

TEMAS PEDIÁTRICOS

Tipos y características de los inhaladores para el manejo de asma

Dr. Miguel Rosas-Vargas, Dr. Jaime del Rio-Chivardi, Dra. Emilia Castro-Hidalgo,
Dra. Blanca E. del Rio-Navarro, Dr. Juan J. L. Sienra-Monge

Departamento de Alergia e Inmunología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.

Resumen

El tratamiento del asma requiere del uso de medicamentos durante períodos largos para lograr el control de la enfermedad y la vía inhalada es la forma más adecuada para administrarlos.

En las últimas 2 décadas se han desarrollado nuevos y mejores dispositivos para la entrega del medicamento, con marcadas diferencias respecto a su diseño, construcción, características de salida y tamaño de las partículas. El médico debe conocer los puntos tecnológicos más destacados de cada aparato para que pueda aprovechar sus ventajas y haga recomendaciones muy precisas.

Existen varios dispositivos para administrar medicamentos inhalados: los más viejos y de uso cotidiano en hospitales son los nebulizadores y de manera más reciente se introdujeron los inhaladores de dosis medida presurizados o los inhaladores de polvo seco, que son más usados para el paciente ambulatorio.

La condición particular de cada uno de estos dispositivos debe conocerse y aplicarse para ofrecer el máximo beneficio al paciente asmático.

Palabras clave. Asma; dosis pulmonar; inhaladores de dosis medida presurizados; inhaladores de polvo seco; nebulizadores.

Solicitud de sobretiros: Dr. Juan José Sienra Monge, Departamento de Alergia e Inmunología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez # 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 14-09-2004.

Fecha de aprobación: 14-07-2005.

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de los niños. Su tratamiento incluye el uso de medicamentos durante períodos largos para lograr el control de la enfermedad, con el objetivo de lograr una calidad de vida óptima, mantener una función pulmonar en límites normales con el menor uso de medicamentos, sin efectos adversos, y prevenir la remodelación de las vías aéreas.¹

La inhalación es el método de elección para la distribución de los medicamentos en este sitio, produce un rápido inicio de acción, importante para la terapia de alivio, minimiza el riesgo de efectos sistémicos indeseables con la terapia de esteroides, y reduce la deposición del medicamento fuera de los pulmones, lo que se relaciona con ventajas de costo-efectividad.²

La terapia inhalada administrada por inhalador de dosis medida (IDM) o nebulizada es de elección para lograr todas las metas. La mayoría de los aparatos usados en la actualidad, en los niños, fueron originalmente desarrollados para los adultos y son frecuentemente usados sin la debida atención de las necesidades específicas de este grupo etario.

El primer inhalador presurizado fue introducido al mercado en 1950, el dispositivo fue llamado *medihaler* y administraba epinefrina al 0.5% o isoproterenol al 0.25%. El desarrollo moderno de los inhaladores se puede dividir en diferentes categorías: el refinamiento de nebulizadores y la evolución de los tipos de nebulizadores [IDM e inhaladores de polvo seco (IPS)].³⁻⁸

En las últimas dos décadas se han desarrollado nuevos y mejores dispositivos entre cada grupo, con marcadas diferencias respecto a diseño, construcción, características de salida y tamaño de partículas.

Esta terapia no es la preferida de los padres ni del paciente, ya que la mayoría de los niños prefieren la "simplicidad" del medicamento oral, y los padres la asocian con una enfermedad grave. Se requiere conocer su uso correcto, además de una

adecuada coordinación. La capacitación de los padres y del niño en la técnica de inhalación es fundamental.⁹⁻¹³ Las características ideales del inhalador se presentan en el cuadro I.

Cuadro I. El inhalador ideal

- Altas dosis pulmonares
- Dosis pulmonares predecibles
- Baja dosis orofaríngea
- Sin aditivos
- Conveniente
- Sin daño ambiental

El médico debe conocer los puntos tecnológicos más destacados de cada aparato para que pueda aprovechar sus ventajas y haga recomendaciones dependiendo de las necesidades de cada paciente. Es por lo que requiere conocer los siguientes conceptos:

El *volumen inicial de distribución* es el espacio aéreo que existe entre el dispositivo de administración del medicamento y el sitio de intercambio gaseoso, está principalmente confinado a la mucosa de la vía respiratoria y alveolar causando un gradiente de concentración entre el tejido blanco y la circulación sistémica.

Dosis pulmonar es la cantidad de medicamento que llega al final de la vía aérea desde el dispositivo y refleja la dosis clínicamente eficaz del medicamento que depende de varios factores: si el medicamento es inhalado por vía nasal se absorbe menor cantidad ya que la nariz filtra un 40-50% del aerosol.^{11,14,15} Un niño recibe mayor dosis pulmonar del medicamento inhalado que un adulto debido a que el flujo inspiratorio es más bajo y el impacto a nivel orofaríngeo y vías aéreas centrales es mucho menor, así como el tiempo de depósito del fármaco en la vía aérea. Aproximadamente 15 vs 35%.¹⁶

La *dosis medida* es la cantidad de medicamento que sale de la cámara de dispersión y que se redu-

ce hasta llegar a las vías aéreas más pequeñas. En este caso, la dosis final que llega al bronquio se denomina *dosis respirable* (DR). La correlación exacta de la dosis *in vitro* se desconoce por lo que la *masa de partículas finas* (MPF) con diámetros aerodinámicos por debajo del tamaño de intersección ha sido usada como el marcador sustituto para la DR.¹⁷

La mayoría de los investigadores coinciden que 4.7 µm es el tamaño de la partícula que permite el depósito pulmonar, otros incluyen partículas de 3.3 µm. Por lo tanto la elección del punto de corte debería siempre ser declarado como un índice.¹⁸⁻²⁰

Basándose en imágenes de radionúclidos de la distribución espacial del aerosol inhalando, las partículas de menos de 4.7 µm tienen la mayor probabilidad de deposición en las vías respiratorias centrales y periféricas, y las de 2.1 µm y menores se conocen como “partículas muy finas” y llegan hasta la región alveolar.

