

INHALOTERAPIA: RECOMENDACIONES PARA ARGENTINA 2021

MARTÍN SÍVORI¹, ANA BALANZAT², ENRIQUE BARIMBOIM³, JUAN PABLO CASAS⁴,
LUIS NANNINI⁵, ANA STOK⁶, SANTIAGO VIDAURRETA⁷

¹Unidad de Neumotisiología, Hospital Dr. J.M. Ramos Mejía y Centro Universitario de Neumonología, UBA,

²Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, ³Hospital Central, Mendoza, ⁴Sanatorio Allende, Córdoba,

⁵Neumonología, Hospital Eva Perón, Baigorria y Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Rosario, Santa Fe, ⁶Investigaciones en Patologías Respiratorias, San Miguel de Tucumán,

⁷Departamento de Pediatría, Hospital Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina

Resumen En las últimas décadas ha habido un importante desarrollo de dispositivos inhalados (DI) que permiten aumentar la eficacia de las drogas y disminuir los eventos adversos. Su correcto uso es de fundamental importancia para el control de las enfermedades respiratorias obstructivas. En la Argentina no existen recomendaciones locales sobre el uso de los DI. Se revisó la base biofísica, indicación, ventajas y limitaciones, técnica de correcto uso, errores frecuentes, mantenimiento y limpieza de cada DI. El uso de nebulizaciones ha quedado restringido a la administración de drogas que no están disponibles en otros DI (ejemplo: tratamiento de fibrosis quística), o ante la falla de los otros DI. No deben ser usados durante la pandemia de SARS-CoV2. Los inhaladores de dosis medida (aerosol) deben ser indicados siempre con aerocámaras (AC), las que reducen la incidencia de eventos adversos y aumentan el depósito de la droga en el pulmón. Son los dispositivos de elección junto a los inhaladores de polvo seco. Los aerosoles se deben usar en pacientes que no generan flujos inspiratorios altos. Los inhaladores de polvo seco deben recomendarse en aquellos que pueden realizar flujos inspiratorios enérgicos. Se revisaron los diferentes DI en fibrosis quística y en pacientes con asistencia respiratoria mecánica. La elección del DI dependerá de varios factores: situación clínica, edad, experiencia previa, preferencia del paciente, disponibilidad de la droga y entrenamiento alcanzado con el correcto uso.

Palabras clave: nebulización, aerosol, aerocámara, polvo seco

Abstract *Inhalotherapy: Recommendations for Argentina 2021.* Last decades, a broad spectrum of inhaled devices (ID) had been developed to enhance efficacy and reduce adverse events. The correct use of IDs is a critical issue for controlling obstructive respiratory diseases. There is no recommendation on inhalation therapy in Argentina. This document aims to issue local recommendations about the prescription of IDs. Each device was reviewed regarding biophysical laws, indication, strength, limitations, correct technique of use, frequent mistakes, and device cleaning and maintenance. Nebulization should be restricted to drugs that are not available in other IDs (for example, for treatment of cystic fibrosis) or where other devices fail. Nebulization is not recommended during the SARS-CoV2 pandemic. A metered-dose inhaler must always be used with an aerochamber. Aerochambers reduce the incidence of adverse events and improve lung deposition. Metered-dose inhalers must be prescribed to patients who cannot generate a high inspiratory flow and dry powders to those who can generate an energetic inspiratory flow. We reviewed the use of different IDs in patients with cystic fibrosis and under mechanical ventilation. The individual choice of an ID will be based on several variables like clinical status, age, previous experience, patient preference, drug availability, and correct use of the device.

Key words: nebulization, metered dose inhalers, aerochamber, dry powder inhalers

La inhaloterapia consiste en la administración de medicamentos por vía inhalatoria a través de pequeñas partículas sólidas o líquidas en suspensión en un gas (aerosol) con el objeto de producir un efecto local. La ventaja de administrar medicamentos en aerosoles consiste en que la dosis necesaria para producir un efecto

con una rápida respuesta es menor y actúa directamente en el sitio, lo que aumenta la eficiencia y disminuye los efectos secundarios. Sin embargo, la posibilidad de lograr un efecto adecuado dependerá especialmente de la técnica inhalatoria y del sistema de nebulización utilizado. Es fundamental realizar una educación adecuada y la revisión periódica de la técnica inhalatoria, así como de la adherencia para lograr un tratamiento adecuado^{1,2}. La administración de fármacos por vía inhalada ha tenido un desarrollo muy grande en cuanto a innovación y cantidad

Dirección postal: Martín Sívori, Unidad de Neumotisiología, Hospital Dr. J. M. Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina
e-mail: sivorimartin@yahoo.com

de dispositivos en los últimos años, lo que ha contribuido a la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con enfermedades respiratorias^{1,2}.

En los últimos treinta años, los desarrollos de dispositivos han revolucionado la terapia inhalada no solo para tratar las enfermedades obstructivas crónicas más frecuentes como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (broncodilatadores primero y corticoides inhalados después), sino también para administrar antibióticos inhalados para tratar colonización e infección en fibrosis quística, bronquiectasias y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, e incluso mucolíticos^{1,2}. Además, ha mejorado la adherencia al tratamiento crónico^{1,2}.

Esta gran variedad de dispositivos ha generado confusión en personal de salud, pacientes y familiares, debido a los requerimientos de técnica de inhalación particulares de cada uno y la necesidad de capacitación continua³⁻⁵. En la vida real, esto ha determinado que los dispositivos no sean utilizados adecuadamente, con el consecuente impacto negativo en cuanto a adherencia y respuesta clínica³.

Diferentes recomendaciones internacionales y nacionales de las guías de tratamiento de las enfermedades citadas destacan el papel fundamental y crítico de la capacitación y el entrenamiento de personal de salud, pacientes y familiares en el uso apropiado de los dispositivos inhalatorios prescritos⁵⁻⁹.

Existen pocas recomendaciones internacionales específicas actualizadas en inhaloterapias en los últimos diez años. Estas son las de la Sociedad Europea Respiratoria (ERS)/Sociedad Internacional de Aerosoles en Medicina (ISAM), Sociedad Española de Patología Torácica (SEPAR)/Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) de hace más de cinco años, y las más recientes de la SEPAR y del Grupo Español del Manejo del Asma (GEMA)¹⁰⁻¹⁵. En nuestro país no existen publicaciones sobre actualización del conocimiento en inhaloterapia ni recomendaciones del uso correcto de los diferentes dispositivos inhalatorios disponibles.

El objetivo de este documento es actualizar el avance del conocimiento científico en inhaloterapia y establecer recomendaciones para personal de salud, pacientes y sus familias sobre el uso de los diferentes dispositivos disponibles en nuestro país.

Metodología

Se realizó una búsqueda en bases de datos como MEDLINE, EMBASE, Cochrane, SciELO, hasta diciembre de 2020, usando como palabras buscadoras en inglés "EPOC", "Asma", "Bronquiectasias", "Fibrosis Quística", "Aerosol", "Aerocámaras", "Polvos secos" y "Nebulización", "Inhaloterapia" e "Inhaladores".

Se establecieron recomendaciones adaptadas a nuestra realidad sanitaria.

Principios básicos del depósito de partículas inhaladas en la vía aérea

De la estructura de la vía aérea

Las fosas nasales (la zona de mayor resistencia de la vía aérea), la faringe, la tráquea, los bronquios y bronquiolos hasta la 15^{va} generación bronquial constituyen la región de conducción. Las vías aéreas centrales tienen en su estructura cartílago que va desapareciendo con las sucesivas generaciones bronquiales, al igual que el músculo liso bronquial. Cada división bronquial es en ángulo recto, por lo que el área de corte transversal de las vías aéreas en cada generación bronquial se va incrementando exponencialmente. Las vías aéreas distales (bronquiolos más allá de la 16^{va} generación, conductos y sacos alveolares donde tiene lugar el intercambio gaseoso) constituyen la denominada zona respiratoria¹⁶⁻¹⁸. Estas características condicionan la dinámica del flujo aéreo y, por tanto, el depósito de la partícula inhalada. La relación entre geometría y resistencia se relaciona al radio de la vía aérea. 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 de suma muy superior a la de las vías centrales; el flujo en la periferia es predominantemente laminar, muy lento o ausente, y los gases se mueven por simple difusión. El flujo de aire en las vías aéreas mayores es complejo, variable en cada generación, debido a las ramificaciones y lleva a la inducción de turbulencias. Otros factores pueden afectar la resistencia tales como cambios de diámetro de las pequeñas vías aéreas por broncoconstricción o alteraciones en la pared bronquial¹⁶⁻¹⁸.

Del generador de partículas inhaladas

Se define como aerosol al conjunto de partículas sólidas o líquidas que se encuentran en suspensión en el aire¹⁰⁻¹⁵. Los aerosoles pueden tener un diámetro de 100 hasta 0.01 μ . Desde el punto de vista práctico, tienen interés todas las partículas que presentan un diámetro entre 10 y 0.1 μ por su posible interacción con el aparato respiratorio¹⁰⁻¹⁵. Los sistemas de defensa tienen 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. A pesar de que la distribución de partículas de un aerosol es necesariamente dispersa, el desarrollo tecnológico ha permitido diseñar dispositivos que proporcionan un rango relativamente estrecho de partículas con el fin de conseguir el depósito óptimo de medicación en la vía aérea. Así, en

los aerosoles, la interacción entre válvula dosificadora, propelentes, medicación, disolventes y sustancias tensioactivas da lugar a partículas más homogéneas, de diámetro menor (ultrafino), que además son emitidas a menor velocidad¹⁰⁻¹⁵.

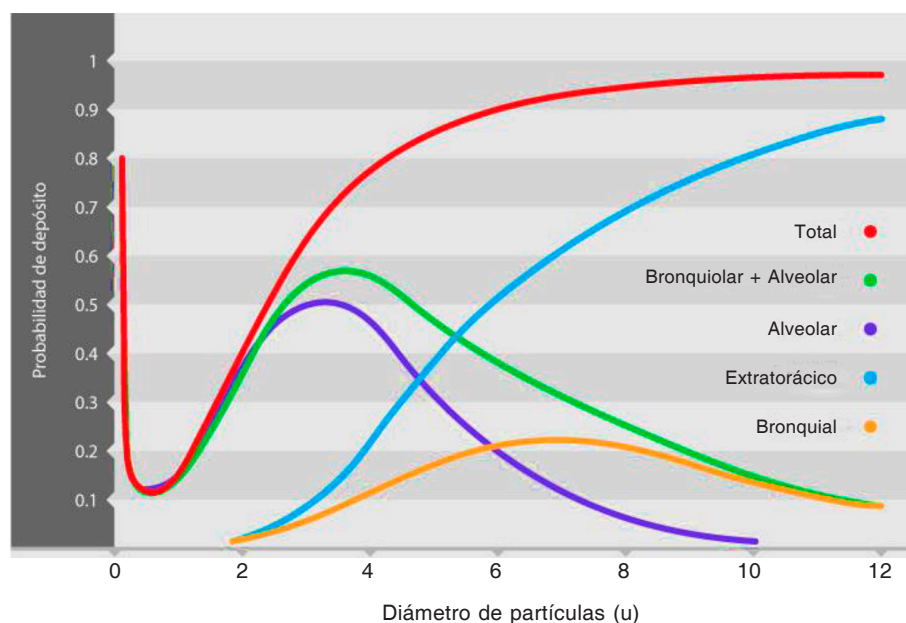
Los inhaladores generan partículas para inhalar por la aplicación de una alta energía sobre una fase líquida o sólida. Por ejemplo, en los nebulizadores de motor y en los aerosoles, la energía procede de un gas a presión que produce la disrupción de la fase líquida con generación de un aerosol de partículas líquidas que contienen el fármaco en solución o suspensión. En los inhaladores de polvo seco (IPS), 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 paciente¹⁰⁻¹⁵. Otro factor a considerar es 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 en forma relativamente constante con diferentes rangos de flujo. Mediante unos sistemas de tamiz se desagregan liberando las partículas, 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. Es fundamental que el medicamento se mantenga completamente seco para evitar la hidratación de las partículas, la que impediría que el aerosol se desprenda. Los IPS se han modificado de forma que las partículas a inhalar son configuradas

mediante la desecación de aerosoles también extrafinos. Se requiere cierta resistencia y un mínimo de flujo inspiratorio para la correcta desagregación en el aerosol. En los IPS 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 dispositivo¹⁰⁻¹⁵.

La masa media aerodinámica (MMA) se define como el diámetro alrededor del cual la mitad de la masa de aerosol tiene tamaño de partícula mayor y la otra mitad menor^{11, 14}. La mayor parte de ellas son de gran tamaño ($MMA > 5 \mu$) y se depositan en la superficie de la vía aérea por el “*mecanismo de impactación*”. La cantidad depositada es directamente proporcional al tamaño y la velocidad de salida del dispositivo por su componente inercial, desviándose de la corriente de aire inhalado. Este depósito se produce en las vías aéreas superiores, tráquea, bronquios principales y sus carinas o bifurcaciones (Fig. 1). Las partículas de este tamaño no tienen beneficio terapéutico, pero sí se las puede relacionar a la mayor frecuencia de eventos adversos. Las AC (o espaciadores) disminuyen muy significativamente el depósito orofaríngeo, no solo porque la impactación ocurre en ellas, sino también porque las partículas disminuyen su velocidad al atravesar la AC y, por tratarse de partículas pequeñas, pueden evaporar los disolventes y excipientes, con lo que la partícula disminuye su MMA y su inercia y así se transforma en fracción inhalable^{11, 14, 19}.

Las partículas de MMA medianas, menores a 5μ , pero mayores a 1μ , se depositan por efecto de la gravedad sobre la vía aérea inferior (bronquios distales y vía aérea

Fig. 1.- Depósito de partículas inhaladas en la vía aérea en relación a su tamaño (adaptado de Plaza Moral y col.¹²)



pequeña) por el “*mecanismo de sedimentación*” (Fig. 1)¹⁰⁻¹⁵. La cantidad depositada es directamente proporcional al tamaño de la partícula e inversamente proporcional a la velocidad del flujo inspiratorio, por lo que la apnea en la maniobra inhalatoria favorece su depósito. Las partículas medianas son las que menor desviación presentan dentro de las columnas de flujo de aire laminar. El 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 viajen cada vez más próximas a sus paredes; cuando al diámetro de la partícula es similar a la luz del conducto encalla en la pared; las interacciones moleculares y, sobre todo, las fuerzas electrostáticas intervienen decisivamente en estos procesos^{11, 14, 19}. Este tamaño de partículas es el terapéuticamente beneficioso y cuanto más proporción de partículas en este rango de MMA tenga un dispositivo inhalado, más beneficioso será su efecto. Por eso, un parámetro de eficiencia de un inhalador es la “*fracción de partículas finas*”, es decir, del total de partículas entregadas a la vía aérea, el porcentaje de partículas con MMA menor a 5.8 μ (terapéuticamente efectivas)^{10-15, 19}.

Las partículas inhaladas con una MMA menor a 1 μ se mueven erráticamente en la vía aérea (“*mecanismo de difusión*”) y en buena parte son exhaladas (Fig. 1). Estas partículas muy pequeñas o ultrafinas llegan hasta las zonas más periféricas del aparato respiratorio suspendidas en el aire. Interaccionan con las moléculas de aire produciendo el característico movimiento *browniano* que hace que, por difusión, alcancen zonas muy distales de la porción respiratoria, donde incluso no existe flujo aéreo^{10-15, 19}.

La evaluación de la MMA es realizada por el *Impactador de Cascada de Andersen*²⁰.

Las partículas inhaladas también sufren transformaciones debido a 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. Las partículas pueden presentar evaporación de su componente líquido (excipientes o disolventes) o sufrir condensación en el interior de la vía aérea saturada de vapor de agua, con lo que aumentan de diámetro al hidratarse (partículas de polvos secos de inhalación). También las partículas pueden presentar coalescencia, es decir, unirse en agregados o disgregarse¹¹. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la biodisponibilidad sistémica de una droga es la consecuencia de la biodisponibilidad pulmonar y, de manera secundaria, también de la absorción intestinal consecuencia del depósito de la droga en cavidad bucal y deglutida. El depósito de la droga en boca y orofaringe, se relaciona al tipo y frecuencia de eventos adversos que variará según la molécula inhalada¹⁰⁻¹⁵.

Otros parámetros de la evaluación de la dinámica de nube de *spray* son la velocidad y la duración de la nube²¹.

Efectividad de la inhalación

Existen varios parámetros de evaluación de la efectividad, algunos ya nombrados, como la fracción de partículas finas y el porcentaje de droga que queda alojado en el pulmón (dosis inhalada), como la dosis nominal (cantidad de fármaco que se emplea en cada activación de un inhalador) y la dosis emitida (dosis que es expulsada fuera del dispositivo en forma de aerosol)¹¹.

