

# GEMA

---

# inhaladores

---

**Terapia inhalada: fundamentos,  
dispositivos y aplicaciones prácticas**





# GEMA

# inhaladores

## Terapia inhalada: fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas

### Coordinadores

**Dr. Vicente Plaza Moral**

Servicio de Neumología y Alergia.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.  
Coordinador del Comité Ejecutivo GEMA.

**Dr. Jordi Giner Donaire**

Servicio de Neumología y Alergia.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

### Autores

**Dr. Víctor Bustamante Madariaga**

Médico Especialista de Área de Neumología.  
Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario Basurto. Bilbao.

**Dra. Ana Viejo Casas**

Médico de Familia.  
Centro de Salud Pisueña-Cayón. Cantabria.  
Grupo Trabajo Respiratorio SEMERGEN.

**Dr. Javier Domínguez Ortega**

Instituto de Investigación. Servicio de Alergia.  
Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid.

**Dr. Xavier Flor Escriche**

Médico de Familia del EAP Chafarinas  
(SAP Muntanya. Barcelona).  
Profesor asociado y Doctor en Medicina.  
Universidad Autónoma de Barcelona.  
Miembro del Grupo de Trabajo de Respiratorio  
de CAMFiC. Coordinador del Grupo de Asma  
en el GRAP.

**Dr. Luis Máiz Carro**

Servicio de Neumología.  
Unidad de Infección bronquial Crónica, Fibrosis  
Quística y Bronquiectasias.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

**Dra. Rosa Nieto Royo**

Servicio de Neumología.  
Unidad de Infección bronquial Crónica, Fibrosis  
Quística y Bronquiectasias.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

**Dr. José María Vega Chicote**

Unidad de Gestión Clínica de Alergología.  
Hospital Regional Universitario de Málaga.

**Dra. Esther Barbero Herranz**

Médico residente.  
Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.



Realización: Luzán 5 Health Consulting, S.A.  
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14  
28027 Madrid  
e-mail: luzan@luzan5.es  
<http://www.luzan5.es>

Título original: GEMA Inhaladores. Terapia inhalada: fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas.

© 2018, los autores. Todos los derechos reservados  
ISBN: 978-84-17372-28-6. Depósito legal: M-29581-2018.

Los contenidos expresados en cada uno de los comentarios reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso los miembros del comité científico, la editorial, ni los patrocinadores de la obra, han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada caso para el supuesto de precisar información adicional sobre lo publicado.

Los titulares del © se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

# Índice

Listado de acrónimos	4
Prólogo	5
Módulo 1. Principios de la terapia inhalada y el asma	7
1.1. Dinámica de los aerosoles en la vía aérea.	
1.2. Fármacos inhalados.	
Módulo 2. Dispositivos de inhalación	25
2.1. Inhaladores de cartucho presurizado.	
2.2. Espaciadores y cámaras de inhalación.	
2.3. Inhaladores activados por la inspiración.	
2.4. Inhalador de nube de vapor suave.	
2.5. Inhaladores de polvo seco.	
2.6. Nebulizadores.	
2.7. Dispositivos para equipos de ventilación mecánica.	
2.8. Inhaladores para el lactante y el niño.	
Módulo 3. Inhaladores, programa de educación y asma	67
3.1. Criterios para la selección del inhalador en la prescripción terapéutica.	
3.2. Inhaladores en el programa de educación del asma.	
3.3. Errores frecuentes en la inhalación de fármacos.	
3.4. Adhesión a los inhaladores.	
Anexo	95
A.1. Tabla de fármacos e inhaladores comercializados en España.	
A.2. Técnica de inhalación con los diferentes dispositivos.	
Bibliografía	103

# Listado de acrónimos

**A $\beta_2$ A:** agonista  $\beta_2$  adrenérgico.

**AMP:** adenosín monofosfato.

**ATP:** adenosín trifosfato.

**BAI:** *breath actuated inhalers*.

Inhaladores activados por la inspiración.

**$\beta_2$ :** beta 2.

**CFC:** clorofluorocarbono.

**CI:** cámara de inhalación.

**DMMA:** mediana del diámetro aerodinámico de la masa.

**DPI:** *dry powder inhaler*. Inhaladores de polvo seco.

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**ESI:** intervención educativa estandarizada en el manejo de los inhaladores.

**FEV<sub>1</sub>:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

**FPF:** fracción de partículas finas.

**FVC:** capacidad vital forzada.

**GEMA:** Guía Española para el Manejo del Asma.

**HFA:** hidrofluoroalcanos.

**ICS:** *Inhaled glucocorticoids*. Glucocorticoides inhalados.

**L/min:** litros por minuto.

**l:** litros.

**LABA:** agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción larga.

**LAMA:** anticolinérgicos de acción larga.

**m/s:** metros por segundo.

**MART:** estrategia terapéutica de mantenimiento y de alivio.

**mg:** miligramos.

**min:** minutos.

**mL:** mililitros.

**$\mu$ :** micras.

**°C:** grados centígrados.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**OR:** *odd ratio*.

**PASAPQ:** *Patient Satisfaction And Preference Questionnaire*.

**PDDS:** *Pulmonary Drug Delivery System*.

**PEF:** flujo espiratorio máximo.

**pMDI:** *pressurized metered dose inhaler* - Inhalador de cartucho presurizado.

**s:** segundos.

**SABA:** agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción corta.

**SAMA:** anticolinérgicos de acción corta.

**SMI:** *soft mist inhaler*.

**$\sigma_g$ :** desviación estándar geométrica.

**TAI:** Test Adhesión a los Inhaladores.

**VM:** ventilación mecánica.

# Prólogo

La *Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)* es una guía de práctica clínica sobre asma basada en la evidencia científica publicada en revistas indexadas. Tiene como principal objetivo incrementar el control del paciente con asma mediante la mejora de la calidad asistencial del profesional sanitario que le debe atender. Para ello, el documento, de forma deliberada, se elabora de forma escueta y clara, con la intención de que sus recomendaciones sean asumibles y aplicables por todos los niveles asistenciales. De ahí que la guía sea menos extensa que otras similares y que algunos temas los aborde probablemente de forma excesivamente escueta. Esta circunstancia sucede con el apartado de los dispositivos para la inhalación de fármacos. Conscientes de que una sección tan importante como la terapia inhalada necesitaba un texto complementario a *GEMA* en el que se abordase de forma más extensa este tema, es para nosotros una gran satisfacción como coordinadores del proyecto presentar *GEMA inhaladores. Fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas*. Esta guía responde, por otro lado, a una antigua petición que, de forma reiterada, diversos profesionales sanitarios habían formulado al Comité Ejecutivo de *GEMA*.

El documento no se ha elaborado como una guía de práctica clínica, con clasificación de evidencia y recomendaciones, sino como un texto de revisión de la literatura especializada en el tema. Para ello hemos invitado a redactar los textos a reconocidos expertos en el tema de nuestro ámbito, de diferentes especialidades, norma habitual en los proyectos *GEMA*. Nuestra labor de coordinación se ha basado fundamentalmente en unificar términos, supervisar los textos y consensuar con los autores los contenidos específicos de cada capítulo.

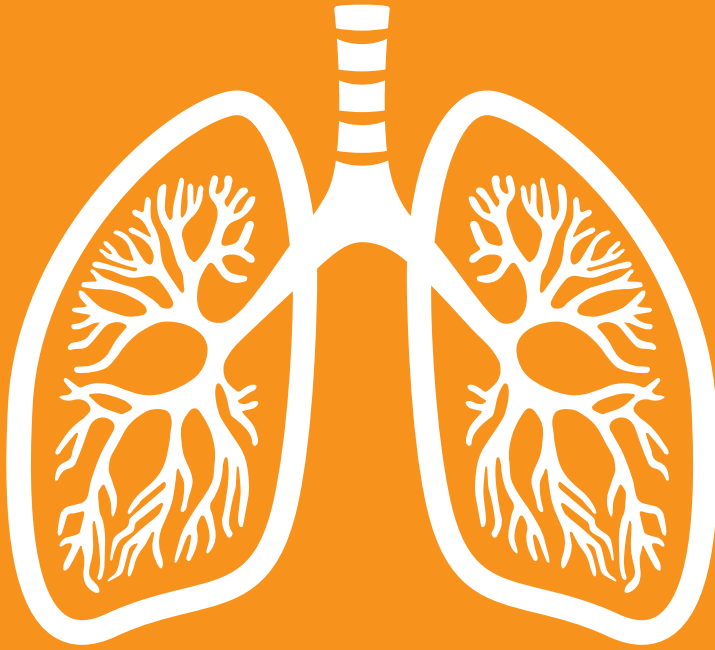
Como el subtítulo indica, *Fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas*, la obra gira en torno a estos tres apartados. En el primero se describen los principios básicos de las propiedades y cinética de los aerosoles; en el segundo, se enumeran las principales características de los diferentes inhaladores hoy disponibles; y en el tercero se aborda la aplicación de dicho conocimiento en la práctica clínica diaria, concretamente en la selección apropiada del dispositivo para cada paciente, en su ubicación en el Programa de Educación de Asma y en la medición de la adhesión terapéutica. Así mismo, con la idea de que el documento resulte de la mayor utilidad posible para la práctica clínica, hemos incluido dos anexos: en el primero se han enumerado los dispositivos y principios activos comercializados en nuestro país, y en el segundo se han actualizado las maniobras y pasos para el uso correcto de los inhaladores.

En definitiva, esta *GEMA inhaladores* viene a cumplir un viejo anhelo y a suplir una justificada carencia. Creemos que el texto supondrá un complemento docente de interés para el profesional y confiamos en que se convierta en la referencia “obligada” del tema. Finalmente, queremos agradecer a los autores su trabajo y a Mundipharma el patrocinio del proyecto.

Vicente Plaza Moral y Jordi Giner Donaire  
Coordinadores de *GEMA inhaladores*







## **Módulo 1**

# Principios de la terapia inhalada y el asma



# 1.1. DINÁMICA DE LOS AEROSOL EN LA VÍA AÉREA

**Dr. Víctor Bustamante Madariaga**

## Introducción

La función principal de las vías aéreas es la conducción del aire desde el exterior al interior del pulmón, a la vez que los gases inhalados son acondicionados para preservar el medio interno, fundamentalmente el pulmón. Es bien conocido que el aire respirado no está formado únicamente por gases: en él se encuentran suspendidos tanto partículas orgánicas e inorgánicas (inertes en su mayoría) como organismos vivos infecciosos o partículas inmunógenas. Todos ellos son capaces de producir patología respiratoria. Por tanto, no es extraño que la estructura de las vías aéreas cumpla también una función de defensa, que se realiza por filtrado, depósito y aclaramiento de partículas, y que está basada en las propiedades del flujo aéreo y en las interacciones moleculares entre las partículas y la superficie de las vías aéreas o su recubrimiento mucoso. Por ello, no es extraño que, pese a que la terapia inhalada tenga ventajas inequívocas debido al máximo depósito local de medicación con un mínimo depósito sistémico, sean muchas las dificultades técnicas que deben superarse para poder proporcionar un tratamiento inhalado para cada caso concreto de paciente, enfermedad y contexto clínico.

En este capítulo examinaremos las características fundamentales de la vía aérea que van a condicionar el depósito de partículas de aerosol y la dinámica de flujo aéreo en las mismas, que es el medio en el que se transportan las partículas del aerosol y que determina su destino final en el sistema respiratorio.

## Estructura de las vías aéreas

Las vías aéreas son funcionales desde el nacimiento, aunque sufren modificaciones de crecimiento y de desarrollo hasta la edad adulta. A partir de su máximo crecimiento, sufren un proceso de deterioro o envejecimiento.

Distinguimos en la vía respiratoria fundamentalmente una región de conducción y una región respiratoria. La cavidad nasal, la faringe, la tráquea, los bronquios y los bronquiolos constituyen fundamentalmente la región de conducción, mientras que las vías aéreas distales, los bronquiolos y los alveolos, donde tiene lugar el intercambio gaseoso, constituyen la denominada zona respiratoria<sup>1,2</sup>.

Las vías aéreas centrales tienen en su estructura elementos cartilaginosos que van desapareciendo con las sucesivas generaciones bronquiales. Por tanto, el diámetro de las vías aéreas centrales tiende a mantenerse, mientras que las vías aéreas distales

se mantienen abiertas o no en función de la presión transpulmonar. Un elemento que puede modificar la resistencia, independiente de estos aspectos geométricos, es el componente del músculo liso integrado en la estructura de la pared bronquial.

Las fosas nasales constituyen el elemento con mayor resistencia en todo el sistema, con transición a faringe-laringe-tráquea y, a partir de la carina traqueal, con divisiones bronquiales que suceden de forma bastante regular en ángulo recto hasta completarse 15 generaciones bronquiales, que consideramos de conducción; mientras que, de la 16 en adelante, pueden incluirse alveolos respiratorios, conductos y sacos alveolares que ya se consideran elementos respiratorios.

La división en ángulo recto implica la configuración de carinas de separación en cada división de generación bronquial, mientras que es característico que el área de corte transversal de las vías aéreas en cada generación bronquial se vaya incrementando de forma exponencial. Estas dos características condicionan la dinámica del flujo aéreo y, por tanto, el depósito de partículas.

## Dinámica de flujo en la vía aérea

Los gases fluyen de las regiones de alta presión a las zonas de baja presión. La dinámica de fluidos de un gas no difiere esencialmente de cualquier líquido y se asimila a la corriente eléctrica, ya que la intensidad del flujo es directamente proporcional al gradiente de presión que lo genera e inversamente proporcional a la resistencia de las vías en las que sucede. Aunque existen situaciones intermedias, debemos distinguir fundamentalmente un flujo laminar y un flujo turbulento<sup>1</sup>.

### Flujo laminar

El gas fluye por un conducto recto no ramificado en forma de cilindros concéntricos que se desplazan uno sobre el otro. El cilindro más periférico, adyacente a la pared del conducto, permanece estacionario, mientras que los cilindros interiores se desplazan concéntricamente unos sobre otros, con un gradiente de velocidad superior en los cilindros centrales que en los periféricos, lo que configura un cono de avance. La capa estacionaria periférica da lugar a que las características de la pared tengan poca influencia en la resistencia producida por las vías aéreas, y que el componente de fluido que circula por el centro de los conductos avance a una velocidad muy superior a los componentes periféricos. En este modelo de flujo, la resistencia es constante y da lugar a representaciones lineales en la gráfica de presión-flujo.

### Flujo turbulento

En determinadas situaciones, se produce una desorganización del flujo laminar con un movimiento más desorganizado que provoca que el avance del fluido sea en un frente plano. Esto sucede fundamentalmente con resistencias aumentadas o flujos elevados y

está condicionado por irregularidades en la pared del conducto, ramificaciones o desviaciones del flujo, pero sobre todo por el grosor del conducto, la velocidad del fluido, su densidad y su viscosidad. Con el flujo turbulento se pierde la linealidad en la relación entre presión y flujo, con la característica de que el flujo aumenta con la raíz cuadrada del gradiente de presión, inverso a la densidad del gas e independientemente de su viscosidad.

De esta forma, para un conducto lineal o ramificado se puede predecir la naturaleza del tipo de flujo en función del número de Reynolds\*, que se determina de la expresión:

$$\frac{\text{Velocidad lineal del gas} \times \text{diámetro del tubo} \times \text{densidad del gas}}{\text{Viscosidad del gas}}$$

Cuando este número es menor de 2.000, el flujo es predominantemente laminar, mientras que con un valor de 4.000 es fundamentalmente turbulento. Entre 2.000 y 4.000 puede existir un tipo de flujo mixto.

## **Influencia de la resistencia de las vías aéreas**

La relación entre geometría y resistencia establece que la presión requerida es inversamente proporcional a la quinta potencia del radio del tubo. La resistencia de las vías aéreas se debe a la fricción del aire con las vías respiratorias. En el sujeto sano, las pequeñas vías aéreas suponen una mínima parte del total de la resistencia debido a que poseen un área transversal sumatorio muy superior a las centrales; el flujo en la periferia es predominantemente laminar, muy lento o ausente, ya que los gases se mueven en las zonas más distales por simple difusión.

Debido a ello, la resistencia principal de las vías aéreas depende fundamentalmente de las resistencias de las grandes vías. El flujo de aire en estas es complejo, con números de Reynolds\* muy variables en cada generación bronquial debido a las ramificaciones sucesivas que llevan a la inducción de turbulencias y a muy diferentes constantes de tiempo que permiten alcanzar o no el flujo laminar en cada segmento.

Factores adicionales que ocurren en situación normal pero, sobre todo, en determinadas patologías y que afectan a esta geometría y a estas dinámicas son los cambios de diámetro de las pequeñas vías aéreas y bronquiolos por broncoconstricción o alteraciones en la pared bronquial; también afectan decisivamente a la conductancia pulmonar los cambios en el volumen pulmonar de cada porción del pulmón.

## **Concepto de aerosol**

Se define como aerosol al conjunto de partículas sólidas o líquidas que se encuentran en suspensión en el aire.

---

\*El número de Reynolds es un número adimensional utilizado en mecánica de fluidos para caracterizar el movimiento de un fluido. Su valor indica si el fluido sigue un modelo laminar o turbulento.

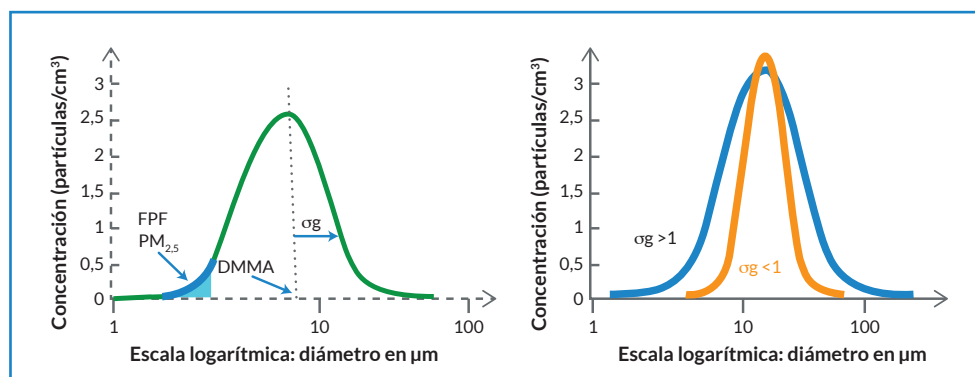
Los aerosoles pueden tener un diámetro de 100 hasta  $0,01\ \mu$ . Desde el punto de vista práctico, tienen interés todas las partículas que presentan un diámetro entre 10 y  $0,1\ \mu$  por su posible interacción con el aparato respiratorio. Los sistemas de defensa tienen una mayor eficacia en el filtrado de partículas superiores a este rango y las partículas menores, si bien pueden penetrar hasta la profundidad del sistema respiratorio, con frecuencia son exhaladas de la misma manera que se inhalan sin dejar de permanecer en suspensión.

Los procesos fisicoquímicos que producen aerosoles en la naturaleza están relacionados con la actuación de diferentes energías sobre sustratos líquidos o sólidos, como actividad de volcanes, combustión, efecto de vientos, mareas u oleaje.

Las partículas que se emiten como consecuencia de estas interacciones presentan una gran diversidad de tamaños que siguen un tipo de distribución denominada log-normal. Este tipo de distribución se equipara con una distribución normal en una representación semilogarítmica, donde el eje logarítmico es el de ordenadas. Su tendencia central viene definida por la mediana del diámetro aerodinámico de la masa (DMMA), diámetro alrededor del cual la mitad de la masa de aerosol tiene tamaño de partícula mayor y la otra mitad menor, y en cuanto a dispersión se caracteriza por la desviación estándar geométrica ( $\sigma_g$ ), que representa la media geométrica de variabilidad de los diámetros de las partículas del aerosol (fig. 1).

Dado que las partículas son de formas diversas, su diámetro aerodinámico de masa se refiere a la equiparación con una partícula esférica de una densidad determinada.

Los aerosoles medicamentosos<sup>3</sup> también son generados por la aplicación de una alta energía sobre una fase líquida o sólida. En los nebulizadores de tipo *jet* y en inhala-



**Figura 1. Representación gráfica de la distribución de un aerosol.** A la izquierda: la tendencia central de la distribución de partículas se caracteriza por la mediana del diámetro de masa aerodinámica: **DMMA**. La desviación de la distribución se describe por la desviación estándar geométrica:  $\sigma_g$ . En ocasiones se diferencia una "fracción de partícula fina" o **FPF** (*fine particle fraction*) equivalente a la materia particulada de diámetro menor a  $2,5\ \mu$ . **A la derecha** se representan un aerosol **homodisperso** o **monodisperso** (estrecha,  $\sigma_g < 1$ ), con la mayor proporción de partículas alrededor de la DMMA, y un aerosol **heterodisperso** o **polidisperso** (línea gruesa,  $\sigma_g > 1$ ).

dores de cartucho presurizado (pMDI) es la energía procedente de un gas a presión la que produce la disrupción de la fase líquida con generación de un aerosol de partículas líquidas que contienen el fármaco, bien en solución o bien en suspensión. La mayor dificultad de la inhalación en estos dispositivos es que se adecúe el flujo inspiratorio del paciente a la emisión del aerosol por el dispositivo.

En el caso de los inhaladores de polvo seco (DPI) la energía es proporcionada por el mismo paciente, que debe realizar una maniobra de inhalación a través del dispositivo que liberará las partículas para su suspensión en el flujo de inhalación del paciente. El reto técnico consiste en conseguir un aglomerado de partículas, casi siempre estabilizado y asociado a partículas de un *carrier*, generalmente grandes partículas de lactosa no inhalable, de las que se deben desprender las partículas de medicación de forma relativamente constante con diferentes rangos de flujo. Un requerimiento fundamental para estos dispositivos es que se mantenga el medicamento completamente seco para evitar la aglomeración de las partículas que imposibilitaría que se desprenda el aerosol.

A pesar de que la distribución de partículas de un aerosol es necesariamente dispersa, el desarrollo tecnológico ha permitido diseñar unos dispositivos que proporcionan un rango relativamente estrecho y favorable de partículas con el fin de conseguir un depósito óptimo de medicación en la vía aérea. Así, en los nuevos dispositivos de cartucho presurizado de dosis medida pMDI, la interacción entre válvula dosificadora, propelentes, medicación, disolventes y sustancias tensoactivas da lugar a partículas más homogéneas, de diámetro menor, ultrafino, que además son emitidas a menor velocidad. El sistema Respimat®, que cuenta con medicación en disolución, presurizado mediante un muelle da lugar a un aerosol en forma de niebla fina, es decir a partículas ultrafinas emitidas a escasa velocidad.

Los dispositivos de polvo para inhalación<sup>3</sup> se han modificado de forma que las partículas a inhalar son configuradas mediante la desecación de aerosoles también extrafinos. Estas partículas son combinadas con *carriers* de lactosa. Mediante unos sistemas de tipo ciclón o tamiz se desagregarán con la consiguiente liberación del aerosol, incluso con flujos inspiratorios bajos. Carecen de *carrier* de lactosa los dispositivos de tipo Turbuhaler® en los que las partículas del fármaco se encuentran aglomeradas en el depósito del dispositivo. Una cierta resistencia y un mínimo de flujo inspiratorio son necesarios para la correcta desagregación en el aerosol. En los dispositivos en polvo DPI es necesario que este flujo mínimo se genere desde el principio de la inhalación, ya que es al inicio de la inspiración cuando más fármaco es emitido por el dispositivo.

## Destino de las partículas de aerosol en la vía aérea

La composición de un aerosol es importante, ya que el tamaño de cada partícula condiciona el lugar de depósito de la misma de la vía aérea.

Simplificando, podemos considerar tres tamaños principales de partícula<sup>4,5</sup>:

- 1) Partículas grandes, de 5 a 10  $\mu$ .
- 2) Medianas de 2 a 5  $\mu$ .
- 3) Pequeñas, inferiores a 2  $\mu$ .

Las partículas grandes son impelidas desde la generación del aerosol a mayor velocidad, debido a su componente inercial. Tienden a depositarse en las vías aéreas superiores por mecanismo directo de impactación. Se debe señalar que las cámaras de inhalación o espaciadores evitan muy significativamente el depósito orofaríngeo, no solo porque la impactación ocurre en la misma cámara, sino también porque las partículas se frenan en su trayectoria a través de la cámara y, al tratarse de gotas pequeñas, pueden evaporar los disolventes y excipientes, con lo que la partícula disminuye su masa, su diámetro aerodinámico y su inercia, y con ello pasa a formar parte de la fracción inhalable.

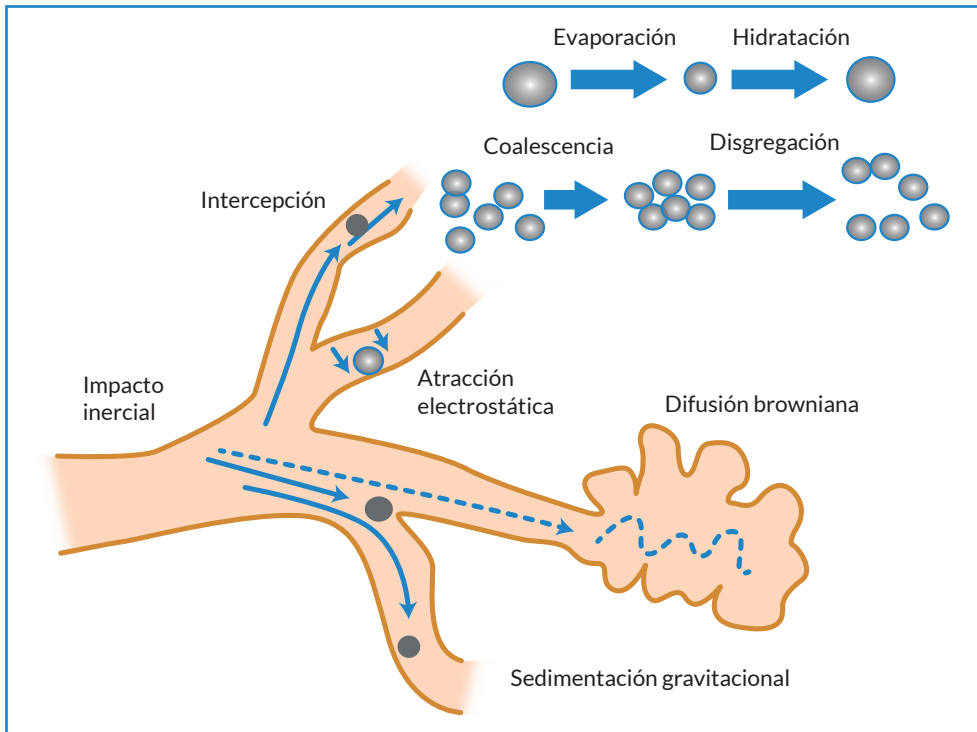
Las partículas medianas acompañan el flujo de aire, con lo que no se detienen en la vía respiratoria más alta, sino que progresan por las vías respiratorias hasta su depósito, que sucede generalmente por un mecanismo de sedimentación. Esta sedimentación precisa de un tiempo en el que la fuerza gravitacional supera la fuerza de flotación en el gas y la viscosidad del mismo. Se ve lógicamente facilitada por la realización de una pausa de apnea en la maniobra inhalatoria.

Las partículas pequeñas, llamadas también ultrafinas, llegan hasta las zonas más periféricas del aparato respiratorio suspendidas en el aire. Estas partículas interactúan con las moléculas de aire, produciéndose el característico movimiento *browniano* que hace que, por difusión, alcancen zonas muy distales de la porción respiratoria, donde incluso no existe flujo aéreo. Estos movimientos provocan que las partículas contacten con la vía aérea desde las porciones más superiores y se dé lugar a su depósito, ya que su movimiento independiente de la corriente del flujo aéreo les permite salirse de las corrientes de flujo laminar que circulan por las vías aéreas. Por su diámetro menor pueden llegar a las zonas más periféricas del pulmón, donde el flujo aéreo es nulo y el movimiento de gases sucede por difusión. Algunas partículas ultrafinas, preferentemente las menores de una micra, pueden incluso ser exhaladas nuevamente si no se ha producido su depósito.

Se debe señalar que las partículas inhaladas sufren transformaciones dentro del aerosol, lo que está condicionado por la interacción con otras partículas, con el medio aéreo en el que están inmersas o con las paredes del aparato respiratorio hasta que se produce el depósito. Estos mecanismos están reflejados en la figura 2.

Al igual que las partículas presentan una evaporación de su componente líquido, también pueden sufrir condensación en el interior de la vía aérea, saturada de vapor de agua, con lo que aumentan de diámetro. Las partículas pueden *coalescer*, es decir unirse en agregados o disgregarse. El contacto con la superficie de la vía aérea puede producirse como se ha comentado por impactación, sedimentación o difusión. Por los movimientos de inercia y *browniano*, las partículas grandes y pequeñas pueden desviarse de la corriente de flujo aéreo y contactar con la pared, para las partículas grandes en el tramo superior y para las más finas en todo el sistema. Las partículas medianas son las que menor desviación presentan dentro de las columnas de flujo laminar.



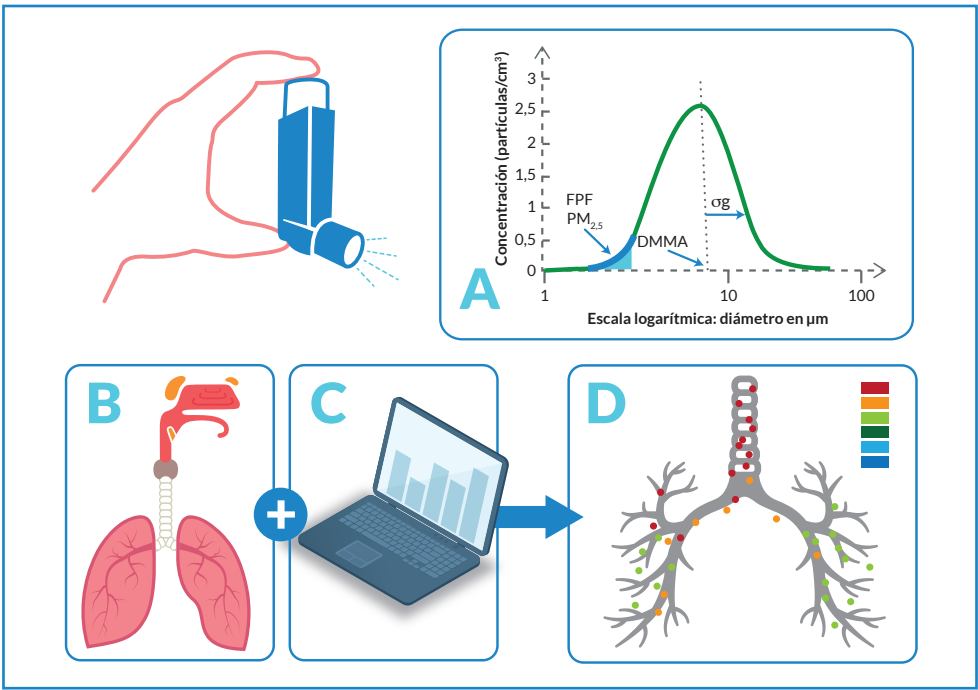


**Figura 2. Parte superior:** fenómenos de interacción de las partículas entre sí y con el medio aéreo. Las partículas líquidas pueden sufrir una perforación de sus excipientes y disolventes, mientras que es igualmente posible que las partículas de polvo para inhalación se hidraten en un medio saturado de vapor de agua como son las vías aéreas, con la consiguiente modificación de sus diámetros. **Parte inferior:** se ilustran los mecanismos por los que las partículas se depositan en el sistema respiratorio. Las partículas de mayor tamaño presentan un comportamiento inercial que causa su impacto en las vías respiratorias altas. Las partículas que superan este tramo presentan igualmente este componente inercial que ocasiona un depósito principal en carinas de bifurcación bronquial. La intercepción sucede cuando las partículas siguen la corriente de aire, pero se aproximan a la pared bronquial contactando con la misma. Las fuerzas electrostáticas pueden dar lugar a que la partícula se adhiera a la pared bronquial por su carga eléctrica. Cuando el flujo aéreo se detiene, las partículas medianas pueden sedimentar por efecto de la gravedad y contactar con la vía respiratoria. Las partículas más finas presentan un componente de movimiento *browniano* que explica su difusión fuera de las corrientes de flujo aéreo, responsable también del movimiento de partículas a las zonas más distales del pulmón.

Su depósito sucede por sedimentación, sobre todo cuando el flujo se detiene, o bien por intercepción. El mecanismo de intercepción se refiere a que el adelgazamiento progresivo de los conductos da lugar a que las partículas viajan con una proximidad cada vez mayor a las paredes de los mismos, hasta aproximarse al radio de la partícula, con lo que cuando esta encalla en la pared, las interacciones moleculares y, sobre todo, las fuerzas electrostáticas intervienen decisivamente en estos procesos.

Nuestro conocimiento de las características de los aerosoles proviene de estudios básicos en los que se definen los aerosoles por medio de sistemas ópticos o que se sirven de las características aerodinámicas de las partículas para detectarlas: impactadores en cascada, sistemas de filtros, contadores, espectómetros o fotodetectores. El depósito en la vía aérea o en determinadas localizaciones del árbol traqueobronquial y del pulmón ha podido ser determinado mediante estudios escintigráficos con partículas marcadas radiactivamente. El conocimiento de los mecanismos e interacciones que dan lugar al depósito pulmonar con los métodos modernos de computación permite hacer estudios *in silico*, en los cuales, a partir de los datos de las características del aerosol, de la estructura tridimensional de la vía aérea y de las condiciones de inhalación, es posible hacer un mapa por computación del depósito en cada nivel de la vía aérea, ilustrado de forma muy simplificada en la figura 3.

Los parámetros que caracterizan la efectividad de un dispositivo de inhalación son los siguientes:



**Figura 3. Principios de la modelación *in silico* del depósito de partículas en la vía aérea.**  
**A.** A partir de las características de un aerosol, mediante un sistema de impactador en cascada, se determina la proporción de partículas de cada diámetro aerodinámico. **B.** Se puede disponer de un modelo tridimensional de vía aérea, generado por reconstrucción virtual de imágenes de tomografía computarizada. **C.** Se introducen los cálculos de dinámica de partículas para cada segmento del modelo. **D.** Se obtienen datos y una representación visual de los depósitos de fármaco en cada sector.

- Dosis nominal: es la cantidad de fármaco que se emplea en cada activación de un inhalador.
- Dosis emitida: es la dosis que es expulsada fuera del dispositivo en forma de aerosol.
- Dosis inhalada: es la dosis que el paciente introduce en su organismo.
- Dosis de vía alta: es el depósito ineficaz en vía aérea que será enjuagada y deglutida, y por tanto ineficaz.
- Depósito pulmonar: es la dosis que llega hasta nivel intratorácico, excluida la dosis exhalada.

Estas características de dosis o fracciones de la dosis nominal pueden tener una importancia relativa y no se debe ignorar el hecho de que el cálculo de las mismas se realiza con frecuencia en condiciones ideales.

En cada paciente deberemos tener en cuenta que la eficacia relativa de estos parámetros dependerá de:

- El flujo respiratorio del paciente.
- La resistencia del dispositivo.
- El volumen de inhalación.
- Aspectos relativos al manejo individual de cada dispositivo.