Al emitir recomendaciones para el tratamiento con medicamentos inhalados, debemos conocer: el tejido blanco de los medicamentos antiastmáticos, la distribución exacta de los receptores, la interacción con tamaño de las partículas, la forma de la orofaringe y la dosis pulmonar.²¹⁻²⁹

Costo-efectividad

La eficacia del medicamento inhalado depende del dispositivo usado, la dosis nominal de un aparato menos eficiente puede producir efectos clínicos similares a los de una dosis menor en un aparato mejor, además el desperdicio de medicamento en el aparato menos eficiente reduce el costo-efectividad del tratamiento.³⁰⁻³²

Predicibilidad

Es importante que la dosis administrada desde cualquier tipo de inhalador específico sea predecible en todos los pacientes. Las dosis pueden variar por los siguientes factores: 1. *Variabilidad en la*

dosis medida: ocurre con inhaladores en los que pequeñas dosis se miden a partir de un reservorio al momento de su uso. Tal variabilidad es de poca importancia, donde el índice terapéutico es amplio (agonistas-β₂) o donde el efecto del tratamiento es retardado (esteroides inhalados), ya que no afecta la dosis medida liberada; 2. *Variabilidad en el sistema de dosis medida*: ocurre por alteración de la dosis administrada del inhalador. Esto resulta de aspectos fundamentales en el diseño, especialmente cuando se usan inhaladores similares y de errores en su uso por parte del paciente, incluyendo una pobre coordinación o un flujo inspiratorio inadecuado. La carga electrostática de la pared del espaciador también se asocia con una variabilidad en la dosis liberada, por lo que el cambiar de un espaciador a otro puede mejorar la cantidad de la dosis (Cuadro 2).³³⁻³⁵

Cuadro 2. Factores que afectan la predicibilidad de la dosificación

- Productos de marca vs genéricos
- Diferentes desempeños de flujo de los pacientes
- Carga electrostática del espaciador
- Uso de diferentes aparatos (espaciadores)
- Respiración nasal vs oral
- Uso de diferentes máscaras faciales

Seguridad

Independientemente del medicamento que se está inhalando, los dispositivos que se emplean para este tipo de terapéutica requieren de una pequeña capacitación para su uso, la cual debe ser dada por el médico en la primera ocasión y evaluar la técnica en las visitas posteriores, ya que difícilmente son empleados por los niños de manera adecuada sin el apoyo de sus padres. La cantidad de medicamento que se requiere para producir efectos indeseables es muy alta debido a que los dispositivos entregan pequeñas dosis del fármaco y su acción es sobre todo a nivel local.^{36,37}

Conveniencia

Un inhalador debe ser portátil, simple de operar, con requerimientos de mantenimiento mínimos y económico.

Impacto ambiental

El inhalador ideal no debe dañar el ambiente. Desde hace más de 40 años comenzaron a utilizarse los primeros inhaladores (IMD), en los cuales el medicamento estaba suspendido en un gas propelente de clorofluorocarbono (CFC), el cual es muy estable, no se metaboliza y se emite a la atmósfera con la exhalación del paciente. Sin embargo, desde los años setenta se ha demostrado que los productos químicos con cloro producen depleción de la capa de ozono, por lo que se realizaron investigaciones para revertir este efecto, en septiembre de 1987 se firmó el protocolo Montreal entre 130 países, un acuerdo con el objetivo principal de reducir a 50% la emisión de gases a la atmósfera con CFC para el año de 1998. A pesar de estos esfuerzos, desde el protocolo de Montreal una cláusula permitía el uso de CFC en dispositivos para el asma y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC). Desde el inicio de los años noventa, se comenzó a desarrollar un grupo de nuevos propelentes, llegando a producirse para 1995 dos propelentes aprobados por la FDA: HFA 134a y HFA227 (hidrofluoroalcanos).³⁸⁻

41

Farmacocinética de los HFA vs CFC

El depósito a nivel orofaríngeo es menor con los HFA que con los CFC, debido a que tienen una menor velocidad de salida, lo que hace posible que se alcancen las vías aéreas periféricas, es decir una mejor penetración pulmonar, siendo 1.21 veces más potentes. Se ha demostrado que los HFA generan un pico inspiratorio mayor. El uso de cámaras de retención o espaciadores disminuye la velocidad del disparo y el tamaño de la MPF, por lo que la dosis pulmonar es mayor.⁴²⁻⁴⁴

En nuestro país existe una presentación de

este dispositivo con dipropionato de beclometasona (DPB) y otra con budesonida. Una de las diferencias principales es que el tamaño de la partícula de DPB con HFA es 1.1 μm y con CFC de 3.5-4 μm . Se calcula que la entrega pulmonar con HFA es de 23 contra 4% de CFC de la dosis medida.⁴⁶⁻⁴⁹

Actualmente en nuestro país existen dos dispositivos con HFA, uno de ellos que administra salbutamol y el otro administra DPB.

Nebulizadores

Son aparatos que generan partículas de aerosol de diferente tamaño rompiendo la tensión superficial del líquido y creando una capa nebulosa. Estos aparatos no requieren coordinación de un esfuerzo inspiratorio importante o del uso de propelentes para la liberación del fármaco, son ampliamente usados en el manejo de ataques agudos de asma (sobre todo a nivel hospitalario) y en especial en niños.

El nebulizador satura el gas inspirado por el paciente, creando partículas finas de menos de 4 μm ; los sistemas más habituales funcionan con el principio *Venturi* (nebulizadores neumáticos), mientras que otros emplean energía ultrasónica generada por sistemas centrífugos o placas oscilantes (nebulizadores ultrasónicos).



Figura 1. Nebulizador ultrasónico.

cos) (Fig. 1).

Dosis pulmonar

Varios estudios en escolares han demostrado que la dosis pulmonar varía de 3 a 6% de la descarga del nebulizador jet, lo que representa 1-7% de la dosis nominal.

La viscosidad, densidad y la tensión superficial de la solución que está siendo nebulizada determinan las características de salida del medicamento nebulizado.

Después de los dos primeros años de edad el flujo inspiratorio de los niños es mayor que el flujo saliente del nebulizador, así que los niños pequeños recibirán la máxima descarga disponible durante la inhalación y los niños más grandes tan sólo pueden obtener un poco más. La concentración local del medicamento está inversamente relacionada al tamaño de los pulmones.

