

Respuesta broncodilatadora del salbutamol en aerosol presurizado por aerocámaras con válvulas o espaciadores no valvulados

Carlos D. Kofman, Alejandro M. Teper, Santiago Vidaurreta, María Teresa Köhler

Resumen

Introducción: Los medicamentos actuales para tratar el asma emplean fundamentalmente la vía inhalatoria. La utilidad de los espaciadores con válvulas (aerocámaras) está ampliamente demostrada; sin embargo, en los últimos tiempos, se ha propuesto como una alternativa más económica el uso de espaciadores sin válvulas. Hasta el momento, no se ha demostrado por completo su eficacia clínica.

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

Material y métodos: Se incluyeron 34 pacientes (6-16 años) con diagnóstico de asma, obstrucción bronquial leve o moderada (FEV_1 , entre 50% y 79% del valor predictivo) y que no habían recibido broncodilatadores poco tiempo atrás. Luego de una espirometría inicial fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir 100 μ g de salbutamol (aerosol presurizado) a través de una aerocámara con válvulas (Aerochamber®) o un espaciador sin válvulas (Aeromed®). A los 30 minutos, se determinó la respuesta broncodilatadora del FEV_1 y del FMF.

Resultados: El grupo tratado con aerocámara estaba formado por 17 pacientes (12 varones; FEV_1 basal $67 \pm 10\%$) y el grupo tratado con espaciador sin válvulas, por 17 pacientes (13 varones, FEV_1 basal $67 \pm 6\%$). La variación del FEV_1 fue $26 \pm 14\%$ y $16 \pm 5\%$ ($p = 0,017$), y la variación del flujo medio forzado fue $92 \pm 48\%$ y $58 \pm 29\%$ ($p = 0,018$) para aerocámaras y espaciadores sin válvulas, respectivamente.

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

Palabras clave: Espaciadores, respuesta broncodilatadora, asma

Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en Pediatría; en la Argentina, tiene una prevalencia del 13% y el 11% en niños de 6 y 13 años, respectivamente.¹ Se ha demostrado que la vía inhalatoria es la más adecuada para su tratamiento, ya que permite utilizar menos

Summary

Introduction: Inhalation therapy is the most frequent route of administration to treat asthma. Utility of spacers added to metered dose inhalers (MDI) is well established. To reduce costs, non-valved spacers are proposed as equally effective as the valved holding chambers. Clinical efficacy of non-valved 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.

Patients and methods: 34 asthmatic children 6 to 16 years old with mild or moderate bronchial obstruction (FEV_1 , 50% to 79% of predicted value) without the effect of short (8 hs) or long acting (24 hs) β -agonists were randomly assigned to be treated with 100 μ g of albuterol MDI (Ventolin®, MDI) either through a valved (Aerochamber®) or a non-valved (Aeromed®) spacer. After 30 minutes, a post-bronchodilator spirometry was performed.

Results: 17 patients used the valved holding chamber (12 male, baseline FEV_1 $67 \pm 10\%$) and 17 the non-valved spacer (13 male, baseline FEV_1 $67 \pm 6\%$). Variation of FEV_1 was $26 \pm 14\%$ and $16 \pm 5\%$ ($p < 0.017$) and variation of forced medium flow was $92 \pm 48\%$ and $58 \pm 29\%$ ($p < 0.018$) for the valved holding chamber and for the non-valved spacer respectively.

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

Key words: Spacers, bronchodilator response, asthma.

dosis de medicación y disminuir la aparición de efectos colaterales.

Los sistemas de administración inhalatoria disponibles son los nebulizadores, los aerosoles presurizados y los inhaladores de polvo seco.² La elección del tipo de dispositivo depende de la situación clínica, la edad del sujeto y las pre-

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

ferencias tanto del médico como del paciente. Los aerosoles presurizados o inhaladores de dosis medida (IDM) son los sistemas empleados con más frecuencia, aunque presentan el inconveniente de que una proporción considerable de la dosis administrada puede depositarse en la orofaringe,³ con la posibilidad de producir efectos adversos locales⁴ y sistémicos.⁵ Por otra parte, las dificultades en la coordinación entre el accionamiento del IDM y la inhalación es un problema frecuente para muchos pacientes, especialmente en la edad pediátrica.⁶

