

Evaluación de la capacidad de penetración de partículas a cavidades perinasales usando el nebulizador PARI LC SPRINT® SINUS con técnica modificada en individuos sanos y portadores de rinosinusitis crónica por fibrosis quística con cirugía de cavidades perinasales

Evaluation of the penetration ability into perinasal sinuses of particles using the PARI LC SPRINT® SINUS nebulizer with a modified technique in healthy individuals and in cystic fibrosis patients with chronic rhinosinusitis with endoscopic sinus surgery

Catalina Gutiérrez C¹, Gloria Ribalta L², Sonia Neubauer G³, Isabel Largo G⁴.

RESUMEN

Introducción: En pacientes con rinosinusitis crónica (RSC) por fibrosis quística (FQ), los microorganismos que colonizan la vía aérea alta son los mismos que dañan el pulmón. Los tratamientos locales con nebulización de las cavidades perinasales (CPN) serían de ayuda.

Objetivo: Evaluar la penetración de las partículas nebulizadas a las cavidades perinasales.

Material y método: Voluntarios sanos y pacientes con RSC por FQ con cirugía endoscópica funcional (CEF). Se utilizó el nebulizador pulsátil que PARI LC SPRINT® SINUS. La penetración de partículas a las CPN se evaluó con fusión de imágenes cintigráficas SPECT y de tomografía computarizada (CT).

Resultados: Se evaluaron 5 voluntarios y 2 pacientes con FQ. El procedimiento indicado por el fabricante del nebulizador fue imposible de realizar. Se modificó la forma de nebulización. Se observó solo el 9% del material nebulizado en las CPN en voluntarios y el 4% en pacientes. Una proporción importante del material nebulizado se depositó en pulmones y tubo digestivo.

Conclusión: Los resultados iniciales motivaron la interrupción del estudio original considerando que sería difícil demostrar la diferencia en la efectividad del nebulizado para alcanzar las CPN entre pacientes con y sin CEF. Además, el depósito mayoritario del nebulizado fuera de las CPN, impide aclarar el valor del efecto local respecto a un posible efecto por vía general.

Palabras clave: Rinosinusitis crónica, fibrosis quística, nebulizadores nasales pulsátiles.

¹ Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes.

³ Departamento Medicina Nuclear, Clínica Las Condes.

⁴ Broncopulmonar Infantil.

ABSTRACT

Introduction: In cystic fibrosis patients with chronic rhinosinusitis, the same microorganisms that colonize the upper airway are the ones who damage the lung. Local treatments by nebulization of perinasal sinuses would be helpful in these cases.

Aim: To evaluate the penetration ability of nebulized particles into perinasal sinuses.

Material and method: Healthy volunteers and cystic fibrosis patients with chronic rhinosinusitis with endoscopic sinus surgery had nasal nebulization using the pulsating nebulizer PARI LC Sprint® SINUS. Fusion of scintigraphic SPECT and CT images was used to evaluate the particles penetration ability into perinasal sinuses.

Results: Five volunteers and 2 patients with CF were evaluated. It was not possible to perform the nebulization procedure as indicated by the manufacturer. A continuous nebulization was done instead. 9% of the nebulized material was deposited in the perinasal sinuses in volunteers and 4% in patients with CF, while the rest of the particles were distributed in the body, specially in lungs and digestive tract.

Conclusions: The main deposition of the nasal nebulized solution was outside the perinasal sinuses. These results led to discontinuation of the study because it would be difficult to prove a difference in the effectiveness of nebulized particles among patients with and without surgery. It also seems impossible to define the real value of local perinasal sinus therapies considering a probable systemic effect.

Key words: Chronic rhinosinusitis, cystic fibrosis, nasal pulsating nebulizer.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes portadores de fibrosis quística (FQ) presentan una alta prevalencia de rinosinusitis crónica (RSC) que alcanza más del 90% en población pediátrica¹⁻⁴. Se ha observado que son los mismos microorganismos con que está colonizada la vía aérea alta en estos pacientes, los que luego dañan en forma crónica el pulmón determinando el pronóstico fatal de esta enfermedad⁵⁻⁷. Es por esta razón que se debiera tratar en forma enérgica tanto las infecciones de la vía aérea superior como de la inferior. De ahí que la nebulización de las cavidades perinasales (CPN) con antibióticos sería de gran ayuda.

