

# Aerosolterapia

Carlos D. Kofman

En las últimas décadas, la terapia mediante aerosoles logró significativos progresos, lo que determinó que se convirtiera en la modalidad más rápida, eficaz y segura para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias. Esta ruta permite la llegada del fármaco directamente al sitio de acción, evitando la necesidad de utilizar la vía digestiva (donde la absorción puede ser errática o lenta) o la vía parenteral. La administración de fármacos por vía inhalatoria ofrece las siguientes ventajas:

1. Posibilidad de utilizar dosis significativamente menores.
2. Se alcanzan menores niveles de droga en sangre y menos efectos colaterales.
3. Acción más rápida.

En el árbol respiratorio, la mayor resistencia ocurre en las vías aéreas superiores, lo que determina una tendencia a retener las partículas potencialmente nocivas lejos de la vía aérea distal. Esto se convierte en un escollo cuando deseamos que las partículas con droga activa penetren en las vías aéreas distales y no sean retenidas en la vía aérea superior (paredes de la boca, lengua, orofaringe), de donde pueden ser deglutidas y provocar los efectos adversos sistémicos.

En este trabajo, se mencionan los factores que rigen el movimiento de las partículas en las vías aéreas, y se señalan especialmente las características que, en los niños, implican una dificultad mayor aun para el uso de esta técnica de administración. Asimismo, se enumeran los diferentes métodos de generación disponibles para uso medicinal, sus mecanismos de funcionamiento, indicaciones, ventajas y desventajas.

## Movimiento de partículas en las vías aéreas

El movimiento de partículas está regido por dos tipos de factores: los intrínsecos del aerosol y los inherentes al paciente.

### Factores intrínsecos del aerosol

El comportamiento aerodinámico de las partículas en el sistema respiratorio está regido principalmente por:

1. **Tamaño.** El diámetro de las partículas es el factor más importante para determinar su posibilidad de ingreso en la vía aérea inferior y la llegada al sitio de acción. Las partículas muy pequeñas (menos de 1 micrón) tienen una baja capacidad de transporte de medicación y una alta probabilidad de ser exhaladas al ambiente sin alcanzar el epitelio respiratorio. Las partículas muy grandes (>5 micrones) tienen una alta tendencia a la aglomeración y a impactarse rápidamente en la vía aérea superior; por ende, se asocian a la posibilidad de generar mayores efectos sistémicos. Las partículas de tamaño intermedio, de 1 a 5 micrones, son las "ideales" y las que a través de mecanismos de depósito, como la sedimentación y la difusión, pueden alcanzar con mayor probabilidad las paredes de las vías aéreas distales. Las partículas de entre 1 y 5 micrones constituyen la "masa respirable" de un aerosol. Los aerosoles terapéuticos son "heterodispersos", lo cual significa que la nube de aerosol contiene partículas de tamaño considerablemente diferente. Como la dispersión de tamaño es asimétrica (no gaussiana), un aerosol puede caracterizarse en función de una medida de tendencia central, el diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) y una medida de dispersión, el GSD (desviación estándar geométrica). Para la administración de partículas a las vías periféricas se preferirá el sistema que proporcione un aerosol con el MMAD más pequeño y con el GSD más estrecho.
2. **Velocidad de ingreso.** A mayor velocidad, mayor probabilidad de depósito en las vías aéreas superiores.
3. **Carga electrostática.** Las influencias de atracción y repulsión por la carga eléctrica pueden darse entre las partículas entre sí, o entre éstas y las paredes de las vías aéreas o de los espaciadores.
4. **"Higrofilia".** Es la propiedad de las partículas de aumentar su tamaño cuando se encuen-

Centro Respiratorio  
Hospital de Niños  
"Ricardo Gutiérrez"  
Gallo 1330 (1425)  
Buenos Aires,  
Argentina

tran en un medio saturado de agua, como la vía aérea.

### Factores inherentes al sujeto

Algunas características especiales del sujeto que recibe un aerosol medicinal pueden influir en el depósito de las partículas:

1. *Patrón respiratorio.* La colaboración del sujeto para inhalar profunda y lentamente, y para contener la inspiración varios segundos antes de exhalar permite aumentar el tiempo de residencia de las partículas en las vías aéreas y, por ende, incrementar la sedimentación del fármaco.
2. *Calibre del árbol bronquial.* En los pacientes con obstrucción bronquial, los sectores menos ventilados reciben un número menor de partículas y el patrón de depósito es irregular, es más central que periférico.

En los lactantes y niños pequeños, la administración de aerosoles es aún más dificultosa por diversos motivos:

1. Los lactantes respiran predominantemente por la nariz, por lo cual el filtro de las vías aéreas superiores es relevante.
2. El tamaño estrecho de las vías aéreas superiores e inferiores determina una distribución de las partículas más central y menos periférica.
3. El patrón respiratorio de los niños pequeños afecta la penetración distal. Estos niños respiran con una frecuencia mayor, y volúmenes y flujos menores. Asimismo, no pueden contener la respiración por lo que tienen menos tiempo de sedimentación.
4. Los lactantes tienen frecuentemente secreciones en las vías respiratorias altas que causan un flujo turbulento que retiene las partículas a nivel proximal.
5. Es posible que los lactantes sufran hipopneas frecuentes. Esto aumenta la variabilidad entre las dosis administradas.
6. Muchos lactantes lloran durante la administración de los aerosoles, lo cual afecta la penetración distal de las partículas. Esto obedece a la inspiración corta y rápida, y a la disminución de la relación inspiración/expiration que existen durante el llanto. Además, la velocidad inspiratoria durante el llanto hace más probable el depósito de partículas en las vías aéreas superiores.
7. La dificultad que enfrentan muchos padres para colocar la máscara facial de manera adecuada. Se demostró que la eficacia de la administración disminuye significativamente si la máscara facial no se adosa herméticamente a la cara. La alternativa de administrar la medicación durante el sueño no es recomendable.

Todos los sistemas de administración inhalatoria de fármacos son, en cierto modo, "ineficientes", debido a que es necesario "desperdiciar" medicación que no alcanza el sitio de acción para que el procedimiento sea eficaz. En la Figura 1, se muestra la cinética de las partículas y la posibilidad de provocar simultáneamente los efectos terapéuticos o colaterales. Las proporciones de distribución de las partículas en el sistema respiratorio dependerán del tipo de método de generación y de las innumerables variables que participan en sus características de funcionamiento.