Los factores que influyen sobre la liberación del medicamento de los nebulizadores varía de acuerdo a las especificaciones técnicas y al tipo de solución (Cuadro 3).

Cuadro 3. Factores técnicos que afectan el rendimiento de un nebulizador

- Diseño del nebulizador
- Volumen de llenado
- Flujo de aire dinámico a través del nebulizador
- Temperatura ambiental
- Humedad
- Flujo de inhalación a través del nebulizador
- Nebulización continua o intermitente (dosimétrica)
- Medicamento en solución o en suspensión
- Viscosidad, densidad y tensión superficial del medicamento

La *seguridad* es pobre debido a un blanco errático, en la mayoría de los casos se usa una máscara facial mal ajustada y durante dos terceras partes del ciclo respiratorio el niño exhala, para resolver este problema se cuenta con técnicas dosimétricas que sincronizan la nebulización con la fase inspiratoria.

El *depósito* de los medicamentos en las vías respiratorias superiores es menor para nebulizadores ya que la velocidad de las gotas inhaladas del nebulizador es similar a la tasa de flujo respiratorio del niño, lo que minimiza el impacto en orofaringe, con lo cual en el mejor de los casos variará de 5 a 10% de la dosis inhalada.

Las desventajas son el volumen del nebulizador, la necesidad de corriente alterna, el mantenimiento (chequear el flujo dinámico de la bomba y cambio de los filtros). La administración del medicamento inhalado es más prolongada que cualquier otro aparato y es relativamente costoso (Cuadro 4).⁵⁰⁻⁵⁷

Podemos clasificar a los nebulizadores en dos grandes grupos:

Tipo Jet o neumáticos.

De gran volumen.

De pequeño volumen o micro-nebulizadores.

Ultrasónicos.

Nebulizador de gran volumen

Produce una corriente de aire que aspira y fragmenta una columna de agua. Se utiliza para saturar de agua el aire inspirado durante la oxigenoterapia. También puede emplearse para administrar medicamentos. Este nebulizador se emplea en terapias a largo plazo, en pacientes recién extubados, en fase de destete y en los pacientes con oxigenoterapia mediante mascarilla tipo Venturi.

Nebulizador de pequeño volumen

El aire entra a gran presión por un orificio pequeño, provocando una fragmentación del líquido

depositado en el contenedor, produciendo unas pequeñas gotas que son conducidos al exterior del nebulizador por el flujo de aire.

No todos los nebulizadores *jet* son apropiados para el tratamiento antiasmático en los niños, el flujo inspiratorio del paciente debe exceder al flujo del nebulizador, lo que se traduce en una dilución del aerosol inspirado. Con estos dispositivos se ha comprobado, por medio de radioensayos, que la dosis de depósito pulmonar es 60% de la dosis emitida por el halolite (dispositivo neumático moderno que usa mecanismos de contracorriente) y solo 37% se deposita en orofaringe y estómago; 3% se pierde en el ambiente.

Nebulizador ultrasónico

Usa una pieza eléctrica de cristal que vibra a altas frecuencias (1-3 Mhz) fraccionando el líquido de la cámara contenedora en una nube de pequeñas partículas. Este tipo de nebulizadores son silenciosos y normalmente producen partículas con un diámetro de masa aerodinámica más grande que los nebulizadores *jet*, permite la nebulización de grandes volúmenes en un tiempo corto. Una desventaja es que producen partículas de gran tamaño que tienen un perfil de

depósito subóptimo y no pueden nebulizar suspensiones de esteroides, además son relativamente caros (Cuadro 4).⁵⁸⁻⁶⁰

Inhaladores de dosis medida presurizados (IDMp) (Fig. 2)

Los IDM son usados desde hace 40 años. Utilizan un cartucho presurizado de aluminio que contiene el medicamento micronizado en una suspensión con etanol como cosolvente y CFC como propelentes. Generan partículas heterodispersas con masa molecular media de 2-4 μm y están

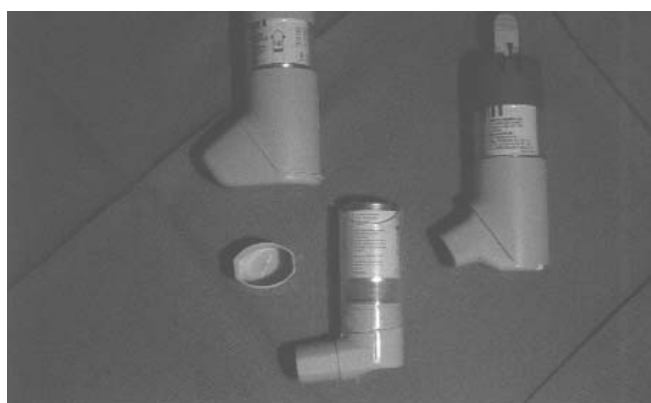


Figura 2. Inhaladores de dosis media presurizados. Sistema autohaler y convencional.

Cuadro 4. Ventajas y desventajas de los dispositivos de inhalación

Dispositivo de inhalación	Ventajas	Desventajas
Nebulizadores (jet y ultrasónico)	No se necesita una técnica específica de inhalación o coordinación requerida	El tiempo consumido
	Nebuliza la mayoría de fármacos en solución	Es voluminoso y poco portátil
	Distribuye grandes dosis de medicamento	La solución se contamina fácilmente
	Útil en niños y personas incapaces de usar otros dispositivos	Es relativamente caro
		Tiene poca eficiencia de distribución
		Se desperdicia medicamento
		El rendimiento es variable entre modelos y condiciones de opera-

constituidos por tres elementos: cartucho metálico, que contiene el medicamento activo en solución o suspensión a una presión de 3-4 atmósferas, freón como propelente. El medicamento y el solvente se separan en minutos, si el contenedor no se agita fuertemente, el medicamento flotará o se asentará en el fondo dependiendo de la fórmula, produciendo una suspensión ya sea altamente diluida o altamente concentrada. En algunos pacientes asmáticos el freón-frío puede producir broncoespasmo paradjico y arritmias.