La llegada de partículas a la nariz depende de múltiples factores, incluyendo el tamaño de éstas. Las mayores a 10 µm son retenidas en la nariz, mientras que las menores, es menos probable que lo hagan⁸. Otro factor importante que determina dónde quedarán depositadas las partículas de medicamento es el dispositivo con que se inhalan⁹. Se ha demostrado que los medicamentos liberados por “spray” se depositan en la porción anterior de la nariz, con lo que un área significativa de las

fosas nasales no queda expuesta¹⁰. Esto ocurre por el gran tamaño de la gota que se produce con el spray (30-60 µm)¹¹. Los nebulizadores nasales pulsátiles se desarrollaron para entregar los medicamentos a las CPN. Estos producen gotas de menor tamaño que los “spray” nasales, que se inhalan por adaptadores de nariz, con lo que se logra disminuir el impacto inmediato de éstas en la región nasal anterior, lo que junto con el flujo aéreo pulsátil que genera gradientes de presión, posibilita la distribución del aerosol en las CPN^{12,13}.

Con el ánimo de objetivar la real utilidad de los nebulizadores que se ofrecen en el mercado para el tratamiento de la RSC en FQ, nuestro equipo de trabajo postuló en el año 2011 a un fondo de investigación financiado por la Sociedad Chilena de Otorrinolaringología (SOCHIORL), titulado Evaluación de la capacidad de penetración de partículas a cavidades perinasales usando el nebulizador PARI LC SPRINT® SINUS en individuos sanos y portadores de rinosinusitis crónica por fibrosis quística, con y sin cirugía de cavidades perinasales.

En esa oportunidad se decidió evaluar el nebulizador PARI LC SPRINT® SINUS, pues representaba, en teoría las mejores ventajas de penetración a

CPN por su sistema pulsátil de nebulización, con un tamaño de gota aproximado de 3,2 µm según el fabricante (diámetro de masa media aerodinámico) (www.pari.de). Dada las características presentadas por el aparato se mostraba como de gran utilidad en la introducción de medicamentos, especialmente antibióticos, en pacientes con infección crónica de CPN, por gérmenes patógenos altamente inductores de daño pulmonar irreversible en pacientes con fibrosis quística, entre ellos *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

En el diseño inicial de la investigación se propuso un método de trabajo para evaluar en forma cualitativa y cuantitativa la eficiencia del nebulizador PARI LC SPRINT® SINUS en el depósito de una solución en CPN por método cintigráfico en individuos sanos y portadores de RSC por FQ, con y sin cirugía de CPN. Sin embargo, al comenzar nuestra investigación nos encontramos con algunas dificultades que se detallan en material y métodos y luego en resultados que llevaron a modificar nuestro trabajo.

OBJETIVO

Evaluar la penetración de las partículas nebulizadas a las cavidades perinasales.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional prospectivo de tipo analítico, realizado en Clínica Las Condes entre los años 2012 y 2013.

La metodología escogida inicialmente fue con 3 grupos de 10 individuos cada uno: un grupo control

de individuos sanos mayores de 18 años con TC CPN previo normal (criterios de exclusión: antecedentes de RS a repetición, embarazo o lactancia); dos grupos de pacientes con FQ diagnosticada por test de sudor y/o estudio genético, en etapa estable, es decir, sin signos ni síntomas de reagudización que fueran mayores de 12 años, con antecedente de RSC por clínica y/o TC CPN: un grupo sin cirugía endoscópica funcional (CEF) y otro con CEF.

Se evaluaría en los sujetos la última generación de nebulizadores pulsátiles, el PARI LC SPRINT® SINUS, con técnica de radioisótopos (el detalle del nebulizador PARI LC® SPRINT SINUS se muestra en Anexo 1). El alcance de las partículas marcadas se evaluaría mediante imágenes en gammacámara.

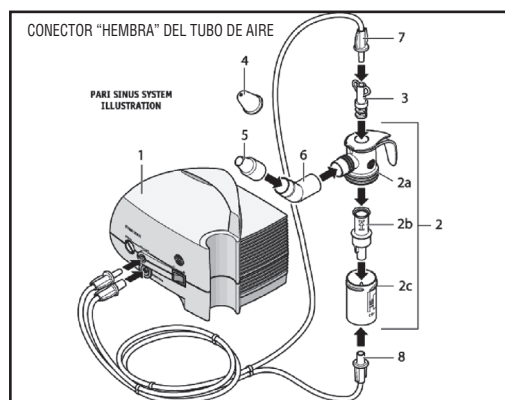
La técnica para realizar la nebulización sería la indicada por el fabricante en el catálogo del nebulizador (Anexo 2).