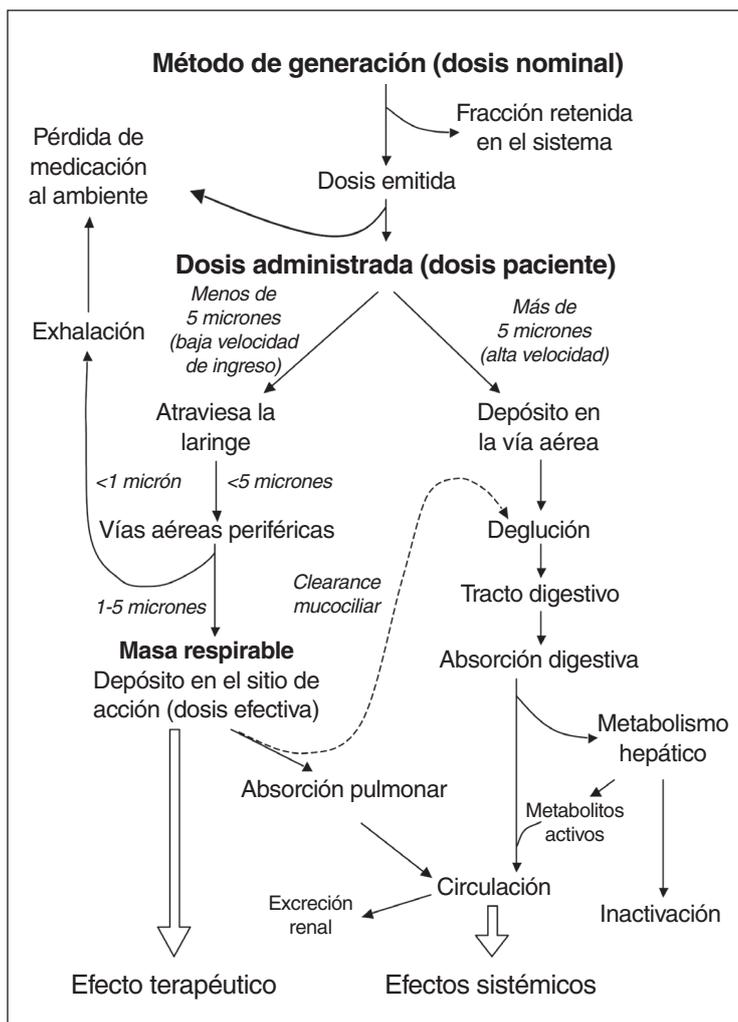


Figura 1. Esquema general de distribución de las partículas aerosolizadas.

## Recursos para la generación de partículas aerosolizadas de uso medicinal

Existen tres métodos de administración inhalatoria de medicamentos: los nebulizadores, los inhaladores de dosis medida y los inhaladores de polvo seco.

### Nebulizadores

Los nebulizadores transforman un medio líquido (solución para nebulizar) en un aerosol. Según el método de generación de partículas, hay, a su vez, tres tipos: los nebulizadores jet, los ultrasónicos y los vibrátiles "mesh".

#### Nebulizadores tipo jet

Constan de una fuente de gas (aire comprimido u oxígeno) y de una pipeta nebulizadora en la que, por efecto "Venturi", se produce la aerosolización de partículas. El flujo del gas ejerce una presión negativa en un canal estrecho de la pipeta (efecto Bernoulli) que succiona el líquido desde el reservorio impulsándolo contra una placa impactadora donde se fragmenta en microscópicas partículas que son arrastradas por la corriente de gas hacia el exterior (Figura 2). Las pipetas nebulizadoras jet tienen distintas configuraciones:

- Los sistemas convencionales (cerrados) administran el aerosol, de manera uniforme, tanto durante la inspiración como la espiración.
- Las pipetas con entradas colaterales de aire (abiertas) brindan una mejor dispersión de tamaño de partículas, aumentando la "masa respirable", a la vez que, mediante un sistema de válvulas, disminuyen la pérdida de partículas al ambiente durante la espiración.
- Las pipetas dosimétricas sólo administran el fármaco durante la inspiración, ya que las válvulas más eficientes evitan la producción de aerosol durante la espiración.

Las pipetas cerradas son aptas para la administración de medicamentos menos costosos (broncodilatadores), mientras que las abiertas y las dosimétricas están indicadas para administrar medicaciones de alto costo (antibióticos, alfa dornasa, etc.).

#### Nebulizadores ultrasónicos

El fármaco y el diluyente colocados en el reservorio para la medicación están expuestos a

las influencias de un cristal piezoeléctrico que vibra millones de veces por segundo cuando es estimulado electrónicamente. En la superficie del líquido, se forman los "capilares verticales", zonas inestables donde se fragmentan las partículas. Una corriente de aire generada por un pequeño ventilador interno las arrastra hacia la salida del sistema (Figura 3).

#### Nebulizadores vibrátiles "mesh"

Estos nebulizadores son los más modernos. En estos sistemas, el aerosol se produce durante la vibración a alta frecuencia de una pieza multi-perforada con poros micrométricos en contacto con el líquido para nebulizar. Entre sus ventajas se mencionan: ínfimo volumen residual, mayor rapidez y la posibilidad de vehicular suspensiones. La desventaja es el mayor costo.

En los nebulizadores jet y ultrasónicos, las partículas grandes tienden a impactarse en las paredes internas del equipo, coalescen y vuelven a caer al reservorio para ser "re-nebulizadas". Una cierta cantidad del líquido es retenido en el sistema constituyendo el volumen residual. Este varía según el diseño del nebulizador y puede representar un porcentaje significativo de desperdicio si el volumen de llenado es escaso. Durante el proceso de la nebulización, la evaporación del agua determina un efecto de concentración progresiva de soluto en el reservorio del sistema.

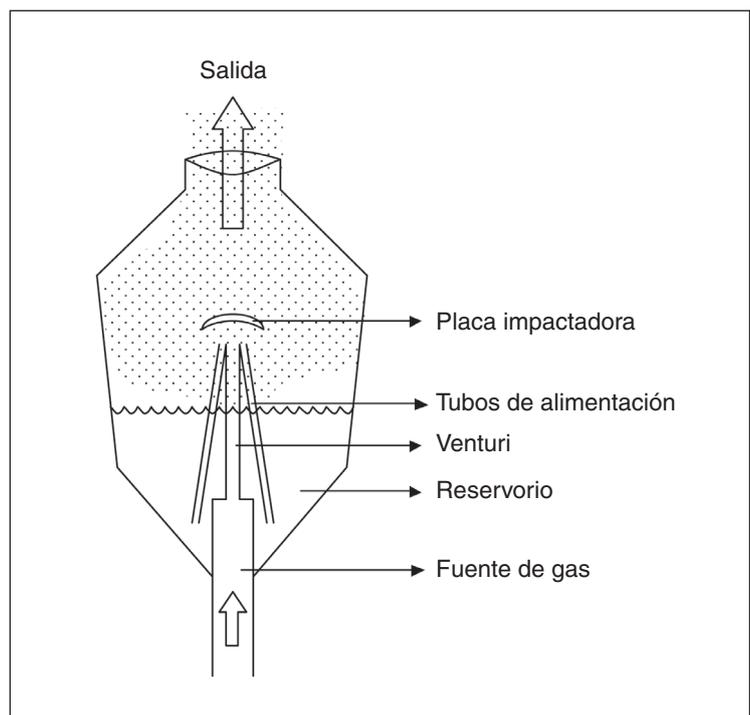


Figura 2. Esquema del nebulizador tipo jet.