La *dosis pulmonar* del IDMp varía de 9-26% de la dosis medida.⁶¹⁻⁶³ El *depósito* del medicamento depende sobre todo del flujo inspiratorio, pues al incrementarse éste disminuye la dosis de depósito pulmonar y la penetración a las vías aéreas periféricas. Inhalaciones rápidas (>60 L/min) resultan en el impacto en orofaringe del medicamento, cuando el medicamento es inhalado de manera lenta, el depósito a nivel pulmonar aumenta y éste se incrementa cuando el volumen de ventilación pulmonar aumenta, y disminuye cuando la frecuencia pulmonar es menor.

De esta manera las condiciones ideales para inhalar el aerosol de los IDMp son: iniciar con un volumen equivalente a la capacidad funcional residual, un flujo inspiratorio de <60 L/min y un período de apnea de 10 segundos. La *seguridad* está dada por la dosis pulmonar y de depósito, que es variable, lo cual repercute en el costo efectividad del medicamento utilizado. Los surfactantes y lubricantes usados, así como el propulsor CFC, pueden provocar irritación de vías respiratorias que se manifiesta por tos posterior a la inhalación con un IDMp en 2-7% de los pacientes, la irritación causa broncoconstricción que puede durar hasta dos horas. En los niños la *predicibilidad* es baja debido a la pobre coordinación entre la activación de un aerosol (en el aerosol) con una velocidad mayor de 30 m/seg, la inhalación es difícil si no se usa un espaciador de volumen ya que habitualmente el IDMp es

disparado hacia la boca, que actúa como cámara de retención de la cual se inhala el aerosol.⁶⁴⁻⁶⁷

Los problemas de *coordinación* se incrementan porque los niños frecuentemente inhalan por la nariz o muy forzadamente por la boca, lo que está asociado con una dosis pulmonar y un efecto clínico reducidos, demostrado en más de 50% de los niños que usan IDMp sin espaciador, de éstos la mitad detiene la respiración hasta que el aerosol esté en la boca y una cuarta parte respira por la nariz en lugar de hacerlo por la boca.

Las *ventajas* de utilizar este tipo de dispositivos incluyen además de su tamaño, la disposición en todo momento y lugar, que no requiere de energía para su funcionamiento y que la técnica de aplicación es sencilla. Es decir la autonomía del paciente.

Las *desventajas* incluyen la necesidad de coordinación entre el disparo y la inhalación, el depósito del medicamento en la orofaringe, el efecto frío del freón y el daño sobre la capa de ozono de los CFC (Cuadro 5).^{68,69}

IDMp activado por inspiración (sistema Autohaler o Easy Breath). Aparece en el mercado internacional en 1989, se trata de un sistema similar al cartucho presurizado convencional que permite la emisión del aerosol simultáneamente con la inspiración del paciente, obviándose la coordinación disparo-inhalación. En nuestro país existe una presentación con salbutamol (*salamol* y *aerosial*) y otra con budesonida DPB (QVAR). En el caso de QVAR se ha sustituido el propelente CFC por FA, esta solución produce aerosoles con una partícula más fina (1 µm) y aumenta la dosis de depósito pulmonar; estudios *in vivo* han demostrado que la dosis de depósito pulmonar con QVAR fue 3.2 veces más que la dosis de beclometasona convencional.⁷⁰⁻⁷³

Las *ventajas* sobre la utilización en pacientes con capacidades diferentes permite mayor cantidad de dosis por cartucho (200-400 dosis), se activan con flujos inspiratorios reducidos entre 18 y 30 L/min y son silenciosos.

Cuadro 5. Ventajas y desventajas de los IDMp

Dispositivo	Ventajas	Desventajas
Inhaladores de dosis medida presurizados (IDMp)	<p>Son compactos, portátiles y multidosis</p> <p>Genera partículas de $<5 \mu\text{m}$ que se depositan bien en los bronquios distales</p> <p>La dosis pulmonar varía de 9-30% si se utilizan los espaciadores de aire</p> <p>Los dispositivos con FA tienen mejor depósito pulmonar</p> <p>No son caros</p> <p>El ambiente sellado evita que se desperdicie la droga</p> <p>No se contaminan fácilmente</p> <p>Las dosis son reproducibles</p> <p>Existe gran variedad de medicamentos</p>	<p>Contiene CFC que daña la capa de ozono y aumenta el calentamiento global de la tierra</p> <p>El depósito pulmonar depende del flujo inspiratorio</p> <p>Es necesario tener coordinación entre el disparo y la inhalación. Exceptuando los sistemas <i>autohaler</i> o <i>easy-breath</i></p> <p>El depósito oral de la droga es elevado</p> <p>Límite de disponibilidad de la droga</p> <p>Puede producir broncoespasmo paradójico "efecto del gas freón", en los dispositivos con CFC</p>

IDMp: inhalador de dosis medida presurizada
CFC: clorofluorocarbono
NFA: hidrofluoroalcanos

IDMp con espaciadores (Fig. 3)

El uso de una extensión tubular a un IDMp reduce la velocidad, el tamaño de las partículas y contrarresta la necesidad de una coordinación precisa entre la activación y la respiración. Las *cámaras de inhalación* son aparatos que ayudan a mejorar la eficiencia en el uso de los cartuchos presurizados, estos accesorios aumentan la distancia entre la boca y el cartucho y disminuyen la velocidad del flujo del aerosol, lo que reduce el impacto en la orofaringe, la evaporación del freón en su interior disminuye el tamaño de la partícula y facilita la penetración y depósito en las vías periféricas pulmonares e incrementa la dosis pulmonar de 20-30% de la dosis nominal.^{74,75}

Varios factores influyen sobre la eficacia. Cualquier espacio muerto entre la entrada y la salida del espaciador reduce la administración de la dosis, en una relación directa entre el volumen del espacio muerto y el del flujo inspiratorio. El material del que está hecho el espaciador puede reducir la dosis de administración. La carga elec-



Figura 3. Espaciadores de aire.

tróstatica reduce la dosis inicial disponible para la inhalación y aumenta la precipitación pasiva del aerosol, reduciendo por lo tanto el tiempo disponible para la inhalación. En un espaciador de metal la vida media de un aerosol es de cerca de 30 seg comparada con el de 10 seg en un espaciador plástico nuevo.

