



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



## **VALORACION DE LA UTILIDAD DE LOS DISTINTOS DISPOSITIVOS CON LOS QUE CONTAMOS EN NUESTRO MEDIO PARA LA ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS INHALADOS EN EL TRATAMIENTO DE ASMA EN NIÑOS.**

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA LA  
**DRA. MARIA EDITH GONZALEZ SERRANO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
**PEDIATRIA**

TUTORA DE TESIS

**DRA. SOCORRO OROZCO MARTINEZ**

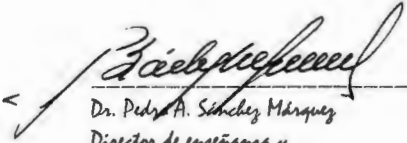


MEXICO, D. F.

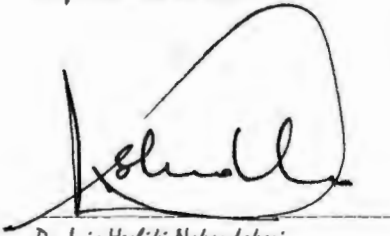
2004

## HOJA DE APROBACIÓN

VALORACIÓN DE LA UTILIDAD DE LOS DISTINTOS DISPOSITIVOS CON LOS QUE CONTAMOS EN NUESTRO MEDIO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS INHALADOS EN EL TRATAMIENTO DE ASMA EN NIÑOS.



Dr. Pedro A. Sánchez Márquez  
Director de enseñanza y  
Profesor titular del curso.



Dr. Luis Hesiki Nakandakari  
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado.



Dra. Socorro Orozco Martínez  
Médico Adscrito al Servicio de Alergia  
Tutora del trabajo de fin de curso.

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios por darme la vida, una vida plena, con satisfacciones y la fuerza para salir adelante ante la adversidad.*

*A mis padres por su comprensión, confianza, y apoyo constante e incondicional en todos mis proyectos.*

*A mis hermanos por su cariño, crecer juntos y creer en mí.*

*A mi abuelita por su amor y motivarme a seguir adelante.*

*A mis amigos por compartir alegrías, tristezas, sueños, experiencias y locuras... por hacer más fácil la batalla diaria.*

*A los niños por darme la oportunidad de aprender a cada momento no solo pediatría sino lecciones de vida, y por su fortaleza de espíritu aún en los momentos más difíciles.*

*A mis maestros por su tiempo, y compartir sus conocimientos.*

## INDICE

<b>INDICE</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>7</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>8</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVO</b> .....	<b>9</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>9</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>9</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>10</b>
<b>TIPOS DE DISPOSITIVOS</b> .....	<b>10</b>
<b>INHALADOR DE DOSIS MEDIDA PRESURIZADO (pMDI)</b> .....	<b>10</b>
Técnica inhalatoria .....	11
Ventajas .....	11
Desventajas .....	12
<b>INHALADOR DE DOSIS MEDIDA ACTIVADO POR LA INSPIRACIÓN</b> .....	<b>12</b>
Técnica inhalatoria .....	13
Ventajas .....	13
Desventajas .....	13
<b>INHALOCAMARAS O ESPACIADORES</b> .....	<b>13</b>
Técnica inhalatoria .....	14
Ventajas .....	15
Desventajas .....	15
<b>INHALADORES DE POLVO SECO (DPI, dry powder inhaler)</b> .....	<b>16</b>
Técnica inhalatoria sistema monodosis (aerolizer) .....	19
Técnica inhalatoria sistema multidosis Turbohaler .....	19
Técnica inhalatoria sistema multidosis Accuhaler .....	20
Técnica inhalatoria sistema multidosis Spinhaler .....	20
Técnica inhalatoria sistema multidosis Easyhaler .....	20
Ventajas .....	21
Desventajas .....	21
<b>NEBULIZADORES</b> .....	<b>21</b>
Ventajas .....	23
Desventajas .....	23
<b>FACTORES QUE MODIFICAN LA BIODISPONIBILIDAD DEL FÁRMACO</b> .....	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>29</b>

# VALORACION DE LA UTILIDAD DE LOS DISTINTOS DISPOSITIVOS CON LOS QUE CONTAMOS EN NUESTRO MEDIO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS INHALADOS EN EL TRATAMIENTO DE ASMA EN NIÑOS.

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica, en la que se produce una contracción excesiva del músculo liso de las vías aéreas, que resulta ser anormalmente reactiva a los estímulos externos.

El estrechamiento de las vías aéreas puede producirse por la contracción del músculo liso por edema e inflamación de la pared, o por el aumento de la mucosidad en las mismas. Siendo la inflamación crónica de las paredes de la vía aérea el evento patológico subyacente en la mayoría de los casos. La inhalación de alérgenos es la causa mejor definida y más frecuente de esta inflamación. La provocación alérgica en los pulmones de los asmáticos puede producir broncoconstricción, inflamación bronquial e incrementos prolongados de la reactividad bronquial. Teniendo esto en cuenta, la inflamación activada por alérgeno se ha convertido en un objetivo terapéutico fundamental. La población con asma alérgica es el grupo más importante de asmáticos que requiere tratamiento y es el grupo al que se ha dirigido casi todos los estudios epidemiológicos. El tratamiento implica reducir la exposición a los alérgenos y un tratamiento farmacológico para contrarrestar los mediadores inflamatorios.

Debido a que es una enfermedad crónica la educación eficaz en el inicio de la enfermedad dará paso a un paciente (o familiar responsable) bien informado y seguro de que sí controlará la enfermedad. Ello se traduce en una menor alteración de la vida normal, mejores resultados a largo plazo y drástica reducción del uso de los servicios de urgencias. Los fundamentos para un plan de tratamiento son que:

- Sea sencillo, eficaz y que controle los síntomas;
- Tenga un riesgo mínimo de efectos secundarios graves, y
- Logre los mejores resultados a largo plazo en cuanto a función pulmonar.

Lo que requiere valorar la gravedad del asma, teniendo en cuenta la frecuencia de las crisis asmáticas, y la gravedad de los mismos y la respuesta al tratamiento. Una de las mayores dificultades consiste en estimular a los pacientes para que cumplan las medidas preventivas cuando sus síntomas están relativamente bien controlados.

El tratamiento farmacológico incluye:

- Broncodilatadores, que pueden aliviar los síntomas rápidamente, también existen  $\beta_2$  agonistas de larga duración;
- Fármacos antiinflamatorios, que reducen la inflamación subyacente a nivel pulmonar, pudiendo así controlar los síntomas durante un período de tiempo más prolongado.

Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos son el tratamiento de elección para el broncoespasmo en situaciones de emergencia, los hay de corta y larga duración. Sin embargo no tienen efecto controlador y existen evidencias de que su abuso sin medicación antiinflamatoria puede aumentar la hiperreactividad.

El cromoglicato sódico inhalado controla los posibles aumentos de hiperreactividad bronquial en los alérgicos durante la temporada de polen. Además puede proteger frente a los efectos de la exposición al ejercicio y los efectos inmediatos y tardíos de la exposición bronquial a alérgenos. Su efecto antiinflamatorio y controlador tarda 2 semanas en ejercer su acción plena, pero su efecto protector contra una exposición se produce en 20 minutos.

Los corticosteroides inhalados se han desarrollado para aumentar su biodisponibilidad a nivel local y disminuir los efectos secundarios sistémicos. Los esteroides locales deben administrarse de forma regular una o dos veces al día. En los inhaladores con dosis medidas se aconseja utilizar cámaras de gran volumen para disminuir la cantidad depositada en orofaringe a efecto de aumentar la eficacia de la cantidad depositada a nivel intrapulmonar.