Los nebulizadores pueden tener salida como máscara facial (para pacientes pequeños y no cooperadores) o pieza bucal. Esta última es preferible cada vez que sea posible, pues disminuye la acción de filtro nasal, tiene menor volumen residual y evita el depósito de medicación en la piel y en los ojos, importante cuando se utilizan anticolinérgicos o corticoides inhalados por tiempo prolongado. Los nuevos diseños de máscaras faciales para niños han permitido aumentar la penetración pulmonar de partículas y disminuir la deposición ocular. Por otra parte, es importante señalar que la dosis administrada disminuye notablemente si la máscara no se utiliza adosada con firmeza a la cara del paciente. También, existen nebulizadores para administrar aerosoles a pacientes traqueotomizados o ventilados.

Múltiples factores influyen en el rendimiento de un nebulizador:

- a. *Flujo de gas (en nebulizadores jet)*. A mayor flujo, aumenta la "masa respirable" y disminuye el tiempo de la nebulización. Las velocidades elevadas de gas posibilitan usar un volumen de llenado mayor y aumentar la eficiencia sin prolongar el tiempo del procedimiento. Es común que el uso de compresores inadecuados u obsoletos se asocie a un bajo rendimiento del sistema. Los equipos comerciales generan flujos fijos, a la vez que existe una gran variabilidad entre los diferentes modelos disponibles e incluso entre equipos de la misma marca, especialmente

por el desgaste que se produce con el uso prolongado.

- b. *Conformación de la pipeta nebulizadora (en nebulizadores jet)*. Los diseños más eficientes tienen un reservorio de forma cónica que minimiza el volumen residual al finalizar la nebulización, un sistema Venturi de gran presión negativa que reduce el tamaño de las partículas y acorta el tiempo del procedimiento, y la posibilidad de generar aerosol aun durante el uso de la pipeta en posición inclinada.
- c. *Propiedades físicas de la sustancia por nebulizar*. Las soluciones (salbutamol) son más fáciles de aerosolizar que las suspensiones (corticoides inhalados, antibióticos). Los nebulizadores ultrasónicos no están recomendados para administrar estas últimas.
- d. *Temperatura y humedad ambientales*. La posibilidad de evaporación al ambiente aumenta cuando el clima es cálido y seco, lo que disminuye la eficacia.
- e. *Tiempo de nebulización*. El proceso de nebulización finaliza cuando deja de producirse la nube de aerosol. Es frecuente que los niños abandonen el procedimiento antes de que realmente termine y no reciban el total de la dosis prescrita. Los nebulizadores ultrasónicos aportan la medicación en menos tiempo que los nebulizadores jet.
- f. *Limpieza y antigüedad del equipo*. La presencia de cristales o detritus residuales en las pipetas suele determinar una disminución significativa del rendimiento. Lo mismo puede ocurrir por el envejecimiento de los materiales o el lavado a temperaturas elevadas que produce deformaciones.

Estudios con radioisótopos han demostrado que la medicación que alcanza los pulmones de los niños a través de los nebulizadores no supera, en el mejor de los casos, el 12% de la dosis nominal. En gran medida, esto se debe a la considerable pérdida de partículas al ambiente durante la espiración y al volumen residual en las pipetas y los reservorios. A pesar de esta "ineficiencia", los nebulizadores son sistemas eficaces para tratar distintas enfermedades respiratorias. Entre sus principales ventajas se cuenta la posibilidad de utilizar simultáneamente fracciones elevadas de oxígeno inspirado (sólo los jet); por este motivo, están especialmente indicados en los cuadros de obstrucción bronquial aguda, moderada o grave. Además, pueden emplearse en pacientes no colaboradores (niños muy pequeños o sujetos con alteracio-

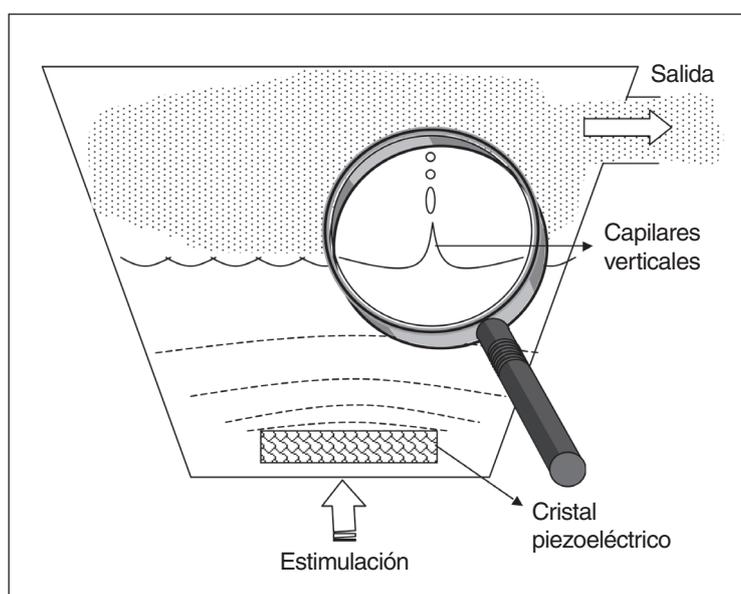


Figura 3. Esquema del nebulizador ultrasónico.

nes de la conciencia) y muchas medicaciones inhalatorias no están disponibles en otros sistemas y sólo pueden administrarse mediante nebulizadores. Sus desventajas son: demandan mayor tiempo de administración (lo que conspira contra el óptimo cumplimiento de tratamientos prolongados), los equipos son voluminosos e incómodos para el traslado fuera del domicilio y pueden ser vectores de infecciones cruzadas si no se higienizan en forma apropiada.

### ***Inhaladores de dosis medida***

Los inhaladores de dosis medida (IDM) son dispositivos que contienen el ingrediente activo junto con propelentes dentro de un envase metálico sellado a alta presión. El producto puede ser emitido a través de un orificio, cada vez que la recámara (de 25 a 100 microlitros) se pone en contacto con la atmósfera y las presiones se equilibran. Merced al diseño especial de la válvula, el volumen expulsado en cada oportunidad es constante y reproducible generando una nube o pluma con características especiales. En los primeros centímetros, las partículas son de gran tamaño y se trasladan a una enorme velocidad, supera los 25-30 metros por segundo. A medida que continúa desarrollándose, la fricción con el aire determina una considerable disminución del tamaño y la velocidad de las partículas. Sin embargo, al frente de la pluma, siempre hay partículas muy grandes (más de 100 micrones) y veloces, que impactan balísticamente contra la primera superficie perpendicular y que jamás penetran en las vías aéreas intratorácicas.

