



Respuesta broncodilatadora al salbutamol administrado como aerosol presurizado mediante aerocámaras con válvulas o espaciadores no valvulados

Dres. Carlos Kofman*, Alejandro Teper*, Santiago Vidaurreta*, María T. Köhler*

Resumen

Introducción: los medicamentos para tratar el asma utilizan, fundamentalmente, la vía inhalatoria. La utilidad de los espaciadores con válvulas (aerocámaras) está demostrada; sin embargo, recientemente se ha propuesto como alternativa más económica el uso de espaciadores sin válvulas. La eficacia clínica de éstos no se ha demostrado hasta el momento.

Objetivo: comparar la respuesta broncodilatadora de un inhalador de dosis medida (IDM) de salbutamol administrado a través de una aerocámara contra un espaciador sin válvulas.

Población, material y métodos: estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, simple ciego, de grupos paralelos. Se incluyeron 34 pacientes (6-16 años) con asma, que presentaban obstrucción bronquial leve o moderada (volumen respiratorio forzado, entre 50% y 79% del valor predictivo), sin haber recibido broncodilatadores recientemente. Luego de una espirometría inicial se asignaron para recibir 100 µg de salbutamol (aerosol presurizado) mediante una

aerocámara con válvulas (AerochamberMR) o un espaciador sin válvulas (AeromedMR). Se determinó la respuesta broncodilatadora del volumen respiratorio forzado y del FMF a los 30 minutos.

Resultados: en el grupo con aerocámara ingresaron 17 pacientes (12 varones; volumen respiratorio forzado basal $67 \pm 10\%$), y en el grupo con espaciador sin válvulas ingresaron 17 pacientes (13 varones, volumen respiratorio forzado basal $67 \pm 6\%$). La variación del FEV1 fue $26 \pm 14\%$ contra $16 \pm 5\%$ ($p = 0,017$) y la variación del FMF fue $92 \pm 48\%$ contra $58 \pm 29\%$ ($p = 0,018$), para aerocámaras y espaciadores sin válvulas, respectivamente (ANOVA).

Conclusión: el aerosol presurizado de salbutamol administrado a través de una aerocámara con válvulas produce una respuesta broncodilatadora mayor que el espaciador sin válvulas en niños con asma.

Palabras clave: ASMA
ALBUTEROL-administración & dosificación
INHALADORES DE DOSIS MEDIDA ADMINISTRACIÓN POR INHALACIÓN
ESTUDIOS PROSPECTIVOS

* Centro Respiratorio, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Conflicto de intereses y consideraciones éticas: Este estudio no contó con apoyo financiero para su realización y tuvo la aprobación del Comité de Docencia e Investigación del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Correspondencia: Dr. Carlos Kofman. Correo electrónico: ckofman@gmail.com

Summary

Introduction: *inhalation therapy is the most frequent route for administration of asthma treatment. The utility of spacers added to metered dose inhalers (MDI) is well established. However, nonvalved spacers have recently been proposed as equally effective as the valved holding chambers, and more cost-effective. Clinical efficacy of nonvalved spacers is not well established yet.*

Objective: *to compare the bronchodilator response to albuterol administered by MDI with a valved holding chamber vs. a non-valved spacer.*

Population, materials and methods: *in an experimental, prospective, randomized, simple blind, parallel group study, 34 asthmatic children from 6 to 16 years old, with mild or moderate bronchial obstruction (forced expiratory volume in the first second, FEV1, 50 to 79% of predicted) without recent treatment with bronchodilating agents were randomly assigned to be treated with 100 µg of albuterol MDI (Ventolin TM, MDI) either through a valved (AerochamberTM) or a non-valved (AeromedTM) spacer. After 30 minutes, bronchodilating response was determined through FEV1 and FMF measurements.*