Las propiedades electrostáticas de los espaciadores de plástico son reducidas por diferentes procedimientos: el lavar con detergente sin un enjuague subsiguiente, el uso repetido de atomizadores IDMp, o el uso de atomizadores antiestáticos que aumentan la formación de una capa conductora en la superficie y que reduce la atracción de las partículas de aerosol al plástico. Todos estos efectos son revertidos si el espaciador es enjuagado.

Los diferentes IDMp tienen diferentes presiones de vapor y por lo tanto diferentes velocidades y volúmenes de aerosol. Por esta razón la forma y el tamaño óptimos de un espaciador a usarse con un IDMp no puede ser extrapolado a otros, y el uso de un espaciador universal común a todos los IDMp producirá una dosificación imprecisa.⁷⁶⁻⁸¹

Las *válvulas* que controlan la inhalación del aerosol del espaciador y la exhalación de la máscara facial deben ser operadas efectivamente, sobre todo en el límite de presión. En niños más grandes el control de la válvula espiratoria no es esencial, ya que el desplazamiento del volumen en la inspiración es suficiente a pesar de la contribución del orificio espiratorio abierto. En niños pequeños con respiración superficial, sin embargo, una salida sin válvula permitirá la entrada de una cantidad significativa de aire durante la inspiración, atenuando el desplazamiento de volumen inspiratorio del espaciador y por lo tanto retrasando el vaciado, durante este retraso, la precipitación del aerosol dentro del espaciador reducirá la disponibilidad de dosis.⁸²

El desempeño subóptimo de los espaciadores es por un control ineficaz de las válvulas por una respiración superficial, espacio muerto en la línea inspiratoria, pérdida de aerosol por atracción electrostática y sobre todo por volumen pequeño de la cámara.⁸⁴

La *predicibilidad* de un IDMp y espaciador es mayor que con IDMp solo. Se ha demostrado que la administración de salbutamol por IDMp y espaciador de aire es igual de efectivo que la administración del salbutamol por medio de un nebulizador en los niños con asma moderada o grave,⁸⁵ sin embargo el uso de

espaciadores en niños pequeños es complicado por la falta de cooperación, el patrón de respiración irregular y a largos períodos de apnea, comunes cuando se usa una máscara facial.

La *seguridad* del tratamiento con un IDMp y espaciador es mayor que un IDMp solo, en estos casos se incrementa la dosis pulmonar y disminuye el depósito orofaríngeo. Las principales *ventajas* que aportan las cámaras de inhalación son: disminución de la aparición de candidiasis oral tras la administración de corticoides, el aumento de la distribución pulmonar del medicamento inhalado, mejor efecto terapéutico. La facilidad de transporte del IDMp y espaciador es mucho mayor que transportar un nebulizador. Los espaciadores son técnicamente simples y requieren de un mínimo de mantenimiento. Los principales *inconvenientes* de las aerocámaras son: objetos generalmente voluminosos, no fácilmente transportables, con incompatibilidad de los orificios de sus boquillas y los cartuchos presurizados.³³

Inhaladores de polvo seco (Fig. 4)

Hace 30 años aparecieron los primeros dispositivos IPS, sin embargo fue hasta los últimos años que han adquirido un papel importante en la administración de fármacos. Generan partículas de 1-2 μm ; en algunos casos se mezcla el medicamento con aditivos como lactosa o glucosa para facilitar su inhalación,



Figura 4. Inhaladores de polvo seco: Diskus y Turbuhaler.

estos aditivos son de gran tamaño (20-25 μm), por lo que impactan en la orofaringe y no alcanzan la vía aérea inferior. En todos los IPS la administración del medicamento es impulsada y accionada por el esfuerzo inspiratorio del paciente. El flujo ideal que precisan para una correcta inhalación oscila entre 30-60 L/min. Dependiendo del tipo de dispositivo empleado, la *dosis pulmonar* varía entre 12-40%. Se ha calculado que cerca de 20-25% de la dosis respirable es retenida dentro del dispositivo.

Dependiendo del número de dosis del fármaco, los dispositivos se dividen en: inhaladores de polvo monodosis, son cápsulas con una sola dosis del fármaco y son perforadas por agujas al accionar el dispositivo, las formas comerciales ofrecen bromuro de ipratropio, budesonida y formoterol; inhaladores de polvo seco multidosis, estos dispositivos son los más novedosos y de mayor uso, existen dos sistemas de liberación: *turbuhaler*, es un dispositivo plástico de 200 dosis que en su interior tiene dos compartimentos, en uno se almacena el medicamento y en otro se dispone la dosis para ser inhalada al girar una rosca en la parte inferior del contenedor en contra de las manecillas del reloj, el medicamento está micronizado, tiene un tamaño de 1-2 μm , las partículas al ser inhaladas pasan por unos conductos en forma helicoidal que generan un flujo turbulento y les imprime mayor velocidad. El flujo inspiratorio que se requiere para un óptimo funcionamiento es de 30-60 L/min. Algunos estudios han mostrado que la dosis pulmonar por medio de este sistema es de 20-30%. Se encuentran disponibles budesonide y formoterol o una mezcla de ambos; *diskus*, es un dispositivo plástico en forma de paquete circular con 60 dosis, cuenta en su interior con una tira de óvulos o *blister* enrollada que contiene el medicamento. Cada paquete del *blister* tiene una mezcla del medicamento en polvo seco y lactosa. El medicamento se dispone a la zona de inhalación cuando se hace descender una palanca. El flujo inspiratorio que el aparato demanda para un óptimo funcionamiento es de 30-60 L/min. La dosis pulmonar con este dispositivo es de 11-16%.^{64,85}

La *predicibilidad* de la dosificación en los IPS es

afectada por dos factores: el diseño del inhalador y el esfuerzo requerido para dispersar el polvo. Los pacientes pequeños o con crisis asmática no pueden generar flujos de 30 L/min lo que disminuye mucho la efectividad del medicamento. Los inhaladores con reservorio conllevan un riesgo potencial de atraer la humedad, lo cual podría evitar la dispersión del fármaco (Cuadro 6).⁵⁹

Las *ventajas* del uso de los IPS consisten en que su eficacia clínica es igual o superior a la que se obtiene con los IDMp, a la facilidad de empleo y que no amerita alguna técnica especial, y que desaparece el problema coordinación pulsación–inspiración. Son dispositivos de tamaño pequeño, lo que facilita su transporte y apego al tratamiento. No utilizan gases propelentes y en el caso del *turbuhaler* no emplea aditivos y sólo usa la sustancia activa. Tienen un indicador claro del número de dosis disponibles, y son generalmente bien aceptados por los pacientes.