Sin embargo, durante el desarrollo del trabajo se observó que el procedimiento recomendado por el fabricante resultaba imposible de aplicar tanto en los voluntarios como en los pacientes. El fabricante especifica que se coloca el nebulizador en una nariz y un tapón nasal en la nariz contraria. Se debe inhalar y luego realizar maniobras para cerrar el paladar blando lo que dirige el aerosol desde la fosa nasal nebulizada a la fosa nasal contralateral y previene la penetración de éste a la vía aérea inferior. El tapón en la fosa contralateral junto con el cierre del paladar blando aseguraría la óptima transducción de presión a las CPN. Indica que se debe inhalar durante 8 a 10 segundos para luego exhalar lo que lleva a una nebulización en forma intermitente.

La maniobra de cierre del paladar blando resultó muy difícil de realizar por los pacientes en

Anexo 1: Nebulizador PARI LC® SPRINT SINUS

- | | |
|---|--|
| 1 | Compresor PARI SINUS |
| 2 | Nebulizador PARI LC® SPRINT SINUS |
| a | Sección superior del nebulizador |
| b | Conexión de la boquilla |
| c | Sección inferior del nebulizador |
| 3 | Conector de vibración |
| 4 | Tapón nasal suave |
| 5 | Adaptador nasal |
| 6 | Codo de 45 grados |
| 7 | Conector "macho" del tubo de vibración |
| 8 | Conector "hembra" del tubo de aire |



Anexo 2: Instrucciones de uso de nebulizador PARI LC® SPRINT SINUS según catálogo del fabricante:

1. Siéntese en una posición recta y sostenga derecho el nebulizador.
2. Colóquese el adaptador nasal (5) en una fosa, de manera que ésta se cierre completamente. Coloque el tapón nasal suave (4) en la otra fosa (Figura 2). El tapón nasal suave tiene una pequeña abertura para asegurar una resistencia definida.
3. Cierre las vías respiratorias inferiores. (a. Inhale y comience a decir la letra "K". Haga una pausa mientras emite el sonido para que la lengua permanezca presionada contra el paladar posterior. Mantener por 8 a 10 segundos. Haga una pausa para inhalar y exhalar y luego prosiga con el tratamiento. b. inhalar y presionar la lengua contra el paladar posterior, durante 8 a 10 segundos. Haga una pausa para inhalar y exhalar y luego prosiga con el tratamiento. SI NO PUEDE INHALAR O EXHALAR DURANTE ESTA MANIOBRA, LO ESTÁ HACIENDO EN FORMA CORRECTA).
4. Encienda el compresor. El aerosol se administra automáticamente a las CPN. Durante el tratamiento, no inhale ni exhale por la nariz ni la boca. Haga breves pausas cuando sea necesario y respire normalmente por la nariz o la boca y luego prosiga la terapia (al menos 2,5 minutos en cada fosa nasal).
5. A fin de garantizar que la terapia tenga éxito, es importante que el adaptador nasal y el tapón nasal estén insertados en forma correcta y que las vías respiratorias inferiores permanezcan cerradas.

estudio, tanto voluntarios como enfermos. Dado lo anterior, se debió modificar la técnica de nebulización la que se realizó de la siguiente forma.

Previo al examen cada paciente debió firmar un consentimiento informado, y en caso de ser menores de edad, su representante legal. Se realizó endoscopía nasal previa para evaluar la permeabilidad nasal y descartar una infección rinosinusal aguda.

Como radiotrazador se utilizó solución FITATO-Tc99m en el contenedor del nebulizador en una concentración de 10 mCi en 2 ml.

Se le indicó a nuestros voluntarios controles y pacientes con FQ realizar una nebulización continua, evitando deglutir el material, durante 1 minuto por cada fosa nasal, con la boca abierta.

Al completar la nebulización se les indicó enjuagar la boca antes de proceder a la adquisición de las imágenes estáticas, SPECT (*single photon emission computerized tomography*) y cuerpo entero para evaluar la biodistribución del material inhalado en una gamacámara Siemens ECAM de doble cabezal.