Los propelentes modernos, los hidrofluoroalcanos o HFA (HFC-134a, HFC-227) se han desarrollado como sustitutos de los clorofluorocarbonos (CFC), que no podrán seguir produciéndose a partir del Protocolo de Montreal, debido a su efecto deletéreo sobre la capa de ozono y a que favorecen el efecto "invernadero". Los inhaladores presurizados con HFA, especialmente los de salbutamol y de propionato de beclometasona, generan aerosoles con una pluma más lenta y con menor MMAD y GSD (aerosoles ultrafinos) que sus antecesores con CFC.

En los últimos años, se han incorporado, en algunos de los IDM, contadores de las dosis remanentes, que permiten al paciente y a su familia saber cuándo el dispositivo alcanza el final de su vida útil y aumentan el cumplimiento del tratamiento.

El uso correcto de un aerosol presurizado en forma directa (sin intermediarios) exige realizar pasos difíciles sin errores en la edad pediátri-

ca, como la coordinación necesaria entre la opresión del canister y la inhalación es la más complicada. Aun cuando la maniobra realizada sea correcta, la fracción efectiva depositada no supera el 20% de la dosis nominal. Otro gran inconveniente de la administración directa es la elevada deposición orofaríngea de la medicación y la mayor absorción sistémica, lo cual disminuye el índice terapéutico. Para evitar los mencionados problemas de los IDM, se idearon dos tipos de alternativas: el autohaler y los intermediarios:

### ***Autohaler***

Es un aerosol presurizado diseñado especialmente para reducir la necesidad de coordinación "mano-boca" por parte del paciente, ya que mediante un ingenioso mecanismo interno de resortes y válvulas, detecta el momento de la inspiración del paciente y, en el mismo instante, el bidón actúa para liberar la medicación. Sin embargo, no evita la alta proporción de depósito orofaríngeo que presentan los IDM convencionales.

### ***Intermediarios***

Son elementos que se interponen entre el IDM y el paciente. Evolucionaron desde simples espaciadores sin válvulas que sólo ponían distancia entre la salida del sistema y la boca, hasta sofisticados dispositivos con válvulas que tienen una influencia decisiva en la administración de aerosoles presurizados, especialmente en Pediatría. Al alejar el inhalador de la boca, permiten que las grandes y rápidas partículas se desaceleren y disminuyan de tamaño. La impactación inercial en la orofaringe es menor por lo que se incrementa el índice terapéutico.

Los espaciadores simples sin válvulas requieren, sin embargo, cierta coordinación entre el accionamiento del IDM y la inspiración. Se ha demostrado que el uso no sincrónico con la inhalación disminuye la deposición pulmonar. La adición de válvulas a los espaciadores permitió reducir considerablemente el problema de la coordinación entre el accionamiento del IDM y la inspiración. Se convierten así en cámaras de contención del aerosol, donde las partículas permanecen en suspensión un tiempo breve, pero suficiente hasta que el paciente produzca la inhalación. Por lo tanto, las aerocámaras son útiles aun si el accionamiento del IDM se produce de manera asincrónica. Más aún, las aerocámaras con máscara facial permiten utilizar los IDM en pacientes no cooperadores que respiran sólo a volúmenes corrientes (niños pequeños o pacientes con trastornos neurológicos) o en enfermos con obstrucción bronquial moderada o

grave. El sellado hermético de las aerocámaras con máscaras fáciles es un paso fundamental para un uso correcto. Asimismo, resulta importante considerar el espacio muerto determinado por el tamaño de la máscara, especialmente en los niños pequeños quienes presentan un bajo volumen minuto respiratorio. Los recién nacidos, sobre todo los prematuros de bajo peso, pueden presentar dificultad para generar una presión negativa suficiente como para abrir las válvulas de las aerocámaras y, en estos casos, sería preferible el uso de espaciadores sin válvulas. También existen aerocámaras con salida adaptable a tubos de traqueostomías y a tubos endotraqueales. Las aerocámaras permiten además una mayor evaporación del propelente y mayor atrapamiento de los excipientes del aerosol (especialmente del ácido oleico). Ello aumenta considerablemente la masa de partículas ideales, la distribución periférica de la medicación y los resultados terapéuticos.

Se ha determinado que la deposición pulmonar a partir de un aerosol presurizado y una aerocámara se incrementa con la edad, y es de 16,4%; 28,2% y 41,8% de la dosis nominal en menores de 4, entre 4 y 8, y en mayores de 8 años, respectivamente. Sin embargo, diversos factores pueden afectar la dosis pulmonar, entre ellos, el volumen del espaciador, la forma, el material de construcción, el diseño de las válvulas, la aplicación de una o de múltiples dosis simultáneas, la demora entre el accionamiento del aerosol presurizado y la inhalación, el tratamiento para disminuir la carga electrostática, etc. El diseño de los intermediarios que se comercializan es sumamente variable; en el mercado, hay gran cantidad de modelos que difieren en tamaño, número y disposición de las válvulas, el material de las paredes y de las máscaras, la orientación de la pluma, los sistemas audibles de detección de flujos inspiratorios inadecuados, etc. (Tabla). Se debe tener en cuenta que especialmente los

pacientes de escasos recursos económicos utilizan espaciadores sin válvulas confeccionados con elementos, como botellas plásticas, vasos de telgopor, envases de sueros, etc., en forma análoga a las aerocámaras de contención. Sin embargo, los espaciadores sin válvulas tienen eficacia clínica y eficiencia inferior a las aerocámaras convencionales. El uso de espaciadores con paredes que disipan la carga electrostática (teflón o plásticos con un tratamiento especial) disminuye la retención de partículas en el interior y aumenta la administración pulmonar. Si se emplean materiales plásticos comunes, el lavado periódico con detergente reduce el efecto de la carga electrostática e incrementa el aporte de medicación al paciente.

### **Inhaladores de polvo seco**

Los inhaladores de polvo seco (IPS) administran la medicación en forma de partículas sólidas previamente micronizadas, y emplea como fuente de energía el propio flujo inspiratorio del paciente. Todos los sistemas de polvo seco constan de:

1. Recámara donde se sitúa una cantidad conocida de partículas.
2. Mecanismo aerodinámico de formación del aerosol.
3. Mecanismo de desagregación.
4. Adaptador para la boca del paciente.
5. Cubierta protectora del polvo y la humedad.

La medicación se almacena como polvo sólido adsorbido a excipientes que suelen ser macropartículas (80 micras) de lactosa u otros azúcares inertes. Los primeros IPS desarrollados fueron inhaladores de una sola dosis (Rotaler® o Spinhaler®) que debían ser recargados con cápsulas individuales para cada inhalación. Los diseños más modernos son "multidosis" (Diskhaler®, Turbuhaler®, Diskus®, Clickhaler®, Easyhaler®), ya que contienen la medicación en algún tipo de reservorio, a partir del cual se llena la recámara y pueden ser empleados muchas veces antes de descartarse.