Fármacos administrados habitualmente para el asma

	Acción	Producción frente a					Frecuencia de administración
		Control	Broncodilatador	Ejercicio	Alérgeno Precoz Tardía		
Esteroides	Inhalados	+++	-	+	-	++	Diario/2 veces al día
	Oral	+++	-	-	-	+++	Diario
Cromoglicato Nedocromilo	Inhalados	+	-	++	++	++	Cuatro veces al día
Agonistas $-\beta_2$ adrenérgicos	Inhalados	-	+++	+++	++	-	A demanda
	Oral Inyectados	-	++	n.r.	n.r.	n.r.	Tres veces al día
Agonistas $-\beta_2$ adrenérgicos de larga duración	Inhalados	++	++	+++	++	++	Dos veces al día, nocturna o antes del ejercicio.
Teofilina	Oral	++	+	+	+	-	Dos veces al día o a demanda
Ipratropio	Inhalado	-	+	++	-	-	Tres veces al día
Antagonistas de leucotrienos	Oral	++ <u>ó</u> <u>±</u>	<u>±</u>	++	-	-	Diario o dos veces al día

Como podemos ver en la tabla 1 la mayoría de los fármacos existentes para el tratamiento del asma se encuentran disponibles para su administración inhalada.

La aerosolterapia consiste en la administración de medicamentos a través de la vía aérea. Los agentes aerosolizados pueden ser liberados a la vía aérea a través de la cavidad nasal o la orofaringe. La ruta nasal es menos eficiente debido a la menor área de superficie disponible para la absorción del fármaco y mayor probabilidad de que sea deglutida. Además de que el relativamente rápido aclaramiento mucociliar lleva a eliminación de parte del fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica, por lo que se prefiere la vía orofaríngea.<sup>1, 2</sup>

La vía más eficiente para la disponibilidad de agentes sistémicos terapéuticos ha sido la vía parenteral. Sin embargo tiene varias desventajas como la toxicidad sistémica, reacción en el sitio de inyección, administración intrahospitalaria, adherencia al tratamiento, y costo. Al encontrarse disponible la aerosolterapia proporciona solución para algunos de los fármacos de administración parenteral. La inhalación de agentes terapéuticos para su deposición local en la vía aérea confiere numerosas ventajas sobre la administración parenteral sistémica.<sup>1, 3</sup>

Las ventajas incluyen: administración directa al órgano diana, rapidez de acción, efectos secundarios mínimos y menor cantidad de principio activo que otra vía sistémica. Sin embargo se tienen desventajas como son aprendizaje requerido para cada técnica, se deben dar instrucciones al paciente, con una demostración práctica del uso del inhalador seleccionado, así como comprobación del nivel de entendimiento y manejo adquirido.

## **ANTECEDENTES**

Los agentes para aerosolterapia han sido usados para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas desde hace mucho tiempo, a fines del siglo XIX adicionaban medicinas a agua hirviendo e inhalarlas. Actualmente se han sofisticado los agentes terapéuticos en aerosol a través de diversos dispositivos para su administración.

Las enfermedades de las vías aéreas son candidatos para el tratamiento con aerosolterapia, que ha sido empleada para el tratamiento del asma, fibrosis quística, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Los fármacos para aerosolterapia son diversos empleándose para administración de antibióticos como neomicina y otras polimixinas en los años 50 para el tratamiento de infecciones en fibrosis quística. Siendo en 1950 cuando la penicilina G fue aerosolizada para tratar pacientes con neumonía por neumococo. Que se asoció con efectos colaterales debido al pH de la solución. Poco después la gentamicina se empleó en nebulizaciones para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Posteriormente otros antibióticos han sido aerosolizados como son ticarcilina, ceftazidima, anfotericina B y carbenicilina con resultados variables. Medicamentos que se pueden administrar por aerosolterapia son los esteroides,

agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos, en el tratamiento del asma; acetato de leuprolide para el tratamiento de la infertilidad, postmenopausia, cáncer de mama y de próstata; morfina y fentanyl para analgesia; ciclosporina para la prevención de rechazo de injerto; inhibidor de  $\alpha_1$ -antitripsina para tratamiento de enfisema congénito; y factor liberador de hormona del crecimiento para tratamiento de talla baja.<sup>3</sup>

Uno de los mayores impactos en el desarrollo de la aerosolterapia resultó del protocolo de Montreal prohibiendo el uso de sustancias que depletan la capa de ozono, con lo que se eliminó el uso de clorofluorocarbonos (CFC), los cuales habían sido empleados como propelentes en los inhaladores. Aunque los dispositivos médicos fueron exentos de la prohibición las compañías farmacéuticas comenzaron a investigar otras formulaciones para la aerosolterapia. Se encontraron dos sustitutos para los CFC, los hidrofluorocarbonos (HFA), HFA 134<sup>a</sup> y el HFA 227. La sustitución de HFA como propelente cambió las propiedades de algunos fármacos al ser liberados y requirió su reformulación. Esto dio como resultado en incremento en la fracción de partículas finas y disminuyó la velocidad con la que las partículas salían del inhalador presurizado de dosis medida (pMDI), incrementando la disponibilidad del fármaco a nivel pulmonar y disminuyendo su deposición en orofaringe. De modo que se puede obtener el mismo grado de control del asma con la mitad de dosis de beclometasona.<sup>4</sup> El mismo efecto se ha demostrado para flunisolide.<sup>5</sup>

Las compañías farmacéuticas al iniciar la búsqueda de nuevos propelentes, también comenzaron a desarrollar fármacos inhalables en nuevas formas, como el polvo seco lo cual no era algo nuevo; Los inhaladores de polvo seco (DPI) como el aerohaler (Laboratorios Abbott) se empleaba para aerosolizar penicilina en 1940, ha estado en existencia por más de 50 años. Existen diversos tipos actualmente de estos como son turbuhaler, diskus, spiros, clickhaler, easyhaler.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La población con asma alérgica es el grupo más importante de asmáticos que requiere tratamiento. El tratamiento implica reducir la exposición a los alérgenos y un tratamiento farmacológico para contrarrestar los mediadores inflamatorios. La mayoría de los fármacos existentes para el tratamiento del asma se encuentran disponibles para su administración inhalada. La aerosolterapia consiste en la administración de medicamentos a través de la vía aérea. Los agentes aerosolizados pueden ser liberados a la vía aérea a través de la cavidad nasal o la orofaringe. La vía más eficiente para la disponibilidad de agentes sistémicos terapéuticos ha sido la vía parenteral. Sin embargo tiene varias desventajas como la toxicidad sistémica, reacción en el sitio de inyección, administración intrahospitalaria, adherencia al tratamiento, y costo. Al encontrarse disponible la aerosolterapia proporciona solución para algunos de los fármacos de administración parenteral. La adherencia al tratamiento es un factor importante cuando se trata de niños, debido a que los dispositivos no están diseñados para



adaptarse a los niños, siendo estos quienes tienen que adaptarse a los dispositivos.

## **JUSTIFICACIÓN**

Ya que el uso correcto de los dispositivos para inhalación es un requisito para el éxito del tratamiento del asma en los niños, es importante conocer los diferentes tipos de dispositivos para aerosolterapia, su empleo correcto, las especificaciones sobre su uso, fármaco disponible en cada dispositivo; debido a que no todos ellos pueden emplearse en todos los grupos etarios. La elección correcta del dispositivo de acuerdo a cada paciente se traducirá en un mejor apego al tratamiento y control de su enfermedad. Debido a que existe poco conocimiento tanto en la población abierta como en los médicos sobre la correcta aplicación de los dispositivos para aerosoles en el tratamiento del asma en niños de nuestro medio. Es conveniente conocer el tiempo necesario para entrenar correctamente a los niños en sus distintas edades y los diferentes tipos de dispositivos.

## **OBJETIVO**

Conocer los diferentes tipos de dispositivos para aerosolterapia disponibles en nuestro medio, para el tratamiento de asma en niños. Considerando sus ventajas, desventajas, fármacos disponibles y modo de empleo. Para poder aplicar estos conocimientos en un proyecto prospectivo y lograr determinar cual de los dispositivos para la administración de fármacos inhalados requiere menos tiempo en el adiestramiento para lograr el uso correcto en niños escolares con diagnóstico de asma intermitente y persistente.