Finalmente debemos tener en cuenta que nuestros cálculos provienen principalmente de la valoración de sujetos sanos. La dinámica de flujo aéreo puede variar muy significativamente en sujetos con asma. Incluso en crisis de asma no graves se da la exclusión de amplias zonas del pulmón, a las que el acceso de la medicación por vía inhalada estaría muy limitada.

## **Direcciones futuras en la terapia inhalada**

En el momento presente, la realidad de la terapia inhalada ha derivado en una variabilidad de sistemas suficientemente compleja. Lejos de haber hallado el inhalador ideal para todas las situaciones clínicas, existe cada vez un mayor número de dispositivos que nos proporcionan opciones que pueden ser personalizadas para cada paciente.

Pese a sus ventajas, este hecho conlleva la necesidad de que los profesionales de la salud puedan contar con el conocimiento y las habilidades suficientes para utilizarlos y conseguir que los pacientes los utilicen.

La necesidad de proporcionar otras terapias con medicamentos costosos, como la antibioterapia inhalada o los fármacos vasoactivos para la hipertensión pulmonar, ha introducido, en la práctica, sistemas nebulizadores de malla vibrante inteligentes que emiten aerosoles muy homogéneos en las fases respiratorias de mayor rendimiento para conseguir un depósito pulmonar superior al 70 %. Direcciones futuras pueden ser facilitadoras del transporte de fármacos dentro del pulmón<sup>5</sup>:

- Empleo de surfactantes para facilitar la distribución espacial de los aerosoles.
- Modificaciones de los aerosoles con el fin de facilitar su interacción con las superficies epiteliales y modificar bien su transporte mucociliar o bien a través del moco.
- Evolución de los dispositivos actuales de cartucho presurizado o polvo seco con el fin de poder generar aerosoles más homogéneos con velocidades inferiores de emisión de partículas, basados en sistemas micelares o en la utilización de excipientes o moléculas de transportadores (*carriers*).
- Desarrollo de liposomas, diferentes polímeros u otras nanopartículas que pueden servir como transportadores de fármacos, siempre con un tamaño de partícula estándar.

En la actualidad, ya es posible administrar tobramicina inhalada mediante un sistema Podhaler™ en partículas perladas (PulmoSpheres®<sup>6</sup>). Este sistema evita que los pacientes de fibrosis quística tengan que estar pendientes de completar la inhalación a partir de un nebulizador, lo que mejora la adhesión.

La distribución regional de un aerosol en el pulmón está relacionada con la ventilación. Sistemas que pueden modificar esta distribución incluyen la utilización de campos magnéticos con partículas previamente modificadas.

El empleo futuro de estas tecnologías está aún por determinar. En el presente ya disponemos de sistemas eficientes que no solo deben incluir los de alto depósito pulmonar, sino también los que proporcionan un rendimiento estable de este depósito, incluso con maniobras muy diferentes de inhalación. Conseguir mayor depósito puede ser entonces una función de incrementar la dosis proporcionada, si no se dieran efectos secundarios insalvables por depósitos a otros niveles.

Conocer los sistemas de inhalación y sus fundamentos debe ser una obligación de todo médico y trabajador sanitario con responsabilidad en su prescripción, adiestramiento y control. Solo de esta manera pueden reconocerse el potencial de nuevos sistemas y evitar errores y defectos en su uso.

## 1.2. FÁRMACOS INHALADOS

Dra. Ana Viejo Casas

La terapia inhalada es útil para la administración de fármacos en el tratamiento del asma y presenta claras ventajas como la de actuar directamente sobre el órgano diana de una forma rápida y eficaz. Los fármacos inhalados para tratar el asma se clasifican en dos grupos: de control o mantenimiento y de alivio, también llamados “de rescate”. Entre los primeros, que administraremos a diario durante periodos prolongados, se encuentran los glucocorticoides inhalados (ICS), agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos ( $A\beta_2A$ ) de acción larga (LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA). Dentro del grupo de los de alivio, que utilizaremos a demanda, se encuentran los  $A\beta_2A$  de acción corta (SABA) y anticolinérgicos de acción corta (SAMA)<sup>7</sup>. Existen además otras medicaciones indicadas en el asma que se administran por otras vías diferentes a la inhalada (antagonistas de los receptores de leucotrienos, anticuerpos monoclonales anti IgE), pero en este capítulo vamos a desarrollar únicamente los fármacos dispensados por vía inhalada.

### Broncodilatadores

Aumentan el calibre de la luz bronquial al relajar el músculo liso de la vía aérea. Existen dos clases:  $A\beta_2A$  y anticolinérgicos.

#### Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos

El término “simpaticomimético” o “agonista adrenérgico” se utiliza para denominar aquellos fármacos que provocan una respuesta fisiológica similar a las que produce la estimulación de las fibras adrenérgicas posganglionares. Según su duración de acción, los clasificaremos en:

##### *De acción corta (SABA)*

Los  $A\beta_2A$  de acción corta (salbutamol y terbutalina) se utilizan a demanda para intentar lograr un control rápido de los síntomas, pero su efecto dura pocas horas. Son, por tanto, los medicamentos de alivio o de rescate. El fenoterol es el que menos se utiliza de los tres, debido a que es cardiotoxico, al ser menos selectivo que salbutamol y terbutalina. Son fármacos hidrófilos y permanecen exclusivamente en la fase acuosa que rodea la membrana, lo que permite una difusión rápida al receptor, pero permanecen poco tiempo en la membrana, lo que supone un inicio rápido de acción aun-

que un corto efecto broncodilatador. Podemos prescribirlos por distintas vías, pero la inhalada es la mejor por su eficacia y amplio margen terapéutico. Por esta vía, su acción comienza a los 2-3 minutos, produciendo una marcada broncodilatación a los 15 minutos, con un efecto máximo a los 60-90 minutos, persistiendo de 3 a 6 horas. Existen presentaciones con inhalador presurizado, en polvo seco y en solución para nebulización.

*Principales efectos secundarios:* taquicardia.

Salbutamol se comercializa en pMDI, DPI (Novolizer®) y solución para nebulizar. Terbutalina se comercializa en DPI.

### ***De acción prolongada (LABA)***

Los A $\beta_2$ A de acción prolongada (salmeterol y formoterol) tienen gran selectividad por los receptores  $\beta_2$  y mantienen la broncodilatación durante 12 horas tras su inhalación. Salmeterol es un derivado del salbutamol, pero más lipófilo, por lo que la mayor parte del fármaco pasa rápidamente la bicapa lipídica desde donde difunde lentamente al receptor, lo que explicaría tanto el inicio lento de acción como la duración prolongada de su efecto broncodilatador. Formoterol tiene mayor potencia que salmeterol, es moderadamente lipofílico, por lo que penetra en la bicapa lipídica, pero también permanece cantidad suficiente del fármaco en la fase acuosa, lo que produce una respuesta inmediata al unirse al receptor. La moderada lipofilia de este fármaco le permite atravesar la membrana plasmática y ser retenido por la misma. Desde esta bicapa lipídica, la molécula difunde lentamente para activar el receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Además, queda suficiente fármaco disponible en la biofase acuosa para lograr una interacción inmediata con el sitio activo del receptor, lo que justificaría su rápido comienzo de acción<sup>8</sup>.

Ambos fármacos son seguros, tienen una eficacia similar y producen efectos adversos dosisdependientes. Posiblemente, la única diferencia farmacológica que tiene relevancia clínica entre ellos es el comienzo de acción de ambos fármacos: unos 3 minutos para formoterol y unos 10-20 minutos para salmeterol<sup>9</sup>.

El perfil farmacológico de formoterol permitiría utilizarlo en el asma, no solo como terapia de mantenimiento, sino también como medicación a demanda.

*Principales efectos secundarios:* cefalea, temblor, palpitaciones y calambres musculares.

Ambos se comercializan solos o en combinación con ICS en DPI, pMDI y *breath actuated inhaler* (BAI).

### ***De acción ultra prolongada (ultra LABA)***

Vilanterol trifenatato pertenece a la última generación de broncodilatadores agonistas selectivos del receptor  $\beta_2$  con efecto ultra prolongado. Su efecto es en parte atribuible a la estimulación de adenilato ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la transformación del adenosín trifosfato (ATP) adenosín monofosfato-3'5' cíclico

**Tabla I. Características de los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos inhalados<sup>7</sup>**

Fármaco	Cantidad por inhalación ( $\mu\text{g}$ )		Tiempo del efecto (min)		
	Inhalador presurizado	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
<b>Acción corta</b>					
Salbutamol	100	100	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	-	500	3-5	60-90	180-360
<b>Acción larga</b>					
Formoterol	12	4,5-9-12	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	25	50	20-45	120-240	660-720
Vilanterol	-	22	3-5	-	1.440

(AMP cíclico). El aumento en los niveles del AMP cíclico produce la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos. Si comparamos vilanterol con salmeterol, aquel tiene un inicio de acción más rápido y prolongado<sup>10,11</sup>.

*Efectos secundarios más frecuentes en su combinación con ICS:* cefalea y nasofarinitis.

No se dispensa como terapia única, sino en combinación con ICS y en DPI.

En el asma, los broncodilatadores de acción prolongada no deben emplearse como terapia de mantenimiento sin ir acompañados conjuntamente de un tratamiento antiinflamatorio<sup>12</sup>.

## Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos reducen la hipersecreción de moco de las vías aéreas, inhiben la broncoconstricción refleja colinérgica y atenúan el tono vagal de la vía aérea. La actividad del sistema parasimpático produce la contracción del músculo liso y libera moco dentro de las vías aéreas. Estas acciones están mediadas por los receptores muscarínicos y nicotínicos, de los cuales hay tres tipos en el árbol bronquial: M1, M2 y M3. La estimulación de M1 y M3 produce un efecto broncoconstrictor y la estimulación de los receptores M2 inhibe la liberación de acetilcolina, protegiendo contra la broncoconstricción; por ello, el anticolinérgico ideal sería el que inhibiera los receptores M1 y M3 y escasamente los M2. Por su tiempo de acción los dividiremos en:

## Anticolinérgicos de acción corta (SAMA)

La atropina fue el primero de estos agentes utilizado en la clínica, pero sus efectos secundarios hicieron que pronto dejara de utilizarse. Años después, modificaciones en su molécula dieron origen al desarrollo de los anticolinérgicos derivados del amonio cuaternario, entre ellos el bromuro de ipratropio, con una capacidad de fijación a los 3 receptores M mayor que la atropina y una acción entre un 30 % y un 50 % más duradera. Se utiliza por vía inhalada con un inicio de acción de 5 minutos, con un efecto máximo a los 30-60 minutos, manteniéndose su eficacia entre 3-6 horas después de su inhalación. Se ha demostrado la efectividad de ipratropio en las exacerbaciones asmáticas, especialmente en aquellos pacientes con una mala respuesta inicial al tratamiento con  $A\beta_2A$ .

*Efectos secundarios más frecuentes:* cefalea, tos, sequedad de boca, acidez gástrica.

Existe presentación en solución para nebulización y pMDI.

## Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA)

En el año 2002 se introdujo tiotropio en la práctica clínica en Europa. Es un anticolinérgico con una potencia muy superior a ipratropio y una selectividad cinética única, lo que hace que pueda mantener la broncodilatación durante 24 horas. Se une a los tres subtipos de receptores M con una afinidad prolongada por los receptores M1 y M3 (14,6 y 34 horas respectivamente) y una rápida disociación de los M2 (aproximadamente a las 4 horas). En el asma es útil para el tratamiento de las formas más graves (escalón 5 y 6) cuando los ICS + LABA no las han controlado.

*Efectos secundarios más frecuentes:* boca seca, retención urinaria, náuseas, estreñimiento y cefalea. Deben utilizarse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática y en aquellos con glaucoma de ángulo abierto.

Se comercializa en DPI e inhalador de nube de vapor suave (*soft mist inhaler* [SMI]).

## Glucocorticoides inhalados

Los ICS constituyen el tratamiento más efectivo de mantenimiento para el asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios como para disminuir el riesgo de exacerbaciones<sup>13-16</sup>. Reducen la inflamación y la respuesta inmunitaria específica gracias a que aumentan la producción de proteínas antiinflamatorias y disminuyen la síntesis de las proteínas proinflamatorias, limitando así la hiperrespuesta bronquial.

En la actualidad, existen los siguientes glucocorticoides por vía inhalatoria: beclometasona dipropionato, budesónida, fluticasona propionato y furoato, mometasona furoato y ciclesonida.

Los factores que determinan la biodisponibilidad pulmonar de los ICS son la dosis diaria, la frecuencia de administración, la duración del tratamiento y el sistema de administración. Están indicados en los escalones 2-6 del tratamiento del asma, ya que reducen el número de reagudizaciones y la intensidad de los síntomas, consiguiendo



un buen control de la enfermedad. En el asma leve persistente están indicados a dosis bajas, y en el resto de escalones combinados con un broncodilatador de acción prolongada. Se debe pautar la mínima dosis necesaria de ICS para conseguir el control del asma. La dosis habitual oscila entre 200 y 400 µg/día de budesónida o equivalente. La dosis equipotente de los ICS utilizados se muestra en la tabla II.

En general, con las dosis terapéuticas habituales, los efectos secundarios son poco significativos; aun así, en algunos estudios se ha demostrado que estos medicamentos tienen actividad sistémica, incluso empleados a dosis bajas. Entre los potenciales efectos adversos cabe destacar:

- Efectos a corto plazo: tos, disfonía, candidiasis orofaríngea, inhibición de la secreción de la hormona adrenocorticotropa, de la formación ósea y de la secreción de hormonas sexuales.
- Efectos a medio plazo: supresión del eje hipotálamo-hipofisario, reducción de la velocidad de crecimiento lineal, síndrome de Cushing, aumento de peso, hiperglucemia, hipocaliemia, adelgazamiento cutáneo, glaucoma y psicosis.
- Efectos a largo plazo: insuficiencia adrenal, retraso del crecimiento, osteoporosis y cataratas<sup>17</sup>.

Actualmente los ICS se comercializan en pMDI y DPI (Anexo I).

**Tabla II. Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados<sup>7</sup>**

	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1.000	1.001-2000
Beclometasona extrafina	100-200	201-400	> 400
Budesónida	200-400	401-800	801-1.600
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Fluticasona furoato	-	92	184
Fluticasona propionato	100-250	251-500	501-1.000
Mometasona furoato	100-200	201-400	401-800

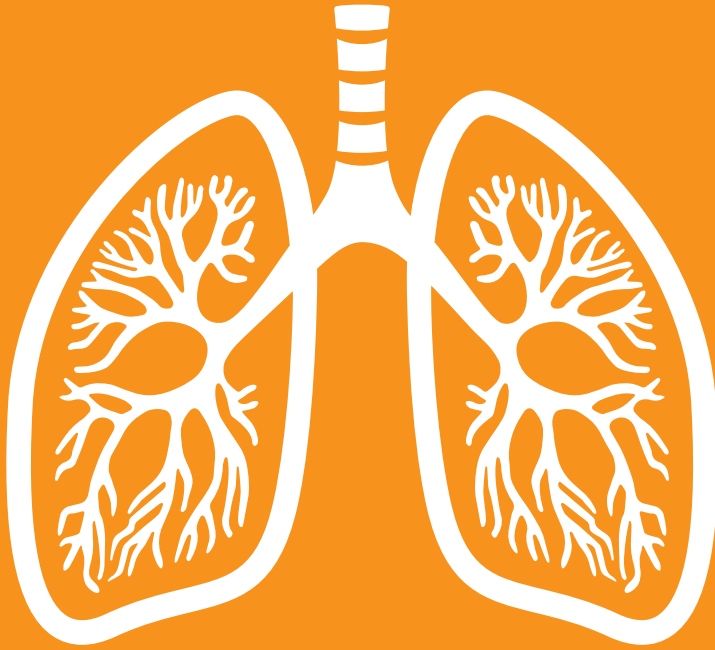
## Terapia combinada

A partir del escalón 3 de la estrategia terapéutica de la GEMA<sup>4,3</sup> se debe añadir un LABA al ICS a dosis bajas. El hecho de disponer de ambos fármacos en un solo dis-

positivo es una ventaja a la hora de la adhesión al medicamento, pero también se ha observado que su combinación disminuye los síntomas, mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones y el uso de medicación de alivio de forma más pronunciada que aumentando la dosis de ICS. Los estudios clínicos con estas combinaciones confirman que al menos son tan eficaces como sus componentes administrados en dispositivos de inhalación separados, e incluso más eficaces por una acción sinérgica.

Las combinaciones comercializadas en España son: fluticasona propionato con salmeterol, budesónida con formoterol, beclometasona con formoterol, fluticasona propionato con formoterol y fluticasona furoato con vilanterol disponibles en DPI, pMDI o BAI.

Como hemos comentado anteriormente el formoterol es un LABA de inicio rápido: por este motivo, si se elige la combinación de budesónida/formoterol o beclometasona/formoterol, puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (estrategia MART). Dicha estrategia proporciona una reducción de las exacerbaciones y con una dosis menor de ICS<sup>18-20</sup>.



## **Módulo 2**

# Dispositivos de inhalación



## 2.1. INHALADORES DE CARTUCHO PRESURIZADO

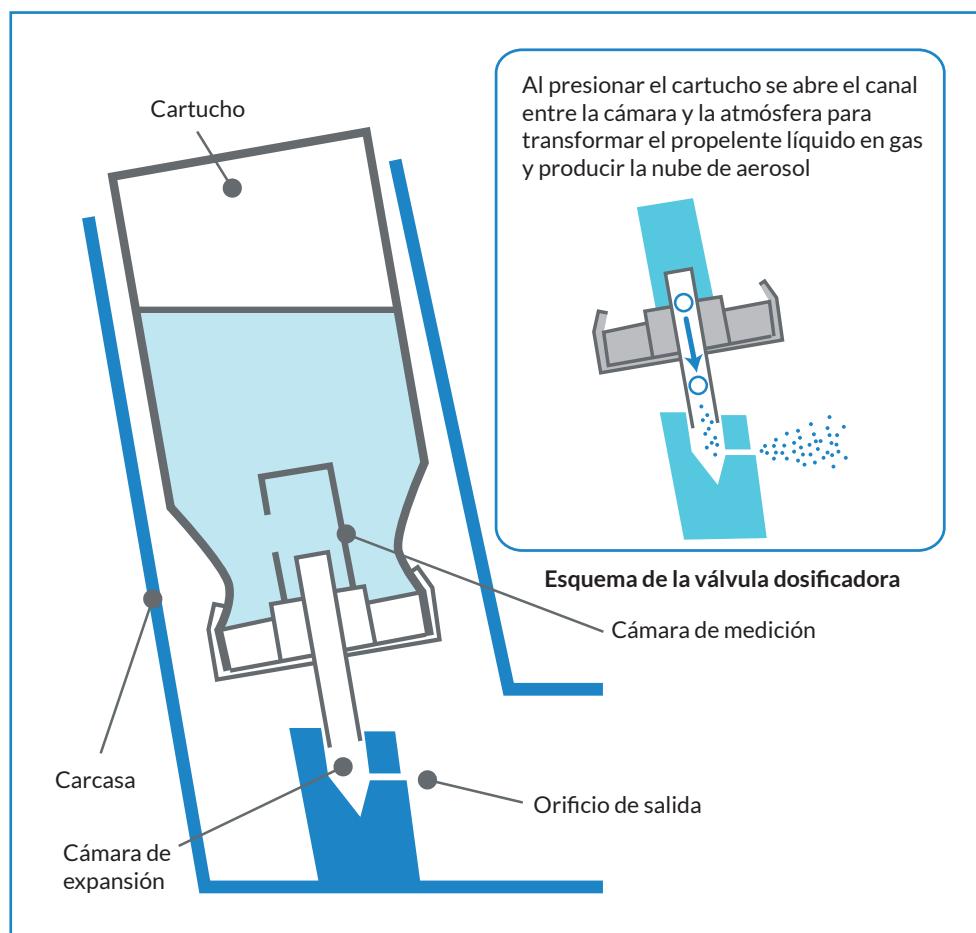
Dr. Javier Domínguez Ortega

### Características generales de los cartuchos presurizados

Los inhaladores de cartucho presurizado se utilizan en el tratamiento del asma desde la sexta década del siglo XX y todavía siguen siendo los más prescritos en el mundo<sup>21</sup>. En 1956, Riker Laboratories introdujo en el mercado el primer dispositivo conocido como pMDI, por sus siglas en inglés (*pressurized Metered Dose Inhaler*), o de dosis medida en español, que contenía isoproterenol en un sistema denominado Medihaler<sup>®22</sup>. La introducción de un dispositivo de inhalación, asociada a la portabilidad que su tamaño pequeño confiere, ofrecía la ventaja de aplicar el tratamiento independientemente de la localización del paciente, una mayor implicación del mismo como responsable de su tratamiento y menor presencia de efectos adversos, al ser el fármaco directamente aplicado en la propia vía respiratoria.

En líneas generales, los pMDI constan de un cartucho presurizado, metálico, en el que el fármaco se encuentra almacenado en fase líquida a presión, disuelto en el propelente como una solución, o también puede hallarse como una suspensión, en la que las partículas del principio activo se encuentran en fase sólida suspendidas en el propelente líquido<sup>23</sup>. El cartucho se rodea de una carcasa en la que se apoya la válvula dosificadora. Al permanecer los ingredientes en el cartucho cerrado y rodeado de una carcasa, están protegidos de agentes degradantes como la luz, el oxígeno, la contaminación microbiana o la humedad. Al ser presionado el dispositivo por el paciente expone el interior de la válvula del cartucho a la presión atmosférica, transformando el líquido en gas, como microgotas que contienen el principio activo. Estas microgotas de propelente se evaporan enseguida, constituyendo microcristales aerosolizados de fármaco, que son dispensados a través de la boquilla de la carcasa. Las partículas serán transportadas hasta la vía respiratoria en la corriente de aire que el paciente genera al inspirar. Lo hacen a gran velocidad [ $> 30$  m/s para los antiguos propelentes fluorocarbonados y de 2 a 8,4 m/s para los nuevos hidrofluoroalcanos (HFA)]<sup>24</sup>. La coordinación en la maniobra, así como la velocidad de la inspiración resultan, por tanto, fundamentales. La velocidad de salida del dispositivo es bimodal, con un primer pico en el momento que el aerosol sale por la boquilla, mientras que el segundo pico ocurre entre 60 y 115 milisegundos después, según el dispositivo empleado, produciéndose una progresiva disminución de la velocidad entre los dos picos<sup>25</sup> (fig. 1).

El diseño de estos dispositivos permite generar dosis fijas del fármaco, si bien cuando se encuentran en suspensión se requiere agitación previa a la administración, con el objeto de alcanzar una dosis homogénea en cada aplicación. No obstante, el



**Figura 1.** Descripción del cartucho presurizado.

contenedor metálico ha de ser capaz de soportar la presión creada por el propelente y, además, contar con un diseño adecuado para que en la pared interior del mismo se reduzca la adhesión de partículas y su degradación química<sup>26</sup>.

En septiembre de 1987, la aprobación del tratado de Montreal para la Protección de la Capa de Ozono supuso un cambio en la composición de los propelentes en los inhaladores pMDI<sup>27</sup>. A lo largo de las últimas tres décadas se ha sustituido el clorofluorocarbono (CFC) que, al exponerse en la estratosfera a la luz solar, libera radicales clorinas resultando lesivos para la capa de ozono atmosférico. En su lugar, se utilizan hoy los hidrofluoroalcanos (HFA)<sup>28</sup> no clorados, particularmente HFA-134 y HFA-227<sup>29</sup>. Con los datos de venta de 2014 en todo el mundo, la sustitución del propelente en los inhaladores supone una reducción en la emisión a la atmósfera de cerca de 2.600 toneladas métricas de clorinas<sup>22</sup>. Además, estos HFA no son inertes desde el punto de vista

farmacológico. Tienen un leve efecto relajador del músculo liso y el HFA-134, e incluso tiene propiedades anestésicas<sup>30</sup>. Además, los HFA han sido testados primero en animales y en sujetos sanos<sup>31</sup>, comprobando su seguridad y, posteriormente, comparados en parámetros de seguridad y eficacia con los CFC en ensayos diseñados para ello<sup>32,33</sup>.

El amplio uso de los pMDI se ve facilitado por su competitivo precio y la buena aceptación por parte de los pacientes de este tipo de dispositivos. A pesar de que un paciente no realice la maniobra correctamente (solamente un 12 % en un estudio reciente)<sup>34</sup>, la mayoría de los pacientes refieren encontrarse al menos “parcialmente satisfechos” con el inhalador. En España un estudio de 2017 reflejó que entre 566 pacientes con asma en tratamiento con una combinación de ICS y A $\beta_2$ A de acción prolongada (ICS/LABA), los que usaban un dispositivo pMDI presentaban una tasa significativamente mayor de persistencia y adhesión al tratamiento que con un dispositivo de polvo seco<sup>35</sup>.

No contienen lactosa, aunque pueden contener algún otro elemento. Algunos tienen características solventes con objeto de disminuir el fenómeno de floculación de las partículas de fármaco<sup>36</sup>, y también conservantes. Entre otras sustancias a modo de excipientes se encuentran entre los primeros el ácido oleico, la lecitina de soja, el etanol anhidro, glicerol y, como conservante, el cloruro de benzalconio (que ha sido descrito como agente sensibilizante de contacto, por ejemplo, en dispositivos de aplicación tópica nasal<sup>37</sup> y ser causante incluso de broncoespasmo y anafilaxia por estar presente en soluciones para nebulizar)<sup>38</sup>. La combinación fluticasona-formoterol contiene cromoglicato disódico. En el pasado, algunos inhaladores comercializados contuvieron sulfitos en cantidades suficientes como para inducir broncoespasmo. Por ello, es posible que estos surfactantes, conservantes y cosolventes puedan llegar a producir, por sí mismos, efectos irritantes sobre la mucosa, disfonía o hiperrespuesta bronquial.

## Tipos de inhaladores presurizados

- **Convencionales:** utilizan el mecanismo descrito en el párrafo anterior. Las partículas generadas tienen un DMMA, de entre 1 y 4  $\mu$  y, por tanto, se sitúan en el rango necesario para poder depositarse en la vía respiratoria inferior (1-5  $\mu$ ). Salen a gran velocidad por lo que, si no existe una buena coordinación, una gran parte puede impactar en la orofaringe. Se puede producir el denominado efecto frío-freón por el que se induce una caída del paladar blando al notar el aerosol frío y el impacto de las partículas en la pared posterior de la faringe. El paciente detiene la inspiración e incluso puede toser. En algunos casos, se ha llegado a producir, paradójicamente, un broncoespasmo<sup>39</sup>.
- **De dosis controlada de partícula extrafina:** se trata de una solución de partículas de pequeño tamaño, DMMA alrededor de 1,4  $\mu$ , en un propelente HFA. Al ser solución, no precisa agitación previa. Con apariencia similar a los convencionales, sin embargo el orificio de salida es menor. Ofrece así una salida más lenta del aerosol y, con ello, facilita la coordinación durante la maniobra de inhalación,

menor impacto de fármaco en la orofaringe y un mejor depósito pulmonar, de hasta el 56 % de la dosis emitida, incluso con flujos inspiratorios bajos de alrededor de 30 L/min<sup>40</sup>. El efecto frío-freón es menor que con los convencionales. Además, la emisión de partículas pequeñas permite alcanzar adecuadamente las pequeñas vías respiratorias, aquellas menores de 2 mm<sup>41</sup>. Solo partículas < 2 µ llegan incluso hasta las divisiones 8 a 23 del árbol bronquial, cuya inflamación contribuye determinantemente a la expresión clínica del asma, tanto en pacientes con asma grave como con asma más leve<sup>42</sup>.

En distintos países de Europa, incluyendo España, está comercializado el sistema Modulite<sup>®</sup>, desarrollado por Chiesi Farmaceutici S.p.A. (Parma, Italia)<sup>23</sup>, y que contiene una combinación de diferentes dosis de beclometasona y una única dosis de formoterol. Dispone de contador de dosis. Por el contrario, el sistema Alvesco<sup>®</sup> solo está comercializado en España para el glucocorticoide ciclesonida, pero este sistema no dispone de contador (fig. 2).



**Figura 2.**

## Maniobra de inhalación

Es importante conocer adecuadamente la maniobra de administración de un fármaco en un dispositivo pMDI. Existen distintos trabajos realizados entre personal sanitario que atienden a pacientes con asma en los que el grado de conocimiento de la técnica de inhalación es claramente insuficiente<sup>27</sup>. En España, solo el 14,2 % de los médicos tiene un conocimiento adecuado de la terapia inhalada y solo el 27,7 % comprueba siempre que la técnica de inhalación es correcta<sup>44</sup>. Entre el personal de enfermería que atiende a estos pacientes, el conocimiento adecuado de la terapia inhalada es similar, también en torno al 14 %<sup>45</sup>.

Aunque existen muchos factores personales, de organización sanitaria o socioeconómica que pueden hacer que un paciente no realice adecuadamente el tratamiento inhalado del asma, una de las causas más frecuentes es la inhalación incorrecta, bien por



la propia dificultad de la técnica de inhalación, o bien por la posible confusión en la comprensión sobre las instrucciones recibidas para la misma<sup>46</sup>. La utilización de un pMDI requiere poco esfuerzo inspiratorio, pero necesita coordinación entre la pulsación y la inspiración, lo que propicia los errores en la maniobra. Una técnica de inhalación inapropiada se asocia a peor control del asma y a una mayor necesidad de visitas a Urgencias<sup>47</sup>. En una revisión sistemática de 2015 que incluyó 144 estudios y hasta 54.354 pacientes y 59.584 observaciones, Sanchís *et al.*<sup>48</sup> mostraron que los pMDI son los inhaladores que con mayor frecuencia se asocian a errores de inhalación. Los errores más frecuentes se producían en los pasos considerados críticos: coordinación de la maniobra de inspiración y activación del dispositivo; velocidad y profundidad de la inspiración, así como la falta de apnea posinspiratoria. Estos errores eran superiores al 40 % para cada uno de estos pasos. Además, no se apreciaban diferencias significativas entre los estudios más recientes y los más antiguos. Si atendemos al porcentaje de pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que usando un pMDI presenta al menos un error en la técnica de inhalación, la tasa alcanza al 86,8 %<sup>49</sup>. En niños, el manejo correcto de pMDI claramente es muy bajo. En una revisión sistemática de 21 estudios que analizaban la técnica de inhalación en niños con asma tratados con pMDI<sup>50</sup> se encontraba un porcentaje de maniobras correctas en un rango del 0 al 57 %. Los errores más frecuentes también se producían en la maniobra inspiratoria y en la ausencia de apnea posinspiración. Un mejor uso del inhalador se observaba en niños de mayor edad y en aquellos que hubieran sufrido una exacerbación reciente o hubieran leído información sobre el asma y el uso de inhaladores; también en los niños que se habían entrenado por ellos mismos, o en las familias instruidas adecuadamente en el manejo del inhalador.

Salvo cuando se trata de utilizar una medicación de alivio, es aconsejable combinar el inhalador pMDI con una cámara de inhalación, particularmente en niños<sup>51</sup> y personas con problemas para efectuar la maniobra de coordinación adecuadamente como personas de mayor edad<sup>52</sup>.

## Mantenimiento y limpieza

Aunque de uso sencillo, se deben tener en cuenta algunas consideraciones básicas de cara al mantenimiento y limpieza del dispositivo.

Antes de usar el inhalador por primera vez, así como si el inhalador no se ha utilizado durante más de 7 días, debe cebarse el inhalador. El inhalador también debe cebarse antes de su uso después de la exposición a condiciones de congelación o refrigeración. Para ello, se realizarán dos o tres pulsaciones al aire, evitando el contacto directo con el aerosol emitido. Además, en caso de haber estado sometido a bajas temperaturas, es necesario que, antes de realizar la maniobra de inhalación, se espere unos minutos hasta alcanzar una mayor temperatura. Por otra parte, al contener líquido presurizado no debe exponerse a temperaturas superiores a 50°C y el cartucho metálico no tiene que ser perforado en ningún caso.

Es importante limpiar el inhalador al menos una vez por semana. Para realizar este proceso, es conveniente seguir estos pasos:

- Extraer el tubo metálico de la carcasa de plástico del inhalador y quitar la cubierta de la boquilla.
- Lavar la caja de plástico y la cubierta de la boquilla en agua tibia. Hay que eliminar posibles restos de medicamento u otros agentes depositados en la boquilla con objetos punzantes, tipo aguja o similar. Se puede añadir un detergente suave al agua, y aclarar luego con agua corriente limpia antes de proceder al secado. Aunque resulte evidente, no debe sumergirse el tubo metálico en el agua. Actualmente, algunos inhaladores pueden limpiarse simplemente con la aplicación de un paño húmedo.
- Para secar la carcasa y la cubierta de plástico, lo más conveniente es dejarlos en un lugar seco y cálido, evitando el calor excesivo.

De modo específico, en el caso del sistema Modulite®, la limpieza del dispositivo se realiza exclusivamente con un paño seco. Además, antes de la dispensación al paciente se ha de conservar en el frigorífico (durante un máximo de 15 meses), aunque tras la dispensación no es preciso, si bien no debe conservarse a una temperatura superior a 25°C (durante un máximo de 5 meses)<sup>53</sup>. Flutiform® tampoco es necesario limpiarlo más que con un paño seco<sup>54</sup>.

Uno de sus principales problemas en el pasado con los dispositivos pMDI fue la ausencia de un contador de dosis que permitiera conocer la situación efectiva del contenido disponible del fármaco. Hacer flotar el cartucho de metal en agua o escucharlo mientras se agita no son técnicas fiables para averiguar cuánto medicamento queda en el inhalador. De hecho, aunque se pueda llegar a observar salir el aerosol, esto no significa que quede medicamento en el pMDI, ya que dicho aerosol puede ser el propulsor restante. En 2004, GSK® lanzó el primer pMDI en Europa con contador de dosis integrado en el dispositivo, y desde entonces las autoridades sanitarias indican que los nuevos pMDI deben constar de dichos contadores. Un estudio retrospectivo de 93.980 pacientes separados en dos grupos<sup>55</sup> mostró que aquellos pacientes que usaban medicación de alivio con un pMDI provisto de contador de dosis presentaban una menor tasa de visitas a departamentos de Urgencias que aquellos cuyo pMDI no disponía de contador. Los autores sugerían que el hecho de que el paciente pudiera conocer que su dispositivo carecía de dosis efectiva o que estaba próximo a terminar constituiría una intervención sencilla que mejoraría el manejo del asma en el momento en el que el paciente sufre una exacerbación.

A continuación se recogen las ventajas y limitaciones de la utilización de un pMDI<sup>56</sup>.

- **Ventajas:**
  - Portátiles, compactos y preparados para su uso tras agitarse.
  - Rapidez a la hora de administrar la dosis terapéutica. Se pueden usar en pacientes con ventilación mecánica.

