



## Sistemas de inhalación. Características y manejo

VÍCTOR BUSTAMANTE MADARIAGA

### Resumen

Los fármacos en aerosol son fundamentales para tratar enfermedades de la vía aérea con mínimos efectos secundarios. La evolución tecnológica nos ha dotado de múltiples sistemas que es preciso conocer para una correcta indicación y manejo. Los dispositivos comerciales más extendidos son cartuchos presurizados de dosis medida (pMDI), dispositivos de polvo para inhalación (DPI), que pueden ser mono o multidosis, y los nebulizadores.

Los nebulizadores tipo *jet* son útiles en situaciones agudas por su simplicidad para el paciente, aunque con depósito de dosis inconstante en pulmón. Por contra, los nebulizadores más complejos están dotados de sistemas electrónicos que permiten un alto y eficiente depósito de fármaco en el pulmón y pueden utilizarse para antibioterapia inhalada o tratamiento de la hipertensión pulmonar con fármacos vasoactivos.

pMDI y DPIs son dispositivos portátiles ampliamente extendidos. Los clásicos pMDI precisan de un adiestramiento correcto del paciente para la coordinación de la maniobra inspiratoria. El uso de cámaras o los DPI, que son activados por la inspiración, son las alternativas ante este problema. La ampliación del catálogo de fármacos y sistemas de tratamiento, con características diferenciales hace precisa una actualización continua y el conocimiento de los fundamentos básicos de la terapia inhalada.

### Introducción

La inhalación de sustancias farmacológicamente activas por parte de los seres humanos tiene una historia de miles de años. El desarrollo de sistemas para la administración de fármacos por vía inhalada y su comercialización es mucho más reciente. Los laboratorios Abbot desarrollaron el Aerohaler® para inhalación de polvo de penicilina G en 1948 y fue la em-

presa Riker, posteriormente 3 M, quien desarrolla el primer cartucho presurizado de dosis medida en 1955 (Medihaler®)<sup>1</sup>. La incorporación del primer inhalador para medicación en polvo Spinhaler® por Fisons en 1963 abrió todavía más posibilidades para la incorporación de fármacos y dispositivos por vía inhalada. La terapéutica de las enfermedades de las vías respiratorias ha sufrido una revolución con la incorporación de cada vez más fármacos y sistemas, por lo que los profesionales precisan una continua actualización para conocerlos<sup>2</sup> y poder limitar las diferencias entre conocimiento científico y práctica diaria. Cada vez se utilizan más fármacos inhalados y se investiga esta vía para nuevos usos en nuevas patologías, desde vasodilatadores específicos para la circulación pulmonar a insulino terapia y otros tratamientos sistémicos.

En este capítulo se van a revisar los tres sistemas fundamentales para la administración de fármacos inhalados: los cartuchos presurizados de dosis medida, pMDI (*pressurized metered dose inhalers*), los inhaladores de polvo seco, DPI (*dry powder inhalers*) y los nebulizadores. Se esbozan las características de funcionamiento de cada uno de estos sistemas en los aspectos cuyo conocimiento es necesario para un correcto manejo de los mismos.

## 1. Nebulizadores

Los nebulizadores son sistemas diseñados para producir una corriente de partículas de aerosol a partir de una solución de medicación en fase líquida<sup>3</sup>, aunque en algunos casos pueden nebulizarse suspensiones con menos eficiencia. Su funcionamiento se basa en aplicar una energía a estas soluciones para producir su atomización para formar un aerosol de partículas líquidas. La energía utilizada varía desde una fuente de gas o aire a presión en los sistemas "jet", hasta sistemas electrónicos muy complejos. En estos se uti-

lizan preferentemente cristales piezoeléctricos para transmitir directamente una vibración, bien a la solución (nebulizadores ultrasónicos) o bien a una malla (nebulizadores de malla vibrante) para liberar partículas líquidas desde la solución.

El rendimiento de cada sistema depende no sólo de la naturaleza o mecanismo del dispositivo sino también de aspectos complementarios técnicos y de diseño, algunos relacionados con el uso por pacientes y personal sanitario. Por ello los nebulizadores abarcan desde los sistemas más comunes para administrar un flujo continuo de aerosol a pacientes en servicios de urgencia y hospitalización hasta los dispositivos más complejos para fármacos en la hipertensión pulmonar o para administración de antibióticos inhalados. Los aspectos a tener en cuenta a la hora de manejar nebulizadores son<sup>4-5</sup>): volumen de la solución de fármaco (que puede modificarse con suero salino), formulación y excipientes en la misma, densidad y tensión superficial de la solución, volumen residual tras la nebulización ( la cámara debe favorecer la recirculación y la conducción de la solución al punto de nebulización), dosis emitida de aerosol respirable con sus características ( DMMA y desviación estándar geométrica) dosis emitida al ambiente y al paciente (pulmonar y extrapulmonar), toxicidad en cada uno de estos componentes, sistemas valvulares para dispensar el aerosol en momentos concretos, etc.. Además, el nebulizador no debe alterar el fármaco aerosolizado y de cara a su manejo crónico se debe tener en cuenta también la facilidad de preparación por el paciente o sus cuidadores, así como el mantenimiento y medidas de higiene que requiere.

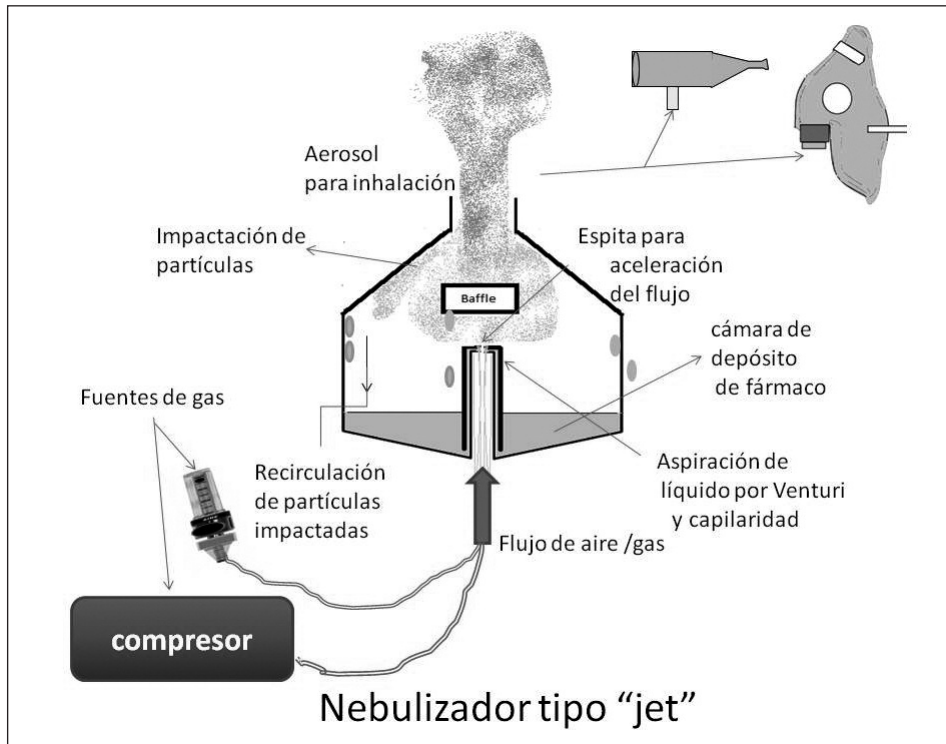
### TIPOS DE NEBULIZADORES

- **Nebulizadores de malla:**

Nebulizadores tipo "jet" o neumáticos: fueron los primeros utilizados para producir aerosoles. Estos sistemas comprenden dos componentes principales

