



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**“Administración pulmonar de fármacos”**

Autor: Esther de la Chica Rubio

D.N.I.: 53472332-T

Tutor: Susana Torrado Durán

Convocatoria: Junio

## **Resumen.**

El diseño de dispositivos que permitan una liberación eficiente de los fármacos administrados por la vía pulmonar es una parte importante del tratamiento de muchos desórdenes respiratorios. En este trabajo se resumirán los tipos y funciones de los dispositivos más utilizados, así como sus ventajas e inconvenientes. También se resumirán el modo de uso y mecanismo de los dispositivos comercializados en España, intentando hacer una elección del dispositivo más adecuado para cada tipo de paciente.

## **Introducción y Antecedentes.**

El uso de la vía inhalatoria para la administración de fármacos es cada vez más habitual desde el siglo XIX. La mayor parte de las veces, la vía inhalatoria se emplea para tratar enfermedades del tracto respiratorio, buscando un efecto local. La aplicación directa por esta vía de los medicamentos permite una acción rápida, consiguiéndose concentraciones elevadas en el lugar de acción y mínimas en plasma, disminuyendo por tanto los efectos sistémicos no deseados. Así, la terapia inhalatoria puede ser empleada para la liberación de un elevado número de medicamentos, como:

- ✓ Beta agonistas y anticolinérgicos para la broncodilatación en enfermedades tales como asma, COPD, bronquiectasia, bronquiolitis...
- ✓ Glucocorticoides en tratamiento de asma, bronquiectasia, bronquiolitis, COPD...
- ✓ Antibióticos para la prevención del Pneumocystis pneumonia y tratamiento de virus respiratorios sincitiales, fibrosis quística, bronquiectasia.
- ✓ Vasodilatadores pulmonares para el tratamiento de la hipertensión (Olschewski H, Simonneau G, Galiè N y col, 2002).
- ✓ Opioides para el tratamiento de enfermedades cuyo origen no tiene por qué ser respiratorio (Furyk JS, Grabowski WJ y col, 2009)

Últimamente se ha utilizado la vía inhalatoria para la administración sistémica de fármacos, ya que es posible la absorción de medicamentos con escasa biodisponibilidad oral o con un efecto importante de primer paso.

Para la administración de fármacos local, un tamaño de partícula de 2-5  $\mu\text{m}$  produce un beneficio óptimo, mientras que para generar efectos sistémicos se necesita un tamaño menor de 2  $\mu\text{m}$  de para la captación en las pequeñas vías aéreas periféricas. Las partículas mayores de 5  $\mu\text{m}$  también pueden generar efectos sistémicos debido al impacto en la garganta (es decir, la entrega orofaríngea) y la absorción oral (Islam N y Gladki E, 2008) (ver Tabla 1).

Tamaño ( $\mu\text{m}$ )	Captación
>8	Orofaringe
0,5-8	Vías aéreas grandes
0,5-5 (masa respirable)	Vías aéreas pequeñas y espacio alveolar
0,3-0,5	No depósito

Tabla 1. Depósito de las partículas de un aerosol según su tamaño

Ventajas: Amplia superficie de absorción, gran irrigación sanguínea, efectos locales y sistémicos, absorción rápida, evita efecto de primer paso hepático

Desventajas: irritación del epitelio pulmonar, difícil manejo de los dispositivos utilizados, escasa capacidad para regular las dosis correctamente.

Los factores que condicionan la biodisponibilidad de la administración bronquial inhalatoria se resumen en la siguiente tabla (Islam N y Gladki E, 2008).

Características del aerosol	Características del individuo	Modo de inhalación
Tamaño de la partícula	Características físicas	Volumen inspirado
Densidad de la partícula	Arquitectura del árbol bronquial	Flujo inspiratorio
Carga eléctrica		Tiempo de apnea
Higroscopicidad		Grado de insuflación pulmonar

Tabla 2. Factores que condicionan la biodisponibilidad de la administración bronquial inhalatoria

Los dispositivos más utilizados para la administración pulmonar de fármacos se pueden dividir en tres grandes grupos: nebulizadores, PMDIs (Dispositivos de Inhalación Presurizados o Pressurized Metered Dose Inhalers) y DPIs (Inhaladores de Polvo Seco o Dry Powder Inhalers).

En este trabajo, se hará una revisión a cerca de los distintos tipos de dispositivos existentes centrándolo principalmente en los DPI.

## Objetivos.

En este trabajo, se analizarán los distintos tipos de dispositivos comercializados en España para la administración pulmonar de medicamentos.

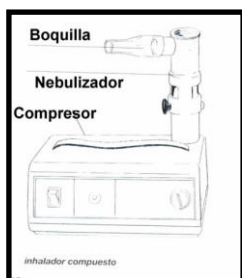
## Metodología.

Búsqueda bibliográfica y análisis de distintas bases de datos. Las principales utilizadas han sido CIMA (Base de Datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), PUBMED, y UPTODATE.

## Resultados y Discusión.

### 1. Dispositivos existentes.

Los **nebulizadores** son aparatos eléctricos capaces de transformar un medicamento en suspensión o disolución en un fino vapor tipo niebla (pequeñas gotas) inhalable a través de una mascarilla. Esto lo consiguen mediante dos principales procesos de atomización:



✓ **Neumática** (o tipo jet) (Figura 1): Requiere un compresor de aire o un suministro de gas a presión (aire comprimido, oxígeno), que actúa como fuerza motriz para la atomización del líquido basándose en el efecto Venturi (Hess, DR 2008 (1)).

Figura 1. Nebulizador tipo jet

✓ **Ultrasonica** (Figura 2): se consigue a través de la vibración de un cristal piezoeléctrico, gracias al cual ondas ultrasónicas producidas por una unidad de potencia a través de energía eléctrica se transmiten a la superficie de la solución para crear un aerosol (Yeo LY y col. 2010).