Parámetros del paciente

Existen varios factores del paciente que afectan el depósito en la vía aérea, la mayoría relacionados a la técnica de inhalación particular a cada dispositivo, y otros relacionados a la enfermedad respiratoria que padece⁹⁻¹⁵.

El flujo inspiratorio del paciente se relaciona a la cantidad y el tipo de partículas depositadas en la vía aérea^{22, 23}. Un flujo inspiratorio superior a 100 l/min hace predominar el depósito por impactación. Un flujo inspiratorio inferior a 30 l/min favorece la sedimentación, pero la cantidad de droga inhalada no es adecuada. El flujo inspiratorio ideal es entre 30 y 60 l/min^{22, 23}. También el flujo inspiratorio depende del volumen inspiratorio inhalado y el tiempo en que se lo realiza. Un volumen inspiratorio bajo condiciona la correcta penetración de la droga, y en contrapartida, uno alto la mejora^{22, 23}. Irregularidades en la distribución anatómica bronquial (traqueostomía, malformaciones congénitas o adquiridas de la vía aérea, etc.) afectan el depósito de la droga inhalada¹⁰⁻¹⁵. Un factor muy importante en la técnica de inhalación de todos los dispositivos, es el tiempo prolongado de apnea post-inspiratoria, que favorece la sedimentación de las partículas inhaladas (idealmente 10 segundos).

El inhalador ideal

El inhalador ideal no existe hasta el momento. David Ganderton ha resumido las condiciones que debería tener un dispositivo para ser considerado “ideal” (Tabla 1)²⁴.

Nebulizadores

Son dispositivos que permiten generar aerosoles de partículas líquidas, fáciles de usar, pero difíciles de preparar²⁵. Disponemos de tres tipos de equipos de nebulizadores según la fuente de energía que utilicen^{10, 25-27}:

1. Nebulizadores a chorro, neumáticos, a motor o tipo *jet*. Son los más utilizados, como fuente de energía usan un gas comprimido (aire u oxígeno) o un compresor mecánico de aire (Fig. 2); son de alto flujo y pueden nebulizar soluciones y suspensiones. Son simples y económicos. Las partículas más grandes rebotan y las menores permanecen en suspensión. Una cantidad importante

TABLA 1.– *Propiedades de un “inhalador ideal”²⁴*

Características
De la nube
Generación de aerosol > 1.2 s
Velocidad baja
Reducción orofaríngea
Aumento de depósito en pulmones
Alta fracción de partícula fina (> 70%)
Generación de nube independiente de esfuerzo inspiratorio
Dosis administrada no afectada por exhalación a través de la boquilla
Necesidades del paciente
Giro simple, presionar y respirar (uso y manejo simple)
Duración prolongada de la nube simplifica la coordinación de la inhalación
Tamaño similar al aerosol (pequeño y fácil de llevar)
Mayor número de dosis
Aspectos farmacéuticos
Sin propelente
Sin fuente de energía externa
Dosificación consistente
Diseño robusto
Dispositivo confiable

de la droga puede quedar como volumen residual y ser desperdiciada. En algunos de estos dispositivos, el flujo cesa cuando se los inclina más de 30°. El tamaño de las partículas y el tiempo de nebulización son inversamente proporcionales al flujo del gas a través del motor. La humedad y la temperatura del circuito, la viscosidad y la densidad del medicamento administrado también afectan el tamaño y la concentración de la droga en el nebulizador. Según como actúen en la fase respiratoria, las diferentes pipetas nebulizadoras pueden ser: (i) de liberación constante que generan aerosol tanto en inspiración como espiración con gran pérdida del aerosol al ambiente, (ii) con efecto Venturi que suma el flujo inspiratorio al flujo generado por el compresor, y (iii) válvulas que limitan la aerosolización ambiental o dispositivos dosimétricos que administran el aerosol solo en inspiración y evitan totalmente la aerosolización ambiental en espiración. Se recomiendan las pipetas bucales o en “pico de pato”. No se deben usar las pipetas nasales.

2. Nebulizadores ultrasónicos. La energía eléctrica se convierte en vibratoria a través de un cristal piezoeléctrico y se transmite al líquido a nebulizar produciendo su dispersión en partículas de 0.5 a 3 μ , originando una densa niebla. El tamaño de la partícula es inversamente proporcional a la frecuencia de vibración. Se han diseñado algunos de gran volumen utilizados para humidificar las secreciones y otros

de pequeño volumen para administración de broncodilatadores y corticoides, pero no son apropiados para fármacos en suspensión o antibióticos por pérdida de estabilidad del fármaco por el calor generado (Fig. 3). Alrededor del 75-80% de las dosis se pierde en el ambiente durante la fase espiratoria. De la dosis restante, solo el 50% llega al pulmón. Por tanto, se estima que solo un 5-10% de la dosis nominal llega a destino a nivel pulmonar. Una desventaja es su alto costo y una ventaja es que no necesitan una reprogramación de los parámetros del ventilador ya que no agregan ningún flujo extra de gas.

3. Nebulizadores de malla vibrante o electrónicos. Son los que generan el aerosol al pasar el líquido por los orificios de una malla ya sea por acción de un compresor o material piezoeléctrico de alta frecuencia; son más eficaces que los anteriores por manejar un menor volumen residual; emplean baterías o corriente eléctrica para impulsar líquido a través de una malla con agujeros microperforados; pueden tener mecanismo activo o pasivo; producen partículas homogéneas y de tamaño óptimo (1 a 5 μ). Son más pequeños, menos ruidosos, permiten liberar el aerosol durante la fase inspiratoria y consiguen mayor depósito pulmonar del fármaco, son muy utilizados para nebulización con antibióticos (Fig. 4). Se contaminarían menos, porque el depósito de la medicación está separado del circuito del respirador.

Fig. 2.– Diferentes tipos de nebulizadores¹²

La nebulización con broncodilatadores es ampliamente utilizada para exacerbaciones en asma y EPOC. Si bien algunos estudios evidencian que su uso domiciliario permite disminuir la morbilidad y el uso de recursos sanitarios, los ensayos son poco reproducibles en cuanto a la indicación apropiada de dosis, tiempo, flujo, volumen o dispositivos emplea-

dos, pero podríamos evaluar las circunstancias en las cuales estaría indicada la nebulización, sus ventajas y desventajas^{28, 29}.

La interfaz con el paciente puede ser una máscara facial o una pieza bucal, esta es la preferentemente indicada ya que disminuye el filtro nasal y evita el depósito del fármaco en piel y ojos³⁰.

Ventajas

- Pueden ser indicadas a cualquier edad
- Pueden ser indicadas en exacerbaciones graves
- Permiten mezclar varios medicamentos
- No contienen propelentes que dañan el medio ambiente¹⁰

Limitaciones

- Requieren mucho tiempo de administración
- Son más grandes y menos portátiles que el inhalador presurizado de dosis medida (aerosol) o IPS
- Pueden aerosolizar partículas al medio ambiente
- Su eficacia varía mucho según el dispositivo utilizado y otras múltiples variables (flujo, volumen, característica del fármaco, tiempo de administración, etc.)^{10, 31}.

Fig. 3.— Partes de un inhalador presurizado de dosis medida

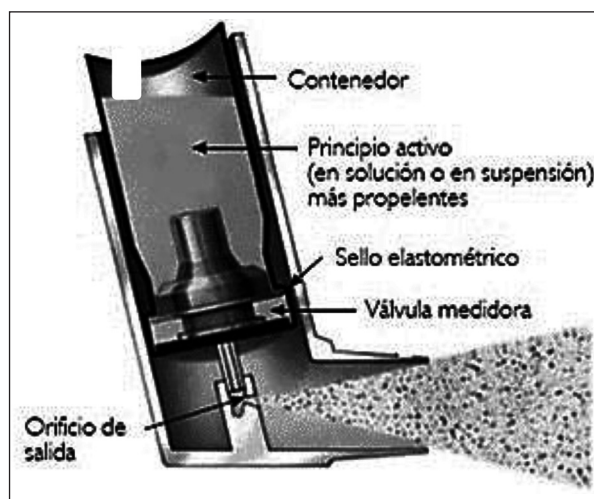


Fig. 4.— Técnica para el uso de aerocámara



a) Con pieza bucal

Instrucciones de uso: Mantener el niño sentado, nunca acostado; si opone resistencia colocarlo con la espalda y cabeza apoyadas en el pecho del adulto, sujetar firme y suavemente piernas y brazos; también puede estar de pie; sacudir el aerosol y colocarlo en forma invertida en el extremo distal de la cámara; solicitarle que realice una maniobra espiratoria máxima y la mantenga; colocar en la boca la pieza bucal con los labios bien sellados y la cámara perpendicular al cuerpo; realizar un disparo del aerosol; solicitarle que realice una inhalación lenta y profunda y retenga el aire mediante apnea de diez segundos; retirar la pieza bucal de la boca. En caso de requerir un segundo disparo, dejar pasar por lo menos un minuto y repetir la maniobra descrita.

b) Con máscara

Instrucciones de uso: Mantener el niño sentado, nunca acostado; si opone resistencia colocarlo con la espalda y cabeza apoyadas en el pecho del adulto, sujetar firme y suavemente piernas y brazos; sacudir el aerosol y colocarlo en forma invertida en el extremo distal de la aerocámara; colocar la cámara perpendicular al cuerpo con la máscara bien adherida a la cara, abarcando boca y nariz; sostenerla con firmeza; realizar un disparo del aerosol; contar diez inhalaciones controlando los movimientos respiratorios del niño, la apertura de la válvula inhalatoria; retirar la aerocámara de la cara. En caso de requerir un segundo disparo, dejar pasar por lo menos un minuto y repetir la maniobra descrita.

Recomendación de su indicación

- En pacientes que requieran dosis altas de broncodilatadores inhalados
- En pacientes que tengan dificultades técnicas con otros tipos de dispositivos
- Cuando se requieren fármacos que no pueden ser utilizados por otra vía (DNasa humana recombinante o antibióticos inhalados)
- En casos de exacerbación grave de asma o EPOC en los que es difícil la cooperación del paciente¹⁰

Consideraciones especiales

- No se encontraron diferencias en el grado de broncodilatación en pacientes con obstrucción aguda tratados con inhalador presurizado a dosis medida (IPDM) (con o sin AC) o nebulizaciones^{32, 33}
- En hospitalizados por crisis de asma se debe utilizar oxígeno como gas impulsor, en pacientes estables puede usarse aire comprimido¹⁰
- En exacerbaciones de EPOC siempre usar oxigenoterapia, considerar no utilizar nebulizaciones con alto flujo en pacientes hipercápnicos¹⁰
- Es importante valorar la indicación de nebulización en pacientes con bajo flujo inspiratorio, con alteración cognitiva, mala coordinación, y disminución de la fuerza física
- La nebulización requiere solo una respiración tranquila, pero el depósito pulmonar del fármaco es escaso, solo de un 10 a 20%³⁴
- Se debe seleccionar el nebulizador adecuado según los fármacos prescritos e indicar al paciente la limpieza del mismo según las instrucciones del fabricante para evitar la contaminación bacteriana
- No indicar nebulizaciones en quienes pueden beneficiarse de inhaladores convencionales, como polvo seco en tratamientos crónicos, y evaluar su uso mayor a 30 días.
- El proceso de nebulización finaliza al terminar de producirse la nube de aerosol, de esa manera se cumple la dosis prescrita, los nebulizadores ultrasónicos son más rápidos que los nebulizadores *jet*³⁵
- No utilizar el oxígeno para nebulizar en aquellos con oxigenoterapia continua domiciliaria; mantener la cánula nasal con oxígeno mientras se nebuliza el paciente¹⁰

Técnica de administración

La solución salina es la más utilizada para nebulizar con la medicación administrada, también puede realizarse con agua destilada o ambas, el volumen a utilizar oscila entre 4 y 5 ml, excepto que sea un nebulizador diseñado para un volumen más pequeño. Debe evitarse mezclar fármacos en el nebulizador, excepto que se haya demostrado su compatibilidad y estabilidad. Los volúmenes menores

pueden aumentar la viscosidad de la solución. El tiempo de nebulización dependerá del volumen y la densidad de la solución a nebulizar³⁶.

Mantenimiento y limpieza

Se debe limpiar el nebulizador luego de su uso, según las especificaciones del fabricante; tener precaución de no utilizar temperaturas elevadas en la limpieza porque pueden dañar el equipo, y también evitar tocar la malla en los nebulizadores de malla evitando así dañar el equipo, y limpiar las pipetas de cristales y detritus residuales para mejorar el rendimiento³⁷.

Ningún sistema de aerosolterapia es perfecto, se debe indicar el método adecuado para cada paciente después de realizar una evaluación exhaustiva del caso, incluidas las preferencias del paciente, ya que esto contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento.

Inhalador presurizado a dosis medida o aerosol

Características

El IPDM es considerado el primer tratamiento inhalatorio portátil en lograr una adecuada entrega de medicación a la vía aérea³⁸. Desde 1956, fecha en que se comercializó, su uso rápidamente se generalizó, y sigue siendo aún hoy el tipo de inhalador más prescrito en el mundo³⁹. Los primeros IPDM desarrollados en Laboratorios Riker contenían microcristales de isoproterenol (*MedihalerIso*®) o epinefrina (*MedihalerEpi*®) suspendidos en propelente clorofluorocarbono (CFC) 12 y CFC 114, y un 35% de etanol. En diciembre de 1956, Freedman publicó la primera experiencia de uso de IPDM en asmáticos, poniendo énfasis en la necesidad de instruir al paciente acerca de su uso adecuado y la importancia de sincronizar la inspiración con la administración de la dosis⁴⁰. Los IPDM tienen varios componentes que fueron sufriendo algunas variaciones en el tiempo. Estos son frasco, propelente, principio activo, válvula dosificadora y carcasa (cartucho o *canister*).

El frasco es capaz de tolerar altas presiones generadas por el propelente. Inicialmente se confeccionó de vidrio y luego se reemplazó por aluminio porque es más liviano, compacto, menos frágil, y evita que el principio activo se adhiera a la pared y sea degradado por la luz⁴¹.

Los propelentes son sustancias químicas que se encuentran junto con la droga en estado líquido en el frasco y al tomar contacto con la atmósfera pasan al estado gaseoso. La diferencia entre la presión del propelente y la del ambiente permite que el líquido propelente contenido en la válvula salga explosivamente al exterior arrastrando la medicación activa⁴¹. Inicialmente se utilizó

CFC-12, sustancia altamente volátil, y en menor cantidad CFC-11 o CFC-114, con un punto de ebullición mayor, logrando así un equilibrio dinámico entre la fase líquida y la gaseosa, con una presión de vapor constante en el frasco tanto lleno como casi vacío (300-500kPa o 2250-3750 mmHg), permitiendo así dosis terapéuticas reproducibles. Además, agregaron surfactantes para evitar la aglutinación de la droga⁴¹. En 1987, en el Protocolo de Montreal, se decidió limitar mundialmente el uso de CFC debido a los efectos nocivos del cloro sobre la capa de ozono⁴². Esto condujo por un lado al diseño de nuevos inhaladores en polvo y por otro a la reformulación de los aerosoles IPDM. El propelente CFC fue reemplazado por hidrofluoroalcano (HFA). El HFA-134a y el HFA-227 alcanzan propiedades termodinámicas similares al CFC-12, pero no logran equivalentes al CFC-11 ni al CFC-114. Esto dificultó la solubilidad de las drogas en el propelente, y fue necesario cambiar dosis y formulación, y asociar nuevos surfactantes y cosolventes⁴³. Con respecto a los IPDM con propelente CFC, el HFA libera un gas con menor fuerza de impacto (25.5 vs. 95.4 mN) y mayor temperatura (8 °C vs. -29 °C), lo que obligó a reducir el orificio de la válvula (de 0.58 a 0.2 mm), generando así un humo más lento y menos frío que facilita su inhalación con menor irritación en boca y orofaringe (efecto frío freón de los propelentes CFC) y mayor depósito pulmonar. Usando propelente CFC, solo un 10-15% aproximadamente de la medicación llega al pulmón, a diferencia del HFA con el que se logran depósitos del 40-50%⁴⁴. El propelente HFA está siendo cuestionado últimamente por su contribución al calentamiento global, que a pesar de tener un efecto muy pequeño podría en un futuro restringir su uso⁴⁴.