Results: *17 patients used the valved holding chamber (12 male, baseline FEV1 67 ± 10%) and 17, the non-valved spacer (13 male, baseline FEV1 67 ± 6%). Variation of FEV1 was 26 ± 14% and 16 ± 5% (p = 0.017) and variation of forced medium flow (FMF) was 92 ± 48% and 58 ± 29% (p < 0.018) for the valved holding chamber and for the non-valved spacer, respectively (ANOVA test).*

Conclusion: *albuterol administered by MDI through a valved spacer produced a greater bronchodilator response than through a non-valved spacer in asthmatic children.*

Key words:

ASTHMA
ALBUTEROL-administration &
dosage
METERED DOSE INHALERS
ADMINISTRATION, INHALATION
PROSPECTIVE STUDIES

Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en pediatría, con una prevalencia en nuestro país de 13 y 11% en las edades de 6 y 13 años respectivamente ⁽¹⁾.

La vía inhalatoria ha demostrado ser la más adecuada para su tratamiento, ya que permite utilizar menos dosis de medicación, con disminución de la aparición de efectos colaterales ⁽²⁾.

Los sistemas de administración inhalatoria disponibles son los nebulizadores, los aerosoles presurizados y los inhaladores de polvo seco ⁽³⁾. La elección del tipo de dispositivo depende de la situación clínica, la edad del sujeto y las preferencias del médico y del paciente. Los aerosoles presurizados o inhaladores de dosis medida (IDM) son los sistemas más frecuentemente utilizados, aunque presentan el inconveniente que una proporción considerable de la dosis administrada puede depositarse en la orofaringe ⁽⁴⁾, lo que determina la posibilidad de producir efectos adversos locales ⁽⁵⁾ y sistémicos ⁽⁶⁾.

Por otra parte, las dificultades en la coordinación entre la activación o disparo del IDM y la inhalación es un problema frecuente para muchos pacientes, especialmente en la edad pediátrica ⁽⁷⁾.

Los intermediarios minimizan el depósito orofaríngeo de las partículas mediante la reducción del tamaño y de la velocidad de su ingreso a las vías aéreas ^(8,9). Estos pueden ser simples espaciadores sin válvulas o aerocámaras de contención con válvulas.

Existen modelos de aerocámaras con una sola válvula inspiratoria y otros con dos, inspiratoria y espiratoria. A diferencia de los espaciadores sin válvulas, la función adicional de las aerocámaras valvuladas es la retención del aerosol por un breve período de tiempo luego de accionar el inhalador ⁽¹⁰⁾. Esto posibilita la inhalación de mayor cantidad de partículas, aunque la inspiración no se produzca en forma sincrónica con el disparo ⁽¹¹⁾.

Para reducir los costos del tratamiento se ha propuesto la utilización de espaciadores caseros sin válvulas (ENV), suponiendo que su utilidad es análoga a la de las aerocámaras. Aunque algunos estudios observaron que la eficacia, evaluada a través de puntajes clínicos y mediciones de la función pulmonar, es similar entre las nebulizaciones y los ENV en pacientes con obstrucción bronquial aguda ⁽¹²⁾, no existen estudios que hayan comparado adecuadamente los cambios espirométricos que se producen entre los ENV y las aerocámaras con válvulas.

El objetivo del presente estudio fue comparar la respuesta broncodilatadora del salbutamol administrado mediante IDM con un espaciador con válvulas contra un ENV en niños con asma.

Población, material y métodos

En un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, a simple ciego, de grupos paralelos, se incluyeron niños entre 6 y 16 años de edad, con diagnóstico confirmado de asma⁽¹³⁾, que concurrieron al Centro Respiratorio del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" para realizar una prueba de función pulmonar entre octubre de 2003 y abril de 2004. Debían ser capaces de realizar una maniobra de espiración forzada aceptable y reproducible (según criterios de la American Thoracic Society)⁽¹⁴⁾ y presentar un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (volumen respiratorio forzado) entre el 50% y 79% del valor predictivo según tablas de Knudson. Se utilizó un espirómetro Med-Graphics 1.070 Series 2.