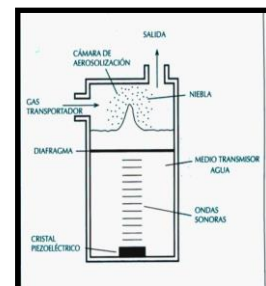


Figura 2. Nebulizador ultrasónico

Así, el aerosol de partículas respirables es arrastrado en la corriente de gas inspiratorio inhalado por el paciente, que tan sólo debe respirarlo a través de una boquilla o mascarilla durante 10-60 minutos sin requerirse su colaboración, lo que lo convierte en un sistema ideal para, por ejemplo, niños y pacientes no colaborativos como los pacientes inconscientes en las UCIs.

Su mayor inconveniente es la variabilidad entre equipos e, incluso dentro del mismo equipo, la variabilidad en las dosis emitidas con distintas formulaciones. Además algunos nebulizadores son grandes, ruidosos y difíciles de transportar

Un **PMDI** consiste en la combinación de unos elementos mecánicos y una formulación. Los elementos mecánicos consisten en un recipiente (o envase) a presión, una válvula de dosificación y el vástago, así como un accionador de boquilla (Figura 2). El envase contiene la formulación que generalmente consiste en una suspensión del fármaco en una mezcla de propelentes, agentes tensioactivos, conservantes, agentes aromatizantes, y agentes de dispersión.

En el pasado, el gas propulsor era un clorofluorocarbono (CFC) nocivo para la capa de ozono, motivo por el cual ha sido sustituido actualmente por hidrofluoroalcano (HFA). La mezcla se libera desde el bote PMDI a través de la válvula dosificadora y el vástago al pulsar el accionador. La captación pulmonar oscila entre 10 y 40 por ciento de la dosis nominal en adultos y es muy dependiente de la técnica, por ello se puede utilizar con un espaciador o cámara (Figura 3) que facilite su correcta dosificación (Hess, DR 2008<sup>(2)</sup>).

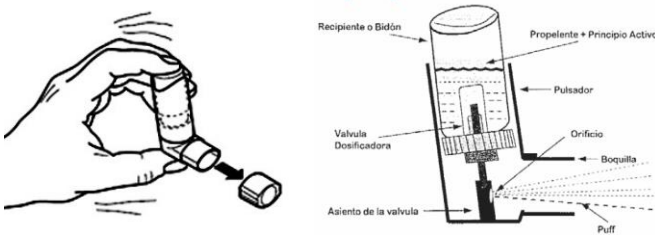


Figura 2. PMDI y sus partes (García del Pozo, JA)

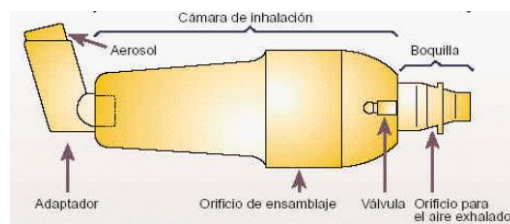


Figura 3. Espaciador o cámara de inhalación (García del Pozo, JA)

Los **DPI** (Dry Powder Inhalers o inhaladores de polvo seco), son dispositivos a través de los cuales el fármaco se administra a los pulmones en forma aerosoles de polvo seco (a diferencia de los nebulizadores, en los que se administra forma de aerosoles cuya fase interna son pequeñas gotas, o de los sistemas presurizados, en los que el fármaco forma los aerosoles a partir de una solución o suspensión inicial del mismo en un gas propelente) (Newman SP y col, 1991).

El sistema se activa con la inspiración del paciente, por lo que no es necesario coordinar la maniobra. El flujo inspiratorio genera una caída de presión entre la entrada del dispositivo y la

boquilla lo que produce el arrastre del polvo desde el reservorio del fármaco (blíster o cápsula). El esfuerzo inspiratorio del paciente también disgrega el polvo en partículas finas.

Generalmente los flujos inspiratorios altos mejoran el efecto de disgregación, la producción de partículas finas y la entregacaptación del fármaco en el pulmón.

No obstante, flujos inspiratorios excesivos pueden incrementar la impactación en la cavidad oral y teóricamente disminuir el depósito pulmonar, aunque para los DPI actuales esto ocurriría a niveles que exceden la capacidad del paciente. (Borgström L, 2001).

El éxito de la entrada del fármaco depende de la integración entre el polvo de las formulaciones y el rendimiento del dispositivo ( Peart J y Clarke MJ ,2001 ).

Presentan una serie de ventajas sobre otros métodos de administración pulmonar de fármacos, como puede ser la penetración directa del fármaco en las vías pulmonares profundas usando la respiración del paciente, así como el suministro de fármacos con efecto sistémico. Sin embargo, este sistema presenta también algunos inconvenientes. Todos los aparatos de polvo seco requieren un flujo inspiratorio alto, superior a 30-60 l/min, con lo que algunos pacientes pueden ser incapaces de recibir suficiente fármaco.

Por ello, este dispositivo no es recomendable en niños menores de 6 años y en pacientes con obstrucción importante de la vía respiratoria.

En algunos modelos la limpieza y el mantenimiento son complicados, y en otros no es posible saber si la medicación, que es insípida, se ha inhalado (algunas marcas añaden glucosa o lactosa para que el enfermo note que se ha tomado la medicación) (Saul S y Pérez Cea S, 2005)

Por último, todos los DPI son vulnerables a la introducción de aire exhalado por la boquilla, especialmente cuando el dispositivo ha sido cargado y está listo para ser activado, es decir en el momento en que el polvo está expuesto al ambiente. A los pacientes se les debe advertir que deben primero exhalar fuera del DPS previo a la inhalación del mismo.

Existen dos tipos principales de sistemas DPI: monodosis y unidosis

- ✓ **Monodosis**: Cada dosis debe cargarse antes del uso.