Los IPDM contienen el principio activo en forma de microcristales de droga que se pueden hallar suspendidos o disueltos en solución en el propelente líquido. En los primeros, el producto en suspensión tiende a aglomerarse y precipitar, debido a que posee una limitada estabilidad coloidal, por lo cual es necesario agitar el inhalador antes de su uso. Hay que tener en cuenta que la agitación no tendrá mayor efecto sobre la dosis inmediata que ya está en la válvula dosificadora, sino sobre la próxima dosis. Por esto se recomienda siempre utilizar dos dosis y realizar dosis al aire cuando pasa más de una semana sin uso. En los IPDM disueltos en solución, el producto es más estable, sin tendencia a aglutinar, lo que permite una fracción de partículas finas mayor y no requiere agitar el inhalador antes de su uso. El limitante de estos últimos está dado por la diferente solubilidad de las drogas, y la consiguiente dificultad para combinar múltiples medicamentos con diferentes pesos específicos^{44, 45}.

En los últimos años se ha desarrollado un sistema de co-suspensión mediante el cual los cristales de fármaco se co-suspenden con partículas porosas de fosfolípidos. Éstos, al ser componentes endógenos del surfactante pulmonar, son bien tolerados cuando se utilizan para la

administración de fármacos inhalados. Las partículas porosas tienen una estructura que mejora la aerodinamia y contribuye con la aerosolización; además brindan la posibilidad de combinar múltiples drogas de diferentes pesos específicos a la co-suspensión con el propelente, y son más estables y homogéneas que las suspensiones tradicionales^{46, 47}. Las partículas porosas se disuelven cuando alcanzan las vías respiratorias, liberando el fármaco hacia la superficie de la mucosa, logrando una mejor distribución y deposición pulmonar en comparación con las formulaciones tradicionales de IPDM^{46, 47}.

Los IPDM quedan constituidos de la siguiente manera (Fig. 3): constan de un cartucho o carcasa de aluminio (*canister*) que almacena a presión la droga activa, en forma de microcristales, disuelta en el propelente líquido como suspensión o solución. El cartucho se rodea de una carcasa plástica en la que está inserta la válvula dosificadora. Al presionar el dispositivo, sale a través de la válvula una dosis que pasa del estado líquido al gaseoso en forma de microgotas (humo). En estas microgotas, el propelente se evapora rápidamente y los microcristales de droga activa son dispersados. Estas partículas aerosolizadas son transportadas a la vía respiratoria por la corriente de aire generada en la inspiración. La llegada de la droga activa a los bronquios distales está relacionada con el flujo generado en la inspiración, el tamaño y la aerodinamia de la partícula y la coordinación en la maniobra. Los IPDM están diseñados para emitir partículas pequeñas. La velocidad y la fuerza centrífuga generada por flujos inspiratorios elevados incrementan la impacción en boca y orofaringe. Una inhalación más lenta optimiza el depósito periférico⁴⁸. Los espaciadores (EP), también llamados AC, facilitan la generación de partículas respirables al dar tiempo para que el propelente evapore y reducir la velocidad del humo disminuyendo la impacción en orofaringe. Además, facilitan la coordinación y permiten su uso en niños y ancianos no colaboradores (EP con válvulas)¹¹.

Tipos de inhaladores presurizados a dosis medida

- IPDM con propelente en suspensión (convencionales). La droga activa se encuentra en suspensión con el propelente. Generan una partícula con una MMA de 1 a 4 μ . El humo sale a gran velocidad y requieren espaciador y una buena coordinación para disminuir el impacto en orofaringe. El inhalador debe ser agitado antes de su uso. En la Argentina es el inhalador más prescripto y se comercializa con diferentes clases de broncodilatadores de corta y larga duración y corticoides.

- IPDM con propelente en solución (de partícula extrafina). La droga activa se encuentra en solución con el propelente. Generan partículas de pequeño diámetro, con una MMA de aproximadamente 1.4 μ . El humo sale más lentamente, lo que facilita la coordinación y disminuye el

impacto en la orofaringe. Logran mayor depósito en vía aérea periférica. Al tratarse de una solución no requiere que el inhalador sea agitado. En la actualidad no está disponible en el mercado argentino.

- IPDM activados por la inspiración (de autodisparo). Al inhalar el paciente se libera la dosis cargada, lo que optimiza la coordinación, disminuye el impacto en orofaringe y aumenta el depósito pulmonar. El inhalador debe ser agitado antes de su uso. En la actualidad no está disponible en el mercado argentino.

- IPDM en co-suspensión (*Aerosphere*®). Se incorporan micropartículas fosfolípicas porosas de baja densidad a las que se liga la medicación activa. Esto le confiere una mayor estabilidad a la suspensión en el propelente y mejor aerodinamia lo que optimiza la distribución pulmonar. El inhalador requiere agitación previa. En la Argentina solo se comercializa una combinación de broncodilatadores de acción prolongada con el inhalador *Aerosphere*®.

- Inhaladores de nube de vapor suave (*Soft mist inhaler*®). Es un dispositivo híbrido entre los IPDM y los nebulizadores. Debido a ello, algunos expertos lo consideran una cuarta categoría de inhaladores. En comparación con los IPDM convencionales, genera una nube de mayor duración, con partículas de menor tamaño y velocidad, lo que aumenta su depósito pulmonar. No contienen propelentes. En la Argentina prescriben diferentes clases farmacológicas de broncodilatadores con el inhalador *Respimat*®.

Ventajas

Los IPDM son en general económicos, portátiles, fácil de usar, contienen múltiples dosis en un solo aparato y pueden ser acoplados a un espaciador. Pero la mayor ventaja es que, a diferencia de los inhaladores a polvo seco, no precisan de flujos elevados para su inhalación, por lo que son más eficaces en el tratamiento de pacientes añosos, con enfermedad obstructiva grave, y constituyen la herramienta fundamental de los servicios de emergencias e instituciones médicas para el manejo de la crisis de broncoespasmo⁴⁹⁻⁵².

Limitaciones

Las principales limitaciones de los IPDM son la dificultad en la sincronización activación-inhalación y la alta velocidad de salida del humo que provoca un elevado depósito en orofaringe; ambos inconvenientes se reducen con la utilización de espaciador. La mayoría requiere agitación antes de su uso para mantener una dosis estable. En los IPDM sin contador de dosis es difícil determinar la cantidad remanente en el inhalador.

En el pasado, uno de sus principales problemas con los IPDM fue la ausencia de un contador de dosis que permitiera conocer el contenido efectivo disponible del fármaco. Hacer flotar el cartucho de metal en agua o es-

cucharlo mientras se agita no son técnicas confiables para averiguar cuánto medicamento queda en el inhalador.

Recomendaciones de su indicación

- En niños mayores de 5 años y adultos que realizan una correcta técnica de uso
- En aquellos pacientes que no pueden desarrollar flujos inspiratorios enérgicos (altos) para poder usar los IPS
- Se debe revisar en cada consulta su correcto uso

Técnica correcta de uso de los inhaladores presurizados a dosis medida^{11, 45}

Cada IPDM contiene formulación y dosis de drogas específicas. Salvo en situaciones especiales, una pulsación del inhalador se asocia a una inspiración del paciente (modalidad presione y respire).

- 1) Sacar la tapa de la pieza bucal del inhalador
- 2) Agitarlo (no es necesario con algunos IPDM HFA en solución)
- 3) Mantener vertical el aerosol
- 4) Espirar todo el aire de los pulmones
- 5) Hay dos técnicas propuestas para usar IPDM sin espaciador: Con boca cerrada, se coloca la pieza bucal entre los labios y dientes, con la lengua abajo sin ocluir la salida del aerosol. Con boca abierta, con la pieza bucal a mitad de la abertura de la boca bien abierta separado dos dedos de la cavidad oral. Esta última técnica según algunos autores reduciría el impacto en la orofaringe⁵³⁻⁵⁵

Se recomienda usar los IPDM con espaciador, si es con boquilla se utiliza la técnica con boca cerrada. En niños y adultos que no coordinan, se sugiere EP con máscara facial y válvulas, manteniendo la máscara en posición durante 6 respiraciones

- 6) Accionar el inhalador justo cuando se inicia una inspiración lenta y profunda (de aproximadamente 5 segundos)

- 7) Remover el inhalador de la boca y sostener la respiración por lo menos 10 segundos

- 8) Espirar lentamente

- 9) Enjuagarse la boca con agua

- 10) Cuando el inhalador no fue utilizado por una semana o más, se recomienda antes de usar agitar bien y accionarlo un par de veces al aire. Algunos inhaladores requieren limpieza periódica

- 11) La boquilla del inhalador se debe limpiar por dentro y por fuera con un paño seco. En algunos inhaladores IPDM en co-suspensión (*Aerosphere*®) la boquilla corre riesgo de bloquearse por acúmulo de medicación; se recomienda limpiarla cada 7 días, separar el cartucho de la carcasa y sumergir esta última en el chorro de agua de la canilla durante 30 segundos en ambos sentidos (a través de la boquilla y del actuador) y dejar secar durante la noche. Los nuevos inhaladores para

IPDM en co-suspensión (no comercializados aún en la Argentina) poseen un orificio mayor y no requieren esta limpieza

12) En la actualidad no se recomienda sumergir el cartucho en agua ni siquiera para determinar nivel de carga

Mantenimiento y limpieza

Antes de usar el IPDM por primera vez, y cuando el inhalador no ha sido utilizado por más de 7 días, se realizarán dos o tres pulsaciones al aire. En caso de haber estado sometido a bajas temperaturas, es necesario esperar unos minutos a mayor temperatura antes de realizar la maniobra de inhalación. Por otra parte, como contiene líquido presurizado, no debe ser expuesto a temperaturas superiores a 50 °C y el cartucho metálico no debe 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. Algunos inhaladores modernos pueden ser limpiados simplemente con 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

Inhaladores presurizados a dosis medida, aerocámaras y espaciadores

Las AC y los EP constituyen elementos importantes a tener en cuenta a la hora de prescribir un IPDM. Nacen a partir de la necesidad de contar con dispositivos que permitan, a los pacientes que tienen distintos tipos de dificultades, el uso correcto de la medicación empleada por la vía inhalatoria para el tratamiento de las distintas enfermedades respiratorias. Al ser accionados, los IPDM generan partículas que se movilizan rápidamente e impactan en la orofaringe. Solo una pequeña fracción llega al pulmón. Estos aditamentos se comenzaron a desarrollar a mediados de la década del 70, cuando se planteó el problema de la coordinación “mano-pulmón” ya que los pacientes deberían presionar el aerosol y respirar simultáneamente y además servirían para reducir el impacto oral, con sus consecuencias indeseables⁵⁶. La primera AC

comercializada, data de 1976. Sin embargo, desde mucho antes se venía difundiendo el uso de dispositivos no valvulados caseros. Su utilidad, formas de uso, ventajas y desventajas, se describen a continuación.

Se define AC o cámaras de inhalación al dispositivo de mayor tamaño (140-800 ml) que separa la boquilla del IPDM de la boca del paciente. Posee una válvula en su parte anterior, habitualmente unidireccional, que facilita la inspiración, pero no la espiración del aire contenido dentro de ella. Consiste de: (i) un cuerpo que se fabrica de plástico, metal o de un material polímero plástico especial que repele las cargas electrostáticas, el tamaño es variable, pero debe permitir una separación de al menos 10 cm con la boca; (ii) una interfase con el paciente (máscara facial que debe ajustar perfectamente a la cara o una pieza bucal); (iii) una válvula unidireccional que permite la salida del material aerosolizado; y (iv) un puerto posterior de goma o plástico, para adaptar el aerosol. Algunas cuentan con un silbato que permite ajustar la velocidad del flujo de inhalación.

Se define EP también al dispositivo que separa la boquilla del IDPM de la boca del paciente, puede tener menor volumen con respecto a la AC, pero carece de válvula inspiratoria y/o espiratoria. Debe tener al menos 100 ml y se debe usar a una distancia entre el aerosol y la boca (10-13 cm) como para permitir la expansión del gas generado por el IPDM y la evaporación del propelente.

También se han distinguido los dispositivos de “flujo reverso” en los que el aerosol es disparado dentro de una bolsa o cámara cuyo contenido se inhala.

Existe una gran variedad de diseños y materiales empleados en la construcción de estos dispositivos. Se los puede agrupar de acuerdo al tamaño en dos categorías, de pequeño volumen (130-300 ml) y gran volumen (600-800 ml).

Efectos de los espaciadores o aerocámaras en la liberación pulmonar de la medicación

Según algunos investigadores, el depósito orofaríngeo de las drogas se reduce hasta en un 80%, cuando se lo compara con el IPDM utilizado sin aditamentos⁵⁷. Esto se debe a que la medicación queda alojada inicialmente en la aerocámara y luego es inspirada. El depósito pulmonar se incrementa o, a lo sumo, no cambia. La cantidad de droga depositada dependerá también de la preparación de la misma y no necesariamente garantizará una mayor eficacia clínica.

Volumen y forma^{58, 59}

Los estudios diseñados para investigar estos puntos han arrojado resultados contradictorios. Hay discordancia entre los datos obtenidos de estudios *in vitro* e *in vivo* y dudas acerca de las verdaderas implicancias clínicas.

Una vez activado el IPDM, las partículas impactan las paredes del dispositivo a alta velocidad y el propelente, al evaporarse, genera gotas que son “respirables”. Es decir, una fracción de la dosis quedará en las paredes y otra seguirá en suspensión para ser recibida por el paciente. Por lo tanto, permite reducir la velocidad y el tamaño de las partículas administradas. Los estudios con radiomarcadores mostraron que los EP más grandes (750 ml o más) permitieron una mayor deposición pulmonar de partículas. Esto es consistente con revisiones recientes, que sugieren que éstos confieren ventajas en términos de calidad y cantidad de aerosol que llega al pulmón. Barry y col. demostraron, ensayando con dispositivos de distintos tamaños que, con un EP de una longitud de 20 cm, equivalente a un litro de volumen, se logró alcanzar un efecto *plateau* que no mejoró con mayores volúmenes y que correlacionó positivamente con la fracción respirable del gas que llegó a aproximadamente un 30%⁶⁰. Sin embargo, otros estudios lograron ese efecto con dispositivos más pequeños. Los EP grandes tienen ventajas en relación a la cantidad del aerosol liberado. Esto debería equilibrarse con la impracticabilidad de su uso, ya que se ha comprobado, en contraposición, una disminución significativa en la adherencia.

Se han diseñado cámaras con distintas formas, triangulares o redondeadas, que tienen algunos estudios de respaldo por sobre la forma cilíndrica tradicional, pero la evidencia disponible no es concluyente.

La longitud de la cámara de 13-20 cm es la idónea para generar una distribución óptima de partículas de tamaño entre 1-5 μ , cuya vida media dependerá del material con que se ha fabricado. Las fabricadas con material metálico y algunas de las de plástico más recientes, construidas con materiales polímeros, que tienen menor carga electrostática, mejoran el depósito pulmonar hasta en 70%. La droga permanecerá cerca de 10 segundos en forma disponible para inhalar.

La mayor parte de los estudios han utilizado β 2-agonistas como droga de investigación. La eficacia de otros medicamentos a través de esta vía de administración se extrapola. Se consigue, en teoría, disminuir el depósito en la boca, la disfonía y la candidiasis orofaríngea de los corticoides inhalados. Su mayor utilidad se ha referido a aquellos pacientes que no logran coordinar las maniobras de inhalación y se los considera esenciales para los niños muy pequeños.

El agregado de una válvula unidireccional de baja resistencia que se abre ante la inspiración caracteriza a las AC. La diferencia se daría porque las partículas “capturadas” en la cámara son “liberadas” por la inhalación. Algunas tienen puerto exhalatorio para evitar la re-inhalación. Son muy importantes para personas con pobre coordinación y en aquellos que no pueden realizar inspiraciones profundas. Un estudio comparativo determinó el rendimiento de los dispositivos accesorios (incluidos algunos de fabricación

casera) con respecto a los IPDM⁶⁰. Se determinó que cuatro criterios son clínicamente relevantes: la cantidad de dosis de partículas finas liberadas, el depósito en la orofaringe, la eficacia ante la asincronía en la inspiración y la facilidad de uso. Todos los dispositivos, valvulados o no, permitieron un menor depósito en la orofaringe (20 a 40%), las AC valvuladas fueron más eficaces frente a la asincronía, pero no hubo diferencia significativa en la cantidad de partículas finas obtenidas ni en la facilidad del uso⁶¹. Cuando se utiliza un EP, la reducción de la dosis pulmonar es relevante (dos tercios) si el paciente retarda la inhalación solo un segundo respecto al disparo^{61, 62}. Más aún, si la acción se gatilla durante la exhalación, el depósito pulmonar cae drásticamente 80 a 90% con respecto al que se alcanzaría en forma asincrónica^{61, 62}. En cambio, si se utiliza una AC valvulada, la influencia del momento del disparo es menos significativa. Diferentes estudios en población pediátrica han demostrado que las AC son más eficientes que los EP⁶².