(Figura 1): (1) el nebulizador, que contiene la boquilla, la cámara de depósito de fármaco, y el mecanismo de aerosolización, y (2) el compresor o fuente de aire o gas a presión<sup>6</sup>. Este segundo elemento proporciona un gas que pasa a través de una pequeña abertura o espita en el nebulizador, donde se acelera por la estrechez del orificio y se pone en contacto con el fármaco líquido que succiona por efecto Venturi y desagrega en la corriente de aire, tanto más cuanto mayor sea el caudal de flujo, por lo que se recomiendan flujos entre 6-8 l/min. El aerosol así generado por atomización contiene tanto gotas grandes como pequeñas y su corriente principal, de partículas de mayor tamaño va a impactar contra una barrera denominada

"baffle", de tal forma que el 90% de las partículas se condensa en el mismo y recircula hasta la cámara de medicación. Las partículas más pequeñas encuentran la salida del dispositivo alrededor del "baffle" y podrán ser inhaladas por el sujeto. Aun así, la fracción respirable de partículas pequeñas puede oscilar muy significativamente según los nebulizadores. Además de lo anterior, la dosis proporcionada al paciente es menor que la cargada en el nebulizador, ya que una parte significativa se perderá en el ambiente y otra, tampoco despreciable, queda como medicación residual en el nebulizador o en la tubuladura, entre 0,2 y 4 ml, lo que se puede minimizar mediante sistemas con depósito de forma cónica, utilizando pipas o pipetas



**Figura 1.-** Mecanismo de funcionamiento de los nebulizadores tipo jet. Se señalan los elementos fundamentales en el sistema de nebulización, fuentes de aire o gas (abajo) e interfaces con el paciente (arriba), mascarilla o pieza bucal.

orales en lugar de mascarillas, con la agitación durante la nebulización y utilizando un volumen de llenado de entre 4 y 5 ml.

El gas para nebulización suele ser aire comprimido, aunque puede ser él mismo un medicamento, si utilizamos, por ejemplo, oxígeno para nebulizar broncodilatadores en una crisis grave de asma. Sin embargo, el uso indiscriminado de oxígeno está asociado a otros riesgos y puede precipitar la hipercapnia en pacientes retenedores de CO<sub>2</sub>.

Dentro de los nebulizadores tipo jet se distinguen:

- Nebulizadores estándar continuos, que nebulizan durante las fases inspiratoria y espiratoria. Son los más convencionales y utilizan una fuente de gas medicinal o aire comprimido para generar una niebla de aerosol fino que puede ser inhalado durante la respiración corriente en períodos de varios minutos. Se han utilizado fundamentalmente para la administración de fármacos broncodilatadores en situaciones en las que el paciente no puede colaborar, por limitaciones para el uso de cualquier otro sistema o por encontrarse en una situación grave. Por ello son habituales en los puntos de atención urgente y su uso es común asociado a sistemas de ventilación en unidades de pacientes críticos<sup>7</sup>, si bien su rendimiento no es diferente al de otras alternativas, como es la utilización de dispositivos MDI con cámara de inhalación<sup>8, 9, 10</sup>.
- Nebulizadores con bolsas de reservorio o válvulas activadas por la respiración producen mayor flujo de aerosol durante la fase respiratoria que durante la exhalación.
- Nebulizadores activados por la respiración que solamente producen el aerosol durante la inspiración o una fracción de la misma.

Estos dispositivos han sido históricamente voluminosos y caros, sobre todo los dotados de sistemas valvulares, aunque su coste ha decrecido en los últimos años. Presentan la ventaja de su uso sin colaboración del paciente y la desventaja de un irregular depósito pulmonar, dependiente del patrón respiratorio, con depósito fuera del tracto respiratorio, sobre todo si se utilizan mascarillas. Aunque el manejo por el paciente es sencillo, las garantías de asepsia e higiene no son las mismas para estos sistemas de aerosol que para los DPIs o pMDI comerciales.

- **Nebulizadores ultrasónicos:**

Utilizan la vibración de un cristal piezo-eléctrico, generalmente entre 1.2 -2.4 MHz, para generar el aerosol (Figura 2, izquierda). Esta energía es transmitida a la solución de medicación, con lo que se genera un aerosol de partículas de diferente diámetro, donde las de mayor tamaño tienden a impactar en las paredes y recirculan hasta el reservorio de líquido. El aerosol respirable abandona la cámara de nebulización cuando se establece un flujo hacia el paciente por medio de la inspiración o de un ventilador. Por este motivo la pérdida de fármaco en inspiración es menor que en otros nebulizadores continuos, aunque en éstos también se observa la persistencia residual de fármaco en el dispositivo. El transductor piezoeléctrico es delicado y puede ser difícil de desinfectar. Como desventaja se describe el que la solución del fármaco está en contacto directo con el transductor piezoeléctrico, con lo que se puede calentar y llegar a desnaturalizar. Para evitar esto se utilizan en ocasiones dispositivos que tienen una interfase de agua entre el fármaco y el transductor. No son eficientes para nebulizar soluciones de alta viscosidad o tensión superficial. Su tamaño puede ser considerable, por lo que no es fácil que el paciente pueda desplazarse llevándolo consigo<sup>3</sup>.

• **Nebulizadores de malla:**

Se distinguen los **nebulizadores de malla** estática, similares a los ultrasónicos, con la diferencia de que la salida del aerosol se realiza a través de una malla con orificios de grosor prefijado. Presentan la ventaja de que la malla configura un aerosol homogéneo con un tamaño de partícula según el diámetro de los orificios. Los inconvenientes de los dispositivos ultrasónicos son el calentamiento y dificultad de limpieza y desinfección evitando dañar la malla, por lo que en ocasiones se requiere la producción de aerosoles de agua destilada para limpieza<sup>9</sup>.