El fármaco se presenta en cápsulas que deben colocarse dentro del dispositivo, en un compartimento preparado para ello. Unas agujas pinzan la cápsula de gelatina introducida y la perforan antes de su utilización.

Después, el paciente inhala por la boquilla haciendo que la corriente de aire disperse el fármaco (Figura 4).

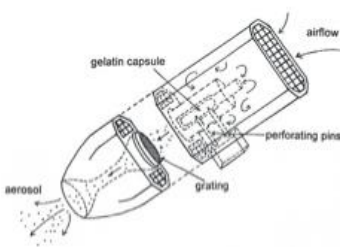


Figura 4. Mecanismo DPI monodosis

Necesitan mayor flujo inspiratorio que los sistemas multidosis (de la Hija Díaz MB y col, 2007).

La principal ventaja de estos sistemas es que es que las dosis de fármaco (perfectamente predosificadas desde el laboratorio fabricante) se encuentran protegidas de la humedad dentro de los blisters (una de las máximas protecciones frente a la humedad dentro de los materiales de acondicionamiento es la que proporcionan los blister de aluminio-aluminio termosellados por los laterales).

Se deben tener en cuenta precauciones generales como la manipulación de las cápsulas con las manos siempre secas y el adiestramiento del paciente para que no confunda las mismas con cápsulas de ingestión oral.

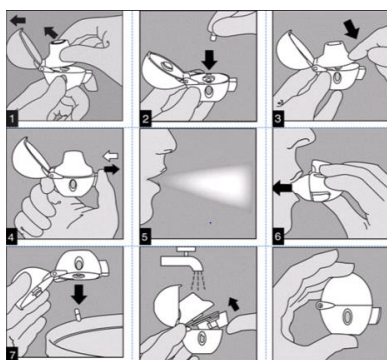
Además, las cápsulas se pueden dividir en pequeños fragmentos de gelatina que pueden introducirse en la boca o garganta. Sin embargo, la gelatina es comestible y por lo tanto, no es perjudicial para la salud. Para evitar la fragmentación se debe considerar: apretar los botones del dispositivo solo una vez, mantener las cápsulas en su envase original (blisters) antes de usar, conservar las cápsulas a temperatura no superior a 25°C y proteger las cápsulas de la humedad (Base datos CIMA,AEMPS, 2016).

La técnica general de inhalación consiste en:

1. Adoptar una postura incorporada o semiincorporada y abrir el inhalador.
2. Colocar la cápsula en el orificio previsto y cerrar el inhalador.
3. Con la boquilla hacia arriba se aprieta el pulsador hasta el fondo, rompiéndose así la cápsula y dejando lista la sustancia activa para ser inspirada.
4. Expulsar el aire por la boca manteniendo el inhalador apartado de la misma, pues si se espira hacia el inhalador, se expulsa el polvo seco del dispositivo.
5. Colocar la boquilla entre los dientes y sellar los labios a su alrededor.
6. Aspirar enérgica y profundamente hasta lograr vaciar el contenido de la cápsula. Levantar la boquilla y extraer la cápsula.
7. Cerrar el inhalador y guardar en lugar seco. (de la Hija Díaz MB y col, 2007)

Los dispositivos comercializados en España, son:

#### **Handihaler®: modo de uso (Figura 4)**



En este caso, tras meter la cápsula y cerrar el dispositivo, se presiona el botón perforador una vez y se suelta; esto produce orificios en la cápsula y permite que la medicación sea liberada.

Advertencias: Limpiar el dispositivo una vez al mes. Enjuagar todo el inhalador con agua caliente para eliminar el polvo. Secar bien, eliminando el

exceso de agua con una toallita de papel y dejando secar posteriormente al aire, dejando abiertas tapa, boquilla y base. Debido a que tarda 24 horas en secarse al aire, se debe limpiar justo después de utilizarlo. En caso necesario, el exterior de la boquilla se puede limpiar con un pañuelo de papel húmedo pero no mojado (Base de datos CIMA, AEMPS, 2016).

**Aerolizer® modo de uso**

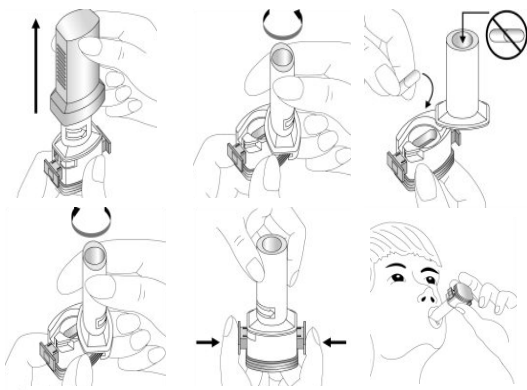


Figura 5. Uso aerolizer® (aemps, 2016)

Para liberar el polvo de la cápsula, tras introducir la misma en el dispositivo, se sujeta el Aerolizer en posición vertical con la boquilla hacia arriba y se agujerea la cápsula presionando juntos ambos botones azules del dispositivo al mismo tiempo. Esta operación debe realizarse una sólo vez.

Después de inspirar, se debe abrir el compartimento para la cápsula para ver si queda polvo en la misma. Si es así, se debe espirar e inspirar de nuevo hasta que no quede polvo (Base de datos CIMA, AEMPS, 2016).



Figura 6. Limpieza aerolizer® (aemps, 2016)

Advertencias utilice un paño seco o un cepillo blando para eliminar el polvo residual. Nunca utilice agua para limpiar el Aerolizer (Figura 6).