La aplicación clínica del uso de AC y EP tiene tres objetivos:

1. Hacer que los IPDM sean fáciles de usar al reducir la necesidad de coordinar la inhalación
2. Mejorar la eficacia de la medicación sobre todo con los corticoides inhalados, ya que permiten disminuir la dosis corporal total que recibirá el paciente. Se reconoce que producen disfonía y candidiasis orofaríngea como efectos adversos locales, pero parte del mismo será tragado y potencialmente aumentará sus efectos sistémicos. Sobre todo, cuando se indican en dosis altas; su utilización se encuentra recomendada por las distintas guías de práctica clínica, tales como GINA⁷
3. Constituir una alternativa a los nebulizadores para la administración de broncodilatadores en pacientes con ataques de asma o reagudizaciones de la EPOC⁶³. Permitirían la administración efectiva de una menor cantidad de droga, con un menor riesgo de contaminación e infección

Ventajas^{12,58}

- Menor necesidad de coordinación entre la pulsación del IPDM y la inspiración; puede ser administrada por un cuidador
- Enlentece la nube de aerosol a medida que emerge del IPDM. Reduce la impactación/deposición orofaríngea y los efectos secundarios locales. Las partículas de mayor tamaño sedimentan en la cámara. Filtra las partículas de aerosol de mayor tamaño.
- Reduce la fracción de fármaco ingerido, la absorción gastrointestinal, la biodisponibilidad sistémica y por lo tanto los efectos extrapulmonares no deseados (agonistas β -adrenérgicos y corticoides inhalados)
- Mejora el depósito de las partículas activas en la vía aérea profunda; aumenta el depósito pulmonar del fármaco en un 20% aproximadamente

- Utilidad probada para el uso durante una exacerbación o crisis
- Permite usar respiración a volumen corriente si el espaciador tiene válvula
 - No requiere altos flujos inspiratorios
 - Algunos producen un “ruido”, lo que indicaría que el flujo de inhalación es muy rápido

Limitaciones^{12, 58}

- En algunos casos, su tamaño las hace poco portátiles
- No todas son universales. Existen incompatibilidades entre los diferentes fabricantes de cámaras y los distintos aerosoles disponibles en el mercado
- Necesitan limpieza regular con frecuencia, al menos una vez a la semana, con agua y jabón, y dejar secar al aire, sin frotar
- La carga electrostática puede reducir la fracción de aerosol respirable haciendo que menor cantidad de partículas fármaco-activas lleguen al pulmón (este efecto se reduce con las cámaras construidas de metal y algunas más modernas de polímeros plásticos elaboradas con material antiestático)
 - Posibilidad de contaminación microbiana
 - El costo, en general, es alto y la mayoría no tiene cobertura por parte de los prestadores de salud y el Estado Nacional

Técnica correcta de utilización de las aerocámaras y espaciadores

La inhalación del paciente no se debería demorar con respecto al disparo dentro del dispositivo. Tomar múltiples respiraciones a volumen corriente puede ser más práctico que una respiración profunda, sobre todo en niños.

Se recomienda explicar al paciente claramente, adiestrar en la técnica de utilización y revisar periódicamente su forma de uso¹².

Los pasos correctos son:

1. Colocar el IPDM en posición vertical, en forma invertida en el extremo distal de la cámara, y luego agitarlo vigorosamente
2. Colocar la cámara perpendicular al cuerpo con la máscara bien adherida a la cara, abarcando boca y nariz. Sostenerla con firmeza
3. Vaciar los pulmones lentamente, hasta donde sea cómodo
4. Colocar la boquilla de la cámara entre los labios y los dientes, evitando que la lengua obstruya la salida de la boquilla, o coloque la máscara sobre la nariz y la boca y exhortar al paciente a respirar por ella. Inspeccionar visualmente el funcionamiento correcto de la válvula
5. Con respiración normal, accionar el IPDM solo una vez (1 *puff*) y hacer que el paciente respire inmediatamente a través del dispositivo lentamente hasta llenar

los pulmones de tres a siete veces (tres respiraciones para los adultos)*. **

6. Retener la respiración 10 segundos (como mínimo 5 segundos). Como alternativa, si no se puede mantener la respiración, considerar la posibilidad de efectuar múltiples respiraciones seguidas en la misma maniobra

7. Retirar la cámara de la cara

8. En caso de requerir un segundo disparo, dejar pasar por lo menos un minuto y repetir la maniobra descripta

Mantenimiento y limpieza

- Limpiar el dispositivo por lo menos una vez por semana
- Utilizar agua tibia y unas gotas de detergente suave (esto reduce la carga electrostática) cada 10 a 12 días
- Dejar secar al aire, sin frotar, en el escurridor de platos
- No hervirlas, no colocarlas en el lavaplatos, microondas ni secarla con paños o papeles generando fricción
- Verificar la unión “aerosol-intermediario” para evitar fugas con pérdida de la medicación
- Respetar uso individual para evitar contagios
- Guardar el aerosol con tapa colocada y la aerocámara en lugar limpio y fresco, lejos del alcance de los niños. No es un juguete
- Llevar la aerocámara a todas las consultas
- Si se usa una aerocámara con válvulas, controlar periódicamente que éstas funcionen bien
- Suelen tener una vida media de aproximadamente un año

Recomendaciones de la indicación de los inhaladores presurizados a dosis medida y aerocámaras en adultos⁵⁸

- Adultos con mala coordinación de la técnica de uso de IPDM
- En pacientes que por el uso de corticoides inhalados (sobre todo si la dosis indicada es alta) presentan eventos adversos o se quiere reducir su incidencia (orofaríngeos, laríngeos y de impacto sistémico)
- En la atención de una crisis de asma bronquial o exacerbación de EPOC, para administrar broncodilatadores en reemplazo de la medicación nebulizada, por ser más simple y sencillo de usar. En el tratamiento de la crisis asmática (excepto las de riesgo vital), el efecto de un broncodilatador β_2 agonista administrado con AC es equivalente al de un nebulizador

*Para un paciente cooperativo, sincronizar la inhalación al comienzo de la misma.

**Se pueden estimular respiraciones más profundas con pausa de 10 segundos. Sin embargo, no se ha demostrado que esta maniobra aumente la respuesta clínica a los broncodilatadores inhalados.

Errores en el uso de las aerocámaras y espaciadores en adultos⁵⁸

- Incapacidad de mantener apnea (o mantenerla durante al menos 3 segundos)
- Cuando se ha indicado administrar dos dosis, comenzar la segunda antes de los 2 segundos de la primera
 - Presentar tos durante la inhalación
 - Un EP o AC defectuosa en la válvula o con grietas en el plástico
 - Secar la cámara con un paño en lugar de al aire
 - No quitar la tapa del IPDM
 - No quitar la tapa de la pieza bucal
 - No agitar el inhalador

Aerocámaras y espaciadores en pediatría

En los últimos 50 años, se ha jerarquizado la terapia inhalatoria en pediatría y, en la actualidad, se la considera una herramienta terapéutica de primera línea para múltiples afecciones^{59, 60}. Permite que niños de todas las edades pudiesen acceder a tratamientos locales o tópicos, de gran eficacia, rápido inicio de acción, gran practicidad administrando fármacos de dosis cuantificables, minimizando efectos sistémicos^{53, 59, 60, 63, 64}.

En el apartado de aerosoles y el de EP y AC en adultos se han descrito detalladamente las características de los mismos.

En pediatría nunca se debe indicar la administración directa en la boca del IPDM, es mandatorio el uso de los mencionados dispositivos⁶⁵. Los niños pequeños son incapaces de realizar la maniobra de inhalación y posterior apnea y los de edad escolar y adolescentes tienen muchas dificultades para coordinar la inhalación con el momento del disparo del IPDM, por lo que se desperdicia medicación, se incrementa el depósito orofaríngeo, disminuye la eficiencia terapéutica y se generan mayores efectos secundarios.

En pediatría, el desafío radica en la correcta elección del dispositivo considerando la edad del niño, evaluando sus capacidades y habilidades para lograr que realice correctamente la técnica. Sabemos que los niños poseen vías aéreas más cortas, de menor calibre y mayor resistencia. A menor edad, la frecuencia respiratoria es mayor, los ciclos respiratorios son más cortos y de menor amplitud, el volumen inspiratorio es menor y, si a estas características fisiológicas le sumamos un cuadro clínico de dificultad respiratoria asociado o no a un síndrome febril, la frecuencia respiratoria incrementa notablemente. En los niños pequeños predomina la respiración nasal, por lo cual es imprescindible el uso de máscara facial que se adhiera a la cara abarcando nariz y boca.

Ventajas

Al disparar el IPDM en una aerocámara o espaciador se logra reducir la velocidad de las partículas de la nube del aerosol, las que se expanden y favorecen la evaporación del propelente. Las partículas grandes impactan y se depositan en las paredes de la cámara. Las medianas y las pequeñas se mantienen en suspensión y son inhaladas en cada ciclo respiratorio realizado por el niño.

El correcto uso y adecuado estado de conservación de estos dispositivos permite optimizar el tratamiento inhalatorio, eslabón fundamental para el éxito terapéutico. Disminuyen la tos y el broncoespasmo reflejo, reducen efectos colaterales locales (ej.: candidiasis) y sistémicos gracias al menor depósito orofaríngeo y a la menor absorción oral y gastrointestinal.

Limitaciones

- Algunas son frágiles, se pueden romper
- A veces el extremo distal de la aerocámara no es de material moldeable, lo que dificulta la hermética adherencia de las boquillas de los IPDM
 - En algunos niños se han constatado reacciones alérgicas en la cara por contacto
 - El costo suele ser elevado, no están subvencionadas. Deben ser renovadas y cambiadas periódicamente
 - La aplicación en el hogar siempre debe ser supervisada por un adulto responsable
 - Requieren frecuente supervisión médica de la técnica y estado de conservación de las aerocámaras

Requerimientos técnicos del uso de aerocámaras en pediatría⁶⁶

Las aerocámaras de uso pediátrico varían en su forma de presentación, solo algunas de las manufacturadas y mencionadas en la literatura están disponibles en nuestro medio y no disponemos de aerocámaras de gran tamaño⁶⁶.

La calidad, la sensibilidad y el buen funcionamiento de las válvulas, tanto inspiratoria como espiratoria, son puntos fundamentales, dado que lactantes y niños generan bajos flujos. La válvula inspiratoria unidireccional permite que, respirando a volumen corriente, en cada inhalación el aire de la aerocámara sea aspirado e ingrese en la vía aérea. Al espirar, la válvula inspiratoria se cierra y el aire exhalado sale por la válvula espiratoria mezclándose con el aire ambiental. El cierre hermético de la válvula inspiratoria evitará que se pierda la medicación retenida en la cámara en caso de que el niño mueva la cabeza y la separe de la aerocámara.

La calidad y grado de adherencia de la máscara facial a la cara del niño harán que la maniobra sea confortable, evitarán la pérdida de medicación y potenciarán la eficacia de la misma en la maniobra inspiratoria.

Los EP simples no poseen válvulas; el paciente inhala y exhala en el reservorio y, en caso de que se aparte la cara del dispositivo la mediación retenida en el mismo se perderá mezclándose con el aire ambiental. En caso de no poder acceder a una AC manufacturada, existe la posibilidad de confeccionar EP caseros teniendo muy en cuenta optimizar el sellado de la entrada del aerosol y el de la máscara facial evitando fugas de la medicación prescrita⁶⁷.

El volumen recomendado de las AC y EP no debe ser inferior a 140 ml, ni superior a 800 ml y su longitud entre 13 y 20 cm.

Algunas AC han sido diseñadas con materiales anti-estáticos que reducen la adherencia de las partículas del aerosol a las paredes del reservorio.

Técnica para el uso de aerocámara con pieza bucal en niños (Fig.4a)

- Mantener el niño sentado, nunca acostado. Si opone resistencia colocarlo con la espalda y cabeza apoyadas en el pecho del adulto, sujetar firme y suavemente piernas y brazos. También puede estar de pie
- Sacudir el IPDM y colocarlo en forma invertida en el extremo distal de la cámara
- Solicitarle que realice una maniobra espiratoria máxima y la mantenga
- Colocar en la boca la pieza bucal con los labios bien sellados y la cámara perpendicular al cuerpo
- Realizar un disparo del IPDM
- Solicitarle que realice una inhalación lenta y profunda y retenga el aire mediante apnea de diez segundos. Algunas AC poseen un visualizador de movimiento de la misma (*flow-vu*) que permite controlar la inspiración y un sonido que advierte si la inhalación haya sido excesivamente brusca o rápida
- Retirar la pieza bucal de la boca
- En caso de requerir un segundo disparo, dejar pasar por lo menos un minuto y repetir la maniobra descrita

Técnica para el uso de aerocámara con máscara en niños (Fig. 4b)

En la práctica clínica, se asume que a los niños menores de 5 años hemos de indicar siempre AC con máscara siguiendo las instrucciones que se detallan a continuación. Para indicar una AC con pieza bucal debemos cerciorarnos que el niño sea capaz de colaborar y asimilar las consignas correspondientes, que pueda realizar una inhalación lenta y profunda que

genere un flujo inspiratorio suficiente y que pueda lograr mantener una apnea de 10 segundos de duración luego de la inhalación

- Mantener el niño sentado, nunca acostado. Si opone resistencia colocarlo con la espalda y cabeza apoyadas en el pecho del adulto, sujetar firme y suavemente piernas y brazos
- Sacudir el IPDM y colocarlo en forma invertida en el extremo distal de la cámara
- Colocar la cámara perpendicular al cuerpo con la máscara bien adherida a la cara, abarcando boca y nariz. Sostenerla con firmeza
- Realizar un disparo del IPDM
- Contar diez inhalaciones controlando los movimientos respiratorios del niño, la apertura de la válvula inhalatoria. Algunas AC poseen un visualizador de movimiento de la misma (*flow-vu*)
- Retirar la cámara de la cara
- En caso de requerir un segundo disparo, dejar pasar por lo menos un minuto y repetir la maniobra descrita

Errores frecuentes en pediatría^{4,68}

- No sacar la tapa del IPDM
- No colocar el aerosol en posición de L invertida
- Soplar dentro del dispositivo en vez de inhalar
- A veces cuentan, hablan o cantan y no realizan los diez ciclos respiratorios solicitados
- Evitar en la medida de lo posible que el niño llore⁶⁹
- Buscar el ideal para cada niño, evaluando si es conveniente respiración a volumen corriente o si, en función de su desarrollo físico y psíquico, puede realizar maniobra de inhalación profunda y apnea posterior

Recomendaciones de la indicación de los inhaladores presurizados a dosis medida y aerocámaras en pediatría

Se debe indicar siempre la administración directa en la boca del IPDM con AC en todos los niños menores de 5 años.

En los niños mayores de 5-6 años de edad capaces de colaborar, lo ideal es indicar AERC con pieza bucal con la finalidad de optimizar el acceso a la medicación realizando maniobra inspiratoria lenta y profunda seguida de una apnea de diez segundos.

Utilización de dispositivos en Unidades Críticas

El desarrollo en la administración de medicamentos por vía inhalatoria ha tenido un gran progreso en los últimos años gracias al avance en los conocimientos físicos, farmacológicos y técnicos, que han permitido el empleo cada vez más frecuente de los aerosoles y lograr aprovechar sus claras ventajas sobre otras vías de administración

esto es, requerir menor cantidad de droga, tener menos efectos sistémicos y mayor rapidez de acción⁷⁰⁻⁷².

La aplicación en cuidados críticos adquiere connotaciones complejas debido a la gran cantidad de factores involucrados. La terapia con IPDM con adaptadores y el uso de nebulizadores han mejorado notablemente en los últimos años a la par del conocimiento de la fisiopatología del movimiento de las partículas aerosolizadas.

Como conceptos claves se mencionan la tasa de salida (masa de aerosol generada por unidad de tiempo), el tamaño de la partícula generada y el depósito en la vía aérea natural y artificial^{73, 74}. Además, hay que considerar los factores que afectan el aporte de los aerosoles en los pacientes con una vía aérea artificial, sobre todo el tubo endotraqueal, que aumenta la resistencia dependiendo de su tamaño, del material (carga electrostática) y del espacio muerto extra-torácico. Se considera que esto constituye el mayor impedimento para la llegada del aerosol al tracto respiratorio inferior. Actúa como el sitio primario de impacto de las partículas, reteniendo una gran parte de las mismas, en función de la longitud y los ángulos del circuito. En esta misma consideración, se incluyen también la pieza en Y, el codo del conector y los tubos corrugados. Para sobrepasar el tubo endotraqueal y llegar a la vía aérea distal, las gotas o esferas deberían tener de 1 a 3 μ , vencer el impacto inercial (tamaño, flujo alto y flujo turbulento), la sedimentación gravitacional en cuanto cesa el flujo de aire y la difusión.

