cánulas nasales 4 l/min. Sin nebulización
9. Respiración lenta y profunda, nasal, aire ambiente. Sin nebulización
10. Respiración lenta y profunda, bucal, aire ambiente. Sin nebulización
11. Respiración lenta y profunda, nasal, O₂ cánulas nasales 4 l/min. Sin nebulización
12. Respiración lenta y profunda, bucal, O₂ cánulas nasales 4 l/min. Sin nebulización
13. Respiración tranquila nasobucal libre, con nebulización de suero salino (8 l/min), aire ambiente
14. Respiración tranquila nasobucal libre, con nebulización de suero salino (8 l/min), O₂ cánulas 2 l/min
15. Respiración tranquila nasobucal libre, con nebulización de suero salino (8 l/min), O₂ cánulas 4 l/min
16. Respiración tranquila nasobucal libre, con nebulización de suero salino (8 l/min), O₂ cánulas 6 l/min
17. Respiración tranquila nasobucal libre, con nebulización de suero salino (8 l/min), O₂ cánulas 8 l/min
18. Respiración rápida y superficial, nasobucal libre, con nebulización de suero salino (8 l/min), aire ambiente
19. Respiración rápida y superficial, nasobucal libre, con nebulización de suero salino (8 l/min), O₂ cánulas 2 l/min
20. Respiración rápida y superficial, nasobucal libre, con nebulización de suero salino (8 l/min), O₂ cánulas 4 l/min
21. Respiración rápida y superficial, nasobucal libre, con nebulización de suero salino (8 l/min), O₂ cánulas 6 l/min
22. Respiración rápida y superficial, nasobucal libre, con nebulización de suero salino (8 l/min), O₂ cánulas 8 l/min

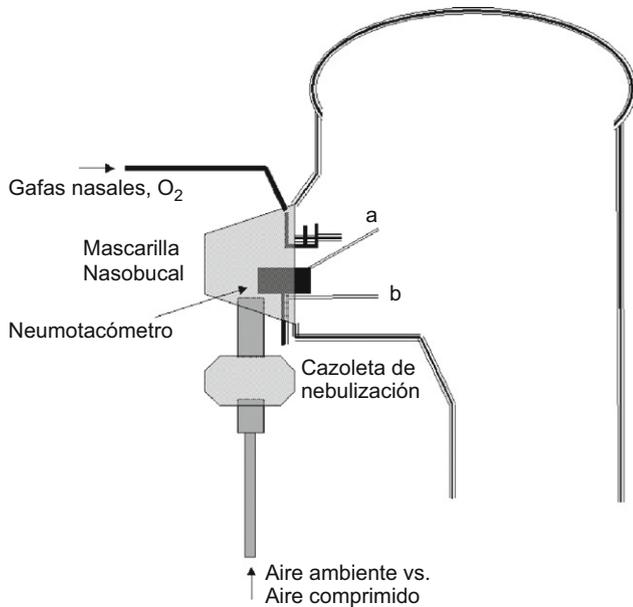


Figura 1. Representación esquemática del dispositivo utilizado para la administración conjunta de nebulizaciones de fármaco con aire comprimido y suplemento de oxígeno. Se indica también la disposición de las 2 sondas lectoras de la concentración de oxígeno. a) Retronasal. b) Retrofaríngea.

En las situaciones que implicaban respiración por la boca, los sujetos respiraron a través de una boquilla conectada a un transductor de flujo (TSD117/SS11LA Biopac Systems, Goleta, CA, EEUU), previamente calibrado. Tras la conversión en volumen, este procedimiento permitió el análisis del patrón ventilatorio en las diferentes modalidades de respiración bucal. Para los diferentes variables del patrón [FR, frecuencia respiratoria; VT, volumen corriente o «tidal»; VE, volumen minuto respiratorio (inspiratorio); T_I , tiempo inspiratorio; T_{TOT} , tiempo total del ciclo respiratorio] se han utilizado los valores medios de al menos 15 respiraciones en cada situación, descartando el tiempo de estabilización hasta alcanzar un estado estable (*steady state*). Las variables compuestas VT/T_I y T_I/T_{TOT} se han calculado a partir de las obtenidas directamente del registro. La señal de flujo no fue recogida en las modalidades de respiración nasal. A su vez, la FIO_2 se determinó mediante un analizador paramétrico (toma AFT20 y módulo O2100C, ambos de Biopac) conectado a las sondas de obtención de muestra. Se ha tomado como valor de la FIO_2 en cada caso su valor medio en esa fase de la ventilación, nuevamente en al menos 15 respiraciones. Finalmente, la saturación de oxígeno se monitorizó con un oxímetro (sonda-transductor TSD123 y amplificador OXY100C, Biopac). Todas las señales se recogieron en un polígrafo digital (MP100 Data Acquisition System, Biopac), para su posterior análisis (programa AcqKnowledge ACK100W, Biopac).