**Breezhaler®** (Figura 7) tanto el modo de uso, como las advertencias son similares a las explicadas para el dispositivo Aerolizer®. La diferencia, es que en este caso el dispositivo para la cápsula se abre sujetando el inhalador e inclinando la boquilla tal y como muestran las siguientes imágenes

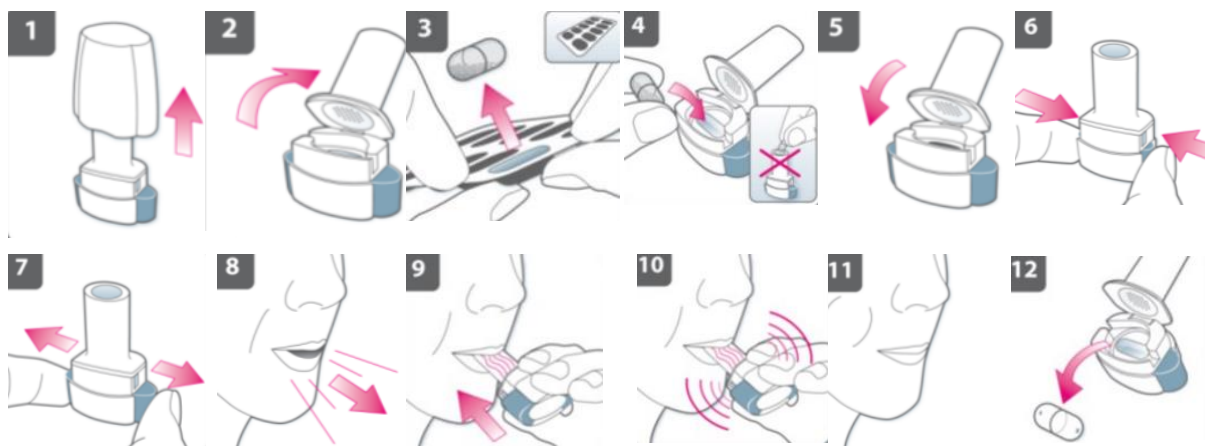


Figura 7. Uso Breezhaler® (Aemps, 2016)

**Multidosis:** Son los que se empezaron a conocer como de “segunda generación” y surgieron para facilitar el empleo de los dispositivos anteriores. Presentan las dosis separadas (predosificados, contenidas en blisters en el interior del dispositivo, como son Accuhaler®, Spiromax®, Nexthaler®) o en un depósito reservorio de fármaco que libera una dosis cada vez que se requiere por parte del paciente (Turbuhaler®, Easyhaler®).

**Ventajas:** Uso más fácil para ancianos o personas que estén sufriendo un ataque de asma.

Los blíster generalmente ofrecen una mayor protección contra la humedad respecto a las cámaras reservorio que contienen dosis múltiples. Se ha demostrado que la masa de partículas finas generadas por el Turbuhaler® (dispositivo con reservorio multidosis) se reduce en presencia de humedad, mientras que la dosis del Accuhaler® (dispositivo multidosis con blister) permanece relativamente sin cambios. Esto debe tenerse en cuenta en ambientes húmedos como la costa marina o los baños de vapor. Es fácil mantener el sistema fuera del baño, pero es más difícil evitar la humedad ambiente si se lleva a la playa, se mantiene en una casa sin aire acondicionado o se deja en el coche. Para tales alternativas debería considerarse un DPI con diseño diferente, pero la disponibilidad limitada de dichos fármacos dificulta la elección (Dean R y col, 2006).

La técnica general de utilización consiste en:

1. Una vez cargada correctamente la dosis, debemos realizar una espiración.
2. Colocar la boquilla del dispositivo entre los dientes y sellar los labios a su alrededor.
3. Inspirar profunda y sostenidamente. Es importante recordar al paciente que coloque los dientes alrededor de la boquilla y no delante de ésta, para no obstaculizar el paso del fármaco hacia la vía aérea.
4. Mantener la respiración 5-10 segundos antes de soltar el aire.
5. Si debe realizar más inhalaciones esperar al menos 30 segundos para la siguiente.
6. Recordar la importancia de enjuagarse la boca con agua sistemáticamente tras la utilización de inhaladores (de la Hija Díaz MB y col, 2007). Esto puede ayudar a prevenir ulceraciones en la boca y evitar la ronquera (Base de datos CIMA, AEMPS, 2016).

Los dispositivos comercializados en España, son:

### De dosis separadas:

**Accuhaler®** El interior del dispositivo (figura 8) presenta cuatro carretes, colocados sobre discos dentados engranados que se mueven a la vez, cada vez que se acciona la palanca.

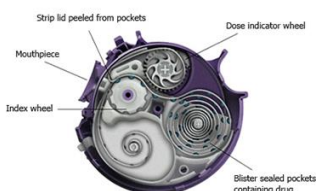


Figura 8. Mecanismo accuhaler®

El carrete inferior contiene las dosis de fármacos en una tira de blíster enrollada que contiene 60 dosis individuales. El segundo carrete sirve para separar la tira del blister y dirigirla hacia el tercer carrete situado junto a la boquilla, donde se separa la parte superior de la lámina del blister para dejar accesible la dosis que a inspirar. El cuarto carrete recoge las dosis de blister gastadas.

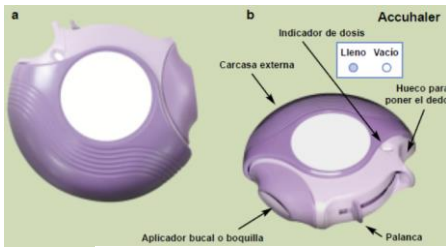


Figura 9. Uso de accuhaler®

Para su apertura el paciente debe colocar el dedo pulgar en el hueco correspondiente y desplazarlo, hasta que quede al descubierto la boquilla y la palanca accionadora que permitirá que una dosis se libere y pueda ser inhalada por el paciente (Figura 9).