Hay varios métodos y estrategias que se emplean en la aerosolterapia en cuidados críticos (Tabla 2):⁷⁵⁻⁷⁷

1. IPDM con adaptador y AC
2. IPDM en línea o directo sobre el circuito y/o por el tubo endotraqueal
3. Nebulizadores tipo *jet*
4. Nebulizadores a malla vibrante
5. Nebulizadores ultrasónicos

1. Inhaladores de dosis medida con adaptador y aerocámara⁷⁵

Son eficaces, económicos y fáciles de utilizar. Se deben aplicar con un dispositivo adaptador diseñado para añadir al circuito del respirador. Este puede ser, unidireccional, bidireccional o simplemente una cámara espaciadora, de 50 a 150 ml de volumen. Los bidireccionales son más eficaces y los EP hasta 8 veces mejores. Esto se debe a que la velocidad del aerosol se enlentece y se evapora el propelente disminuyendo el tamaño de las partículas. Los más grandes y los elaborados utilizando materiales electrostáticos son mejores. Uno de sus inconvenientes potenciales es la gran variabilidad de la dosis que logra llegar al pulmón (de 0.3% a 97.5%)⁶⁷. Se sugiere colocarlos a 15 cm del tubo endotraqueal. Los factores que afectan la eficiencia del IPDM serían la separación de la droga y el propelente, la temperatura, el volumen, la posición del EP o AC, la ubicación en el circuito y el tiempo de disparo, entre otros.

TABLA 2.– Características de los equipos empleados en cuidados críticos⁷⁵⁻⁷⁷

Características	Nebulizador a motor	Nebulizador ultrasónico	Nebulizador de malla	IPDM
Fuente	Gas comprimido o eléctrico	Eléctrico o eléctrico	Batería	----
Portabilidad	Restringida	Restringida	Portable	Portable
Ruido	Alto	Bajo	Bajo	No
Temperatura	Baja	Alta	Ambiente	Ambiente
Volumen residual, ml	0.8-2	0.8-2	< 0.2	No
Variabilidad	Alta	Baja	Baja	Baja
Preparación de la droga	Necesaria	Necesaria	Necesaria	No
Dosis emitida	Alta	Alta	Alta	Baja
Combinación de drogas	Posible	Posible	Posible	No
Tiempo	Largo	Intermedio	Corto	Corto
Tasa de salida	Baja	Alta	Alta	Alta
Contaminación	Común	Común	Poco común	No
Costo	Bajo	Alto	Alto	Intermedio

IPDM: inhalador presurizado de dosis medida

2. Inhalador presurizado a dosis medida en línea o directo sobre el circuito y/o por el tubo endotraqueal⁷⁵

Cuando el IPDM se conecta directamente al tubo orotraqueal, el 90% de la droga se deposita en él o en el adaptador que se utiliza. Esta cantidad se reduce al mínimo cuando se coloca un EP a una importante distancia de la Y. Por otro lado, una alta proporción del aerosol se pierde en el tubo cuando se aplica en un circuito de ventilador con humidificador. Se puede reducir al mínimo en circuito seco⁴¹.

3. Nebulizadores neumáticos o tipo *jet*^{73, 75, 77}

3a. Nebulizadores a *jet* de pequeño volumen. El gas externo es aportado por un compresor o una fuente de gas comprimido. Funcionan en forma continua, usando aire a presión u oxígeno. Se supone que aumentan entre 6 y 8 l/minuto el volumen corriente insuflado por el respirador. Se contaminan fácilmente. Constan de un reservorio pequeño (5 a 20 ml), una entrada para el gas, un amplificador y un sistema capilar o Venturi que crea el aerosol al combinar el flujo de gas y la solución a un punto de alta velocidad. Ya que flujos bajos o altos limitan la nebulización, se recomienda utilizar entre 8 y 10 l/min. Existen sistemas con nebulizador de flujo continuo con reservorio simple y otros con bolsa reservorio. Los diseñados con una bolsa reservorio que se ubica sobre la rama espiratoria mejoran la eficiencia entre 30 y 50%⁷³.

3b. Nebulizadores a *jet* de gran volumen. Son útiles para pacientes con broncoespasmo. Tienen un reservorio de 200 ml y generan partículas de 2.2 a 3.5 μ . Permiten realizar terapia broncodilatadora continua.

4. Nebulizadores de membrana vibrante

Se los puede utilizar adaptados en ventilación invasiva y no invasiva preferentemente próximos al ventilador. Son de elección para administrar los antibióticos nebulizados. Su costo es alto.

5. Nebulizadores ultrasónicos

En ventilación mecánica se emplean con mayor frecuencia los IPDM con adaptador y/o EP y los nebulizadores de pequeño volumen. Estos dos métodos han sido validados ampliamente en la literatura¹⁴.

La mayoría de estudios sobre efectos de aerosolterapia en ventilación mecánica se han realizado en pacientes intubados por vía orotraqueal. Existe mucha menos experiencia con traqueostomías.

Estudios en vivo muestran que el depósito de aerosol con nebulizadores es, en general, menor del 5%, aunque un estudio informó hasta 30%. Por otro lado, con IPDM hay resultados mejores, que varían de 6 a 11%⁷³.

Inhaladores de polvo seco

Características

Los inhaladores de polvo seco (IPS) son dispositivos que liberan un principio activo al aparato respiratorio cuando se inhala a través de ellos. Las indicaciones más frecuentes son las enfermedades obstructivas (asma, EPOC); pero existen antibióticos como la tobramicina a través del *Podhaler*[®] (ver más adelante), insulina, vacunas respiratorias, antipsicóticos y otras formulaciones que utilizan los dispositivos IPS para alcanzar niveles terapéuticos con dosis mucho más bajas que la administrada por vía sistémica.

Básicamente, un IPS bien diseñado consta de una formulación en polvo adecuada para el fármaco (principio activo), un compartimento precargado de dosis única o un recipiente multidosis con un mecanismo de medición para la formulación en polvo, un principio de dispersión de polvo y una carcasa para todas las piezas. Las características secundarias pueden incluir varias formas de señalar al paciente el uso correcto con respecto a la activación y a la inhalación de la dosis y el número de dosis que quedan en el inhalador. También pueden tener medidas de protección contra la absorción de humedad por la formulación en dispositivos multidosis o contra la exhalación a través del inhalador^{78, 79}.

Clasificación según la disposición de las dosis

En la Figura 5 se muestra la clasificación de los IPS según la disposición de la dosis.

Otra forma de clasificar a los IPS es según la resistencia ofrecida. Básicamente, los IPS se pueden diferenciar según su régimen resistivo intrínseco, como una constante que depende del diseño original de cada dispositivo, y que se evalúa midiendo la magnitud de la caída de presión en el propio dispositivo:

- Baja resistencia (< 5 Mbar 1/2 l/min). Requieren flujos inspiratorios >90 l/min. Disponibles en Argentina: *Aerolizer*[®] y *Breezhaler*[®]
- Media resistencia (5-10 Mbar 1/2 l/min). Requieren flujos inspiratorios entre 60 y 90 l/min. Disponibles en Argentina: *Turbuhaler*[®], *Diskus*[®] y *Ellipta*[®]; no disponibles en Argentina: *Novolizer*[®] y *Genuair*[®]
- Alta resistencia (> 10 Mbar 1/2 l/min). Requieren flujos inspiratorios < 50 l/min. Disponible en Argentina: *HandiHaler*[®]; no disponibles: *Easyhaler*[®] y *Twisthaler*[®]

Eficiencia en la entrega

Administrar el medicamento de la manera más eficiente posible adonde debe ir en las vías respiratorias, sigue siendo el objetivo número uno. Los desarrolladores

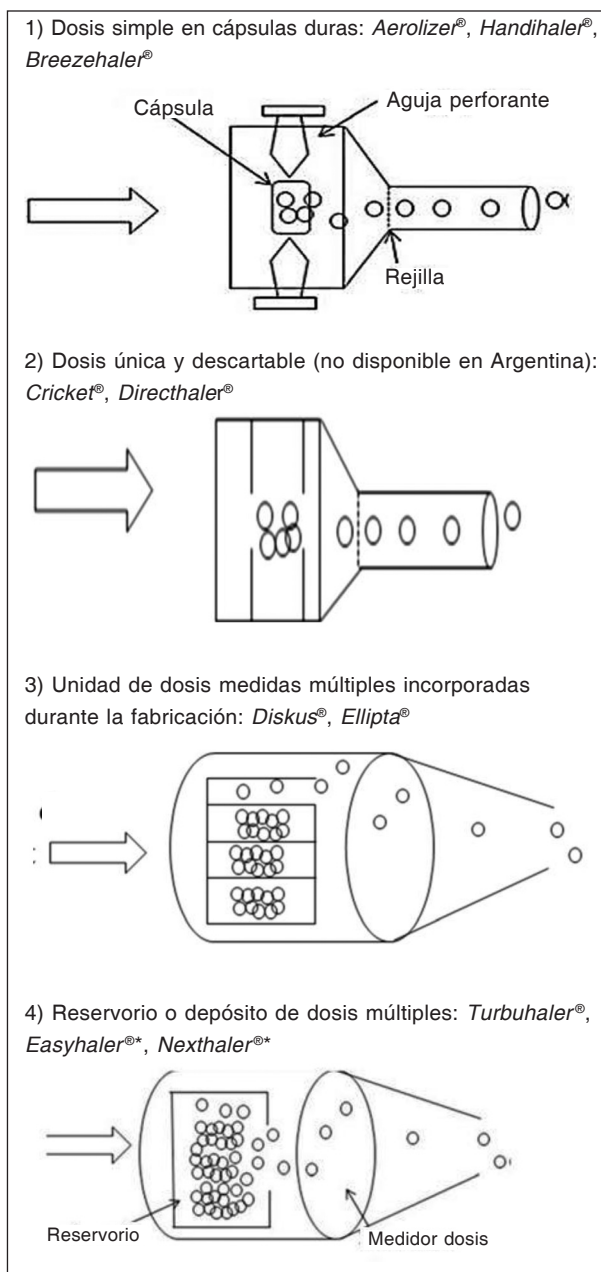
continuarán apuntando a mejorar la eficiencia de la administración de medicamentos al pulmón mediante la reducción de pérdidas en el dispositivo y las vías respiratorias superiores, ya que esto mejora el tratamiento del paciente. Los desarrollos recientes de inhaladores han alcanzado dosis pulmonares entre el 40% y el 50% como porcentaje de la declaración de la etiqueta utilizando una serie de formulaciones basadas en vehículos tradicionales basados en transportadores con agentes de control de fuerza de cohesión y basado en fórmulas sin transportadores⁷⁹.

Entrega de fármacos en dosis altas

Nuevas moléculas grandes entran en la línea de desarrollo respiratorio de las grandes empresas farmacéuticas y biotecnológicas tales como proteínas, oligonucleótidos, anticuerpos y nanopartículas. Como resultado, es posible que se requieran nuevos IPS para administrar dosis más altas utilizando formulaciones ricas en fármacos en grandes volúmenes de polvo y sin portadores, posiblemente requiriendo múltiples inhalaciones por parte del paciente.

Por el contrario, cuando se utiliza un IPS de baja resistencia, la única fuerza impulsora para la desagregación y la microdispersión del fármaco a inhalar es la tasa de flujo de aire de inhalación del paciente (el papel de la turbulencia inducida por la resistencia es insignificante en estos casos), que solo depende de la gravedad de su enfermedad. Como consecuencia, el requerido régimen de turbulencia solo se puede lograr aumentando el flujo de aire de inhalación, que, sin embargo, con frecuencia representa la principal limitación crítica para pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas. En estas circunstancias, la variabilidad en la dosis es mayor y la dosis inhalada efectiva puede estar lejos de la declaración original, debido también al mayor impacto orofaríngeo de la droga en polvo. En realidad, estamos ante un “malentendido conceptual” que es crucial para decidir qué IPS es más conveniente para el paciente en la vida real. En otras palabras, los IPS de “baja resistencia” no son “los IPS más eficaces” porque los pacientes necesitan un nivel de flujos inspiratorios más altos. Con frecuencia aquellos con EPOC no pueden lograr altos flujos inspiratorios. Desafortunadamente, estos conceptos no fueron lo suficientemente aclarados en la práctica general, y fueron progresivamente descuidados y prácticamente dejados a la interpretación simplista incorrecta del término “baja resistencia”, que recuerda espontáneamente *per se* el principio de “facilidad de uso”, particularmente en médicos inexpertos. También la renuencia de la industria a explicar mejor o caracterizar su dispositivo jugó, un papel crucial en la negligencia de estos aspectos. Puede que el escenario de la vida real se vuelva cada vez más confuso en el futuro cercano porque, más allá de los

Fig. 5.– Clasificación de los inhaladores de polvo seco



numerosos IPS ya disponibles con fines terapéuticos, dispositivos novedosos están entrando en el mercado y debería consignarse la gama de regímenes de resistencia intrínseca de cada nuevo IPS, porque el desempeño de los distintos IPS varía aún más en términos de terapéutica y eficacia, sustancialmente por el régimen de resistencia intrínseca. Vale aclarar que el flujo inspiratorio óptimo no debe ser excesivo porque aumenta la pérdida de dosis por impacto orofaríngeo y a su vez, si el flujo es insuficiente, el principio activo queda en el reservorio. En un estudio de pacientes con EPOC, los flujos inspiratorios máximos (PIFR) contra IPS de resistencia media-alta (54%), media (77%), y baja (57%) fueron, en su mayoría,

óptimos. Sorprendió que un 42% de los PIFR contra IPS de baja resistencia fueran excesivos (más dosis se queda en orofaringe), independientemente de la edad, índice de masa corporal, puntuación de gravedad de la disnea y gravedad de la EPOC. Los PIFR insuficientes fueron poco frecuentes, pero los PIFR subóptimos/insuficientes fueron más prevalentes en mayores de 75 años contra resistencia media-alta⁸⁰.

Inhaladores de polvo seco unidosis

En los IPS de dosis únicas, la cápsula se coloca en el reservorio destinado a tal efecto, luego presionando sobre unas agujas laterales se perfora la cápsula dura. El flujo inspiratorio hace girar por turbulencia la cápsula que va liberando el fármaco contenido en su interior a través de las dos perforaciones. Una rejilla separa el reservorio del tracto de salida. Esta rejilla favorece la desagregación del agente activo separándolo del vehículo o transportador como por ejemplo la lactosa que quedará en la orofaringe.

El *Spinhaler* de Fisons para el cromoglicato de sodio, lanzado en la década del 70, fue el primer IPS. El protocolo de Montreal para frenar el efecto invernadero en 1987 promovió alternativas a los aerosoles de CFC, tales como los IPS. La batalla global contra el cambio climático que surge de las emisiones de gases de efecto invernadero llevó a los entes reguladores a someter la tecnología IPDM a restricciones de emisiones de carbono. Sin grandes avances tecnológicos en la búsqueda de alternativas que no sean gases de efecto invernadero, las empresas farmacéuticas se inclinaron hacia el uso de tecnologías alternativas de inhaladores⁸¹. En este sentido, una alternativa disponible es el IPS sin propelente y accionado por inspiración. En términos de emisiones totales de gases nocivos durante el ciclo de vida, los IPS no solo producen diez veces menos emisiones de gases de efecto invernadero que los IPDM, sino que también pueden lograr eficiencia en la administración pulmonar y la carga de fármacos que está más allá del alcance de la tecnología IPDM. Mundialmente, la aparición de IPS se produjo en la década de 1960 y la adopción del mercado por parte de las empresas farmacéuticas ha crecido de manera constante como resultado de estas ventajas. Actualmente, se comercializan un total de 114 productos inhalados, que llegan a los pacientes bajo la forma de aproximadamente 49 millones de dispositivos de polvo seco producidos por año⁸².

En general, el rendimiento de los dispositivos depende de dos factores principales: 1) el flujo inspiratorio generado por el paciente y 2) las turbulencias dentro del dispositivo capaces de desagregar las moléculas activas, producir microdispersión y la fracción de partículas finas. Tradicionalmente, el polvo seco consiste en partículas micronizadas del fármaco (1-5 μ) mezcladas con un excipiente inactivo de mayor tamaño (40 μ) que funcio-

na como transportador. Ejemplos son lactosa, manitol, sucrosa, sorbitol y estearato de magnesio, entre otros. Una combinación no óptima de ambas partes se expone a las fuerzas cohesivas entre partículas (fuerzas de van der Waals) que producen la agregación y aglomerado de las partículas con una deficiente dispersión. El tamaño apropiado del excipiente transportador reduce las fuerzas cohesivas y permite lograr una dosis más uniforme a mejores flujos⁸³.