Cuando ello ha sido posible se ha calculado la FIO_2 predicha como resultante de la mezcla entre el volumen de aire inspirado y el suplemento de oxígeno suministrado por las lentillas. En el caso de la respiración libre, el cálculo ha tenido en cuenta el aire inspirado real, derivado del patrón ventilatorio. En el caso de las nebulizaciones a 8 l/min, este ha sido el flujo aéreo considerado en el cálculo.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva se expresa como media \pm DE. Las comparaciones entre las diversas situaciones se han realizado mediante un análisis de la varianza para medidas repetidas. Se ha considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Toma libre de aire inspirado (nebulización inactiva)

Los valores correspondientes a los registros realizados con el dispositivo de nebulización pero sin flujo de aire adicional (alternativamente vías nasal u oral) a diferentes patrones ventilatorios, con y sin suplemento de oxígeno, aparecen en la tabla 2. Dicho suplemento fue de 4 l/min en todos los casos siempre suministrado por lentillas nasales convencionales. Como era de esperar, y respirando aire ambiente, las sondas retronasal y retrofaríngea mostraron siempre concentraciones inspiratorias de oxígeno de 0,21 con ligeros descensos espiratorios debidos a la mezcla con el aire espirado (fig. 2). Ya con el suplemento de oxígeno, la sonda retronasal mostró valores superiores a la retrofaríngea tanto en respiración nasal como oral y tanto en respiración tranquila (basal) como en las 2 modalidades de hiperventilación (jadeo y profunda). Estos valores alcanzaron tanto en respiración basal como en profunda unos niveles cercanos al 70% de oxígeno (fig. 2), siendo algo inferiores en el patrón de jadeo (fig. 3). Por otra parte, los valores de la FIO_2 medida eran en general ligeramente superiores a los calculados teóricos sobre todo en el compartimento retronasal.

El patrón respiratorio basal obtenido con la respiración bucal se hallaba dentro de la normalidad y era similar respirando solo aire ambiente o con la mezcla derivada del suplemento de oxígeno en las tres situaciones ventilatorias estudiadas.

Nebulizaciones con aire comprimido

En el registro realizado durante las nebulizaciones con aire comprimido, las sondas registraron concentraciones progresivas de oxígeno a medida que aumentaba el flujo de ese gas por las lentillas (tabla 3 y fig. 4). También en esta ocasión, los valores registrados fueron superiores con la sonda retronasal. El patrón de hiperventilación tipo jadeo no modificó sustancialmente los valores medidos de FIO_2 respecto de la respiración tranquila basal. Por otra parte, los patrones ventilatorios en boca fueron similares a los obtenidos durante la inhalación con aire ambiente.

Discusión

El hallazgo más notable del presente trabajo es la verificación de que la técnica más utilizada para administrar nebulizaciones farmacológicas a pacientes respiratorios que además precisan de oxígeno suplementario no asegura unas fracciones inspiratorias controladas de este último gas. Es más, dichas concentraciones alcanzan en ocasiones niveles que podrían tener consecuencias clínicas importantes si fueran aplicadas a pacientes con enfermedades obstructivas crónicas. Sorprendentemente, no hemos hallado ningún trabajo previo en que se analicen experimentalmente las concentraciones reales de oxígeno que reciben los sujetos sometidos a nebulizaciones con técnica estándar.

La terapia de los pacientes respiratorios con un trastorno obstructivo implica diversos elementos, entre los que destacan los broncodilatadores y la oxigenoterapia. Los primeros permiten mejorar el flujo aéreo al incrementar el calibre de las vías respiratorias por diversos mecanismos. Su vía de utilización más frecuente es la inhalada, pero los resultados pueden mejorarse mediante su administración por nebulización del fármaco^{7,8}. A su vez, un suministro de oxígeno suplementario permite corregir algunas de las consecuencias de la hipoxemia grave tanto a nivel tisular como del sistema cardiovascular. En determinadas situaciones como la exacerbación grave de la EPOC, es frecuente

Tabla 2FIO₂ obtenidas con el dispositivo de nebulización, toma libre de aire inspirado y suplemento nasal de oxígeno a 4 l/min a diferentes patrones respiratorios voluntarios