- Dispositivos con capacidad para múltiples dosis.
- Relativamente económicos.
- Mantiene el contenido estable y casi independientemente de las influencias ambientales (humedad, luz, etc.).
- Dosis precisa en cada dispensación (cuando se utiliza adecuadamente).
- Requieren un bajo flujo inspiratorio ( $< 20$  L/min).
- Disponible para diferentes principios activos, solos o en combinación, implicados en el tratamiento del asma.
- Posible preferencia por parte de los pacientes. Se percibe la inhalación.
- **Limitaciones:**
  - Requieren contar con propelentes. Potencial efecto irritante.
  - Necesidad de coordinación entre la respiración y la activación del inhalador (aunque se pueden usar cámaras de inhalación y los nuevos sistemas retardan la velocidad de emisión de las partículas).
  - Potencialmente puede derivar en un alto depósito orofaríngeo (entre el 50 y el 80 %).
  - Posibilidad de desarrollo de efectos adversos como disfonía y candidiasis.
  - No disponibles para algunas sustancias empleadas en el tratamiento del asma como los LAMA.
  - Algunos dispositivos no disponen de contador de dosis, lo que potencia el riesgo de uso inadecuado y el infratratamiento.

## 2.2. ESPACIADORES Y CÁMARAS DE INHALACIÓN

Dr. Xavier Flor Escriche

Se utiliza el término “espaciador” indistintamente, tanto para los espaciadores simples como para los que tienen válvulas (cámaras de inhalación)<sup>57</sup>. El dispositivo más sencillo es el espaciador: este separa la boquilla del cartucho presurizado de la boca del paciente. Su volumen ha de ser lo suficientemente grande (al menos 100 mL y una distancia entre el pMDI y la boca de 10-13 cm) como para permitir la expansión del aerosol generado por el pMDI y la evaporación del gas propelente. Si el espaciador fuese más pequeño, la dosis efectiva administrada se puede ver reducida en un 60 % y no ofrecería ventajas para la coordinación disparo-inhalación. Las cámaras de inhalación son de mayor tamaño (140-800 mL). Poseen una válvula en su boquilla habitualmente unidireccional que permite la inspiración del aire de la cámara, pero no la espiración dentro de ella. Las cámaras suelen tener una o dos válvulas unidireccionales, permiten que las partículas del aerosol queden en suspensión en el interior de la cámara y puedan ser inhaladas sin necesidad de coordinar el disparo con la maniobra de inspiración<sup>58</sup>. Las partículas pequeñas (activas terapéuticamente) se mantienen unos segundos en suspensión en espera de ser inhaladas, mientras que las grandes (inactivas) chocan con las paredes de la cámara y quedan retenidas. De esta forma, se produce un menor depósito orofaríngeo y una reducción en la absorción oral y gastrointestinal, generando una mayor concentración de partículas activas en la vía aérea inferior<sup>24,57-61</sup>. Este hecho permite emplear una menor cantidad de fármaco, reduciendo los efectos secundarios tanto locales como sistémicos. La longitud de la cámara de 13-20 cm es la idónea para generar una distribución óptima de partículas de DMMA entre 1-5  $\mu\text{m}$ , cuya vida media depende del material de la cámara. Las cámaras metálicas y algunas de plástico más recientes, fabricadas con material antiestático, tienen menor carga electrostática y la prolongan, lo que favorece que se deposite mayor cantidad de fármaco en los pulmones. En cambio, las clásicas de plástico ejercen un efecto electrostático en sus paredes, atrayendo las partículas del fármaco y disminuyendo su vida media en el ambiente de la cámara. En estas, una alternativa para disminuir la carga electrostática es lavarlas con un detergente suave, enjuagarlas con agua y dejarlas secar al aire, sin frotar<sup>8,24,60-68</sup>. Otra opción es impregnarlas con varias dosis del fármaco antes del primer uso.

Existen diferentes tipos<sup>57</sup> (fig. 1):

- **Con válvula unidireccional:** elimina la necesidad de coordinar la maniobra inspiratoria y la pulsación del pMDI.
- **Espaciadores simples sin válvulas:** separan la boca del cartucho.
- **Adaptables a la boca:** con mascarilla oronasal.



**Figura 1.** Cámaras de inhalación: espaciadoras y contenedoras.

En el tratamiento de las exacerbaciones de asma (excepto las de riesgo vital), el efecto de un broncodilatador administrado con cámara de inhalación es equivalente al de un nebulizador<sup>8,58,61</sup>. Es una alternativa en pacientes incapaces de lograr un flujo inspiratorio suficiente<sup>1</sup>. Las diferencias entre cámaras no son clínicamente relevantes<sup>65-67</sup>. La tabla I muestra las cámaras de inhalación comercializadas, su compatibilidad con los diferentes pMDI y su financiación o no por el sistema público de salud.

## Ventajas del pMDI con cámara espaciadora

- Se emplean cuando hay problemas de coordinación entre la pulsación del pMDI y la inspiración.
- Aumentan el depósito pulmonar del fármaco en un 20 % aproximadamente.
- Necesitan bajos flujos inspiratorios.
- Las partículas de mayor tamaño sedimentan en la cámara, por eso existen menos efectos secundarios locales, disminuyendo el depósito orofaríngeo del fármaco y reduciendo la velocidad de llegada del aerosol a la boca.

- Se pueden adaptar mascarillas a algunas cámaras, lo cual permite utilizarlas en niños (menores de 5 años) y ancianos, en crisis asmáticas<sup>57,58</sup>, personas que realizan una mala técnica y en personas con problemas de salud como parálisis facial o demencia.

## Inconvenientes del pMDI con cámara espaciadora

- En algunos casos su tamaño las hace poco manejables.
- No todas son universales. Existen incompatibilidades entre diferentes fabricantes de cámaras y cartuchos presurizados.
- Necesitan limpieza con frecuencia, al menos una vez a la semana, con agua y jabón, y dejar secar al aire.
- El efecto electrostático hace que lleguen menos partículas farmacoactivas al pulmón (esto ocurre menos en cámaras de metal y algunas de plástico con material antiestático).
- No todas están financiadas.

## Limpieza

Debe hacerse al menos una vez por semana. Es necesario desmontar todas sus piezas y lavarlas con agua templada y detergente suave (agua jabonosa). Luego se han de dejar secar sin frotar ya que, si se frota, podría aumentar la carga electrostática atrayendo las partículas del aerosol a las paredes y así reducir su aporte intrapulmonar<sup>8,24,57-68</sup>.

## Adiestramiento

Después de la prescripción de un inhalador o de una cámara, es necesario dedicar al paciente tiempo para su aprendizaje. Al mismo tiempo, se debería citar al paciente al cabo de unos días para revisar la técnica<sup>57,58,66</sup>.

**Tabla I. Cámaras de inhalación para adultos.  
Comercializadas en nuestro país a fecha de junio de 2018**

<b>Cámaras espaciadoras</b>	<b>Volumen (mL)/ compatibilidad/detalles</b>	<b>Mascarilla</b>	<b>Tipo de válvula</b>	<b>Financiación</b>
Aerochamber plus® Flow-Vu® (Sandoz)	149/ Entrada universal/ Antiestática con silbato	Con y sin	2 válvulas unidireccionales de baja resistencia	No
Fisonair® (Avensis, Pharma) (*)	800/ Entrada universal	No	Unidireccional	No
Optichamber® Diamond (Philips-Respironics)	140/ Entrada universal/ Cámara antiestática	Sí, venta independiente	2 válvulas unidireccionales de baja resistencia (sonora)	No
Prochamber® (Philips-Respironics)	145/ Entrada universal/ Cámara antiestática	Sí, venta independiente	Unidireccional	Sí
Volumatic® (GSK)	750/ Solo licencia Glaxo	No	Unidireccional	Sí
Inhalventus® (Aldo-Unión)	760 Entrada universal	No	Unidireccional	Sí
DosiVent® (Palex)	150 Entrada universal/ Antiestática con silbato	Sí	Unidireccional de baja resistencia	No
AeroPEP Plus® (Palex) (*)	150/ Entrada universal	No	Unidireccional Válvula espiratoria de presión positiva	No
Compact Space Chamber Plus® (Brill) (*)	160/ Entrada universal	Sí, venta independiente	Unidireccional de baja resistencia	No
DosiVent® (Palex)	150/ Entrada universal Antiestática con silbato	Sí	Unidireccional de baja resistencia	No
Nebulfarma® (Nebulfarma) (*)	250/ Entrada universal	Sí	Unidireccional	No
Cámara VORTEX®	210/Entrada universal	Con y sin	Unidireccional	No

(\*) Actualmente difícil de conseguir en oficinas de farmacia

## 2.3. INHALADORES ACTIVADOS POR LA INSPIRACIÓN

Dr. Jordi Giner Donaire

Los dispositivos inhaladores activados por la inspiración están diseñados para facilitar y simplificar el manejo del dispositivo al administrar fármacos por vía inhalada.

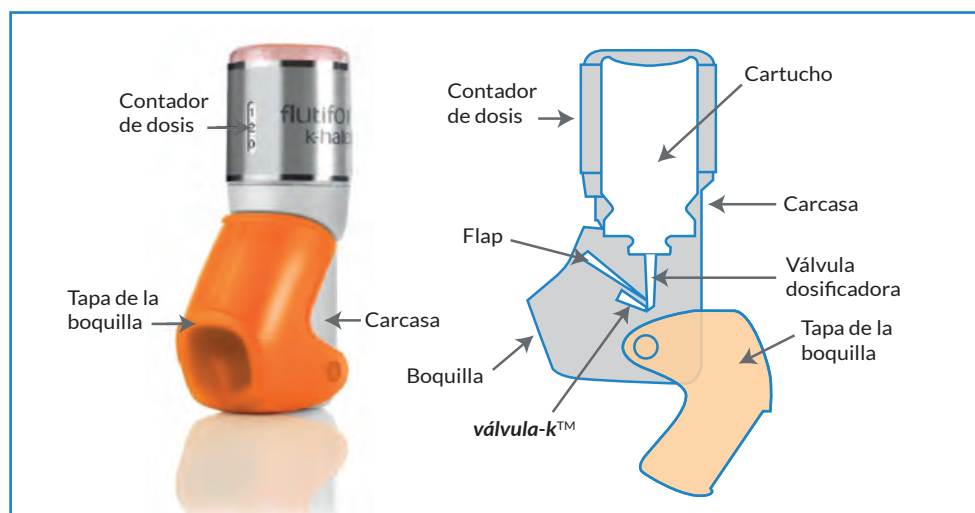
El error más frecuente al usar un pMDI es no coordinar pulsación e inhalación<sup>48</sup>. Dicho error conduce a una administración deficiente del fármaco, a un control del asma o la EPOC inferior al óptimo y, en consecuencia, a un mayor uso de recursos sanitarios<sup>69,70</sup>. Con el objetivo de salvar ese error, se comercializaron los dispositivos llamados de “autodisparo”.

Concretamente, a España llegaron dos autodisparo: Autohaler™ (Qvar, 3M) y Easy-Breathe™ (Olfex Bucal, Bial Aristegui)<sup>22</sup>. A pesar de que estos dispositivos fueron considerados compactos, cómodos y fáciles de usar, tuvieron un éxito comercial marginal y, actualmente, no están disponibles en el mercado español. Entre sus principales limitaciones se encontraban: una oferta farmacológica limitada (salbutamol o beclometasona), altos costes de fabricación<sup>71</sup> y, probablemente, poco interés de sus fabricantes en el área de respiratorio. El funcionamiento de estos dispositivos se basa en su activación mediante la maniobra inspiratoria del paciente, que requiere de un mínimo flujo inspiratorio que pueden incluso efectuar pacientes con obstrucción grave<sup>72</sup>. En el interior, incorporan un cartucho presurizado. En general, al abrir la tapa del dispositivo (situada en la boquilla) automáticamente se presiona el cartucho presurizado y se prepara la dosis del fármaco. Al inhalar el paciente se libera la dosis cargada.

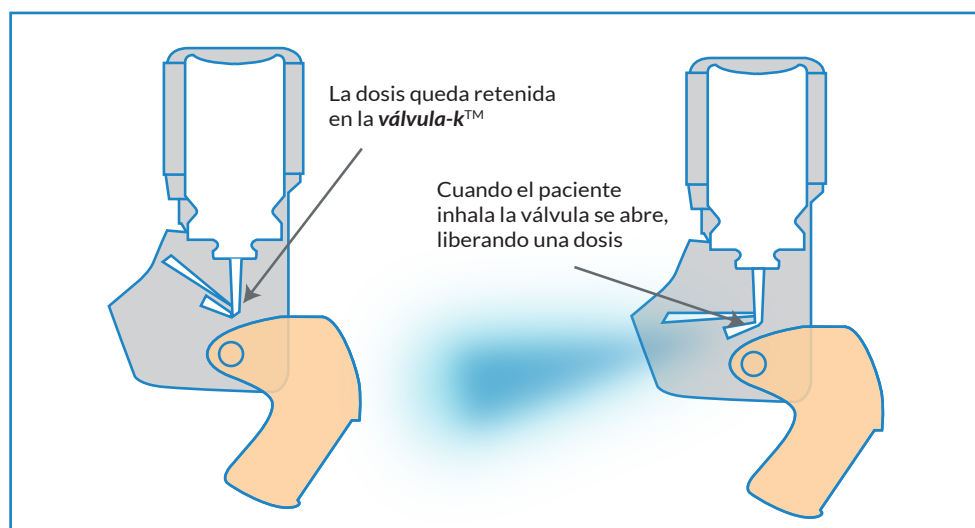
Newman, S. *et al.*<sup>73</sup> demostraron obtener en pacientes tratados con el dispositivo Autohaler® un depósito pulmonar tres veces superior respecto a usuarios de un pMDI convencional con mala coordinación. En un estudio comparativo<sup>74</sup>, los pacientes mostraron un buen conocimiento de estos dispositivos y fueron de los mejor utilizados, frente a otros dispositivos pMDI o DPI. Algunos autores<sup>75</sup> indican que el aumento en el uso de dispositivos activados por la inspiración podría mejorar el control del asma y reducir el coste general del tratamiento.

Recientemente, se ha comercializado un nuevo dispositivo BAI llamado *K-Haler*®, cuyo funcionamiento se basa en la novedosa tecnología de la válvula-k™ (figs. 1 y 2). Cuando se abre la tapa naranja del dispositivo, se carga una dosis del fármaco y permanece retenida en dicha válvula. Al inspirar suavemente el paciente, la válvula se abre y libera la dosis. La escasa resistencia del dispositivo, junto a su mínimo flujo de activación (30 L/min), propician que el 99 % de los pacientes pueda activarlo en su primer intento, independientemente de su volumen espiratorio en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) o edad<sup>76</sup>. Este mismo ensayo clínico también demostró que casi todos los pacientes con asma o EPOC podían ser entrenados rápidamente para usar el dispositivo K-Haler™ BAI, siendo el 93 % de los mismos capaces de usar correctamente el dispositivo tras 1 o 2 intentos.





**Figura 1.** Imagen exterior y esquema del interior de Flutiform® K-Haler™.



**Figura 2.** Esquema del funcionamiento de la válvula-k™.

Los datos de preferencia y facilidad de uso de este dispositivo fueron claramente favorables frente a los DPI o pMDI, donde  $\approx 2/3$  pacientes consideraron K-Haler™ más fácil de utilizar, y únicamente menos de un 20 % de los pacientes prefirió continuar con su dispositivo tras utilizar K-Haler™<sup>76</sup>.

Este dispositivo está disponible con la combinación de fármacos propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, más hidrofluoroalcano como propelente

(*Flutiform® K-Haler®*, Mundipharma), y está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma en adultos y adolescentes  $\geq 12$  años<sup>77</sup>.

En un estudio escintigráfico<sup>78</sup> realizado en voluntarios sanos, pacientes con asma o con EPOC, el depósito pulmonar *in vivo* obtenido fue, respectivamente, del 27 %, 45 % y 39 % (% respecto a la dosis emitida). Estas cifras pueden ser consideradas elevadas si se comparan con las publicadas por otros dispositivos<sup>79</sup>.

Recientemente, Price *et al.*<sup>80</sup>, en un estudio con más de 3.500 pacientes con asma tratados con combinaciones ICS/LABA usuarios de inhaladores DPI y pMDI, identificaron qué errores eran críticos al usar el inhalador, entendiéndose críticos aquellos errores que se asocian, por sí solos, a un mal control y/o presencia de exacerbaciones. Entre los errores críticos más frecuentes se encontraron el no realizar una inspiración suficientemente enérgica (32-38 % de los pacientes con DPI) y no coordinar pulsación e inhalación (25 % de los pacientes con pMDI).

Estos dos errores mayoritarios podrían ser minimizados con el uso de K-Haler<sup>TM</sup> al no requerir una inhalación enérgica para desagregar el polvo como ocurre con los DPI ni precisar cámara espaciadora para superar la no coordinación como sucede con los pMDI.

Por todo ello y a modo de resumen, los BAI son una interesante opción de tratamiento en la terapia inhalada, cuyos beneficios se enumeran seguidamente:

- **Ventajas del BAI<sup>71</sup>:**

- Portátil y duradero.
- Requiere menor esfuerzo inspiratorio.
- Administración de dosis independiente del flujo inspiratorio.
- Liberación a baja velocidad del fármaco-menor depósito orofaríngeo y mayor depósito pulmonar.
- No requiere cámara espaciadora.
- No requiere coordinación.
- Fácil de aprender y usar.
- Puede ser utilizado por niños y ancianos.
- Coste-efectivo a largo plazo.

- **Limitaciones:**

- Debe agitarse antes de su uso.
- Requiere propelentes.

## 2.4. INHALADOR DE NUBE DE VAPOR SUAVE

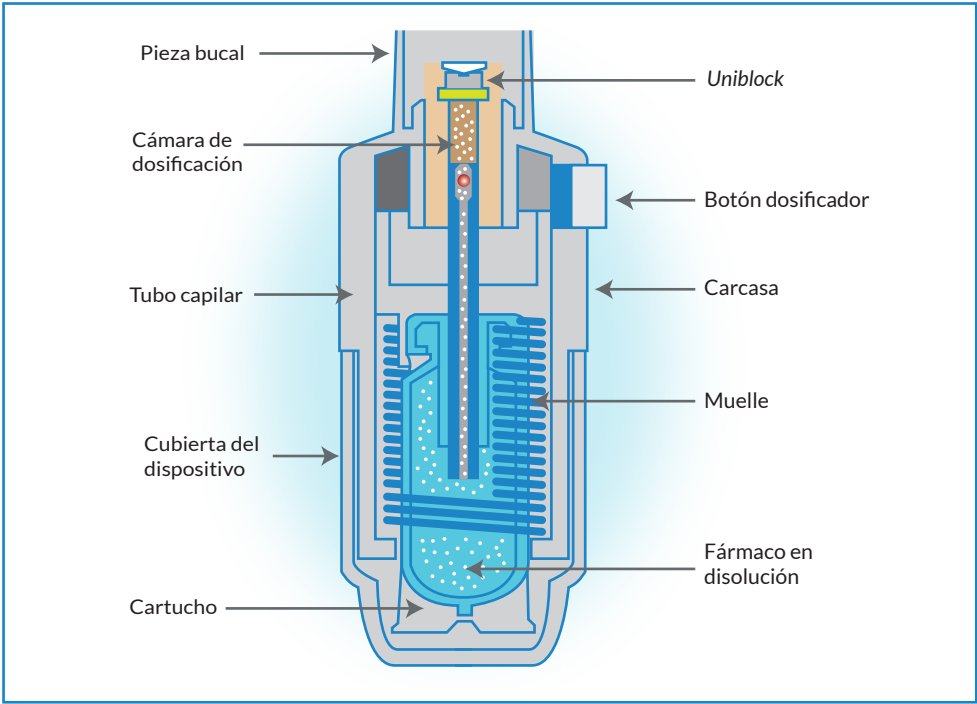
Dr. Jordi Giner Donaire

El dispositivo inhalador de nube de vapor suave (SMI, del inglés *soft mist inhaler*) es un dispositivo híbrido entre los pMDI y los nebulizadores, que recoge las ventajas de los pMDI (el tamaño, la portabilidad y la facilidad de uso) y de los nebulizadores: generación de un aerosol fácilmente respirable, obviar la necesidad de propelentes. Tras un complejo desarrollo, que se inició en el año 1991, en 2004 se comercializó el dispositivo Respimat® Soft Mist™. El dispositivo se basa en la aerosolización de una solución de fármaco en forma de nube de vapor suave<sup>81</sup>.

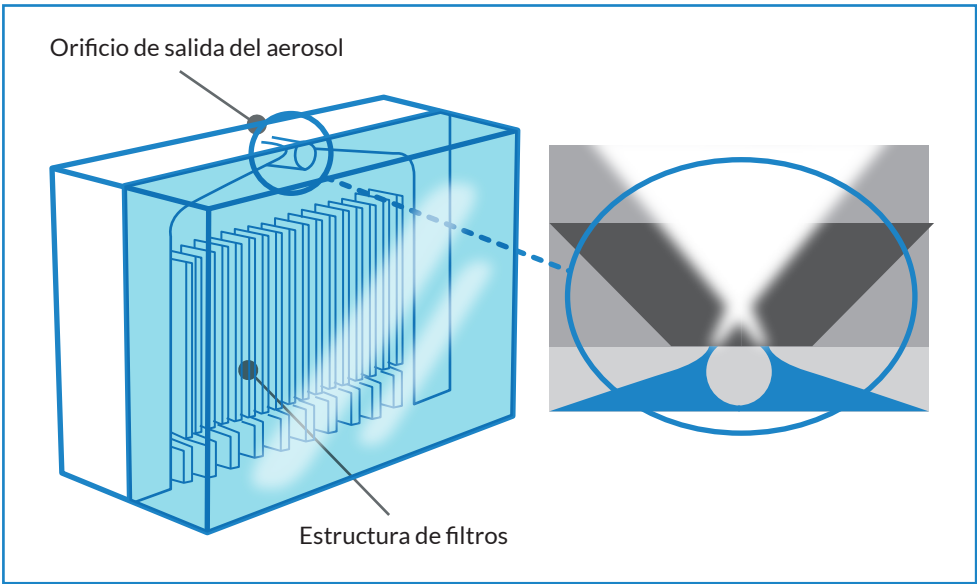
El Respimat® Soft Mist™ consta de un cartucho que contiene el o los fármacos, la solución del fármaco formulada con agua y conservantes añadidos para garantizar la estabilidad microbiana<sup>81,82</sup> y el dispositivo. Antes de su uso, el cartucho debe cargarse en el dispositivo. Para la formación del aerosol, el dispositivo utiliza la fuerza mecánica generada por un muelle, que al girar la base del inhalador se comprime y prepara 15 µl de la solución procedente del depósito del dispositivo (fig. 1). Al pulsar un botón disparador, se suelta el resorte del muelle, forzando a la solución a atravesar el *uniblock* (fig. 2). Esta pieza consiste en un cristal de silicio, de unas dimensiones de 2,5 x 2 x 1,1 mm<sup>3</sup>, que mediante el uso de técnicas de grabado fotolitográficas forma unos microcanales de unos 5 x 8 µm<sup>2</sup> a través de los cuales pasa la solución. Estos canales convergen en dos salidas, situadas una enfrente de la otra, en un ángulo que hace que impacten entre ellas y se desintegre la solución para producir el aerosol en forma de nube de vapor suave<sup>82</sup>.

Hay tres aspectos en el diseño y funcionamiento del dispositivo Respimat® Soft Mist™ particularmente relevantes en comparación con los dispositivos presurizados: el tamaño de la partícula que genera, la velocidad de salida del aerosol y la duración de la nube del aerosol:

- Genera un aerosol con el 75 % de partículas con un diámetro superior a 1 µm y menores de 5,8 µm, facilitando un depósito pulmonar más eficiente, más del doble del proporcionado por los pMDI y los DPI<sup>83</sup>.
- Velocidad de salida del aerosol mucho más lenta que los dispositivos presurizados, de 0,8 m/seg, en el rango bajo del flujo inspiratorio generado por el paciente durante una maniobra inspiratoria<sup>84</sup>, y entre 3 y 10 veces más lento que la velocidad de liberación del aerosol de un pMDI. Esta velocidad facilita la coordinación entre la inhalación y el disparo del dispositivo, un mayor depósito pulmonar y menor impacto orofaríngeo.
- Duración de la nube de aerosol durante más tiempo, 1,5 segundos, frente a los entre 0,15 y 0,36 segundos de los pMDI. La mayor duración de la nube permite



**Figura 1.** Esquema del dispositivo Respimat® Soft Mist™.



**Figura 2.** Esquema del Uniblock®.

al paciente una coordinación más fácil entre la maniobra de inhalación y la liberación del fármaco y, en consecuencia, una mayor facilidad para inhalar el aerosol<sup>85</sup>.

Gracias a estas características físicas del dispositivo Respimat® Soft Mist™, el depósito orofaríngeo es menor al del resto de dispositivos (27 %)<sup>86</sup>, y tiene un aporte pulmonar de fármaco que puede llegar hasta el 53 %, superior a los inhaladores presurizados convencionales y a los de polvo seco<sup>87</sup>.

Estas características convierten al Respimat® Soft Mist™ en un dispositivo único con unas características del aerosol generado parecidas a las de los nebulizadores, pero portátil y sin necesidad de energías externas para su utilización. Todo ello facilita el empleo de los SMI en un amplio abanico de pacientes, emitiendo una dosis medida y exacta, independientemente del grado de alteración respiratoria y de su flujo inspiratorio del usuario<sup>88</sup>. Además, como indican Kamin W *et al.*<sup>89</sup>, el dispositivo Respimat® Soft Mist™ puede ser utilizado con cámara de inhalación (fig. 3) en niños de entre 2 y 5 años, y a partir de los 5 años de edad directamente del dispositivo, ya sea dispensado por los padres o por un cuidador.

En estos momentos, la disponibilidad farmacológica con el dispositivo Respimat® Soft Mist™ es de bromuro de tiotropio, olodaterol y la combinación de bromuro de tiotropio/olodaterol; también está disponible en otros países la combinación bromuro de ipratropio/salbutamol.

Las evaluaciones realizadas durante ensayos clínicos y estudios con cuestionario de satisfacción y preferencias por parte de los pacientes (*patient satisfaction and preference questionnaire* [PASAPQ]) y un cuestionario de manejo han sugerido que los pacientes con EPOC o asma encuentran Respimat® Soft Mist™ fácil de usar<sup>90</sup> y que prefieren este inhalador sobre otros tipos de dispositivos, como pMDI o DPI<sup>91</sup>.



**Figura 3.** Dispositivo Respimat® Soft Mist™ acoplado a una cámara de inhalación.

## 2.5. INHALADORES DE POLVO SECO

Dr. Xavier Flor Escriche

Son una alternativa a los pMDI cuando existen problemas de coordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación. Contienen el principio activo en forma de polvo que se libera tras la inspiración activa del paciente. El aerosol que se genera es de tipo heterodisperso y el tamaño de las partículas respirables que se originan depende del flujo inspiratorio del paciente y de la técnica inhalatoria<sup>92</sup>. Son dispositivos accionados por el flujo inspiratorio del paciente<sup>92</sup>. No contienen propelentes y proporcionan un buen depósito pulmonar<sup>57,58,93,94</sup>. El flujo inspiratorio ideal para una correcta administración es de 30-60 L/min, pero para ser activado el sistema, el mínimo flujo es de 30 L/min<sup>62</sup>. Puede ser difícil de conseguir en ancianos, niños o pacientes con un trastorno respiratorio grave<sup>92</sup>. Los DPI con alta resistencia tienden a producir un mayor depósito pulmonar que los de baja resistencia, aunque su relevancia clínica no está establecida. En cambio, flujos inspiratorios elevados favorecen el depósito central en detrimento del periférico. Cada DPI tiene una resistencia al flujo aéreo distinta que determina el esfuerzo inspiratorio necesario para dispersar el polvo<sup>92</sup>. El empleo de un bajo flujo inspiratorio, la humedad y los cambios en la temperatura son factores que han demostrado empeorar el depósito pulmonar del fármaco en los DPI<sup>92</sup>. El aire se dirige hacia el contenedor con polvo suelto, el cual por lo general consta de partículas demasiado grandes para poder penetrar en la vía aérea debido a la formación de aglomerados de polvo o a la presencia de partículas de transporte del fármaco de gran tamaño, como por ejemplo la lactosa. La dispersión del polvo en partículas que entren en la fracción respirable se produce por la formación de flujos turbulentos de aire en el contenedor de polvo, rompiendo los aglomerados de polvo en partículas de menor tamaño y separando las partículas de transporte del fármaco. Es necesario guardar el inhalador en un lugar seco para preservarlo de la humedad. La limpieza del dispositivo se realiza con un paño o con un papel seco alrededor de la boquilla después de su utilización. Posteriormente, se debe cerrar el inhalador y guardarlo. Las ventajas y limitaciones se describen a continuación<sup>57,58,65,94,95</sup>:

- **Ventajas de los inhaladores de polvo seco en general:**
  - Eficacia clínica igual o superior a los pMDI convencionales.
  - Son pequeños, de fácil manejo y discretos.
  - Fácil coordinación entre la pulsación y la inhalación.
  - No utilizan gases propelentes contaminantes.
  - Tienen un indicador de dosis.
  - La dosis liberada del fármaco es uniforme.
  - Pueden utilizarse en pacientes laringectomizados y traqueostomizados.

- **Limitaciones de los inhaladores de polvo seco en general:**
  - Precisan de una inspiración voluntaria y con flujos más altos que los pMDI. Flujo inspiratorio de 30- 60 L/min, según el dispositivo.
  - Ocasionan un mayor impacto orofaríngeo.
  - En algunos casos, si se sopla dentro del dispositivo, se pierde la dosis preparada.
  - Dificultad con algunos inhaladores para apreciar la inhalación.
  - En espacios con humedad el fármaco, puede apelmazarse con el vehiculizante y ser ineficaz, motivo por el cual deben conservarse en lugar seco.
  - Son más caros que los pMDI.
  - No se pueden utilizar en pacientes con ventilación mecánica.

Los inhaladores de polvo seco se dividen en unidosis y multidosis.

## Inhalador de polvo seco de sistema unidosis

El fármaco se encuentra en el interior de una cápsula de gelatina dura de una sola dosis, que se introduce manualmente en el depósito del dispositivo y luego es perforada al accionar el dispositivo. Requiere flujos inspiratorios más elevados y la emisión de la dosis a inhalar es más lenta que la de los sistemas multidosis, por lo que es importante que la maniobra inspiratoria sea más profunda o que el paciente realice dos maniobras inspiratorias, asegurándonos de su correcta administración<sup>57,66,96,97</sup>. Permiten controlar la dosis administrada (una cápsula es una dosis). Puede repetirse la inhalación cuando todavía queda polvo en la cápsula. Son ligeros, pequeños y fáciles de manejar. Los inconvenientes son que, por un lado, necesitan flujos inspiratorios más altos que los sistemas multidosis y, por el otro, que es preciso perforar la cápsula. La técnica en general para los distintos sistemas monodosis se describe el Anexo II. Los distintos tipos de sistemas monodosis son los siguientes<sup>57,58,60,62,67,94,95,97,98</sup> (fig. 1):

- **Aerolizer®**: la boquilla es del tipo chimenea y con un giro lateral permite el acceso a la base. También dispone de un tapón protector. En la base tiene dos pulsadores que se deben presionar simultáneamente para perforar la cápsula. El fármaco disponible con este sistema es budesónida y formoterol.
- **Breezhaler®**: es un dispositivo de diseño reciente, parecido al Aerolizer®. A diferencia de este, la boquilla se abre doblándose sobre el propio dispositivo. También dispone de tapón protector. Los fármacos comercializados con este sistema son: indacaterol, bromuro de glicopirronio y la combinación de ambos.
- **Handihaler®**: tiene una forma ovoide, consta de tres piezas unidas por un sistema de bisagra e incorpora una tapa al dispositivo, que es necesario desplazar lateralmente para colocar la cápsula. Una vez cargado, es necesario volver a encajar la boquilla para después perforarla con el pulsador lateral. Este sistema dispone de una ventana transparente que permite comprobar la correcta colocación de la cápsula. El fármaco disponible con este sistema es bromuro de tiotropio.

Tabla I. Técnica de inhalación de los inhaladores de polvo seco unidosis

- Quitar la tapa de la pieza bucal, y abrir el dispensador
- Colocar la cápsula en el interior del inhalador
- Agujerear la cápsula apretando con la mano los pivotes
- Sacar el aire de los pulmones, lejos de la boquilla
- Colocar la pieza bucal en la boca, cerrando los labios alrededor y evitando que la lengua la obstruya
- Inhalar desde el principio con el máximo esfuerzo inspiratorio tan profundo y fuerte como pueda hasta llenar los pulmones
- Retirar el dispositivo de la boca sin exhalar dentro de él
- Aguantar la respiración 10 segundos o tanto como sea posible cuando se complete la inhalación
- Comprobar que la cápsula está vacía; en caso contrario, repetir la inhalación
- Retirar la cápsula vacía
- Cerrar el dispositivo y enjuagar la boca con agua y escupirla

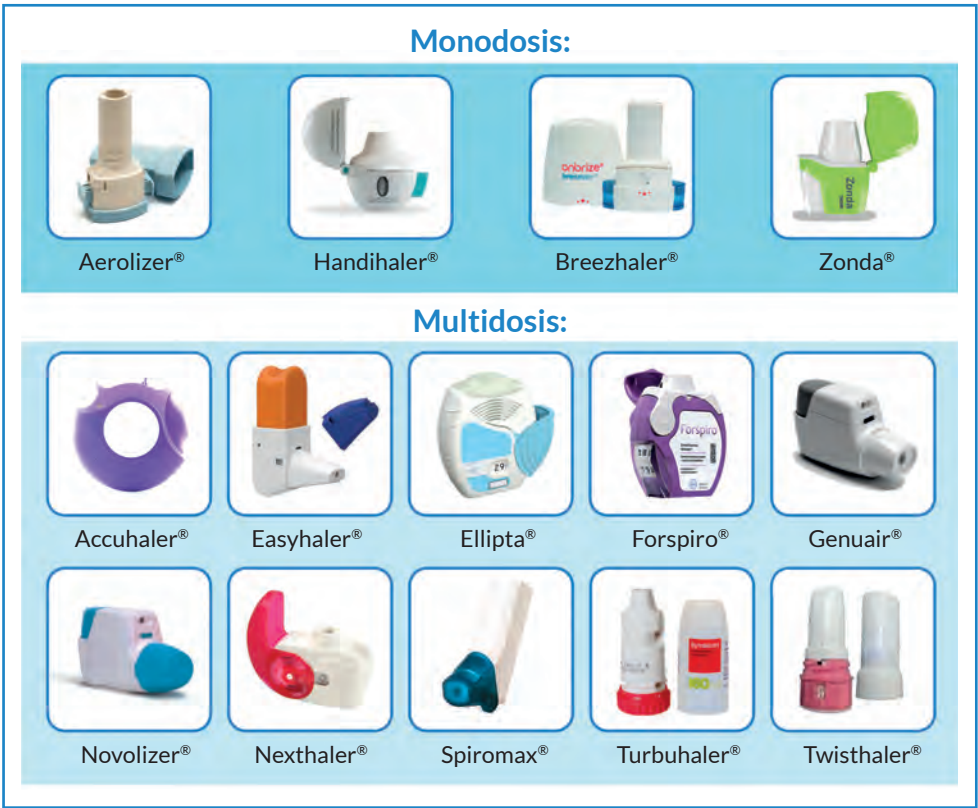


Figura 1. Dispositivos de polvo seco: monodosis y multidosis.