Se excluyeron los pacientes que habían recibido medicación broncodilatadora de acción corta en las últimas 8 horas o de acción prolongada en las últimas 24 horas y los que habían presentado una crisis asmática moderada o grave en la semana anterior.

Los pacientes se aleatorizaron mediante una tabla de números aleatorios en bloques de a 10, para recibir salbutamol, aerosol presurizado con propelente HFA (VentolinMR, GSK Argentina): un disparo de 100 µg a través de una cámara espaciadora plástica de 145 cm³ con máscara facial y doble válvula unidireccional (AerochamberMR, Trudell, Ontario, Canadá) o un espaciador comercial plástico sin válvulas con salida tipo máscara facial (AeromedMR, P Cassará, Buenos Aires, Argentina). Los pacientes debían realizar tres inhalaciones profundas y lentas por la boca con contención de la respiración durante, por lo menos, 8 segundos después de cada una. El investigador que administraba la medicación no participaba en la realización de la maniobra espirométrica y, a su vez, el técnico encargado de realizar la espirometría desconocía el tipo de intermediario utilizado.

Las variaciones del volumen respiratorio forzado y del flujo medio forzado (FMF) que se produjeron luego de 30 minutos de la administración del salbutamol se consideraron las variables evaluadas.

Para el análisis estadístico del cambio de función pulmonar se utilizó el análisis de varianza de una vía (ANOVA) a través de un programa estadístico computarizado (Systat).

Se consideró significativa una $p < 0,05$. Los padres de los pacientes firmaron un consentimiento escrito previo a la realización de los procedimientos.

Resultados

Ingresaron al estudio un total de 42 niños que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Ocho no se incorporaron al análisis por errores en la técnica de

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados

	Aerocámara de contención	Espaciador sin válvulas
n	17	17
Sexo (m/f)	11/6	13/4
Edad en años (x ± DS)	11,0 ± 2,6	11,0 ± 2
CVF (% pred)	91,6 ± 9	89,4 ± 10
VEF1 (% pred)	66,8 ± 10	69,6 ± 6
VEF1/CVF (%)	65,6 ± 8	69,9 ± 6
FMF (% pred)	35,9 ± 11	40,4 ± 8

CVF: capacidad vital forzada; VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FMF: flujo medio forzado.

inhalación o por no realizar maniobras espirométricas aceptables y/o reproducibles.

Se consideraron para el estudio 34 pacientes, 17 en el grupo con aerocámara con válvulas y 17 en el grupo ENV. Las características demográficas de sexo y edad fueron similares en ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los valores de función pulmonar en el momento del ingreso entre las dos ramas de tratamiento, como se observa en la tabla 1.

En la figura 1 se aprecian los cambios individuales en el volumen respiratorio forzado de los pacientes incluidos en el estudio.

La respuesta broncodilatadora del volumen respiratorio forzado (media ± DE) fue de $25,6 \pm 14\%$ y $15,8 \pm 5\%$ para los grupos de pacientes tratados con aerocámara con válvulas y ENV, respectivamente. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,017$) (figura 2). Asimismo, las variaciones individuales del FMF también fueron superiores para los pacientes del grupo con aerocámara de contención (figura 3). La variación del FMF (media ± DE) fue de $91,9 \pm 49\%$ y de $57,4 \pm 29\%$ para los grupos de niños tratados mediante aerocámara de contención y ENV, respectivamente ($p = 0,018$) (figura 4).