	Respiración basal				Respiración tipo jadeo (panting)				Respiración profunda			
	Nasal		Oral		Nasal		Oral		Nasal		Oral	
	Aire	Oxígeno	Aire	Oxígeno	Aire	Oxígeno	Aire	Oxígeno	Aire	Oxígeno	Aire	Oxígeno
	4 l/min		4 l/min		4 l/min		4 l/min		4 l/min		4 l/min	
Sonda retronasal												
FIO ₂	0,21 ± 0,02	0,53 ± 0,08*	0,21 ± 0,01	0,70 ± 0,03*	0,21 ± 0,01	0,42 ± 0,03*	0,21 ± 0,02	0,49 ± 0,06*	0,21 ± 0,01	0,71 ± 0,05 [†]	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,02
FIO ₂ (mín)	0,19	0,41	0,20	0,68	0,20	0,36	0,19	0,42	0,20	0,67	0,20	0,48
FIO ₂ (máx)	0,21	0,55	0,21	0,74	0,21	0,42	0,21	0,56	0,21	0,77	0,21	0,54
Sonda retrofaríngea												
FIO ₂	0,21 ± 0,01	0,32 ± 0,02*	0,21 ± 0,01	0,37 ± 0,04*	0,21 ± 0,01	0,28 ± 0,03*	0,21 ± 0,02	0,33 ± 0,02*	0,21 ± 0,01	0,29 ± 0,02 [†]	0,21 ± 0,01	0,37 ± 0,04 [†]
FIO ₂ (mín)	0,20	0,30	0,20	0,30	0,19	0,24	0,18	0,30	0,20	0,27	0,19	0,32
FIO ₂ (máx)	0,21	0,35	0,21	0,38	0,21	0,28	0,21	0,34	0,21	0,30	0,21	0,37
FIO ₂ (teórica)	0,21	-	0,21	< 0,48	0,21	-	0,21	< 0,29	0,21	-	0,21	< 0,34
Patrón inspiratorio en boca												
FR (min ⁻¹)	ND	ND	17,2 ± 1,3	16,6 ± 1,2	ND	ND	160 ± 21	166 ± 24	ND	ND	17,3 ± 1,5	17,5 ± 1,9
VT (cc)	ND	ND	451 ± 30	458 ± 37	ND	ND	225 ± 17	229 ± 21	ND	ND	1210 ± 187	1152 ± 172
VE (l/min)	ND	ND	7,8 ± 0,8	7,6 ± 1,1	ND	ND	36,0 ± 4,6	38,1 ± 6,8	ND	ND	20,9 ± 4,6	20,2 ± 3,2
VT/T ₁ (l/s)	ND	ND	0,232 ± 0,040	0,247 ± 0,082	ND	ND	1,642 ± 0,432	1,636 ± 0,623	ND	ND	0,740 ± 0,109	0,691 ± 0,095
T ₁ (s)	ND	ND	1,939 ± 0,234	1,851 ± 0,185	ND	ND	0,137 ± 0,083	0,140 ± 0,075	ND	ND	1,635 ± 0,332	1,667 ± 0,289
T _{TOT} (s)	ND	ND	3,485 ± 0,532	3,606 ± 0,426	ND	ND	0,375 ± 0,061	0,361 ± 0,083	ND	ND	3,462 ± 0,367	3,426 ± 0,437
T ₁ /T _{TOT}	ND	ND	0,556 ± 0,098	0,513 ± 0,062	ND	ND	0,365 ± 0,045	0,388 ± 0,053	ND	ND	0,472 ± 0,081	0,487 ± 0,064

ND: no disponible; VE: volumen minuto respiratorio (inspiratorio); VT: volumen corriente o «tidal»; T₁: tiempo inspiratorio; T_{TOT}: tiempo total del ciclo respiratorio.FIO₂ teórica: FIO₂ resultante de la mezcla del volumen de aire inspirado espontáneamente (en boca)+ el flujo total de oxígeno aportado por las lentillas. El uso de la expresión « < FIO₂ » asume la probable existencia de pérdidas del segundo componente en el volumen inspirado real.

* p < 0,001 respecto de aire ambiente.

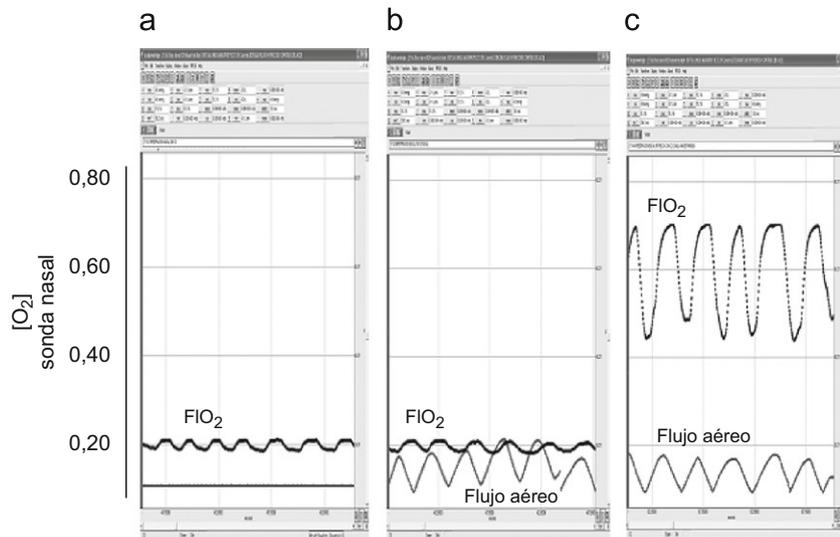


Figura 2. Registros representativos de flujo aéreo oral y concentración de oxígeno (O_2) (sonda retronasal) en respiración tranquila. a) Respiración nasal (no existe recogida de señal de flujo), aire ambiente. b) Respiración bucal, aire ambiente. c) Respiración bucal, oxígeno a 4l/min. Las oscilaciones de los valores en la concentración de oxígeno se relacionan con el ciclo respiratorio, correspondiendo la FIO_2 a los picos de la curva.