El paciente debe desarrollar una maniobra inspiratoria vigorosa (30 a 60 litros por segundo) desde el final de una espiración forzada. El flujo así generado, a través de un efecto Bernoulli, produce la desagregación de las macropartículas y la salida de la medicación desde el sistema hacia las vías respiratorias. Este hecho determina implícitamente que la coordinación está asegurada para este tipo de dispositivos.

**Tabla. Ejemplos de intermediarios y sus características más sobresalientes**

Marca	Volumen (cc)	Número de válvulas	Material antielectrostático
Aerochamber Plus®	145	2	No
Aerochamber Max®	145	2	Sí
Babyhaler®	350	1	No
Volumatic®	750	1	No
Optichamber®	218	2	No
Nebuchamber®	250	2	Sí
Vortex®	200	2	Sí

Sin embargo, si erróneamente el paciente espira dentro del sistema, la humedad en su interior puede afectar el buen funcionamiento del inhalador. Los pacientes muy pequeños (menores de 4 a 7 años, según el tipo de dispositivo), aquellos con alguna debilidad muscular o que sufren obstrucción grave no son capaces de generar los flujos necesarios para poder accionar este tipo de inhaladores.

En la actualidad, los sistemas de IPS más utilizados son el Turbuhaler® y el Diskus®. Como presentan un adecuado diámetro aerodinámico mediano de masa, tienen una masa respirable elevada. No obstante, el alto flujo inicial requerido para dispersar las partículas aumenta el depósito en la vía aérea superior. Por ello, el índice terapéutico de estos dispositivos es inferior a los del IDM + aerocámara. Es muy frecuente observar errores en la técnica de administración con los IPS, pero generalmente se deben a déficit en la instrucción por parte del médico tratante.

## Usos de la aerosolterapia

El empleo de aerosoles en medicina tiene indicaciones terapéuticas y diagnósticas.

### Indicaciones terapéuticas

Para administrar:

1. Broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta (salbutamol, terbutalina, clenbuterol, fenoterol, etc.) para crisis asmática, fibrosis quística u otras entidades que cursan con obstrucción bronquial aguda reversible.
2. Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio, tiotropio) como broncodilatadores coadyuvantes en el asma y la bronquitis crónica.
3. Corticoides inhalados (fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona, ciclesonida) en el tratamiento de sostén del asma persistente, la displasia broncopulmonar, la laringitis y la fibrosis quística.
4. Broncodilatadores simpaticomiméticos de acción prolongada (salmeterol, formoterol) en el tratamiento de sostén del asma persistente moderada o grave, siempre combinados con los corticoides inhalados.
5. Cromoglicato disódico y nedocromil en el tratamiento de sostén del asma.
6. Antibióticos (especialmente aminoglucósidos) en la fibrosis quística, las disquinesias ciliares y las bronquiectasias.
7. Anfotericina B en ciertas micosis pulmonares.
8. ADNasa (alfa dornasa) a pacientes con fibrosis quística.
9. N-acetilcisteína en casos de fibrosis quística, bronquitis crónica y bronquiectasias.
10. Surfactante exógeno para tratar el síndrome de membrana hialina del recién nacido y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
11. Fármacos por vía inhalatoria para acción sistémica: insulina. La administración aerosolizada de hormona antidiurética, factores de la coagulación, y ciertas inmunizaciones están en fase de experimentación.

### Indicaciones diagnósticas

1. Evaluación de la respuesta broncodilatadora en las pruebas de función pulmonar con salbutamol.
2. Centellografía de ventilación pulmonar ( $Tc_{99}$ ,  $Xe_{133}$ ).
3. Evaluación del clearance mucociliar (partículas marcadas con  $Tc_{99}$ ).
4. Estudios de provocación bronquial (metacolina, histamina, manitol, adenosina, alergenos, agua destilada o solución salina hipertónica).
5. Inducción de esputo para estudios bacteriológicos o monitoreo no invasivo de la actividad inflamatoria bronquial (solución salina hipertónica).
6. Estudios de la permeabilidad epitelial (DTPA+ $Tc_{99}$ ).

## Ventajas y desventajas de los sistemas de administración

### Nebulizadores

#### Ventajas

- a. No requieren coordinación ni colaboración por parte del sujeto (son eficaces respirando a volumen corriente).
- b. Pueden utilizarse a cualquier edad y en pacientes no cooperadores.
- c. Permiten administrar medicaciones no disponibles con otros métodos.
- d. Es posible utilizar dosis elevadas de medicación y ajustar las dosis en forma más flexible.
- e. Se pueden administrar dos medicaciones juntas, si son compatibles.

- f. Posibilitan el aporte simultáneo de oxígeno, lo cual los hace especialmente útiles en el tratamiento de pacientes con obstrucción bronquial aguda grave e hipoxemia.
- g. Los nebulizadores ultrasónicos son silenciosos y más “amigables” para los niños pequeños. Son más rápidos que los nebulizadores jet. Algunos diseños modernos son pequeños y portátiles.
- h. Los sistemas vibrátiles “mesh” son más rápidos y eficientes, y son útiles para administrar tanto soluciones como suspensiones.

#### *Desventajas*

- a. Requieren equipos voluminosos, por lo que su utilización fuera del domicilio es más difícil.
- b. Demandan varios minutos para la preparación y la administración, lo cual conspira contra el cumplimiento de tratamientos prolongados.
- c. Costo de los equipos.
- d. Se pueden contaminar y pueden ser vectores de sobreinfecciones extrahospitalarias o intrahospitalarias.
- e. Los niños pequeños rechazan frecuentemente el procedimiento por temor a la máscara facial y al ruido del equipo.
- f. No todas las medicaciones están disponibles en forma de solución. Las suspensiones no se nebulizan tan fácilmente, en especial con los ultrasónicos.

#### **Inhaladores de dosis medida**

##### *Ventajas*

- a. Son rápidos.
- b. Son compactos y portátiles.
- c. No es necesario preparar la medicación.
- d. Alta reproducibilidad de la dosis emitida.

##### *Desventajas*

- a. Requieren extrema coordinación entre el accionamiento y la inspiración. No pueden indicarse sin espaciadores en la edad pediátrica.
- b. Presentan alto grado de depósito orofaríngeo (bajo índice terapéutico).
- c. Es difícil determinar las dosis remanentes si no incluye el sistema contador de dosis.
- d. Los propelentes clorofluorocarbonados dañan la capa de ozono.

- e. No todas las medicaciones están disponibles.
- f. Poca flexibilidad para ajuste de dosis.

#### **Inhaladores de dosis medida + aerocámara**

##### *Ventajas*

- a. Menor depósito orofaríngeo de las partículas de gran tamaño, manteniendo una adecuada penetración en vías aéreas distales (mejor índice terapéutico que el aerosol presurizado solo).
- b. Reducen la necesidad de coordinación del paciente. Permiten el uso del inhalador de dosis medida a cualquier edad e inclusive en pacientes ventilados o traqueostomizados.