Los intermediarios minimizan la deposición orofaríngea de las partículas mediante la reducción del tamaño y de la velocidad de su ingreso en las vías aéreas.^{7,8} Estos pueden ser simples espaciadores sin válvulas o aerocámaras de contención con válvulas. Existen modelos de aerocámaras con una sola válvula inspiratoria y otras 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 luego de accionar el inhalador.⁹ Esto permite inhalar mayor cantidad de partículas, aunque la inspiración no se produzca en forma sincrónica con el disparo.¹⁰

A fin de reducir los costos del tratamiento, se ha propuesto el uso de espaciadores caseros sin válvulas (ENV), suponiendo que su utilidad sea análoga a la de las aerocámaras. Si bien algunos estudios observaron que la eficacia, evaluada a través de puntuaciones clínicas y de función pulmonar, es similar entre las nebulizaciones y los ENV en pacientes con obstrucción bronquial aguda,¹¹ 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 frente a un ENV en niños con asma.

Población, material y método

En un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, simple ciego, de grupos paralelos se incluyó a niños de entre 6 y 16 años de edad, con diagnóstico confirmado de asma,¹² que concurren al Centro Respiratorio del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" para una prueba de función pulmonar, entre octubre de 2003 y abril de 2004. Los niños debían ser capaces de realizar una maniobra de espiración forzada

aceptable y reproducible (según criterios de la American Thoracic Society)¹³ y tener un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) entre el 50% y el 79% del valor predictivo, según tablas de Knudson. Se utilizó un espirómetro MedGraphics 1070 Series 2.

Se excluyó a 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 a los que habían sufrido una crisis asmática moderada o grave en la semana anterior.

Los pacientes fueron asignados al azar mediante una tabla de números aleatorios en bloques de a 10, para recibir salbutamol, aerosol presurizado con propelente HFA (hidrofluoroalcano) (Ventolin®, GSK Argentina): 1 disparo de 100 µg a través de una cámara espaciadora plástica de 145 cm³ con máscara facial y doble válvula unidireccional (Aerochambe®, Trudell, Ontario, Canadá) o un espaciador comercial plástico sin válvulas con salida tipo máscara facial (Aeromed®, Cassará, Buenos Aires, Argentina). Los pacientes debían realizar 3 inhalaciones profundas y lentas por la boca con contención de, al menos, 8 segundos después de cada una. El investigador que administraba la medicación no participaba en la maniobra espirométrica y, a su vez, el técnico encargado de realizar la espirometría desconocía el tipo de intermediario utilizado.

La variación del FEV₁ que se produjo luego de 30 minutos de la administración del salbutamol fue considerada la variable primaria del estudio. Como variable secundaria se evaluó también la variación del flujo medio forzado (FMF) en el mismo momento.

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 pacientes, o sus padres, firmaron un consentimiento escrito antes de los procedimientos.

Este estudio no contó con apoyo financiero para su realización y contó con la aprobación del Comité de Docencia e Investigación del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

Resultados

Se incorporaron al estudio 42 niños que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Ocho no fueron incorporados al análisis

por errores en la técnica de inhalación o por no realizar maniobras espirométricas aceptables o reproducibles.

Se consideraron para el estudio 34 pacientes, 17 en el grupo de aerocámara con válvulas y 17 en el grupo ENV. Las características demográficas de sexo y edad lado mediante un aerosol presurizado y una aerocámara es mayor que la administración de la misma medicación 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,¹⁴ lo que permite su deglución y absorción digestiva y esto incrementa significativamente la incidencia de los efectos sistémicos. Además, muchos pacientes tienen grandes dificultades para realizar la maniobra inhalatoria correcta¹⁵ y disminuye la eficacia 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),¹⁶⁻¹⁸ reducir el depósito orofaríngeo¹⁹⁻²¹ y mantener una correcta administración de partículas, aun cuando el IDM se accione en forma no coordinada con la inspiración.²²⁻²⁴ 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.²⁵ Los espaciadores sin válvulas, por el contrario, no impiden por completo 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 canister 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. 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/deposición orofaríngeo, midiendo el tamaño de partículas *in vitro* con impactadores de cascada, se puede cuantificar la eficiencia de los sistemas para eva-

luar la reducción del depósito en la vía aérea superior, manteniendo una adecuada dosis en rango respirable. Wilkes y col.²⁶ demostraron así que las aerocámaras con válvulas proveen los mayores incrementos (de 8 a 10 veces) de dicha relación.

En muchos casos, especialmente en los países subdesarrollados, es difícil adquirir 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, etc. Asimismo, en años recientes, han aparecido en el mercado espaciadores comerciales sin válvulas, de bajo costo. En la literatura médica, no existe, sin embargo, información suficiente sobre la verdadera utilidad clínica de este tipo de espaciadores.