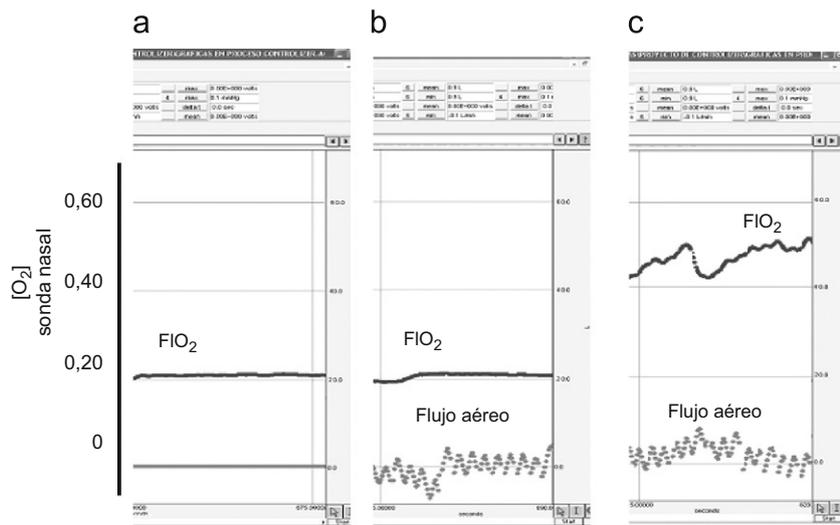


Figura 3. Registros representativos de flujo aéreo oral y concentración de oxígeno (O_2) (sonda retronasal) en respiración de tipo jadeo: a) Respiración nasal (no existe recogida de señal de flujo), aire ambiente. b) Respiración bucal, aire ambiente. c) Respiración bucal, oxígeno a 4l/min. Se han agrandado los registros en relación a la magnitud tiempo para poder apreciar mejor el flujo a altas frecuencias ventilatorias.

utilizar conjuntamente ambos tratamientos (broncodilatadores en nebulización y suplementos de oxígeno)^{6,11-17}.

Por otra parte, tradicionalmente se recomienda el uso de fracciones respiratorias de oxígeno controladas y no excesivamente altas para prevenir la potencial aparición de hipoventilación^{1,7}. Este trastorno se ha atribuido sobre todo a la depresión de las áreas neuronales que controlan la respiración que dejarían de percibir el estímulo hipóxico que la potencia. Esto sería relevante sobre todo en pacientes hipercápnicos cuyos receptores se hallan ya habituados a unas concentraciones relativamente elevadas de $PaCO_2$, y por tanto responden mal a cambios ulteriores en la concentración de ese gas¹⁸. En estos enfermos y solo la eventual presencia de hipoxia mantendrá un adecuado estímulo ventilatorio^{18,19}. De ahí la importancia de no anularlo totalmente mediante una oxigenoterapia excesiva.

Sin embargo, la observación de que un cierto porcentaje de pacientes con enfermedades obstructivas crónicas toleran relativamente bien la administración de concentraciones relativamente

elevadas de oxígeno ha llevado a una cierta tolerancia en el uso de este gas. De hecho, la variabilidad en las respuestas a la hipoxia y la hipercapnia no solo es interindividual, entre los diferentes enfermos, sino también intraindividuo con diferencias entre las situaciones de estabilidad y exacerbación²⁰⁻²⁷. Sin embargo, diversas revisiones confirman el peligro que puede implicar una corrección excesiva de la hipoxia en muchos pacientes con enfermedades respiratorias crónicas²⁸⁻³⁰.

Por otra parte y ante la variabilidad de resultados, se ha profundizado en los mecanismos por los que la utilización de FIO_2 elevadas induce hipercapnia y acidosis respiratoria en algunos enfermos. Así, se ha confirmado que éstos muestran una reducción en su ventilación por pérdida del estímulo hipóxico¹⁰. Esta reducción puede alcanzar un 20% de la ventilación basal. Pero además se ha observado un incremento en el espacio muerto³¹, en concreto en su fracción alveolar^{10,32}, probablemente como consecuencia de la propia hipercapnia y su eventual acción sobre el calibre bronquial¹⁰. Un punto a destacar es el de que las

Tabla 3
FIO₂ obtenidas durante las nebulizaciones a 8 l/min de aire comprimido a diferentes flujos suplementarios de oxígeno