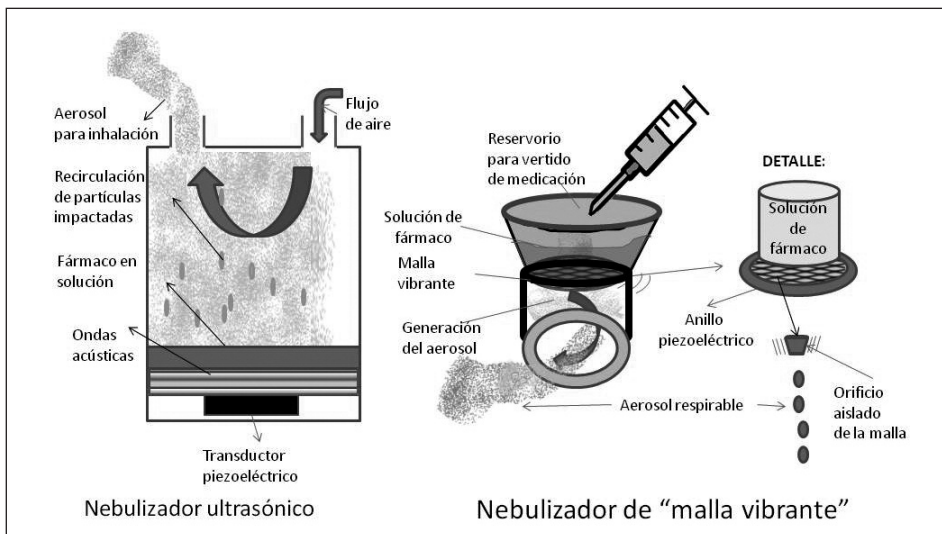
• **Los nebulizadores de malla vibrante:**

Estos dispositivos utilizan la deformación por vibración de una malla para hacer pasar el líquido a través de la misma (Figura 2, derecha). La malla está rodeada por un anillo piezoeléctrico que produce la vibración. Los orificios de la malla tienen una estructura cónica con un diámetro mayor en

contacto con la solución a aerosolizar. Se produce un bombeo del líquido a través de la malla, con lo que se genera un aerosol de pequeñas partículas a baja velocidad, en forma de niebla fina.

Su utilización con fármacos en los que la dosificación administrada exacta y el aprovechamiento máximo del medicamento son cruciales ha dado lugar a sistemas que, tras monitorización del patrón respiratorio, proporcionan la liberación del fármaco en las fases iniciales de la inspiración, con lo que se evita la pérdida del fármaco en la espiración o su inhalación al espacio muerto. Ejemplos de nebulizadores de malla son MicroAIR® (Omron), eFlow® (Pari), I-Neb® (Resprionics-Philips)<sup>11</sup>.

Para determinados fármacos, la validación clínica se ha realizado con un determinado nebulizador, incluso con una malla de diámetro concreto. La biodisponibilidad puede variar muy significativamente según el sistema que se utilice, fluctuando el depósito pulmonar entre un 30 y 60% de depósito pulmonar<sup>12</sup>.



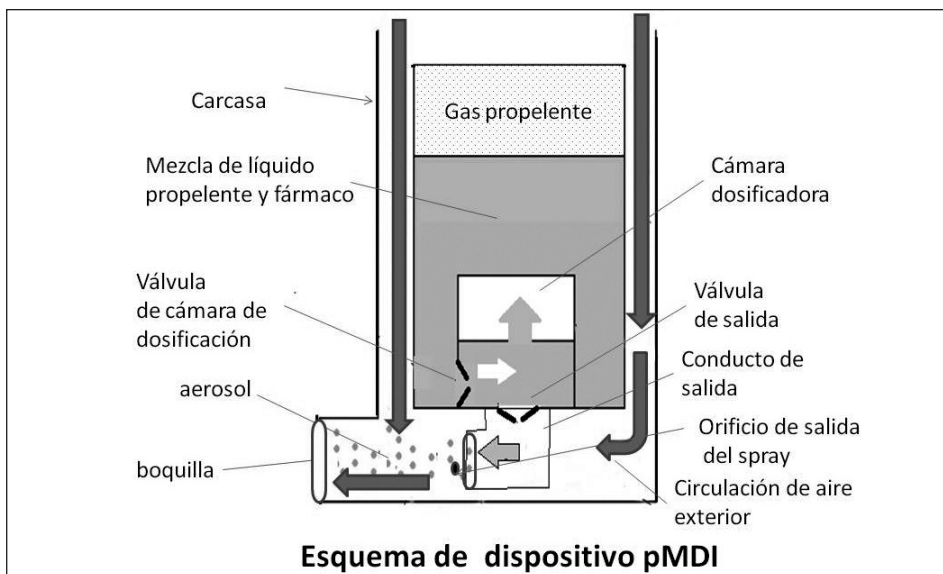
**Figura 2.-** Esquema de funcionamiento de un nebulizador ultrasónico (izquierda) y un nebulizador de malla vibrante (derecha). Ambos sistemas incorporan un elemento piezoeléctrico que transmite una vibración directamente a la solución de fármaco (izq.) o a una malla vibrante (derecha).

## 2. Cartuchos presurizados de dosis medida. pMDIs

### CARACTERÍSTICAS:

Los cartuchos presurizados de dosis titulada o medida (*pMDI, pressurized metered dose inhalers*) son dispositivos en los que se almacena una mezcla de fármaco y propelentes en un cartucho que puede ser accionado para producir un aerosol medicamentoso de forma eficiente (Figura 3). Constan del cartucho propiamente dicho, que es una bombona presurizada a 5 atmósferas, de unos 10 ml, que contiene las partículas de fármaco en suspensión junto al propelente, una válvula dosificadora, que permite el llenado de una cámara dosificadora cuando el pulsador está inactivo, y el envoltorio o carcasa de plástico externa en el que se introduce el cartucho y sobre el que descansa la válvula de salida del aerosol. Con la presión so-

bre el cartucho se abre la válvula de salida y se cerrará la válvula dosificadora hacia el cartucho, con lo que la dosis depositada se libera con precisión al exterior. Los propelentes gaseosos utilizados eran clásicamente clorofluorocarbonos (CFB), gases cuyo uso ha sido retirado de acuerdo al Protocolo de Montreal (1989) por su efecto dañino sobre el ozono atmosférico. Actualmente se utilizan hidrofluoroalcanos (HFA) igualmente estables que permiten la emisión de aerosoles con velocidad ligeramente inferior a los CFC y con un menor efecto "freón frío" por el efecto de enfriamiento en boca y faringe, propio de cualquier gas que se expande. La medicación suele encontrarse en forma de suspensión en el cartucho, lo que justifica la necesidad de agitarlo para tener una distribución homogénea del fármaco en el cartucho. Una evolución de estos dispositivos son las formulaciones en solución, con tecnología Modulite®, que obvian