Las *desventajas* del uso de los IPS son la necesidad de mantener un flujo inspiratorio ideal de 30-60 L/min, por lo que se ha cuestionado su uso en menores de seis años o en pacientes con obstrucción de la vía aérea y que se requiera de una inspiración voluntaria para administrar el medicamento. Este tipo de dispositivos tienen un elevado impacto orofaríngeo por lo que aumentan los efectos secundarios. Algunos pacientes no perciben la inhalación del fármaco. El costo es mayor que los IDMp (Cuadro 6).³³

Elección entre los aparatos disponibles

Los padres deben ser aconsejados sobre las ventajas y desventajas a la hora de elegir el uso de un inhalador con o sin espaciador, lo cual es fundamental para lograr la adherencia en el tratamiento de su hijo. La elección de un aparato depende principalmente del grado de cooperación que se puede esperar, lo que varía con la edad del niño para los lactantes y preescolares, un IDMp usado con un espaciador y una máscara facial es el aparato de elección.

La edad a la que se puede esperar una cooperación activa confiable en el uso de un IPS es difícil de

definir. La distinción entre la edad a la cual el niño *puede* cooperar y la edad a la cual el mismo niño *quiere* cooperar es diferente. Frecuentemente el límite de edad más bajo en el que es recomendado que pueda ser usado un IPS es a los seis años de edad (Cuadro 7).⁸⁶

Perspectivas futuras

Puede esperarse que haya nuevas formulaciones de medicamento para incrementar el tiempo de permanencia de los medicamentos inhalados en la mucosa de la vía respiratoria. Los liposomas pueden proveer un medio para llevar el blanco específico del medicamento a los macrófagos y los surfactantes pueden ser usados para incrementar la penetración de medicamentos en la mucosa. Los nebulizadores manuales compactos pueden hacer que mejore el nebulizador en aerosol hasta llegar a ser un medio conveniente y portátil que junto con la eficacia mejorada del nebulizador resultará ser un medio atracti-

vo para el futuro. También se podría esperar una tecnología ultrasónica mejorada para el nebulizador.

Los IPS asistidos con energía han sido diseñados para controlar las fuerzas más allá del esfuerzo inspiratorio del paciente para dispersar el polvo, tales como el aire comprimido, un motor eléctrico, martillo, resorte, estos medios eliminan la dependencia en el esfuerzo respiratorio de los IPS disponibles actualmente.

Los espaciadores no electrostáticos deberán estar disponibles para varios IDMp, lo cual mejorará significativamente la dosis pulmonar y la predicibilidad del tratamiento. Un espaciador que provea un aerosol desde un IPS activado mecánicamente tendría las mismas ventajas que un espaciador con un IDMp, ya que no dependería del esfuerzo y la cooperación activa, con una baja fracción de partículas gruesas y con el aerosol disponible en forma de nube inmóvil. Estas ventajas estarían combinadas con la eliminación de propulsores, lubricantes y solventes.

Cuadro 6. Ventajas y desventajas de los IPS

Dispositivo	Ventajas	Desventajas
Inhaladores de polvo seco	<p>Generan partículas de 1-2 μm</p> <p>No requieren de propelentes para su inhalación</p> <p>El depósito pulmonar es alto</p> <p>Eficacia clínica igual o superior a los IDMp</p> <p>No requieren de espaciadores</p> <p>Es compacto y portátil</p> <p>Es fácil de usar, no necesita coordinación mano-boca</p> <p>Tiene contador de las dosis útiles</p>	<p>La dosis respirable depende de flujo inspiratorio</p> <p>La humedad puede causar agregados del polvo y reblandecer las cápsulas</p> <p>La dosis se pierde si el paciente inadvertidamente exhala en el DPI</p> <p>La mayoría de DPI contiene lactosa como transportador</p>

IPS: inhalador de polvo seco
IDM: inhalador de dosis medida
DPI: dispositivos de inhalación

Cuadro 7. Inhaladores presurizados dosis medida convencionales y de los inhaladores de polvo seco

Inhalador de dosis medida presurizada (IDMp)

Requiere propelentes (freón). Con excepción de los dispositivos con HFA
 Requiere coordinación con la inhalación
 Depósito de la droga en pulmón es de 10 a 15%
 El uso de espaciador aumenta el depósito en pulmón y reducen efectos adversos orofaríngeos
 Puede usarse en pacientes intubados en ventilación mecánica
 Debido al freón y a los aditivos, el paciente siente el medicamento inhalado
 El freón puede ocasionar broncoespasmo paradójico
 No tiene indicadores de dosis, hay riesgo de continuar usando el inhalador vacío
 Multidosis que no necesita ser cargado

Inhalador de polvo seco (IPS)

No requiere de propelentes
 Fácil de administrar, se activa con la respiración
 El depósito de la droga en pulmón es similar al del IDMp en el *diskus* y mayor en el *turbuher*
 No necesita de espaciador
 No se puede usar en pacientes intubados
 Algunos DPI no tienen aditivos por lo que el paciente no siente el medicamento y puede dudar de su uso
 No tiene freón. La droga se administra pura
 Tienen indicadores de dosis
 A excepción de los DPI multidosis, se requiere cargar el dispositivo previo a cada uso

DPI: dispositivos de inhalación

TYPES AND CHARACTERISTICS OF DEVICES FOR THE TREATMENT OF ASTHMA

Asthma management requires the use of many drugs for long time with the purpose of achieving control. Inhalator delivery of asthma medications is the best way. In the previous 2 decades, technology has improved delivery devices, changes in design, materials and outsize particles. Physicians should know all the technical points in order to take advantage of these new devises to be able to make appropriate recommendations for their use.

There is a large quantity of options for the delivery of asthma medications: nebulizers, metered dose inhaler and dry powder inhalers. Particular characteristics of delivery devices should be known and applied in particular patients. The aim of this review article is assist physicians to choose the best device option.

