



# Terapia inhalada en el asma bronquial

Rogelio García-Torrentera,<sup>1</sup> Mélanie Racette<sup>2</sup>

**RESUMEN.** La terapia inhalada se ha usado desde hace más de 200 años para el tratamiento del asma; en la actualidad es la vía de tratamiento más adecuada, preferida y efectiva. Los aerosoles tienen efecto terapéutico sobre la vía aérea cuando el tamaño de la partícula, expresado como el *diámetro de masa media aerodinámica* (DMMA), se encuentra entre 1 a 5 micras de rango. Los sistemas de nebulización jet y ultrasónico, son preferidos para el tratamiento de crisis asmática; ambos han demostrado su efectividad a lo largo de los últimos años. Los tratamientos de dosis medida inhalada y los de polvo seco inhalado son de uso frecuente y efectivo y no se han mostrado desventajas en su mecanismo de acción ni en su disposición en la vía aérea comparado con los nebulizadores. Los medicamentos fundamentales comprenden beta 2 agonistas y esteroides inhalados en cualquier sistema de inhalación. No existen diferencias significativas con los diferentes sistemas de inhalación para el tratamiento del asma, sin embargo, las técnicas de inhalación, especialmente de los sistemas de dosis medida inhalada (MDI) con o sin espaciador y los sistemas de polvo seco inhalado (DPI), cobran importancia para que los tratamientos sean efectivos.

**Palabras clave:** Aerosol, *diámetro de masa media aerodinámica* (DMMA), *dosis medida inhalada* (MDI), *inhalador de polvo seco* (DPI), *nebulización, técnicas de inhalación.*

**ABSTRACT.** Inhaled therapy has been used for over 200 years in asthma treatment. It is, to this day, considered to be the most effective and preferred therapy for asthma patients. Aerosols have therapeutic effect on the airway when the particle size (measured in mass median aerodynamic diameter MMAD) is between 1 and 5 microns. Jet and ultrasonic nebulizers are still the favorite means of administration for they have proven themselves very effective. The metered dose (MDI) and dry powder (DPI) inhalers are also frequently used in the treatment of asthma. They have been proven effective with no disadvantages when compared with nebulization. The most commonly used inhaled drugs include B2 agonists and steroids. There is no significant difference in asthma treatment when the different methods of administration are compared, however, the inhalation technique, especially with MDI with and without spacer and DPI, is directly related to the effectiveness of the drug.

**Key words:** Aerosol, *mass median aerodynamic diameter* (MMAD), *metered dose inhaler* (MDI), *dry powder inhaler* (DPI), *nebulization, inhaler techniques.*

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos inhalados son preferidos para el tratamiento del asma por su actividad directa sobre la vía aérea. Se requiere menor dosis, lo que disminuye los efectos sistémicos, asimismo mejoran la función respiratoria incluyendo el volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1), la capacidad vital forzada (FVC) y el flujo pico espirado (PEF). Los beta 2-agonistas inhalados tienen un mecanismo de acción más rápido en comparacion

con los fármacos por vía oral, es por esto que tienen preferencia sobre medicamentos sistémicos, ya sea subcutáneos, intramusculares o intravenosos y se recomiendan por diversas organizaciones a nivel mundial.<sup>13,14</sup>

Los primeros registros de la administración de fármacos inhalados se remonta a la antigüedad, teniendo el primer registro hace 4,000 años en Egipto, China e India, utilizando vapores ricos en atropina, escopolamina o hioscina, sin embargo, es hasta el año de 1802 en el Reino Unido en donde se administra la *datura feroz*, un congénere de la atropina para el tratamiento del asma. En 1929 Adrich y Takamine utilizan adrenalina nebulizada para el tratamiento del asma. El uso de los fármacos inhalados ha mostrado gran efectividad en el tratamiento del asma, EPOC, fibrosis quística y otras enfermedades respiratorias, debido a la liberación directa del medicamento hacia los pulmones. Sólo se requiere una pequeña cantidad de medicamento, los efectos adversos son mínimos comparados con los medicamentos administrados por vía sistémica y además su uso es rápido y efectivo.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Jefe del Servicio de Terapia Respiratoria.

<sup>2</sup>Profesor adjunto de la Escuela de Técnico Superior en Inhaloterapia.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

*Correspondencia y solicitud de sobretiros:*

Dr. Rogelio García Torrentera

Calzada de Tlalpan Núm. 4502,

Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080, México, D.F.