**Figura 3.-** Esquema de funcionamiento de un dispositivo pMDI. El elemento que lo diferencia de un spray corriente es el elemento de "válvula dosificadora" que consiste en una cámara de dosificación con una válvula entrada y otra de salida. Con la presión sobre el cartucho se abre la segunda y se bloquea la primera, permitiendo la salida de la dosis. La carcasa permite la que se incorpore aire para su inhalación conjuntamente con el aerosol.

la necesidad de agitarlos antes de utilizarlos<sup>13</sup>. Estos dispositivos, con un orificio de salida de menor tamaño, proporcionan partículas más finas, con mayor depósito proporcional en las pequeñas vías aéreas que con los dispositivos pMDI convencionales. La emisión más lenta facilita la coordinación con la inhalación y disminuye el impacto orofaríngeo, con un efecto “freón-frío” más limitado.

Las ventajas de los pMDI son la portabilidad, la precisión en la dosificación, gran reserva de número de dosis y bajo coste. Las desventajas son la gran dependencia de la coordinación con la inspiración del paciente, por lo que las maniobras deben ser enseñadas<sup>14</sup> y supervisadas, y la ineficiencia relativa a secundaria a la gran velocidad de emisión del aerosol que justifica que únicamente un 10 - 20% de la medicación emitida de un pMDI se deposite en el pulmón, quedando el resto depositado en la orofaringe. Este aspecto significa un desaprovechamiento del fármaco y acarrea efectos secundarios significativos como pueden ser sequedad causada por los anticolinérgicos o la facilitación de las candidiasis por los corticoides inhalados.

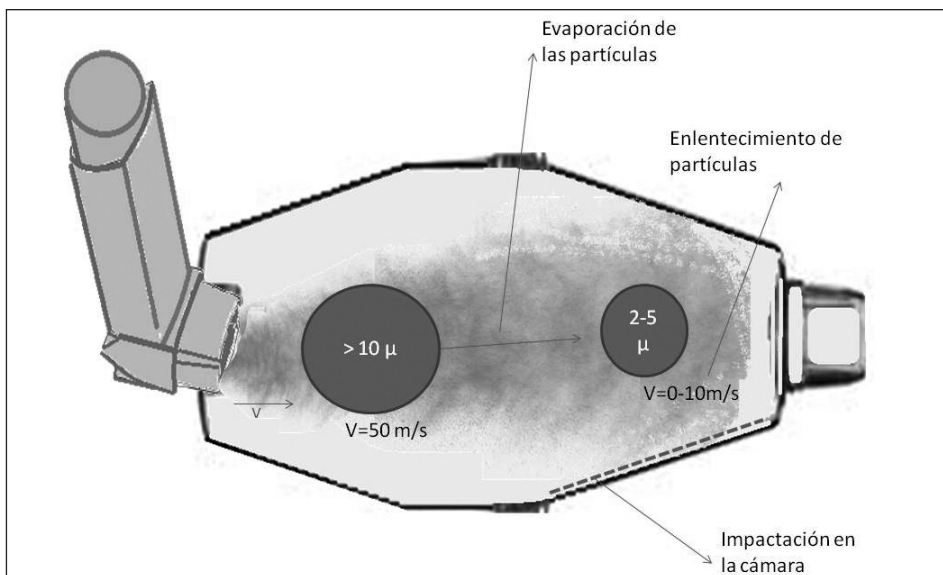
Para solventar la descoordinación entre inhalación y liberación del aerosol se han diseñado pMDIs activados por la inspiración o pMDI de autodisparo (Easybreath® o Autohaler®) disponibles para algunos fármacos, con un umbral de flujo inspiratorio necesario para su activación que está entre 20 y 30 l/min. Tienen un diseño similar a los pMDI convencionales y proporcionan un mayor depósito pulmonar de fármaco respecto a los pMDI convencionales. En algunos casos estos dispositivos han mostrado facilitar el control del asma<sup>15</sup>. No solventan el problema de interrupción de la inspiración por el efecto “freón-frío”.

La alternativa más habitual y efectiva para evitar la descoordinación y los efectos secundarios a la impactación del fármaco en orofaringe son las cámaras espaciadoras o de inhalación<sup>16,17</sup>

### UTILIZACIÓN CON CÁMARA DE INHALACIÓN

Incluso con la realización de una maniobra idealmente coordinada ente pulsación e inhalación, el depósito extrapulmonar en boca y faringe de partículas del pMDI es muy alto por lo que se recomienda la realización de enjuagues o deglución de líquido para arrastrar el depósito de fármaco de esta localización. Esto se evita significativamente al alejar el punto de salida del aerosol del sujeto que lo debe inhalar y se realiza generalmente con la interposición de un espaciador, o cámara, que recibe el impacto directo de las partículas mayores que de otra forma impactarían en la orofaringe. En estas cámaras espaciadoras las partículas pierden velocidad e incluso tamaño al evaporarse sus componentes volátiles, y se convierten en partículas respirables con posibilidad de acceso a las vías aéreas inferiores. (Figura 4). Estos espaciadores se denominan “cámaras de inhalación” cuando disponen de una válvula unidireccional que facilita y hace más eficaz la inhalación. Esto tiene los siguientes motivos: a) el aerosol permanece más tiempo en suspensión en el volumen de la cámara para poder ser inhalado; b) la válvula evita que una maniobra espiratoria desplace el contenido de la cámara c) en sujetos sin capacidad para adaptar sus maniobras inspiratorias se puede conseguir la inhalación de todo el volumen de la cámara con respiraciones repetidas. Este “uso alternativo de la cámara de inhalación” no es igual de eficaz que una inspiración máxima desde la misma cámara seguida de una pausa de apnea, pero sí es superior al uso de nebulizaciones continuas<sup>18</sup>.





**Figura 4.-** Dinámica de los aerosoles en una cámara de inhalación. La salida de partículas de gran tamaño y velocidad desde el pMDI se frena en el volumen de la cámara. Aunque algunas partículas impactan en la cámara, una gran proporción de partículas grandes sufre un proceso de evaporación con lo que se vuelven más “respirables”.

El mayor problema de las cámaras es que son voluminosas, menos transportables y ocasionalmente son rechazadas por los pacientes al no percibir sabor ni otras sensaciones con la inhalación. Suelen ser de plástico, por lo que se debe tener en cuenta la atracción electrostática entre este material y las partículas en suspensión que provoca la desaparición acelerada del aerosol por adherencia a las paredes. Para ello se han utilizado cámaras metálicas, sobre todo en niños, donde es aconsejable un menor volumen de la cámara, acorde a su capacidad vital. También se recomienda el lavado de las cámaras con jabones suaves sin gran aclarado<sup>2</sup>.