## **HIPÓTESIS**

Existen diferentes tipos de dispositivos para aerosolterapia, los cuales difieren en los tipos de fármacos disponibles con cada uno de ellos, modo de empleo. Información que no es ampliamente conocida por el personal médico, influyendo negativamente en la correcta elección del dispositivo, asesoramiento que se brinda al paciente sobre su uso, lo que tiene un efecto adverso en el control de la enfermedad.

El conocer el número de sesiones necesarias que aseguren el correcto uso de cada dispositivo es de gran ayuda para seleccionar en cada paciente en forma específica el dispositivo a utilizar.

## **MATERIAL Y METODOS**

Revisión sistematizada de artículos disponibles en la literatura obtenido a través de Medline, artemisa, lilacs de 1997-2002 sobre el uso de dispositivos para

aerosolterapia (MDI, TURBUHALER, EASYHALER, DISKUS) existentes para el tratamiento de asma en niños, fármacos que se administran con cada uno de ellos, biodisponibilidad y efectividad de los mismos. De la búsqueda inicial se obtuvieron 153 resultados, seleccionando únicamente los artículos que incluían población pediátrica con asma hasta 18 años, que trataban del empleo del dispositivo para aerosolterapia: efectividad, utilidad, entrenamiento necesario para su uso, errores en la administración, comparación entre dispositivos obteniéndose un total de 26 resultados.

MARCO TEORICO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DEL INP No. 67/2003 CON TITULO "TIEMPO REQUERIDO PARA ADIESTRAMIENTO EN EL USO CORRECTO DE DISPOSITIVOS PARA AEROSOLES EXISTENTES EN NUESTRO MEDIO (pMDI, DISKUS, EASY-BREATHE Y TURBUHALER) EN AEROSOLES. QUE SERA REALIZADO POR EL DR. DANIEL GARCIA IMPERIAL.

## **RESULTADOS**

### **TIPOS DE DISPOSITIVOS**

#### ***INHALADOR DE DOSIS MEDIDA PRESURIZADO (pMDI)***

Los inhaladores de dosis medida son dispositivos compactos que permiten liberar una dosis conocida de medicamento, empleando un propelente para aerosolización del medicamento, son multidosis. Constan de un cilindro metálico casi siempre de aluminio, hermético, donde se deposita el medicamento con un gas (clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano) que le sirve de propulsor al liberar el fármaco y para mantener una temperatura menor a la ambiental dentro del cilindro. El cilindro se acompaña de una pieza plástica con forma de "L" con dos aperturas, siendo esta la canastilla, una superior por donde se coloca el cilindro del medicamento, y otra inferior que corresponde a la pieza bucal cubierta por una tapa. Con el inhalador de dosis medida convencional el fármaco se encuentra disuelto en un propelente a presión de 3 a 4 atmósferas, al activarse la válvula se emite una dosis predeterminada del fármaco.

Los pMDI son económicos pero tienen el inconveniente requerir coordinar la acción del dispositivo con la respiración del paciente para operar efectivamente. Requieren además una inspiración lenta y uniforme, ya que la inhalación rápida aumenta la posibilidad de impacto de las partículas en orofaringe. La mayoría aún emplean CFC como propelente.

Con este tipo de dispositivo el diámetro de la partícula depende de las propiedades fisicoquímicas del propelente y de la mezcla del fármaco con el aditivo, pero no del flujo inspiratorio.<sup>6</sup>

Existen numerosos estudios que han demostrado que los índices de uso incorrecto de MDI van del 12 al 90 %. Los problemas del paciente incluyen dificultad para coordinar, incapacidad para respirar suficientemente lento para la liberación del fármaco y dificultad para mantener la respiración. Una manera para mejorar la disponibilidad del fármaco en pacientes que tienen estos problemas es el uso de pMDI con un espaciador o una aerocámara.

### **Técnica inhalatoria**

1. Destapar el sistema, situarlo en posición vertical (en forma de L).
2. Sujetar el cartucho entre los dedos índice y pulgar con el índice arriba y el pulgar en la parte inferior y agitarlo.
3. Efectuar una espiración lenta y profunda.
4. Colocar la boquilla del sistema totalmente en la boca, cerrándola a su alrededor.
5. Inspirar lentamente por la boca. La lengua debe estar en el suelo de la boca, no interfiriendo la salida del medicamento.
6. Una vez iniciada la inspiración presionar el cartucho (una sola vez) y seguir inspirando lenta y profundamente hasta llenar totalmente los pulmones. Es muy importante que se efectúe la pulsación después de haber iniciado la inspiración.
7. Retirar el sistema de la boca. Aguantar la respiración durante unos 10 seg. (muy importante).
8. Si debe administrarse una o más dosis del mismo u otro aerosol, esperar un mínimo de 30 segundos entre cada toma. Repetir el procedimiento desde el paso 3.

### **Ventajas**

- a) Tamaño pequeño y fácil de transportar.
- b) Dosificación exacta.
- c) Mantiene el medicamento estéril.
- d) No precisa flujo inspiratorio alto.
- e) Se puede acoplar a cámaras.
- f) Baratos.
- g) Útiles en la medicación de rescate.
- h) Requiere poco tiempo para su administración.
- i) El paciente percibe su inhalación.
- j) Fácil limpieza y mantenimiento.

## Desventajas

- Necesidad de sincronizar el accionar del inhalador con la respiración del paciente; se puede evitar usando la cámara.
- Uso de gas propulsor que en caso de ser clorofluorocarbono dañan la capa de ozono.
- No ofrece control de dosis restantes.



Fig. 1 Dispositivo de dosis medida presurizado.

## INHALADOR DE DOSIS MEDIDA ACTIVADO POR LA INSPIRACIÓN

Con el inhalador de dosis medida activado por inspiración el fármaco se libera al iniciarse una corriente de aire inhalatoria en la boquilla. Tiene un mecanismo de palanca en la parte superior que es preciso activar antes de la inspiración o bien simplemente al abrir el cartucho queda activado para inspirar. El error más frecuente al usar este inhalador es detener la inspiración cuando el dispositivo se dispara, debido al sobresalto. Entre estos se encuentra el Easi-breath y Autohaler. El empleo de dipropionato de beclometasona combinado con HFA 134<sup>a</sup> a través de Easi-breath es tan segura y efectiva como los productos que contienen CFC, debido a que el dispositivo genera partículas más finas, siendo posible disminuir la dosis a la mitad.<sup>7</sup>

## **Técnica inhalatoria**

1. Agitar firmemente unos segundos el sistema, colocándolo en posición de disparo (en forma de L).
2. Destapar el sistema (easi-breathe).
3. Actuar sobre el pivote superior elevándolo (autohaler).
4. Efectuar una inspiración lenta y profunda.
5. Colocar el inhalador en la boca rodeando firmemente la boquilla con los labios.
6. Inspirar lenta y profundamente por la boca hasta llenar completamente los pulmones.
7. Retirar el cartucho de la boca y retener la respiración durante unos 10 segundos.
8. Volver a colocar el pivote en la posición de partida (autohaler) o cerrar y abrir el sistema (easi-breathe), si hay que repetir una nueva dosis, conviene esperar un mínimo de 30 segundos.

Es importante tapar el cartucho y guardarlo en un lugar seguro, recomendar a los usuarios enjuagarse la boca sistemáticamente tras la utilización de inhaladores en general y muy especialmente tras la inhalación de corticosteroides.

## **Ventajas**

- a) No necesitan coordinación activación-inspiración
- b) Se activa con flujos entre 18-30 L/min.
- c) Tienen mayor cantidad de fármaco oscilando entre 200 y 400 dosis.

## **Desventajas**

- a) Son más voluminosos que el resto de los inhaladores de dosis medida.
- b) Solo se disponen de corticoides inhalados en este tipo de dispositivo.