Tel. 5564.0613

E-mail: rogeart@hotmail.com

Se define como fármaco inhalado a todo preparado sólido o líquido que contiene uno o más principios activos destinados para la administración en las vías aéreas inferiores con el objetivo de obtener una acción local o sistémica.

Existen diferentes formas de administración de los medicamentos inhalados. La más popular es la nebulización; sin embargo los sistemas en aerosol y los polvos micronizados, van tomando cada vez más popularidad por su eficacia, portabilidad, diseño y bajo costo.

## NEBULIZADORES

El primer nebulizador se creó en el año de 1829 por Snieder y Waltz, siendo la década de los treinta cuando aparecen los primeros compresores.

Los nebulizadores generan partículas de aerosol de diferentes tamaños, pulverizando el medicamento de la forma líquida a suspensión, usando un flujo de aire u oxígeno para romper las partículas de tamaño suficientemente pequeño, facilitando así su inhalación y distribución en la vía aérea. Las partículas se clasifican de acuerdo al diámetro de masa media aerodinámica (DMMA) y a la capacidad de fragmentar las partículas de 0.1 a 15 micras dependiendo de la marca o modelo del nebulizador utilizado. El rango terapéutico es de 1 a 10 micras. Las partículas de 10 a 15 micras se depositan en la boca, las de 5 a 10 micras hasta los bronquios de sexta generación y las de 1 a 5 micras alcanzan la vía aérea distal. El rango terapéutico óptimo de las partículas es de 2 a 5 micras, por lo que las partículas de 0.5 a 2 micras alcanzan los alvéolos, y las partículas menores a 0.5 micras son exhaladas. El uso más apropiado para la nebulización es durante una crisis de asma o en insuficiencia respiratoria, debido a que el paciente no requiere de una coordinación especial con la inspiración, además de que se añade humedad a la vía aérea.

## TIPOS DE NEBULIZADORES

### *Neumáticos y ultrasónicos*

**Neumáticos (jet):** Son dispositivos que requieren de gas (oxígeno o aire comprimido) para su funcionamiento, o bien requieren de un sistema tipo compresor, una cámara de nebulización (en donde se rompen las partículas de medicamento) y una mascarilla o boquilla. La cantidad de líquido requerida depende del modelo y del tamaño de la cámara de nebulización, regularmente se administra solución salina al 0.9% o agua bidestilada en una cantidad de 2 a 6 mL, la frecuencia y la dosis depende de la gravedad del paciente.<sup>3,4,10</sup>

### *Técnica*

- 1) Colocar al paciente en posición sentado o semisentado.
- 2) Colocar el medicamento con la dilución y dosis correcta en el recipiente del nebulizador.
- 3) Conectar la manguera al compresor, toma de oxígeno o toma de aire comprimido.
- 4) Abrir el flujómetro a un flujo suficiente para romper las partículas del medicamento (normalmente 5 a 6 litros por minuto dependiendo del modelo) o bien hacer uso del compresor para tal fin.
- 5) Pedir al paciente que respire por la boca (para que el medicamento no sea filtrado por la nariz y se vaya directamente a la vía aérea) de manera lenta y profunda.
- 6) El patrón respiratorio está directamente relacionado con la distribución del medicamento en la parte inferior de la vía aérea.
- 7) El paciente deberá respirar así hasta que no salga más vapor de la mascarilla o boquilla.

La elección del modo de administración (pieza bucal o mascarilla) depende de la edad y condición del paciente. Se reporta una mejor efectividad con pieza bucal, ya que hay menos desperdicio de medicamento y el paciente está obligado a respirar por la boca.

El espacio muerto en los sistemas de nebulización, es el volumen de medicamento que se queda «atrapado» en la cámara de nebulización, siendo aproximadamente de 0.5 a 1 mL dependiendo de la marca por lo que la cantidad de diluyente, así como la velocidad de administración del medicamento deberán ser consideradas de acuerdo al tipo de nebulizador. Puede disminuirse el espacio muerto con un «golpeteo» suave en la cámara a la mitad y al final del tratamiento.<sup>3,9,11</sup>

El tiempo de nebulización óptimo es de 5 a 8 minutos, pero algunos equipos pueden tardar hasta 20 minutos. Entre más corto es el tiempo de nebulización, el tratamiento es más efectivo.<sup>3,9,14</sup> Una nebulización corta con una dosis efectiva es mejor que una nebulización más larga utilizando la misma dosis. También existen nuevos nebulizadores que se ajustan a la respiración del paciente, los cuales nebulizan solamente durante la fase inspiratoria disminuyendo considerablemente la pérdida de medicamento.