Algunos estudios han evaluado *in vitro* la dispersión del tamaño de las partículas que ge-

Tabla. Población de pacientes

	Aerocámara de contención	Espaciador sin válvulas
<i>n</i>	17	17
Sexo (M/F)	11/6	13/4
Edad en años (x ± DE)	11,0 ± 2,6	11,0 ± 2
FVC (% del valor predictivo)	91,6 ± 9	89,4 ± 10
FEV ₁ (% del valor predictivo)	66,8 ± 10	69,6 ± 6
FEV ₁ /FVC (%)	65,6 ± 8	69,9 ± 6
FMF (% del valor predictivo)	35,9 ± 11	40,4 ± 8

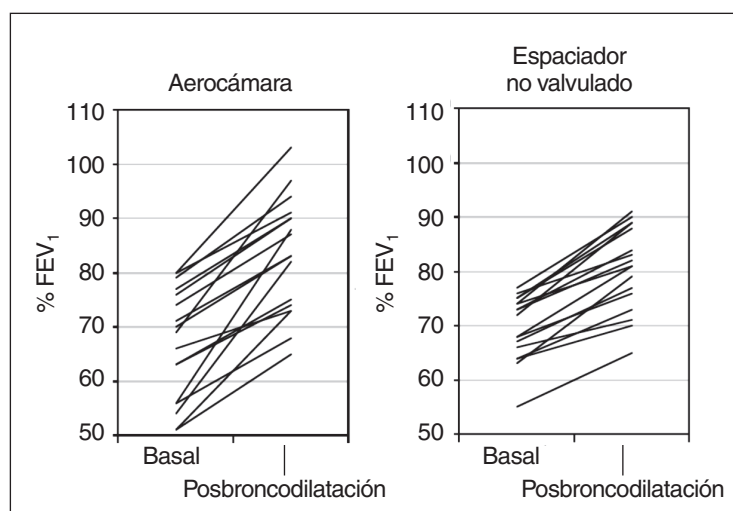


Figura 1. Respuesta broncodilatadora individual del volumen respiratorio forzado mediante aerocámara de contención contra espaciadores no valvulados.

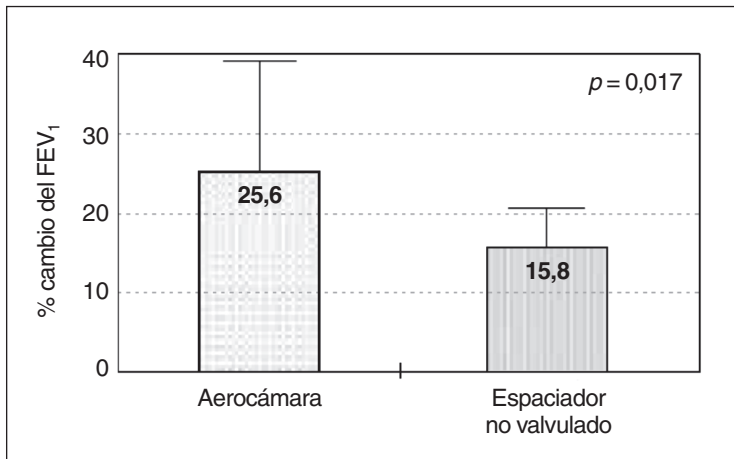


Figura 2. Respuesta broncodilatadora (media \pm DE) del volumen respiratorio forzado de los grupos de pacientes tratados mediante aerocámaras de contención contra espaciadores no valvulados.

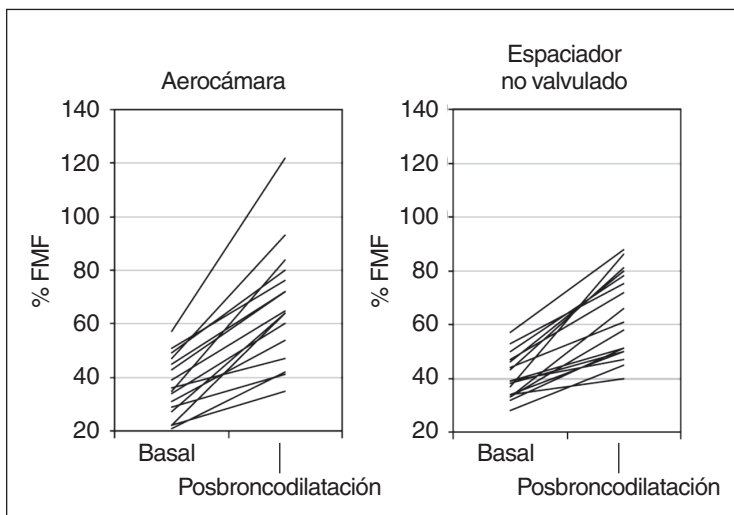


Figura 3. Respuesta broncodilatadora individual del FMF mediante aerocámara de contención contra espaciadores no valvulados.