##### *Desventajas*

- a. Menor comodidad de transporte que el aerosol presurizado solo.
- b. Costo adicional.
- c. La inhalación puede resultar complicada para algunos pacientes.
- d. En caso de utilizar máscara facial, la falta de cierre hermético puede reducir la dosis a cero.
- e. El uso incorrecto reduce la dosis efectiva.

#### **Inhaladores de polvo seco**

##### *Ventajas*

- a. Son rápidos.
- b. Son compactos y portátiles.
- c. Se activan con la respiración. No requieren coordinación extrema.
- d. Índice terapéutico adecuado.
- e. No usan propelente. No dañan la capa de ozono.
- f. Los más nuevos tienen contador de dosis remanentes.

##### *Desventajas*

- a. Requieren cierta coordinación y considerable flujo inspiratorio.
- b. No pueden ser indicados a menores de 5-7 años de edad.
- c. Tienen alto depósito orofaríngeo.
- d. En algunos pacientes, provocan tos por la inhalación de partículas de lactosa.

- e. No todas las medicaciones están disponibles.
- f. Algunos dispositivos (unidosis) requieren preparación del sistema.

Para el tratamiento de las afecciones respiratorias, por sobre las demás, se preferirá la vía inhalatoria. Si se desea dirigir las partículas de un fármaco a una zona específica del árbol respiratorio, es imprescindible conocer los diversos aspectos inherentes al comportamiento aerodinámico que presentan, según el método de generación, la geometría del árbol bronquial, la edad del paciente, la colaboración, etc. Así, por ejemplo, se preferirá un método generador de partículas predominantes muy pequeñas para alcanzar alvéolos; de tamaño intermedio para una distribución más uniforme en el árbol bronquial; o de un diámetro más grande para su depósito preponderante en laringe o tráquea. Hay que tener presente que si el MMAD es muy pequeño, una considerable cantidad de partículas no se depositarán en las vías aéreas, sino que alcanzarán los sacos alveolares, donde probablemente no ejerzan su acción terapéutica y sí puedan absorberse al lecho vascular pulmonar y aumentar los efectos colaterales. Siempre se preferirá aquel método que brinde el mejor índice terapéutico. Muchos elementos pueden guiar al médico clínico en la elección del sistema para un paciente específico. Entre ellos, se tienen en consideración la disponibilidad de la medicación para el sistema elegido, la patología que motiva la indicación, la facilidad de uso, el costo, el índice terapéutico previsto, los posibles efectos colaterales, etc. La selección del sistema por utilizar dependerá de la experiencia del médico actuante y de las consideraciones del paciente y su familia. En todos los casos, el profesional deberá enseñar cuidadosamente el procedimiento correcto y supervisarlos en las consultas periódicas. Es preciso tener en cuenta que, en muchas ocasiones, los errores relacionados con la técnica de administración inhalatoria son causas exclusivas o concurrentes del fracaso terapéutico.

## Bibliografía

1. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Groshar D, Luder AS. Nebulizer hood compared to mask in wheezy infants: aerosol therapy without tears! *Arch Dis Child* 2003;88:719-723.
2. Amirav I, Newhouse MT. Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of the facemask seal. *Pediatrics* 2001;108:389-394.
3. Amirav I, Newhouse MT. Treatment failures in children with asthma due to inappropriate use of Turbuhaler. *J Pediatr* 2002;140:483.
4. Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices. *Eur Respir Rev* 2005;14:109-116.
5. Anderson PJ, Dolovich MB. Aerosols as diagnostic tools. *J Aerosol Med* 1994;7:77-88.
6. App EM, Baran D, Dab I, Malfroot A, Coffiner M, Vanderbist F, King M. Dose-finding and 24-h monitoring for efficacy and safety of aerosolized Nacystelyn in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19:294-302.
7. Baba Y, Hayashida M, Yasunami J, Takamatsu I, Adachi K, Toyoshima K. Bronchoconstrictive effect of ultrasonic nebulized distilled water on asthmatic children. *J Asthma* 1989;26:299-307.
8. Barnes KL, Clifford R, Holgate ST, Murphy D, Comber P, Bell E. Bacterial contamination of home nebulisers. *BMJ* 1987;295:812.
9. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S1-S53.
10. Barry PW, O'Callaghan C. In vitro comparison of the amount of salbutamol available for inhalation from different formulations used with different spacer devices. *Eur Respir J* 1997;10:1345-1348.
11. Bennet WD, Smaldone GC. Human variation in peripheral air-space deposition of inhaled particles. *J Appl Physiol* 1987;62:1603-1610.
12. Bennet WD. Aerosolized drug delivery: fractional deposition of inhaled particles. *J Aerosol Med* 1991;4:223-229.
13. Bernstein JA, Bernstein IL. Cromolyn and nedocromil. *Immunol Allergy Clin North Am* 1993;13:891-902.
14. Bisgaard H, Pedersen SS, Nielsen KG, Skov M, Laurson EM, Kronborg G, Reimert CM, Hoiby N, Koch C. Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1190-1196.
15. Brennan VK, Osman LM, Graham H, Critchlow A, Everard ML. True device compliance: the need to consider both competence and contrivance. *Respir Med* 2005;99:97-102.
16. Broeders ME, Molema J, Burnell PK, Folgering HT. Ventolin Diskus and Inspyriil Turbuhaler: an in vitro comparison. *J Aerosol Med* 2005;18:74-82.
17. Broeders ME, Molema J, Vermue NA, Folgering HT. Peak inspiratory flow rate and slope of the inhalation profiles in dry powder inhalers. *Eur Respir J* 2001;18:780-783.
18. Chang Lai S, Hung W, Liao KK. Detecting alveolar epithelial injury following volatile anesthetics by Tc99 DTPA radioaerosol inhalation lung scan. *Respiration* 1999;506-517.
19. Chua HL, Chambers CB, Newhouse MT. Comparison of the effect of four MDI add-on devices on lung deposition and function in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1994;149:A217.
20. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD, Le Souef PN. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994;7:2185-2191.
21. Ciccolella D, Brennan K, Kelsen S, Criner G. Dose response characteristics of nebulised albuterol in the treatment of acutely ill hospitalized asthmatics. *J Asthma* 1999;36:539-546.
22. Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers: implications for in-vitro testing. *J Aerosol Med* 1993;6:99-110.