## **INHALOCAMARAS O ESPACIADORES**

Son dispositivos que se anteponen a la boquilla del inhalador de dosis medida presurizado para aumentar la distancia entre éste y la boca del paciente dando mayor espacio al medicamento para romper sus partículas y disminuir la velocidad mejorando la inhalación del medicamento. Disminuyen el impacto orofaríngeo, y la disponibilidad sistémica incrementando la biodisponibilidad pulmonar del fármaco.<sup>8</sup>

El aerosol producido por un pMDI consiste en pequeñas partículas de fármaco incluido en propelente. La utilización de un espaciador entre el pMDI y la boca disminuye la velocidad del aerosol y permite por evaporización del propelente reducir el tamaño de las partículas y por tanto aumento en la liberación del medicamento a la vía aérea. Con el uso del espaciador el depósito del aerosol en

pulmón se incrementa 3 veces.<sup>9</sup> De estos existen tres diseños básicos: el tubo abierto, la cámara y el diseño de flujo de marcha atrás. En el mercado existen cámaras espaciadores de diferentes volúmenes, materiales (plástico o metal), uni o bivalvulares, con o sin mascarilla. La cámara funciona mejor en pacientes que tienen dificultades de coordinación, ya que esta es requerida para los otros dos diseños. Las cámaras de tipo adulto se caracterizan por volumen alto (750 ml) y una única válvula unidireccional de alta resistencia. Las cámaras pediátricas son de volumen bajo (<350 ml) y tienen dos válvulas unidireccionales (una inspiratoria y otra espiratoria) de baja resistencia. La finalidad es que solo circule aire en la dirección de la inhalación, cerrándose cuando el individuo espira evitando que el aire espirado circule en la cámara.

El uso de pMDI con espaciador reduce la dosis total de esteroide inhalado, con menos efectos locales y sistémicos. En un estudio aleatorizado cruzado para comparar el depósito de budesonide inhalado con Easyhaler, Turbuhaler y pMDI más el espaciador nebulizer en pacientes de 12 a 59 años, no se encontró diferencia significativa en el depósito pulmonar de Easyhaler y Turbuhaler. Pero los valores de ambos fueron significativamente menores que el depósito con pMDI más nebulizer teniendo el menor depósito orofaríngeo. El patrón regional de distribución en el pulmón fue predominantemente central en los 3 dispositivos.<sup>8</sup>

### **Técnica inhalatoria**

1. Destapar el cartucho, ponerlo en posición vertical (en forma de L) y agitarlo.
2. Acoplar el cartucho en el orificio de la cámara.
3. Efectuar inspiración (vaciar el aire de los pulmones) lenta y profunda.
4. Efectuar una pulsación (disparar una dosis) del cartucho presurizado.
5. Inspirar profundamente el aire de la cámara a través del orificio adecuado para tal fin.
6. Retirar la cámara de la boca y aguantar la respiración durante unos 10 segundos.
7. Puede realizar una segunda inhalación lenta y profunda para asegurar el vaciado de la cámara y la aspiración y aprovechamiento total de la dosis administrada.
8. Si debe repetir una o más dosis de este u otro medicamento inhalado con la cámara, espere un mínimo de 30 segundos entre cada toma y repetir el procedimiento desde el paso 2.
9. Tapar el cartucho y guardarlo en un lugar seguro.

Se debe recordar comprobar el estado de la cámara y de las válvulas, desechar esta si se observan fisuras o funcionamiento anormal. Para su limpieza deben desmontarse todas sus piezas y lavarse con agua templada y detergente suave al menos una vez a la semana, secándolas perfectamente. La cámara debe

montarse después de su lavado (las que sean desmontables). Evitar guardar las cámaras en lugares en que puedan depositarse partículas de polvo, grasa, etc.

En un estudio realizado para valorar la conducta del niño durante la inhalación de pMDI más espaciador 78% de los padres consideran que es fácil de emplear lo que se relaciona con la aceptabilidad del niño; 22% de los niños aceptan con dificultad y 3% lloraban repetidamente durante la administración del medicamento, sobre todo los niños más pequeños, lo que disminuye la aceptabilidad de los padres hacia el dispositivo.<sup>10</sup> La aceptabilidad por parte de los padres también se ve influenciada además de la aceptabilidad del niño, por la limpieza del dispositivo, ajuste de la máscara, resistencia al daño, tamaño pequeño, facilidad de manejo al salir de la casa, ensamble y desensamble.<sup>11</sup>

### **Ventajas**

- a) Evitan el problema de coordinación entre activación e inspiración. Por ello se hacen necesarios en niños pequeños y personas con problemas de sincronización.
- b) Reducen la candidiasis oral y la afonía cuando se inhalan corticoides.
- c) Reducen el tamaño de las partículas haciéndolas más viables para la inhalación.
- d) Aumentan la disponibilidad del fármaco en pulmón.
- e) Necesitan flujos inspiratorios aun menores que el MDI solo.
- f) Útil para administrar medicamentos inhalados a niños pequeños y pacientes inconscientes.

### **Desventajas**

- a) El recato a emplearlos en público y transportarlos, dado su tamaño.
- b) No benefician a pacientes con una correcta técnica de inhalación.
- c) Algunos pacientes tienen dificultad para abrir la válvula en una sola dirección por insuficiente fuerza inspiratoria.
- d) No todos los dispositivos de dosis medida se adaptan a todas las cámaras.



Fig 2. Dispositivo pMDI acoplado a cámara.

Según las directrices en el tratamiento del asma publicadas por la British Thoracic Society (1993) las cámaras espaciadoras son los dispositivos idóneos para la administración de corticoides en inhalación en altas dosis.

Se han diseñado otros dispositivos para la aerosolterapia como son: la máscara facial, la cual tiene un septum que separa la nariz de la boca con lo que se previene la respiración nasal. Debido que la respiración en niños muy pequeños es básicamente nasal es menos aceptable para ellos al principio, pero puede ser aceptada con el tiempo. Con la respiración oral se incrementa la disponibilidad a nivel pulmonar. Se han diseñado para minimizar el volumen del espacio muerto.<sup>2</sup>

### **INHALADORES DE POLVO SECO (DPI, dry powder inhaler)**

Este tipo dispositivos presenta el medicamento en forma de polvo micronizado, no utiliza gas propelente y precisa flujo inspiratorio de 30 a 60 L/min. Algunos de ellos llevan asociados aditivos (lactosa, glucosa) para percibir la inhalación, partículas de mayor tamaño (20-25 micras) que al chocar con la orofaringe quedan impactadas en ella. Todos los inhaladores de polvo seco son dependientes del flujo. El rango de flujo requerido para lograr liberación óptima del fármaco a la vía aérea intrapulmonar varía con el inhalador, dependiendo de su construcción y de la resistencia al flujo del dispositivo.<sup>12</sup>

Los DPI tienen un aerosol más estable y son activados por el flujo inspiratorio, su eficacia puede variar de acuerdo al flujo inspiratorio, ya que se han diseñado para maximizar la liberación del fármaco a relativamente alto flujo inspiratorio. Por lo que niños pequeños o pacientes con compromiso severo de la vía aérea o exacerbación pulmonar puede tener dificultad en su uso. El paciente con este tipo de dispositivo no siente la liberación del fármaco, por lo que no se puede dar cuenta si está recibiendo la medicación. No requieren la coordinación entre la inspiración y la activación del dispositivo, siendo la propia inspiración del paciente la que propulsa las partículas. Por lo que resulta imprescindible que los pacientes tengan suficiente capacidad para generar un flujo inspiratorio que haga eficaz el dispositivo. Dado el carácter higroscópico de los componentes de polvo seco es



necesario evitar los ambientes húmedos, que puedan causar aglomeración de las partículas, aumento de su diámetro, causando impacto en la orofaringe. En cuanto al uso del DPIs no es necesario agitar el dispositivo. El cual se sostiene horizontalmente y se coloca en los labios; la inhalación debe ser fuerte y profunda, siendo necesario sostener la respiración para incrementar la deposición pulmonar del fármaco; se debe aconsejar al paciente no exhalar en el dispositivo, ya que este deberá mantenerse seco.<sup>13</sup>

Los DPI se encuentran disponibles como unidosis o multidosis, de los primeros tenemos a spinhaler que consisten en cápsulas con una sola dosis que deben perforarse previamente a la inhalación. DPIs multidosis en uso son el Diskus, el Turbuhaler, Accuhaler, Easyhaler.