	Respiración Basal					Respiración tipo jadeo (<i>panting</i>)				
	Aire	2 l/m	4 l/m	6 l/m	8 l/m	Aire	2 l/m	4 l/m	6 l/m	8 l/m
<i>Sonda retronasal</i>										
FIO ₂	0,21 ± 0,01	0,39 ± 0,04*	0,47 ± 0,03*	0,58 ± 0,03*	0,68 ± 0,03*	0,21 ± 0,01	0,44 ± 0,03*	0,49 ± 0,03*	0,53 ± 0,04*	0,60 ± 0,04*
FIO ₂ (mín)	0,19	0,33	0,43	0,56	0,65	0,20	0,42	0,46	0,50	0,56
FIO ₂ (máx)	0,21	0,40	0,48	0,59	0,70	0,21	0,47	0,51	0,54	0,62
<i>Sonda retrofaringea</i>										
FIO ₂	0,21 ± 0,01	0,27 ± 0,03*	0,34 ± 0,04*	0,38 ± 0,05*	0,50 ± 0,04*	0,21 ± 0,02	0,38 ± 0,03*	0,44 ± 0,03*	0,46 ± 0,04*	0,51 ± 0,04*
FIO ₂ (mín)	0,20	0,25	0,32	0,37	0,48	0,19	0,37	0,41	0,42	0,47
FIO ₂ (máx)	0,21	0,29	0,38	0,44	0,54	0,22	0,41	0,46	0,49	0,54
FIO ₂ (teórica)	0,21	< 0,37	< 0,47	< 0,54	< 0,61	0,21	-	-	-	-
FR (min ⁻¹)	17,1 ± 1,4	7,3 ± 1,2	17,1 ± 1,6	17,2 ± 1,2	16,7 ± 1,8	165 ± 27	170 ± 25	168 ± 27	175 ± 29	169 ± 25
VT (cc)	455 ± 28	449 ± 26	448 ± 32	459 ± 30	453 ± 33	240 ± 20	229 ± 18	236 ± 19	230 ± 20	243 ± 19
VE (l/min)	7,8 ± 0,7	7,8 ± 0,6	7,7 ± 0,6	7,9 ± 0,7	7,6 ± 0,7	39,6 ± 5,2	38,9 ± 4,8	39,6 ± 4,8	40,2 ± 5,0	41,1 ± 5,1
VT/T _I (l/s)	0,236 ± 0,038	0,238 ± 0,036	0,234 ± 0,033	0,242 ± 0,040	0,234 ± 0,038	1,690 ± 0,538	1,647 ± 0,479	1,595 ± 0,506	1,565 ± 0,684	1,800 ± 0,729
T _I (s)	1,927 ± 0,259	1,889 ± 0,279	1,915 ± 0,197	1,895 ± 0,249	1,932 ± 0,195	0,142 ± 0,084	0,139 ± 0,073	0,148 ± 0,083	0,147 ± 0,068	0,135 ± 0,055
T _{TOT} (s)	3,509 ± 0,483	3,468 ± 0,372	3,509 ± 0,425	3,488 ± 0,392	3,593 ± 0,362	0,364 ± 0,072	0,353 ± 0,066	0,357 ± 0,074	0,343 ± 0,071	0,355 ± 0,069
T _I /T _{TOT}	0,549 ± 0,079	0,545 ± 0,068	0,546 ± 0,081	0,543 ± 0,074	0,538 ± 0,063	0,390 ± 0,052	0,394 ± 0,046	0,415 ± 0,059	0,429 ± 0,047	0,380 ± 0,052

ND: no disponible; T_I: tiempo inspiratorio; T_{TOT}: tiempo total del ciclo respiratorio; VE: volumen minuto respiratorio (inspiratorio); VT: volumen corriente o «tidal». FIO₂ teórica: FIO₂ resultante de la mezcla del flujo de aire nebulizado + el flujo total de oxígeno aportado por las lentillas. El uso de la expresión « < FIO₂ » asume la probable existencia de pérdidas del segundo componente en el volumen inspirado real.

* p < 0,001 respecto de aire ambiente.

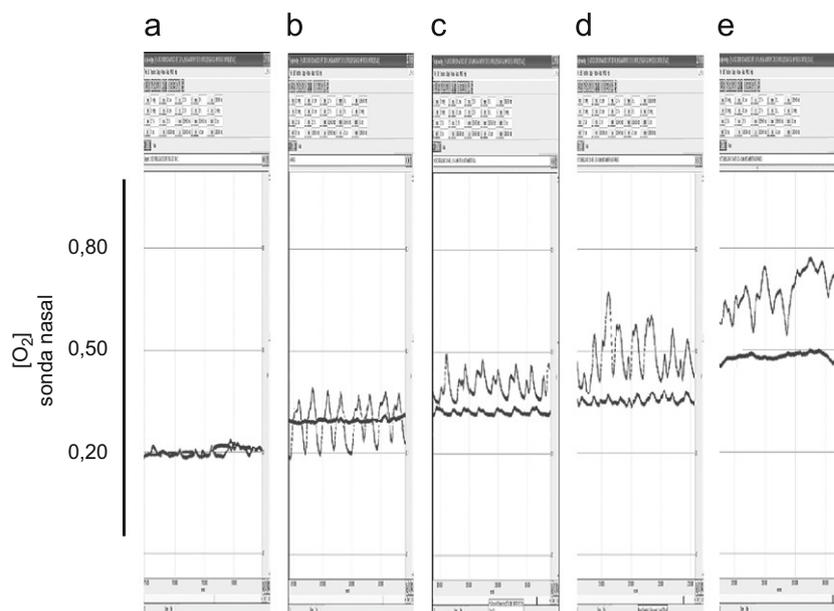


Figura 4. Registros durante las nebulizaciones con aire comprimido (8 l/min), en respiración tranquila y a diferentes flujos nasales de oxígeno. a) Sin oxígeno. b) A 2 l/min. c) A 4 l/min. d) A 6 l/min. e) A 8 l/min. Con excepción de a), donde ambos registros se superponen, los trazados superiores corresponden a la sonda retronasal, mientras que los inferiores proceden de la sonda retrofaringea.