23. Cole CH, Colton T, Shah BL, Abbasi S, MacKinnon BL, Demissie S, Frantz. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1999;340:1036-1038.
24. Costello CM, O'Connor C, Finlay G, Shiels P, Fitzgerald M, Hayes J. Effect of nebulised recombinant DNase on neutrophil elastase load in cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:619-623.
25. Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, Make BJ, McCabe WR. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. Source of bacterial aerosols. *Am J Med* 1984;77:834-838.
26. Cripps A, Riebe M, Schulze M, Woodhouse R. Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers. *Respir Med* 2000;94(Suppl. B):S3-S9.
27. D'Alonza GE, Nathan RA, Henochowicz S, Morris RJ, Ratner P, Rennard SI. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *JAMA* 1994;271:1412-1416.
28. Dahlbäck M. Behavior of nebuliser solutions and suspensions. *J Aerosol Med* 1994;7:S13-S18.
29. De Boeck K, Proesmans M, Mortelmans L, Van Billoen B, Willems T, Jorissen M. Mucociliary transport using 99mTc-albumin colloid: a reliable screening test for primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2005;60:414-417.
30. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care* 2002;47:1406-1416.
31. 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.
32. Dolovich M, Rhem R. Impact of oropharyngeal deposition on inhaled dose. *J Aerosol Med* 1998;11:S112-S115.
33. Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. Optimal delivery to the lungs from metered dose inhalers. *Chest* 1981;80S:911-915.
34. Dolovich M. Measurement of particle size characteristics of metered dose inhalers (MDI) aerosols. *J Aerosol Med* 1991;4:251-263.
35. Dolovich M. Rationale for spacer use in children. *Pediatr Pulmonol* 1997;16:S184-S185.
36. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldone GC, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2005;127:335-371.
37. Dolovich MB. Aerosol delivery to children: what to use, how to choose. *Pediatr Pulmonol* 1999;18:S79-S82.
38. Esposito-Festen J, Ijsselstijn H, Hop W, van Vliet F, de Jongste J, Tiddens H. Aerosol therapy by pressured metered-dose inhaler-spacer in sleeping young children: to do or not to do? *Chest* 2006;130:487-492.
39. Esposito-Festen JE, Ates B, van Vliet FJ, Verbraak AF, de Jongste JC, Tiddens HA. Effect of a facemask leak on aerosol delivery from a pMDI-spacer system. *J Aerosol Med* 2004;17:1-6.
40. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from holding chambers with attached facemask. *Arch Dis Child* 1992;67:580-585.
41. Everard ML, Evans M, Milner AD. Is tapping jet nebulizers worthwhile? *Arch Dis Child* 1994;70:538-539.
42. Everard ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulised aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax* 1993;48:1045-1046.
43. Everard ML. Inhalation therapy for infants. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:869-878.
44. Ferron GA. The size of soluble aerosol particles as a function of the humidity of the air: application to the human respiratory tract. *J Aerosol Sci* 1990;21:833-844.
45. Finlay WH. Estimating the type of hygroscopic behavior exhibited by aqueous droplets. *J Aerosol Med* 1998;11:221-229.
46. Fitzgerald JM, Grunfeld A, Pare PD, Levy RD, Newhouse MT, Hodder R, Chapman KR. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. *Chest* 1997;111:311-315.
47. Fok TF, Lam K, Chan CK, Ng PC, Zhuang H, Wong W, Cheung KL. Aerosol delivery to non-ventilated infants by metered dose inhaler: should a valved spacer be used? *Pediatr Pulmonol* 1997;24:204-212.
48. Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coates G, Paes B, Rashid F, Newhouse M, Kirpalani H. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:301-309.
49. Fuller HD, Dolovich M, Turpie FH, Newhouse MT. Efficiency of bronchodilator aerosol delivery to the lungs from metered dose inhaler in mechanically ventilated patients. A study comparing four different actuator devices. *Chest* 1994;105:214-218.
50. Geelhoed GC. Croup. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:370-374.
51. Geller DE. The science of aerosol delivery in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:S5-S17.
52. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). NIH Publication N° 02-3659 Issued January, 1995 (updated 2004). [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
53. Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988;319:486-494.
54. Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek R. Medication nebulizer performance: effects of diluent volume, nebulizer flow and nebulizer brand. *Chest* 1996;110:498-505.
55. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care* 2008;53:699-723.
56. Hickey AJ, Evans RM. Aerosol generation from propellant-driven metered dose inhalers. En: Hickey AJ (ed.) *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy*, New York: Marcel Dekker Inc.; 1996:417-439.
57. Hickey AJ, Quigley K, Evans R. Spray formation at the actuator of a metered dose inhaler. *Pharm Res* 1993;10:S137.
58. Hiller FC. Health implications of hygroscopic particle growth in the human respiratory tract. *J Aerosol Med* 1991;4:1-23.
59. Humphreys DM. Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol. *BMJ* 1992;304:320.
60. Janssens HM, Heijnen EM, de Jong VM, Hop WC, Holland WP, de Jongste JC, Tiddens HA. Aerosol delivery from spacers in wheezy infants: a daily life study. *Eur Respir J* 2000;16:850-856.
61. Janssens HM, Tiddens HA. Facemasks and aerosol delivery by metered dose inhaler-valved holding chamber in young children: a tight seal makes the difference. *J Aerosol Med* 2007;20:S59-S63.
62. Janssens HM, van der Wiel EC, Verbraak AF, de Jongste JC, Merkus PJ, Tiddens HA. Aerosol therapy and the fighting toddler: is administration during sleep an alternative? *J Aerosol Med* 2003;16:395-400.