Los nebulizadores son desechables o de uso para un solo paciente. Pueden ser reutilizados hasta 100 veces por el mismo paciente si el proceso de lavado con agua y jabón se realiza a diario y de forma correcta. Estas medidas evitan problemas de funcionamiento después de un estimado de 40 usos.<sup>7,8</sup>

**Nebulizadores ultrasónicos:** La base de la cámara de nebulización es metálica, bajo la cual existe un trans-

ductor eléctrico que produce vibraciones u ondas sonoras con intensidad de 1 a 3 MHz, al pasar el líquido (medicamento), lo fragmenta en pequeñas partículas de 0.5 hasta 3 micras. Finalmente un flujo de aire u oxígeno es el que se encarga de darle dirección a esta neblina o nube de partículas; estos sistemas producen humedad del 100 y 90% de las partículas que llegan a la vía aérea inferior. El hecho que el dispositivo rompa las partículas más pequeñas lo hace más efectivo en comparación con un nebulizador neumático, sin embargo su costo es muy elevado y existe más riesgo de contaminación y sobredosificación.<sup>3,9,10,14</sup>

#### *Ventajas de los sistemas de nebulización:*

- No se necesita coordinación por parte del paciente para la inhalación, lo que resulta muy práctico al momento de una crisis o en casos de insuficiencia respiratoria.
- Se pueden dar nebulizaciones de forma continua utilizando altas dosis.
- Es un sistema efectivo con bajo volumen corriente y/o flujo inspiratorio.
- Es posible modificar la dosis utilizada.
- Algunos medicamentos sólo pueden ser aplicados mediante sistemas de nebulización.
- Se puede utilizar en niños o ancianos.
- Es frecuentemente utilizado en las salas de emergencias.

#### *Desventajas:*

- Alto costo.
- Menor eficiencia. Las partículas son mucho más grandes que con otras formas de administración, lo que impide que el medicamento llegue a partes más profundas del pulmón.
- Por tratarse de un sistema abierto, se desperdicia gran cantidad de medicamento y por lo tanto hay que administrar dosis más altas, lo que a su vez aumenta los efectos sistémicos y adversos.
- No portátil. Se necesita de una toma de aire, de oxígeno o de un compresor con electricidad para poder administrar el medicamento.
- Produce sobrehidratación de la vía aérea, incrementando la cantidad de secreciones.
- Implica mayor riesgo de infección por contaminación debido a la amplia manipulación del dispositivo durante la preparación del medicamento.
- No se recomienda su uso en ventilación mecánica invasiva por la relación entre el tamaño de las partículas y el diámetro del tubo endotraqueal.
- Sobredosificación del medicamento: En los nebulizadores ultrasónicos se depositan partículas de medi-

camento, por lo que si no se lavan correctamente, estos depósitos se adicionan a las dosis subsecuentes modificando la dosis a nebulizar.

Es importante especificar que en la preparación del medicamento se deben usar soluciones estériles, se prefieren los medicamentos en monodosis que en multidosis. A pesar de sus desventajas, los nebulizadores siguen siendo útiles, principalmente por la practicidad que representan para el paciente, así como su disponibilidad en la mayoría de los hospitales e incluso en el domicilio. Existen medicamentos que sólo se hallan en presentación líquida para nebulizar como la pentamidina, rivabirina, rhDNsa y tobramicina. La mayoría de los estudios que comparan sistemas de nebulización vs sistemas de dosis media inhalada (metered dose inhaler o MDI), concluyen que la eficacia es similar con la medición de síntomas, y pruebas de función respiratoria como la espirometría y flujometría.<sup>3,6-8,10</sup>

Es importante destacar que los medicamentos no anotados en esta guía, no son recomendables para administrar en los sistemas de nebulizadores, algunos porque no están diseñados en su composición para tal efecto y otros porque no han demostrado efectividad para el manejo del asma y otras patologías respiratorias.