reducciones en la ventilación inducidas por la hiperoxia se observan sobre todo en pacientes con exacerbación¹⁰ que precisamente son los más susceptibles de recibir nebulizaciones con fármacos y son menores o se hallan ausentes en enfermos estables^{21,26}. Es interesante señalar que las modificaciones en la respuesta ventilatoria aunque de pequeña cuantía y escasa relevancia clínica, se hallarían también presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes que realizan oxigenoterapia domiciliaria convencional con FIO₂ relativamente bajas³³.

Por otra parte, es frecuente observar el deterioro que experimentan en las primeras horas de su ingreso en urgencias un número no despreciable de pacientes respiratorios. Algunos de estos enfermos se caracterizan por un estado inicial relativamente conservado a nivel clínico y gasométrico, pero muestran un deterioro posterior con aparición de hipercapnia progresiva y

acidosis respiratoria. Una posibilidad es que estos enfermos estén recibiendo una concentración de oxígeno mayor de la recomendada como parece suceder habitualmente en países de nuestro entorno²⁹ a pesar de las recomendaciones de no superar una FIO₂ del 0,24-0,28. Esto es especialmente evidente en los departamentos de urgencias y se ha demostrado que tiene un impacto directo en el deterioro posterior de los pacientes^{29,30}.

Otra posibilidad complementaria que puede explicar el deterioro de los enfermos con exacerbación es la frecuente terapia simultánea con oxigenoterapia y nebulizaciones de fármacos broncodilatadores. Como es sabido, este último tratamiento se realiza mediante mascarilla, propulsando el fármaco ya diluido con un gas medicinal o con aire. Conocedores de los riesgos que implica el uso de oxígeno para esta función, se suele utilizar el aire comprimido. El problema aparece cuando el paciente precisa además de suplementos de

oxígeno por presentar insuficiencia respiratoria. En general, la solución más extendida es la aplicación de un flujo continuo de oxígeno, utilizando unas lentillas/gafas nasales que se sitúan en el interior de la mascarilla que recibe la nebulización con aire. El flujo de dichas lentillas debería mantenerse en niveles que aseguren una saturación de oxígeno aceptable pero no excesiva. En general, se recomienda que cualquier terapia que incluya oxígeno en pacientes con EPOC mantenga unos niveles de saturación entre el 85-92% para evitar los riesgos respectivos de hipoxemia y de hipercapnia/acidosis^{34,35}. Sin embargo, y como ya se ha mencionado, dichos niveles de saturación son frecuentemente sobrepasados sobre todo en los servicios de urgencias^{29,30,35,36}. También con demasiada frecuencia, la terapia doble (nebulización con aire más oxígeno suplementario) se realiza sin monitorización oximétrica. Finalmente, cabe recordar que la SEPAR recomienda un flujo de oxígeno nasal de tan solo 2 l/min durante la terapia nebulizada¹⁶.

Finalmente, existe otra posibilidad para explicar el deterioro gasométrico (fundamentalmente la hipoxemia) en pacientes que están recibiendo el tratamiento inicial de su exacerbación. Se trata de los conocidos efectos de los beta-agonistas sobre el gasto cardíaco, que al aumentar, puede conllevar un aumento de la perfusión a unidades alveolares de reducido cociente ventilación-perfusión (V_A/Q)³⁷. Sin embargo, este efecto deletéreo se ha descrito fundamentalmente tras la administración del fármaco por vía endovenosa en el asma bronquial, y parece menor por vía inhalada³⁷. En el caso concreto de las nebulizaciones en pacientes con EPOC exacerbada, el efecto del betaagonista sobre las relaciones V_A/Q sería muy limitado³⁸. Además, en todos estos casos y debido a los otros factores que influyen positivamente en la PaO_2 , el impacto final en los gases arteriales parece reducido^{37,38}, aunque ciertamente, no sería descartable.