- **Zonda®**: lleva una cápsula transparente que permite comprobar si el paciente ha inhalado correctamente el fármaco. Es compacto y fácil de transportar. El diseño de la boquilla permite que la inhalación sea sencilla y el botón perforador muy discreto. La tapa se abre de forma lateral y permanece unida al dispositivo, lo que impide que se extravíe. El fármaco disponible con este sistema es bromuro de tiotropio.

## Inhalador de polvo seco de sistema multidosis (fig. 1)

Contienen múltiples dosis de fármaco y existen dos formas: unos tienen el principio activo en un reservorio, es decir, disponen de un contenedor de fármaco y un sistema dosificador que administra en cada inhalación la cantidad necesaria de medicamento; en otros, la dosis del fármaco está cargada en alvéolos que, al accionar el dispositivo, son agujereados o destapados para poder liberar el medicamento durante la manobra de inhalación. Los distintos tipos de sistemas son los siguientes<sup>57,58,60,62,67,94,95,97</sup>:

- **Accuhaler®** (Diskus® fuera de España): dispositivo con 60 dosis dispuestas en un blíster enrollado dentro del inhalador. Tiene forma de disco. Las múltiples dosis están protegidas individualmente en una tira de aluminio termosellado que las hace resistentes al apelmazamiento por la humedad. Se abre girando la carcasa externa que deja al descubierto la boquilla y una palanca. Al pulsar esta, se desliza el obturador de la boquilla y se destapa la dosis. Tras la inhalación, basta con volver a girar, en sentido contrario, la carcasa externa (sin subir la palanca). También lleva una pequeña ventana para contar el número de dosis restantes, las cinco últimas aparecen sobre fondo rojo<sup>99</sup>. Los fármacos disponibles con este sistema son: fluticasona, salmeterol y la combinación salmeterol/fluticasona.
- **Ellipta®**: el fármaco está dispuesto en blísteres que, al abrir el dispositivo, automáticamente destapa y queda cargado. Dispone de un contador de dosis de gran tamaño fácil de visualizar<sup>100</sup>). Dispone de un contador de dosis de 10 en 10. Los fármacos disponibles con este sistema son la combinación de fluticasona furoato con vilanterol trifonato, umeclidinio y umeclidinio-vilanterol. En un futuro próximo dispondremos de la triple terapia con este sistema.
- **Easyhaler®**: está diseñado para 200 dosis e incorpora un contador con números grandes, indicando las últimas 20 en color rojo. Consta de un cuerpo con un contenedor o depósito de polvo, un pulsador situado en la parte superior, un cilindro dosificador en volumen y una boquilla. Está dotado de un mecanismo de seguridad que impide cargar dosis cuando se encuentra cerrado, y si durante el funcionamiento se pulsan erróneamente dos veces consecutivas, la segunda dosis se deriva a un depósito de reserva<sup>101</sup>. Es el único polvo seco que hay que agitar al iniciar la técnica inhalatoria<sup>97</sup>. En la actualidad los fármacos disponibles con este sistema son budesónida y budesónida con formoterol.
- **Forspiro®**: dispone de un blíster donde está el fármaco. Al abrir el protector de la boquilla y levantarla, se carga un nuevo blíster y, al bajarla, se agujerea para estar

lista para la inhalación. Lleva un código BIDI tanto en el envase como en el inhalador que enlaza con un vídeo de la página *web* de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) que aporta información acerca del inhalador y la correcta administración del fármaco. También dispone de contador de dosis. La presencia de una “ventana de cumplimiento” permite al usuario ver los alveolos del blíster ya utilizados y confirmar que ha hecho las dos inhalaciones diarias que debe hacer. El sistema Forspiro® se emplea para la administración de la combinación de salmeterol y propionato de fluticasona.

- **Genuair®**: basado en el antiguo sistema Novolizer®, incorpora diversos sistemas de seguridad: mecanismos para evitar la repetición inadecuada de dosis y sistema de bloqueo al final de la última dosis para evitar el uso del inhalador vacío. Se trata de un dispositivo desechable<sup>102</sup>. Dispone de control visual, ventana de color y clic audible al realizar la inspiración con un flujo apropiado. El botón dosificador se bloquea tras la última dosis. Los fármacos disponibles con este sistema son bromuro de aclidinio y bromuro de aclidinio más formoterol.
- **Nexthaler®**: primer dispositivo multidosis de polvo con partículas extrafinas. Diseño compacto (la tapa se desliza sin separarse del dispositivo). Al abrirlo, la dosis ya está preparada para la inhalación. Cuando se ha utilizado correctamente y la inspiración es la adecuada, se oye un clic; de lo contrario, hay que repetir la maniobra. Al cerrar el dispositivo sin inhalar el fármaco, la dosis vuelve al reservorio sin perderse. Dispone de un contador de dosis, que no cambia si no se ha realizado una inhalación correcta, lo cual puede ayudar a estimar el cumplimiento del paciente<sup>103,104</sup>. El fármaco comercializado con este sistema es la combinación formoterol/beclometasona.
- **Novolizer®**: es un inhalador con depósito recargable para un máximo de 200 dosis. La carga se realiza presionando un botón colocado en la parte superior. Tiene una ventana en la parte superior roja que se vuelve verde una vez que se ha inspirado la dosis, precisando flujos bajos de 25 L/min. Permite recargar el cartucho con las dosis del fármaco, sin necesidad de desechar el dispositivo, que puede utilizarse por un periodo de hasta un año. El fármaco está mezclado con lactosa, y después de la inspiración llega hasta la boquilla, donde una hélice de centrifugación ayuda a la separación de los componentes. Se produce un cizallamiento de las partículas hasta alcanzar su tamaño óptimo, y después su desplazamiento en régimen laminar. Incorpora mecanismos de control visual, acústico y basado en el sabor para confirmar la correcta inhalación. El botón dosificador se bloquea tras la última dosis. Los fármacos comercializados con este sistema son budesónida, formoterol y salbutamol.
- **Spiromax®**: está preparado para 200 dosis. Administra el fármaco a través de un nuevo sistema denominado X-ACT®. Una bomba de aire transfiere el fármaco desde el depósito de medicación a la zona de dosificación de forma automática cuando se abre la tapa protectora del dispositivo. Un dispositivo ciclón provoca que el aire inspirado se convierta en un flujo turbulento que rompe la mezcla de partículas de polvo seco, separando el fármaco de la lactosa, de mayor tamaño. El principio activo se distribuye por el pulmón mientras que la lactosa impacta en la orofaringe aportando el gusto al paciente para informar de su inhalación. Posee

contador de dosis. Los fármacos comercializados con este sistema son formoterol más budesónida y salmeterol más fluticasona.

- **Turbuhaler®**: inhalador con forma cilíndrica. Las turbulencias 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 dosis. Las 20 últimas 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 accionarla facilita la caída del fármaco acumulado en el canal helicoidal. El dispositivo tiene un contenedor con un desecante (gel de sílice) en el interior de la rosca de la base, para evitar la humedad en esta zona (es el que ocasiona el ruido cuando se agita el dispositivo, no la medicación restante). Debe ser colocado en una posición superior a los 45° de la horizontal y una vez cargado puede ser utilizado en cualquier ángulo. Todas las presentaciones, excepto la de budesónida, tienen como vehiculizante la lactosa<sup>58,105,106</sup>. Los fármacos comercializados con este sistema son: terbutalina, budesónida, formoterol y la combinación formoterol/budesónida.
- **Twisthaler®**: su forma cilíndrica es parecido al Turbuhaler®. Se carga automáticamente al abrirlo y dispone de un contador de dosis. Genera un número elevado de partículas de muy pequeño tamaño (entre 1 y 3 µ). Debe colocarse en posición vertical, con la parte coloreada hacia abajo. Al destaparlo se carga automáticamente. Tras la inhalación se vuelve a tapar. Luego se bloquea en la última dosis. Dispone de contador de dosis en la parte inferior<sup>107</sup>. El fármaco comercializado con este sistema es el fumarato de mometasona.

Las ventajas y limitaciones de los sistemas multidosis son:

- **Ventajas:**
  - Una ventaja respecto a los pMDI es que son pequeños, portátiles y no contienen gases propelentes.
  - Eficacia igual o superior a los pMDI.
  - Desaparece el problema de la coordinación pulsación-inspiración.
  - Son fáciles de manejar.
  - Pueden utilizarse en pacientes traqueostomizados y laringectomizados<sup>93</sup>.
- **Limitaciones:**
  - Precisan un flujo inspiratorio de entre 30 y 60 L/min (según dispositivos).
  - No se pueden utilizar en niños menores de 5-6 años ni en las agudizaciones graves de asma.
  - Elevado impacto orofaríngeo del fármaco.
  - Precisan de una inspiración voluntaria, por lo que no puede usarse en pacientes inconscientes ni en los sometidos a ventilación mecánica.
  - En algunos no se aprecia la inhalación del fármaco.
  - El precio es superior al de los pMDI.

## 2.6. NEBULIZADORES

Dr. Luis Máiz Carro

### Definición y conceptos generales

La aerosolterapia sirve para administrar sustancias en forma de aerosol por vía inhalatoria. Los aparatos de inhalación habitualmente se clasifican en tres tipos: inhaladores pMDI, DPI y nebulizadores. Recientemente se han incorporado los inhaladores de niebla fina y los BAI. En los nebulizadores, el fármaco se encuentra en suspensión o solución acuosa y se atomiza en gotas pequeñas susceptibles de ser inhaladas por diferentes métodos<sup>108,109</sup>.

El depósito pulmonar de los nebulizadores es mucho menor que el de los pMDI o de polvo seco, ya que la mayor parte de la medicación se dispersa al ambiente, incluso con los mejores nebulizadores disponibles. Por ello, no se debe emplear la misma dosis nominal (la que figura en el etiquetado) de un fármaco cuando se emplea un nebulizador o un pMDI. Así, por ejemplo, la dosis habitual de salbutamol que se emplea en un pMDI es de 200 µg, mientras que la dosis nominal para el nebulizador es de 2,5 mg, 12 veces más.

### Indicaciones

Debido a las ventajas que presenta la vía inhalatoria, el uso de fármacos nebulizados ha aumentado notablemente en las últimas décadas. Sin embargo, la utilización de muchos de estos fármacos no se basa en ensayos clínicos y su empleo por vía inhalada no se recoge en la ficha técnica del producto.

Como norma general, no se recomienda utilizar nebulizadores si el fármaco puede administrarse con otros dispositivos. En el año 2001, la European Respiratory Society publicó una guía sobre el uso de nebulizadores<sup>61</sup>. Los recomienda en las siguientes situaciones: pacientes que requieren dosis altas de broncodilatadores, enfermos que precisan inhalar fármacos que solo existen en esa presentación (como la DNasa o antibióticos nebulizados) y pacientes incapaces de utilizar otros dispositivos de inhalación (como los pMDI o de polvo seco). En los últimos años se han ampliado las indicaciones del empleo de fármacos por vía nebulizada (iloprost, pentamidina, ribavirina, solución salina hipertónica, mucolíticos, glucocorticoides inhalados, sulfato de magnesio) y su uso fuera de la ficha técnica del producto, como en el caso de la anfotericina B liposomal, formulaciones endovenosas de antibióticos o ciclosporina inhalada.

## Aspectos técnicos de la nebulización

La eficacia de la nebulización depende de muchos factores, como las características de la sustancia a nebulizar (tamaño y tensión superficial de la partícula, forma, densidad, pH de la solución), la anatomía de las vías aéreas, la técnica de inhalación del paciente, el sistema de nebulización utilizado y el mantenimiento del mismo<sup>110</sup>. Respecto al sistema de nebulización, no solo las características técnicas del aparato afectan a la nebulización, sino que todos los componentes que se precisan para la nebulización (tubos de conexión, filtros, interfase bucal, etc.) afectan al rendimiento de la misma<sup>111</sup>. Todos estos factores condicionan una enorme variabilidad inter e intraindividual del depósito del aerosol en las vías respiratorias inferiores.

Se recomienda un volumen de llenado inicial de 4-5 mL, excepto si el nebulizador está diseñado específicamente para un volumen de llenado más pequeño. La solución suele hacerse con suero salino, pero puede hacerse con agua destilada o una combinación de ambas, con la intención de conseguir la solución que tolere mejor el paciente. Para los nebulizadores con un volumen residual (porción de la solución o suspensión que permanece en la cámara cuando termina la nebulización) menor de 1 mL, se recomienda un volumen nominal de 4 mL. Volúmenes menores pueden aumentar la viscosidad de la solución y dificultar su nebulización. Debe evitarse la mezcla de fármacos en el mismo nebulizador, excepto si hay estudios que aseguren su compatibilidad y estabilidad<sup>112</sup>. Se recomienda que la formulación que se vaya a nebulizar tenga un pH lo más cercano posible a  $7 \pm 0,5$  y una osmolaridad entre 150-550 mOsm/kg.

Además del sistema de nebulización utilizado, el tiempo de nebulización depende del volumen y de la densidad de la solución (o suspensión). Dicho tiempo es más prolongado en las suspensiones de antibióticos que en las soluciones de suero salino o broncodilatadores.

Para asegurar la perfecta preparación y administración del preparado, evaluar la tolerancia del paciente y minimizar en lo posible los riesgos de su administración, debe realizarse la primera sesión terapéutica en el hospital, en presencia del personal sanitario.

## Sistemas de nebulización e inhalación

Los equipos o sistemas de nebulización se componen de una cámara de nebulización (esto es, el nebulizador propiamente dicho) donde se introduce el líquido a nebulizar y se genera el aerosol y una fuente de energía necesaria para hacer funcionar el nebulizador. Existen tres tipos de sistemas de nebulización: nebulizadores ultrasónicos, *jet* (también llamados neumáticos o de chorro) y de malla (tabla I). Para inhalar el aerosol de la cámara de nebulización, se precisa una interfase (pieza bucal, mascarilla nasobucal, conexión en T a tráquea, mascarilla traqueal, horquilla nasal). La mascarilla nasobucal solo se recomienda en los menores de seis años, cuando la infección se sitúa en el tracto respiratorio superior (sinusitis) y cuando el paciente no puede o no

Tabla I. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de nebulizadores		
	Ventajas	Inconvenientes
Nebulizadores ultrasónicos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nebulizan grandes volúmenes de líquidos</li><li>• Más silenciosos que los <i>jet</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aerosoles heterodispersos</li><li>• Desnaturalizan algunos fármacos por el calor</li><li>• No nebulizan suspensiones</li><li>• No son adecuados en menores de tres años</li></ul>
Nebulizadores <i>jet</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Proporcionan altos flujos</li><li>• Más rápidos que los ultrasónicos</li><li>• Pueden nebulizar suspensiones y soluciones</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Compresores ruidosos y pesados</li></ul>
Nebulizadores de malla	<ul style="list-style-type: none"><li>• Algunos pueden funcionar con baterías o pilas (además de con la red eléctrica)</li><li>• Poco voluminosos, silenciosos</li><li>• Pueden nebulizar suspensiones y soluciones</li><li>• Más rápidos que los <i>jet</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Menos resistentes que los <i>jet</i></li><li>• Faltan estudios de bioequivalencia con algunos fármacos</li></ul>

sabe utilizar la pieza bucal. En los demás casos se elegirá la interfase más adecuada de acuerdo a las características del paciente.

Nebulizadores ultrasónicos

Los nebulizadores ultrasónicos utilizan como fuente de energía un cristal piezoeléctrico para convertir la energía eléctrica en ondas ultrasónicas de alta frecuencia que pasan a través de la solución aerosolizando su superficie. Cuanto mayor es la vibración, más pequeñas son las partículas que se generan. Producen flujos entre 2 y 20 L/min. Los nebulizadores ultrasónicos tienen capacidad para nebulizar grandes volúmenes de líquidos, pero no son apropiados para nebulizar antibióticos ni de otros fármacos en suspensión, como glucocorticoides y DNasa, ya que parte de las ondas de alta frecuencia que producen se disipan en forma de calor, lo que puede afectar a la estabilidad de la suspensión<sup>113,114</sup>. Pueden utilizarse para nebulizar soluciones con broncodilatadores o soluciones salinas.

Nebulizadores *jet*

Los nebulizadores *jet* se componen de una cámara de nebulización, donde se introduce el líquido a nebulizar y se genera el aerosol y una fuente de energía necesaria para hacer funcionar el nebulizador.

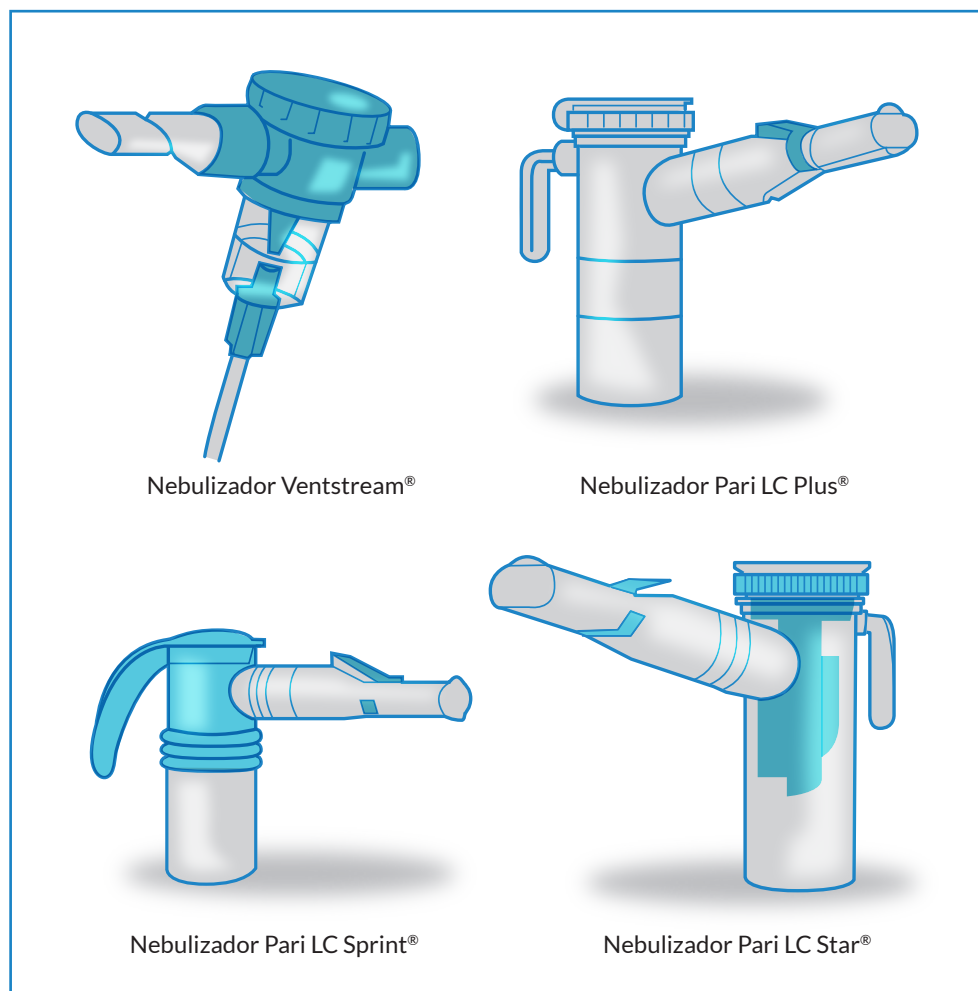
Estos nebulizadores convierten un líquido en pequeñas gotas, proceso denominado “atomización”. Como fuente de energía pueden utilizar un compresor mecánico de aire o un gas comprimido (oxígeno o aire). Al pasar el gas por un orificio estrecho se genera una región de presión negativa que hace que el líquido ascienda (efecto Bernoulli) y choque contra un sistema de percusión, fragmentándose el fluido en múltiples y pequeñas gotitas. Una pantalla hace que por impacto las gotas mayores vuelvan al reservorio, mientras las más pequeñas pueden ser inhaladas.

El compresor es un aparato eléctrico con un motor que succiona el aire ambiente, lo comprime, lo hace pasar a través de un filtro y posteriormente lo conduce a la cámara de nebulización. El compresor suele ser la fuente de energía más recomendable para emplear en el domicilio del paciente por su pequeño tamaño y fácil mantenimiento. El flujo de aire que producen los compresores es mayor cuanto mayor es la potencia del motor. Algunos son capaces de producir un flujo suficiente (*flujo estático*, que es el que se produce a la salida del compresor), pero al conectar el nebulizador al compresor se produce un aumento de la resistencia y de la presión en el sistema del compresor, que hace que disminuya el flujo de salida del nebulizador (*flujo dinámico*). Este flujo será menor que el flujo estático. Por tanto, la característica fundamental del compresor es el flujo dinámico, esto es, el flujo real cuando está conectado a un nebulizador determinado. Cuanto mayor es el flujo dinámico, las partículas generadas serán más pequeñas y, por tanto, el depósito pulmonar será mayor y el tiempo de nebulización menor. Para conseguir partículas de tamaño respirable deben utilizarse flujos elevados, de entre 6 y 9 L/min. Las partículas mayores pueden ser reconducidas al depósito para ser nebulizadas de nuevo, aunque siempre queda un volumen residual que no puede nebulizarse y que suele ser de 0,5-1 mL. Para nebulizar antibióticos, se recomienda utilizar compresores de alto flujo dinámico ( $\geq 8$  L/min), ya que son más eficaces y rápidos que los convencionales, que generan un flujo dinámico de 6-8 L/min.

Hay varios tipos de nebulizadores *jet*, clasificados según su funcionamiento durante la inhalación. Los más utilizados son los nebulizadores convencionales con débito constante, los nebulizadores con efecto Venturi activo durante la inspiración y los dosimétricos (también denominados nebulizadores *jet* con sistema de dosificación en la inspiración o nebulizadores *jet* con liberación adaptada de aerosol)<sup>115,116</sup>.

- **Nebulizadores *jet* con débito constante.** Generan un flujo de aerosol de forma continua, tanto durante la fase inspiratoria como durante la espiratoria. Con estos nebulizadores, aproximadamente un 60-70 % del volumen nominal se pierde al ambiente (en la fase espiratoria). Esta pérdida al ambiente supone tanto una pérdida del fármaco que se nebuliza como la posibilidad de contaminar el ambiente y perjudicar a las personas que están cerca de la que realiza las nebulizaciones.
- **Nebulizadores *jet* con efecto Venturi activo durante la inspiración.** Estos nebulizadores tienen un sistema que hace que el aire inspirado sea succionado a través de la zona del nebulizador que genera el aerosol, con lo que durante la fase inspiratoria el flujo inspirado se suma al flujo generado por el compresor. Algunos de ellos, como el Ventstream® (Respironics) o Pari LC Plus®, Pari LC Sprint® y

Pari LC Star® (Pari) usan, además, un sistema de válvulas que hace que durante la espiración se cierre la válvula de salida de la cámara de nebulización, con lo que reducen la pérdida de aerosol durante esa fase (fig. 1). Son más efectivos y rápidos que los nebulizadores convencionales con débito constante<sup>110</sup>.



**Figura 1.** Nebulizadores jet con efecto Venturi activo.

- **Nebulizadores jet dosimétricos o de liberación adaptada de aerosol.** Estos sistemas liberan el aerosol según el flujo respiratorio de cada paciente y administran el aerosol solo durante la inspiración o durante una fracción de la misma. Son los más efectivos de los tres. Reducen casi totalmente la liberación del fármaco nebulizado al ambiente<sup>116</sup>.

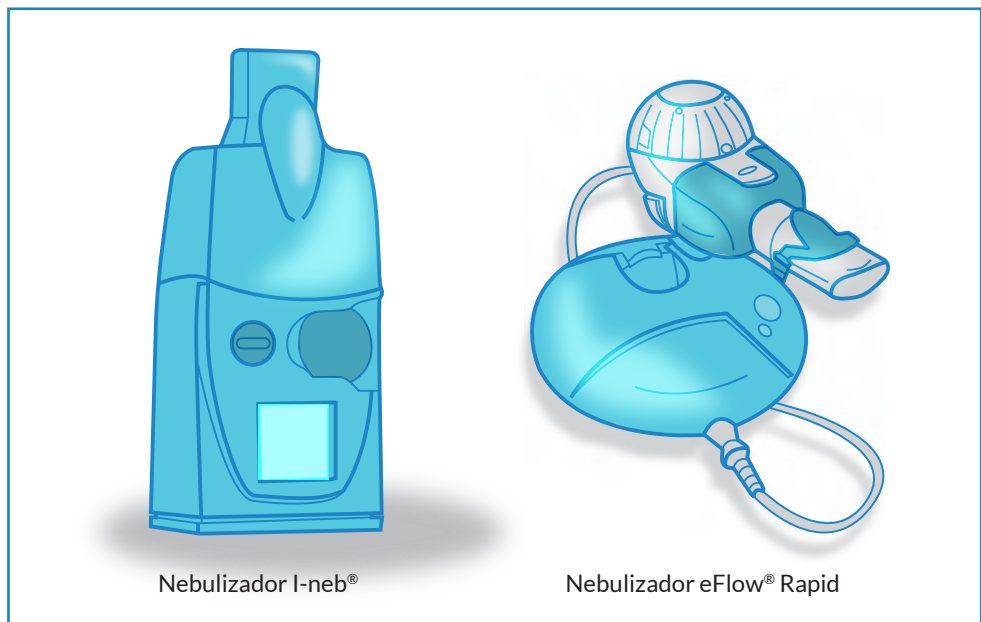


Como norma general, si se opta por utilizar un sistema *jet*, y sobre todo si se nebulizan antibióticos, se recomienda emplear un compresor con alto flujo dinámico y un nebulizador que genere más del 70 % de las partículas respirables, en el menor tiempo posible (10-15 minutos). Los nebulizadores *jet* más recomendables son los de efecto Venturi activo y los dosimétricos.

## Nebulizadores de malla

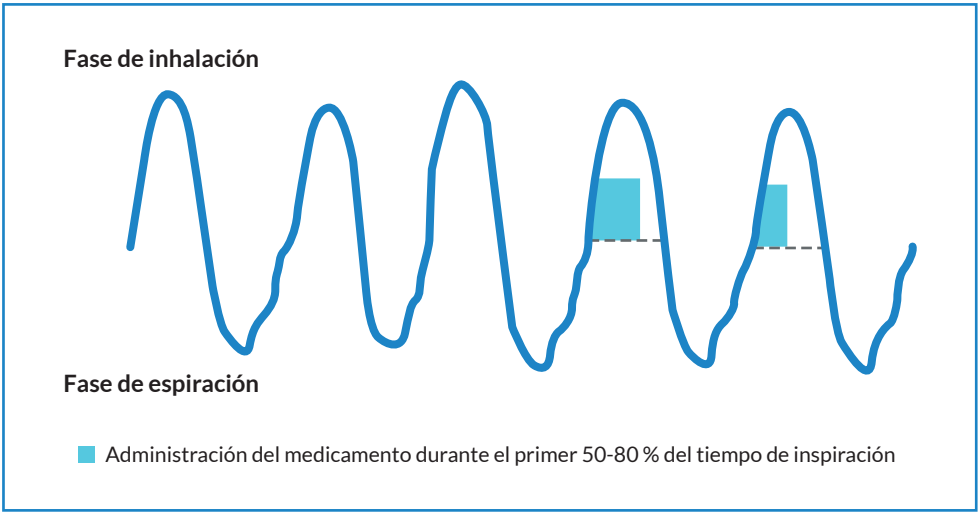
En los nebulizadores de malla el aerosol se genera al pasar el líquido a nebulizar por los agujeros de una malla. Utilizan energía eléctrica. No necesitan compresor y son menos pesados y ruidosos que los *jet*. Además de funcionar con toma de corriente eléctrica, algunos pueden funcionar con pilas y con la batería del coche. Hay dos tipos principales de nebulizadores de malla: estática y vibrante. En los de malla estática el aerosol se genera aplicando una presión en el líquido para que pase a través de los agujeros de la malla. En los de malla vibrante el líquido pasa por los agujeros gracias a la vibración de la malla. La eficacia de los nebulizadores de malla es superior a los *jet*, con un mayor depósito pulmonar. También son menos voluminosos, más silenciosos y más rápidos<sup>117</sup> que los *jet*, lo que se traduce en un mejor cumplimiento por parte del paciente<sup>118</sup>.

Los más empleados son los de malla vibrante, como el eFlow® Rapid (Pari), y el I-neb® (Respironics) (fig. 2). Este último combina la tecnología de malla vibrante con la de liberación adaptada de aerosol<sup>119</sup>. Esta tecnología analiza los cambios de presión



**Figura 2.** Nebulizadores de malla vibrante.

que se producen en las tres primeras respiraciones del paciente y empieza a liberar aerosol a partir de la cuarta respiración, y así sucesivamente hasta el final del ciclo. Tiene varias ventajas sobre los otros nebulizadores. Así, corrige continuamente la técnica inhalatoria del paciente, avisando y parándose si el nebulizador no está en la posición correcta y solo libera aerosol durante la primera fase de la inspiración (50-80 %), con lo que no aerosoliza fármaco al ambiente (fig. 3). Además, tiene la posibilidad de incorporar un sistema (I-neb Insight®) que permite enseñar al paciente cómo hacer correctamente las nebulizaciones, recoge el cumplimiento del tratamiento y evalúa si el nebulizador funciona correctamente o no.



**Figura 3.** Representación del patrón respiratorio y liberación del fármaco durante la nebulización con el I-neb®.

## 2.7. DISPOSITIVOS PARA EQUIPOS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

**Dr. Luis Máiz Carro, Dra. Rosa Nieto Royo y Dra. Esther Barbero Herranz**

### Introducción

Hace dos décadas apenas se empleaban terapias aerosolizadas en los equipos de ventilación mecánica (VM) debido a su poca efectividad<sup>120,121</sup>. Las causas del escaso rendimiento de estas terapias eran varias, como la dificultad para transportar las partículas de aerosol a través del tubo endotraqueal o de la interfase de VM no invasiva, la falta de conocimiento de los factores implicados en el depósito de los aerosoles durante la VM y el empleo de respiradores que no estaban diseñados para el uso concomitante con este tipo de tratamientos. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado sistemas de aerosolización más eficaces, preparados específicamente para los dispositivos de VM, con adaptadores que permiten un buen acoplamiento a los mismos. Gracias a ello, algunos nebulizadores funcionan sin tener que cambiar los parámetros ventilatorios del respirador y pueden llenarse de nuevo con el fármaco sin interrumpir la ventilación. También se ha avanzado mucho en el conocimiento de los factores que influyen en el depósito de las partículas en el seno de la VM.

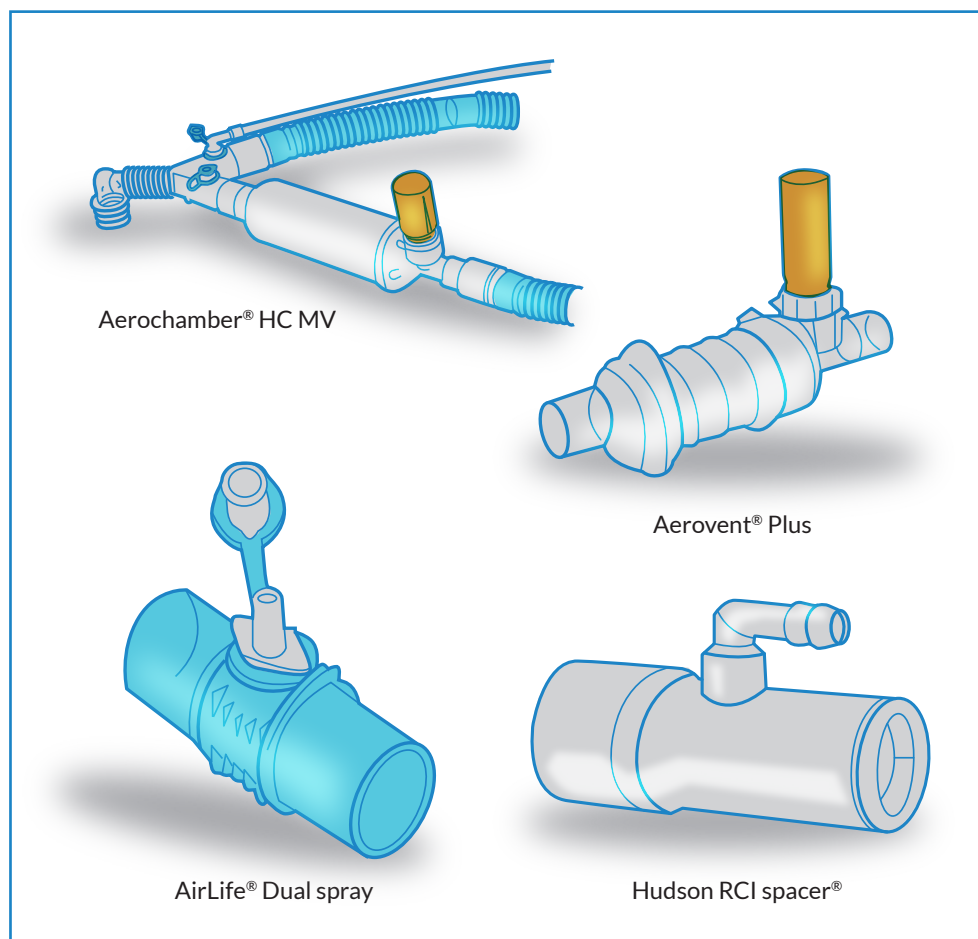
Tradicionalmente los pMDI se han utilizado casi exclusivamente en los pacientes con obstrucción de la vía aérea en régimen ambulatorio, mientras que los nebulizadores se reservaban para los ingresos hospitalarios o en servicios de Urgencias. Sin embargo, la terapia broncodilatadora, tanto con pMDI como con nebulizadores, también se ha mostrado muy eficaz en los pacientes sometidos a VM si los dispositivos se emplean adecuadamente<sup>122</sup>.

Aunque actualmente los fármacos inhalados se administran frecuentemente en pacientes sometidos a VM, existen notables diferencias en cuanto al tipo de dispositivo empleado en cada centro. Así, un cuestionario autoadministrado entre 854 médicos que trabajaban en unidades de cuidados intensivos objetivó que casi todas las unidades empleaban terapias nebulizadas durante la ventilación. Un 43 % de los centros usaba nebulizadores y un 55 % pMDI. Los nebulizadores utilizados más comúnmente fueron los jet (55 %), seguidos de los ultrasónicos (44 %) y los de malla vibrante (14 %)<sup>123</sup>.

Hace años, la administración de broncodilatadores con pMDI en pacientes sometidos a VM era más coste-efectiva que con nebulizadores. En la actualidad, con los nuevos dispositivos de malla vibrante la situación ha cambiado. De hecho, una revisión de Cochrane de 2013 no encontró evidencia suficiente para recomendar los pMDI frente a los nebulizadores en pacientes con VM<sup>124</sup>. Sin embargo, por diferentes razones, los broncodilatadores siguen aerosolizándose sobre todo con los pMDI, mientras que los nebulizadores, debido a su versatilidad, suelen emplearse para otro tipo de fármacos no disponibles en pMDI<sup>125</sup>.