Existen modelos cuya complejidad varía desde tubos rígidos, que simplemente alejan la boquilla de la boca, a cámaras hinchables, desmontables o desplegadas, con o sin válvula, que tratan de

compaginar un suficiente volumen para expansión del aerosol con la adecuada portabilidad para el paciente<sup>2</sup>.

**Sistema RESPIMAT®:** Estos dispositivos desarrollados para Boehringer Ingelheim se han denominado inhaladores de niebla fina (SMI, soft mist inhaler) y comparten características con pMDI y nebulizadores. Es un inhalador de tamaño y portabilidad similar a un pMDI y está dotado de un cartucho que almacena el fármaco en disolución. Sin embargo, el contenedor de medicación debe mantenerse a presión atmosférica para su funcionamiento, motivo por el que el cartucho metálico que lo contiene se perfora antes de su uso con su introducción en la carcasa. Con cada utilización la solución de fármaco es aspirada a una cámara dosificadora y el líquido es comprimido con la energía que generamos en un resorte mediante un



movimiento de giro en la carga del dispositivo. La liberación del aerosol se desencadena al accionar un pulsador, de forma que el líquido es impulsado a través de un filtro de 1000 canalículos, denominado Uniblock®, donde el líquido es atomizado por presión<sup>19, 20</sup>. La configuración de la salida del dispositivo en la que impactan los dos chorros principales de partículas generados provoca que se dispersen en forma de niebla fina. Esta niebla está conformada por un spray de partículas emitidas a una velocidad de unos 0,8 m/s, entre 3 y 10 veces más lentas que con los dispositivos pMDI. El tiempo de emisión de esta niebla es también más prolongado, de 1,2 segundos. El aerosol así producido contiene una fracción de partícula fina del 66% para fármacos en solución acuosa y de hasta el 81% para solución en etanol. El aerosol puede inhalarse sincrónicamente con una inspiración profunda, directamente del dispositivo, o a través de una cámara de inhalación. El aire añadido a la inhalación puede penetrar por unas ventanas laterales dispuestas en la boquilla.

Ventajas del dispositivo son la ausencia de propelentes tipo CFC o HFA, la baja velocidad de salida del aerosol, con menos impacto orofaríngeo y alto depósito pulmonar, coordinación más sencilla que para el pMDI, requerimiento de flujos inspiratorios bajos, contador de dosis y tapón integrado en el equipo. Limitaciones a considerar son la posible necesidad de asistencia a determinados pacientes para realizar el acoplamiento del cartucho al dispensador y para preparar la carga de la dosis. En la actualidad sólo hay disponibles fármacos comercializados por Boehringer Ingelheim con este sistema.

### 3. Dispositivos de polvo para inhalación

Los dispositivos de polvo para inhalación o inhaladores de polvo seco se conocen internacionalmente como DPIs, (*dry powder inhalers*). Se trata de sistemas, generalmente pequeños y portátiles, que permiten la inhalación de un aerosol de partículas sólidas (polvo) generado con el esfuerzo de la inspiración. Se deben integrar dos elementos fundamentales: una preparación de polvo para inhalación y un dispositivo que permita aerosolizarlo e inhalarlo. Es necesario que el preparado se almacene en ausencia de humedad (polvo seco), lo que condiciona su diseño y el manejo de los sistemas. Su gran ventaja es que el flujo de aerosol se genera con la propia inspiración, por lo que no se requiere la misma coordinación que precisan los pMDI. Por este motivo su uso es cada vez mayor por parte de pacientes y profesionales sanitarios, sobre todo en los sistemas de salud donde este tipo de medicaciones está subvencionado<sup>21, 22</sup>.

Preparados de polvo para inhalación: existen dos tipos fundamentales, los sistemas aglomerados y los sistemas basados en *carriers*. Para cualquiera de ellos se debe formular un preparado constituido por un polvo fino de partículas inhalables, que se obtiene generalmente con técnicas de molienda o mediante desecación de aerosoles generados a partir del fármaco en suspensión<sup>23</sup>. Estas partículas pueden almacenarse y utilizarse en forma de aglomerados, es decir, sin otro tipo de polvo excipiente, como sucede en el sistema Turbuhaler®. En este caso las uniones entre partículas pueden ser más estrechas y se requiere un sistema de alta energía para dispersar el preparado en el dispositivo. Como alternativa está el almacenamiento con otras partículas de polvo excipiente, más voluminosas (diámetros de 20-25  $\mu\text{m}$ ), que son principalmente

granos de lactosa y que actúan como portadoras o *carriers*. Las partículas del polvo del fármaco se unen a estas partículas configuradas para tener una determinada tensión superficial y las recubren. Esto facilita la estabilidad del preparado y su dosificación al hacer más voluminosas las dosis de fármaco de escasos microgramos. Se evita así la aglomeración del medicamento porque se forman gránulos de *carrier* recubiertos de partículas de fármaco. En estos tipos de preparado con *carrier* (dispositivos Nexthaler®, Genuair®, Easyhaler®, Spiromax®) la liberación de estas partículas se verifica con menor energía al existir menos uniones de partículas finas entre sí y por ser menos estrechas las uniones de éstas al *carrier*.

Al igual que cuando las partículas están aglomeradas, la función de estos transportadores sólo se garantiza si el preparado se mantiene seco, por lo que todos reciben el nombre de dispositivos en polvo seco, DPI. Como se ha comentado, el diseño de los dispositivos asegura estas condiciones. Tan solo se debe tener la precaución de que, tras preparación de la dosis de polvo que va a ser inhalada y queda expuesta al ambiente, no se retrase la inhalación y que el paciente realice la espiración previa alejada de la boquilla del inhalador; el vapor de agua del aire espirado podría aumentar la aglomeración del polvo y facilitar su adhesión a las paredes del dispositivo.

Una novedad reseñable es la tecnología de microesferas inertes como *carriers* con propiedades aerodinámicas ideales para depositar fármacos en determinados niveles de la vía aérea. Esferas de este tipo con fármaco contenido en su interior existen ya en el mercado, como son las TIP PulmoSpheres® (Novartis, Basilea, Suiza) empleadas para administrar tobramicina en un sistema de inhalador monodosis de polvo seco denominado Podhaler®<sup>24</sup>.