A continuación algunos ejemplos:

- Dexametasona
- Furosemida
- Ambroxol
- Oximetazolina
- Alcohol al 96%
- Vodka
- Epinefrina

### **SISTEMAS DE DOSIS MEDIDA INHALADA Y POLVO SECO INHALADO**

En 1956 se desarrolló el primer inhalador con cartucho presurizado, siendo hasta la década de los setenta que surgieron los primeros espaciadores y cámaras de inhalación, junto con los inhaladores de receptores beta 2- agonistas (broncodilatadores), la beclometasona como el primer esteroide inhalado, siendo los más recientes los polvos micronizados desarrollados en la década de los ochenta. Los cartuchos presurizados, o de dosis medida inhalada (MDI), se definen como sistemas que dependen de la fuerza de un gas comprimido o licuado para expulsar el contenido del envase.<sup>2,3,14</sup>

Estos dispositivos disponen de una carcasa, una boquilla y una válvula dosificadora, o pulsador, que en conjunto permiten la administración uniforme y dosificada del medicamento.<sup>2,3,10</sup>

Los sistemas de MDI presurizados estaban compuestos por un clorofluorocarbono (CFCs) para su combinación con el medicamento de base, sin embargo en la actualidad, se utiliza el compuesto hidrofluoroalcano (HFA 134 a) debido a que no contiene cloro y su degradación no contiene radicales libres que dañan la capa de ozono. Esta iniciativa se generó en el protocolo de Montreal en 1982, con la finalidad de preservar la capa de ozono.<sup>2,3,14</sup>

Existen dos sistemas MDI, los que incluyen los aerosoles presurizados (MDI), y los inhaladores de polvo seco (Dry Powder Inhaler o DPI).

Existen una gran cantidad de estudios que comparan los sistemas de dosis medida inhalada contra los de polvo seco, algunos comparan los diferentes sistemas disponibles e incluso en cientos de ellos se ha hecho la comparación entre las vías de administración de medicamentos para el manejo de los síntomas de asma, sin embargo el resultado más tangible ha sido la preferencia de la vía inhalada por encima de otras vías de administración para el manejo de crisis asmática y el tratamiento de mantenimiento.<sup>5,6,12</sup> De las diferentes formas de administración de medicamentos inhalados, muchos estudios confirman que no existe diferencia significativa entre el uso de nebulizadores, MDO o DPI, si la técnica se realiza adecuadamente por parte del paciente. En crisis de asma la efectividad de las nebulizaciones contra MDI con espaciador es similar con nivel de evidencia A; en crisis aguda la comparación entre nebulizadores vs DPI anteriormente no mostraron información contundente, sin embargo en los últimos años, los estudios GINA y SMART muestran que los  $\beta_2$ -agonistas de acción larga combinados con budesonida son igualmente efectivos que los  $\beta_2$ -agonistas de acción corta.<sup>21,22</sup> Finalmente, el tratamiento de asma con esteroides inhalados mediante MDI y DPI, han demostrado ser igual de eficaces.<sup>14-16</sup>

De estos sistemas, actualmente existen los siguientes:

- Inhaladores de cartucho presurizado con dosis medida.
- Inhaladores presurizados activados por la inhalación.
- Inhaladores de polvo seco (Turbuhaler®, Accuhaler®, Novolizer®, Aerolizer®, Easyhaler®).

Los diversos estudios que comparan estos sistemas utilizan en su mayoría Tc 99 depositado en el pulmón adicionando esteroide en la mayoría de los casos, seguido de observación mediante gammacintellografía, para determinar la cantidad y área de medicamento depositado a nivel de la vía aérea y pulmonar.<sup>6,19,20</sup>

Los medicamentos inhalados, ya sea en polvo seco o en MDI, se depositan en la vía aérea; después de quedarse una buena parte de éste en la orofaringe, una parte se absorbe por la vía gastrointestinal, por lo que ambos segmentos componen el sistema de absorción sistémica

total del medicamento, correspondiendo al 10% de la dosis. En el caso de los corticoides inhalados, no generan efecto sistémico. La fuerza de inspiración óptima para los sistemas MDI y DPI es de 30 a 60 L/min de flujo inspiratorio pico (PIF); aun en crisis de asma los pacientes pueden generar un PIF mayor a 30 L/min y los niños mayores de 6 años pueden generar un PIF mayor a 28 L/min.<sup>17</sup>

Uno de los puntos cruciales en el éxito de la terapia inhalada con MDI o DPI, es que el paciente use correctamente los dispositivos, tradicionalmente se ha descrito que el paciente no se apega a estos sistemas por su complejidad de uso, sin embargo depende del médico tratante que el paciente use los dispositivos de forma adecuada, a través de la información, educación y supervisión de las técnicas para cada uno de los dispositivos empleados.<sup>18</sup>

#### *Técnicas de uso y limpieza de los diferentes tipos y sistemas de inhalación<sup>18-20</sup>*

- Sistema de dosis medida inhalada con aerosol presurizado (spray) (*Cuadro 1*).
- Sistema de limpieza del cartucho (*Cuadro 2*).
- Sistema de dosis medida inhalada con aerosol presurizado (spray) con espaciador de boquilla (*Cuadro 3*).
- Sistema de limpieza del espaciador (*Cuadro 4*).