Key words. Asthma; pulmonary dose; metered dose inhaler; dry powder inhaler; nebulizers.

Referencias

1. Warner J. Asthma: a follow up statement from an international pediatric asthma consensus group. Arch Dis Child. 1992; 67: 240-8.
2. Chua HL, Collis CC, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD, et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. Eur Respir J. 1994; 7: 2185-91.
3. Bisgaard H, Munck SL, Niclsen JP, Petersen VV, Ohisson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in carry childhood. Lancet. 1990; 336: 649-51.
4. Noble V, Rugos R, Everard ML, Nfilner AD. Budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. Arch Dis Child. 1992; 67: 285-8.

5. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child*. 1992; 69: 351-5.
6. Amirav I, Newhouse MT. Metered dose inhaler accessory devices in acute asthma: Efficacy and comparison with nebulizers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151: 876-82.
7. World Health Organization Program for the Control of Acute Respiratory Infections. Bronchodilators and other medications for the treatment of wheeze-associated illnesses in young children. Geneva: WHO/ARI/93.29; 1993. p. 14-7.
8. Vaswani S, Certicos P. Metered dose inhaler: past, present and future. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 80: 11-21.
9. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why? *Respir Med J*. 1996; 90: 69-77.
10. Clark AR. Medical aerosol inhalers. Past, present and future. *Aerosol Sci Technol*. 1995; 22: 374-91.
11. Grossman J. The evolution of inhaler technology. *J Asthma*. 1994; 31: 55-64.
12. Anderson P. History and evolution of aerosolized therapeutics. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics. *Chest*. 2001; 120: 87-93.
13. Bceuemin MH, Swift DL, Bouchikhi A, Roy M, Teillac A. Particle deposition and resistance in the noses of adults and children. *Eur Respir J*. 1991; 14: 694-702.
14. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97: 169-82.
15. Kelly W. Potential adverse effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 469-78.
16. Forte R, Dibble C. The role of international environmental agreements in metered dose inhaler technology changes. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 217-20.
17. Thomas SHL, Batchelor B, O'Doherty MJ. Therapeutic aerosols in children. *BMJ*. 1993; 307: 245-7.
18. Oisson J. Aerosol particle generation from dry powder inhalers: Can they equal pressurized metered dose inhalers? *J Aerosol Med*. 1995; 8: 513-8.
19. Everard ML. Studies using radiolabeled aerosols in children. *Thorax*. 1994; 49: 1259-66.
20. Stahlhofen W, Rudolf G, James AC. Intercomparison of experimental regional aerosol deposition data. *Aerosol Med J*. 1989; 2: 285-308.
21. Agnew JE. Characterizing lung aerosol penetration. *J Aerosol Med*. 1991; 4: 237-49.
22. Martonen TB, Katz J. Deposition patterns of polydisperse aerosols within human lungs. *J Aerosol Med*. 1993; 6: 251-74.
23. Agnew JE. Bronchiolar aerosol deposition and clearance. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1118-99.
24. Persson G, Wiren JE. The bronchodilator response from inhaled terbutaline is influenced by the mass of, small particles: a study on a dry powder inhaler (turbuhaler). *Eur Respir J*. 1993; 2: 253-6.
25. Clay MM, Ciarke SW. Effect of nebulized aerosol size on lung deposition in patients with mild asthma. *Thorax*. 1987; 42: 190-4.
26. Zanen P, Co LT, Larnmers IVVJ. The optimal particle size for beta-adrenergic aerosols in mild asthmatics. *Int J Pharm*. 1994; 107: 211-7.
27. Oisson B, Borgstrijm L, Asking L, Bondesson E. Effect of inlet throat on the correlation between measured fine particle dose and lung deposition. *Respir Drug Deliver*. 1996; Vol.?? : 273-81.
28. Kenyon CJ, Dewsbury NJ, Newman SP. Differences in aerodynamic particle size distributions of innovator and generic beclomethasone dipropionate. Aerosols used with and without a large volume spacer. *Thorax*. 1995; 50: 846-50.
29. Farr SJ, Rowe AM, Rubsamen R, Taylor G. Aerosol deposition in the human lung following administration from a microprocessor controlled pressurized metered dose inhaler. *Thorax*. 1995; 50: 639-44.
30. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: Which to choose and why. *Respir Med*. 1996; 90: 69-77.
31. Blake KV, Harman E, Hendeles L. Evaluation of a generic albuterol metered-dose inhaler. Importance of priming the MDI. *Ann Allergy*. 1992; 68: 169-74.
32. Derom E, Pauwels R. Bioequivalence of inhaled drugs. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1634-6.
33. Jiner J, Basualdo L, Casan P, et al. Normativa sobre la utilización de fármacos inhalados. *Arch Bronconeumol*. 2000; 36: 34-43.
34. Bisgaard H, Anhoj J, Kiug B, Berg E. A non-electrostatic spacer for aerosol delivery. *Arch Dis Child*. 1995; 73: 226-30.
35. Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, James R, Dufty AP, Fox RA, et al. Electrostatic charge on a plastic spacer device influences the delivery of salbutamol. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1943-6.
36. Allen D, Bielory L, Derendorf H, Dulhy R. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 1-40.
37. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 434-9.
38. Pavia D, McLeod L. The environmental impact of inhaled aerosols. *Eur Respir Rev*. 1994; 4: 75-7.
39. Atkins P. Chlorofluorocarbon to hydrofluoroalkane formulations: an industry perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 268-70.
40. D'Souza A. The Montreal Protocol and essential use exemptions. *J Aerosol Med*. 1995; 8: S13-7.
41. Leach C. Enhanced drug delivery through reformulating MDIs with HFA propellants-drug deposition and its effect on preclinical and clinical programs. En: Dalby RN, Byron PR, Farr SY, editores. *Respiratory drug delivery*. V. Buffalo Grove, IL: Interpharm Press, Phoenix, AZ; 1996. p. 133-44.
42. Tashkini D. New devices for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 409-16.
43. Clark D, Lipworth D. Lung bioavailability for chlorofluorocarbon free, dry powder and chlorofluorocarbon containing formulations of salbutamol. *Br J Clin Pharmacol*. 1996; 41: 247-9.
44. Lmry W, Noveck R, Weinstein S, Barnhart F, Vandermeer A. Switching from ventolin CFC to ventolin HFA is well tolerated and effective in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86: 297-303.
45. Harrison L, Dahl D, Cline A. Pharmacokinetics and dose proportionality of beclomethasone form three strengths off a CFC free beclomethasone dipropionate metered dose inhaler. *Biopharm Drug Disp*. 1997; 18: 635-43.
46. Leach C. Improved delivery of inhaled steroids to the large and

small airway. *Respir Med.* 1998; 92: 3-8.