El análisis de las imágenes cintigráficas obtenidas en los controles resultó más difícil que lo planificado en nuestro diseño original del trabajo. Se suscitaba una superposición de imágenes, que tanto en la vista coronal como sagital, no permitía con claridad objetivar la captación de radiofármacos de las CPN, rinofaringe y orofaringe. Dada la importante retención del radiotrazador en la región nasal, el análisis visual de las imágenes cintigrá-

ficas estáticas resultó imposible y fue necesario realizar la fusión de imágenes extemporáneas de SPECT y CT para objetivar con la anatomía el depósito del material radioactivo nebulizado en CPN, rinofaringe y orofaringe. Ésta se realizó usando el programa OSIRIX.

Además se cuantificó la biodistribución mediante regiones de interés (ROI) en cuerpo entero, región facial, CPN (correspondiente a región facial restada la radioactividad en nariz), pulmones y abdomen, siendo expresada en porcentaje del cuerpo entero y se calculó el índice de radioactividad total en CPN respecto a pulmones.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Clínica Las Condes.

RESULTADOS

Se estudiaron 5 voluntarias sanas, de sexo femenino, mediana de edad 65 años (promedio 56,8 años).

La fusión de imágenes de SPECT y CT extemporáneas se realiza con programa OSIRIX confirmando el paso del radiotrazador a senos maxilares (Figura 1).

Usando imágenes de cuerpo entero en proyección anterior y posterior se analizó la biodistribución del material radioactivo (Tabla 1). Se pudo objetivar que, en promedio, en las 5 voluntarias sanas, el 9% del material inhalado llegaba a las CPN (rango 7% a 12%) y 32% del total de material

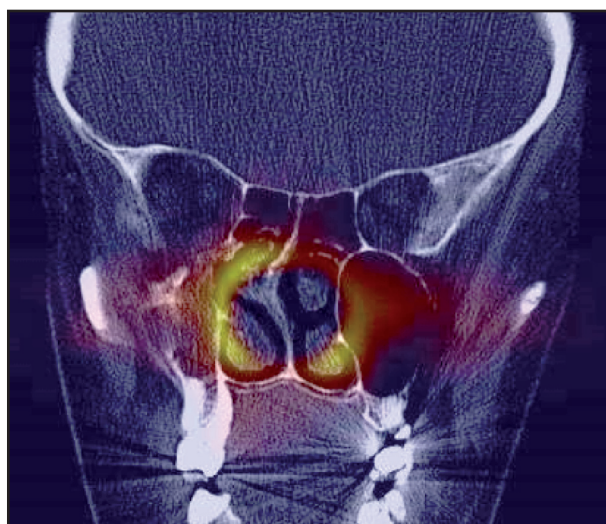


Figura 1. Imágenes fusionadas en proyección coronal de CT con distribución del material nebulizado en la zona correspondiente mediante SPECT.

Tabla 1. Tabla de análisis cuantitativo de porcentaje (%) de radioactividad total del cuerpo presente en pulmones, CPN, abdomen y nariz + boca

VOLUNTARIO	% PULMONES	% CPN	% ABDOMEN	% NARIZ+ BOCA
1	10	10	29	26
2	8	7	38	38
3	13	8	25	37
4	16	12	31	24
5	10	8	37	36
PROMEDIO voluntarios	11	9	32	32
PACIENTES				
1	37	4	32	23
2	46	4	31	8
PROMEDIO pacientes	42	4	31	16

inhalado se retuvo en el tracto gastrointestinal. El índice promedio de la concentración en CPN respecto a la concentración pulmonar resultó $0,8 \pm 0,14$ (rango 0,6 -1,0).

En vista de estos hallazgos tan similares en las voluntarias normales se decidió interrumpir el estudio del grupo control y evaluar si en pacientes con FQ y operados de CEF sucedía lo mismo. Estudiamos 2 pacientes con estas características: un paciente de sexo femenino de 16 años de edad y otro paciente de sexo masculino de 15 años. Nos encontramos con que el porcentaje del radiofármaco que entraba a CPN es de 4% y la mayoría se distribuía extracraneal (42% pulmones, 31% gastrointestinal).