Inhaladores de polvo seco multidosis

Después de los primeros IPS basados en cápsulas rígidas, aparecieron los sistemas multidosis. Estos inhaladores de dosis múltiples, se introdujeron en la década de 1990 con las mismas formulaciones de un vehículo para el medicamento. Fueron diseñados con varios principios de medición de dosis, incluidos portaobjetos (por ejemplo, *Novolizer*®, Meda Pharma), cilindros (por ejemplo, *Easyhaler*®, OrionPharma) y discos (por ejemplo, *Pulvinal*®, ChiesiFarmaceutici) con reservorios de dosis, o huecos ejes (por ejemplo, *Taifun*®, LeirasOy), operados por el paciente. Otros IPS multidosis similares desarrollados en el mismo período son el *Twisthaler*® (Merck, Sharp & Dohme Ltd.), el *Clickhaler*® (Vectura), y el *SkyeHaler*® (SkyePharma) comercializado como *Certihaler*® por Novartis, y *Airmax*® (Norton Healthcare), este último conocido actualmente como *Spiromax*® (TEVA). También se aplicaron vehículos inactivos en los primeros inhaladores blíster de dosis unitarias múltiples de la década de 1990, el *Diskhaler*® y *Diskus*® de Glaxo Smith Kline. La única excepción a la regla es el *Turbuhaler*®, introducido por AstraZeneca a finales de los 80. Los medicamentos micronizados como terbutalina y budesonide que se administran con este inhalador *Turbuhaler*® de depósito multidosis se transforman mediante esferonización en agregados blandos (originalmente sin lactosa micronizada) para obtener una formulación sin vehículos ni transportadores⁷⁹. La versión *Turbuhaler*® M3 para budesonide/formoterol sí contiene lactosa como vehículo; aunque ninguno de los IPS con lactosa pueden generar inconvenientes en personas con intolerancia.

La principal ventaja de los IPS en comparación con los IPDM es la menor necesidad de coordinación al momento de inhalar la dosis; pero este beneficio se transforma a la vez en el principal obstáculo porque la dosis inhalada depende de los altos flujos inspiratorios que desagregan las moléculas a los tamaños respirables (< 5 μ) y la despegan de las moléculas transportadoras como la lactosa que quedarán en la orofaringe. De aquí que no se recomiendan los IPS en menores de 5 años y en pacientes con pobre flujo inspiratorio⁸⁴. La segunda ventaja de los IPS vs. IPDM es la magnitud de disponibilidad respiratoria de la dosis. Para los IPDM suele ser de 20% de la dosis

etiquetada contra 40% para IPS (Fig. 6)⁸⁵. La ausencia de propelentes en los IPS hace que no se observe la rara broncoconstricción por ácido oleico que pueden ocasionar los IPDM⁸⁶.

Aunque los IPS activos parecen más fáciles de usar que los pasivos, ninguno de estos dispositivos avanzados,

se han comercializado todavía por dificultades intrínsecas, fallas técnicas y costos. Algunos ejemplos de IPS disponibles en Argentina se muestran en la Figura 7.

En la Tabla 3 se compara el depósito en las diferentes estructuras anatómicas de los diferentes tipos de inhaladores.

Fig. 6.– Porcentaje promedio de la dosis depositada en los pulmones desde 14 diferentes inhaladores de polvo seco, obtenido mediante estudios centellográficos (adaptado de Islam y col.⁸⁵)

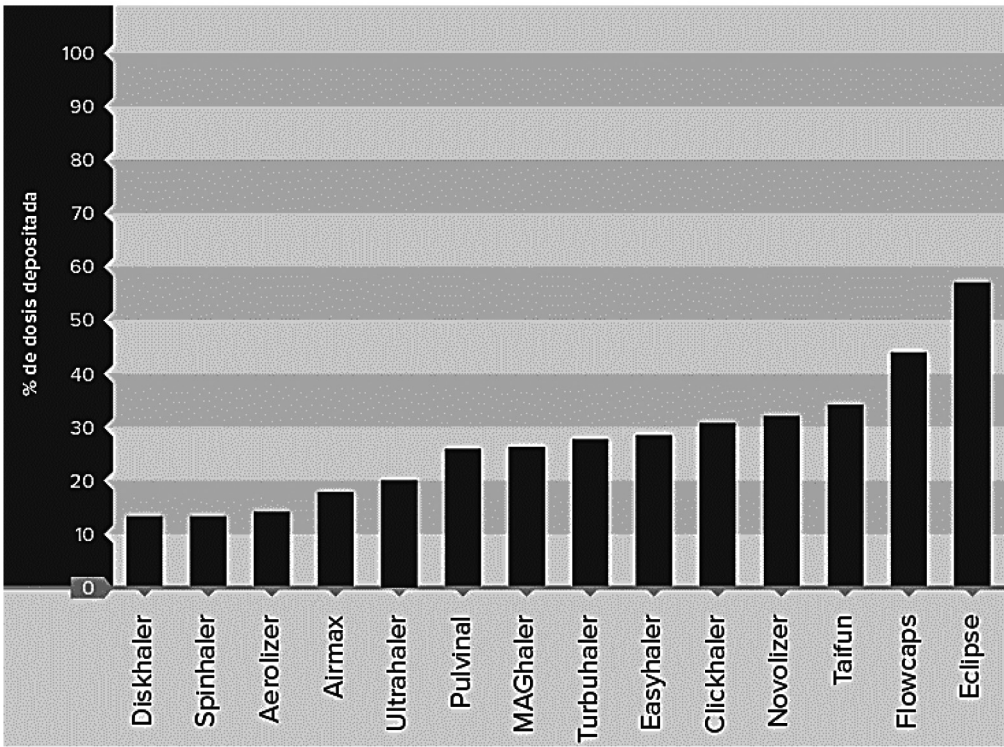


Fig. 7.– Tipos de inhaladores de polvo seco disponibles en la Argentina



TABLA 3.– Biodisponibilidad pulmonar, impacto en vías aéreas superiores y pérdida en el exterior de fármacos de diferentes dispositivos inhalatorios, expresados en porcentajes (adaptado de SEPAR^{12,14})

	Pulmón %	Orofaringe %	Exterior %	–
Nebulización	3-5	15	80	
Aerosol	10-20	85-80	5-10	
Aerosol con aerocámara	15-21	5-11	80	
Polvos seco	20	60	20	

Ventajas

- Simplicidad de uso en varios dispositivos pequeños y manejables
- No necesitan coordinación en comparación con los IPDM
- Biodisponibilidad pulmonar aumentada con dosis uniformes
- Superioridad ecológica por no usar propelentes
- Posibilidad de administración pulmonar de principios activos con acción sistémica
- Posibilidad de administración de proteínas
- Posibilidad de administrar altas dosis inhalatorias
- Se pueden usar en sujetos traqueostomizados

Limitaciones

- Exposición a la humedad puede alterar sus partículas activas en algunos IPS
- Imposibilidad de uso de los IPS multidosis en pacientes ventilados
- Existencia de numerosos fármacos inhalatorios sin presentaciones en IPS
- Pobre percepción de la inhalación de la dosis en comparación a IPDM en algunos dispositivos IPS multidosis
- Desaconsejado en menores de 5 años
- Dificultad para alcanzar los flujos inspiratorios óptimos en mayores de 75 años
- La espiración inicial sobre la boquilla puede hacer perder la dosis
- Necesidad de mantenimiento y limpieza con algunos dispositivos
- Costo mayor

La relación resistencia intrínseca/flujos inspiratorios es determinante para la eficiencia. No intercambiar los diferentes dispositivos unidos de drogas diferentes entre sí. Cada una de ellas se debe inhalar con su dispositivo particular.

Recomendación de su indicación

- Se debe recomendar su uso en pacientes que pueden realizar flujos inspiratorios enérgicos
- Se debe revisar periódicamente su correcta técnica inhalatoria

Mantenimiento y limpieza

Para su correcto mantenimiento, es importante guardar el inhalador en un lugar seco para preservarlo de la humedad. La limpieza del dispositivo nunca debe realizarse con agua sino con un paño (sin pelusa) o con un papel seco alrededor de la boquilla después de su utilización. Posteriormente, se debe cerrar el inhalador y guardar^{12,15}.

Los sistemas unidos poseen una rejilla que retiene potenciales restos de cápsulas de gelatina dura que deben ser eliminados luego de cada uso.

Inhaloterapia en fibrosis quística

La enfermedad respiratoria es la causa de morbilidad y mortalidad más frecuente, que ocurre en más del 90% de los pacientes con fibrosis quística (FQ) y varía en la edad de presentación, ya que la alteración de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana determina alteraciones en el intercambio de cloro y agua en el epitelio respiratorio, con deshidratación de la superficie bronquial^{8, 9, 87-98}. Desde hace más de 50 años se ha utilizado la terapia inhalatoria para intentar controlar la infección crónica de las secreciones bronquiales en niños con FQ. Se utilizaban antibióticos intravenosos diluidos en solución fisiológica en forma empírica, sin contemplar los aditivos ni la osmolaridad de los mismos (tobramicina, gentamicina, colistina, ampicacina, etc.). En las últimas décadas se ha progresado sustancialmente tanto en el desarrollo de nuevas drogas específicamente diseñadas

para ser administradas por vía inhalatoria, antibióticos y mucolíticos en especial, tanto por medio de nebulizadores como de polvos secos inhalados^{8, 9, 87-98}.

Es fundamental el tipo de dispositivo utilizado para la eficiencia de la emisión y el depósito de las diferentes drogas, especialmente adaptado a la edad y el patrón respiratorio de los pacientes.

Nebulizadores para fibrosis quística

Los nebulizadores a motor siguen siendo una opción adecuada, pero su funcionamiento debe ser controlado periódicamente y deben ser reemplazados cuando disminuye el flujo emitido. Suelen ser utilizados con diferentes interfaces. En los niños pequeños las máscaras faciales disminuyen la eficiencia por el patrón respiratorio especialmente nasal y depósito de aerosol en la cara, fosas nasales y ojos con la posible producción de efectos colaterales. La utilización de pipetas bucales es de elección. Pueden ser de liberación constante, que generan el aerosol de manera continua tanto en inspiración como en espiración y presentan el inconveniente de perder hacia el ambiente casi un 70% del volumen de líquido a nebulizar durante la fase espiratoria. Por otro lado, están las que, mediante efecto Venturi activo en la fase inspiratoria, logran sumar el flujo inspiratorio al flujo generado por el compresor.

Cada vez es más frecuente la utilización de los llamados "nebulizadores inteligentes". Se trata de dispositivos más pequeños, que utilizan una malla con múltiples micro-orificios sobre una columna o cristal piezoeléctrico

que vibra a una frecuencia determinada (~116 kHz). Este sistema se llama VTM (*Vibrating Mesh Technology*) y además incorpora la tecnología AAD (*Adaptive Aerosol Delivery*), que es la capacidad de entregar la sustancia a nebulizar solo en la fase inspiratoria adaptándose al patrón respiratorio del paciente, monitoreando los cambios de presión en la pieza bucal mientras este respira. La mayor ventaja es favorecer la eficiencia y la adherencia, al disminuir los tiempos de los sistemas a pistón a menos de la mitad. Los modelos más representativos en la actualidad son el *Eflow*[®] (Pari Medical, West Byfleet, UK) y el *Ineb*[®] (Profile Pharma, Zambon SpA, Chichester, UK).

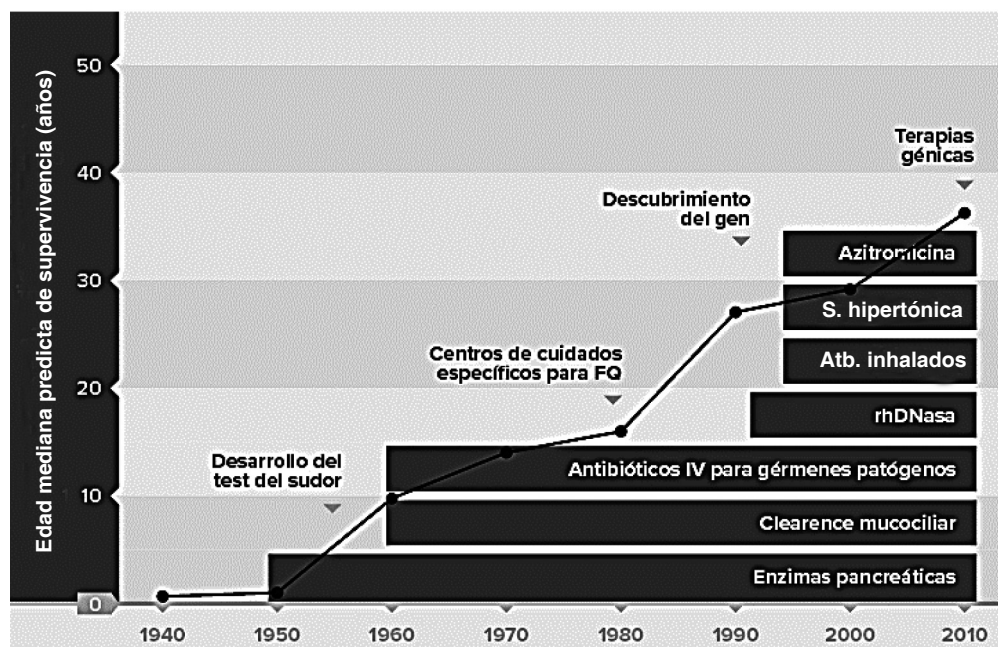
Drogas para terapia inhalatoria en fibrosis quística

La enfermedad respiratoria es la que suele marcar el pronóstico de los pacientes con FQ. La misma se relaciona directamente con la infección crónica por gérmenes oportunistas, de los que la *Pseudomonas aeruginosa* es una de las que se asocia con deterioro de la función pulmonar y aumento de la mortalidad^{8, 9, 87, 88}.

El tratamiento antibiótico agresivo por vía oral, intravenoso o inhalatorio —de acuerdo al grado de compromiso del paciente— junto con el advenimiento de drogas mucolíticas inhaladas, son los que han marcado en el tiempo el aumento de la supervivencia media de los pacientes con FQ (Fig. 8)^{8, 9, 87-91}.

Los antibióticos inhalados más utilizados en el país son la tobramicina y la colistina⁹²⁻⁹⁵. Ambos se pueden utilizar como terapia de ataque cuando se obtiene un cultivo de

Fig. 8.- Supervivencia e introducción de nuevas terapias en fibrosis quística a lo largo del tiempo (adaptado de Clancy y col.⁹¹)



S. hipertónica: solución hipertónica, FQ: fibrosis quística; Atb: antibióticos

secreciones bronquiales de rutina positivo para *P. aeruginosa*, generalmente asociado a 20 días de ciprofloxacina por vía oral y durante un período que puede variar entre 1 y 3 meses^{8, 9, 87-89, 91-95}. Por otra parte, cuando se produce colonización o infección crónica, se los utiliza en forma crónica, generalmente en periodos de 28 días *on*/28 días *off*, para disminuir la carga bacteriana^{8, 9, 87-89, 91-95}.

Aunque no existe suficiente evidencia que lo avale, muchos especialistas intercalan 28 días de tobramicina con 28 de colistina para mantener tratamiento antibiótico inhalado constante. La tobramicina es un aminoglicósido que se utiliza en dosis de 300 mg cada 12 horas y la colistina, derivado de la polimixina, se usa en forma de colimestato sódico en dosis de 1 millón de UI en menores de 1 año de edad y 2 millones de UI en niños mayores de 1 año cada 12 horas^{8, 9, 87, 88, 91-94}.

Otros antibióticos inhalados que se pueden utilizar, aunque no se encuentran en nuestro país son el β -lactámico aztreonam lysine (Cayston; Gilead Sciences, Foster City, CA, USA) que también ha demostrado actividad contra *P. aeruginosa*, especialmente cuando no se obtiene buena respuesta con los anteriores^{8, 9, 87, 88, 91, 96, 97}. Si bien tiene la desventaja de requerir tres dosis por día, el volumen a administrar es muy pequeño (1 ml) y mediante un nebulizador de malla la administración demora aproximadamente 1 minuto^{8, 9, 87, 88, 91, 96, 97}.

Polvos secos

Durante la última década se desarrollaron los antibióticos inhalados en forma de polvo seco, tanto tobramicina (*TOBI Podhaler*; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, USA) como colistina (*Colobreathe*; Forest Laboratories, Dartford, UK)^{8, 9, 87, 88, 91}. Este progreso ha ofrecido una forma más rápida y cómoda de administración de antibióticos inhalados, con una eficacia similar a los nebulizados. Además, los sistemas de polvo seco tienen la ventaja de requerir mucho menor tiempo de limpieza comparado con los sistemas de nebulización, lo cual también favorece la adherencia de pacientes con varios tratamientos inhalatorios diarios.

Tratamientos en fase de experimentación

Se encuentra en desarrollo, todavía en fase experimental, la producción de nuevos antibióticos inhalados como ciprofloxacina en polvo seco, y de levofloxacina y amikacina nebulizados^{99, 100}.