El uso de DPI en espaciador para inhalación en niños pequeños, sin necesidad de cooperación activa, fue analizado por K. Nielsen, el dispositivo es activado mecánicamente en el espaciador al generarse un vacío parcial en el espaciador activado por un pistón. El niño inhala el aerosol del espaciador al respirar a través de la máscara o boquilla. La administración de formoterol con este tipo de dispositivo proporciona broncoprotección por 8 hr. Lo que sugiere su utilidad en pacientes pequeños, sin embargo hace falta más estudios, ya que en este sólo se incluyeron 12 pacientes.<sup>14</sup>

El salmeterol y combinaciones de salmeterol con fluticasona están disponibles para el diskus. La dosis del fármaco permanece estable en rangos de flujo inspiratorio de 30 y 90 L/min. El diskus contiene múltiples dosis del fármaco en ampollas selladas, lo que lo protege mejor de la humedad. Tienen un contador de dosis que muestra el número de dosis que quedan en el dispositivo. La dosis liberada por diskus alcanza un 90% aproximadamente y las partículas finas de distribución pulmonar, menor a 7  $\mu\text{m}$  permanece relativamente constante. El diskhaler es un dispositivo activado por la respiración recargable que se usa con un paquete de cápsulas selladas, no requiere la coordinación entre la inhalación y el disparo. Tiene la desventaja de que requiere recargarse frecuentemente con un rotadisk nuevo. Su uso se recomienda en pacientes mayores de 4 años de edad para salmeterol y mayores de 12 años para la combinación de salmeterol y fluticasona. La efectividad de ambos dispositivos es comparable.<sup>15, 16</sup>

El turbuhaler tiene un reservorio del fármaco micronizado. El dispositivo está constituido por unos conductos helicoidales que al inspirar provocan una turbulencia haciendo que las partículas del fármaco de mayor tamaño sean atraídas hacia el canal de inhalación donde son divididas y pueden ser inhaladas. Cada dosis es disparada por un mecanismo de gatillo. Proporciona de 100 a 200 dosis del medicamento. Su uso resulta en deposición del fármaco a nivel pulmonar relativamente alto en comparación con MDI. También es dependiente del flujo inspiratorio, se opera óptimamente a 60 L/min, se recomienda para niños mayores de 6 años.<sup>6</sup> Está disponible para su uso con budesonide, en Europa también se usa con broncodilatadores y esteroides. Kris et al evaluaron el uso correcto de Turbuhaler en niños a partir de los 5 años, que no habían usado antes inhalador

de polvo seco. Un 96% de los niños de 8 años aprendieron fácilmente el uso de turbuhaler y un 55% de los niños menores de 8 años lo hicieron. La limitante para un uso óptimo fue la falta de habilidad para generar un flujo inspiratorio suficiente, así como para preparar correctamente la dosis del fármaco que en caso de ser realizado por un padre aumenta en un 88% el uso correcto del dispositivo.<sup>17</sup> L. Agerfott et al elaboraron un estudio para valorar el impacto de información audio visual y entrenamiento en el uso de budesonide por turbuhaler en preescolares que no habían empleado inhalador en polvo. Concluyeron que después de instrucciones visuales y entrenamiento en casa la mayoría de los niños de 4 a 5 años pueden usar correctamente turbuhaler. Solo pocos niños de 3 años pueden aprender el uso correcto de turbuhaler.<sup>18</sup>



Fig. 3. DPI Turbuhaler.

Accuhaler es un dispositivo que contiene 60 dosis de fármaco en forma de blister de aluminio que protege cada dosis, que a su vez vienen dispuestos en una tira autoenrollable, la cual al ser accionada por el dispositivo va siendo perforada para liberar el medicamento. Disponen de contador numérico.

Easyhaler es un inhalador en polvo seco, que combina la forma de inhalador de dosis medida presurizado con los beneficios de un fármaco en polvo seco, cuyo inhalador se carga presionando en la parte del mismo haciendo que una dosis pase a un pequeño depósito en la parte inferior desde donde podrá ser inspirado. Proporciona 200 dosis.

El Spiros es otro DPI de tamaño pequeño 6 x 10 cm, portátil, que se coordina con la respiración, asistido por batería, contiene 30 dosis en un casete rotatorio. Cuando el paciente inicia la respiración, una hoja doble aerosoliza el fármaco. Su manejo óptimo es a 15 L/min. El hecho de que funcione a un flujo inspiratorio bajo, hace óptimo su uso en pacientes pediátricos o en pacientes con obstrucción severa de la vía aérea o en quienes sufren exacerbaciones periódicas de obstrucción del flujo aéreo. El dispositivo tiene una vida media de 1500 disparos.

El Clickhaler es un dispositivo reservorio multidosis que se coordina con la respiración, su uso es efectivo de 15 a 60 L/min.

El aerolizer es un DPI que opera al colocar una cápsula con un medicamento en la cámara de base del dispositivo. Hay 2 botones a cada lado de la cápsula de la cámara que al ser presionados resulta en perforación de la cápsula. Al inhalar el paciente la cápsula rota liberando el polvo a la vía aérea en ocasiones la cápsula falla en rotar a pesar de la inhalación vigorosa ya sea porque las agujas permanecen clavadas en la cápsula o no es perforada adecuadamente por lo que se recomienda verificar que la cápsula esté vacía, en caso contrario inhalar nuevamente. Su efectividad es dependiente del flujo inspiratorio pico, siendo adecuado a partir de los 8 años de edad.<sup>19</sup>

### **Técnica inhalatoria sistema monodosis (aerolizer)**

1. Desenroscar y retirar la capucha que cubre el inhalador.
2. Sostener el inhalador en posición vertical.
3. Girar la parte inferior del inhalador en sentido contrario a las agujas del reloj cerrando el sistema.
4. Presionar las pestañas laterales varias veces asegurándose de haber perforado la cápsula en su interior.
5. Colocar la boquilla (parte superior del inhalador) entre los dientes y cerrar los labios sobre la misma estando esta en posición vertical o ligeramente inclinada.
6. Aspirar enérgica y profundamente. Mantener una apnea de 10 segundos, como mínimo (muy importante). Si se desea se puede inspirar varias veces hasta vaciar el contenido de la cápsula.
7. Si debe repetir una o más dosis de este u otro medicamento inhalado, esperar un mínimo de 30 segundos entre cada toma. Seguir el procedimiento desde el paso 2.
8. Colocar de nuevo la capucha sobre el inhalador y guardarlo en lugar seco.

### **Técnica inhalatoria sistema multidosis Turbohaler**

1. Desenroscar y retirar la capucha que cubre el inhalador.
2. Sostener el inhalador en posición vertical.
3. Girar la rosca de la parte inferior del inhalador en sentido de las agujas del reloj.
4. A continuación girar dicha rosca en sentido a favor de las agujas del reloj. Tras dicho movimiento se escuchará un clic.
5. Colocar la boquilla entre los dientes y cerrar los labios sobre la misma.
6. Aspirar enérgicamente y mantener la respiración unos 10 segundos. Si debe repetir una o más dosis esperar un mínimo de 30 segundos entre cada toma. Seguir desde el paso 2.
7. Finalmente colocar de nuevo la capucha sobre el inhalador y guardarlo en un lugar seco.

### **Técnica inhalatoria sistema multidosis Accuhaler**

1. Deslizar el protector de la pieza bucal.
2. Pulsar el gatillo lateral hacia abajo y hasta el tope.
3. Colocar los labios alrededor de la pieza bucal.
4. Aspirar profunda y enérgicamente.
5. Mantener la respiración unos 10 segundos.
6. Si debe repetir una o más dosis de este u otro medicamento inhalado esperar un mínimo de 30 segundos entre cada toma.
7. Tapar de nuevo la pieza bucal.