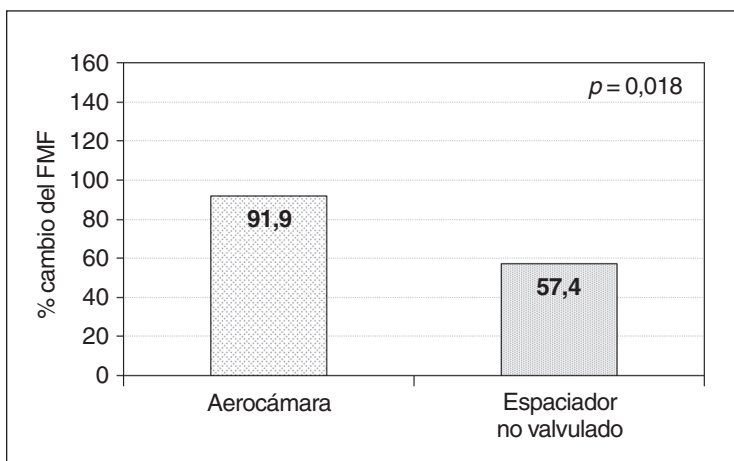


Figura 4. Respuesta broncodilatadora (media \pm DE) del FMF de los grupos de pacientes tratados mediante aerocámara de contención contra espaciadores no valvulados.

neran los intermediarios simples sin válvulas. En el estudio de Wilkes,²⁶ se estableció que todos los espaciadores, inclusive los ENV, reducen el tamaño de las partículas que suministra el IDM. Sin embargo, la dosis administrada en rango respirable, la relación depósito pulmonar/dépósito orofaríngeo y la eficiencia del sistema, cuando existe incoordinación entre el disparo y la inspiración, difieren mucho entre los espaciadores considerados. La relación depósito pulmonar/dépósito 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 superiores a 35. Sin embargo, otro estudio *in vitro* halló que las botellas plásticas de diferentes tamaños presentaban una dispersión aceptable del tamaño de las partículas, similar a la de un espaciador valvulado.²⁷ 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 col.²⁸ han demostrado que los espaciadores confeccionados con botellas plásticas de 500 cm³ permiten una deposición pulmonar similar a la de las aerocámaras comerciales. Una tercera forma de evaluación se basa en medir la concentración plasmática de ciertos fármacos luego de la administración inhalatoria. Como 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 col.²⁹ demostraron por este método que las concentraciones máxima y media de salbutamol que se alcanza 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 llevaron a cabo *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.^{30,31} Son escasos los estudios científicos publicados en la literatura médica que evalúan la respuesta clínica y funcional respiratoria de los ENV. Rajkumar y col.³² han publicado que los espaciadores caseros de botella son igualmente eficaces que los espaciadores comerciales con válvulas para producir una respuesta broncodilatadora. Sin embargo, este estudio presenta un error metodológico, pues el número de pacientes estudiados no fue suficiente como para poder aseverar sus resultados. Asimismo, Singhal y col.,³³ y Panicker y col.³⁴ no observaron diferencias de la saturación arterial de oxígeno y

del flujo pico espiratorio entre pacientes con crisis agudas de obstrucción bronquial y tratados mediante espaciadores caseros o aerocámaras comerciales. En estos casos, la similitud entre los tratamientos se debió, principalmente, al empleo de altas dosis de broncodilatadores (1000 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 col.³⁵ observaron que una aerocámara con válvulas y una botella plástica de 500 cm³ producen una broncodilatación equivalente medida a través de una puntuación clínica y de la espirometría en niños asmáticos con obstrucción bronquial moderada o grave. También este estudio fue realizado con dosis elevadas de broncodilatadores (de 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 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. Por lo tanto, creemos que los ENV pueden ser eficaces para administrar altas dosis de broncodilatadores, pero son ineficientes si se los compara con las 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 un segundo con respecto al disparo.²⁶ Más aún, si el accionamiento se produce durante la exhalación, la deposición pulmonar cae drásticamente del 80% al 90% de la 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 col.²² apreciaron que la reducción de la dosis pulmonar utilizando una cámara de retención cuando se acciona en forma no sincronizada es sólo del 15%. Por otra parte, si hay obstrucción bronquial, es más probable que el paciente accione el inhalador durante la espiración.⁷ 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.^{36,37}