Discusión

El presente estudio se llevó a cabo para evaluar, a través de la función pulmonar, la eficacia y la eficiencia de los espaciadores no valvulados comparados con las aerocámaras de contención. Los resultados obtenidos demuestran que la respuesta broncodilatadora del salbutamol inhalado mediante un aerosol presurizado y una aerocámara es mayor que la administración de la misma medi-

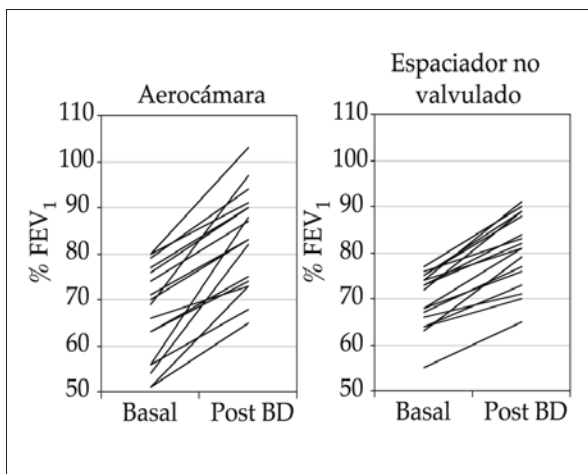


Figura 1. Respuesta broncodilatadora individual del volumen respiratorio forzado mediante aerocámara de contención contra espaciadores sin válvulas

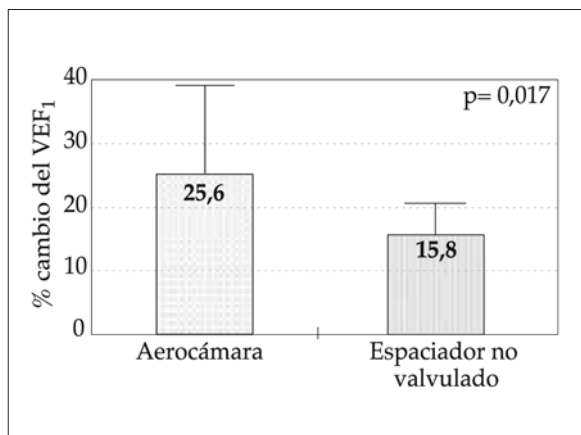


Figura 2. Respuesta broncodilatadora (media \pm DE) del volumen respiratorio forzado de los grupos de pacientes tratados mediante aerocámaras de contención contra ENV

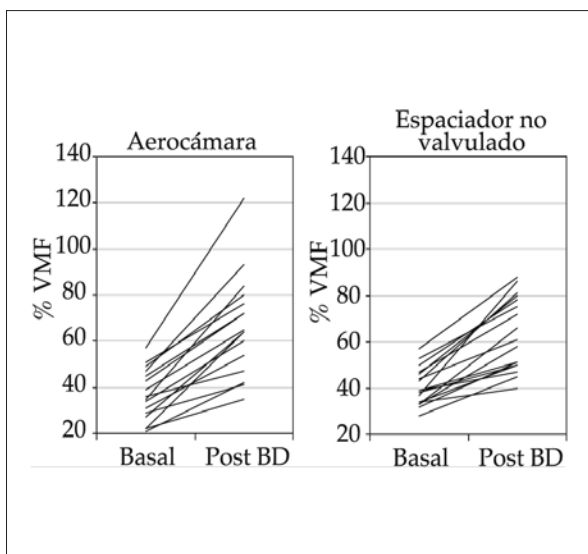


Figura 3. Respuesta broncodilatadora individual del VMF mediante aerocámara de contención contra espaciadores sin válvulas

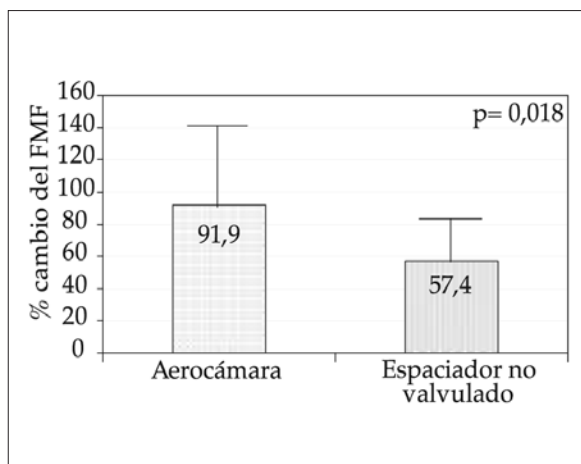


Figura 4. Respuesta broncodilatadora (media \pm DE) del FMF de los grupos tratados con aerocámaras de contención contra espaciadores sin válvulas

cación a través de un ENV en niños con asma y obstrucción bronquial.