**Desagregación:** La formación de un aerosol de partículas a partir de esos preparados precisa de la aplicación de una energía, lo que sucede con el esfuerzo de la inspiración. En condiciones de flujo laminar se cumple la ley de Poiseuille, según la cual el gradiente de presión entre dos puntos de un conducto es proporcional al producto de flujo por resistencia. Sin embargo, en un dispositivo DPI se dan condiciones de flujo turbulento por las magnitudes de flujo aéreo, resistencia y viscosidad que están relacionadas con el número de Reynolds que define el tipo de flujo<sup>25</sup>. En estas condiciones, el producto de flujo por resistencia es proporcional a la raíz cuadrada del gradiente de presión; es decir, que se debe aumentar el esfuerzo exponencialmente para conseguir aumentos lineales del flujo aéreo a través del dispositivo:

$$\sqrt{P} = Q \times R$$

(P: gradiente de presión en el dispositivo; Q: flujo de inhalación; R: resistencia del dispositivo).

Esta energía que genera las turbulencias en los DPIs se requiere para que se disperse el polvo y se desagreguen los diferentes preparados. (Figura 5).

Algunos autores han equiparado el “esfuerzo inspiratorio” que proporciona la “energía de desagregación” con el gradiente de presión en los extremos del dispositivo, estableciendo un umbral de 4 kPa (26) como necesario para producir esta desagregación eficaz. Este gradiente es el habitualmente aplicado en los dispositivos para generar los aerosoles de polvo que se estudian *in vitro* en impactadores en cadena. Los dispositivos presentan diferentes características de resistencia interna, de tal manera que con esta misma presión se generan flujos altos, de hasta 90 L/min en dispositivos de baja resistencia (Aerolizer®, Spinhaler®, Breezhaler®) y flujos inferiores a 50 L/min en los dispositivos de resistencia alta (Easyhaler®, Handihaler®, Twisthaler®, Spiromax®). Los flujos inspiratorios menores parecen

favorecer el depósito periférico, limitando el impacto en vías más centrales. Sin embargo, la eficiencia del dispositivo no depende tan solo de estas relaciones y existen dispositivos que han mostrado depósitos pulmonares muy estables en un amplio rango de flujos. Por citar dos ejemplos, Easyhaler<sup>®</sup> 27 o Genuair<sup>®</sup> 28 son dispositivos que proporcionan una gran fiabilidad de dosis emitida, al menos con rangos de flujo inspiratorio de 30 a 90 L/min, de 45 a 90 L/min para Genuair<sup>®</sup>, ya que este valor inferior es su umbral de disparo.

El nivel de presión generado no es fácilmente medible en clínica, por lo que debemos utilizar como aproximaciones el conocimiento de la resistencia interna del dispositivo y la capacidad de generar un pico de flujo inspiratorio por parte del paciente.

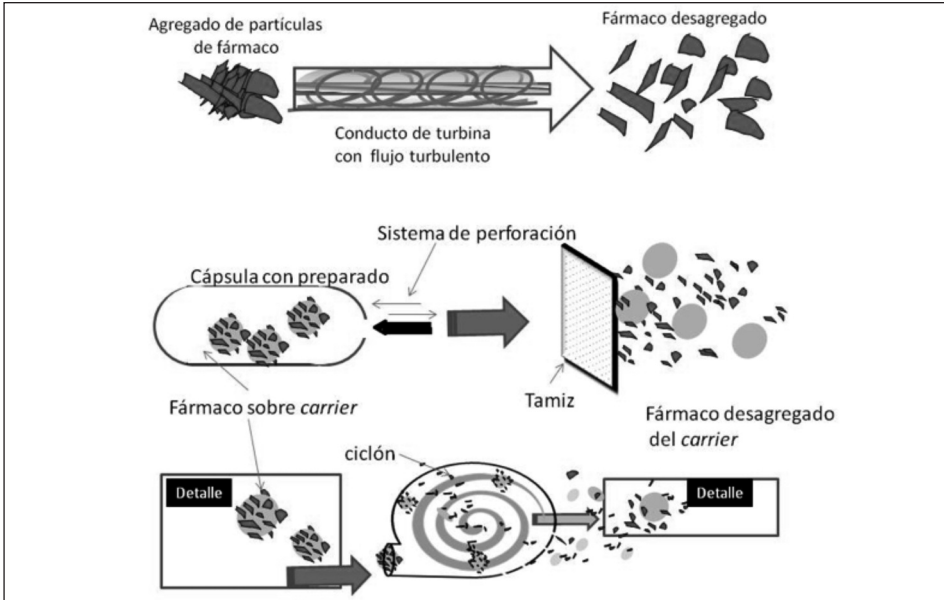
Generalmente, los dispositivos de preparado aglomerado, como Turbuhaler<sup>®</sup>, presentan una resistencia superior a los sistemas que utilizan *carriers*, ya que precisan conducir el polvo y aire por un conducto tipo turbina donde se realiza la desagregación (Figura 5, arriba) Debemos saber si un paciente debilitado por edad o enfermedad es capaz de realizar un esfuerzo suficiente con estos dispositivos. Por contra, dispositivos que almacenan el fármaco asociado a un portador, por ejemplo Spiromax<sup>®</sup>, requieren menos energía para su desagregación. En muchos de estos dispositivos, el flujo aéreo es conducido a un elemento de flujo turbulento de mayor diámetro denominado "ciclón" donde las turbulencias de aire y partículas siguen un movimiento circular. (Figura 5, abajo) Al aspirar esta corriente, por una parte se inhala un aerosol no respirable de grandes partículas de *carrier* que impactan en la boca y orofaringe, y por otra parte habrá un aerosol de partículas finas que penetrará con mayor facilidad en las vías aéreas, hasta la llamada "pequeña vía aérea" si el preparado está formulado con partículas extrafinas (medios de 1,5  $\mu\text{m}$ )<sup>29</sup>.

**TIPOS DE DISPOSITIVOS:** Desde el punto de vista práctico se distinguen los DPI en dispositivos monodosis y dispositivos multidosis.

**Los DPI monodosis:** la medicación y excipiente se proporcionan en cápsulas que debe ser introducida en un dispositivo para generación e inhalación del aerosol. Se pueden considerar evoluciones del dispositivo Spinhaler<sup>®</sup> ideado por Roger Altouyan (Fisons Pharmaceuticals, 1963): Aerolizer<sup>®</sup>, Inhalator Ingelheim<sup>®</sup>, Handihaler<sup>®</sup>, Breeezhaler<sup>®</sup>. Consisten generalmente en dos elementos principales, que pueden estar articulados y ser o no desmontables: una base con un receptáculo para la cápsula, y un elemento tipo chimenea para inhalación. Pueden disponer de una tapa protectora. La cápsula se perfora con el cierre de la tapa (Spinhaler<sup>®</sup>) o al accionar un pulsador lateral que practica unos orificios en la cápsula mediante un punzón.