## Inhaladores de cartucho presurizado

Los pMDI se emplean con frecuencia en pacientes que utilizan sistemas de VM por su eficacia, seguridad y facilidad de empleo. Debido a que no están diseñados para liberar medicación inhalada en pacientes conectados a un respirador, se han diseñado diferentes adaptadores/espaciadores para que puedan utilizarse en un circuito de ventilación<sup>125</sup>. Estos adaptadores pueden dividirse en tres categorías: unidireccionales, bidireccionales y cámaras espaciadoras. En los unidireccionales, se escoge la orientación del disparo (hacia el paciente o hacia el ventilador) y en los bidireccionales se libera el fármaco en los dos sentidos. Las cámaras espaciadoras tienen mayor tamaño que los uni y bidireccionales. Su volumen varía entre 50 y 150 mL. Existen varios modelos de adaptadores comercializados (fig. 1).



**Figura 1.** Modelos de espaciadores.

La eficacia de la aerosolización de un fármaco con un pMDI depende, entre otros factores, del diseño del adaptador<sup>126</sup>, de la colocación del mismo en el circuito de ventilación, y para un mismo adaptador, del tipo de fármaco que lleva el inhalador, de los propelentes empleados, así como de la técnica de administración<sup>127</sup>. Estudios llevados a cabo *in vitro* con pMDI han mostrado que en la liberación de los fármacos en la vía aérea distal el aparato respiratorio inferior es muy variable, oscilando entre un 0,3 % a un 97,5 %<sup>126-128</sup>.

Los adaptadores bidireccionales liberan el aerosol más eficazmente que los unidireccionales. Las cámaras espaciadoras pueden depositar hasta 6 veces más aerosol en el pulmón que los adaptadores unidireccionales<sup>126</sup>, ya que con la cámara la velocidad del aerosol se enlentece, evaporándose el propelente y disminuyendo el tamaño de las partículas. Ambos fenómenos disminuyen las pérdidas de aerosol producidas por el impacto de las partículas en las paredes del circuito del ventilador. Los espaciadores más grandes retienen mayor cantidad de aerosol que los de menor tamaño, por lo que son menos eficaces, al igual que los fabricados con material electrostático, ya que las partículas se quedan adheridas a las paredes del mismo<sup>129</sup>.

Aunque no se conoce con exactitud la colocación óptima de los pMDI y de sus adaptadores, la evidencia disponible sugiere que la colocación de los mismos aproximadamente a 15 cm del tubo endotraqueal constituye la forma más efectiva de administrar el aerosol, como se ha demostrado empleando broncodilatadores<sup>122,130,131</sup>. Cuando el pMDI se conecta directamente al tubo endotraqueal se deposita una gran cantidad del fármaco en este, disminuyendo la eficacia.

## Nebulizadores

Los tres principales nebulizadores que se emplean para aerosolizar fármacos en el tracto respiratorio inferior son los ultrasónicos, los *jet* y los de membrana vibrante. Sirven para aerosolizar muchos fármacos, tales como broncodilatadores, mucolíticos o glucocorticoides<sup>132</sup> o, incluso con los dispositivos adecuados, antibióticos. Durante la VM pueden activarse en forma continua o solo durante la fase inspiratoria. Se conectan o bien a la rama inspiratoria del circuito o a la pieza en “Y” del paciente.

### Nebulizadores *jet*

Estos dispositivos precisan de un flujo de gas externo que puede ser aportado bien por un compresor eléctrico o por una fuente de gas comprimido (aire u oxígeno) para generar el aerosol.

En VM invasiva, la ubicación de los nebulizadores *jet* a cierta distancia del tubo endotraqueal resulta más efectiva que si se colocan entre la pieza en “Y” y el tubo, debido a que el circuito del ventilador actúa de espaciador del aerosol, acumulando este durante las inspiraciones<sup>133</sup>. La inclusión de un reservorio entre el nebulizador y el tubo aumenta modestamente la eficacia<sup>134</sup>, que también difiere sustancialmente entre los nebulizadores disponibles. Cuando el paciente está con VM no invasiva pue-

den conectarse directamente a la mascarilla, teniendo en cuenta que pueden generarse asincronías, siendo la principal los esfuerzos ineficaces<sup>135</sup>.

Aunque en la VM invasiva generalmente se utiliza el nebulizador *jet* de modo continuo usando gas a presión u oxígeno, también es posible generar el aerosol de modo intermitente empleando la presión del ventilador. La nebulización intermitente genera aerosol solo durante la fase inspiratoria y permite mantener un volumen corriente constante continuo<sup>136</sup>. Aunque la eficacia en modo intermitente podría ser menor que en modo continuo debido a la escasa presión que puede generar el ventilador, no está claro si un modo de nebulización es superior al otro.

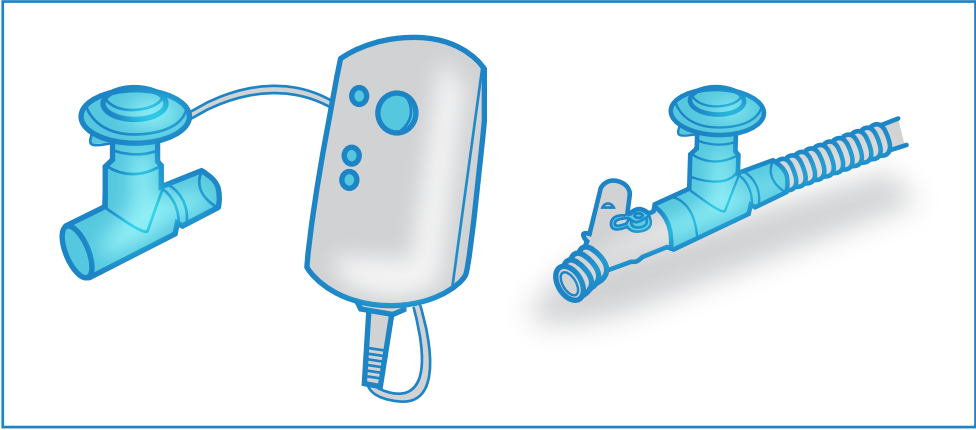
Los nebulizadores *jet* se emplean frecuentemente en los pacientes sometidos a VM debido, entre otras causas, a que son muy fáciles de usar y más baratos que los de malla y los ultrasónicos. Sin embargo, el uso de estos nebulizadores durante la VM supone introducir un volumen adicional de 6 a 8 L/min de gas en el circuito de ventilación, lo que repercute en el volumen corriente insuflado al paciente. Otros inconvenientes de estos nebulizadores son la excesiva duración del tratamiento, la necesidad de una buena limpieza para evitar la contaminación y la variabilidad existente en la generación de aerosoles, no solo entre varias marcas de nebulizadores, sino incluso entre diferentes lotes de la misma marca<sup>137,138</sup>.

## Nebulizadores ultrasónicos

Los nebulizadores ultrasónicos utilizan electricidad para generar vibraciones de alta frecuencia que se transmiten a la superficie de la solución que se quiere aerosolizar. No suelen emplearse de rutina en los pacientes sometidos a VM porque presentan varios inconvenientes, como su precio, grandes dimensiones (mayor que los *jet* y los de malla), un tamaño de partícula mayor que los *jet* y los de malla e ineficacia para nebulizar suspensiones o soluciones. En los últimos años se han diseñado nebulizadores ultrasónicos de menor tamaño y con menor volumen residual que los *jet*. Hay varias marcas comerciales de nebulizadores ultrasónicos que se han adaptado específicamente para los respiradores, tanto de VM invasiva (fig. 2) como no invasiva (fig. 3)<sup>139</sup>. La mayoría de ellos nebuliza los fármacos más rápidamente que los *jet*<sup>134</sup>. A diferencia de los *jet*, la colocación de estos nebulizadores en situación proximal o distal a la pieza en "Y" en el circuito de ventilación no afecta a la eficacia de la liberación del aerosol<sup>133</sup>. El rendimiento de estos nebulizadores aumenta si se emplea un tiempo inspiratorio mayor, reduciendo la ventilación por minuto, con una frecuencia respiratoria más baja o añadiendo una cámara espaciadora (de volumen entre 500-600 mL) en la rama inspiratoria del circuito de ventilación<sup>133</sup>.

## Nebulizadores de malla vibrante

Estos nebulizadores son más eficaces que los ultrasónicos y los *jet* debido en parte a su escaso volumen residual. Emplean baterías o electricidad para impulsar el líquido a través de una malla con agujeros microperforados. Son los de elección para nebulizar antibióticos<sup>140</sup>.



**Figura 2.** Nebulizador ultrasónico Aeroneb® Pro, con su conexión a un circuito de ventilación invasiva.



**Figura 3.** Máscara AF531 para ventilación mecánica no invasiva adaptada para el nebulizador Aerogen® Pro.

A diferencia de los otros nebulizadores, en estos el depósito de la medicación está separado del circuito del respirador. Por ello, el riesgo de que se contamine la medicación y consecuentemente el circuito de ventilación es menor que con los otros sistemas. En VM no invasiva se colocan en la interfase o en el codo de la misma. En VM invasiva no está clara su posición más eficaz, pero se sugiere que debe estar colocado próximo al ventilador. Debido a que son más eficaces que los *jet* y ultrasónicos en la generación de aerosol, la dosis nominal del fármaco puede ser menor que la que se emplea en los otros nebulizadores.

El Pulmonary Drug Delivery System (PDDS) Clinical es otro nebulizador de malla vibrante. Tiene dos *softwares*, uno para usarlo durante la ventilación mecánica y otro sin ella. En el modo de respiración espontánea, funciona como un nebulizador activado por la inspiración y genera el aerosol solo durante la fase inspiratoria. En modelos de laboratorio, se ha demostrado que el nebulizador es muy eficaz y puede liberar en el árbol respiratorio inferior, tanto en el modo de ventilación como en el de respiración espontánea, un 50-70 % de la dosis nominal<sup>141</sup>. Actualmente se está evaluando su uso con amikacina en pacientes con neumonía asociada al ventilador. En estudios preliminares, se ha visto que la nebulización de amikacina con este aparato reduce el uso de antibióticos intravenosos concomitantes<sup>142</sup>.

## Inhaladores de polvo seco

Los inhaladores de polvo seco apenas se utilizan durante la VM<sup>143</sup> debido a la dudosa viabilidad de su administración en un entorno húmedo y caliente, como es el de los pacientes con este tipo de soporte respiratorio. Por ello, es necesario realizar más estudios que analicen su eficacia en este tipo de ambientes.

## Catéter intratraqueal

Algunos datos preliminares usando un catéter intratraqueal para aerosolización sugieren que estos pueden producir un depósito de aerosol más eficaz que los nebulizadores o pMDI. Sin embargo, aún están en investigación.



## 2.8. INHALADORES PARA EL LACTANTE Y EL NIÑO

Dr. Javier Domínguez Ortega

### Tratamiento inhalado para niños con asma: factores condicionantes

La vía inhalada constituye la forma de elección para la administración del tratamiento del asma en la mayoría de los niños que padecen enfermedades que cursan con sibilancias y en el asma infantil. Junto a la prescripción del tratamiento correcto y la adecuada información sobre las características de la enfermedad, es esencial que al niño se le prescriba el inhalador correcto que garantice que la medicación se depositará en la vía respiratoria inferior. Existen distintos estudios que demuestran que gran parte de los pacientes en edad pediátrica no usan sus inhaladores de forma correcta, lo que implica la ausencia de beneficio clínico del tratamiento prescrito<sup>144</sup>. De hecho, la heterogeneidad característica de los niños en esta época de la vida hace que no haya un único inhalador ideal para los niños con asma. Por el contrario, las posibles dificultades en la técnica de inhalación, la mala elección del dispositivo y/o la cámara espaciadoras y las diferencias en el desarrollo físico y psicológico de cada niño, entre otros factores, pueden hacernos sobreestimar la capacidad para realizar una maniobra correcta; el propio desconocimiento por parte del médico sobre cuál pueda ser el dispositivo más indicado para cada grupo etario conduce a que muchos pacientes estén recibiendo un dispositivo incorrecto para su edad o sus capacidades<sup>145</sup>. Por ello, aunque siempre es necesario, a estas edades resulta todavía más imprescindible realizar una formación sobre el uso del tratamiento inhalado dirigido a padres, cuidadores y al niño si es capaz de comprenderlas, de modo repetido en cada visita, e interactivo con demostración de que la técnica se realiza correctamente, lo que redundará en un mejor manejo de los inhaladores<sup>146</sup>. En niños, el manejo correcto de pMDI claramente es muy bajo. En una revisión sistemática de 21 estudios que analizaban la técnica de inhalación en niños con asma tratados con pMDI<sup>50</sup> se encontraba un porcentaje de maniobras correctas en un rango de 0 al 57 %. Los errores más frecuentes se producían en la maniobra inspiratoria y la ausencia de apnea posinspiración. Un mejor uso del inhalador se observaba en niños de mayor edad y en aquellos que hubieran sufrido una exacerbación reciente o hubieran leído información sobre el asma y el uso de inhaladores, así como que el niño hubiera sido entrenado por sí mismo o que la familia hubiera sido instruida adecuadamente en el manejo del inhalador.

Los factores anatómicos influyen en la administración del tratamiento inhalado en los niños, particularmente en los más pequeños. Las vías respiratorias son más pequeñas, así como lo son los volúmenes inspiratorios, lo que impide la correcta inha-

lación a partir de dispositivos de polvo seco en la mayoría de los casos<sup>147</sup>. En general, por debajo de 6 o 7 años de edad, existe un flujo inspiratorio insuficiente para conseguir realizar una inhalación adecuada con dispositivos de polvo seco (DPI). De hecho, aunque la administración de antibioterapia en el tratamiento de la fibrosis quística se sigue realizando de forma nebulizada, existen ya formulaciones antibióticas en dispositivos DPI, con colistina o tobramicina, de amplio uso en la actualidad<sup>148</sup>, aunque su coste-eficacia aún resulta controvertido con respecto a la tobramicina nebulizada<sup>149</sup>. Es necesario que se compruebe previamente que el niño sea capaz de realizar maniobras inspiratorias reproducibles, con un flujo de al menos 30 L/min, para poder recomendar el uso de un DPI<sup>150</sup>. Además, en niños de esa edad, con capacidad suficiente para realizar el tratamiento de mantenimiento, es muy posible que en momentos previos a una exacerbación o en situaciones que favorezcan la pérdida del control el flujo inspiratorio pueda resultar insuficiente<sup>151</sup>. Por otra parte, incluso se ha sugerido que los nuevos sistemas pMDI de partícula extrafina pueden suponer una ventaja adicional en la administración de glucocorticoide inhalado en los niños más pequeños, en los que las vías respiratorias clasificadas como pequeñas, menores de 2 mm de diámetro, son más frecuentes<sup>152</sup>. En este caso, la emisión de partículas pequeñas permitiría alcanzar adecuadamente las pequeñas vías respiratorias. Además, los niños tienen frecuencias respiratorias más elevadas que el adulto, lo que se refleja en un tiempo menor para la correcta sedimentación del fármaco inhalado. Disminuye así el depósito pulmonar, a la vez que la respiración de predominio nasal en los niños más pequeños favorece el depósito en la vía respiratoria superior<sup>23</sup>. Hay que considerar que el patrón respiratorio es variable dependiendo del estado de vigilia-sueño, o de si el niño llora durante la administración de los inhaladores, particularmente los más pequeños, ya que el depósito pulmonar es dos tercios inferior que si se realiza estando tranquilo<sup>153</sup>. Finalmente, la propia gravedad de la enfermedad añade un mayor condicionamiento a lo referido anteriormente.

Puesto que el número de niños incapaces de realizar la maniobra de coordinación en un pMDI es altísimo, en el tratamiento de niños con asma es aconsejable combinar el inhalador pMDI con una cámara espaciadora<sup>51</sup>. Se evita así la necesidad de coordinar la pulsación con la inspiración y disminuye notablemente el depósito orofaríngeo, a la par que aumenta el pulmonar. La respuesta al uso de un pMDI con una adecuada coordinación frente al uso combinado con cámara espaciadora no difiere en variables clínicas como la función pulmonar medida por FEV<sub>1</sub>, capacidad vital forzada (FVC) o pico espiratorio máximo<sup>154</sup>. Por el contrario, si se compara con una utilización del pMDI con técnica incorrecta por descoordinación en la maniobra, con la cámara se produce una mejoría significativa en todas las variables clínicas analizadas. Se ha demostrado que, en niños de entre 2 y 7 años de edad, dos respiraciones a volumen corriente serían suficientes para inhalar adecuadamente un aerosol en las cámaras con un volumen menor (Aerochamber®) mientras que son precisas tres para hacerlo en una cámara espaciadora con mayor volumen (Volumatic®)<sup>155</sup>.

Este sistema de pMDI con cámara espaciadora y con una o dos válvulas unidireccionales puede ser utilizado en niños de cualquier edad, recomendándose añadir pie-

za bucal a partir de los cuatro años si el niño colabora, y empleándose mascarilla facial en niños más pequeños o ante la ausencia de colaboración. Es fundamental para evitar errores de inhalación y, por tanto, el infratratamiento del niño con asma, adecuar el volumen de la cámara a la edad del niño. En los más pequeños no deberían emplearse cámaras superiores a los 11-25 cm de longitud y de 100 a 350 mL de volumen, utilizando mascarilla facial. En este caso, la mascarilla debería ser suave al contacto con la piel, flexible y adaptable completamente a la anatomía de la cara, lo que impedirá el escape de parte de la dosis por espacios en los que la mascarilla no se ajuste correctamente. Disponer de válvula inspiratoria y espiratoria en el mismo dispositivo espaciador ofrece, por una parte, la ventaja de confirmar mediante la simple observación del movimiento que el niño recibe la medicación, mientras que, al mismo tiempo, la válvula espiratoria impide reintroducir el aire en la cámara, evitando el desplazamiento del medicamento<sup>23</sup>.

Además, hay que tener en cuenta que existen otros factores que influyen en la cantidad de fármaco que se dispensa finalmente. El material con el que se ha fabricado la cámara espaciadora determina la carga electrostática en el interior de la misma, reduciendo la cantidad de fármaco que finalmente se deposita en la vía respiratoria. Así, cámaras como la Vortex® (sin carga electrostática) ofrecen una menor variabilidad en la disposición final en la boca del aerosol, que puede llegar a ser del doble de fármaco, frente a cámaras de plástico como la Babychamber® para menores de 4 años y la Volumatic® en niños de 4 a 8<sup>156</sup>. Este efecto electrostático que ejercen las cámaras fabricadas con plástico atrayendo las partículas del medicamento a las paredes de la cámara se minimiza con el uso y el lavado con agua jabonosa, con posterior secado sin frotar la cámara<sup>157</sup>. Además, junto a las metálicas, ya existen cámaras de plástico fabricadas con material antiestático que evitan este efecto<sup>154</sup>.

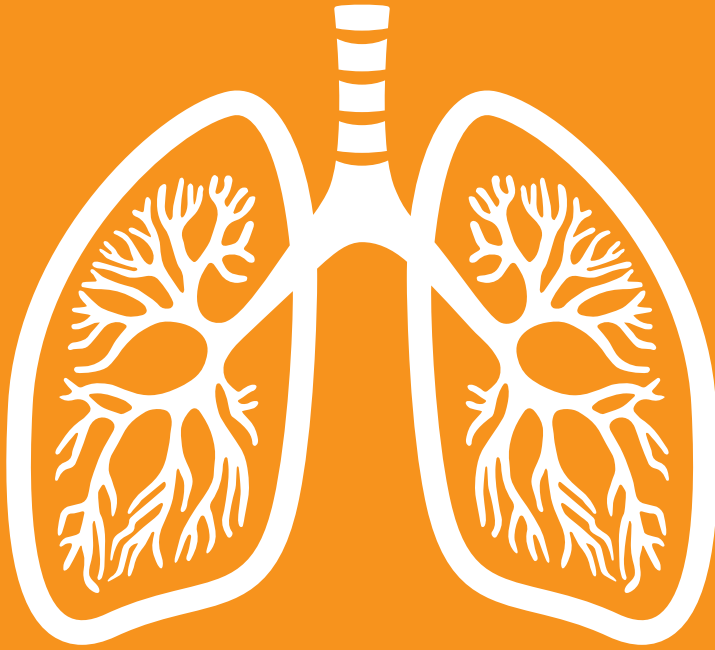
Existe, en ocasiones, una incorrecta percepción entre las familias de los niños con asma, y menos frecuentemente entre los profesionales que los atienden, de que el tratamiento nebulizado es más eficaz que el uso de un pMDI con su cámara espaciadora compatible. El uso de nebulizadores debería reservarse a pacientes concretos o circunstancias especiales. Necesitan un riguroso proceso de limpieza y mantenimiento, el consumo de tiempo durante la administración del tratamiento y una fuente externa de energía sin que además sean eficaces para todos los principios activos a nebulizar. De hecho, los nebulizadores ultrasónicos, por ejemplo, solamente sirven para nebulizar soluciones, como en el caso de los broncodilatadores, porque las suspensiones como los glucocorticoides o algunos antibióticos no alcanzan la cresta de la onda de mayor frecuencia<sup>150</sup>. Se puede usar un pMDI con cámara espaciadora con resultados comparables al de las nebulizaciones, incluso en el tratamiento en el momento agudo de una exacerbación<sup>158</sup>. Ya en 1995, Parkin *et al.* demostraron la eficacia de altas dosis de salbutamol administradas con un nebulizador o con un pMDI con cámara espaciadora en niños de 1 a 5 años que acudían al hospital por una exacerbación de asma<sup>159</sup>. Se les valoraba a la llegada al hospital y 12 horas después, una vez hospitalizados, y se comprobó que no se produjeron diferencias clínicas. Es interesante constatar que la duración del tiempo de hospitalización fue idéntica, independientemente de si habían recibido la medicación por cualquiera de los dos sistemas, mientras que se producía un ahorro de 15 libras bri-

tánicas por paciente con el uso de pMDI y cámara. Además, como se ha repasado en los capítulos anteriores, el pMDI permite la dispensación de dosis fijas con cada pulsación, mientras que con la nebulización resulta más frecuente la posibilidad de sobretratamiento, lo que implica a menudo desarrollo de efectos adversos. En neonatos con diagnóstico de membrana hialina está indicada la administración de surfactante exógeno mediante nebulización<sup>160</sup>. Se favorece así una distribución homogénea, aunque la viscosidad del surfactante exógeno tiende a formar espuma y burbujas durante el proceso de nebulización, aspecto este que dificulta la entrega hacia las regiones más distales.

En conclusión, en los niños a la hora de seleccionar el tratamiento inhalado se debe tener siempre muy presente la capacidad y habilidades del niño y sus cuidadores, adecuando la selección del dispositivo a la edad, combinando el pMDI con una cámara espaciadora compatible y de volumen también ajustado a la edad del niño, con boquilla o en los más pequeños, mascarilla facial. El uso de nebulizadores debería reservarse a fármacos que solo están disponibles en presentación líquida o que no pueden ser administrados por un pMDI.

Tabla I. Recomendaciones para la selección de dispositivos de inhalación en niños menores de 5 años		
	Dispositivo de elección	Dispositivo alternativo
Niños menores de 4 años	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhalador de cartucho presurizado con cámara espaciadora con mascarilla facial</li><li>• La cámara espaciadora contará con una o dos válvulas unidireccionales de baja resistencia</li></ul>	Nebulizador con mascarilla facial
Niños de 4 a 6 años	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhalador de cartucho presurizado y cámara espaciadora con pieza bucal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhalador de cartucho presurizado y cámara espaciadora con mascarilla facial o nebulizador con pieza bucal o mascarilla facial</li></ul>
Niños mayores de 6 años	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sistema de inhalación de polvo seco (β)[Ø]</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhalador de cartucho presurizado y cámara espaciadora con pieza bucal</li></ul>

Modificada de Consenso SEPAR-ALAT<sup>23</sup>. (β) Testar primero que se realiza repetidamente bien la maniobra inspiratoria y flujo inspiratorio superior a 30 L/min. [Ø] Indicados también en niños con fibrosis quística para inhalación de antibióticos.



## **Módulo 3**

Inhaladores, programa  
de educación y asma



## 3.1. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DEL INHALADOR EN LA PRESCRIPCIÓN TERAPÉUTICA

Dra. Ana Viejo Casas

La aparición de nuevos fármacos y dispositivos de inhalación ha ocasionado cierta confusión a la hora de decidir el dispositivo a prescribir. No todos los inhaladores deben usarse de la misma forma. Se distinguen distintos tipos de inhalador: pMDI, SMI, DPI o BAI. El uso de cada uno de estos inhaladores requiere una maniobra inhalatoria diferente. La posibilidad de usar una cámara de inhalación para facilitar la administración de medicación en los sistemas pMDI y SMI complica más en ocasiones la decisión a tomar.

La experiencia clínica generalizada sugiere que los dispositivos más usados actualmente ofrecen resultados terapéuticos equiparables cuando se utilizan correctamente, sin que se evidencie una clara superioridad entre los diversos modelos disponibles<sup>161,162</sup>.

### ¿Cómo debe elegirse un inhalador para un paciente?

Antes de tomar esta decisión, deben considerarse las siguientes cuestiones: ¿qué dispositivos son accesibles para el fármaco que quiero utilizar?; ¿se puede involucrar al paciente en la elección del sistema a usar?; ¿puede servir cualquier sistema para cualquier paciente?; ¿cuándo se debe usar la cámara de inhalación?; ¿puede utilizarse un único dispositivo para incluir todos los fármacos que se quieren utilizar?; ¿es válido dejar a elección del paciente el sistema a utilizar? En definitiva, cuestiones que nos deben conducir a elegir un dispositivo que contenga el fármaco seleccionado y que sea adecuado a las características del paciente y a sus preferencias.

El inhalador ideal debería cumplir una serie de características a tenor de la opinión de los neumólogos españoles recientemente consultados<sup>163</sup>. Entre ellas, las más importantes son: alto depósito pulmonar, correcta dispensación con bajos flujos inspiratorios, que no requiera coordinación, dosis exacta y reproducible, fácil de manejar, que el paciente sepa que lo ha hecho bien, mecanismo intuitivo, con mecanismo de seguridad para evitar sobredosificación, contador de dosis y bajo depósito orofaríngeo. Para la elección del inhalador en este mismo estudio<sup>164</sup> se prioriza, según los neumólogos consultados, la elección de la molécula y después, si es posible, el sistema. y también, si es posible, se elige de acuerdo con el paciente.

En la tabla I se exponen los parámetros a valorar en la elección del inhalador.

La **edad** es un factor fundamental a valorar. Los niños menores de 5 años no suelen ser capaces de aprender a realizar una inhalación correcta y, por ello, el inhalador más

Tabla I. Consideraciones previas a la elección del inhalador

- 1. Edad
- 2. Condiciones del paciente
- 3. Experiencia previa con inhaladores
- 4. Uso de uno o varios inhaladores
- 5. Dispositivos disponibles
- 6. Preferencias del paciente

adecuado es el pMDI conectado a una cámara de inhalación de la que el niño deberá respirar normalmente. Se deberán usar cámaras con válvulas de baja resistencia, antiestáticas y universales. Debe recordarse que, si el niño está llorando o agitado, el depósito pulmonar es dos tercios inferior que si se realiza la inhalación estando tranquilo. Debe vigilarse periódicamente el buen estado del dispositivo y de la cámara<sup>154</sup>.

El mismo problema puede observarse en ancianos o en enfermos con limitaciones físicas o psíquicas y, en general, incapacitados para una maniobra de inspiración correcta. Para pacientes con nivel de conciencia disminuido, e igual en niños más pequeños, la boquilla de la cámara puede ser sustituida por una mascarilla.

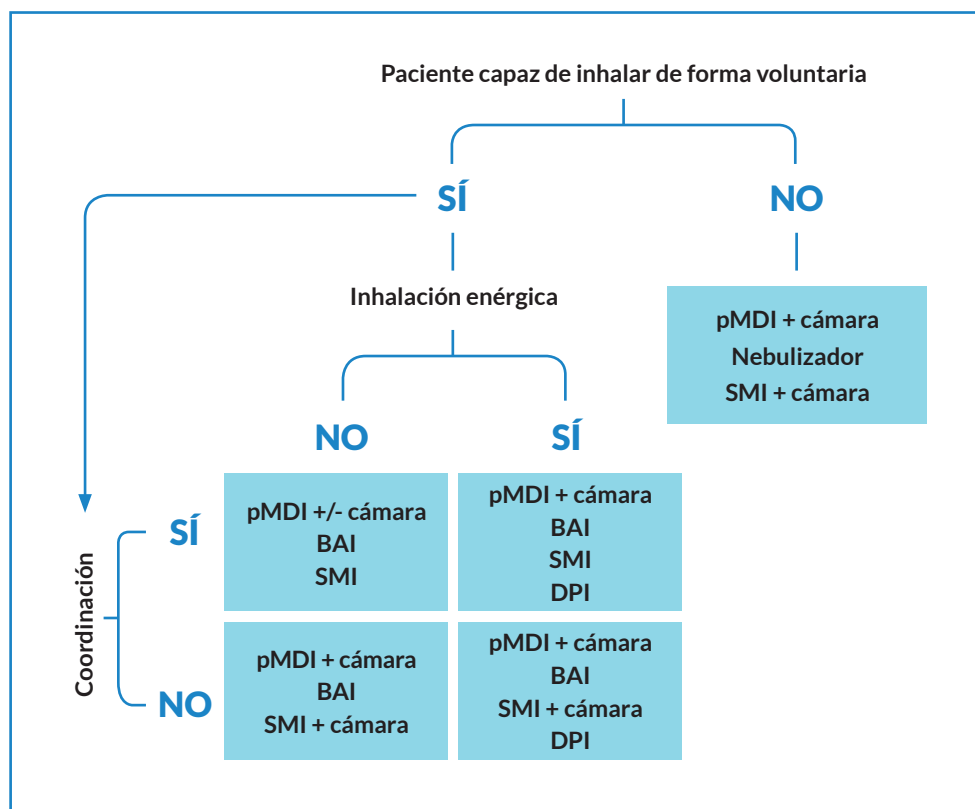
Las **condiciones del paciente** pueden modificar la elección del sistema de inhalación. Los pacientes con comorbilidades, mayores de 80 años, con condiciones sociales adversas, trastornos de la vía aérea superior o traqueostomizados requieren una consideración personal y decidir individualmente el mejor sistema de inhalación. Lo mismo puede ocurrir con adolescentes, analfabetos funcionales o con estilo de vida anárquico. Estas personas requieren una atención diferenciada para determinar su mejor y más eficaz indicación. Otra consideración precisan los pacientes incumplidores, bien sean erráticos, deliberados o involuntarios.

Otro aspecto de gran interés es el flujo inspiratorio del paciente. En general, los enfermos con limitación crónica al flujo aéreo (pacientes con asma o con EPOC) son capaces de generar un flujo inspiratorio suficiente para utilizar los dispositivos ya que la mayor dificultad es espiratoria, conservando un flujo inspiratorio suficiente. En la figura 1 se detallan los dispositivos a elegir dependiendo de la coordinación y el flujo inspiratorio del paciente.

La **experiencia previa con inhaladores** modifica la elección del sistema a utilizar. Los estudios que comparan inhaladores en pacientes que ya usaban antes un inhalador suelen mostrar preferencia hacia el previamente conocido por el paciente o por uno del mismo tipo. Los que usaban previamente un pMDI prefieren uno de ese tipo, y los familiarizados con un DPI prefieren un DPI. Pero los pacientes sin experiencia previa suelen inclinarse por este último, quizá porque no requiere la coordinación de la activación con la inhalación, lo que hace una relación disparo/inhalación menos difícil<sup>166</sup>.

Consultados los médicos españoles acerca de esta preferencia, estos se manifiestan a favor de que la experiencia previa en un sistema de inhalación es importante en la decisión de con qué sistema continuar<sup>44</sup>; esta decisión está avalada también en otros





**Figura 1.** Elección del tipo de dispositivo según la coordinación del paciente. Modificado de<sup>165</sup>.

estudios<sup>167</sup>. La recomendación de implicar al paciente en las decisiones terapéuticas no debe significar que el paciente pueda elegir libremente el dispositivo a utilizar, sino que, tras la decisión del fármaco a prescribir y el abanico de posibles dispositivos, el paciente, dirigido por el equipo sanitario, debe poder opinar sobre cuál es el dispositivo que cree que mejor se adapta a sus necesidades, por su forma y manejabilidad. Esto conlleva una mayor adhesión al tratamiento<sup>165</sup>.

Debe igualmente valorarse el uso de **uno o varios inhaladores**. Una vez elegido el fármaco a prescribir y las dosis necesarias, así como el modo de administración, en el caso de que sean varios los fármacos necesitados, debe considerarse la posibilidad de unificar dispositivos siempre que sea posible<sup>168</sup>. Los pacientes que precisan de más de un inhalador solicitan, en algunos estudios que valoran su opinión, que los diversos dispositivos utilizados tengan el mismo o similar mecanismo de inhalación, prefiriendo aprender a manejar únicamente una técnica de inhalación.

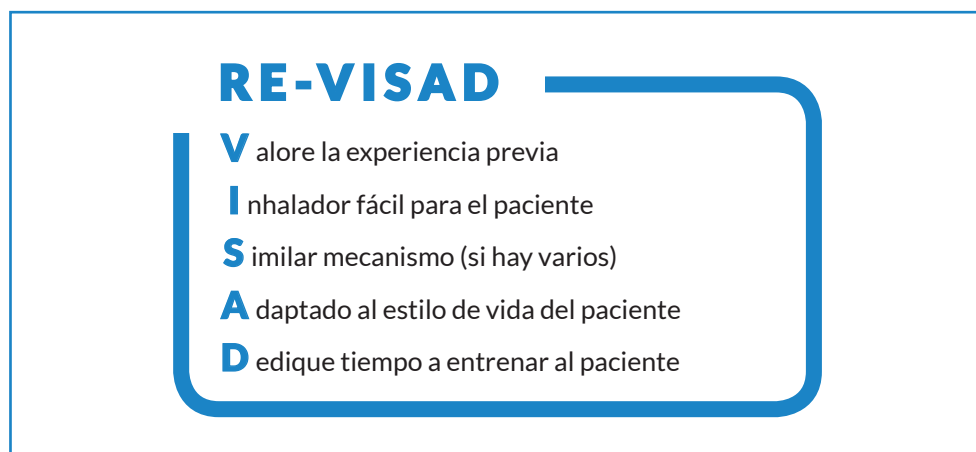
Debe recordarse que tener una estrategia terapéutica para incluir en un único dispositivo todos los fármacos necesarios puede favorecer el cumplimiento. Actualmente, hay muchos sistemas que incluyen dos y tres fármacos en un único dispositivo.