La utilización de los IDM sin espaciadores produce una elevada deposición orofaríngea del aerosol ⁽¹⁵⁾ permitiendo su deglución y absorción digestiva, lo cual incrementa significativamente la incidencia de los efectos sistémicos. Además, muchos pacientes presentan grandes dificultades para llevar a cabo la maniobra inhalatoria correcta ⁽¹⁶⁾ y ello disminuye la efectividad del tratamiento.

Los diversos modelos de intermediarios difieren considerablemente en diseño, tamaño, material y precio.

Distintos estudios han evaluado la eficacia de las aerocámaras para generar aerosoles con partículas en rango respirable (diámetro inferior a 4,7 micrones) ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, reducir el depósito orofaríngeo ⁽²⁰⁻²²⁾ y para mantener una correcta administración de partículas aun cuando el IDM se accione en forma no coordinada con la inspiración ⁽²³⁻²⁵⁾. En los sistemas de aerocámaras de contención, la válvula inspiratoria se cierra durante la espiración, evitando la pérdida de aerosol por la parte posterior y la entrada de aire exhalado hacia la cámara, mientras que las partículas permanecen en suspensión hasta la inhalación siguiente ⁽²⁶⁾. Los espaciadores sin válvulas, por el contrario, no impiden completamente la llegada de partículas de mayor tamaño que, a alta velocidad, impactan inercialmente contra la pared posterior de la orofaringe.

Asimismo, el flujo espiratorio del paciente puede arrastrar las partículas remanentes en el intermediario hacia el exterior a través del espacio que existe entre el envase y la carcasa plástica del inhalador o entre la carcasa y el orificio del espaciador donde se coloca el IDM.

Un IDM de 100 µg de salbutamol usado en forma aislada administra una dosis contenida en el rango de partículas respirables de 50 a 60 µg/disparo⁽¹⁹⁾. Aunque todos los intermediarios disminuyen en mayor o menor medida el depósito orofaríngeo, esta disminución a veces se produce a expensas de una menor cantidad de medicación que emiten algunos sistemas. Mediante la relación de depósito pulmonar/depósito orofaríngeo, midiendo el tamaño de partículas *in vitro* con impactadores de cascada, se puede cuantificar la eficiencia de los sistemas para evaluar la reducción del depósito en la vía aérea superior, manteniendo una adecuada dosis en rango respirable. Wilkes y colaboradores⁽²⁷⁾ demostraron así que las aerocámaras con válvulas proveen los mayores incrementos (8 a 10 veces) de esa relación.

En muchos casos, especialmente en los países subdesarrollados, es difícil la adquisición de aerocámaras comerciales con válvulas debido a su costo. Por tal motivo, es frecuente la confección de espaciadores caseros con distintas alternativas, como botellas plásticas de gaseosa, envases de suero, vasos plásticos, etcétera. Asimismo, en años recientes han aparecido en el mercado espaciadores comerciales, sin válvulas, de bajo costo. Sin embargo, en la literatura médica no existe información suficiente sobre la verdadera utilidad clínica de este tipo de espaciadores.

Algunos estudios *in vitro* han evaluado la dispersión del tamaño de las partículas que generan los intermediarios simples sin válvulas. En el estudio de Wilkes⁽²⁷⁾ se estableció que todos los espaciadores, incluidos los ENV, reducen el tamaño de las partículas que suministra el IDM. Sin embargo, la dosis administrada en el rango respirable, la relación depósito pulmonar/depósito orofaríngeo y la eficiencia del sistema cuando existe incoordinación entre el disparo y la inspiración, difieren considerablemente entre los espaciadores considerados. La relación depósito pulmonar/depósito orofaríngeo del IDM sin ningún intermediario es menor de 4.