Con la inhalación, la cápsula gira en su reservorio y dispersa su contenido en el dispositivo donde es desagregado por las condiciones de flujo turbulento en el mismo y por la presencia de un elemento tipo tamiz que filtra el aflujo de aerosol hacia la boquilla o chimenea (Figura 5, centro). Se evita con este elemento que se inhalen fragmentos de la cápsula desprendidos con la perforación. Estos sistemas pueden presentar resistencias desde altas (Inhalator Ingelheim<sup>®</sup>) hasta bajas (Breeezhaler<sup>®</sup>) y generan aerosoles con alto depósito pulmonar (39% para Breeezhaler<sup>®</sup>). Las ventajas de estos dispositivos son la simplicidad y eficiencia del mecanismo, así como el feedback posible al comprobar el vaciado de las cápsulas. La cantidad de pasos a dar para preparar la inhalación se invocan como desventajas y posibles fuentes de error.

**Dispositivos multidosis:** En la tabla I se exponen los datos disponibles en cuanto a rendimiento de los dis-



**Figura 5.-** Sistemas para desagregación de los preparados de polvo para inhalación.  
 Parte superior: flujo turbulento en turbina. Los agregados de partículas se separan en partículas por efecto de las distorsiones con el flujo turbulento.  
 Parte central: desagregación por flujo a través de rejilla en dispositivo monodosis con cápsula. Tras perforación, el preparado sale de la cápsula, sometida a un movimiento de rotación y es desagregado en un tamiz.  
 Parte inferior: flujo turbulento en cámara de ciclón. Las partículas de fármaco se separan de las moléculas de portador con más facilidad, lo que sucede con el movimiento circular en la cámara cilíndrica del ciclón.

<b>TABLA I</b>						
<b>rendimiento de los DPI multidosis. (Sobre datos de fuentes diversas<sup>2</sup>)</b>						
<b>Dispositivo</b>	<b>Tipo de almacenamiento o de dosis</b>	<b>Resistencia interna del dispositivo</b>	<b>Flujo inspiratorio ideal (l/min)</b>	<b>Depósito pulmonar (%)</b>	<b>Depósito orofaríngeo (%)</b>	<b>DMM A (µm)</b>
Accuhaler	alveolos	Media	60-90	7,6		3,5
Genuair	reservorio	Media	60-90	30,1	54,7	
Nexthaler	reservorio	Media	60-90	56	43	1,4 - 1,5
Spiromax	reservorio	Media-alta	50-60	28-49		1,92 - 2,53
Turbuhaler (sin carrier)	reservorio	Media-alta	50-60	14,2-38	53-71,6	1,7- 5,4
Easyhaler	reservorio	Alta	< 50	18,5-31		
Ellipta	alveolos	Alta	< 50	15-27		2.4
Twisthaler	reservorio	Alta	< 50	36-37		2-2,2

positivos DPI multidosis. Son los más comúnmente preferidos por los pacientes, ya que son de manejo sencillo y fáciles de transportar. Se caracterizan por disponer en su interior de fármaco almacenado, bien en forma precargada, como alveolos, o bien en un reservorio del que es retirado por un sistema dosificador.

En los primeros, la dosis del fármaco está cargada en alvéolos que, al accionar el dispositivo, son agujereados o destapados para poder liberar el medicamento durante la maniobra de inhalación. Los dispositivos más conocidos son:

**Diskhaler®:** Se carga con un disco de 4-8 alveolos que deben ser perforados por un punzón asociado a la tapa del dispositivo. Con el giro del disco se pone en proximidad el alveolo con la boquilla de inhalación.

**Accuhale®** (Diskus® en otros países): el fármaco y excipiente se encuentran dosificados y almacenados en alveolos que constituyen una espiral. Con el accionamiento de la palanca de carga de dosis se desenrolla esta espiral y se separan las dos hojas de un alveolo, exponiendo el polvo de medicación en proximidad de la boquilla para inhalación.

**Ellipta®:** es una evolución del anterior, con una resistencia superior y con un depósito pulmonar también superior. Dispone de dos espirales de preparado de polvo que se accionan simultáneamente, para poder proporcionar terapias combinadas incluso con sustancias que no admiten el almacenamiento en un mismo alveolo.

Los sistemas de dosis en alveolos garantizan la sequedad del polvo hasta el momento de su apertura. Son de uso sencillo y disponen de contador de dosis restantes para facilitar su uso.

## SISTEMAS CON RESERVORIO DE MEDICACIÓN.

**Sistema Turbuhaler:** Recibe este nombre por las turbulencias que se producen en el flujo inspiratorio al pasar por el conducto helicoidal situado en la boquilla. Dispone de un contenedor de fármaco que lo suministra a un sistema de enrasadores que a su vez lo transportan a la zona de inhalación. Junto a la base de la boquilla hay una pequeña ventana que indica las 20 últimas dosis, que están marcadas en rojo.

Se dispone de una versión más moderna, Turbuhaler® M3, que se diferencia de la anterior en la boquilla, en este caso giratoria, que al ser accionada facilita la caída del fármaco acumulado en el canal helicoidal.

Para garantizar la ausencia de humedad, el dispositivo tiene un contenedor con un desecante (silicagel) en el interior de la rosca de la base. El ruido generado con la agitación del dispositivo se debe a este depósito y no al de medicación.

Las ventajas de este sistema son su portabilidad, la ausencia de excipientes y buen depósito pulmonar. Sin embargo, el sistema de carga de dosis debe ser explicado cuidadosamente y se debe comprobar que la maniobra inhalatoria cumple los requisitos para que sea efectiva.

**Dispositivos multidosis con sistema ciclón:** los sistemas Easyhaler®, Spiromax®, Nexthaler® y Genuair®, entre otros, están dotados de un reservorio multidosis, a partir del cual se pueden cargar dosis de medicación para inhalación. Cada uno de ellos presenta soluciones diferentes de diseño para facilitar su uso. Estas diferencias, la disponibilidad o no de un fármaco determinado y las preferencias de pacientes y adiestradores son los factores que condicionan la elección de un sistema determinado. Las característi-

cas en cuanto a rendimiento del aerosol están recogidas en la tabla I. Además, todos disponen de contador de dosis de mayor o menor precisión, ya que puede detectar (Nexthaler®) o no, que la dosis cargada haya sido inhalada. En el caso de Genuair® se produce un bloqueo del pulsador con la dispensación de la última dosis. La carga se puede llevar a cabo al abrir la tapa (Spiromax®, Nexthaler®) o al accionar un pulsador (Easyhaler®, Genuair®). En el caso de Easyhaler®, la carga mediante pulsación se hace tras agitar el dispositivo, como se hace los dispositivo pMDI de fármaco en suspensión, cuyo aspecto remeda. La carga de dosis debe hacerse preferentemente en posición vertical.