47. Purewal T, Patel N, Warren D. The non CFC salbutamol metered dose inhaler performance with a spacer device. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 638-44.

48. Borgström L. The pharmacokinetics of inhaled hydrofluoroalkane formulations. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: S246-9.

49. Jenkins M. Clinical evaluation of CFC-free metered dose inhalers. *J Aerosol Med.* 1995; 8: 41-7.

50. Gillies J. Overview of delivery system issues in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15: 55-8.

51. Hindie M, Chrystyn H. Determination of the relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation. *Br J Clin Pharmacol.* 1992; 34: 311-5.

52. Holgate ST, Fleming JS, Conway J, Hashish AH, Nassim MA, Halson P, et al. Assessment of deposition of inhaled aerosol in the respiratory tract of man using three dimensional multimodality imaging and mathematical modeling. *Respir Drug Delivery.* 1996; 1: 1-10.

53. Newhouse M. Asthma therapy with aerosols: Are nebulizers obsolete? A continuing controversy. *J Pediatr.* 1999; 135: 5-8.

54. Bisgaard H, Kiug PKP, Burnell P, Surnby BS. Use of inhalation profiles from pediatric asthmatics using the diskus and turbuhaler inhalers to evaluate product performance *in vitro*. *Am Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 75.

55. Svartengren K, Lindestad P, Svartengren M, Philipson K, Bylin C, Camner P. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 32-7.

56. Kwong E, Mac-Neish CF, Meisner D, Kelemen S, Vadas EB, Coates AL. The use of osmometry as a means of determining changes in drug concentration during jet nebulization. *J Aerosol Med.* 1998; 11: 89-100.

57. Muers MF. The rational use of nebulizers in clinical practice. *Eur Respir Rev.* 1997; 7: 189-97.

58. Collis G, Cole CH, Le Souef PN. Dilution of nebulized aerosols by air entrainment in children. *Lancet.* 1990; 336: 341-3.

59. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II. The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *J Clin Pharmacol.* 2003; 56: 600-12.

60. Denyer J, Nikander K. Halolite a novel liquid drug aerosol delivery system. *Thorax.* 1997; 52: 208.

61. Goodman DE, Israel E, Rosenberg M, Johnston R, Weiss ST, Drazen JM. The influence of age, diagnosis and gender on proper use of metered-dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 1256-61.

62. Berg E. Dose characterization from a pMDI and a new spacer with and without a cast of the throat of a child. En: Dalby RN, Byron PR, Farr SY, editores. *Respiratory drug delivery*. Buffalo Grove, IL: Interpharm Press, Phoenix AZ; 1996. p. 308-9.

63. Bisgaard H, Berg E, Madsen J. Dose delivery and fine particle dose of aerosol from spacers intended for asthma treatment in young children. *Eur Respir J.* 1996; 9: 431-7.

64. Bisgaard H. Drug delivery from inhaler devices. *BMJ.* 1996; 313: 89-96.

65. Rogers DF, Ganderton D. Determining equivalence of inhaled medications. Consensus statement from a workshop of the Bri-

tish Association for Lung Research. *Respir Med.* 1995; 89: 253-61.

66. Newman SP, Pavia D, Garland D, Clarck SW. Effects of various inhalations models on deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Respir Dis.* 1982; 63: 57-8.

67. Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest.* 1981; 80: 11-915.

68. Bisgaard H, Berg E. Cast of human airways from the lips to the trachea for *in vitro* estimate of lung dose. *Eur Respir J.* 1997; 10: 236-41.

69. Newman SP, Clarck SW. Inhalation devices and techniques in asthma. 3rd ed. London: Chapman and Hall Editors; 1992. p. 469-505.

70. Dolovich M. Delivery systems and propellants. *Can Respir J.* 1999; 6: 290-5.

71. Leach CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med.* 1998; 92: 3-8.

72. Leach CL, Davidson PJ, Bodreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J.* 1998; 12: 1346-53.

73. Davies RJ, Stampone P, O'conor BJ. Hydrofluoroalkane-134a extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate to approximately half of the total daily dose. *Respir Med.* 1998; 92: 23-33.

74. Miller MR, Bright P. Differences in output from corticosteroid inhalers used with a volumetric spacer. *Eur Respir J.* 1995; 8: 1637-8.

75. Berg E, Madsen J, Bisgard H. *In vitro* performance of three combinations of spacers and pressurized metered dose inhalers for the treatment in children. *Eur Respir J.* 1998; 12: 472-6.

76. O'Callaghan C. Delivery systems: the science. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 15: 51-4.

77. Bisgaard H. A metal aerosol holding chamber devised for young children with asthma. *Eur Respir J.* 1995; 8: 856-60.

78. Mallol J, Aguirre V, Hernández L. Carga electrostática basal en los espaciadores plásticos de uso común con los inhaladores de dosis medida. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2001; 58: 229-33.

79. Newman SP. Spacer device for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 349-60.

80. Zar HJ, Asmus MJ, Weinberg EG. A 500 mL plastic bottle: An effective spacer for children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13: 217-22.

81. Hindie M, Chrystyn H. Nebuhaler and volumetric improve pulmonary delivery. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 580-5.

82. 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. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; 40: 76-8.

83. Agertoft L, Pedersen S. Influence of spacer's device on drug delivery to young children with asthma. *Arch Dis Child.* 1994; 71: 217-20.

84. Leversha A, Campanella S, Aickim R, Asher M. Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. *J Pediatr.* 2000; 136: 497-502.

85. Dolovich M. New propellant-free technologies under investigation. *J Aerosol Med.* 1999; 12: 9-17.

86. Pongracic J. Asthma delivery devices: Age appropriate use. *Pediatr Anal.* 2003; 32: 50-8.