Un tubo simple de cartón la eleva a 18, mientras que las aerocámaras alcanzan valores mayores de 35. Sin embargo, otro estudio *in vitro* encontró que botellas plásticas de diferentes tamaños presentaban una dispersión aceptable del tamaño de partículas, similar a la de un espaciador valvulado⁽²⁸⁾. Otra manera de evaluar el comportamiento de los sistemas inhalatorios es mediante centellogramas de ventilación pulmonar con partículas marcadas con radioisótopos. De esta forma, Zar y colaboradores⁽²⁹⁾ han demostrado que espaciadores con-

feccionados con botellas plásticas de 500 cm³ permiten un depósito pulmonar similar al de las aerocámaras comerciales. Una tercera forma de evaluación se basa en la medición de la concentración plasmática de ciertas medicaciones luego de su administración inhalatoria. Debido a que la biodisponibilidad del salbutamol está en relación directa con la penetración de la medicación en las vías aéreas distales, se la puede aprovechar para comparar la eficiencia entre sistemas.

Fowler y colaboradores⁽³⁰⁾ demostraron por este método que las concentraciones máxima y media de salbutamol que se alcanzan con una aerocámara valvulada es mayor que cuando se administra una dosis similar con un ENV o sin ningún espaciador.

La mayoría de las experiencias que se realizan *in vitro* y las que se realizan en sujetos que no representan exactamente las condiciones clínicas de un enfermo deben ser complementadas por evaluaciones de eficacia clínica o por estudios de respuesta de la función pulmonar^(31,32). Son escasos los estudios científicos publicados en la literatura médica que evalúan la respuesta clínica y funcional respiratoria de los ENV. Rajkumar y colaboradores⁽³³⁾ han publicado que los espaciadores caseros de botella son igualmente efectivos que los espaciadores comerciales con válvulas para producir una respuesta broncodilatadora.

Sin embargo, este estudio presenta un error metodológico, ya que el número de pacientes estudiados no fue suficiente como para poder aseverar sus resultados. Asimismo, Singhal y colaboradores⁽³⁴⁾ y Panicker y colaboradores⁽³⁵⁾ no observaron diferencias de la saturación arterial de oxígeno y del flujo pico espiratorio entre pacientes que presentaban crisis agudas de obstrucción bronquial y que fueron tratados mediante espaciadores caseros o aerocámaras comerciales. En estos casos, la similitud entre los tratamientos se debió principalmente a la utilización de altas dosis de broncodilatadores (1.000 µg de salbutamol) y a que tanto la saturación arterial de oxígeno como la medición del flujo pico espiratorio no son variables de suficiente sensibilidad.

Del mismo modo, Zar y colaboradores⁽³⁶⁾ encontraron que una aerocámara con válvulas y una botella plástica de 500 cm³ producen una broncodilatación equivalente medida a través de un puntaje clínico y de la espirometría en niños asmáticos con obstrucción bronquial moderada a grave. Este estudio también se realizó con dosis elevadas de broncodilatadores (400 a 600 µg de fenoterol). La administración de broncodilatadores en altas dosis determina que la respuesta clínica o funcional sea similar, aun con sistemas de diferente eficiencia.

En estos casos, la dosis pulmonar de ambos es suficiente como para alcanzar el punto en el cual la curva dosis/respuesta no permite demostrar la diferencia. En

nuestro estudio decidimos utilizar la dosis de 100 µg de salbutamol, que es la mitad de la que se utiliza habitualmente en los estudios funcionales de rutina para poder objetivar la diferencia entre ambos métodos de administración. Por lo tanto, creemos que los ENV son efectivos para la administración de altas dosis de broncodilatadores, pero ineficientes si se los compara con aerocámaras de contención.