### **Técnica inhalatoria sistema multidosis Spinhaler**

1. Abrir el inhalador abriendo la boquilla.
2. Colocar la cápsula en el orificio previsto para ello y cerrar el inhalador.
3. Con la boquilla hacia arriba apretar el pulsador hasta el fondo (se rompe la cápsula y la sustancia activa está lista para ser inhalada).
4. Expulsar el aire por la boca manteniendo el inhalador apartado de la misma.
5. Colocar la boquilla entre los dientes y cerrar los labios alrededor de la misma retirando la lengua.
6. Aspirar lento y profundo, incluso si es preciso, dos veces hasta lograr vaciar el contenido de la cápsula. Sostener la respiración durante 10 segundos.
7. Levantar la boquilla, dar vuelta al inhalador y agitar hasta lograr que salga la cápsula.

### **Técnica inhalatoria sistema multidosis Easyhaler**

1. Destapar la boquilla, situarlo en posición vertical (en forma de L).
2. Sujetar el cartucho entre los dedos índice y pulgar, con el índice arriba y el pulgar en la parte inferior y agitarlo.
3. Efectuar una pulsación completa, preparando el sistema para su utilización.
4. Efectuar una espiración lenta y profunda.
5. Colocar la boquilla del sistema totalmente en la boca, cerrándola a su alrededor.
6. Inspirar por la boca enérgica y profundamente hasta llenar totalmente los pulmones.
7. Retirar el sistema de la boca. Sostener la respiración durante 10 segundos.
8. Tapar el sistema y guardar.
9. Si debe administrar una o más dosis del mismo u otro aerosol, esperar un mínimo de 30 segundos entre cada toma. Repetir el procedimiento desde el paso 2.

## **Ventajas**

- a) No necesitan coordinación con el ciclo respiratorio del paciente.
- b) De pequeño tamaño y fácilmente transportables.
- c) Control de dosis restantes.
- d) No requiere de cámaras.
- e) No utilizan gas propulsor por lo que no afectan la capa de ozono.

## **Desventajas**

- a) Necesitan flujo inspiratorio más elevado que los MDI (30- 60 L/min).
- b) No recomendables en crisis asmáticas.
- c) No hay percepción de la inhalación por el paciente.
- d) La técnica inhalatoria requiere perfeccionamiento.

## **NEBULIZADORES**

La nebulización consiste en la transformación de una solución líquida en un aerosol de finas partículas que serán inhaladas y depositadas sobre el epitelio respiratorio. Los más conocidos son los neumáticos tipo jet y los nebulizadores por ultrasonidos. El tratamiento mediante nebulizaciones tiene por objeto administrar una dosis terapéutica de un fármaco en forma de un aerosol en un corto período de tiempo. (aprox de 5 a 15 minutos).

El nebulizador es un sistema constituido por un compresor que proyecta el aire a través de un orificio muy pequeño. Se hace pasar a través de un tubo o depósito concéntrico donde está la solución a nebulizar en el que se produce una presión negativa; como resultado el líquido se rompe en pequeñas partículas heterogéneas, de modo que algunas son excesivamente grandes para ser respiradas con eficacia; no obstante son capturadas a su salida por unos deflectores situados a la salida, siendo reconducidas al depósito para ser re-nebulizadas.

La eficacia de un nebulizador dependerá del tamaño de las partículas que genere. El patrón respiratorio también es importante para la liberación y correcto depósito del aerosol. Si la frecuencia es excesivamente alta se creará turbulencia y las probabilidades de impacto de las partículas en el tracto respiratorio superior serán altas; una frecuencia respiratoria más lenta aumentará el tiempo de permanencia del aerosol en las vías aéreas y favorecerá las probabilidades de sedimentación del mismo en el epitelio respiratorio.

Los nebulizadores neumáticos para operar requieren un aporte de gas presurizado para forzar la atomización del líquido. Se recomienda un flujo de 8 L/min. Flujos menores disminuyen la efectividad del nebulizador y un flujo mayor produce pérdida del fármaco durante la fase espiratoria.<sup>20</sup>

Son significativamente más costosos que el resto de dispositivos y requieren una fuente de energía. Actualmente se utilizan en las crisis asmáticas de moderadas a graves. Los nebulizadores pueden liberar grandes dosis, a diferencia de los pMDI con espaciador.

Los nebulizadores liberan un flujo constante de nebulizador durante la inspiración y espiración. El flujo de aerosol durante la espiración puede resultar en una exposición excesiva de la piel y ojos del paciente con el fármaco, así como pérdida del aerosol al ambiente. Recientemente se ha desarrollado un nebulizador inteligente con un microchip que detecta la respiración del paciente para coordinarla con la liberación del fármaco.<sup>2</sup>

El nebulizador neumático tipo jet o chorro está basado en la aplicación del efecto venturi por el cual una corriente de aire u oxígeno comprimido, al ser proyectado a gran velocidad sobre una solución nebulizable, la rompe en pequeñas moléculas formando un aerosol.<sup>20</sup>

El air jet es un nebulizador ultrasónico no propelente empleado en aerosolterapia, que antecede al MDI. No requiere la coordinación con la respiración o un esfuerzo inspiratorio, se han empleado para su uso en pediatría y ancianos, así como pacientes hospitalizados. Es útil para el tratamiento de crisis de broncoespasmo ya que no requiere esfuerzo por el paciente ya de por sí estresado. Además es el único método para la administración de dosis altas de fármacos más notablemente antibióticos y mucolíticos para el tratamiento de la fibrosis quística. Situación en la que la cantidad de fármaco que debe ser depositado en pulmón excede la capacidad del MDI y DPI. Existen numerosos estudios que han mostrado que el MDI con espaciador es tan efectiva o más que el nebulizador. Situación que habrá que considerar en la elección del dispositivo.

Existen varias marcas de nebulizadores pero al momento no existe una marca que sea recomendada para la administración de broncodilatador. Además de que no existen datos acerca de la manufactura del salbutamol en solución con el que un nebulizador puede ser óptimo. Como regla se desea un tiempo de nebulización corto que libere una dosis efectiva de medicamento, en todos los casos el tiempo tomado para nebulizar la solución disminuye con el incremento del flujo.

La British Thoracic Society ha elaborado indicaciones generales para el tratamiento con nebulizadores que se clasifican en absolutas y relativas.

Indicaciones absolutas: crisis asmática moderada o grave. Bajo nivel de conciencia.

Indicaciones relativas: Paciente con dificultades para actuar el inhalador. Tratamiento ineficaz de los inhaladores manuales a altas dosis. Respuesta probada superior del nebulizador sobre el inhalador

En cuanto al tratamiento de crisis asmática Robertson et al realizó un estudio para comparar la eficacia de salbutamol liberado por nebulizador jet y pMDI con espaciador. Se incluyeron niños de 4 a 12 años de edad, que se presentaron con crisis asmática de moderada a severa. Se concluye que el pMDI proporciona mejoría en el manejo de crisis asmática pero no mayor que un nebulizador jet al ser comparado con este.<sup>9</sup>

### **Ventajas**

- a) No necesitan coordinación activación-inspiración.
- b) Puede administrar dosis mayores a las habituales en menor tiempo.
- c) Están indicados en manejo de crisis asmática.
- d) Útiles en pacientes inconscientes.

### **Desventajas**

- a) Requieren de 5 a 15 minutos para la administración del medicamento.
- b) Significativamente más costosos que el resto de los dispositivos.
- c) Poco manejables por su volumen.
- d) Requieren fuente de energía.
- e) Precisan de limpieza y mantenimiento minucioso.

La eficacia del dispositivo, la mayor o menor deposición pulmonar del fármaco, y toxicidad, costo, facilidad de uso, deben ser considerados en la elección del dispositivo. El dispositivo óptimo será aquel que el paciente puede usar.