#### **Cuadro 1.** Sistema de dosis medida inhalada con aerosol presurizado (spray).

- 1) Quitar la tapa al spray, agitarlo y colocarlo en forma de «L»
- 2) Realizar espiración lenta y profunda, y sostener el aire al final
- 3) Colocar la boquilla en la boca con los labios apretados, sin obstruirlo con la lengua
- 4) Iniciar la fase de inspiración que debe ser profunda e inmediatamente después presionar o activar el cartucho, sin interrumpir la fase de inspiración
- 5) Completada la fase de inspiración, retirar el dispositivo de la boca y presionar los labios
- 6) Sostener el aire (apnea) por 10 segundos
- 7) La espiración puede hacerse por la nariz en forma lenta
- 8) Repetir el procedimiento 30 segundos después en caso de ser necesario

#### **Cuadro 2.** Sistema de limpieza del cartucho.

1. Extraer el cartucho
2. Utilizar agua y detergente para limpiar la parte de plástico del dispositivo
3. Enjuagar con agua y secarlo
4. Conectar nuevamente el cartucho al plástico

- Sistema de dosis medida inhalada con aerosol presurizado (spray) con espaciador con mascarilla (aerocámara) para menores de 4 años, ancianos o trastornos neuromusculares (*Cuadro 5*).
- Sistema de limpieza del aerochamber (*Cuadro 6*).
- Sistema de multidosis Turbuhaler (*Cuadro 7*).
- Sistema de multidosis Accuhaler (diskus) (*Cuadro 8*).
- Sistema de limpieza de los dispositivos de polvo seco inhalado (*Cuadro 9*).

**Cuadro 3.** Sistema de dosis medida inhalada con aerosol presurizado (spray) con espaciador de boquilla.

- 1) Quitar la tapa al spray, agitarlo y colocarlo en forma de «L»
- 2) Conectar el spray al espaciador
- 3) Realizar espiración lenta y profunda, y sostener el aire al final
- 4) Colocar la boquilla con los labios apretados en la boca, sin obstruirlo con la lengua
- 5) Iniciar la fase de inspiración, después presionar o activar el cartucho, sin interrumpir la fase de inspiración
- 6) Completada la fase de inspiración, retirar el dispositivo de la boca y presionar los labios
- 7) Sostener el aire (apnea) por 10 segundos
- 8) La espiración puede hacerse por la nariz en forma lenta
- 9) Repetir el procedimiento 30 segundos después en caso de ser necesario

**Cuadro 4.** Sistema de limpieza del espaciador.

1. Lavar el espaciador por lo menos una vez por semana
2. Se lava con agua tibia
3. El secado es por escurrimiento sobre una franela limpia
4. Se debe reemplazar una vez que muestra fugas importantes del medicamento

**Cuadro 5.** Sistema de dosis medida inhalada con aerosol presurizado (spray) con espaciador con mascarilla (aerocámara o aerochamber) para menores de 4 años, ancianos o pacientes con trastornos neuromusculares.

- 1) Quitar la tapa al spray, agitarlo y colocarlo en forma de «L»
- 2) Conectar el spray al espaciador
- 3) Colocar la mascarilla cubriendo la boca y nariz del menor
- 4) La válvula que tiene el aerochamber debe moverse con la inspiración y espiración
- 5) Presionar o activar el cartucho una vez
- 6) Se deben realizar de 4 a 6 respiraciones por disparo
- 7) Retire la mascarilla
- 8) Repetir el procedimiento 30 a 60 segundos después en caso de ser necesario

**Cuadro 6.** Sistema de limpieza de la aerocámara o aerochamber.

1. Lavar el aerochamber por lo menos una vez por semana
2. Se lava con agua tibia por la parte posterior del aerochamber
3. El secado es por escurrimiento sobre una franela limpia
4. Se debe reemplazar una vez que muestra fugas importantes del medicamento o si se endurece la tapa de la válvula