### Spiromax®

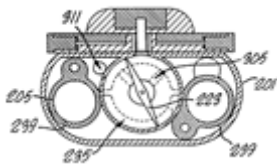


Figura 10. Mecanismo Spiromax®

Este tipo de sistemas surgieron para solucionar el problema que supone la dispersión del polvo en el aire inspirado por el paciente, que requiere una fuerza de inspiración que en muchas ocasiones no tienen los pacientes EPOC y asmáticos. En el interior del sistema hay un impulsor que funciona gracias a una batería eléctrica que favorece esa dispersión de las dosis de fármaco contenidas en blisters de aluminio.

El sistema sólo se activa cuando el paciente inspira para evitar descargas accidentales (Figura 10).

Para cargar la dosis, basta con abrir la tapa de la boquilla. Después se expulsa todo el aire, se inhala por la boquilla y se cierra el dispositivo (Figura 11).



Figura 11. Uso de spiromax®

### Nexthaler®

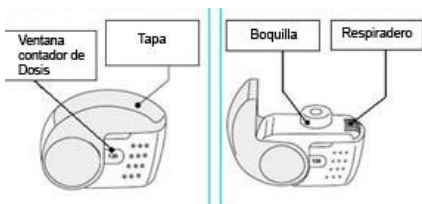


Figura 12. Dispositivo nexthaler®

El mecanismo de Nexthaler® funciona de manera similar al explicado para Spiromax®. Para su funcionamiento también bastará con levantar la tapa (gracias a esta acción el dispositivo se cargará), aspirar por la boquilla y cerrar (Figura 12).

## ElIPTa®

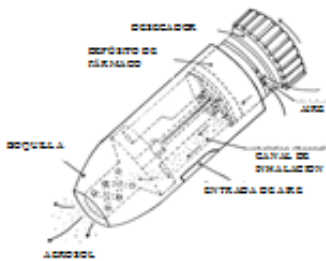


El mecanismo de Ellipta® funciona de manera similar al explicado para Spiromax® y Nexthaler®, pero en este caso, al ser diseñado para asociaciones de fármacos (como fluticasona/vilanterol) presenta dos discos con sus respectivos blíster: uno con 30 dosis de vilanterol y otro con otras 30 de fluticasona (Figura 13).

Figura 13. Mecanismo accuhaler®

## De tipo reservorio:

### Turbuhaler®

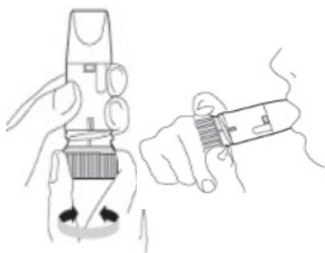


Este dispositivo presenta un reservorio de fármaco multidosis, protegido del ambiente por un desecante en un reservorio a parte. La liberación de una dosis se produce mediante el giro de la base del sistema. Cuando el paciente inhala, el polvo va a la boquilla del sistema y tiene que atravesar por una serie de canales tortuosos que hacen que:

Figura 14. Mecanismo Turbuhaler®

- ✓ Las partículas que todavía están en agregados impacten contra los canales y vuelvan a la corriente de aire dispersadas en partículas de menor tamaño o bien se queden definitivamente en estos canales evitándose así su impacto en la zona orofaríngea (evitando efectos secundarios ya que no hay deglución del fármaco que lo dirija al medio gastrointestinal)
- ✓ Se favorezcan la dispersión de los agregados de partículas pulverulentas debido a que la estructura de estos canales cada vez más estrechos provoca un flujo de aire turbulento.

El modo de uso consiste en:



1. Desenroscar y levantar la tapa
2. Para cargar el inhalador con una dosis debe girarse la rosca hasta el tope en una dirección y luego volver a girarla hasta el tope en la otra dirección. No importa en qué dirección se gire primero hasta escuchar el clic.

Figura 15. Accuhaler®

## Easyhaler®

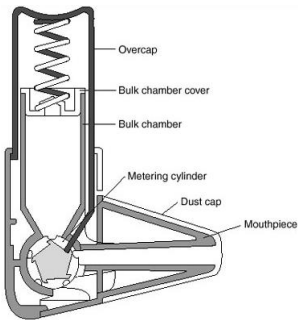


Figura 16. Mecanismo Easyhaler®

Contiene un reservorio de fármaco y un cilindro dosificador que gira accionado por la pulsación del dispositivo, depositando así una dosis del polvo seco en el canal de inhalación.

Al aspirar se produce un flujo de aire con turbulencias que arrastran al polvo seco y separan el fármaco del transportador (lactosa). El dispositivo tiene un sistema de seguridad que evita una doble carga en el caso de que el paciente

Use por error dos veces consecutivas, en este caso la segunda pulsación conduce la dosis a un pequeño reservorio destinado a este fin.



Figura 17. Dispositivo Easyhaler®

Presentan una forma parecida a los inhaladores presurizados (Figura 17) , una ventaja para pacientes familiarizados con estos sistemas que deban cambiar a DPI. Además tienen un diseño ergonómico de la boquilla que obliga a la lengua a colocarse en la parte inferior, evitando obstruir el dispositivo.

## Clickhaler®

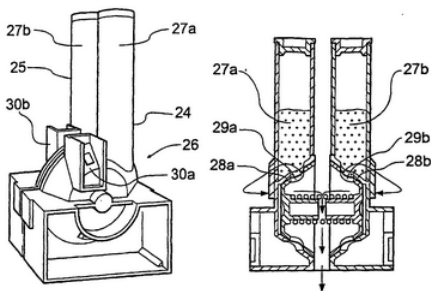


Figura 18. Mecanismo clickhaler®

Este es un inhalador tipo reservorio multidosis, que libera un máximo de 200 dosis. El sistema consiste en un cono con un reservorio para el almacenamiento del fármaco y un muelle que comprime el cono y garantiza una rotación de este. El cono se encuentra situado debajo del reservorio y posee en su superficie una serie de aberturas que se llenan por gravedad. Cuando el cono rota al presionar el botón de activación del dispositivo, el polvo va al reservorio de inhalación.