Un factor de considerable importancia para la óptima llegada de partículas a las vías aéreas es la coordinación entre el accionamiento del IDM y la inspiración. Cuando se utiliza un ENV, la reducción de la dosis pulmonar es relevante (dos tercios) si el paciente retarda la inhalación sólo 1 segundo con respecto al disparo⁽²⁷⁾. Más aún, si el accionamiento se produce durante la exhalación, el depósito pulmonar cae drásticamente 80 a 90% con respecto al que se alcanzaría en forma sincrónica.

En cambio, si se utilizan aerocámaras con válvulas, la influencia del momento del disparo es menos significativa. Dolovich y colaboradores⁽²³⁾ apreciaron que la reducción de la dosis pulmonar utilizando una cámara de retención cuando se acciona en forma no sincronizada es de sólo el 15%. Por otra parte, en presencia de obstrucción bronquial es más probable que el paciente accione el inhalador durante la espiración⁽⁸⁾. Por lo tanto, en sujetos con crisis obstructivas la administración de dosis adecuadas de broncodilatadores es mejor con las aerocámaras valvuladas que con los ENV o IDM sin intermediarios^(37,38).

El presente estudio permite establecer que, en niños con asma, las variaciones del volumen respiratorio forzado y del FMF son mayores cuando el aerosol presurizado de salbutamol se administra a través de una aerocámara con válvulas que con un espaciador sin válvulas. Si bien nuestros resultados no se pueden extender sistemáticamente al uso de los corticoides inhalados, especulamos que su utilización a largo plazo con espaciadores ineficientes aumentaría el desperdicio de la medicación, con requerimiento de dosis mayores y aumento del costo final del tratamiento. Se requieren nuevos estudios clínicos para demostrar esta especulación.

Conclusión

En niños con asma, la variación de los parámetros espirométricos de obstrucción bronquial es mayor cuando el aerosol presurizado de salbutamol se administra a través de una aerocámara con válvulas que con un espaciador sin válvulas.

Referencias bibliográficas

1. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz

- M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:439-44.
2. Dalby R, Suman J. Inhalation therapy: technological milestones in asthma treatment. *Ad Drug Delivery Rev* 2003; 55: 779-91.
3. Kofman C, Berlinski A. Aerosolterapia. En: *Enfermedades Respiratorias Pediátricas*. Editores Macri CN, Teper AM. Buenos Aires: Mc Graw Hill, 2003: 777-84.
4. Kim C, Eldridge MA, Sackner MA. Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 157-64.
5. Toogood JH, Jennings B, Greenway RW, Chuang L. Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 145-53.
6. Pescolliderung I, Radetti G, Gottardi E, Peroni DG, Pietrobelli A, Boner AL. Systemic activity of inhaled corticosteroid treatment in asthmatic children: corticotrophin releasing hormone test. *Thorax* 2003; 58: 227-30.
7. Kofman C, Berlinski A, Zaragoza S, Teper A. Aerosol therapy for pediatric outpatients. *J Resp Care Pract (ISSN 1040-6050)* 2004; page 26.
8. Tobin MJ, Jenouri G, Danta I, Kim C, Watson H, Sackner MA. Response to bronchodilator drug administration by a new reservoir aerosol delivery system and a review of other auxiliary delivery systems. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 670-5.
9. Newhouse MT, Ruffin RE. Deposition and fate of aerosolized drugs. *Chest* 1978; 6: 939-43.
10. Bruce K. Rubin. Inhaled corticosteroids: devices and deposition. *Paed Resp Rev* 2004; 5(Suppl A): S103-S106.
11. Dolovich MB. Lung dose, distribution and clinical response to therapeutic aerosols. *Aerosol Sci Technol* 1993; 18: 230-40.
12. Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a homemade non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. *Acta Paediatr* 2002; 91: 909-13.
13. GINA (Global Initiative for Asthma). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995 (updated 2002). Disponible en <http://www.ginasthma.com>
14. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
15. Schultz RK. Drug delivery characteristics of metered dose inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 284-7.
16. McFadden Jr ER. Improper patient techniques with metered dose inhalers: Clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 278-83.
17. Ahrens R, Lux C, Bahl T, Han SH. Choosing the metered dose inhaler spacer or holding chamber that matches the patient's need: evidence that the specific drug being delivered is an important consideration. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 288-94.
18. Barry PW, O'Callaghan C. Inhalation drug delivery from seven different spacer devices. *Thorax* 1996; 51: 835-40.
19. Finlay WH, Zuberbuhler P, Mandl M. Particle size measurements for the space-chamber metered dose inhaler holding