Respecto a los **dispositivos disponibles**, la variedad de sistemas con características dispares en cuanto a requerimiento de coordinación, flujo, esfuerzo inhalatorio y mantenimiento nos hace concluir que existen sistemas de inhalación aptos para cada paciente, aunque, al no tener todos los fármacos en todos los sistemas, puede verse aumentada la dificultad del tratamiento. Nuestro conocimiento, la observación del paciente y la atención a sus necesidades deben ser suficientes para realizar una indicación correcta<sup>169</sup>. En otros capítulos se describen las características de los pMDI, DPI y BAI, con sus ventajas e inconvenientes, así como los errores más frecuentes e importantes a evitar. Con respecto a las cámaras de inhalación, existe el problema de su tamaño, que las hace menos transportables y que ocasionalmente son rechazadas por los pacientes al no percibir sabor ni otras sensaciones con la inhalación.

En los últimos años, se han valorado las **preferencias del paciente** dentro de su integración en la elección del dispositivo de inhalación. El estudio i-CHECK<sup>170</sup> muestra que los pacientes prefieren que los dispositivos utilizados tengan el mismo mecanismo en caso de ser necesarios varios, así como que se adapten a sus necesidades y estilo de vida. Entre las conclusiones de este estudio figuran también el valorar la experiencia previa y dedicar el tiempo necesario para entrenar al paciente. Los autores resumen sus conclusiones en el acrónimo RE-VISAD que repasa los pasos que no debemos olvidar a la hora de la elección del dispositivo (fig. 2).

La opinión de los prescriptores se limita a que solo el 12 % de los encuestados valoran la preferencia del paciente a la hora de elegir el sistema de inhalación, frente al 39 % que da más valor a la experiencia previa en el uso del mismo inhalador<sup>44</sup>, opción que es también avalada por las guías de práctica clínica<sup>7</sup>.

Sin embargo, debemos recordar que al menos un 25 % de la población adulta de EE. UU. no es capaz de leer y entender las instrucciones básicas escritas en el prospecto del inhalador, y que solo el 24 % de los pacientes fue capaz de usar correcta-



**Figura 2.** Acrónimo RE-VISAD. Tomada de<sup>170</sup>.

mente un pMDI después de leer las citadas indicaciones<sup>171</sup>. Las instrucciones dadas solo por escrito son insuficientes, y sin embargo solo un 25 % de los pacientes recibe instrucciones orales para el uso correcto del inhalador.

Las referencias del paciente deben ser valoradas a tenor de otros aspectos bien conocidos. Una reciente revisión de los errores de la maniobra de inhalación<sup>48</sup> indica que al menos uno de cada tres pacientes comete errores críticos en uno o más pasos de la maniobra, por lo que recibe muy poca o ninguna medicación en cada inhalación. Sin embargo, casi todos los pacientes son capaces de aprender cómo usar un inhalador correctamente. La calidad de la maniobra va efectivamente unida a la adhesión al tratamiento y los dos factores están influidos por la buena relación médico-paciente, la actitud positiva del personal sanitario, la explicación de la enfermedad y su tratamiento y la participación del paciente en la elección del dispositivo, evitando el uso simultáneo en un mismo paciente de sistemas que requieran maniobras inhalatorias diferentes<sup>172</sup>.

Se hace prioritario mejorar la administración de la terapia inhalada concentrando el esfuerzo en motivar y aumentar el conocimiento del personal sanitario y en mejorar la instrucción del paciente sobre el uso de inhaladores. En esta labor, el médico aparece como máximo responsable con el afán de conseguir que una mayoría de médicos, personal de enfermería y farmacéuticos sean capaces y estén dispuestos a educar y tutelar a sus pacientes en el uso de los inhaladores.

## 3.2. INHALADORES EN EL PROGRAMA DE EDUCACIÓN DEL ASMA

Dr. José María Vega Chicote

### Introducción

En la última actualización de la GEMA<sup>4,3</sup> se recomienda con el grado máximo (R1) que: “Los pacientes con asma deberían seguir un programa de educación formal de su enfermedad (...) Se recomienda proporcionar a los pacientes con asma un plan de acción por escrito, con el objetivo de detectar precozmente el agravamiento del asma y poder instaurar acciones para su rápida remisión”<sup>7</sup>.

Se conoce desde hace tiempo que los programas educativos estructurados e individualizados, que incluyen instrucciones escritas sobre el tratamiento y la forma de actuar ante las descompensaciones, son útiles para reducir la morbilidad y la aparición de exacerbaciones, aumentan la calidad de vida y disminuyen el uso de recursos sanitarios en enfermos con asma.

Desde un punto de vista práctico, la educación del paciente con asma debe incluir el conocimiento de la enfermedad y la adquisición de habilidades que permitan al enfermo implicarse en el manejo de su patología. Siguiendo las indicaciones de la GEMA, podemos resumirlo en la siguiente tabla<sup>7</sup>.

**Tabla I. Información y habilidades básicas que debe aprender un paciente con asma**

1. Conocer que el asma es una enfermedad crónica y necesita tratamiento continuo, aunque no tenga molestias
2. Saber las diferencias que existen entre inflamación y broncoconstricción
3. Diferenciar los fármacos “controladores” de la inflamación, de los “aliviadores” de la obstrucción
4. Reconocer los síntomas de la enfermedad
5. Usar correctamente los inhaladores
6. Identificar y evitar en lo posible los desencadenantes
7. Monitorizar los síntomas y el flujo espiratorio máximo (PEF)
8. Reconocer los signos y síntomas de agravamiento de la enfermedad (pérdida del control)
9. Actuar ante un deterioro de su enfermedad para prevenir la crisis o exacerbación

Hay que tener en cuenta que el programa de educación es un proyecto continuo, que debe ser implementado en cada una de las visitas del paciente, adecuado al momento evolutivo de la enfermedad y en diferentes pasos; de esta forma, la guía GEMA propone una serie de acciones en cada una de las visitas del enfermo (tabla II).

**Tabla II. Tareas educativas a realizar en cada visita**

	Comunicación	Información	Instrucción
<b>Visita inicial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigar expectativas</li> <li>• Pactar objetivos</li> <li>• Dialogar sobre el cumplimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conceptos básicos sobre el asma y el tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Técnica de inhalación</li> <li>• Automonitorización</li> </ul>
<b>Segunda visita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar los logros sobre las expectativas y los objetivos</li> <li>• Dialogar sobre el cumplimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reforzar la información de la visita inicial</li> <li>• Informar sobre las medidas de evitación ambiental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reforzar técnica de inhalación</li> <li>• Cómo evitar desencadenantes</li> <li>• Interpretación de registros</li> <li>• Plan de autotratamiento</li> </ul>
<b>Revisiones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar los logros sobre las expectativas y los objetivos</li> <li>• Dialogar sobre el cumplimiento terapéutico y las medidas de evitación ambiental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reforzar la información</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisar y reforzar la técnica de inhalación</li> <li>• Revisar y reforzar la automonitorización y el plan de autotratamiento</li> </ul>

Como se puede observar, una parte muy importante de los programas de educación en asma es la atención al buen uso de los inhaladores; desde la visita inicial y en todas las revisiones se debe adiestrar y comprobar la técnica y solvencia de los pacientes en el uso de estos dispositivos.

## ¿Por qué se debe instruir en el uso de los inhaladores?

Se ha detectado en trabajos previos el mal uso que, en general, hacen los pacientes de los inhaladores. Por ejemplo, en este artículo de Press<sup>173</sup>, en el que participaron 100 pacientes con asma o EPOC, se comprobaba que el 86 % de ellos no sabía utilizar correctamente el inhalador pMDI y que el 71 % tampoco el dispositivo Accuhaler® en polvo seco.

El proceso de instrucción en el uso de los inhaladores debería tener las siguientes fases:

- **Explicación de la técnica paso a paso**, con el porqué de cada paso, ayudándose de dibujos y del dispositivo escogido, siguiendo los pasos descritos en el Anexo II.
- **Demostración de la técnica** por parte del profesional sanitario: “Una imagen vale más que mil palabras”. Así el paciente puede apreciar la forma correcta de utilización.
- **Comprobar la técnica que utiliza el paciente** con un dispositivo placebo para poder repetirla tantas veces como sea necesaria, hasta que la realice correctamente, corrigiendo los errores.

- **Entregar un folleto** con la descripción de los pasos.
- Incluso en el caso de una buena técnica, **comprobarla periódicamente**, es fácil que el paciente olvide algún paso.

Con los dispositivos pMDI, la mayoría de los pacientes no pudieron realizar los siguientes pasos: colocar el espaciador (incorrecto en el 83 % de los participantes), espirar completamente (incorrecto en el 77 %) y exhalar lejos del dispositivo una vez terminado (incorrecto en el 83 %). Los pasos mal ejecutados por la mayoría de los pacientes para el dispositivo Accuhaler® fueron: espirar por completo (incorrecto en el 77 % de los participantes) y alejado del dispositivo (incorrecto en el 81 % de los participantes). No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con asma frente a EPOC que realizaron correctamente cualquiera de los pasos del pMDI o del Accuhaler®. Los enfermos se sometieron a una intervención educativa estandarizada en el manejo de los inhaladores (ESI)<sup>174</sup>. Después de una ronda de instrucción, el 86 % de los participantes utilizaron correctamente el pMDI. Tras una segunda ronda, todos lo consiguieron. Con Diskus®, el 78 % lo utilizó correctamente después de un ciclo de enseñanza, y todos después del segundo. En un segundo trabajo, estos autores<sup>175</sup>, comparan dos técnicas para mejorar el uso de los inhaladores; una de ellas la anteriormente referida (ESI)<sup>174</sup> y otra más breve, pero con instrucciones por escrito.

En este estudio, se observaron varios aspectos no desdeñables: primero, cómo los pacientes sobreestiman el buen uso de los inhaladores: del 72 % que creía utilizar bien el MDI, un 69 % no tenía una técnica correcta; el 94 % opinaba que sabían utilizar el Diskus®, sin embargo, de estos, el 76 % lo usaba mal. En segundo lugar, se comprobó que la intervención educativa estandarizada conseguía mejores resultados que la más breve, pero, sobre todo, que los pacientes que recibieron educación ESI tuvieron menos eventos relacionados con la salud después de la hospitalización, aunque serán necesarios estudios más grandes y multicéntricos para evaluar la durabilidad y los resultados clínicos asociados con esta educación hospitalaria.

Se ha escrito mucho sobre que los nuevos dispositivos inhaladores que van apareciendo en el mercado reducen los errores y mejoran los resultados, pero una revisión de ensayos controlados ha demostrado que una amplia gama de dispositivos son igualmente eficaces en la administración de la terapia cuando los pacientes la usan de manera adecuada<sup>161</sup>. Es por esto por lo que hay que insistir en la educación de los enfermos en el uso de los inhaladores prescritos.

## ¿Cómo se podría mejorar el uso de los inhaladores en los pacientes con asma?

En primer lugar, habrá que optimizar el conocimiento y las habilidades de los profesionales de la salud en el manejo de los inhaladores. Prácticamente todos los enfermos dependen de la instrucción recibida de los profesionales de la salud en la visita clínica. Sin embargo, estos profesionales de la salud generalmente carecen del cono-

cimiento y las habilidades adecuadas para usar diferentes dispositivos inhaladores<sup>176</sup>. Hay, por tanto, que formar al formador, mejorando la capacitación de los profesionales, lo que ha demostrado que mejora el conocimiento y las habilidades del personal sanitario<sup>177,178</sup>. Esto también ha sido útil dirigido a farmacéuticos<sup>179</sup>.

En segundo lugar, habrá que mejorar los conocimientos y las habilidades del paciente sobre sus inhaladores. Las intervenciones educativas enfocadas a mejorar el uso de inhaladores de adultos y niños (pMDI y DPI) pueden reducir significativamente el error de la técnica de inhalación<sup>180,181</sup>.

Las instrucciones escritas y verbales mejoran la técnica del paciente, pero si se añade una demostración con el dispositivo mejora notablemente la retención y las habilidades con el inhalador. En otro estudio se demostró que una intervención educativa sobre el uso del dispositivo, de dos minutos y medio, administrada por farmacéuticos comunitarios capacitados, no solo mejoró significativamente la técnica del inhalador para el paciente sino también mejoró los resultados del asma<sup>182</sup>. Otras estrategias educativas que se han utilizado para mejorar la eficacia de la técnica inhalatoria incluyen el uso de presentaciones multimedia<sup>183,184</sup>.

Lo que parece claro es que el entrenamiento en la técnica de inhalación es útil para cada tipo de inhalador<sup>144,185,186</sup> y debe repetirse a intervalos regulares<sup>187</sup>.

Es evidente que los responsables del tratamiento de los pacientes con asma deben comprender la importancia de mejorar la técnica del inhalador a través de distintas estrategias. Se deberían instituir programas para comprobar la evaluación de la técnica del inhalador y la capacitación en todos los entornos de atención médica, lo que probablemente se traduciría en un aumento considerable de la calidad de vida de los pacientes y en una disminución de los costes en salud.

Para finalizar, se describen en modo abreviado las necesidades futuras que habrá que satisfacer para intentar mejorar el uso de inhaladores en el programa de educación en el asma (tabla III).

Tabla III. Necesidades futuras de investigación, de política sanitaria y de práctica y educación para mejorar el uso de inhaladores	
Necesidades de investigar	
Para comprender las lagunas en educación y conocimiento	Investigación basada en Delphi para explorar la relación entre la técnica del inhalador y el control del asma, identificando brechas en la educación y el conocimiento
Resultados económicos y clínicos de salud asociados con la técnica óptima de inhalación	Evaluar el valor del entrenamiento en términos de resultado clínico. Debe ser medido por dos grupos combinados de médicos de Atención Primaria, uno entrenado en la técnica óptima de inhalador, el otro no
Revisión del impacto de las creencias culturales sobre el uso del inhalador	Medir la importancia de las creencias culturales y por qué el incumplimiento es más frecuente en algunas poblaciones
Necesidades de tener una política sanitaria	
Aproveche la importancia de la técnica del inhalador dentro del marco de políticas de salud	Identifique el impacto de los errores críticos del inhalador y la mala técnica del inhalador y presente un enfoque gradual para el cambio
Necesidades de practicar/educar	
La educación actual sobre la técnica del inhalador es inconsistente y no siempre precisa	<p>Desarrolle 5 mensajes clave con referencias de apoyo para ser ampliamente comunicados a los proveedores de salud y a los pacientes:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Prepare el dispositivo Vea la orientación Active el dispositivo Agite el dispositivo si es un pMDI o un BAI</li><li>2. Prepare el cuerpo Espire completamente lejos de la boquilla Considere las diferencias entre los dispositivos pMDI, DPI y BAI</li><li>3. Coloque la boquilla en la boca e asegure un buen sello y asegúrese de que los dientes no estén en frente del dispositivo</li><li>4. DPI: inspire tan rápido y tan fuerte como pueda desde el principio</li><li>5. pMDI: empiece a inspirar lentamente y presione, inhale durante más de 5 s Mantenga la respiración durante al menos 5 s</li></ol>
Desarrollar una lógica farmacoeconómica para el cambio	Informe a los proveedores de salud y a los pacientes que con la técnica de inhalación mejorada se necesitará menos medicamento para lograr el mismo o mejor control

Modificado de Price<sup>188</sup>.



## 3.3 ERRORES FRECUENTES EN LA INHALACIÓN DE FÁRMACOS

**Dr. Víctor Bustamante Madariaga**

La terapia inhalada continúa siendo el fundamento principal en el tratamiento de enfermedades de la vía aérea como asma y EPOC. A pesar de las bondades de esta modalidad de tratamiento con máximo efecto local en la vía aérea y mínimo efecto sistémico, el uso insuficiente o incorrecto se reconoce como la principal causa de falta de control en el asma y de persistencia de la sintomatología en los pacientes con EPOC<sup>189</sup>. La falta de control de estos pacientes está en la raíz de la mayor parte del gasto sanitario que ocasionan, con un gasto importante de recursos para el incremento de la asistencia sanitaria y, sobre todo, de Urgencias.

A pesar de todo esto, la sensibilidad respecto a la necesidad de una mejor gestión de la terapia inhalada sigue siendo baja. Se presta poca atención a una correcta educación de los pacientes, a la necesidad de una supervisión de la técnica inhalatoria y, sobre todo, se descuida la educación de los educadores.

La correcta ejecución del tratamiento inhalado va a depender de tres actores que comparten la responsabilidad:

- Quien prescribe el tratamiento inhalado.
- El propio paciente que debe llevarlo a cabo.
- Un sistema sanitario que debiera ser consciente de las dificultades y requerimientos de las terapias que financia, siempre basándose en criterios de coste y efectividad.

En este capítulo nos proponemos revisar todas estas cuestiones, señalando cuáles son los errores más habituales en la terapia inhalada:

- Errores de concepto en la prescripción.
- Errores en el uso de los diferentes inhaladores, con atención especial a los errores considerados “críticos”, es decir, los que dan lugar a la ineficacia del tratamiento<sup>49</sup>.
- Defectos en la organización sanitaria: el hecho de que los errores no son solo posibles, sino muy frecuentes, nos debe hacer reflexionar sobre la necesidad no tan solo de educación, sino de rutinas y estructuras de supervisión en un sistema que implique a todos los actores con responsabilidad para mejora de un capítulo importante de la terapéutica. Las carencias en este terreno son hoy en día una de las principales causas de mal control de asma y EPOC, de síntomas frecuentes o persistentes, de mala calidad de vida de los enfermos: en suma, de un sufrimiento y gasto sanitario evitables<sup>190</sup>.

## Errores del prescriptor

La indicación de un tratamiento inhalado no es equivalente a la de cualquier otro tratamiento administrado por vía oral y presupone que quien lo hace ha tenido en cuenta las capacidades del paciente, sus conocimientos y destrezas, y que ha proporcionado o procurado el adiestramiento necesario para que el paciente lo pueda realizar.

Si asumimos que el prescriptor debe ser el primer responsable de la instrucción del paciente debemos remitirnos a datos sobre cuál es el conocimiento de los diferentes profesionales sobre la terapia inhalada. El estudio de Hanania en 1994<sup>191</sup> reflejó una puntuación de conocimiento, sobre un máximo de 100 %  $\pm$  DE, de 67  $\pm$  5 % para especialistas neumólogos, 48  $\pm$  7 % para internistas y de 39  $\pm$  7 % para personal de enfermería. En un estudio similar realizado en farmacéuticos, colectivo que también tiene una reconocida función educadora en salud, no se observaron niveles superiores de conocimiento<sup>192</sup>, con lo que los datos no nos permiten confiar en una mejora a partir de esta situación de partida. Un estudio mucho más reciente<sup>193</sup> avala que el conocimiento por parte de los farmacéuticos depende esencialmente de la formación recibida, generalmente derivada de los propios fabricantes de inhaladores y, por lo tanto, no exenta de parcialidad. Los estudios precedentes de España no son más optimistas<sup>44</sup>; en un estudio realizado sobre 1.640 personas entre pacientes, personal de enfermería y médicos se observaron deficiencias sustanciales. Solamente el 9 % de los pacientes, el 15 % del personal de enfermería y el 28 % de los médicos fue capaz de realizar correctamente las maniobras de inhalación, con errores con los cartuchos presurizados de dosis medidas (pMDI) por falta de coordinación entre pulsación e inhalación, no hacer la apnea o no esperar 30 segundos entre dos maniobras<sup>194</sup>. En un estudio sobre el Turbuhaler<sup>®</sup>, solamente el 32 % del personal de enfermería y el 56 % de los médicos hizo correctamente la inspiración brusca y profunda necesaria para este dispositivo<sup>195</sup>. Se relaciona la mala técnica con menor edad y ausencia de instrucción previa<sup>196</sup>. Existe evidencia de que el entrenamiento hace mejorar la técnica, por lo que empezar la instrucción con los profesionales de la salud debiera ser la primera medida. Por desgracia, y a pesar de la dificultad creciente por la diversidad de dispositivos existentes, no existe un plan articulado para mejorar el nivel de conocimiento para la totalidad de los profesionales sanitarios.

La falta de educación del educador ha sido reflejada en un editorial de Viejo-Bañuelos y Sanchís<sup>172</sup> como el cuadro de Brueghel *Un ciego guiando a otros ciegos*, y en la revisión de Plaza<sup>176</sup>.

Debe considerarse como error de prescripción cualquiera de las siguientes situaciones:

### 1. Incapacidad física del paciente para realizar una maniobra de inhalación adecuada por cualquiera de las circunstancias siguientes:

- No puede generar un flujo inspiratorio suficiente, particularmente en el caso de sistemas que precisan mayor energía para desagregación.

- Así, el sistema Turbuhaler® presenta menor rendimiento, con flujos por debajo de 28 L/min, motivo por el que puede no ser adecuado para pacientes ancianos o débiles<sup>151</sup>. Para generar este flujo influyen la resistencia del dispositivo y las capacidades del paciente<sup>197</sup>.
- No puede cerrar los labios alrededor de la boquilla por parálisis facial, enfermedad neuromuscular u otra circunstancia.
- Traqueostomía u otra circunstancia especial del paciente

**2. Incapacidad cognitiva del paciente.** Existen estudios que demuestran una peor técnica inhalatoria en pacientes ancianos<sup>198</sup>. En ellos, la función cognitiva es un predictor importante para aprender la técnica inhalatoria y ser capaz de retenerla<sup>199,200</sup>. Sin embargo, incluso sujetos que presentan *scores* normales en los test neuropsicológicos no serán capaces de realizar correctamente una inhalación con un dispositivo pMDI a pesar de un entrenamiento y refuerzo correcto, ya que existen dispraxias y deterioros cognitivos indetectables<sup>199</sup>. En muchas ocasiones, no será posible concluir la imposibilidad si no se han realizado los debidos ensayos de adiestramiento.

En las situaciones en las que el paciente es incapaz física o cognitivamente de realizar la preparación del dispositivo para inhalación, la situación puede solventarse mediante un cuidador. El cuidador puede salvar los pasos para los que el paciente no tiene capacidad, como la preparación del dispositivo, y con la debida instrucción servir como referencia para reconocer si la ejecución es correcta en cada paso.

Si las dificultades son insalvables para un determinado inhalador, será necesario en muchos casos optar por un sistema de inhalación más sencillo, apto para el paciente, incluso en una modalidad alternativa a su uso normal pero que resulte eficaz. En este sentido, una alternativa con frecuencia infrautilizada puede ser la utilización de cámaras de inhalación, incluso con interfaces diferentes o en un uso alternativo, es decir, con inhalaciones repetidas. Aunque estas modalidades no aseguran que el depósito sea el usual, la disponibilidad de fármacos es superior y su dosificación es menos incierta que la administración de fármacos mediante nebulizadores continuos, generalmente de tipo *jet*, que son considerados el último recurso.

**3. Prescripción excesivamente compleja de sistemas de inhalación.** La simplicidad de indicar un único sistema de inhalación debe ser la preferencia, siempre que esto sea posible<sup>172</sup>. No es infrecuente que los pacientes confundan pasos realizados con un dispositivo que resultan perjudiciales para otros, como agitar dispositivos de polvo para inhalación (DPI) ya preparados, hacer inhalaciones lentas a partir de dispositivos de polvo, etc.

**4. Considerar que la técnica de inhalación correcta será persistente a lo largo del tiempo.** Si bien está demostrado que con adiestramiento se mejora la técnica, es un fallo ignorar que los pacientes incorporan errores en su maniobra con el paso del tiempo, por lo que es necesaria una evaluación continuada<sup>201</sup>.

Atender a estas cuestiones hasta comprobar que el paciente tiene las destrezas necesarias es responsabilidad del prescriptor. Debe proporcionarse igualmente una educación para que el paciente conozca la razón y necesidad de su tratamiento. La de-

bida adhesión al tratamiento no es tan solo una cuestión técnica, sino que el paciente debe cambiar sus hábitos, y para ello deberá transmitírsele la motivación necesaria. Por ello, además de la buena relación médico-paciente, se ha observado que existe una relación clara entre destreza y adhesión al tratamiento que puede ser considerada un efecto colateral de la implicación del profesional<sup>202</sup>.

En este sentido, la iniciativa ADMIT ha hecho las siguientes recomendaciones, asociadas a otras relacionadas con la educación de pacientes y con las revisiones necesarias del tratamiento inhalado<sup>189</sup>:

- El pico-flujo espiratorio de un paciente debería ser estimado antes de hacer la prescripción de un inhalador en polvo seco. Aquellos pacientes con limitación grave al flujo aéreo, niños y ancianos, se beneficiarán de una técnica inhalatoria que precise una menor resistencia al flujo aéreo.
- Antes de indicar un DPI, debería chequearse si el paciente es capaz de hacer una inspiración profunda y forzada desde el principio de la maniobra, ya que este perfil afecta al tamaño de partícula emitido y, por tanto, a la deposición de fármaco y su eficacia.
- Una alternativa a los pMDI debería considerarse en sujetos mayores, con un Mini-mental < 23/30 o, score de dispraxia ideomotora < 18/20, ya que es improbable que realicen correctamente la técnica inhalatoria a través del pMDI.
- Siempre que sea posible, un paciente debería tener un único inhalador o tipo de inhalador.

## Errores del paciente

La información sobre mala utilización de la terapia inhalada es múltiple y resulta difícil extraer conclusiones que puedan ser aceptadas universalmente. Gran parte de la investigación no es independiente, y debe tenerse en cuenta que la técnica inhalatoria es juzgada basándose en los protocolos establecidos por los propios fabricantes en cuanto a los pasos imprescindibles a cubrir por el paciente. Aunque siempre es mejorable, los niveles de educación varían según el medio sanitario y dependen de la extracción sociocultural de los pacientes.

No acostumbra a distinguirse en las publicaciones entre errores fundamentales o críticos y los simplemente accesorios. Tampoco resulta fácil saber cuál es el adiestramiento previo a los resultados que se presentan en los estudios. Lo que resulta innegable es que los pacientes cometen errores en la terapia inhalada, como refleja la revisión de Sanchís<sup>48</sup>. En un estudio reciente sobre 2.935 pacientes con EPOC<sup>203</sup>, se observaron errores de uso en más del 50 % de maniobras, independientemente del dispositivo. Los errores críticos ocurrieron en un 15,4 %, 21,2 %, 29,3 %, 43,8 %, 46,9 % y 32,1 % de las maniobras respectivas con los dispositivos Breezhaler®, Accuhaler®, Handihaler®, pMDI, Respimat® y Turbuhaler®. La probabilidad de haber presentado un ingreso previo o visita a Urgencias en los 3 meses previos se duplicaba en el caso de los pacientes con errores críticos.

La prevalencia de estos errores puede resumirse en :

- Fallos generales:
  - No quitar la tapa.
  - Ausencia de inspiración, o la realiza por nariz.
  - Volumen inspiratorio insuficiente.
- Errores con los dispositivos MDI:
  - Comienza la inhalación después de la pulsación (no es crítico si se utiliza una cámara).
  - Realiza la pulsación al acabar la inhalación.
  - Pone el dispositivo al revés.
  - Interrumpe la inhalación cuando comienza la salida del aerosol.
- Errores con los inhaladores de polvo seco:
  - No prepara la dosis (no pincha la cápsula o no activa el DPI multidosis).
  - La inspiración es lenta o tarda en conseguir un flujo suficiente.
  - No cierra los labios en la boquilla.
  - Exhala por la boquilla antes de inhalar.
- Errores con el sistema Respimat®:
  - No carga la dosis.
  - Realiza la pulsación al acabar la inhalación.
  - Interrumpe la inhalación cuando comienza la salida del aerosol.

La lista de los posibles errores con cada tipo de dispositivo está recogida con extensión en la tabla I, sin poder descartar la posibilidad de que cualquier otra actuación fuera de esta lista pudiera ser considerada errónea, lo que tendrá que ser valorado según el criterio del profesional que examine las maniobras de un paciente.

## **Errores en la organización sanitaria**

La necesidad de esta guía y lo expuesto en los apartados anteriores corrobora que la prescripción de medicación inhalada y su correcta ejecución no son sencillas. Se trata de medicamentos con un uso muy extenso y grandes costes para los sistemas de salud, aunque es su utilización inadecuada la que tiene consecuencias económicas muy superiores. Desde este punto de vista, un estudio farmacoeconómico que implementó un sistema de control del cumplimiento y de la ejecución de la terapia inhalada a partir de las farmacias<sup>203</sup> demostró que no solo era una medida eficaz en cuanto al ratio coste-beneficio, sino que directamente suponía un ahorro de costes al sistema.

Por ello, no se comprende fácilmente la carencia de una formación específica con reconocimiento o subespecialidad de enfermería análoga a la de educador en diabetes. La complejidad de los tratamientos y su manejo con un número y variabilidad creciente de los sistemas de inhalación ha superado en complejidad a la terapéutica en

muchas áreas de la Medicina. Contar con referentes en cada centro de salud debiera servir para evitar situaciones como las que se describen en este capítulo, donde el paciente cree que toma su tratamiento y no le produce ningún beneficio.

Todos los puntos de contacto de los pacientes con el sistema de salud son eslabones donde puede llevarse a cabo una supervisión y educación en la técnica inhalatoria: farmacias, enfermería de Atención Primaria y Especializada y médicos de ambos niveles.

Si el dominio técnico proporciona refuerzo para la adhesión de los pacientes<sup>201</sup>, las iniciativas dirigidas a formar y concienciar a los profesionales sanitarios debieran tener un efecto mayor en concienciar a todos los implicados sobre la necesidad de una correcta indicación, educación y supervisión.

Tabla I. Errores posibles en el uso de dispositivos de inhalación	
Dispositivo	Errores habituales y críticos
Inhaladores de dosis medida (pMDI) sin cámara de inhalación	<ul style="list-style-type: none"><li>• No quitar la tapa</li><li>• No sostener el inhalador en posición vertical</li><li>• La pulsación no corresponde a la inhalación; pulsación antes de la inhalación</li><li>• La pulsación no corresponde a la inhalación; la pulsación es demasiado tardía</li><li>• Falta de pulsación</li><li>• No inhalar</li><li>• Inhalar demasiado rápido</li><li>• Inhalación por la nariz</li><li>• Uso de dispositivo vacío</li><li>• Tardar menos de 30 segundos en hacer una segunda inhalación</li><li>• No poner la tapa antes de guardarlo</li></ul>
BAI	<ul style="list-style-type: none"><li>• Igual que los pMDI (aunque se evite descoordinación del disparo)</li></ul>
Inhaladores de dosis medida (pMDI) con cámara de inhalación	<ul style="list-style-type: none"><li>• No escuchar el ruido de la válvula (Volumatic® o Aerochamber®)</li><li>• Inhalador no insertado con un sello hermético en la cámara</li><li>• El inhalador no está en posición vertical con la cámara</li><li>• No se dispara una dosis en el espaciador (ya sea ninguna o más de una dosis)</li><li>• La boquilla de la cámara espaciadora se coloca correctamente pero no sella los labios</li><li>• Falta de inhalación a través de la boquilla dentro de los 2 segundos de la descarga de una dosis</li><li>• No inhalar</li><li>• Inhalar por la nariz</li></ul>

**Tabla I. Errores posibles en el uso de dispositivos de inhalación**

Inhaladores de dosis medida (pMDI) con cámara de inhalación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incapacidad de mantener apnea (o mantenerla durante &lt; 3 s)</li> <li>• Cuando usa dos dosis, comenzar la segunda antes de 2 segundos de la primera dosis</li> <li>• Tos durante la inhalación</li> <li>• Con Foster<sup>®</sup>, no usarlo dentro de 20 semanas/5 meses después de retirarlo de la farmacia</li> <li>• El espaciador está defectuoso en la válvula o con grietas en el plástico</li> <li>• Secar la cámara con un paño en lugar de al aire</li> <li>• No quitar la tapa del pMDI</li> </ul>
<b>Inhaladores en polvo seco (DPI):</b>	
Accuhaler <sup>®</sup> o Ellipta <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No deslizar la tapa hasta el extremo</li> <li>• No deslizar la palanca completamente para abrir la boquilla</li> <li>• Sostener la boquilla hacia abajo después de la preparación de la dosis y antes de la inhalación</li> <li>• Agitar después de la preparación de la dosis</li> <li>• Soplar en el dispositivo antes de la inhalación</li> <li>• No exhalar lentamente para vaciar los pulmones</li> <li>• No inclinar la cabeza para que la barbilla esté ligeramente hacia arriba</li> <li>• Inhalación no máxima o muy lenta</li> <li>• No mantener la apnea tras la inhalación</li> <li>• No poner en la boca o no sellar los labios alrededor de la boquilla</li> <li>• Inspiración lenta al comienzo de la maniobra</li> <li>• No inhalar a través de la boquilla</li> <li>• Inhalación por la nariz</li> <li>• Usar el inhalador vacío</li> <li>• No cerrar la tapa después inhalación</li> </ul>
Turbuhaler <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No quitar la tapa</li> <li>• Agitar durante o después de la preparación</li> <li>• El dispositivo no se sostiene en posición vertical (la boquilla hacia el cielo) cuando se gira la base (o dentro de 45 ° de la vertical)</li> <li>• Dosis no preparada correctamente: no se gira la base</li> <li>• Dosis no preparada correctamente: se gira la base pero no se vuelve a la posición original</li> <li>• Exhalar en la boquilla del dispositivo</li> <li>• No exhalar lentamente para vaciar los pulmones</li> <li>• No inclinar la cabeza para que la barbilla esté ligeramente hacia arriba</li> <li>• No poner en la boca y sellar los labios alrededor de la boquilla</li> </ul>

Tabla I. Errores posibles en el uso de dispositivos de inhalación	
Turbuhaler®	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhalación no máxima ni suficientemente rápida</li><li>• Falta de inhalación a través de la boquilla</li><li>• Inhalación por la nariz</li><li>• No mantener la apnea tras la inhalación</li><li>• No poner la tapa al concluir</li></ul>
Otros sistemas de polvo multidosis (Nexthaler®, Genuair®, Spiromax®, Easyhaler®)	<ul style="list-style-type: none"><li>• No agitar previamente el dispositivo (sistema Easyhaler®)</li><li>• No retirar la tapa y no cargar cuando este proceso no se deriva directamente de lo anterior</li><li>• Agitar el dispositivo una vez cargado</li><li>• No realizar una espiración lenta y profunda previa</li><li>• Exhalar en la boquilla del dispositivo</li><li>• No cerrar los labios alrededor de la boquilla</li><li>• Exhalar a través de la boquilla</li><li>• No generar el clic de emisión de la dosis (sistemas Genuair® y Nexthaler®)</li><li>• No hacer la inhalación o muy lenta</li><li>• Interrumpir la inspiración cuándo se nota el clic</li><li>• No realizar la apnea tras la inspiración</li><li>• No colocar la tapa en su posición después de las maniobras</li><li>• Uso del inhalador vacío</li></ul>
Sistemas monodosis de polvo para inhalación (HandiHaler®, Aerolizer®, Breezhaler®, Zonda®)	<ul style="list-style-type: none"><li>• No quitar la tapa</li><li>• No colocar la cápsula en su localización</li><li>• Agitar después de su colocación</li><li>• No presionar el punzón para perforar la cámara</li><li>• Mantener presionado el punzón de perforación durante toda la maniobra</li><li>• No hacer una espiración profunda y larga previa</li><li>• Exhalar en la boquilla del dispositivo</li><li>• No colocar la boquilla correctamente en la boca</li><li>• No inspirar larga e intensamente a través de la boquilla</li><li>• No realizar una apnea después de la inspiración</li><li>• No colocar la tapa tras su utilización</li></ul>
Respimat®	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dispositivo sin la correcta inserción de la bombona.</li><li>• No realizar el giro para cargar el muelle</li><li>• No quitar la tapa</li><li>• Presionar inadvertidamente el pulsador con la salida de la dosis tras levantar la tapa</li><li>• No realizar una espiración lenta y completa antes de inspirar</li><li>• No colocar correctamente los labios en la boquilla</li><li>• No presionar el pulsador para emitir la dosis</li><li>• No realizar una inspiración lenta y profunda</li><li>• No realizar la apnea tras la inhalación</li><li>• No colocar la tapa tras la segunda inhalación</li><li>• Uso del inhalador vacío</li></ul>



## 3.4. ADHESIÓN A LOS INHALADORES

Dr. José María Vega Chicote

### Introducción y situación actual

Los medicamentos administrados por vía inhalada son la base del tratamiento del asma. Los glucocorticoides inhalados, depositados directamente en las vías respiratorias de un paciente, disminuyen las respuestas inflamatorias que se producen en estos enfermos y son la piedra angular de la terapia. Es conocido, desde hace años, que la reducción de la inflamación subyacente por el uso continuado de ICS produce una mejoría de los síntomas, una disminución de las exacerbaciones y una reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el asma<sup>204,205</sup>. A pesar de su eficacia, más que comprobada, muchos pacientes no realizan de forma regular el régimen terapéutico prescrito<sup>206</sup>.