Este dispositivo como el anterior, contiene un reservorio de desecho que evita una doble carga del dispositivo.

El dispositivo se comercializa sellado en una bolsa de aluminio para protegerlo de la humedad ambiental, después de retirada esta protección el tiempo de vida útil se estima en aproximadamente 6 meses (Barnes PJ,1998).



Figura 19. Dispositivo clickhaler®

### 3. Características del “inhalador ideal”.

- 1) Ligero, pequeño, silencioso y discreto
- 2) Facilidad de uso
- 3) Múltiples dosis sin necesidad de cargar de nuevo el dispositivo
- 4) Posibilidad de comprobar si la inhalación se realizó correctamente
- 5) Contador de dosis y aviso de las últimas disponibles
- 6) Ausencia de propelentes para evitar efectos medioambientales
- 7) Administración independiente de la inspiración del paciente (útil en niños, ancianos, pacientes de UCL.)
- 8) Baja velocidad de emisión para una mayor reducción del depósito orofaríngeo
- 9) Duración de la emisión de la dosis > 1 seg, permitiendo la coordinación con la inspiración
- 10) Generación de partículas con un tamaño <5µm, capaces de depositarse en las vías aéreas pequeñas y el espacio alveolar.

Sabiendo esto, las **ventajas e inconvenientes** derivadas de las características de cada uno de los dispositivos anteriormente mencionados se pueden resumir en la siguiente tabla:

Características	MDIs	DPIs	Nebulizadores
Mayoría de partículas de tamaño <5µm	+	+	±
Captación pulmonar alta	+	±	±
Baja captación oral	+	±	-
Reproducibilidad de la dosificación	+	±	±
Influencia de la humedad	-	+	-
Estabilidad fisicoquímica	+	+	+
Influencia de la aspiración del paciente	-	+	-
Riesgo de contaminación	-	-	+
Portátil	+	+	-
Dosis múltiples	+	+	-
Contador de las dosis	±	+	-
Facilidad y rapidez en la utilización	±	±	-
Adecuado para todas las edades	+	-	+

Tabla 3. Características principales de los distintos tipos de inhaladores (Rubik BK y col. 2001)

Así:

- ✓ Los DPI no requieren el uso de propelentes. El frío del aerosol hace que los pacientes interrumpen la maniobra inspiratoria al comenzar a toser (efecto freón frío) unido a la irritación que provocan el propelente y lubricantes del MDI.
- ✓ Los DPI no presentan la necesidad de coordinación entre la inhalación y accionamiento del dispositivo, como sucede con los MDI. Para salvar la falta de coordinación entre inhalación y accionamiento del dispositivo que acusaban sobre todo niños y ancianos, se introdujeron las cámaras espaciadoras que, aun siendo de ayuda, tienen la desventaja de ser muy voluminosas y por lo tanto incómodas para llevarlas el paciente consigo.
- ✓ La administración del medicamento es más rápida con el sistema DPI que con un nebulizador (Konstan MW y col, 2011).
- ✓ Los DPI presentan contador de dosis, muy importante para que el paciente sepa cuando debe acudir a adquirir un nuevo dispositivo.
- ✓ Los efectos clínicos en la administración de medicamentos son similares en DPI y MDI, incluso cuando los beta agonistas se administran para el tratamiento de asma (Nana A y col, 1998). Hay evidencias que demuestran que al menos algunos de estos dispositivos DPI (ej Turbuhaler) mejoran la captación de glucocorticoides.
- ✓ Los tres tipos de sistemas pueden ser usados en pacientes con capacidad para inhalarse conscientemente, sin embargo, sólo los nebulizadores y MDIs pueden ser usados en pacientes intubados o con traqueostomía, grave inconveniente de los DPI.
- ✓ Otro grave inconveniente de los DPI es que para que el medicamento pueda dispersarse en el aerosol, la velocidad necesaria de flujo inspiratorio debe ser alta (de 30 a 120 l/min).
- ✓ En un estudio se demostró que la edad en que la mayoría de los niños podía generar una velocidad de flujo inspiratorio  $\geq 30$  L/min es de cuatro años, y la edad en que la mayoría de podía generar una velocidad  $\geq 60$  L/min fue de nueve (Amirav I y col, 2005). Esto hace que estos dispositivos sean menos útiles en niños pequeños.
- ✓ Además, se requiere una inhalación rápida para asegurar la deposición pulmonar óptima, una técnica diferente de la requerida para PMDI, que puede ser confuso para los niños que utilizan ambos tipos de dispositivos.

De todo esto, se puede concluir que debido a que esta vía de administración es muy compleja, ninguno de los dispositivos existentes es perfecto, desbanca los demás ni es válido para todos los grupos de pacientes.

#### 4. Elección del dispositivo.

Todos los factores anteriormente descritos, se deben tener en cuenta para garantizar la adherencia al tratamiento, y como es lógico, cuanto más sencillos y fáciles de administrar sean los fármacos, más posibilidades se tiene de que el cumplimiento de la terapia sea correcto.

A la hora de elegir un dispositivo, podemos realizar preguntas básicas como ¿En qué dispositivos está disponible el fármaco deseado? ¿Qué dispositivo puede ser capaz de utilizar el paciente correctamente, según su edad y estado clínico?

A continuación se intentará dar respuesta a estas preguntas.