Otros tratamientos inhalatorios de uso frecuente en FQ son los tratamientos mucolíticos y mucoactivos. La primera que se desarrolló fue la alfa dornasa, una desoxiribonucleasa recombinante humana que hidroliza el ADN extracelular en pacientes con FQ y reduce la viscoelasticidad del esputo^{8, 9, 87, 88, 91, 101}. Los ensayos clínicos han mostrado mejoría del grado de obstrucción al flujo

aéreo y disminución del número de exacerbaciones con respecto al placebo. Otros agentes como la solución salina hipertónica (CINa 7%) y el manitol inhalado (*Bronchitol*; Pharmaxis Pharmaceuticals, Burnham, UK) actúan también permitiendo el aumento de la capa de agua líquida de la superficie bronquial y aumentando el aclaramiento mucociliar^{8, 9, 87, 88, 91}.

Técnica y secuencia de administración de la terapia inhalada en fibrosis quística

En los pacientes que requieren más de un fármaco por vía inhalatoria, la administración debe ser cada 12 h y en el siguiente orden:

- 1° Agonista β_2 adrenérgico de acción corta
- 2° DNasa o solución hipertónica 7%
- 3° Kinesioterapia respiratoria
- 4° Antibiótico nebulizado o polvo

Métodos de limpieza y desinfección de dispositivos de terapia respiratoria

Se recomienda lavar las ampollas de nebulización con agua con detergente después de cada utilización y luego desinfectarlas con:

- Agua hirviendo durante 5 minutos
- Alcohol etílico al 70% durante 5 minutos
- Lavavajilla con agua a temperatura igual o superior a 70 °C
- Horno microondas en recipiente con agua durante 5 minutos a 2.45 GHz

Luego secar bien con toalla de papel o al aire antes de guardarlo.

En el caso de los nebulizadores por malla, es necesario seguir las instrucciones para su limpieza y desinfección para evitar que se obstruyan los microorificios con disminución de la eficiencia.

Errores de la inhaloterapia

Pacientes

La prevalencia de errores de los pacientes en las técnicas de inhalación es cercana al 90%^{4, 102-106}. Los errores en la técnica de inhalación "críticos" o esenciales son los que afectan el depósito de la droga en la vía aérea "blanco" y los "no críticos" son los que disminuyen la cantidad de droga depositada¹⁰²⁻¹⁰⁶. En una revisión sobre errores en las maniobras de inhalación, Usmani y col. describieron casi 300 errores críticos en la literatura asociados a edad, educación, instrucción médica previa de la maniobra inhalatoria, dos o más comorbilidades (obesidad, deterioro cognitivo y enfermedad cardiovascular) y bajo nivel socioeconómico⁴. Estos autores observaron que

una mayor frecuencia de errores en las maniobras se asociaba con una mayor cantidad de exacerbaciones y el consiguiente impacto en el consumo de recursos de salud⁴. Solo a manera de ejemplo, en España, Reino Unido y Suecia, en 2015, los errores en técnicas de inhalación se vinculaban a costos indirectos y directos en recursos de salud por más de 750 millones de euros¹⁰⁷. Se observó peor control del asma y la EPOC y deterioro

de la calidad de vida, tanto en estudios clínicos como en estudios de vida real¹⁰⁷⁻¹¹⁷.

En la Tabla 4 se detallan los errores más frecuentes para cada tipo de inhalador. Se ha demostrado que los errores en el uso del inhalador afectan los resultados; pero en comparaciones directas entre tipos o dispositivos de inhaladores no se ha demostrado diferencia en forma concluyente¹⁷.

TABLA 4.– Errores más frecuentes para cada tipo de inhalador

Dispositivos

Aerosoles sin cámara de inhalación

- No quitar la tapa de IPDM
- No sostener el inhalador en posición vertical
- Colocar la válvula para arriba: la válvula debe quedar siempre para abajo
- La pulsación no se corresponde con la inhalación: pulsar antes de la inhalación
- La pulsación no corresponde a la inhalación: la pulsación es demasiado tardía
- Falta de pulsación
- No inhalar
- Inhalar demasiado rápido o demasiado tarde
- Inhalación por la nariz
- Uso de dispositivo vacío
- Tardar menos de 30 segundos en hacer segunda inhalación

Aerosoles con aerocámara

- No escuchar el ruido de la válvula (Volumatic® o Aerochamber®)
- Inhalador no adaptado con un sello hermético en la cámara
- El inhalador no se encuentra alineado verticalmente con la cámara
- No se dispara la dosis en el espaciador o se dispara más de una simultáneamente
- La boquilla de la cámara espaciadora se coloca correctamente pero no sella los labios
- No inhalar a través de la boquilla dentro de los 2 segundos de la descarga de una dosis
- No inhalar
- Inhalar por la nariz
- Incapacidad de mantener apnea (o mantenerla menos de 3 segundos)
- Cuando usa dos dosis, comenzar la segunda antes de 2 segundos de la primera dosis
- Tos durante la inhalación
- El espaciador está defectuoso en la válvula o con grietas en el plástico
- Secar la cámara con un paño en lugar de al aire
- No quitar la tapa del IPDM

Inhaladores en polvo seco

Ellipta®

- No deslizar la tapa hasta el extremo
- No deslizar la palanca completamente para abrir la boquilla
- Sostener boquilla hacia abajo después de preparación de dosis y antes de inhalación
- Agitar después de la preparación de la dosis
- Soplar en el dispositivo antes de la inhalación
- No exhalar lentamente para vaciar los pulmones
- No inclinar la cabeza para que la barbilla esté ligeramente hacia arriba
- Inhalación no máxima o muy lenta
- No mantener la apnea tras la inhalación
- No poner en la boca o no sellar los labios alrededor de la boquilla
- Inspiración lenta al comienzo de la maniobra
- No inhalar a través de la boquilla

(continúa)

(continuación)

- Inhalación por la nariz
- Usar el inhalador vacío
- No cerrar la tapa después inhalación

Turbuhaler®

- No quitar la tapa
- Agitar durante o después de la preparación
- El dispositivo no se sostiene en posición vertical (boquilla hacia el cielo) cuando se gira la base (o dentro de 45° de la vertical)
- Dosis no cargada correctamente: no se gira la base
- Dosis no cargada correctamente: se gira la base, pero no se vuelve a la posición original
- Exhalar en la boquilla del dispositivo
- No exhalar lentamente antes para vaciar los pulmones
- No inclinar la cabeza para que la barbilla esté ligeramente hacia arriba
- No poner en la boca y sellar los labios alrededor de la boquilla en el uso de
- Inhalación no máxima ni suficientemente rápida
- Falta de inhalación a través de la boquilla
- Inhalación por la nariz
- No mantener la apnea tras la inhalación
- No poner la tapa al concluir

Diskus®

- No retirar la tapa y no cargar cuando este proceso no se deriva directamente de lo anterior
- Agitar el dispositivo una vez cargado
- No realizar una espiración lenta y profunda previa
- Exhalar en la boquilla del dispositivo
- No cerrar los labios alrededor de la boquilla
- Exhalar a través de la boquilla
- No hacer la inhalación o muy lenta
- Interrumpir la inspiración cuando se nota el clic
- No realizar la apnea tras la inspiración
- No colocar la tapa en su posición después de las maniobras
- Uso del inhalador vacío

Sistemas monodosis de polvo para inhalación (*HandiHaler®*, *Aerolizer®*, *Breezhaler®*)

- No quitar la tapa
- No colocar la cápsula en su localización
- Agitar después de su colocación
- No presionar el punzón para perforar la cámara
- Mantener presionado el punzón de perforación durante toda la maniobra
- No hacer una espiración profunda y larga previa
- Exhalar en la boquilla del dispositivo
- No colocar la boquilla correctamente en la boca
- No inspirar larga e intensamente a través de la boquilla
- No realizar una apnea después de la inspiración
- No colocar la tapa tras su utilización

Respimat®

- Dispositivo sin la correcta inserción del cartucho.
 - No realizar el giro para cargar el muelle
 - No quitar la tapa
 - Presionar inadvertidamente el pulsador con la salida de la dosis tras levantar la tapa
 - No realizar una espiración lenta y completa antes de inspirar
 - No colocar correctamente los labios en la boquilla
 - No presionar el pulsador para emitir la dosis
 - No realizar una inspiración lenta y profunda
 - No realizar la apnea tras la inhalación
 - No colocar la tapa tras la segunda inhalación
 - Uso del inhalador vacío
-

Equipo de salud

Varios estudios demostraron que la frecuencia de errores en el conocimiento acerca de las correctas técnicas de inhalación, es desmedidamente alta en los miembros del equipo de salud que participan en la atención de estos pacientes (médicos, enfermeros, farmacéuticos, kinesiólogos, etc.). Hanania y col. determinaron que solo tenían adecuado conocimiento de las técnicas inhalatorias 67% de los neumonólogos, 48% de los internistas y 39% de los enfermeros¹¹⁸. En un estudio similar realizado en farmacéuticos, no se observaron niveles superiores de conocimiento¹¹⁹. En un estudio español sobre 1640 personas entre pacientes, personal de enfermería y médicos, se observó que 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 inhalación¹²⁰.

Sin embargo, en encuestas a neumonólogos en nuestro país, es alto el porcentaje de ellos que dicen evaluar y educar en la consulta diaria las técnicas de inhalación en pacientes con asma y EPOC, probablemente sobreestimando la real situación^{121, 122}.

Las diferentes guías y recomendaciones internacionales enfatizan la importancia de evaluar la corrección de la maniobra de inhalación en cada consulta antes de escalar el tratamiento farmacológico en sujetos con asma,

EPOC y FQ⁵⁻¹⁵. Incluso antes de identificar a un individuo como asmático grave, se debe evaluar la corrección de las maniobras de inhalación^{7, 8}.

Organización sanitaria

Debido al uso intensivo y masivo de los medicamentos administrados a través de los diferentes inhaladores, es lógico concluir que su uso incorrecto y/o no sistematizado ocasione pérdidas económicas y su normatización genere ahorro de costos para el sistema de salud¹².

Adherencia

La Organización Mundial de la Salud define la adherencia al tratamiento como “el grado en que el uso de la medicación por parte del paciente se corresponde con el régimen prescrito” y hace hincapié en la “diversidad y complejidad del comportamiento de adhesión al tratamiento”¹²³.

La adherencia adecuada al tratamiento farmacológico en pacientes con asma y EPOC no supera el 50%^{114, 115}. La no adherencia provoca un aumento en la morbilidad y en la utilización de los recursos de salud^{116, 124-126}. La adherencia a los medicamentos inhalados y los factores relacionados es muy compleja (Tabla 5)^{127, 128}, pero la adherencia es esencial para optimizar y alcanzar los

TABLA 5.– Factores que afectan la adherencia (modificado de Braido y col.¹²⁸)

Variables
Vinculados al paciente
• Presencia de trastornos físicos • Dificultades cognitivas • Comorbilidades psiquiátricas • Edad (niños, adolescentes y ancianos) • Conocimiento • Nivel educativo • Expectativas • Apoyo social y familiar
Vinculadas a la enfermedad
• Cronicidad • Estabilidad de los síntomas • Ausencia de síntomas
Variables vinculadas al tratamiento
• Posología: alta cantidad de dosis diarias • Consumo de otros medicamentos por comorbilidades • Presencia de efectos secundarios • Complejidad de los regímenes terapéuticos: cantidad de dispositivos inhalados y diseño • Facilidad de uso • Costo
Variables relacionadas con la relación médico-paciente
• Mala relación • Comportamiento inadecuado del médico o del paciente

beneficios del tratamiento. Por eso debe ser evaluada asiduamente en la práctica clínica. Generalmente es realizada por la anamnesis directa, pero el paciente invariablemente la subestima. Si bien existen cuestionarios para estudiarla (como el cuestionario específico TAI), en la vida real no se utilizan^{126, 127, 129-131}.

Impacto de la educación

Existe evidencia de que el entrenamiento permite mejorar la técnica, por lo que la primera medida debería ser la instrucción de los profesionales de la salud. En la Tabla 6 se recomiendan las pautas educativas en técnicas de inhalación¹³².

Con educación periódica se logra reformar la técnica de inhalación en asma y EPOC. La educación es un componente fundamental en el tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas y debe incluir necesariamente este tópico. Usmani y col. revisaron 26 estudios clínicos que observaron mejoría significativa de la técnica de inhalación por parte de los pacientes luego

de la educación adecuada⁴. Tanto las guías GINA como las GOLD recomiendan incluir en los programas educativos la evaluación y educación de la técnica propia a cada paciente en forma periódica^{6, 7}.

Elección del inhalador

La elección del inhalador debe estar guiada por los factores detallados en la Tabla 7^{6, 7, 12, 50, 133-135}. En la Tabla 8 se comparan las principales características de cada sistema^{11, 12, 15}.

Uso de dispositivos inhalatorios en pandemia

Desde fines de 2019, la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 se ha diseminado por todo el mundo, provocando una preocupante tasa de hospitalizaciones y mortalidad secundaria principalmente a neumonía. Es por ello que se han hecho recomendaciones en cuanto al uso de dispositivos inhalatorios en el contexto de esta

TABLA 6.– Educación en técnicas inhalatorias (modificado de Shams y col.¹³²)

Pautas educativas

- 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

TABLA 7.– Factores a considerar en la elección de un inhalador^{6, 7, 12, 50, 133-135}

- Situación clínica del paciente
- Edad
- Experiencia previa
- Preferencia del paciente
- Disponibilidad de la droga (acceso, costo)
- Correcto uso de la técnica del inhalador elegido (coordinación de la maniobra, inhalación enérgica)

TABLA 8.– Comparación de dispositivos inhalatorios^{12, 13, 15}

Característica	IPS	Nebulizador	IPDM	Nube de vapor suave
Generación de aerosol	Paciente	Inhalador	Inhalador	Inhalador
Velocidad del aerosol	Variable	Baja	Alta	Baja
Duración del aerosol	Variable	Larga	Corta	Larga
Fracción de partículas finas	Variable	Variable	Baja	Alta
Coordinación	No necesaria	Fácil	Difícil	Fácil
Flujo inspiratorio requerido	Variable	Bajo	Alto	Bajo
Propelentes	No	No	Necesario	No
		(electricidad)	(HFA)	(mecánico)
Formulación	Polvo seco	Solución o suspensión	Solución	Solución

IPS: inhalador de polvo seco; IPDM: inhalador presurizado de dosis medida; HFA: hidrofluorocarbono

pandemia. Diferentes guías han incorporado normativas de uso que se resumen a continuación^{6,7,136,137}.

- Los pacientes deben seguir tomando la medicación inhalatoria prescrita, especialmente corticoides inhalados si están indicados

- Está prohibido el uso de nebulizadores por el riesgo aumentado de aerosolización de partículas virales

- Es mandatorio indicar los IPDM con AC o IPS

- En ventilación mecánica, si es necesario el uso de nebulización, se debe usar uno de circuito cerrado tipo “en malla”

- Si en el domicilio del paciente es imprescindible usar nebulizaciones, debe realizarse al lado de una ventana abierta, en habitación aparte, y en ausencia de otra persona

- Respetar estrictamente las normas de bioseguridad e higiene

Conclusiones

Las recomendaciones de las principales guías internacionales en asma, EPOC y FQ recomiendan fuertemente evaluar y corregir la técnica de inhalación antes de escalar el tratamiento farmacológico, ya sea aumentando la dosis como agregando otros grupos farmacológicos.

La frecuencia de errores de técnica de inhalación es muy alta entre los pacientes, y requiere revisiones periódicas. Estos errores afectan el control de las enfermedades y la calidad de vida y aumentan el consumo de recursos de salud. El personal de salud debe conocer la técnica correcta del inhalador prescrito.

Se debe reconocer que una buena técnica de inhalación es tan importante como la droga prescrita.

Durante la pandemia por SARS-CoV2 está prohibido el uso de nebulizadores.

La elección del inhalador debe estar guiada por varios factores: situación clínica del paciente, edad, disponibilidad de la droga en la forma farmacéutica, costo y el correcto uso de la técnica del inhalador elegido.

Agradecimientos: La publicación ha tenido el apoyo irrestricto de AstraZeneca, sin ninguna participación en el contenido del presente manuscrito.

Conflicto de intereses: Martín Sívori, Ana Balanzat, Juan Pablo Casas, Luis Nannini y Ana Stok declaran honorarios como oradores de actividades de AstraZeneca. Luis Nannini y Ana Stok declaran honorarios como oradores en actividades de Sanofi. Martín Sívori y Ana Stok declaran honorarios como oradores en actividades de Glaxo Smith Klane. Ana Stok declara honorarios como orador en actividades de PHOENIX ELEA e Investigadora de estudios clínicos de AstraZeneca, Glaxo Smith Klane, Sanofi Genzyme, Novartis, Chiesi, Roche, Bayer, MDS Pharma. El resto de los autores, ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Gregory KL, Elliott D, Dunne P. Guide to aerosol delivery devices for physicians, nurses, pharmacists and other health care professionals. American Association for Respiratory Care, 2013. En: www.aarc.org/wp-content/uploads/2014/08/aerosol_guide_pro.pdf, consultado marzo 2021.
2. Pritchard JN. Industry guidance for the selection of a delivery system for the development of novel respiratory products. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12: 1755-65.
3. Haughney J, Price D, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, Chrystyn H. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respir Med* 2010; 104: 1237-45.
4. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res* 2018; 19: 10.
5. 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.

6. GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2021 Report: GOLD Executive Summary. En <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> Consultado mayo 2021.
7. Global Initiative for Asthma. Updated 2021. En: www.ginasthma.org; consultado mayo 2021.
8. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
9. Heijermann H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G, consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 295-315.
10. Agent P, Parrott H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens. *Breathe (Sheff)* 2015; 11: 110-8.
11. Chiner Vives E, Fernández Fabrellas E, Agüero Balbin R, Martínez García MA. Aerosolterapia. Guía SEPAR de las terapias domiciliarias 2020. *Open Respir Arch* 2020; 2: 89-99.
12. Plaza Moral V, Giner Donaire JG, Bustamente Madariaga V, et al. GEMA inhaladores: terapia inhalada: fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas. 2018. En: https://issuu.com/separ/docs/guiagemainhaladores_baja_1?fr=sNjAxNzE2Njc2Ng; consultado mayo 2021.
13. Laube BL, Janssens HM, De Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308-31.
14. Plaza V, Calle M, Molina J, et al. Validación externa de las recomendaciones del consenso multidisciplinar sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 189-96.
15. Acuña Izcaray A, Casan Clará P, Fernández González MJ, et al. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol* 2013; 49(Supl 1): 2-14.
16. Fernández Tena A, Casan Clará P. Deposition of inhaled particles in the lungs. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 240-6.
17. West JB. Fisiología Respiratoria. 1ra. edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1977; 1-168.
18. Lumb AB. Nunn's applied respiratory physiology, 8th ed. New York: Elsevier, 2016, p 544.
19. Hickey AJ. Pharmaceutical inhalation aerosol technology. In John Jensen, editor. Drugs and the pharmaceutical sciences. 2nd ed. New York: M. Dekker 2004; p 603.
20. Broday DM, Robinson R. Application of cloud dynamics to dosimetry of cigarette smoke particles in the lungs. *Aer Sci Tech* 2003; 37: 510-27.
21. Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Schiller CF, Stahlhofen W. Deposition of particles in the human respiratory tract in ten size range 0.005-15 µ. *J Aerosol Sci* 1986; 17: 811-25.
22. 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: 273-82.
23. Haidl P, Heindl S, Siemon K, Bernacka M, Cloes RM. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med* 2016; 118: 65-75.
24. Ganderton D. Targeted delivery of inhaled drugs: current challenges and future goals. *J Aerosol Med* 1999; 12: S3-S8.
25. Newman S. Inhaler treatment options in COPD. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 102-8.
26. Ancochea J, Alfageme I. Terapias respiratorias. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(Supl 2): 2-28.
27. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004; 49: 174-9.
28. The Nebuliser Project Group of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. Best practice for nebuliser treatment. *Thorax* 1997; 52(Supl 2): S1-S4.
29. Barta SK, Crawford A, Roberts CM. Survey of patients' views of domiciliary nebuliser treatment for chronic lung disease. *Respir Med* 2002; 96: 375-81.
30. Vendrell M, de Gracia J. Administración de aerosoles en nebulizador: ventajas e inconvenientes. *Arch Bronconeumol* 1997; 33 (Supl 2): 23-6.
31. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1736-44.
32. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, et al. European respiratory society guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18: 228-42.
33. Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of twenty three nebuliser/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995; 8: 1214-21.
34. Amirav I, Newhouse MT. Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of the facemask seal. *Pediatrics* 2001; 108: 389-94.
35. Kofman C. Aerosolterapia, *Rev Hosp Niño B Aires* 2009; 51: 65-76.
36. Berlinski A, Waldrep JC. Nebulized drug admixtures: effect on aerosol characteristics and albuterol output. *J Aerosol Med* 2006; 19: 484-90.
37. Hess DR. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care* 2000; 45: 609-22.
38. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 71-81.
39. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 461-72.
40. Freedman T. Medihaler therapy for bronchial asthma; a new type of aerosol therapy. *Postgrad Med* 1956; 20: 667-73.
41. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care* 2005; 50: 1177-90.
42. Molina MJ, Rowland FS. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: chlorine atom-catalysed destruction of ozone. *Nature* 1974; 249: 1810-2.
43. Vervaet C, Byron PR. Drug-surfactant-propellant interactions in HFA-formulations. *Int J Pharm* 1999; 186: 13-30.
44. Noakes T. Medical aerosol propellants. *J Fluorine Chem* 2002; 118: 35-45.
45. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL; ADMIT Group. Inhaler devices - from theory to practice. *Respir Med* 2013; 107: 495-502.
46. Vehring R, Lechuga-Ballesteros D, Joshi V, Noga B, Dwivedi SK. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers. *Langmuir* 2012; 28: 15015-23.
47. Doty A, Schroeder J, Vang K, et al. Drug delivery from an innovative LAMA/LABA co-suspension delivery technology fixed-dose combination MDI: evidence of consistency, robustness, and reliability. *AAPS Pharm Sci Tech* 2018; 19: 837-44.
48. Borghardt JM, Kloft C, Sharma A. Inhaled therapy in respiratory disease: the complex interplay of pulmonary kinetic processes. *Can Respir J* 2018; 2018: 2732017.
49. Jarvis S, Ind PW, Shiner RJ. Inhaled therapy in elderly COPD patients: time for re-evaluation? *Age Ageing* 2007; 36: 213-8.
50. Dekhuijzen PNR, Vincken W, Virchow JC, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational,

- rapid and effective approach. *Respir Med* 2013; 107: 1817-21.
51. Kaplan A, Price D. Matching inhaler devices with patients: the role of the primary care physician. *Can Respir J* 2018; 9473051.
 52. Ari A, Fink JB. Guidelines for aerosol devices in infants, children and adults: which to choose, why and how to achieve effective aerosol therapy. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 561-72.
 53. Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981; 80(Suppl):911-5.
 54. Lawford P, McKenzie. Pressurized bronchodilator aerosol technique: influence of breath-holding time and relationship of inhaler to them mouth. *Br J Dis Chest* 1982; 76: 229-33.
 55. Thomas P, Williams T, Reilly PA, Bradley D. Modifying delivery technique of fenoterol from a metered dose inhaler. *Ann Allergy* 1984; 52: 279-81.
 56. Nikander K, Nicholls C, Denyer J, Pritchard J. The Evolution of Spacers and Valved Holding Chambers. *J Aer Med Pulm Drug Delivery* 2014; 27 (Supp): 4-23.
 57. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 349-60.
 58. Vincken W, Levy ML, Scullion J, et al. Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how? *ERJ Open Res* 2018; 4: 00065-2018.
 59. Brand PL. Key issues in inhalation therapy in children. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (Suppl 4): S27-32.
 60. 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: 351-60.
 61. Barry PW, O'Callaghan C. The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the Nebuhaler. *Brit J Clin Pharm* 1995; 40: 76-8.
 62. Kofman C, Teper A, Vidaurreta S, Köhler MT. Respuesta broncodilatadora al salbutamol administrado como aerosol presurizado mediante aerocámaras con válvulas o espaciadores no valvulados. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104: 196-202.
 63. 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.
 64. Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv* 2009; 6: 91-102.
 65. 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.
 66. Janssens HM, Devadason SG, Hop WC, Lesouëff 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.
 67. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol-a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000; 82: 495-8.
 68. Hagmolen de 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.
 69. Iles R, Lister P, Edmunds AT. Crying significantly reduces absorption of aerosolized drugs in infants. *Arch Dis Child* 1999; 81: 163-5.
 70. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies? *Eur Respir J* 2011; 37: 1308-31.
 71. Barry PW, and O'Callaghan C: The optimum size and shape of spacer devices for inhalation therapy. *J Aerosol Med* 1995; 8: 303-5.
 72. Terzano C. Metered dose inhalers and spacer devices. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999; 3: 159-69.
 73. Finch J, Ari A. Aerosol drug therapy. In Kacmarek Robert M, Stoller J, Heuer AJ, eds. *Egans's Fundamentals of Respiratory Care*, 12th ed. St.Louis: Elsevier, 2019: 820-7.
 74. Ari A. Aerosol therapy in pulmonary critical care. *Respir Care* 2015; 60: 858-74.
 75. Máiz Carro L, Nieto Royo R, Barbero Herranz E. Dispositivos para equipos de ventilación mecánica En GEMA inhaladores. Terapia inhalada: fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas. En https://issuu.com/separ/docs/guigemainhaladores_baja_1_?fr=sNjAxNzE2NjczNg; consultado junio 2021.
 76. 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: 382-7.
 77. Dhand R, Sohal H. Pulmonary drug delivery system for inhalation therapy in mechanically ventilated patients. *Expert Rev Med Devices* 2008; 5: 9-18.
 78. Moeller M, Grimmacher S, Munzel U, Improvement of asthma therapy by a novel formoterol multidose dry powder inhaler. *Arzneimittelforschung* 2008; 58: 168-73.
 79. de Boer AH, Hagedoorn P, Hoppentocht M, Buttini F, Grasmeijer F, Frijlink HW. Dry powder inhalation: past, present and future. *Exp Op Drug Delivery* 2017; 14: 499-512.
 80. Chen, SY., Huang, CK., Peng, HC. Yu CJ, Chien JY. Inappropriate peak inspiratory flow rate with dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* 2020; 10: 7271.
 81. Myrdal PB, Sheth P, Stein WS. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development. *AAPS PharmSciTech* 2014; 15: 434-55.
 82. Market Study Report LLC. 2019-2024 Global Dry Powder Inhaler Device Market. En www.marketstudyreport.com/reports/global-dry-powder-inhaler-device-market-growth-2019-2024; consultado septiembre 2021
 83. Lippmann M, Yeates DB, Albert RE. Deposition, retention, and clearance of inhaled particles. *Br J Ind Med* 1980; 37: 337-62.
 84. Newman SP. Dry powder inhalers for optimal drug delivery. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 23-33.
 85. Islam N, Cleary MJ. Developing an efficient and reliable dry powder inhaler for pulmonary drug delivery - a review for multidisciplinary researches. *Med Eng Phys* 2012; 34: 409-27.
 86. Shaheen MZ, Ayres JG, Benincasa C. Incidence of acute decreases in peak expiratory flow following the use of metered-dose inhalers in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1994; 7: 2160-4.
 87. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Nutrición; Comité Nacional de Gastroenterología; Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119: s17-s35.
 88. Boza ML, Melo J, Barja S, et al. Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. *Neumol Pediatr* 2020; 15: 429-83.
 89. Pryor JA, Main E, Agent P, et al. Physiotherapy. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A.

- eds. Cystic Fibrosis in the 21st Century. 1st ed. Basel: Karger, 2006, p 301-8.
90. Bell J, Alexander L, Carson J, et al. Nebuliser hygiene in cystic fibrosis: evidence-based recommendations. *Breathe (Sheff)* 2020; 16: 190328.
 91. Clancy JP, Jain M. Personalized medicine in cystic fibrosis: dawning of a new era. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 593-7.
 92. Collins N. Nebulizer therapy in cystic fibrosis: an overview. *J R Soc Med* 2009; 102 (Suppl 1):11-7.
 93. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
 94. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 54-61.
 95. Schuster A, Haliburn C, Doring G, Goldman H, Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013; 68: 344-50.
 96. Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1121-34.
 97. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 921-8.
 98. Stass H, Nagelschmitz J, Willmann S, Delesen H, Gupta A, Baumann S. Inhalation of a dry powder ciprofloxacin formulation in healthy subjects: a phase I study. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 419-27.
 99. Stockmann C, Sherwin CM, Ampofo K, Spigarelli MG. Development of levofloxacin inhalation solution to treat pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2014; 8: 13-21.
 100. Clancy JP, Dupont L, Konstan MW, et al. Phase II studies of nebulised arikace in CF patients with pseudomonas aeruginosa infection. *Thorax* 2013; 68: 818-25.
 101. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD001127.
 102. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007; 101: 2395-401.
 103. Lavorini F, Magnan A, Dubus CJ, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008; 102: 593-604.
 104. The Inhaler Error Steering Committee. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med* 2013; 107:37-46.
 105. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med* 2013; 107: 37-46.
 106. 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: S87-95.
 107. Lewis A, Torvinen S, Dekhuijzen PN, et al. The economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and the impact of poor inhalation technique with commonly prescribed dry powder inhalers in three European countries. *BMC Health Serv Res* 2016; 16: 251.
 108. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27: 22.
 109. Interiano B, Guntupalli KK. Metered-dose inhalers: do health care providers know what to teach? *Arch Intern Med*. 1993; 153: 81-5.
 110. Kumana CR, So SY, Lauder IJ, Ip MS, Lam WK, Kou M. An audit of antiasthmatic drug inhalation technique and understanding. *J Asthma* 1993; 30: 263-9.
 111. Connolly MJ. Inhaler technique of elderly patients: comparison of metered-dose inhalers and large volume spacer devices. *Age Ageing* 1995; 24: 190-2.
 112. Dow L, Fowler L, Lamb H. Elderly people's technique in using dry powder inhalers. New inhaler devices are rarely used by older people in the community. *Br Med J* 2001; 323: 49-50.
 113. Johnson DH, Robart P. Inhaler technique of outpatients in the home. *Respir Care* 2000; 45: 1182-7.
 114. Melani AS, Bonavia M, Cilenti C, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105: 930-8.
 115. Lavorini F, Usmani OS. Correct inhalation technique is critical in achieving good asthma control. *Prim Care Respir J* 2013; 22: 385-6.
 116. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL. ADMIT Group. Inhaler devices - from theory to practice. *Respir Med* 2013; 107: 495-502.
 117. Sandler N, Holländer J, Langström D, Santtila P, Saukkonen A, Torvinen S. Evaluation of inhaler handling-errors, inhaler perception and preference with Spiromax, Easyhaler and Turbuhaler devices among healthy finnish volunteers: a single site, single visit crossover study (Finhaler). *BMJ Open Respir Res* 2016; 3: e000119.
 118. 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: 111-6.
 119. Kesten S, Zive K, Chapman KR. Pharmacist knowledge and ability to use inhaled medication delivery systems. *Chest* 1993; 104: 1737-42.
 120. Plaza V, Sanchis J. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. CESEA Group. *Respiration* 1998; 65: 195-8.
 121. Raimondi GA, Sivori M. Encuesta sobre cambios en el manejo y tratamiento del asma bronquial. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 201-12.
 122. Sivori ML, Raimondi GA. Encuesta a neumólogos sobre diagnóstico y tratamiento de EPOC. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 113-9.
 123. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. En: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report/en/; consultado abril 2021.
 124. Plaza V, Fernández Rodríguez C, Melero C, et al. Validation to adherence to inhalers for asthma and COPD patients. *J Aer Med* 2016; 49: 142-52.
 125. Rau JL. Determinants of patient adherence to aerosol regimen. *Respir Care* 2005; 50: 1346-56.
 126. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
 127. Plaza V, Fernández Rodríguez C, Melero C, et al. Validation of the test of the adherence to inhalers (TAI) for asthma and COPD Patients. *J Aer Med Pulm Drug Deliv* 2016; 29: 142-52.

128. Braido F. Failure in asthma control: reasons and consequences. *Scientifica (Cairo)* 2013; 2013: 549252.
129. Casas A, Montes de Oca M, Menezes A, et al. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1545-56.
130. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Respir J* 2011; 38: 29-35.
131. Marceau C, Lemièrre 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.
132. Shams MR, Fineman SM. Asthma adherence: how can we help our patients do it better? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 9-12.
133. Ninane V, Vandervoorde J, Cataldo D, et al. New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies: a systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences. *Respir Med* 2015; 109: 1430-8.
134. 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. *Pulm Pharm Ther* 2018; 48: 97-103.
135. Dekhuijzen PNR, Vincken W, Virchow JC, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med*. 2013; 107: 1817-21.
136. Global Initiative for Asthma. GINA guidance about COVID-19 and asthma. Updated 26 April 2021. En www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/21_04_26-GINA-COVID-19-and-asthma.pdf; consultado mayo 2021.
137. Sección de Inmunología y Enfermedades Obstructivas de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Recomendaciones para pacientes con asma durante la pandemia de COVID-19. En: www.aamr.org.ar/aamr.org.ar/secciones/coronavirus/recomendaciones_para_pacientes_con_asma_durante_la_pandemia_de_covid-19_-_abril_2020.pdf; consultado mayo 2021.