Estos resultados motivaron la interrupción del estudio considerando que sería muy difícil demostrar la diferencia en la efectividad del nebulizado para alcanzar las CPN entre los pacientes portadores de fibrosis quística con o sin cirugía y los voluntarios normales con el número de pacientes propuestos por grupo dado el bajo porcentaje de penetración del radioisótopo a las CPN.

DISCUSIÓN

El objetivo del estudio inicial fue evaluar la real utilidad del nebulizador PARI LC SPRINT®

SINUS que se ofrece en el mercado para el tratamiento de la RSC en FQ. En los resultados se esperaba encontrar que en aquellos pacientes con RSC por FQ operados de CEF, al tener sus CPN ampliamente abiertas, producto de la CEF extendida para FQ que se le realiza a este tipo de RSC, el grado de penetración del radioisótopo a las CPN sería mayor que en el grupo no operado, sugiriendo así que la CEF de CPN es una ayuda importante en el tratamiento de la RSC de la FQ. Si lográbamos demostrar que la nebulización de CPN era efectiva en estos pacientes, habría un cambio radical en el tratamiento local de la RSC, llevando a una menor incidencia de infecciones de la vía aérea baja en los pacientes con FQ, lo que se vería reflejado en un menor uso de antibióticos sistémicos y de eventuales hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida de los pacientes y mitigando las descompensaciones de esta enfermedad.

Sin embargo, se pudo objetivar que un bajo porcentaje del material nebulizado llegaba a las CPN: el 9% en controles. Este porcentaje fue aún menor en pacientes con RSC por FQ con CEF previa (4%). Además, se observó un alto porcentaje del material nebulizado distribuido en forma extracraneal, con importante retención de éste en tubo digestivo y algo menor en pulmones pero igualmente siempre similar o mayor que en CPN. Esto podría tener relación con la forma en que utilizamos el nebulizador en nuestro estudio en comparación con la recomendación del fabricante. La maniobra de cerrar el paladar blando es un requerimiento del fabricante para la aplicación eficiente del aerosol pulsátil a las CPN y además previene la entrega de los medicamentos a los pulmones (reduciendo los efectos adversos que pudiesen tener las terapias inhalatorias en las enfermedades respiratorias crónicas que son conocidos)¹³. En el catálogo del nebulizador PARI LC SPRINT® SINUS, el fabricante recomienda incluso entrenamiento de estas maniobras, por lo que se puede prever que no son fáciles de realizar como nos ocurrió en nuestro estudio, debiendo nebulizar a pacientes con FQ y a individuos controles con otras maniobras que no garantizan el correcto cierre del paladar blando y quizás pudiendo explicar la gran cantidad de material nebulizado que llegó al resto del cuerpo. Desde el punto de vista

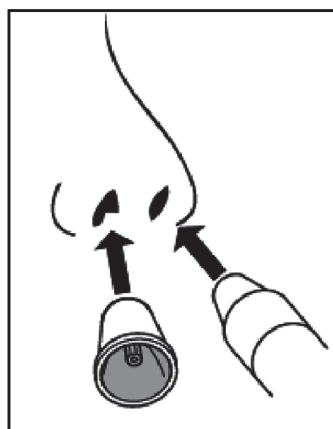


Figura 2. Inserción de adaptador y tapón nasal.

clínico, la demostración de depósito mayoritario del material nebulizado en pulmones e intestino hace difícil definir el motivo de la eventual efectividad de la nebulización nasal en los pacientes. Nos parece imposible aclarar el valor del efecto local tan limitado respecto a un posible efecto por vía general. Por otra parte, debemos considerar el potencial tóxico de las terapias que estamos usando en forma local al pasar a nivel sistémico. Por ejemplo, la tobramicina que se utiliza ampliamente en pacientes con fibrosis quística. La tobramicina inhalada puede aumentar ocasionalmente la tos y la disnea o producir broncoespasmo. La absorción sistémica es mínima. Sin embargo, en tratamientos prolongados sobre todo en pacientes con insuficiencia renal o con uso concomitante con otros medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos podría provocar nefrotoxicidad y ototoxicidad¹⁴. Este pasaje de medicaciones teóricamente locales, puede suceder también con otros dispositivos que usamos en la práctica diaria creyéndonos seguras por su acción local, por ejemplo, lavados nasales por arrastre mecánico ya sea con jeringas o dispositivos *ad hoc*, sin realmente saber qué porcentaje puede ser deglutido por el paciente sin querer o cuánto se absorbe por la mucosa de las CPN. Es importante que el médico tratante realmente asista al paciente en el uso de éstos y de cualquier otro tipo de dispositivos en forma presencial, para cerciorarse que lo ofrecido por el fabricante sea factible de hacer y que el paciente a su vez, lo

haga correctamente. El médico confía en que el aparato es útil y que el paciente lo usa bien pero no siempre es así. Realmente no sabemos o no medimos el efecto sistémico. Esto abre la duda del real tratamiento local que les ofrecemos a los pacientes.