En esta tabla, se recogen los dispositivos que pueden emplearse según la edad del paciente:

Edad	Dispositivo recomendado	Alternativa	Cámara de inhalación recomendada
<3 años	PMDI+Máscara	Nebulización con máscara	Capacidad 200-300 ml Con mascarilla Con sistema valvular
3-5 años	PMDI+cámara con/sin máscara	Nebulización con máscara o boquilla	Capacidad 200-300 ml Mascarilla opcional Con sistema valvular
5-9 años	PMDI+cámara	DPI	Capacidad 200-300 ml Con sistema valvular
< 9 años y adultos	DPI	PMDI con/sin cámara	Uso opcional Capacidad aprox. 750 ml
Edad avanzada	PMDI+cámara	DPI Nebulización	Uso recomendable Capacidad aprox. 750 ml Con sistema valvular

Tabla 4. Dispositivos que pueden emplearse según la edad del paciente (De la Hija Díaz MB y col, 2007)

En esta otra tabla, se recogen los dispositivos recomendados a otros tipos especiales de pacientes:

Tipo de paciente	Dispositivo recomendado	Alternativa
Problemas coordinación respiración-pulsación	PMDI+Cámara	PMDI activado por la respiración DPI
Flujo inspiratorio bajo 16-30 l/min	PMDI+Cámara	PMDI activado por la respiración Nebulización
Limitaciones funcionales (artropatías deformantes)	PMDI activado por la respiración	DPI Nebulización

Tabla 5. Dispositivos recomendados a tipos especiales de pacientes (De la Hija Díaz MB y col, 2007)

Por último, en la Tabla 6 quedan recogidos los distintos dispositivos de administración pulmonar comercializados en España en abril de 2016 para cada principio activo. Como se puede comprobar, en algunos casos, la formulación se encuentra disponible únicamente en un tipo de inhalador, con lo que si el paciente no es capaz de usar dicho dispositivo, tal vez se deberá buscar otra alternativa terapéutica para su tratamiento.

Fármaco	DPI	PMDI	Nebulizador
<b>Anticolinérgicos</b>			
Bromuro de Ipratropio		<b>Atrovent® Atroaldo®</b> 20 µg/ 200 puls	<b>Atrovent® Aldounion®</b> monodosis 250 µg / 2ml 500µg /2ml
Bromuro de Tiotropio	<b>Spiriva HandiHaler®</b> 18 µg 30 cáps	<b>Spiriva respimat®</b> 2,5 µg 60 puls	
<b>Cromonas</b>			
Nedocromilo		<b>Tilad®</b> 2µg/ 112 puls	
<b>β-Adrenérgicos</b>			
Salbutamol	<b>Clickhaler®</b> 200 dosis	<b>Butosol® Aldounion® Sandoz® Ventoaldo® Ventolin®</b> 100 µg/ 200 puls	<b>Combiprasal® Salbulair® Ventolin®</b> 0.5 mg/ml, 2.5 mg/ml, 5 mg/ml solución
Terbutalina	<b>Terbasmin Turbuhaler®</b> 500µg 200 dosis		
Salmeterol	<b>Beglan Accuhaler® Inaspin Accuhaler® Betamican Accuhaler® Serevent Accuhaler®</b> 50 µg 60 dosis	<b>Beglan® Inaspir® Betamican® Sandoz®</b> 25 µg 120 puls	
Formoterol	<b>Broncoral Aerolizer® Foradil Aerolizer® Neblik® Formatris Novolizer® Aldo-Union® Stada® Oxis Turbuhaler®</b> 4,5µg, 9µg 60 dosis	<b>Broncoral Neo®</b> 12 µg 100 dosis	
Indacaterol	<b>Hirobriz Breezhaler® Onbrez Breezhaler® Oslif Breezhaler®</b> 150 µg, 300 µg, 30 cápsulas		
<b>Corticoides inhalados</b>			
Beclometasona		<b>Becló Asma® Becloforte®</b> 250 µg 50 µg 200 puls	

Budesonida	<b>Budesonida Easyhaler® Novopulm Novolizer® Pulmicort Turbuhaler® 100µg 200µg 400µg 100 dosis Miflonide® 200µg 400 µg 60 cápsulas 120 cápsulas</b>	<b>Aldo-Union® 50µg (infantil) Budesonida Pulmictan® Olfex Bucal® Ribujet® 200µg 120 dosis 200 dosis Budesonida Pulmictan® Infantil 50µg 200 puls</b>	<b>Aldo-Union® Pulmicort® 0,25 mg/ml 20 ampollas de 2 ml 60 ampollas de 2 ml</b>
Fluticasona	<b>Flixotide Accuhaler® Flusonal Accuhaler® Inalacor Accuhaler® Trialona Accuhaler® 100µg 250µg 500 µg 60 dosis</b>	<b>Aerosona® Flixotide® Flusonal® Fluticasona Cipla® Inalacor® Trialona® 50µg 125µg 250µg 120 puls</b>	
<b>Asociaciones</b>			
Salmeterol/ Fluticasona	<b>Airfusal Fospiro® 50 µg/250 µg/ 50µg/500 µg unidosis Anasma Accuhaler® Accuhaler® Seretide Accuhaler® 50 µg/100 µg, 50 µg/ 250 µg, 50 µg / 500 µg 60 dosis Inaladuo accuhaler® Seretidine accuhaler® 50µg/100 µg, 50µg/250 µg, 50µg/500 µg 60 dosis</b>	<b>Anasma® Inaladuo® Plusvent® 25 µg/ 125µg, 25 µg/250 µg, 25/50 µg 120 dosis Serevent® 25/50 µg</b>	
Formoterol/ Fluticasona		<b>Abriff® Affera® Flutiform® 125 µg / 5 µg, 250 µg / 10 µg, 50µg / 5 µg 120 dosis</b>	
Formoterol/ Budesonida	<b>BiResp Spiromax® Bufomix Easyhaler® Duoresp Spiromax® Orest Easyhaler® Rilast Turbuhaler® Symbicort Turbuhaler® 160 µg/4,5 µg, 320 µg/ 9 µg, 80 µg/ 4,5 µg 120 dosis</b>		
Formoterol/ Aclidinio	<b>Brimica Genuair®, Duaklir Genuair® 340µg/12 µg 60 dosis</b>		
Formoterol/ Beclometasona	<b>Formodual Nexthaler® Foster Nexthaler® 100/6 µg 200/6 µg 120 dosis</b>	<b>Formodual® Foster® 100/6 µg 200/6 µg 120 dosis</b>	
Indacaterol/ Glicopirronio	<b>Ultibro Breezhaler® Unlunar Breezhaler® Xoterna Breezhaler® 85µg/43µg 30 cápsulas</b>		
Salbutamol/ Beclometasona		<b>Butosol® 100µg/50µg 200 puls</b>	