La observación clínica del deterioro gasométrico que se observaba en un porcentaje importante de pacientes nos hizo sospechar que el nivel de FIO_2 habitualmente utilizado durante las nebulizaciones era superior al esperado y motivó el diseño del presente estudio. En él, y bajo condiciones controladas, se ha analizado cuál es el nivel real de suministro de oxígeno con el dispositivo de nebulización y a diferentes flujos (tanto de aire como de oxígeno). En la primera fase del estudio, se permitió a los sujetos utilizar diferentes patrones ventilatorios y una toma libre de aire inspirado. Bajo dichas circunstancias, los niveles de FIO_2 medidos fueron relativamente elevados, alcanzando en ocasiones valores cercanos al 0,70. Dichos valores, no obstante requieren una serie de matizaciones. En general, sus oscilaciones inspiratorias fueron muy discretas con valores superiores en la sonda retrorinal respecto de la retrofaríngea. Esto parece lógico ya que la primera de dichas localizaciones se hallaba muy cercana a la fuente permanente de oxígeno y es posible que no se hubiera producido todavía una mezcla apropiada de este gas con el resto del aire inspirado. El mismo motivo parece explicar la diferencia más acusada entre ambas sondas observada bajo respiración bucal frente a la nasal sobre todo en respiración tranquila y profunda. Finalmente, los valores entre la FIO_2 teórica calculada y la realmente medida fueron de índole menor en todos los casos. En resumen, los valores de FIO_2 real bajo respiración libre resultan elevados aunque no serían muy alarmantes si se asume que solo son reflejados realmente por la sonda retrofaríngea.

Lamentablemente, esta situación empeora sustancialmente ante condiciones mucho más similares a las de los pacientes que reciben nebulización en las que los flujos de aire y oxígeno pueden llegar a ser muy superiores. Cuando los voluntarios del estudio fueron sometidos a dichas circunstancias, ambas sondas registraron FIO_2 elevadas. Lo que es más importante, la sonda retrofaríngea alcanzó valores del 40-50% de oxígeno con flujos de dicho gas que incluían los más habituales en la clínica para este tipo de pacientes durante las nebulizaciones.

Confirmada la administración de FIO_2 relativamente elevadas con los sistemas tradicionales de nebulización combinada con oxigenoterapia, se hace necesario un estudio clínico, aleatorizado y controlado sobre la situación real en los pacientes con agudización de su EPOC. Aunque hasta la fecha se han publicado algunos trabajos¹¹⁻¹⁵, todos ellos presentan importantes problemas metodológicos¹⁷.

Limitaciones del estudio

Una de las potenciales limitaciones del estudio es la posibilidad de que bajo determinadas circunstancias (como la hiperventilación con nebulización simultánea) se hubiera producido un cierto *rebreathing* ya que el alto VE exigido en esa circunstancia no podía ser adecuadamente mantenido por el flujo combinado del oxígeno y aire suministrados. En todo caso, eso hubiera resultado en la infaestimación de la F_iO_2 que aún así resultó ser elevada. También es posible que, como en todo estudio del patrón ventilatorio, este pueda haberse visto artefactualmente afectado por el sistema de medición. Sin embargo, en el presente estudio se escogió la medición por neumotacómetro por ser más exacta que las estimaciones indirectas y se aseguró que la mascarilla se hallaba razonablemente ajustada en todo momento.

Otra eventual limitación del estudio es que se ha realizado en voluntarios sanos y no en pacientes por lo cual no es posible una extrapolación directa a situaciones clínicas reales. Sin embargo, pensamos que la primera aproximación al problema de la oxigenoterapia durante las nebulizaciones implicaba la verificación de la FIO_2 real que recibe el individuo. El estudio de las consecuencias de una fracción excesivamente elevada de oxígeno sobre los pacientes se halla ya suficientemente analizada en la literatura y no nos pareció ético ni necesario exponer una vez más a los pacientes a dichas condiciones experimentales.

Finalmente, debemos reconocer que es posible que los resultados del presente estudio no sean del todo extrapolables a otros dispositivos similares. Sin embargo, aunque dichos dispositivos difieran morfológicamente en algunos detalles, sus elementos esenciales: el flujo de oxígeno como propulsor y la cazoleta con el fármaco son comunes a la mayoría de ellos. Dicho de otro modo, nuestros resultados no serían directamente extrapolables cuantitativamente, pero sus consecuencias cualitativas y riesgos potenciales serían probablemente muy similares.

En *resumen*, el presente trabajo pretende ser una llamada de atención desde la fisiología hacia la clínica diaria sobre el tema del uso de oxígeno suplementario durante las nebulizaciones. Dicho uso pudiera entrañar peligros para el paciente sobre todo si no se tienen en cuenta la FIO_2 y el nivel resultante de oxigenación así como las respuestas ventilatoria y/o sanguínea que éstos pueden inducir. En consecuencia, creemos que deberían investigarse dispositivos seguros que permitan controlar la FIO_2 en el curso de tratamientos con nebulización de fármacos.

Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute. Update of the Management Sections. GOLD website (www.goldcopd.com).
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Evidence-based guidelines for asthma management and prevention. GINA website (www.ginasthma.com).
3. Friedman M. A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 1996;100:305-95.
4. Tashkin DP, Bleecker E, Braun S, Campbell S, DeGraff AC, Hudgel DW, et al. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am J Med.* 1996;100:625-95.