- chamber compared with aerochamber and metered dose inhaler alone. *J Aerosol Med* 1997; 10: 213-9.
20. **Newman SP, Moren F, Pavia D, Little F, Clarke SW.** Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 317-20.
 21. **Dolovich M, Ruffin R, Corr D, Newhouse MT.** Clinical evaluation of a simple demand inhalation MDI aerosol delivery device. *Chest* 1983; 84: 36-41.
 22. **Kim C, Eldridge MA, Sackner MA.** Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:157-64.
 23. **Dolovich M, Chambers C.** Effect of a pause prior to inhaling a MDI aerosol on drug availability through an open tube spacer [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: A39.
 24. **Barry PW, O'Callaghan C.** The effect of delay, multiple actuations and spacer charge on the in vitro delivery of budesonide from the Nebuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 76-8.
 25. **Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, Hayden MJ, Everard ML, Summers QA, LeSouef PN.** Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different spacer devices. *Thorax* 1996; 51:985- 988.
 26. **Barry PW, Robertson CF, O'Callaghan C.** Optimum use of a spacer device. *Arch Dis Child* 1993; 69:693-4.
 27. **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.
 28. **Kissoon N, Teelucksingh S, Blake KV, Kesser B, Murphy SP, Geller D.** Plastic bottles as spacers for a pressurized metered-dose inhaler: in vitro characteristics. *West Indian Med J* 2001; 50:189-93.
 29. **Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD.** Lung deposition of aerosol. A comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000; 82:495-498.
 30. **Fowler SJ, Wilson AM, Griffiths EA, Lipworth BJ.** Comparative in vivo lung delivery of hydrofluoroalkane salbutamol formulation via metered-dose inhaler alone, with plastic spacer, or with cardboard tube. *Chest* 2001; 119:1018-1020.
 31. **Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al.** American College of Chest Physicians, American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Device selection and outcomes of aerosol therapy: ACCP/ACAAI evidence-base guidelines. *Chest* 2005; 127: 335-71.
 32. **Dubus JC, Dolovich M.** Emitted doses of salbutamol pressurized metered-dose inhaler from five different plastic spacer devices. *Fundam Clin Pharmacol* 2000; 14: 219-24.
 33. **Rajkumar, Vatsa HK, Gaur SN.** Comparative evaluation of market spacer and home made spacer in the management of bronchial asthma. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 397-9.
 34. **Singhal T, Garg H, Arora HS, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK.** Efficacy of a home-made spacer with acute exacerbation of bronchial asthma: a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 37-40.
 35. **Panicker J, Sethi GR, Sehgal V.** Comparative efficiency of commercial and improvised spacer device in acute bronchial asthma. *Indian Pediatrics* 2001; 38:340-348.
 36. **Zar HJ, Brown G, Donson H, Brathwaite N, Mann MD, Weinberg EG.** Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354:979-82.
 37. **Fink J, Dhand R.** Bronchodilator resuscitation in the emergency department: device selection. *Respir Care* 1999; 44:1353-1374.
 38. **Amirav I, Newhouse MT.** Metered-dose inhaler accessory devices in acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 876-82.

Las referencias bibliográficas presentadas en Archivos de Pediatría del Uruguay son adaptadas a la normativa de Vancouver. Las citas de los artículos pertenecientes al Cono Sur se presentan como en la versión original, siendo responsable de su presentación el Comité Editorial del país correspondiente.