Conclusiones

Este estudio permite concluir que el aerosol presurizado de salbutamol administrado a través de una aerocámara con válvulas produce una respuesta broncodilatadora mayor que con el espaciador sin válvulas en niños asmáticos. Si bien nuestros resultados no se pueden extender sistemáticamente al uso de los corticoides inhalados, consideramos que su empleo a largo plazo con espaciadores ineficientes aumentaría el desperdicio de la medicación, requeriría dosis mayores y aumentaría el costo final del tratamiento. Se necesitan nuevos estudios clínicos para demostrar este nuevo enfoque.

Bibliografía

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;30:439-444.
2. Kofman C, Berlinski A. Aerosolterapia. En: Macri CN, Teper AM (eds.) *Enfermedades Respiratorias Pediátricas*, Buenos Aires: McGraw-Hill; 2003;777-784.
3. Kim C, Eldridge MA, Sackner MA. Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:157-164.
4. Toogood JH, Jennings B, Greenway RW, Chuang L. Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:145-153.
5. Pescollderung 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;58:227-230.
6. Kofman C, Berlinski A, Zaragoza S, Teper A. Aerosol therapy for pediatric outpatients. *J Respir Care Pract* 2004;26.
7. 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;126:670-675.
8. Newhouse MT, Ruffin RE. Deposition and fate of aerosolized drugs. *Chest* 1978;6:939-943.
9. Rubin BK. Inhaled corticosteroids: devices and deposition. *Paediatric Respiratory Reviews* 2004;5(Suppl. A):S103-S106.
10. Dolovich MB. Lung dose, distribution and clinical response to therapeutic aerosols. *Aerosol Sci Technol* 1993;18:230-240.
11. Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a homemade non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. *Acta Paediatr* 2002;91:909-913.
12. GINA (Global Initiative for Asthma). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No 02-3659, January, 1995 (updated 2002). Disponible en www.ginasthma.com.
13. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: 1107-1136.
14. Schultz RK. Drug delivery characteristics of metered dose inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:284-287.

15. McFadden ER Jr. Improper patient techniques with metered dose inhalers: Clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:278-283.
16. 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;96:288-294.
17. Barry PW, O'Callaghan C. Inhalation drug delivery from seven different spacer devices. *Thorax* 1996;51:835-840.
18. 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;10:213-219.
19. Newman SP, Moren F, Pavia D, Little F, Clarke SW. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:317-320.
20. Dolovich M, Ruffin R, Corr D, Nehouse MT. Clinical evaluation of a simple demand inhalation MDI aerosol delivery device. *Chest* 1983;84:36-41.
21. Kim C, Eldridge MA, Sackner MA. Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:157-164.
22. Dolovich M, Chambers C. Effect of a pause prior to inhaling a MDI aerosol on drug availability through an open tube spacer. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:A39. (Resumen)
23. 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;40:76-78.
24. Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, Haydn MJ, Everard ML, Summers QA, Le Souef 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.
25. Barry PW, Robertson CF, O'Callaghan C. Optimum use of a spacer device. *Arch Dis Child* 1993;69:693-694.
26. 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.
27. 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;50:189-193.
28. 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.
29. 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.
30. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldone GC, Guyatt G; American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Device selection and outcomes of aerosol therapy: ACCP/ACAAI evidence-based guidelines. *Chest* 2005;127:335-371.
31. Dubus JC, Dolovich M. Emitted doses of salbutamol pressurized metered-dose inhaler from five different plastic spacer devices. *Fundam Clin Pharmacol* 2000;14:219-224.
32. 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;50:397-399.
33. 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.
34. Panicker J, Sethi GR, Sehgal V. Comparative efficiency of commercial and improvised spacer device in acute bronchial asthma. *Indian Pediatrics* 2001;38:340-348.
35. 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;354:979-982.
36. Fink J, Dhand R. Bronchodilator resuscitation in the emergency department: device selection. *Respir Care* 1999;44:1353-1374.
37. Amirav I, Newhouse MT. Metered-dose inhaler accessory devices in acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:876-882.