## **FACTORES QUE MODIFICAN LA BIODISPONIBILIDAD DEL FÁRMACO**

Las partículas inhaladas se depositan por tres mecanismos principales: impactación, sedimentación y difusión Browniana. La impactación se produce por el choque de las partículas contra las paredes de las vías respiratorias altas. En las vías aéreas distales, el mecanismo fundamental de depósito de las partículas inhaladas es la sedimentación, en la cual interviene la fuerza de gravedad. Este es el mecanismo de depósito más importante de las partículas de menos de 5 micras que son las más apropiadas para el uso farmacológico. Las partículas de menos de 0.5 micras, debido a su pequeña masa, no tienen tiempo para depositarse en la superficie bronquioalveolar durante la respiración, por lo cual quedan suspendidas en el aire inspirado y son en gran medida espiradas. En estas minúsculas partículas actúa el tercer mecanismo, la difusión Browniana que consiste en un movimiento aleatorio que puede hacer que se depositen sobre el epitelio respiratorio. Por lo tanto se considera que el tamaño óptimo de las partículas inhaladas debe ser inferior a 5, pero superior a 0.5 micras.

La disponibilidad del fármaco depende del tamaño de las partículas, del modo de administración y el uso de diferentes dispositivos para su administración. Los aerosoles son típicamente heterodispersos. Ellos están compuestos de partículas de diferentes tamaños y el depósito del fármaco depende directamente del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) de las partículas. La mitad de las masas del aerosol contienen partículas más pequeñas que el MMAD y la mitad son partículas más grandes que el MMAD. El tamaño ideal de la partícula para su depósito en pulmón es de 1 a 5  $\mu\text{m}$ . Partículas menores a 1  $\mu\text{m}$  se exhalan por su corto tránsito en el pulmón o se depositan en los alvéolos. Partículas mayores de 5  $\mu\text{m}$  se depositan en la tráquea u orofaringe o bien permanecen en el dispositivo de inhalación.

Un flujo inspiratorio alto (>100 L/min) favorece la impactación del fármaco, pero consiguen una elevada penetración de partículas, mientras que flujos excesivamente bajos (< 30 L/min) disminuyen de manera importante la biodisponibilidad pulmonar, el ideal es de 30 a 60 L/min. La realización de una apnea postinspiratoria es importante para favorecer el depósito pulmonar del fármaco, ya que este se deposita por acción de la gravedad.

Además de los factores del paciente para la adherencia terapéutica, patrón de la respiración, grado de enfermedad y función pulmonar que condicionan la eficiencia de disponibilidad del fármaco, habrá que considerar que no todos los dispositivos son compatibles con todos los fármacos. El aerosol ideal debe ser isotónico. En adultos sanos, la osmolaridad de la secreción bronquial es igual a la del líquido intracelular. En grandes cantidades una sustancia hipotónica o hipertónica con pH alterado introducido a la vía aérea puede ocasionar irritación de la mucosa. El agente aerosolizado idealmente debe ser estéril, químicamente estable y estar disponible en unidades estándar para su uso con el fin de facilitar la dosificación. Otras cualidades como sabor es importante para la aceptabilidad del paciente. Factores inherentes al paciente como ventilación minuto, respiración, capacidad para contener la respiración, la presencia y grado de obstrucción de la vía aérea, cooperación, y posición del cuerpo pueden resultar en variaciones hasta de 10 veces, en la disponibilidad del medicamento. Los fármacos deberán estar libres de conservadores, y otros materiales tóxicos, ya que estos aditivos alteran el tamaño de las partículas y el depósito de las mismas; además de ocasionar efectos indeseables como tos y broncoconstricción.<sup>13</sup>

La respuesta clínica puede mejorar si la dosis prescrita se relaciona con la dosis pulmonar, siendo esta la que determina el control clínico y los factores de riesgo. El control clínico se determina por la dosis pulmonar, que se relaciona con los factores previamente mencionados. Los riesgos locales y sistémicos de efectos colaterales se ven incrementados por la deposición oral del fármaco. El incremento de la fracción depositada en pulmón permite la reducción de la dosis prescrita y por tanto reduce el riesgo de efectos colaterales.



El cambio en el dispositivo puede cambiar la dosis pulmonar por lo que la prescripción se establece una vez que el fármaco y dispositivo han sido seleccionados y es conocida la dosis pulmonar.

La nariz funciona eficientemente para filtrar el aire inhalado por lo que puede disminuir la cantidad de fármaco inhalado. Este efecto parece estar relacionado inversamente con la edad. La eficacia del filtro nasal es mejor en niños pequeños. Sin embargo es probable que la dosis pulmonar se vea disminuida aún en niños pequeños. Este efecto de filtro nasal es debido a que la mucosa absorbe el medicamento rápidamente, la respiración nasal disminuye la dosis pulmonar, y el alternar entre respiración nasal y oral puede alterar la disponibilidad del fármaco. El espacio muerto es cualquier volumen entre el dispositivo y el paciente, este puede contribuir a disminuir la dosis pulmonar; pudiendo no ser evitado pero si minimizado.

Con el uso de los espaciadores y cámara disminuye la deposición en orofaringe. Aunque los instructivos recomiendan lavar regularmente los espaciadores y la cámara, en particular cuando son de plástico con frecuencia desarrollan una carga electrostática que puede atraer cantidades suficientes de fármaco que antes no existían en el espaciador, reduciendo la salida del fármaco del dispositivo en un 69%. Por lo que con su uso continuo el fármaco se adhiere al espaciador disminuyendo la carga electrostática e incrementando la disponibilidad para el paciente. La reducción de la carga electrostática puede ser más rápida si el dispositivo se lava con un detergente iónico con lo que se incrementa la liberación del fármaco de 55-70%. El problema se exagera si se lava frecuentemente y se frota hasta secarlo lo que incrementa la carga electrostática. Por lo que se recomienda al paciente para secar el dispositivo con un paño antiestático o enjuagarlo con un detergente suave y dejarlo secar al aire para evitar la pérdida de fármaco ya depositado en el espaciador o cámara.<sup>21</sup> El cloruro de benzalconio también es efectivo para neutralizar la carga electrostática del espaciador de plástico. La sedimentación de las partículas de medicamento en el aerosol es otro factor que reduce la disponibilidad del medicamento.

La adherencia al tratamiento es un factor importante cuando se trata de niños, debido a que los dispositivos no están diseñados para adaptarse a los niños. En este caso el reforzamiento positivo es deseable con retroalimentación positiva. Enseñando a los niños a realizar maniobras que encuentren interesantes para emplear los dispositivos.

El uso correcto de los dispositivos para inhalación es un requisito para el éxito del tratamiento del asma en los niños. Kamps et al,<sup>22</sup> diseñaron un estudio para evaluar la utilidad de las instrucciones para inhaloterapia en pacientes pediátricos; mostrando que a pesar de que los niños recibieron instrucciones apropiadas sobre el uso de los inhaladores, la técnica que empleaban no era buena. Solo 58% de los niños llevaban a cabo los pasos correctamente. Los niños que empleaban MDI lo hacían mejor que aquellos que utilizaban DPI. En el grupo control que recibió las instrucciones 2 veces antes de ser examinados sobre su técnica; la realizaban

correctamente un 93% del grupo estudiado. Diferencia que fue más significativa en el grupo que empleaba DPI que en el que usaba MDI. El estudio demostró que los niños a quienes se les dedicó mayor tiempo en las instrucciones llevaban a cabo mejor el procedimiento. Las instrucciones que se les daban a estos niños debían ser repetidas por ellos mismos hasta que realizaran satisfactoriamente el procedimiento, situación que tomaba 30 min. aproximadamente.

En un estudio que incluyó pacientes a partir de 18 años de edad que empleaban pMDI o DPI (diskhaler, rotohaler, turbohaler, spinhaler, cyclohaler) se verificó la técnica de inhalación de acuerdo con la fundación holandesa del asma. Solo 11 % realizaron los pasos sin cometer errores. Con pMDI el error más frecuente fue al mantener una inhalación lenta y profunda. Los pacientes que usaban pMDI tuvieron significativamente menos errores que los que empleaban DPI, a excepción de turbuhaler y diskhaler. No existieron diferencias significativas entre los dispositivos de polvo seco.<sup>23</sup>

Marguet et al evaluaron cualquier error echo por los padres cuando usaban una técnica de inhalación y la conducta del niño durante la inhalación mediante MDI o espaciador en niños menores de 5 años. Los errores más frecuentes fueron los siguientes no agitar el dispositivo en un 40%, no monitorizar la válvula 12%, tiempo muy corto de inhalación 22%. La falta de explicación incrementó la frecuencia de errores en la manipulación del dispositivo. La mayoría de los errores se evitan proporcionando mayor información a los padres sobre el uso correcto de los dispositivos.<sup>10</sup>

El porcentaje de dosis emitida que es depositada en el pulmón varía con los diferentes dispositivos DPI. Con turbuhaler es de 25 % aproximadamente, de 15 % con diskus, 40% con spiros. Los DPIs representan una mejora significativa sobre los MDI los que tienen una disponibilidad de 10 % aproximadamente de la dosis emitida.