La adhesión al tratamiento se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: “El grado en que el uso de la medicación por parte del paciente se corresponde con el régimen prescrito”; La OMS hace hincapié en la “diversidad y complejidad del comportamiento de adhesión al tratamiento”<sup>207</sup>.

En los pacientes con asma, el grado de adhesión es variable: pueden ser completamente adherentes a la medicación preventiva cuando están sintomáticos pero muy poco cuando están bien. Esto puede ser debido a que, a diferencia de la medicación de rescate (agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta [SABA]), que proporciona un alivio inmediato de los síntomas, un ICS administrado para la inflamación de las vías respiratorias no produce un efecto instantáneo. Quizá sea esta la razón por la cual el uso de combinaciones de ICS y broncodilatadores de larga duración (LABA) en un solo dispositivo haya demostrado, en algunos estudios, que aumenta la adhesión al tratamiento sobre el uso de ambos compuestos por separado<sup>208</sup>.

Los motivos para el incumplimiento de las terapias para el asma, incluidos los ICS, varían entre los individuos. Las razones comúnmente citadas incluyen la complejidad del régimen de tratamiento, el coste, la ruta de administración y las creencias del paciente sobre los medicamentos utilizados, incluyendo seguridad, necesidad de uso y riesgo de dependencia. El estado socioeconómico bajo, los grupos étnicos minoritarios y el menor nivel educativo se asocian con una adhesión disminuida<sup>209,210</sup>. Comprender las motivaciones subyacentes a la falta de adhesión es esencial para abordar el problema. El informe de la OMS de 2003<sup>207</sup> ha distinguido 3 categorías distintas en la falta de adhesión:

- “Errática”: quizás la más común y en gran parte el resultado de olvidos o de un estilo de vida ocupado e impredecible.

- “Involuntaria o inconsciente”: el paciente no conoce los detalles del régimen del tratamiento o la necesidad de ser constante.
- “Deliberada”: el resultado de una decisión voluntaria por parte del enfermo, por distintas razones: los efectos secundarios (o el temor a los mismos) la no percepción de beneficios, no sentirse enfermo crónico, etc.

Conseguir una buena adhesión al tratamiento es uno de los problemas fundamentales para lograr el buen control en todas las enfermedades crónicas y, particularmente, en el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aunque existen diferencias entre distintas patologías, en general la adhesión al tratamiento rara vez supera el 50 %<sup>211</sup> entre los pacientes crónicos. En el caso del asma, la situación es aún peor, con tasas de adhesión de alrededor del 30 % en muchos estudios<sup>212</sup>.

## Consecuencias de la baja adhesión

Las consecuencias derivadas de no realizar correctamente el tratamiento son muchas y muy graves en los pacientes con asma. Se ha demostrado en distintos metanálisis que el nivel de adhesión está en relación directa con el número de exacerbaciones graves y los ingresos hospitalarios<sup>69</sup>; por ejemplo, en el estudio de cohortes de Smith, sobre 3.013 pacientes, tener que acudir a Urgencias o ser ingresado en un hospital por un ataque de asma era mucho más frecuente en pacientes con tasas de adhesión menores del 50 % frente a aquellos con tasas superiores al 80 %, con una *odd ratio* (OR) de 0,47<sup>213</sup>. En otro buen trabajo de Williams, donde se calcula el porcentaje de ataques graves de asma atribuibles al escaso uso de tratamiento de control, se demuestra que el número de exacerbaciones solo disminuye en aquellos pacientes con niveles de adhesión superiores al 75 %<sup>214</sup>. Esto también se ha demostrado en niños: en el estudio de Rust sobre una cohorte de 43.166 niños, dividiendo los niveles de adhesión en superiores o inferiores al 50 %, la OR de ingreso en el hospital por crisis de asma era del 0,59 y la de visitas a Urgencias del 0,79<sup>215</sup>.

En una revisión de las 195 muertes por asma que se produjeron en el Reino Unido, del 1 de febrero de 2012 al 30 de enero de 2013, realizada por un consorcio de profesionales relacionados con el tratamiento del asma (174 expertos de 21 entidades o sociedades científicas) y asociaciones de pacientes y dirigida por el Royal College of Physicians se examinaron las circunstancias que rodearon estos decesos. Las conclusiones fueron muy interesantes: por ejemplo, había un 46 % de causas eludibles que se podían atribuir a la escasa implementación de las guías de tratamiento del asma, como por ejemplo la sobreprescripción de medicación de rescate y, por el contrario, la infraprescripción de tratamientos de control; pero lo más relevante para el tema que nos ocupa es que el primer factor evitable relacionado con el paciente, la familia y su entorno era la baja adhesión terapéutica, implicada en el 48 % de las muertes totales, en el 90 % de las muertes en menores de 10 años y en el 72 % de las muertes en adolescentes de 10 a 19 años<sup>216</sup>.

## Causas

Se debería reflexionar sobre las causas que hacen que un paciente realice, o no, correctamente el tratamiento prescrito (tabla I). La toma de decisiones personales para que alguien decida seguir adecuadamente las recomendaciones de su médico es un proceso muy complejo, en el que están implicados múltiples factores. Los 2 elementos más importantes serían: la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento y la ausencia de efectos secundarios del mismo<sup>217</sup>.

La asunción de que es preciso tomar un medicamento está muy relacionada con la mejoría sintomática que se obtiene de manera inmediata tras la aplicación del mismo. Pero no solo esto, también influyen: la percepción de que uno se siente realmente enfermo, las experiencias anteriores al realizar la terapia, las expectativas, el conocimiento de la enfermedad y los consejos y puntos de vista de otros enfermos y de otros médicos.

En general, los pacientes sobreestiman el control de la enfermedad y minimizan sus síntomas. Así, en *The 2009 Asthma Insight and Management Survey* los enfermos pensaron que su asma estaba bien controlada si solo habían tenido que acudir 2 veces a su médico en una visita no programada o ir a Urgencias del hospital 1 vez en el año; si tenían síntomas menos de la mitad del tiempo cuando hacían ejercicio o habían tenido 3 o 4 exacerbaciones en un año, o habían pasado más de 2 meses entre las exacerbaciones. Por otro lado, muchos pacientes entienden mal el papel de los tratamientos para el asma. En el mismo trabajo, el 67 % creía que el inhalador de rescate podía usarse de manera regular todos los días, el 74 % conocía que la medicación de control debía tomarse diariamente, pero el 40 % creía que esto no era necesario si no se tenían síntomas. El buen control para el paciente está vinculado a la percepción de alivio de los síntomas<sup>218</sup>.

En cuanto a los efectos secundarios de la medicación, los enfermos perciben los efectos directos, pero también son sensibles a los efectos atribuidos a esa medicación en concreto (corticofobia), o a la aversión de la población general a tomar medicamentos de manera sostenida.

Además de estos dos importantes factores, la toma de decisiones se realiza dentro de un contexto personal en el que no se pueden olvidar las creencias, las emociones, las influencias culturales, la mala información, la dificultad de realizar el tratamiento y el coste económico del mismo<sup>217</sup>. Como ejemplo de cómo las creencias erróneas modifican el comportamiento y disminuyen la adhesión, hay un trabajo donde se observa que los pacientes que utilizan remedios de herboristería tienen una tasa de adhesión al tratamiento muy inferior a los que no creen en esos remedios<sup>219</sup>.

Hay una serie de factores que no son atribuibles al enfermo. Por ejemplo: la cronicidad y la ausencia o la estabilidad de los síntomas a lo largo del tiempo son variables ligadas a las características de la enfermedad que hacen que disminuya la adhesión. Las variables unidas al tipo de tratamiento serían: los regímenes terapéuticos complicados, las múltiples dosis a lo largo del día, el uso de distintos aplicadores para cada tipo de medicamento y la dificultad o facilidad de utilización, el coste, etc. Por último, no se debe olvidar que una parte muy importante de la baja adhesión a los tratamientos se debe a una mala relación médico-paciente: falta de tiempo, de empatía, etc.<sup>220</sup>.

Tabla I. Causas de falta de adhesión
<b>Factores vinculados al paciente</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Presencia de trastornos físicos</li><li>• Dificultades cognitivas</li><li>• Comorbilidades psiquiátricas</li><li>• Edad (niños, adolescentes y ancianos)</li><li>• Conocimiento</li><li>• Expectativas</li><li>• Apoyo social y familiar</li></ul>
<b>Variables vinculadas a la enfermedad</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cronicidad</li><li>• Estabilidad de los síntomas</li><li>• Ausencia de síntomas</li></ul>
<b>Variables vinculadas al tratamiento</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alta cantidad de dosis diarias</li><li>• Presencia de efectos secundarios</li><li>• Complejidad de los regímenes terapéuticos</li><li>• Facilidad de uso</li><li>• Costes</li></ul>
<b>Variables relacionadas con la relación médico-paciente</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mala relación</li><li>• Comportamiento inadecuado del médico o del paciente</li></ul>

Modificado de Braido<sup>220</sup>

Resumiendo, podríamos decir que entre los pacientes con baja adhesión no intencionada las causas más importantes serían: la falta de entendimiento entre el médico y el paciente, no conocer la necesidad del cumplimiento o no recordar las instrucciones del médico, los olvidos, las barreras lingüísticas o el estilo de vida ajetreado y desordenado.

Entre aquellos con baja adhesión intencionada: los que creen no necesitar el tratamiento, o los que opinan que tienen más inconvenientes que ventajas, los que tienen miedo a los efectos adversos y los que utilizan tratamientos alternativos.

## Estrategias de mejora

La primera recomendación de todas las guías terapéuticas del asma para conseguir un tratamiento eficaz es conseguir que el paciente alcance un nivel de conocimiento y habilidades suficientes como para desempeñar un papel esencial en el ma-

nejo de su enfermedad<sup>7,221</sup>. El grado de recomendación y los niveles de evidencia de esta afirmación son máximos. También está demostrado, con nivel de evidencia A, que la implicación del paciente en el tratamiento y su automanejo reducen la morbilidad por asma en adultos y niños.

Será preciso, por tanto, hacer entender a los pacientes el alcance del diagnóstico de su enfermedad (comprender y manejar adecuadamente el rechazo que esto pueda producir), la necesidad de un tratamiento bien realizado y continuo, plantear unas expectativas terapéuticas razonables, explicar las características de los distintos fármacos y su uso adecuado, así como las instrucciones oportunas sobre el manejo de los inhaladores, evidenciar los problemas que conlleva la falta de adhesión al tratamiento y proveer a los enfermos de un plan de autocuidados por escrito. Está comprobado que lo que más influye en la consecución de una adecuada adhesión es que los pacientes crean firmemente en la necesidad del tratamiento<sup>222</sup>.

- Desterrar los miedos a efectos secundarios: en un estudio con 359 pacientes con asma y EPOC que sabían que estaban tomando ICS, casi la mitad describieron sufrir más de 10 efectos adversos de los mismos, la gran mayoría infundados; solo el 29 % de los que tomaban  $\beta_2$  referían algún efecto secundario<sup>223</sup>. La asociación subjetiva que los pacientes hacen entre efectos adversos y medicación tiene un impacto muy importante en el cumplimiento del tratamiento, independientemente de que la asociación sea o no confirmada de manera objetiva. Es necesario identificar las preocupaciones del enfermo en cuanto al tratamiento continuado y sus efectos no deseados y disiparlas.
- Resolver las dudas, mitos y creencias erróneas, pero desde el consejo, no desde la imposición. Comprender las distintas características culturales y religiosas de los pacientes con asma, los miedos a la estigmatización social y la existencia de pseudoterapias que pueden disminuir el grado de cumplimiento o el rechazo a la medicación<sup>219</sup>.
- Identificar factores de riesgo de baja adhesión: ser joven es el principal factor que influye negativamente en la adhesión, independientemente del género<sup>224</sup>. Tener en cuenta que las minorías étnicas, los pacientes con bajo nivel sociocultural y económico y los que presentan patología psiquiátrica tienen, en general, unos niveles de adhesión mucho más bajos<sup>209</sup>.
- Aprovechar aquellos momentos en que es posible trabajar la motivación: los pacientes aumentan la adhesión al tratamiento después de experimentar una exacerbación<sup>214</sup>.
- Facilitar el tratamiento, mejorando la usabilidad y el atractivo de los inhaladores, evitando, en lo posible el uso de dispositivos complicados y muy distintos entre sí. Mejorar los regímenes terapéuticos, disminuyendo el número de fármacos (utilizando combinaciones cuando sea posible) y el número de dosis diarias. Se ha comprobado que el uso de inhaladores con una combinación de ICS y  $\beta_2$  comporta un riesgo 17 % menor de abandonar el tratamiento que los mismos fármacos en inhaladores separados<sup>208</sup>. En revisiones sistemáticas sobre la influencia de la

dosificación en la adhesión al tratamiento de enfermedades crónicas se constata que: la administración única diaria se asocia a mejor adhesión (tasa y duración) en comparación con dosis administradas 2, 3 o 4 veces al día<sup>225</sup>. En metanálisis que incluyen medicación inhalada, las cifras de adhesión bajan de manera progresiva desde una a cuatro tomas diarias, disminuyendo hasta casi la mitad cuando comparamos tomar el tratamiento una o cuatro veces al día<sup>226</sup>.

- Ayudarse con nuevas tecnologías pudiera ser una forma de aumentar el cumplimiento terapéutico, aunque la evidencia en la vida real todavía es muy limitada. Hay estudios sobre *apps* para el automanejo del asma en teléfonos móviles y tabletas<sup>227</sup>, aparatos electrónicos acoplados al inhalador que avisan de la necesidad de utilizarlo<sup>228</sup>, recordatorios de mensajes de texto<sup>229</sup>, audiovisuales<sup>230</sup>, sistemas interactivos de respuesta de voz a través del teléfono móvil<sup>231</sup> y otros.
- Utilizar cuestionarios validados autocumplimentados (test de Morisky-Green, MARS-A, test de Haynes-Sackett) o, mejor aún, el más específico y adaptado a nuestra práctica clínica y validado en español, el Test de Adhesión a Inhaladores (TAI)<sup>232</sup>, pueden ser un buen marcador del cumplimiento terapéutico. Podemos asociar estos datos a la información obtenida en el registro electrónico de la retirada de los fármacos en la farmacia por el paciente ya que, en nuestro país, la mayoría de los servicios sanitarios públicos cuentan con receta electrónica y ofrecen fechas y número de envases dispensados en farmacias. La razón de este enfoque combinado es que los dos métodos son complementarios y, por lo tanto, su uso conjunto debería, al menos hipotéticamente, arrojar resultados más precisos que cada uno por su lado.

Desde un punto de vista práctico, posiblemente este sea el mejor método para medir la adhesión en la consulta médica habitual, ya que es una manera simple, fiable y de bajo coste. Las guías clínicas de tratamiento del asma recomiendan utilizar ambos métodos conjuntamente para evaluar la adhesión al tratamiento. En un estudio realizado recientemente en España en servicios de Neumología, Alergia, Medicina Interna y Medicina de Familia se estudiaron 406 pacientes con asma que completaron el cuestionario TAI y a los que se controló la retirada de medicamentos de la farmacia. Teniendo en cuenta los datos del TAI, un 45,1 tuvo buena adhesión (TAI 50); midiendo la retirada de medicamentos, solo el 62,1 % de los pacientes con asma retiraron más del 80 % de las prescripciones. Si se valoraban conjuntamente los resultados de ambos, el porcentaje de pacientes con asma con mala adhesión se elevaba al 74,4 %. Las dos medidas estuvieron de acuerdo en el 56,9 % de los casos. El grado de concordancia entre las dos medidas fue estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ) pero débil. El enfoque combinado fue significativamente mejor que utilizar solo el TAI en términos de especificidad (100 % frente a 38,0 %), valor predictivo positivo (100 % frente a 49,6 %) y negativo (89,9 % frente a 77,3 %). No se observaron diferencias en la sensibilidad (84,5 %) entre el enfoque combinado y TAI. El mayor valor de este trabajo es confirmar algo que hasta este momento no había sido demostrado, que el uso combinado del TAI y el registro electrónico de

retirada de fármacos (Re-TAI) es más útil que cualquiera de ellos por separado para detectar a los pacientes con asma no adherentes<sup>233</sup>.

Por último, no podemos olvidar que la actitud del médico en la consulta y la relación médico-paciente es fundamental a la hora de conseguir un adecuado cumplimiento terapéutico. Debemos erradicar de nuestra práctica clínica las actitudes adversas: juzgar a los pacientes, reprenderlos o enfadarse porque no cumplan el tratamiento, advertir y castigar la falta de implicación en su terapia. Todo esto no llevará a ninguna mejora. Al contrario, seremos capaces de aumentar la adhesión al tratamiento si somos capaces de aumentar la empatía, educando, consensuando terapias, implicando al enfermo, reforzando las actitudes positivas y minimizando las negativas, afrontando los miedos y trabajando la autoeficacia, en resumen: motivando al paciente (tabla II).

En resumen, como se ha resaltado recientemente en un estudio Delphi realizado en nuestro país sobre este tema, la falta de adhesión al tratamiento en el asma tiene un impacto económico sustancial. Las causas más importantes de este problema son las creencias de los pacientes sobre el tratamiento y la complejidad de los dispositivos de inhalación. Los médicos participantes coincidieron en que las estrategias más trascendentales para mejorar la adhesión serían la modificación de las opiniones de los pacientes, la capacitación de los profesionales en el manejo de la adhesión y la personalización de las intervenciones<sup>235</sup>.

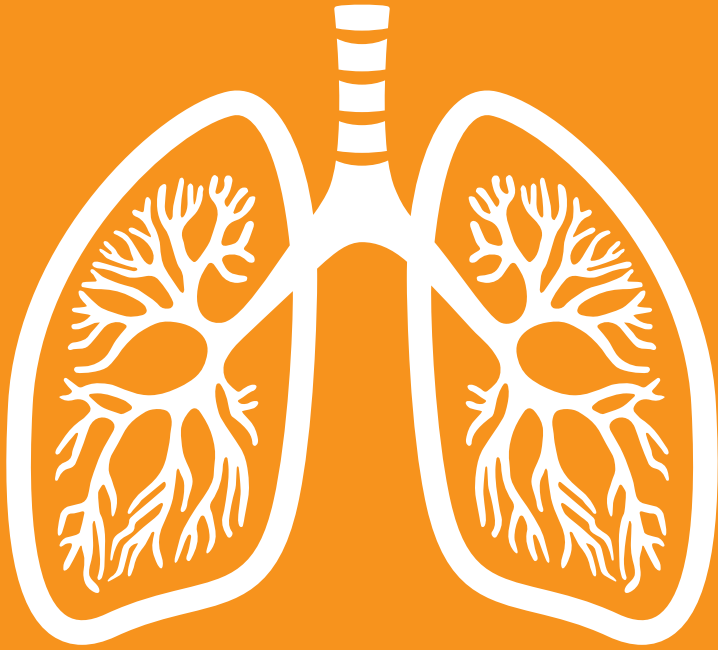
#### Tabla II. Herramientas de comunicación para mejorar la adhesión

- Evaluar las barreras del lenguaje: lenguaje, analfabetismo, discapacidad auditiva
- Escucha activa con comunicación no verbal mejorada
- Preguntas de final abierto
- Afirmaciones y resúmenes de declaraciones del paciente
- Instrucciones claras de medicación
- Demostrar la administración de medicamentos
- Toma de decisiones compartida

Modificado de Shams<sup>234</sup>







**Anexos**



## Anexo I. Tabla de fármacos e inhaladores comercializados en España

Fármaco	Dispositivo	Nombre comercial
<b>ANTIINFLAMATORIOS</b>		
<b>Budesónida</b>	pMDI	Pulmicort® Pulmictan® Olfex Bucal® Budesónida Aldo Unión® Ribujet®
	Turbuhaler®	Pulmicort®
	Breezhaler®	Miflonide®
	Easyhaler®	Budesónida Easyhaler®
	Novolizer®	Novopulm® Novolizer®
	Solución para nebulizar	Pulmicort® Budesónida Aldo-Unión®
<b>Beclometasona</b>	pMDI	Beclo-asma® Becotide® Becloforte®
<b>Fluticasona propionato</b>	pMDI	Flixotide® Inalacor® Trialona® Flusonal®
	Accuhaler® (Diskus®)	Flixotide® Inalacor® Trialona® Flusonal®
<b>Ciclesonida</b>	pMDI	Alvesco®
<b>Mometasona</b>	Twisthaler®	Asmanex®
<b>SABA</b>		
<b>Salbutamol</b>	pMDI	Salbutamol Aldo Unión® Salbutamol Sandoz® Ventoaldo® Ventolin®
	Solución para nebulizar	Ventolin® Salbuair®
<b>Terbutalina</b>	Turbuhaler®	Terbasmin®

Fármaco	Dispositivo	Nombre comercial
SAMA		
Ipratropio	pMDI	Atrovent® Atroaldo® Bromuro Ipratropio Aldo Unión®
	Solución para nebulizar	Atrovent Monodosis® Bromuro de ipratorio Aldo-Unión®
LABA		
Olodaterol	Respimat®	Striverdi®
Indacaterol	Breezhaler®	Hirobriz® Onbrez® Oslif®
Formoterol	pMDI	Broncoral Neo® Formoterol Aldo Unión® Formoterol Stada®
	Aerolizer®	Broncoral® Foradil® Neblik® Formoterol Aldo-Unión® Formoterol Stada®
	Turbuhaler®	Oxis®
	Novolizer®	Formatris®
Salmeterol	Accuhaler® (Diskus®)	Beglan® Betamican® Inaspir® Serevent®
	pMDI	Beglan® Betamican® Inaspir® Serevent®
LAMA		
Tiotropio	Respimat®	Spiriva®
	Handihaler®	Spiriva®
	Zonda®	Braltus® Gregar®
Aclidinio	Genuair®	Bretaris® Eklira®

Fármaco	Dispositivo	Nombre comercial
<b>Glicopirronio</b>	Breezhaler®	Enurev® Seebri® Tovanor®
<b>Umeclidinio</b>	Ellipta®	Incruse®
<b>LABA + LAMA</b>		
<b>Tiotropio + olodaterol</b>	Respimat®	Spiolto® Yanimo®
<b>Aclidinio + formoterol</b>	Genuair®	Duaklir® Brimica®
<b>Glicopirronio + indacaterol</b>	Breezhaler®	Ultibro® Ulunar® Xoterna®
<b>Umeclidinio + vilanterol</b>	Ellipta®	Anoro®
<b>SABA + SAMA</b>		
<b>Salbutamol + ipratropio</b>	Solución para nebulizar	Combiprasal®
<b>LABA + ANTIINFLAMATORIOS</b>		
<b>Beclometasona + formoterol</b>	pMDI	Foster® Formodual®
	Nexthaler®	Foster® Formodual®
<b>Budesónida + formoterol</b>	Easyhaler®	Bufomix® Gibiter®
	Spiromax®	DuoResp® BiResp®
	pMDI	Rilast® Symbicort®
	Turbuhaler®	Rilast® Symbicort®
<b>Fluticasona propionato + formoterol</b>	pMDI	Flutiform®
	BAI	Flutiform® K-Haler®

Fármaco	Dispositivo	Nombre comercial
Fluticasona propionato + salmeterol	Accuhaler® (Diskus®)	Anasma® Inaladuo® Plusvent® Seretide®
	pMDI	Anasma® Inaladuo® Plusvent® Seretide® Salmeterol/fluticasona Kern Pharma®
	Forspiro®	Airflusal®
	Spiromax®	Aerivio®
	Easyhaler®	Salflumix® (próxima aparición)
Fluticasona furoato + vilanterol	Ellipta®	Relvar®
LABA + LAMA + ANTIINFLAMATORIOS		
Beclometasona + formoterol + glicopirronio	pMDI	Trimbow®
Fluticasona furoato + umeclidinio + vilanterol	Ellipta®	Trelegy® (próxima aparición)

## Anexo II. Técnica de inhalación con los diferentes dispositivos

pMDI

- Quitar la tapa de la pieza bucal.
- Agitar el inhalador (no es necesario en los dispositivos de partículas extrafinas con el fármaco en solución, Modulite® y Alvesco®).
- Mantener el inhalador vertical (boquilla en la parte inferior).
- Vaciar los pulmones lentamente, hasta donde sea cómodo (para vaciar los pulmones).
- Colocar la boquilla entre los labios y los dientes, evitando que la lengua obstruya la salida de la boquilla.
- Comenzar a inhalar lentamente, a través de la boca y al mismo tiempo presionar el dispositivo para activar una dosis.
- Mantener una inhalación lenta y profunda, a través de la boca, hasta que los pulmones estén llenos de aire.
- Aguantar la respiración 10 s (como mínimo 5 s).
- Soplar lentamente.

**pMDI con cámara de inhalación**

- Quitar la tapa de la pieza bucal.
- Agitar el inhalador (no es necesario en los dispositivos de partículas extrafinas con el fármaco en solución, Modulite® y Alvesco®).
- Manteniendo el inhalador vertical acoplarlo a la cámara.
- Pulsar 1 sola vez el pMDI.
- Vaciar los pulmones lentamente, hasta donde sea cómodo (para vaciar los pulmones).
- Colocar la boquilla de la cámara entre los labios y los dientes, evitando que la lengua obstruya la salida de la boquilla.
- Inspirar lentamente hasta que los pulmones estén llenos o respirar 5 o 6 veces a través de la cámara.
- Aguantar la respiración 10 s (como mínimo 5 s).
- Como alternativa en pacientes incapaces de mantener la respiración el tiempo mencionado, se puede considerar la posibilidad de que efectúen múltiples respiraciones seguidas en la misma maniobra.
- Si es necesaria otra dosis de fármaco, repetir desde el paso 2.
- Tapar el pMDI.
- Soplar lentamente.

**pMDI con cámara de inhalación y mascarilla facial en niños menores de 4 años**

- Colocar al niño apoyando su cabeza sobre el brazo izquierdo de cuidador sin que el paciente se encuentre tumbado.
- Retirar la tapa del inhalador y agitarlo antes de conectarlo a la cámara.
- Situar la mascarilla apretada alrededor de la boca y de la nariz del niño.
- Apretar el pulsador una vez con la cámara horizontal y el inhalador en vertical.
- Mantener la posición de la mascarilla mientras el niño respira observando la válvula. Pueden ser válidas 5 respiraciones o 10 segundos respirando a volumen corriente.
- Repetir los pasos para cada dosis con intervalos de 30-60 segundos entre dosis.
- Retirar el inhalador y taparlo.
- Enjuagar la boca con agua y la zona de contacto de la mascarilla. En el caso de un lactante o niño pequeño, se le limpiará tanto la boca como la cara con una gasa humedecida en agua.

**pMDI y cámara de inhalación con boquilla en niños mayores de 4 años**

- Retirar la tapa del inhalador y agitarlo antes de conectarlo a la cámara.
- Situar la boquilla en la boca del niño.
- Apretar el pulsador una vez con la cámara horizontal y el inhalador en vertical.
- Mantener la posición de la mascarilla mientras el niño respira observando la válvula. Pueden ser válidas 5 respiraciones respirando a volumen corriente.
- Repetir los pasos para cada dosis con intervalos de 30-60 segundos entre dosis.
- Retirar el inhalador y taparlo.
- Enjuagar la boca con agua.

**SMI****Carga del dispositivo:**

- Retirar la base transparente.
- Empujar suavemente el extremo estrecho del cartucho hacia el interior del dispositivo hasta oír un clic, asegurarse de que se ha introducido totalmente.
- Colocar la base transparente.
- En posición vertical (boquilla en la parte superior), girar la base (media vuelta) hasta oír un clic.
- Abrir la tapa verde de la boquilla.
- Presionar el botón de liberación de dosis. Repetir esta operación unas 4 a 6 veces, hasta observar que se genera la nube de aerosol. El dispositivo está listo para ser utilizado.

**Utilización del dispositivo:**

- En posición vertical (boquilla en la parte superior), girar la base (media vuelta) hasta oír un clic.
- Abrir la tapa de la boquilla.
- Vaciar los pulmones lentamente, hasta donde sea cómodo (para vaciar los pulmones).
- Colocar la boquilla entre los labios y los dientes, evitando que la lengua obstruya la salida de la boquilla.
- Inspirar lentamente hasta que los pulmones estén llenos mientras se presiona el botón de liberación de dosis.
- Aguantar la respiración 10 s (como mínimo 5 s).
- Soplar lentamente.
- Si no debe realizar una nueva inhalación, tapar el dispositivo.

**BAI**

- Agitar el inhalador.
- Abrir completamente la tapa.
- Mantener el inhalador vertical (boquilla en la parte inferior).
- Vaciar los pulmones lentamente, hasta donde sea cómodo (para vaciar los pulmones).
- Colocar la boquilla en la boca con el inhalador en el posición vertical, con los labios sellados firmemente alrededor de la boquilla.
- Inhalar lentamente a través de la boca.
- Continuar inhalando durante al menos 3 s.
- Aguantar la respiración 10 s (como mínimo 5 s).
- Soplar lentamente.
- Si debe realizar una nueva inhalación, tapar y destapar el inhalador.

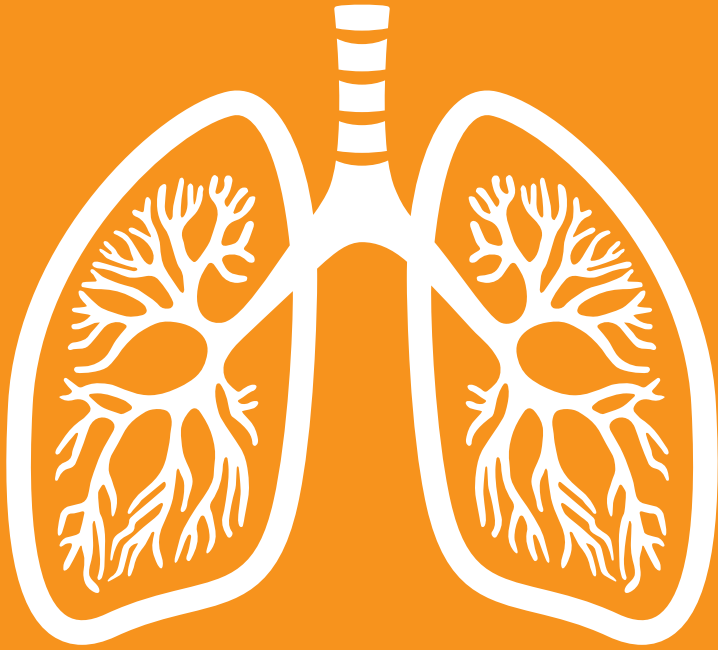
**DPI multidosis**

- Quitar o desplazar (según el modelo) la tapa de la pieza bucal/abrir el dispensador.
- Cargar el dispositivo (en algunos modelos no es necesario, se cargan al destapar el dispositivo).
- Vaciar los pulmones lentamente, hasta donde sea cómodo (para vaciar los pulmones), lejos de la boquilla.
- Colocar la pieza bucal en la boca, cerrando los labios alrededor y evitando que la lengua la obstruya.
- Inhalar desde el principio con el máximo esfuerzo inspiratorio tan profundo y fuerte como pueda hasta llenar los pulmones.
- Retirar el dispositivo de la boca sin exhalar dentro de él.
- Aguantar la respiración 10 s (como mínimo 5 s).
- Soplar lentamente.
- Cerrar el dispositivo.

**DPI monodosis**

- Quitar la tapa de la pieza bucal/abrir el dispensador.
- Colocar la cápsula en el inhalador.
- Apretar los pivotes para agujerear la cápsula.
- Vaciar los pulmones lentamente, hasta donde sea cómodo (para vaciar los pulmones), lejos de la boquilla.
- Colocar la pieza bucal en la boca, cerrando los labios alrededor y evitando que la lengua la obstruya.
- Inhalar desde el principio con el máximo esfuerzo inspiratorio tan profundo y fuerte como pueda hasta llenar los pulmones.
- Retirar el dispositivo de la boca sin exhalar dentro de él.
- Repetir la maniobra inhalatoria.
- Aguantar la respiración 10 s (como mínimo 5 s).
- Soplar lentamente.
- Comprobar que la cápsula está vacía, en caso contrario repetir la inhalación.
- Retirar la cápsula vacía.
- Cerrar el dispositivo.