**Cuadro 7.** Sistema de multidosis Turbuhaler®.

- 1) Retirar la tapa del Turbuhaler
- 2) Sostener el inhalador en posición vertical
- 3) Girar el disco en la base del turbuhaler en sentido contrario a las manecillas del reloj, y regresarlo a su posición original, escuchará un clic
- 4) Realizar espiración lenta y profunda, fuera del dispositivo y hacer una pausa espiratoria
- 5) Colocar la boquilla con los labios apretados en la boca, sin obstruirlo con la lengua
- 6) Iniciar la fase de inspiración que debe ser profunda
- 7) Sostener el aire (apnea) por 10 segundos
- 8) La espiración puede hacerse por la nariz en forma lenta
- 9) Repetir el procedimiento 30 a 60 segundos después en caso de ser necesario

**Cuadro 8.** Sistema de multidosis Accuhaler® (diskus).

- 1) Abrir el inhalador deslizando la carcasa
- 2) Desplazar la palanca, hasta el tope
- 3) Realizar espiración lenta y profunda, y sostener el aire al final
- 4) Colocar la boquilla con los labios apretados en la boca, sin obstruirlo con la lengua
- 5) Iniciar la fase de inspiración que debe ser profunda, y retirar el dispositivo de la boca
- 6) Sostener el aire (apnea) por 10 segundos, con los labios apretados
- 7) La espiración puede hacerse por la nariz en forma lenta
- 8) Repetir el procedimiento 30 a 60 segundos después en caso de ser necesario

**Cuadro 9.** Sistema de limpieza de los dispositivos de polvo seco inhalado.

- 1) No deben lavarse con agua, excepto el sistema spinhaler
- 2) Limpiar la boquilla con una franela seca

\* Los sistemas de polvo seco inhalado tipo aerolizer, novolizer y activados por la inspiración, requieren la misma técnica que los sistemas turbuhaler y accuhaler.

Nota: para todos los sistemas de inhalación se recomienda enjuagar la boca al finalizar el ciclo completo de la dosis inhalada.



## REFERENCIAS

1. Anthony J. Hickey. Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy, 2nd Ed. Informa Health Care 2006: 233-240.
2. Anderson PJ. History of aerosol therapy: Liquid nebulization to MDIs to DPI. *Respir Care* 2005; 50(9): 1139-50.
3. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care* 2008; 53(6): 699-723.
4. AARC (American Association for Respiratory Care) clinical practice guideline. Blender aerosol administration. *Respir Care* 2003; 48(5): 529-33.
5. AARC (American Association for Respiratory Care) clinical practice guideline. Delivery of aerosols to the upper airway. *Respir Care* 1994; 39(8): 803-7.
6. Nilsestuen JO, Fink J, Witek T, Volpe J. Selection of a device for delivery of aerosol to the lung parenchyma. Reprinted from: *Respir Care* 1996; 41(7): 647-53.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of nosocomial pneumonia. *Respir Care* 1994; 39: 1191-1236.
8. Standaert TA, Morlin GL, Williams-Warren J, Joy P, Pepe MS, Weber A, et al. Effects of repetitive use and cleaning techniques of disposable jet nebulizers on aerosol generation. *Chest* 1998; 114(2): 577-86.
9. Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek R. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996; 110(2): 498-505.
10. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al; European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18: 228-42.
11. AARC (American Association of Respiratory Care) clinical practice guideline. Selection of an aerosol delivery device for neonatal and pediatric patients. *Respir Care* 1995; 40(12): 1325-35.
12. Gueller DE. Comparing clinical features of nebulizer, metered dose inhaler, and dry powder inhaler. *Respir Care* 2005; 50(10): 1313-22.
13. Hess D. Metered-dose inhalers and dry powder inhalers in aerosol therapy. *Respir Care* 2005; 50(10): 1376-83.
14. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau RL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127(1): 335-71.
15. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma (EPR-2 1997). NIH Publication No. 97-4051. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program, 1997; 97: 4051.
16. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.
17. Thorson L, Edsbäcker S, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI. *Eur Respir J* 1994; 7: 1839-44.
18. Welch MJ, Nelson HS, Shapiro G, Bensch GW, Sokol WN, Smith JA, et al. Comparison of patient preference and ease of teaching inhaler technique for Pulmicort Turbuhaler *versus* pressurized metered-dose inhalers. *J Aerosol Med* 2004; 17 (2): 129-39.
19. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Manual SEPAR de procedimientos. Módulo 2. Procedimientos de pruebas funcionales. Ed. Luzán, Madrid, España. 2002: 14-35.
20. Ariyana PL, Agnew JE, Clark SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Postgrad Med J* 1996; 72(845): 151-6.
21. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(2): 139-47. Epub 2005 Jul 11.
22. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006; 7: 13.