La realización de la inhalación se encontrará con resistencias diferentes (Tabla I). En el caso de Nexthaler® y Genuair® se dispone de un feedback auditivo (click con la dispensación de dosis) que se activa con umbrales de 45 L/min y 28 L/min respectivamente. En el caso de Genuair® hay una ventana que vira de verde a rojo con la inhalación como *feedback* visual.

### MANEJO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La variedad de sistemas con características dispares en cuanto a requerimiento de coordinación, flujo y esfuerzo inhalatorio y mantenimiento nos hace concluir que existen sistemas de inhalación aptos para cada paciente. Lamentablemente no están disponibles todos los fármacos con todos los sistemas, lo que aumenta la complejidad de los tratamientos. Nuestro conocimiento, observación del paciente y atención a sus necesidades debe servir para hacer una indicación correcta, pero también para facilitar proveer las ayudas que necesite para cumplimentar su tratamiento, tanto técnicas (cámaras de inhalación, nebulizadores) como de asistencia en adiestramiento, preparación de dispositivos, etc.

El control clínico de las maniobras de inhalación puede acompañarse en casos seleccionados de mediciones de flujo, volumen inhalado y presión durante la actuación de los pacientes con los dispositivos<sup>31</sup>. Mediante el adiestramiento y estos sistemas de feedback se puede mejorar y sobre todo evitar el uso ineficaz de estos dispositivos<sup>32</sup>, que es hoy en día un problema clínico y económico<sup>33</sup>.

## Bibliografía

1. Colombo P, Traini D, Buttini F. *Inhalation Drug Delivery: Techniques and Products*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2013.
2. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. [SEPAR-ALAT consensus for inhaled therapies]. *Arch Bronconeumol*. 2013;49 Suppl 1:2-14. Epub 2013/08/24.
3. Vecellio L. The mesh nebuliser: A recent technical innovation for aerosol delivery. *Breathe* 2006; 2 (3): 253-260.
4. Prokopovich, Polina. *Inhaler Devices: Fundamentals, Design and Drug Delivery*. Cambridge: Woodhead Limited, 2013.
5. Smyth H D C, Hickey A J, editors. *Controlled Pulmonary Drug Delivery*. New York: Springer, 2011.
6. Preedy EC, Prokopovich P. History of inhaled devices. En: Prokopovich P, editor. *Inhaler Devices: Fundamentals, Design and Drug Delivery*. Cambridge: Woodhead Limited, 2013.
7. Pitance L, Vecellio L, Leal, T, Reychler G, Reychler, H, Liistro G. Delivery Efficacy of a Vibrating Mesh Nebulizer and a Jet Nebulizer under Different Configurations. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010, 23(6): 389-96.
8. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21:45-60.
9. Silkstone VL, Corlett SA, Chrystyn H. Relative lung and total systemic bioavailability following inhalation from a metered dose inhaler compared with a metered dose inhaler attached to a large volume plastic spacer and a jet nebuliser. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;57(11):781-6. Epub 2002/03/01.
10. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD000052. Epub 2013/09/17.
11. Nikander K, Prince I, Coughlin S, Warren S, Taylor G. Mode of breathing-tidal or slow and deep-through the I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) system affects lung deposition of (99m)Tc-DTPA. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23 Suppl 1:S37-43. Epub 2010/04/14.
12. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respiratory care*. 2008;53(6):699-723; discussion -5.
13. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*. 2011;377(9770):1032-45.
14. Plaza V, Sanchis J, Roura P, et al. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(1):16-22.
15. Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurized aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax*. 1991;46(10):712-6.
16. Terzano C. Metered dose inhalers and spacer devices. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1999;3(4):159-69.
17. Crosland BM, Johnson MR, Matida EA. Characterization of the spray velocities from a pressurized metered-dose inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2009;22(2):85-97. Epub 2008/10/30.



18. Freeland M, Van Asperen P P. Nebuhaler versus Nebuliser in Children with Acute Asthma. *BMJ* 1984; 288(6434): 1873-4.
19. Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler. *Int J Pharm.* 2004;283(1-2):1-9.
20. Dalby RN, Eicher J, Zierenberg B. Development of Respimat(R) Soft Mist Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Med Devices (Auckl).* 2011;4:145-55.
21. Giner J, Torrejon M, Ramos A, et al. [Patient preference in the choice of dry powder inhalers]. *Archivos de bronconeumologia.* 2004;40(3):106-9.
22. Plaza V, Calle M, Molina J, Quirce S, Sanchis J, Viejo JL, et al. External validation of the recommendations of the multidisciplinary consensus about inhaled therapies. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(6):189-96.
23. E. C. Preedy, Prokopovich P. Novel Coating and Biotechnology Trends in Inhaler Devices. En : Prokopovich P, editor. *Inhaler Devices: Fundamentals, Design and Drug Delivery.* By. Cambridge: Woodhead Limited, 2013. 37-50.
24. Vandevanter DR, Geller DE. Tobramycin administered by the TOBI®Podhaler® for persons with cystic fibrosis: a review. *Med Devices (Auckl).* 2011;4:179-88.
25. Trefil, James. *Introduction to the Physics of Fluids and Solids.* New York: Pergamon, 1975.
26. Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers--implications for in vitro testing. *J Aerosol Med.* 1993;6(2):99-110.
27. Palander A, Mattila T, Karhu M, Muttonen E. In Vitro Comparison of Three Salbutamol-Containing Multidose Dry Powder Inhalers. *Clin Drug Investig* 2000; 20(1): 25-33.
28. Chrystyn H, Niederlaender C. The Genuair inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(3):309-317. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02832.x
29. Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S, Arrigo R, Benfante A, Bellia V. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. *J Asthma Allergy* 2013;6:11-21.
30. Colthorpe P, Voshaar T, Kieckbusch T, Cuoghi E, Jauernig J. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the long acting muscarinic antagonist glycopyrronium. *Journal of Drug Assessment.* 2013;2:11-16
31. Kamin WE, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Cloes R, Juenemann R, et al. The inhalation manager: a new computer-based device to assess inhalation technique and drug delivery to the patient. *J Aerosol Med.* 2003;16(1):21-9.
32. Steier J, Trammer T, Cloes RM, Petro W. Optical feedback training of inhalation with Autohaler and Turbuhaler in COPD patients. *Lung.* 2003;181(4):183-92. Epub 2003/12/25.
33. van Boven JF, Tommelein E, Boussery K, et al. Improving inhaler adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-effectiveness analysis. *Respiratory research.* 2014;15:66.
34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP assessment report. DuoResp Spiromax. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002348/WC500167183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002348/WC500167183.pdf). Consultado 14/05/2015