# **Bibliografía**



1. Lumb AB. Nunn's applied respiratory physiology. 8<sup>er</sup> edition. New York: Elsevier; 2017. pp. 544.
2. Hickey AJ. Pharmaceutical inhalation aerosol technology. 2<sup>nd</sup> ed. Drugs and the pharmaceutical sciences. New York: M. Dekker; xv; 2004. pp. 603.
3. Prokopovich P. Inhaler devices: fundamentals, design and drug delivery. Woodhead publishing series in biomaterials. Cambridge, Philadelphia: Woodhead Publishing Limited. 2013. XV, 175 p.
4. Colombo P, Traini D, Buttini F. Inhalation drug delivery: techniques and products. Postgraduate pharmacy series. Chichester, West Sussex, Hoboken, NY: Wiley-Blackwell; 2013. XIV, pp. 197.
5. Smyth HDC, Hickey AJ. Controlled pulmonary drug delivery. Advances in delivery science and technology. New York: Springer; 2011. XIII, pp 557.
6. Vandevanter DR, Geller DE, Tobramycin administered by the TOBI((R)) Podhaler((R)) for persons with cystic fibrosis: a review. *Med Devices (Auckl)*. 2011; 4: 179-88.
7. Plaza V (Coord.). Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA<sup>43</sup>). Madrid: Luzán 5; 2018. [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
8. Calle M, Molina J, Plaza V, Quirce S, Sanchis J, Viejo JL. Terapia inhalada. Teoría y práctica. Madrid: Luzán 5; 2010.
9. Johnson M. Pharmacology of long-acting betaagonists. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995; 75: 177-9.
10. Barrett VJ, Morrison V, Sturton RG, Ford AJ, Knowles R. Pharmacological characterisation of GW642444, a long-acting  $\beta_2$ -agonist (LABA) with rapid onset and long duration, on isolated large and small human airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: A4453.
11. Lötvall J, Bateman ED, Bleecker ER, Busse WW, Woodcock A, et al. 24-h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *European Respiratory Journal*. 2012; 40: 570-9.
12. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017; 390 (10109): 2247-55.
13. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003; 361(9363): 1071-6.
14. Reddel HK, Belousova EG, Marks GB, Jenkins CR. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomised controlled trial. *Prim Care Respir J*. 2008; 17: 39-45.
15. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(8 Pt 1): 1392-7.
16. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 937-44.
17. Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. *Chest*. 2003; 124: 2329-40.
18. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12: CD009019.
19. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 23-31.
20. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta$ -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319(14): 1485-96.
21. Calvo E. Inhaladores de cartucho presurizado. En: Calle M, Molina J, Plaza V, Quirce S, Sanchis J, Viejo JL. Terapia inhalada: Teoría y práctica. Madrid: Luzán 5; 2010. 3: 60-71.
22. Stein SW, Thiel CG. The history of therapeutic aerosols: A chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017; 30: 20-41.
23. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(Supl. 1): 2-14.
24. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*. 2011; 377: 1032-45.
25. Alatrash A, Matida E. Characterization of medication velocity and size distribution from Pressurized Metered-Dose Inhalers by Phase Doppler Anemometry. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016; 29: 501-13.
26. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care*. 2005; 50: 1177-90.
27. Woodcock A. The president speaks: prevention is best: lessons from protecting the ozone layer. *Thorax*. 2012; 67: 1028-31.
28. Hendeles L, Colice GL, Meyer RJ. Withdrawal of albuterol inhalers containing chlorofluorocarbon propellants. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1344-51.
29. Rogueda P, Lallemand A, Traini D, Iliev I, Young PM. Twenty years of HFA pMDI patents: facts and perspectives. *J Pharm Pharmacol*. 2012; 64: 1209-16.
30. Sellers WFS. Asthma pressurised metered dose inhaler performance: propellant effect studies in delivery systems. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017; 13: 30.
31. Cripps A, Riebe M, Schulze M, Woodhouse R. Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers. *Respir Med*. 2000; 94(Suppl B): S3-9.

32. Chopra N, Williams M, Rimmer M, Kahl L, Jenkins M; SMO30006 and SMO30007 International Study Teams. Salmeterol HFA is as effective as salmeterol CFC in children and adults with persistent asthma. *Respir Med.* 2005; 99(Suppl A): S1-S10.
33. Langley SJ, Sykes AP, Batty EP, Masterson CM, Woodcock A. A comparison of the efficacy and tolerability of single doses of HFA 134a albuterol and CFC albuterol in mild-to-moderate asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 488-93.
34. Jahedi L, Downie SR, Saini B, Chan HK, Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique in asthma: How does it relate to patients' preferences and attitudes toward their inhalers? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017; 30: 42-52.
35. Sicras A, Ferrer V, Collar JM, Navarro R, Sáez M. Persistence to treatment by type of inhaler device in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Semergen.* 2017; 43: 375-86.
36. Conti DS, Grashik J, Yang L, Wu L, da Rocha SR. Solvation in hydrofluoroalkanes: How can ethanol help? *J Pharm Pharmacol.* 2012; 64: 1236-44.
37. Lechien JR, Costa de Araujo P, de Marrez LG, Halloy JL, Khalife M, Saussez S. Contact allergy to benzalkonium chloride in patients using a steroid nasal spray: A report of 3 cases. *Ear Nose Throat J.* 2018; 97: E20-E22.
38. Kim SH, Ahn Y. Anaphylaxis caused by benzalkonium in a nebulizer solution. *J Korean Med Sci.* 2004; 19: 289-90.
39. Spooner LM, Olin JL. Paradoxical bronchoconstriction with albuterol administered by metered-dose inhaler and nebulizer solution. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 1924-7.
40. Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS. Dilemmas, confusion and misconceptions related to small airways directed therapy. *Chest.* 2017; 151: 1345-55.
41. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr Opin Pulm Med.* 2015; 21: 55-67.
42. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 44-51.
43. Acerbi D, Brambilla G, Kottakis I. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007; 20: 290-303.
44. Plaza V, Sanchis J, Roura P, Molina J, Calle M, Quirce S, et al. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012; 25: 16-22.
45. Giner J, Roura P, Hernández C, Torrejón M, Peiró M, Fernández MJ, et al. Knowledge and attitudes of nurses in Spain about inhaled therapy: Results of a national survey. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015. [Epub ahead of print].
46. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, et al. Inhaler Error Steering Committee. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use, and recommended solutions. *Respir Med.* 2013; 107: 37-46.
47. Al-Jahdali H, Ahmed A, Al-Harbi A, Khan M, Baharoon S, Bin Salih S, et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013; 9: 1-7.
48. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest.* 2016; 150: 394-406.
49. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, Barnes N, Delafont B, Mahajan A, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017; 27: 22.
50. Gillette C, Rockich-Winston N, Kuhn JA, Flesher S, Shepherd M. Inhaler technique in children with asthma: A systematic review. *Acad Pediatr.* 2016; 16: 605-15.
51. Schoessler S, Winders T. Enhancing asthma medication delivery: Spacers and valved holding chambers. *NASN Sch Nurse.* 2016; 31: 200-1.
52. Ho SF, O'Mahony MS, Steward JA, Brey P, Burr ML. Inhaler technique in older people in the community. *Age Ageing.* 2004; 33: 185-8.
53. Ficha técnica FOSTER MDI 100/6. [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/68802/FichaTecnica\\_68802.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/68802/FichaTecnica_68802.html) (último acceso 1/05/2018).
54. Ficha técnica Flutiform. [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78538/FT\\_78538.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78538/FT_78538.pdf). (último acceso 1/05/2018).
55. Price DB, Rigazio A, Buatti Small M, Ferro TJ. Historical cohort study examining comparative effectiveness of albuterol inhalers with and without integrated dose counter for patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Asthma Allergy.* 2016; 9: 145-54.
56. Ferguson GT, Hickey AJ, Dwivedi S. Co-suspension delivery technology in pressurized metered-dose inhalers for multidrug dosing in the treatment of respiratory diseases. *Respir Med* 2018; 134: 16-23.
57. Giner J, Tálamo C, Plaza V. Consenso SEPARALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49(Suppl 1): 2-14.
58. Aoz JI, Brau A, Flor X, Fraga MM, Fuente M, García MT, et al. Educación sanitaria en asma. 2ª ed. Barcelona: Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria-EdiDe-Dirección, coordinación y producción editorial; 2011.
59. Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009; 6(1): 91-102.
60. Brau A, Canela C, Murillo C. ¿Cómo se utilizan los dispositivos de inhalación?». FMC. 2014; 21: 153-9.
61. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J.* 2001; 18(1): 228-42.
62. De la Hija MB, Tofiño MI, Arroyo V (Servicio de Salud de Castilla-La Mancha). Dispositivos de inhalación para asma y EPOC. Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2007; 8. Disponible en

- [http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/viii\\_01\\_dispositivosinhalacionasmaepoc.pdf](http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/viii_01_dispositivosinhalacionasmaepoc.pdf)
63. Wilkes W, Fink J, Dhand R. Selecting an accessory device with a metered-dose inhaler: variable influence of accessory devices on fine particle dose, throat deposition, and drug delivery with asynchronous actuation from a metered-dose inhaler. *J Aerosol Med.* 2001; 14(3): 351-60.
64. Panicker J, Sethi GR, Sehgal V. Comparative efficiency of commercial and improvised spacer device in acute bronchial asthma. *Indian Pediatr.* 2001; 38(4): 340-8.
65. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol-a comparison of different spacers. *Arch Dis Child.* 2000; 82(6): 495-8.
66. Molina J, Viejo JL. Inhaladores bronquiales. Dispositivos y técnicas de inhalación. En: GEMA, ed. GEMA educadores. Manual del educador en asma. Madrid: Luzán S; 2010. p. 104-123. Disponible en: <http://www.gemasma.com/images/stories/GEMASMA/Documentos/GEMA%20Educadores/index.html>.
67. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. 2016. [Consultado 23/abril/2018]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN153.pdf>
68. Flor-Escriche X. Inhaladores y nebulizadores. En: Plaza V, Morell F, Ruiz J, Monsó E, Llauger MA. Atención del enfermo respiratorio avanzado. Master UAB. 1ª ed. Ed. Barcelona: Marge; 2013. p. 217-23.
69. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015; 45(2): 396-407.
70. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(8): 775-89.
71. Salvi S, Gogtay J, Aggarwal B. Use of breath-actuated inhalers in patients with asthma and COPD - an advance in inhalational therapy: a systematic review. *Expert review of respiratory medicine.* 2014; 8(1): 89-99.
72. Lenney J, Innes JA, Crompton GK. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *EDICI. Respir Med.* 2000; 94(5): 496-500.
73. Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax.* 1991; 46(10): 712-6.
74. Giner J, Macian V, Hernandez C. [Multicenter prospective study of respiratory patient education and instruction in the use of inhalers (EDEN study)]. *Archivos de bronconeumología.* 2002; 38(7): 300-5.
75. Price D, Thomas M, Mitchell G, Niziol C, Feathers-tone R. Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurised metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metered dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device. *Respir Med.* 2003; 97(1): 12-9.
76. Bell D, Mansfield L, Lomax M. A Randomized, Crossover Trial Evaluating Patient Handling, Preference, and Ease of Use of the Fluticasone Propionate/Formoterol Breath-Triggered Inhaler. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery.* 2017; 30(6): 425-34.
77. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA [Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>].
78. Kappeler D, Sommerer K, Kietzig C, Huber B, Woodward J, Lomax M, et al. Pulmonary deposition of fluticasone propionate/formoterol in healthy volunteers, asthmatics and COPD patients with a novel breath-triggered inhaler. *Respir Med.* 2018; 138: 107-14.
79. [SEPAR-ALAT consensus for inhaled therapies]. *Archivos de bronconeumología.* 2013; 49 (Suppl 1): 2-14.
80. Price DB, Roman-Rodriguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, et al. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice.* 2017; 5(4): 1071-81.e9.
81. Wachtel H, Kattenbeck S, Dunne S, Disse B. The Respimat® Development Story: Patient-Centered Innovation Pulm Ther. 2017; 3: 19-30.
82. Dalby RN, Eicher J, Zierenberg B. Development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Medical Devices: Evidence Research.* 2011; 4: 145-155.
83. Steed KP, Freund B, Towse L, Newman SP. High lung deposition of fenoterol from BINEB, a novel multiple dose nebuliser device [Abstract]. *Eur Respir J.* 1995; 8(Suppl 19): 204.
84. Zhang Z, Kleinstreuer C, Kim CS. Micro-particle transport and deposition in a human oral airway model. *J Aerosol Sci.* 2002; 33: 1635-52.
85. Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med.* 2005; 18(3): 273-82.
86. Ciciliani AM, Wachtel H, Langguth P. Comparing Respimat® Soft Mist™ Inhaler and DPI Aerosol Deposition by Combined In Vitro Measurements and CFD Simulations. *Respiratory Drug Delivery.* 2014; 453-6.
87. Brand P, Hederer B, Austen G, Dewberry H, Meyer T. Higher lung deposition with Respimat® Soft Mist™ Inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int J COPD.* 2008; 3: 1-8.
88. Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *International Journal of COPD.* 2017; 12: 1565-77.
89. Kamin W, Frank M, Kattenbeck S, Moroni-Zentgraf, Wachtel H, Zielen S. A handling study to as-

- sess use of the Respimat® Soft Mist™ inhaler in Children under 5 years old. *J Aerosol Med.* 2015; 28(5): 372-81.
90. Dal Negro RW, Povero M. The economic impact of educational training assessed by the Handling Questionnaire with three inhalation devices in asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *Clinic Econ Outcomes Res.* 2016; 8: 171-6.
91. Schurmann W, Schmidtman S, Moroni P, Massey D, Qidan M. Respimat Soft Mist inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: patient preference and satisfaction. *Treat Respir Med.* 2005; 4(1): 53-61.
92. Fernández A, Casan P. Depósito pulmonar de partículas inhaladas. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48: 240-6.
93. Calle M, Rodríguez JL. Terapia inhalada. En Plaza V. *Neumología práctica para Atención primaria.* 1ª edición. Barcelona: Marge Medica Books; 2011. pp. 129-33.
94. Cimas E. Inhaladores de polvo seco. En: Calle M, Molina J, Plaza V, Quirce S, Sanchis J, Viejo JL. *Terapia inhalada. Teoría y práctica.* Madrid: Ed Luzán 5; 2010. p 81-92.
95. Rodríguez JL, Calle M, Nieto MA, de Miguel J. Dispositivos de polvo seco: Tipos, ventajas, inconvenientes y aplicaciones. En: Inalair. *Programa de formación en tratamiento inhalado.* Madrid: Luzán 5; 2002. p 27-31.
96. Chrystyn H. What you need to know about inhalers and how to use them. *Prescriber.* 2009; 20: 47-52.
97. Romero de Ávila G, González J, Mascarós Balaguer E. Las cuatro reglas de la terapia Inhalada. Grupo de Trabajo de Enfermedades Respiratorias da Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria (Agamfec) y Sociedad de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP). 2015.
98. Colthorpe P, Voshhaar T, Kieckbusch T, Cuoghi E, Jauernig J. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the longacting muscarinic antagonist glycopyrronium. *Journal of Drug Assessment.* 2013; 2: 11-6.
99. Chrystyn H. The Diskus: a review of its position among dry powder inhaler devices. *Int J Clin Pract.* 2007; 61(6): 1022-36.
100. Lotvall J, Bateman ED, Bleecker ER, Busse WW, Woodcock A, Follows R, et al. 24-h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J.* 2012; 40(3): 570-9.
101. Chrystyn H. Closer to an 'ideal inhaler' with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler. *Clin Drug Investig.* 2006; 26(4): 175-83.
102. Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009; 78(3): 322-8.
103. Singh D, Lucci G, Acerbi D, Sergio F, Montagna I, Vezzoli S, et al. Lung bioavailability of beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate fixed dose combination administered using a pMDI or a novel DPI: NEXThaler®. *ERS Congress, Viena, 2012.*
104. Scuri M, Alfieri V, Giorgio A, Pisi R, Ferrari F, Taverna MC, et al. Measurement of the inhalation profile through a novel dry powder inhaler (NEXThaler) in asthmatic patients using acoustic monitoring. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: A1931.
105. Wetterlin K. Turbuhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways. *Pharm Res* 1988; 5(8): 506-8.)
106. Smith IJ, Parry M. The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today. *Pulm Pharmacol Therap.* 2003; 15: 79-95.
107. Yang TT, Li S, Wyka B, Kenyon D. Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler. *J Aerosol Med.* 2001; 14(4): 487-94.
108. Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015; 12: 889-900.
109. Pleasants RA, Hess DR. Aerosol Delivery Devices for Obstructive Lung Diseases. *Respir Care.* 2018; 63(6): 708-33.
110. Hess DR. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care.* 2000; 45(6): 609-22.
111. Le Brun PP, de Boer AH, Heijerman HG, Frijlink HW. A review of the technical aspects of drug nebulization. *Pharm World Sci.* 2000; 22(3): 75-81.
112. Berlinski A, Waldrep JC. Nebulized drug admixtures: effect on aerosol characteristics and albuterol output. *J Aerosol Med.* 2006; 19(4): 484-90.
113. Dolovich MA, MacIntyre NR, Anderson PJ, Camargo CA Jr, Chew N, Cole CH, et al. Consensus statement: aerosols and delivery devices. *American Association for Respiratory Care. Respir Care.* 2000; 45(11): 589-96.
114. Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J Aerosol Med.* 1999; 12(2): 47-53.
115. Devadason SG, Everard ML, Linto JM, Le Souëf PN. Comparison of drug delivery from conventional versus "Venturi" nebulizers. *Eur Respir J.* 1997; 10(11): 2479-83.
116. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care.* 2004; 49(2): 174-9.
117. Coates AL, Green M, Leung K, Chan J, Ribeiro N, Louca E, et al. Rapid pulmonary delivery of inhaled tobramycin for Pseudomonas infection in cystic fibrosis: a pilot project. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43(8): 753-9.
118. Waldrep JC, Dhand R. Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. *Curr Drug Deliv.* 2008; 5(2): 114-9.
119. Denyer J, Nikander K, Smith NJ. Adaptive Aerosol Delivery (AAD) technology. *Expert Opin Drug Deliv.* 2004; 1(1): 165-76. Erratum in: *Expert Opin Drug Deliv.* 2005; 2(1): 199.
120. MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, Schuler F, Coleman RE. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1985; 13(2): 81-4.

121. American Association for Respiratory Care: Aerosol consensus conference statement--1991. *Respir Care*. 1991; 36: 916-21.
122. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156(1): 3-10.
123. Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferazza GF, Isabey D, Brochard L, Apiou-Sbirlea G; REVA Research Network. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med*. 2013; 39(6): 1048-56.
124. Holland A, Smith F, Penny K, McCrossan G, Veitch L, Nicholson C. Metered dose inhalers versus nebulizers for aerosol bronchodilator delivery for adult patients receiving mechanical ventilation in critical care units. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;(6):CD008863.
125. Dhand R. Inhalation therapy with metered-dose inhalers and dry powder inhalers in mechanically ventilated patients. *Respir Care*. 2005; 50(10): 1331-4.
126. Rau JL, Harwood RJ, Groff JL. Evaluation of a reservoir device for metered-dose bronchodilator delivery to intubated adults: an in vitro study. *Chest*. 1992; 102(3): 924-30.
127. Manthous CA, Hall JB, Schmidt GA, Wood LD. Metered-dose inhaler versus nebulized albuterol in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148(6 Pt 1): 1567-70.
128. Fink JB, Dhand R, Duarte AG, Jenne JW, Tobin MJ. Aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation. An in-vitro model. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154(2Pt1): 382-7.
129. Ari A. Aerosol Therapy in Pulmonary Critical Care. *Respir Care*. 2015; 60(6): 858-74; discussion 874-9.
130. Dhand R, Tobin MJ. Bronchodilator delivery with metered-dose inhalers in mechanically-ventilated patients. *Eur Respir J*. 1996; 9(3): 585-95.
131. Ari A, Areabi H, Fink JB. Evaluation of position of aerosol device in two different ventilator circuits during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010; 55(7): 837-44.
132. Dhand R. Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13(1): 27-38.
133. O'Doherty MJ, Thomas SH, Page CJ, Treacher DF, Nunan TO. Delivery of a nebulized aerosol to a lung model during mechanical ventilation. Effect of ventilator settings and nebulizer type, position, and volume of fill. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146(2): 383-8.
134. Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, Thomas SH, Nunan TO, Treacher DF. Effect of a spacer on pulmonary aerosol deposition from a jet nebulizer during mechanical ventilation. *Thorax*. 1995; 50(1): 50-3.
135. Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012; 25(2): 63-78.
136. Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(10): 1205-9.
137. Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest*. 1996; 110(2): 498-505.
138. Sterk PJ, Plomp A, van de Vate JF, Quanjer PH. Physical properties of aerosols produced by gravel jet- and ultrasonic nebulizers. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1984; 20(1): 65-72.
139. Kemming GI, Kreyling W, Habler O, Merkel M, Kleen M, Welte M, et al. Aerosol production and aerosol droplet size distribution during mechanical ventilation (IPPV) with a new ultrasonic nebulizer. *Eur J Med Res*. 1996; 1(7): 321-7.
140. Rello J, Rouby JJ, Sole-Leonart C, Chastre J, Blot S, Luyt CE, et al. Key considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23(9): 640-6.
141. Dhand R, Sohal H. Pulmonary Drug Delivery System for inhalation therapy in mechanically ventilated patients. *Expert Rev Med Devices*. 2008; 5(1): 9-18.
142. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE, García MS. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012; 38(2): 263-71.
143. Everard ML, Devadason SG, Le Souëf PN. In vitro assessment of drug delivery through an endotracheal tube using a dry powder inhaler delivery system. *Thorax*. 1996; 51(1): 75-7.
144. Hagmolen of ten Have W, van de Berg NJ, Bindels PJ, van Aalderen WM, Van der Palen J. Assessment of inhalation technique in children in general practice: increased risk of incorrect performance with new device. *J Asthma*. 2008; 45: 67-71.
145. Child F, Davies S, Clayton S, Fryer AA, Lenney W. Inhaler devices for asthma: do we follow the guidelines? *Arch Dis Child*. 2002; 86: 176-9.
146. Kamps A, Brand P, Kimpen J, Maillé AR, Overgoor-van de Groes AW, et al. Outpatient management of childhood asthma by paediatrician or asthma nurse: randomized controlled study with one year follow-up. *Thorax*. 2003; 58: 968-73.
147. Ross DL, Schulz RK. Effect of inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler products (pMDI). *J Aerosol Med*. 1996; 9: 215-26.
148. Uttley L, Tappenden P. Dry powder inhalers in cystic fibrosis: same old drugs but different benefits? *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20: 607-12.
149. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Wals-haw M, Taylor C, et al. The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Pharmacoeconomics*. 2014; 32: 159-72.
150. García ML. Inhaladores para el lactante y el niño. En: Calle M, Molina, Plaza V, Quirce S, Sanchis J, Viejo JL. *Terapia inhalada: teoría y práctica*. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2010. 3.7: 107-14.
151. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 308-10.



152. Van Schayck CP, Donnell D. The efficacy and safety of QVAR (hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate extrafine aerosol) in asthma (Part 2): clinical experience in children. *Int J Clin Pract.* 2004; 58: 786-94.
153. Iles R, Lister P, Edmunds AT. Crying significantly reduces absorption of aerosolized drugs in infants. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 163-5.
154. Nikander K, Nicholls C, Denyer J, Pritchard J. The evolution of spacers and valved holding chambers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014; 27(Suppl 1): S4-23.
155. Schultz A, Le Souëf TJ, Venter A, Zhang G, Devadason SG, Le Souëf PN. Aerosol inhalation from spacers and valved holding chambers requires few tidal breaths for children. *Pediatrics.* 2010; 126: e1493-98.
156. Janssens HM, Devadason SG, Hop WJC, Lesoueff PN, de Jongste JC, Tiddens HA. Variability in aerosol delivery via spacer devices in young asthmatic children, in daily life. *Eur Respir J.* 1999; 13: 787-91.
157. Korta J. Terapia inhalada en niños. Actualidad en terapia inhalada. *Inhalar.* 2017; 2: 12-19.
158. Brand PL. Key issues in inhalation therapy in children. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(Suppl 4): S27-32.
159. Parkin P, Saunders N, Diamond S, Winders P, Macarthur C. Randomized trial spacer versus nebulizer for acute asthma. *Arch Dis Child.* 1995; 72: 239-40.
160. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD003063.
161. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Ran JL et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines. *Chest.* 2005; 127(1): 335-71.
162. Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies R, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess.* 2001; 5: 1-149.
163. García-Río F, Soler-Cataluña JJ, Alcazar B, Viejo JL, Miravittles M. Requirements Strengths and Weaknesses of Inhaler Devices for COPD Patients from the Expert Prescribers Point of View: Results of the EPOCA Delphi Consensus. *COPD J.* 2017; 14(6): 573-80.
164. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Alcázar B, Viejo JL, García-Río F. Factors affecting the selection of an inhaler device for COPD and the ideal device for different patient profiles. Results of EPOCA Delphi consensus. *Pulmonary Pharmacology Therapeutics.* 2018; 48: 97-103.
165. Dekhuijzen PNR, Vincken W, Virchow JC, Roche N, Agustí A, Lavorini F, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: Towards a rational, rapid and effective approach. *Respi Med.* 2013; 107: 1817-21.
166. Sanchis J. Bases experimentales de las maniobras de la inhalación correcta. En: *Dispositivos para la inhalación de fármacos. Lo esencial. Monografías en Neumología.* Zaragoza: Neumología y Salud SL; 2016. pp. 43-9.
167. Osman LM. Patient preferences and inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J of Resp Care.* 2006; 2(3): 95-9.
168. Van del Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J.* 1999; 14: 1034-7.
169. Bustamante V. Sistemas de inhalación. Características y manejo. En: *Dispositivos para la inhalación de fármacos. Lo esencial. Monografías en Neumología.* Zaragoza: Neumología y Salud SL; 2016. pp. 27-40.
170. Giner J, Colas C, Entrenas LM, Gómez F, Molina J, Palicio J, et al. Desarrollo de una herramienta para integrar la opinión del paciente en la elección del dispositivo inhalador. Recomendaciones RE-VISAD. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54(Supl C1): I-II; 9.
171. Crompton GK, Dewar MH, Allbut HM. Inhaler preference and technique in inhaler naïve subjects; a comparison of HFA and conventional devices. *Thorax.* 2000; 55(suppl 3): A61.
172. Viejo-Bañuelos JL, Sanchis J. Nuevos inhaladores o mejora en el manejo de los actuales. La parábola de los ciegos (Brueghel). *Arch Bronconeumol.* 2018; 54(5): 245-6.
173. Press VG, Arora VM, Shah LM, Lewis SL, Ivy K, Charbeneau J, et al. Misuse of respiratory inhalers in hospitalized patients with asthma or COPD. *J Gen Intern Med.* 2011; 26: 635-42.
174. Paasche-Orlow MK, Riekert KA, Bilderback A, Chanmugam A, Hill P, Rand CS, et al. Tailored education may reduce health literacy disparities in asthma self-management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 980-6.
175. Press VG, Arora VM, Shah LM, Lewis SL, Charbeneau J, Naureckas ET, et al. Teaching the use of respiratory inhalers to hospitalized patients with asthma or COPD: a randomized trial. *J Gen Intern Med.* 2012; 27: 1317-25.
176. Plaza V, Giner J, Rodrigo GJ, Dolovich M, Sanchis J. Errors in the use of inhalers by Health Care Professionals: A Systematic Review. *JACI.* 2018; 6(3): 987-95.
177. Kim SH, Kwak HJ, Kim TB, Chang YS, Jeong JW, Kim CW, et al. Inappropriate techniques used by internal medicine residents with three kinds of inhalers (a metered dose inhaler, Diskus and Turbuhaler): changes after a single teaching session. *J Asthma.* 2009; 46: 944-50.
178. Toumas M, Basheti IA, Bosnic-Anticevich SZ. Comparison of small-group training with self-directed internet-based training in inhaler techniques. *Am J Pharm Educ.* 2009; 73: 85.
179. Basheti IA, Armour CL, Reddel HK, Bosnic-Anticevich SZ. Longterm maintenance of pharmacists' inhaler technique demonstration skills. *Am J Pharm Educ.* 2009; 73: 32.
180. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S, Reddel HK. Metered-dose inhaler technique: the effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time. *J Asthma.* 2010; 47: 251-6.
181. Van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL, Seydel ER. Evaluation of the long-



- term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. *Patient Educ Couns*. 1997; 32(Suppl 1): S87-95.
182. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1537-8.
  183. Navarre M, Patel H, Johnson CE, Durance A, McMorris M, Bria W, et al. Influence of an interactive computer-based inhaler technique tutorial on patient knowledge and inhaler technique. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 216-21.
  184. Savage I, Goodyer L. Providing information on metered dose inhaler technique: is multimedia as effective as print? *Fam Pract*. 2003; 20: 552-7.
  185. Agertoft L, Pedersen S. Importance of training for correct Turbuhaler use in preschool children. *Acta Paediatr*. 1998; 87: 842-7.
  186. Deerojanawong J, Promsaka nS V, Prapphal N, Hanrutakorn C, Sritippayawan S. Evaluation of metered-dose inhaler administration technique among asthmatic children and their caregivers in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2009; 27: 87-93.
  187. Kamps AW, van Ewijk EB, Roorda RJ, Brand PL. Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29: 39-42.
  188. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med*. 2013; 107: 37-46.
  189. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respiratory medicine*. 2006; 100(9): 1479-94.
  190. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farrington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respiratory research*. 2018; 19(1): 10. Epub 2018/01/18.
  191. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers. *Chest*. 1994; 105(1): 111-6.
  192. Kesten S, Zive K, Chapman KR. Pharmacist knowledge and ability to use inhaled medication delivery systems. *Chest*. 1993; 104(6): 1737-42. Epub 1993/12/01.
  193. Khalidi DA, Mahdy A, Kilany NE, ChikhoniFA, Thabit F, Khan S. Pharmacist Knowledge & Ability to Use Inhaled Medication Delivery Systems in UAE. *IOSR Journal Of Pharmacy*. 2014; 4 (7): 45-9. (e)-ISSN: 2250-3013, ISSN: 2319-4219.
  194. Plaza V, Sanchis J. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. CESEA Group. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1998; 65(3): 195-8.
  195. Plaza V, Giner J, Gomez J, Casan P, Sanchis J. Health workers' knowledge and skills regarding the use of the Turbuhaler inhaler. *Archivos de bronconeumologia*. 1997; 33(3): 113-7.
  196. Carrion F, Maya M, Fontana I, Diaz J, Marin J. Inhalation technique in patients with chronic respiratory diseases. *Archivos de bronconeumologia*. 2000; 36(5): 236-40.
  197. Bagherisadeghi G, Larhrib EH, Chrystyn H. Real life dose emission characterization using COPD patient inhalation profiles when they inhaled using a fixed dose combination (FDC) of the medium strength Symbicort((R)) Turbuhaler((R)). *International journal of pharmaceuticals*. 2017; 522(1-2): 137-46. Epub 2017/03/04.
  198. Allen SC, Prior A. What determines whether an elderly patient can use a metered dose inhaler correctly? *British journal of diseases of the chest*. 1986; 80(1): 45-9.
  199. Allen SC, Ragab S. Ability to learn inhaler technique in relation to cognitive scores and tests of praxis in old age. *Postgraduate medical journal*. 2002; 78(915): 37-9.
  200. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ*. 2001; 322(7286): 577-9.
  201. Bosnic-Anticevich S, Callan C, Chrystyn H, Lavorini F, Nikolaou V, Kritikos V, et al. Inhaler technique mastery and maintenance in healthcare professionals trained on different devices. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2018; 55(1): 79-88.
  202. Amin AN, Ganapathy V, Roughley A, Small M. Confidence in correct inhaler technique and its association with treatment adherence and health status among US patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient preference and adherence*. 2017; 11: 1205-12.
  203. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *The European respiratory journal*. 2017; 49(2). pii: 1601794. doi: 10.1183/13993003.01794-2016. Print 2017 Feb.
  204. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148: 1-26.
  205. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma?. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 359-70.
  206. Barnes CB, Ulric SC. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015; 60(3): 455-68.
  207. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Disponible en: <http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence-report/en/>
  208. Marceau C, Lemi re C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 574-81.

209. Clark N, Jones P, Keller S, Verriere I. Patient factors and compliance with asthma therapy. *Respir Med.* 1999; 93: 856-62.
210. Bender BG, Bender SE. Patient-identified barriers to asthma treatment adherence: responses to interviews, focus groups, and questionnaires. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005; 25: 107-30.
211. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res.* 2013; 11: 54-65.
212. Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 899-904.
213. Smith K, Warholak T, Armstrong E, Leib M, Rehfeld R, Malone D. Evaluation of risk factors and health outcomes among persons with asthma. *J Asthma.* 2009; 46: 234-7.
214. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 1185-91.
215. Rust G, Zhang S, Reynolds J. Inhaled corticosteroid adherence and emergency department utilization among Medicaid-enrolled children with asthma. *J Asthma.* 2013; 50: 769-75.
216. National Review of Asthma Deaths. Disponible en: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/national-review-asthma-deaths>
217. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest.* 2006; 130(1 Suppl): 65S-72S.
218. Murphy KR, Meltzer EO, Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, Doherty DE. Asthma management and control in the United States: results of the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 33(1): 54-64.
219. Roy A, Lurslurchachai L, Halm EA, Li X-M, Leventhal H, Wisnivesky JP. Use of herbal remedies and adherence to inhaled corticosteroids among inner-city asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 132-8.
220. Braidó F. Failure in asthma control: reasons and consequences. *Scientifica*, 2013. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2013/549252/>
221. Global Initiative for Asthma. Disponible en: <https://ginasthma.org/>
222. Dima AL, Hernandez G, Cunillera O, Ferrer M, De Bruin M; ASTRO-AB group. Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review of observational data. *Eur Respir J.* 2015; 45: 994-1018.
223. Foster JM, Aucott L, van der Werf RHJ, van Der Meijden MJ, Schraa G, Postma DS, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of corticosteroids in the community: A cross-sectional analysis. *Respir Med.* 2006; 100: 1318-36.
224. Taylor A, Chen L-C, Smith MD. Adherence to inhaled corticosteroids by asthmatic patients: measurement and modelling. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36: 112-9.
225. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm.* 2012; 18: 527-39.
226. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23: 1296-310.
227. Marcano JS, Huckvale K, Greenfield G, Car J, Gunn LH. Smartphone and tablet self management apps for asthma. *Cochrane database Syst Rev.* 2013; 11: CD010013.
228. Foster JM, Usherwood T, Smith L, Sawyer SM, Xuan W, Rand CS, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 1260-8.
229. Johnson KB, Patterson BL, Ho Y-X, Chen Q, Nian H, Davison CL. The feasibility of text reminders to improve medication adherence in adolescents with asthma. *J Am Med Inform Assoc.* 2016; 23: 449-55.
230. Charles T, Quinn D, Weatherall M, Aldington S, Beasley R, Holt S. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 811-6.
231. Mulvaney SA, Ho YX, Cala CM, Chen Q, Nian H, Patterson BL. Assessing adolescent asthma symptoms and adherence using mobile phones. *J Med Internet Res.* 2013; 15: e141.
232. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas L5, de Llano LP, et al. Validation of the "Test of the Adherence to Inhalers" (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016; 29: 142-52.
233. Curto E, Giner J, Alonso MB, García-Cosío FB, Orue MI, Vega JM y Plaza V. Evaluación de la adhesión terapéutica a los inhaladores en pacientes con asma o EPOC mediante la combinación del test de adhesión a los inhaladores (TAI) y el registro electrónico de retirada de fármacos en farmacia. Resultados del estudio RE-TAI. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54(Supl C1): 1-34.
234. Shams MR, Fineman SM. Asthma adherence: how can we help our patients do it better? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112: 9-12.
235. López-Viña A, Giner J, Molina J, Palicio J, Plaza J, Quintano JA, et al. Multidisciplinary Consensus on the Nonadherence to Clinical Management of Inhaled Therapy in Spanish Asthma Patients. *Clin Ther.* 2017; 39: 1730-45.

## Bibliografía adicional

- Laube BL, Janssens HM, De Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011; 37: 1308-31.
- Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL; ADMIT Group. Inhaler devices - from theory to practice. *Respir Med.* 2013; 107(4): 495-502.



**Recuerda descargarte  
la app de consulta  
para móviles basada  
en estos contenidos**



Disponible en  
**Google Play**



Disponible en  
**App Store**



**GEMA**  
GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA



FM-R-ASM-09-JUL-18-V1