63. Kendrick AH, Smith EC, Denyer J. Nebulizers: fill volume, residual volume and matching of nebulizer to compressor. *Respir Med* 1995;89:157-159.
64. Khan Y, Tang Y, Hochhaus G, Shuster JJ, Spencer T, Chesrown S, Hendeles L. Lung bioavailability of hydrofluoroalkane fluticasone in young children when delivered by an antistatic chamber/mask. *J Pediatr* 2006;149:793-797.
65. Kofman C. Aerosolterapia. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*, 9ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
66. Kofman C, Berlinski A, Zaragoza S, Teper A. Aerosol therapy for pediatric outpatients. *J Respir Care Pract* 2004;26.
67. Kofman C, Teper A, Vidaurreta S, Köhler MT. Respuesta broncodilatadora del salbutamol administrado como aerosol presurizado mediante aerocámaras con válvulas o espaciadores no valvulados. *Arch Argent Pediatr* 2006;104:196-202.
68. Kofman C, Teper A, Villafañe A, Alva Grimaldi L, Vidaurreta S, Maffey A. Comparison of the efficacy and safety of propionate fluticasone treatment between non-valved spacers and valved-holding chambers in asthmatic infants. Póster presentado en el 15th Annual Congress, European Respiratory Society, Copenhagen, 2005.
69. Lal MK, Sinha SK. Surfactant respiratory therapy using surfaxin/sinapultide. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2:339-344.
70. Laube BL, Benedict GW, Dobs AS. Time to peak insulin level, relative bioavailability, and effect of site of deposition of nebulized insulin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Aerosol Med* 1998;11:153-173.
71. Le Brun PP, de Boer AH, Heijerman HG, Frijlink HW. A review of the technical aspects of drug nebulization. *Pharm World Sci* 2000;22:75-81.
72. Leach CL, Davidson PJ, Bourdreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998;12:1346-1353.
73. Leung K, Louca E, Coates AL. Comparison of breath-enhanced to breath-actuated nebulizers for rate, consistency, and efficiency. *Chest* 2004;126:1619-1627.
74. Lewis J, Veldhuizen R. Surfactant: current and potential therapeutic application in infants and adults. *J Aerosol Med* 1996;9:143-154.
75. Lin HL, Restrepo RD, Gardenhire DS, Rau JL. Effect of face mask design on inhaled mass of nebulized albuterol, using a pediatric breathing model. *Respir Care* 2007;52:1021-1026.
76. Littlewood JM, Smye SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993;68:788-792.
77. Mallol J, Rattray S, Walker G, Cook D, Robertson CF. Aerosol deposition in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:276-281.
78. Malone RA, Hollie MC, Glynn-Barnhart A, Nelson HS. Optimal duration of nebulized albuterol therapy. *Chest* 1993;104:1114-1118.
79. Martonen T, Yang Y. Deposition mechanics of pharmaceutical particles in human airways. En: Hickey AJ (ed.) *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy*, Nueva York; Marcel Dekker Inc.; 1996:3-27.
80. Martonen TB, Katz I, Cress W. Aerosol deposition as a function of airway disease: cystic fibrosis. *Pharm Res* 1995;12:96-102.
81. Meakin BJ, Ganderton D, Panza I, Ventura P. The effect of flow rate on drug delivery from the Pulvinal, a high-resistance dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 1998;11:143-152.
82. Melandri C, Tarroni G, Prodi V, De Zaiacomo T, Formignani M, Lombardi C. Deposition of charged particles in the human airways. *J Aerosol Sci* 1983;14:657-671.
83. Melani AS. Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician. *Acta Biomed* 2007;78:233-245.
84. Mercer TT, Goddard RF, Flores RL. Effect of auxiliary air flow on the output characteristics of compressed-air nebulizers. *Ann Allergy* 1969;27:211-217.
85. Morrow PE. Aerosol characterization and deposition. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:88-99.
86. Newman SP, Newhouse MT. Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *J Aerosol Med* 1996;9:55-70.
87. Newman SP, Pavia D, Moren F, Sheahan NF, Clark SW. Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981;36:52-55.
88. Newman SP. Production of radioaerosols. En: Clarke S, Pavia D (eds.) *Aerosols and the Lung: Clinical and Experimental Aspects*, Londres: Butterworths; 1984:71-91.
89. Newnham DM, Lipworth BJ. Nebulizer performance, pharmacokinetics, airways and systemic effects of salbutamol given via a novel nebulizer delivery system ("Ventstream"). *Thorax* 1994;49:762-770.
90. Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J Aerosol Med* 1999;12:47-53.
91. Niven RW, Haver K, Brian JD. Output characteristics of jet nebulisers containing solutions vs. suspensions of steroids for inhalation therapy. *Pharm Res* 1991;8:168.
92. Pavia D, Thomson ML, Clarke SW, Shannon HS. Effect of lung function and mode of inhalation on penetration of aerosol in human lung. *Thorax* 1977;32:194-197.
93. Pedersen S. Inspiratory capacity through the Turbuhaler in various patient groups. *J Aerosol Med* 1994;7:S55-S58.
94. Pizzichini M, Popov T, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, Dolovich J, Hargreave F. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:866-869.
95. Pritchard JN. The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med* 2001;14(Suppl. 1):S19-S26.
96. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.
97. Roche N, Huchon GJ. Rationale for the choice of an aerosol delivery system. *Aerosol Med* 2000;13:393-404.
98. Roth C, Gebhart J, Just-Nubling G, von Eisenhart-Rothe B, Beinhauer-Reeb I. Characterization of amphotericin B aerosols for inhalation treatment of pulmonary aspergillosis. *Infection* 1996;24:354-360.
99. Ryan G, Dolovich M, Roberts R, Frith P, Juniper E, Hargreave F, Newhouse M. Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:195-199.
100. Saccar CL. Comparative evaluation of therapeutic response to antiasthma drugs: dry powder vs. conventional aerosol delivery systems. *J Aerosol Med* 1996;9:89-94.
101. Schultz RK. Drug delivery characteristics of metered dose inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:284-287.

102. Shah SA, Berlinski AB, Rubin BK. Force-dependent static dead space of face masks used with holding chambers. *Respir Care* 2006;51(2):140-144.
103. Sheth K, Wasserman RL, Lincourt WR, Locantore NW, Carranza-Rosenzweig J, Crim C. Fluticasone propionate/salmeterol hydrofluoroalkane via metered-dose inhaler with integrated dose counter: performance and patient satisfaction. *Int J Clin Pract* 2006;60:1218-1224.
104. Shim C, Williams H. The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. *Am J Med* 1980;69:891-894.
105. Silverman R, Sellers J, Greene S, Flaster E, Colice G. Comparison of the Maxair Autohaler to wet nebulizer in patients with acute asthma. *Chest* 1998;114:766-770.
106. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med* 2007;20:S66-S75.
107. Smaldone GC. Drug delivery via aerosol systems: concept of "aerosol inhaled". *J Aerosol Med* 1991;4:229-236.
108. Smye SW, Jollie MI, Cunliffe H, Littlewood JM. Measurement and prediction of drug solvent losses by evaporation from a jet nebuliser. *Clin Phys Physiol Meas* 1992;13:129-134.
109. Smye SW, Shaw A, Norwood HM, Littlewood JM. Some factors influencing the efficiency of a jet nebuliser. *Clin Phys Physiol Meas* 1990;11:167-175.
110. Standaert TA, Morlin GL, Williams-Warren J, Joy P, Pepe MS, Weber A, Ramsey BW. Effects of repetitive use and cleaning techniques of disposable jet nebulizers on aerosol generation. *Chest* 1998;114:577-586.
111. Tsanakas JN, Wilson AJ, Boon AW. Evaluation of nebulisers for bronchial challenge tests. *Arch Dis Child* 1987;62:506-508.
112. Verdun AM, Mitchell JP, Nagel MW. Performance of a new breath-actuated small volume nebulizer (BASVN) when used with oxygen as driving gas under conditions of hospital use. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A638.
113. Waldrep JC, Keyhani K, Black M, Knight V. Operating characteristics of 18 different continuous flow jet nebulisers with beclomethasone dipropionate liposome aerosol. *Chest* 1994;105:106-110.
114. Wildhaber JH, Janssens HM, Piérart F, Dore ND, Devadason SG, LeSouef PN. High-percentage lung delivery in children from detergent-treated spacers. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:389-393.
115. Wildhaber JH, Devadason SG, Wilson JM, Roller C, Lagana T, Borgstrom L, LeSouef PN. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1998;157:1017-1022.
116. 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;14:351-360.