5. Datta D, Vitale A, Lahiri B, Zu Wallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest*. 2003;124:844–9.
6. British Thoracic Society. Management of exacerbation of COPD. *Thorax*. 2004;59(Suppl 1):131–56.
7. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297–316.
8. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest*. 2008;133:1451–62.
9. Jiménez-Murillo L, Montero FJ. Manejo urgente del paciente con EPOC descompensada. *Medicina de Urgencias: Guía diagnóstica y protocolos de actuación*, 2ª ed. Madrid: Ed. Harcourt; 1999. p. 241–245.
10. Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA, Young IH. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1524–9.
11. Núñez-Fernández M, Muñoz-Martínez MJ, Fernández-Villar A, Botana MI, Botana MI, Leiro V, et al. ¿Es segura la nebulización de broncodilatadores con alto flujo de oxígeno en pacientes hipercápicos? *Pneuma*. 2006;5:85–8.
12. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax*. 1997;52(Suppl 2):S31–44.
13. Cameron P, Coleridge J, Epstein J, Teichtahl H. The safety of oxygen-driven nebulisers in patients with chronic hypoxaemia and hypercapnia. *Emerg Med*. 1992;4:159–62.
14. Lim TK, Tan WC. Acute carbon dioxide narcosis during inhalational therapy with oxygen powered nebulisers in patients with chronic airflow limitation. *Ann Acad Med Singapore*. 1985;14:439–41.
15. Charoenratanakul S, Borirukwanit K, Lekuthai S, Satayawiwat W, Dejsomritrui W. Is driving oxygen flow rate clinically important for nebulizer therapy in patients with COPD? *J Med Assoc Thai*. 1995;78:670–6.
16. Giner J, Basualdo LV, Casan P, Hernández C, Macián V, Martínez I, et al. Normativa sobre la utilización de fármacos inhalados. Normativas SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:34–43.
17. Higgins S. Oxygen versus medical air for nebulisers in patients with COPD. Evidence Centre Critical Appraisal. Series 2003: Therapy. Clayton (Australia): Monash University; p. 1–8.
18. Guyton AC. Regulación de la Respiración. En: Guyton AC, Hall JE, editores. *Tratado de Fisiología Médica*, 9ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1996. p. 567–78.
19. Anthonisen NR, Cherniack RM. Ventilatory control in lung disease. En: Hornbein Th F, editor. *Regulation of breathing*. Part II. Chap 15. New York: Marcel Dekker inc; 1981. p. 965–87.
20. Berry RB, Mahutte CK, Kirsch JL, Stansbury DW, Light RW. Does the hypoxic ventilatory response predict the oxygen-induced falls in ventilation in COPD? *Chest*. 1993;103:820–4.
21. Dick CR, Sassoon CSH, Berry RB, Mahutte CK. O₂-induced change in ventilation and ventilatory drive in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:609–14.
22. Bradley CA, Fleetham JA, Anthonisen NR. Ventilatory control in patients with hypoxemia due to obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120:21–30.
23. Fleetham JA, Bradley CA, Kryger MH, Anthonisen NR. The effect of low flow oxygen therapy on the chemical control of ventilation in patients with hypoxemic COPD. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:833–40.
24. Dunn WF, Nelson SB, Hubmayr RD. Oxygen-induced hypercapnia in obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:526–30.
25. Tardif C, Bonmarchand G, Gibon JF, Hellot MF, Leroy J, Pasquis P, et al. Respiratory response to CO₂ in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 1993;6:619–24.
26. Sassoon CSH, Hassell KT, Mahutte CK. Hyperoxic-induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:907–11.
27. Montes de Oca M, Cell BR. Mouth occlusion pressure, CO₂ response and hypercapnia in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1998;12:666–71.
28. Gundmunsson G, Gislason TH, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*. 2006;7:109–16.
29. Denniston AK, O'Brien C, Stableforth D. The use of oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective audit of pre-hospital and hospital emergency management. *Clin Med*. 2002;2:449–51.
30. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax*. 2000;55:550–4.
31. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R, et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:747–54.
32. Muir JF, Similowski T, Derenne JP. Oxygen therapy during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. En: Derenne JP, Whitelaw WA, Similowski T, editores. *Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 579–90.
33. Sandek K, Bratel T, Hellstrom G, Lagerstrand L. Ventilation-perfusion inequality and carbon dioxide sensitivity in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and effects of 6 months of long-term oxygen treatment (LTOT). *Clin Physiol*. 2001;21:584–93.
34. Jubran A, Tobin MJ. Reliability of pulse oximetry in titrating supplemental oxygen therapy in ventilator dependent patients. *Chest*. 1990;97:1420–5.
35. Durrington HJ, Flubacher M, Ramsay CF, Howard LSGE, Harrison BDW. Initial oxygen management in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Q J Med*. 2005;98:499–504.
36. Murphy R, Driscoll P, O'Driscoll R. Emergency oxygen therapy for COPD patients. *Emerg Med*. 2001;18:333–9.
37. Ballester E, Reyes A, Roca J, Guitart R, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma: effects of salbutamol and 100% oxygen. *Thorax*. 1989;44:258–67.
38. Polverino E, Gómez FP, Manrique H, Soler N, Roca J, Barberá JA, et al. Gas exchange response to short-acting beta₂-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:350–5.