**Deposito pulmonar con diferentes dispositivos**

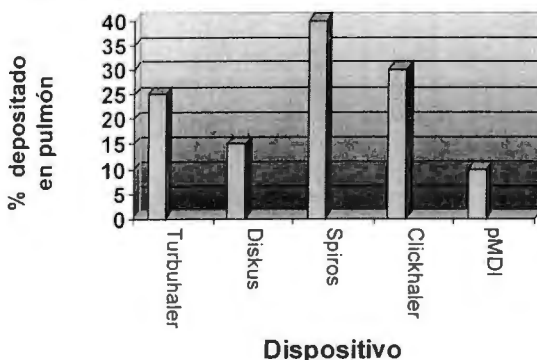


Fig. 4. Porcentaje aproximado de depósito pulmonar del fármaco en diferentes DPIs comparado con pMDI. Datos tomados de Dolovich.<sup>25</sup>

Para la mayoría de los DPIs la deposición del fármaco es mayor conforme aumenta el flujo inspiratorio; sin embargo el Spiros es la excepción ya que opera óptimamente a un flujo de 15 L/min, con una deposición de 40%.

H. Bisgaard examinaron la dosis pulmonar su reproducibilidad y la dependencia del esfuerzo en niños con el empleo de Turbuhaler y Diskus, en pacientes de 4 a 18 años. La masa de partícula fina de turbuhaler fue doble que diskus lo que aumenta el depósito a nivel alveolar. Sin embargo existe mayor dependencia de la edad y esfuerzo con turbuhaler que con diskus. Lo que hace que diskus tenga mayor consistencia en la dosis en niños que turbuhaler. Recomendando diskus a partir de los 3 años y turbuhaler a partir de los 5 años.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

En la elección del sistema de inhalación intervienen varios factores que dependen tanto del paciente (edad, grado de comprensión, nivel económico, experiencias previas, situación familiar, laboral o escolar) como del dispositivo en cuestión (uso y mantenimiento fáciles, resistencia física, control dosis inhaladas y restantes).

Cuando el paciente es capaz de generar flujo inspiratorio alto es preferible emplear dispositivo de polvo seco; en cambio cuando el flujo es bajo es mejor utilizar un sistema presurizado con cámara espaciadora. Los nebulizadores se emplean cuando no es posible ninguna de las técnicas anteriores o en situaciones de agudización. La elección del tipo de dispositivo puede estar determinada por el fármaco.

La Guía Británica sobre el manejo del asma da sus recomendaciones para el manejo del asma: En cuanto al uso de Beta 2 broncodilatadores y esteroides inhalados en niños de 5 a 12 años refiere que el uso de MDI con cámara espaciadora es tan eficaz como cualquier otro DPI (recomendación nivel A). En el grupo de niños menores de 5 años la guía considera que no se disponen de datos para poder realizar recomendaciones basadas en la evidencia. No obstante basándose en la experiencia clínica de los autores propone como recomendación para la administración de B2 broncodilatadores o de corticoides inhalados en este grupo de edad el uso de MDI con cámara espaciadora requiriéndose mascarilla hasta que el niño sea capaz de respirar de forma reproducible con la boquilla.

Edad	Tipo de tratamiento
Lactantes menores de 3 años	Inhaladores con cámara y máscara facial apropiada. Nebulizadores
De 3 a 4 años	Inhalador con cámara y máscara facial Alternativa: nebulizador
De 4 a 7 años	Inhalador con cámara con o sin mascarilla Alternativa: nebulizador
Mayores de 7 años	Inhalador en polvo seco

Tabla 2. Recomendaciones terapéuticas según edad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fiel S B. History and evolution of aerosolized therapeutics. Overview and Introduction. *Chest* 2001; 120 Suppl: 87S-88S.
2. Bisgaard H. Future options for aerosol delivery to children. *Allergy* 1999; 54: 97-103.
3. Kuhn R J. Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest* 2001; 120 Suppl: 94S-98S.
4. Fairfax A, Hall I and Spelman R. A randomized, double-blind comparison of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol and fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 575-582.
5. Corren J, Nelson H, Greos LO, Bensch G et al. Effective control of asthma with hydrofluoroalkano flunisolide delivered as an extrafine aerosol in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 405-411.
6. Hirsch T and Koch R. Influence of Inspiratory capacity on bronchodilatation via Turbuhaler or pressurized metered dose inhaler in asthmatic children: a comparison. *Respiratory Medicine* 1997; 91: 341-346.
7. Farmer IS, Middle M et al. Therapeutic equivalence of inhaled beclomethasone dipropionate with CFC and not CFC propellants both delivered via the Easy breathe inhaler for the treatment of paediatric asthma. *Respiratory Medicine* 2000; 94: 57-63.
8. Hirst PH, Bacon RE et al. A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respiratory Medicine* 2001; 95: 720-727.
9. Robertson CF, Norden M et al. Treatment of acute asthma: salbutamol via jet nebuliser vs spacer and metered dose inhaler. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 142-146.
10. Marguet C, Couderch, et al. Inhalation treatment . Errors in application and difficulties in acceptance of the devices are frequent in wheezy infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 224-230.
11. Brand WJ, Vander Baan OH, et al. Comparison of handling and acceptability of two spacer devices in young children with asthma. *Acta Paediatr* 2001; 90: 133-136.
12. Bisgaard H, Klug B, Burnell BS et al. Fine particle mass from the diskus inhaler and turbuhaler inhaler in children with asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 1111-1115.
13. Anderson PJ. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics. *Chest* 2001; 120 Suppl: 89S-93S.
14. Nielsen K and Bisgaard H. Bronchodilatation and broncoprotection in asthmatic preschool children from formoterol by mechanically

- actuated dry-powder inhaler and spacer. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 256-259.
15. Galant S, Van Bavel J et al. Diskus and diskhaler: efficacy and safety of fluticasone propionate via two dry powder inhalers in subjects with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 273-286.
  16. Peden DB, Berger W et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 32-38.
  17. De Beck K, Airier M and Warier G. Is the correct use of a dry powder inhaler (turbuhaler) age dependent?. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 763-767.
  18. Aeroflot L and Pedersen S. Importance of training for correct Turbuhaler use in preschoolers. *Acta Paediatr* 1998; 87: 841-847.
  19. Nielsen KG, Skive M et al. Flow dependent effect of formoterol dry powder inhaled from the aerolizer. *Eur Respir J* 1997; 10: 2105-2109.
  20. Reinsert C, Katie RK et al. Characterization of aerosol output from various nebulizer/compressor combinations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 566-574.
  21. Windhaven J, Pervades S et al. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatric Pulmonology* 1997; 23: 215-216.
  22. Kempes A, Van Weck B, et al. Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatric Pulmonology* 2000; 29: 39-42.
  23. Van Beerendonk I, Mesters I et al. Assessment of the inhalation technique in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease using a metered dose inhaler or dry powder device. *Journal of Asthma* 1998; 35: 273-279.
  24. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guidelines on the Management of Asthma*. *Thorax* 2003; 58 Suppl 1: 1-94.
  25. Dolovich M. New propellant-free technologies under investigation. *J Aerosol Med* 1999; 12 Suppl: 9S-17S.
  26. Macián GV. *Terapia inhalatoria. Normativa SEPAR. Modificada y ampliada*. Mayo 2001.