En relación al método elegido para evaluar la penetración de las partículas a las CPN, en el diseño inicial, íbamos a determinar el porcentaje del radiofármaco que penetraba a las CPN sólo con cintigrafía. Sin embargo, nos dimos cuenta que era muy difícil separar la concentración del radioisótopo entre la nariz, las CPN y la rinofaringe por la superposición de estas estructuras, por lo que se debió recurrir a la fusión de imágenes de cintigrafía con TC. Sin embargo, a pesar de esta fusión de imágenes, no esperamos que lo que íbamos a encontrar en las CPN iba a ser tan poco claro. Lo que nos lleva a pensar que quizás el método con que contamos nosotros para medir la distribución del radioisótopo no es el adecuado. Lo que también podría influir en el pequeño porcentaje de material nebulizado que se encontró en las CPN.

CONCLUSIÓN

1. La distribución biológica del nebulizado nasal mediante el sistema PARI LC SPRINT® SINUS puede ser estudiada mediante técnica radioisotópica.
2. El método de nebulización recomendado por el fabricante es impracticable por el tiempo prolongado y lo difícil que le resulta al paciente la forma de aplicación, además que significa una importante pérdida del material nebulizado al ambiente por ser intermitente y mantenerse en forma constante el funcionamiento del equipo para obtener un nebulizado fino.
3. La distribución encontrada hace pensar que el eventual efecto sobre las CPN sería tanto por vía local (¿la menos importante?) como por vía general (por absorción a nivel pulmonar, gastrointestinal...).

Fuente de apoyo económico

Fondo de Investigación Financiado de la SOCHIORL. Concurso año 2011.

BIBLIOGRAFÍA

1. DAVIDSON TM, MURPHY C, MITCHELL M, SMITH C, LIGHT M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1995; 105: 354-8.
2. GENTILE VG, ISAACSON G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1996; 106(8): 1005-9.
3. BOARI L, DE CASTRO JUNIOR NP. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005; 71(6): 705-10.
4. MOSS RB, KING VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121(5): 566-72.
5. LUIKART, RIMELL. Office endoscopic guided sinus cultures in Cystic Fibrosis Poster Presentation AAO HNSF, Toronto, 2006.
6. HOLZMANN D, SPEICH R, KAUFMANN T, ET AL. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation* 2004; 77(1): 134-6.
7. GODOY JM, GODOY AN, RIBALTA G, LARGO I. Bacterial Pattern in Chronic Sinusitis and Cystic Fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 145(4): 673-6.
8. MOREN F, DOLOVIC MB, NEWHOUSE MT, NEWMAN SP. Aerosoles in Medicine Principles, Diagnosis and Therapy. Elsevier, Amsterdam. 1993.
9. MYGIND N. Nasal Allergy, 2ª ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1979
10. HARDY JG, LEE SW, WILSON CG. Intranasal drug delivery by spray and drops. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37(5): 294-7.
11. CORBO, HUANG, CHIEN. Nasal Systemic Drug Delivery. Marcel Dekker. 1989; 39: 4.
12. SUMAN JD, LAUBE BL, DALBY R. Nasal nebulizers versus aqueous nasal spray pumps: a comparison of deposition patterns in human volunteers. *Respiratory Drug Delivery VI* 1998; 211-8.

13. WINFRIED MOLLER, CHRISTIAN LUBBERS, WOLFGANG MUNZING AND MARTIN CANIS. Pulsating airflow and drug delivery to paranasal sinuses. *Current Opinion in Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19: 48-53.
14. PROBER CG, WALSON PD, JONES J. Technical report: precautions regarding the use of aerosolized antibiotics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Drugs. *Pediatrics* 2000; 106(6): E89.