Beclometason/ Formoterol	<b>Formodual Nexthaler® Foster Nexthaler®</b> 100µg/6µg, 200µg/6µg 120 dosis	<b>Formodual® Foster®</b> 100µg/6µg 200µg/6µg 120 dosis 180 dosis	
Fluticasona/ Vilanterol	<b>Relvar Ellipta®</b> 184µg/22µg 92µg/22µg (unidosis) 30 dosis		

Tabla 6. Lista de dispositivos de inhalación comercializados en España (AEMPS, abril 2016)

## Conclusiones.

Como se ha visto, existen distintos dispositivos de inhalación para la administración pulmonar de fármacos, de los cuales, ninguno es óptimo, perfecto o ideal si no que más bien cada uno puede adaptarse mejor a las características de cada paciente (especialmente en las edades extremas).

Siempre que la técnica sea la correcta, la vía inhalatoria sigue siendo de elección en estas patologías (asma, COPD), por lo que es fundamental para el éxito terapéutico involucrarse en la educación al paciente, puesto que la mayor parte de fracasos de este tipo de terapias se producen por un mal manejo de los dispositivos.

Los dos tipos principales dispositivos usados para administrar medicamentos en aerosol son el inhalador presurizado de dosis medida (PMDI) y el inhalador de polvo seco (DPI). La eficacia de ambos sistemas depende de varios factores, incluyendo las propiedades del agente administrado, el diseño, la temperatura, la humedad, y la técnica del paciente.

Un PMDI contiene el fármaco, junto a un propelente y un agente tensioactivo. Son portátiles, cómodos y sus dosis son reproducibles, pero la correcta coordinación del accionamiento y la inspiración es crucial y puede ser difícil para algunos grupos de pacientes como niños, pacientes con debilidad muscular severa o pacientes con deformidades de la mano.

La mayoría de los problemas asociados con el uso de PMDIs se solventan con los DPIs, que eliminan la necesidad de gases propulsores y son menos dependientes de la coordinación de la inhalación y el accionamiento del dispositivo. Sin embargo, se requieren altas tasas de flujo inspiratorio para desagregar y aerosolizar el medicamento.

Por todo ello, los profesionales de la salud deben conocer los sistemas de inhalación que existen en el mercado y su manejo con el objetivo de elegir el más conveniente para cada persona y cada caso.

## **Bibliografía.**

- 1- AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), 2016
- 2- Amirav I, Newhouse MT, Mansour Y. Measurement of peak inspiratory flow with in-check dial device to simulate low-resistance (Diskus) and high-resistance (Turbohaler) dry powder inhalers in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39-447.
- 3- Barnes PJ. Clickhaler. An innovation in pulmonary drug delivery. Monograph Innovata Biomed Limited. London: The Respiratory Division of ML Laboratories PLC; 1998. 14-7.
- 4- Bernardo Santos Ramos, M<sup>a</sup> Dolores Guerrero Aznar. Administración de medicamentos, teoría y práctica. Ediciones Díaz de Santos SA. Madrid, 1994, 131
- 5- Borgström L. On the use of dry powder inhalers in situations perceived as constrained. *J Aerosol Med* 2001;14-281-287
- 6- De la Hija Díaz MB, Tofiño González MI, Arroyo Pineda V. Dispositivos de inhalación para asma y EPOC. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2007, Vol. VIII, N.º 1
- 7- Dean R Hess, Timothy Myers, Joseph L Rau. Guía de dispositivos para aerosolterapia. Asociación Americana de Cuidados Respiratorios. 2006
- 8- Furyk JS, Grabowski WJ, Black LH. Nebulized fentanyl versus intravenous morphine in children with suspected limb fractures in the emergency department: a randomized controlled trial. *Emerg Med Australas* 2009; 21-203.
- 9- García del Pozo, José Antonio. Galénica. Técnicas de aplicación de inhaladores en pacientes con asma. *Revista Offarm*. 2003
- 10- Hess DR.(1) Nebulizers: principles and performance. *Respir Care* 2000; 45-609.
- 11- Hess DR.(2) Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care* 2008; 53-699.
- 12- Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10-54.
- 13- Nana A, Youngchaiyud P, Maranetra N, et al. Beta 2-agonists administered by a dry powder inhaler can be used in acute asthma. *Respir Med* 1998; 92-167.
- 14- Newman SP, Weisz AWB, Talae N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax*. 1991;46:712-716.
- 15- Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347-322.

- 16- Peart, J., Clarke, M.J., 2001. New developments in dry powder inhaler technology. *Am. Pharm. Rev.* 4-37- 38- 40-42-45.
- 17- Rubin BK, Fink JB. Aerosol therapy for children. *Respir Care Clin N Am.* Elsevier Science (USA). 2001; 7-175.
- 18-Saul S y Pérez Cea S. Dispositivos para la inhalación de fármacos. Recomendaciones para su utilización. Guía terapéutica Centro de Salud Espronceda. Madrid. España. 14-20 ENERO 2005. VOL. LXVIII N.º 1.547 31-34
- 19- Van Oort M. *In vitro* testing of dry powder inhaler. *Aer Sci Technol.* 1995;22-364-373.
- 20- Yeo LY, Friend JR, McIntosh MP, et al. Ultrasonic nebulization platforms for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2010; 7-663.