

## Expertos Invitados

### ● LA TERAPIA CON AEROSOLES EN EL ASMA BRONQUIAL



**Columnista Experta de SIIC**  
**Dra. Sunita Sharma**

Lecturer in Pharmacology Department. Specialization field Pharmacology. Nagpur, Indragy Department.

#### Introducción

El asma es un trastorno inflamatorio crónico caracterizado por la hiperreactividad de la vía aérea a diferentes estímulos y se manifiesta a través de episodios de tos, sibilancias, rigidez torácica y dificultad para respirar. Es un problema de salud serio y afecta a más de 100 millones de personas a lo largo del mundo <sup>1</sup>.

La terapia con inhaladores es la vía lógica para el tratamiento debido a que presenta mayores ventajas que la vía oral e intravenosa.<sup>2</sup> La administración mediante aerosol permite transportar la droga hacia el órgano blanco y se obtiene un rápido comienzo de acción con dosis pequeñas y mínimos efectos sistémicos colaterales.<sup>3</sup> En la antigüedad, el humo que se obtenía quemando hojas de efedra, de datura e incluso de tabaco se utilizaba como remedio contra el asma. Pero con la disponibilidad de la adrenalina, desde fines de la década de 1920, la inhalación de vapores medicinales se convirtió en un tratamiento establecido.<sup>4</sup>

Un aerosol está compuesto por un grupo de partículas con baja velocidad de precipitación que permanecen suspendidas en el aire por largo tiempo. Para generar un aerosol se requiere energía para romper las fuerzas de cohesión entre las partículas y su posterior condensación o evaporación para obtener partículas del tamaño deseado.<sup>5</sup> Las partículas aerosolizadas avanzan hacia la superficie del tracto respiratorio por distintos mecanismos físicos<sup>6,7</sup> como impactación inercial, precipitación por gravedad, difusión browniana, intercepción y fuerzas electrostáticas.

El depósito del aerosol en el tracto respiratorio depende de la anatomía de éste (por ejemplo: el diámetro de la vía aérea, los ángulos de sus ramas y la distancia promedio hasta la pared alveolar)<sup>8</sup> y la selección de la vía de ingreso (respiración bucal o nasal). El factor más importante es el tamaño de las partículas debido a que los aerosoles terapéuticos contienen gotitas de diferentes tamaños. El diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) (por ej.: la mitad de la masa del aerosol contenida en las partículas grandes y la otra mitad en las partículas pequeñas) se utiliza para describir estos aerosoles. Las partículas de 1 a 5  $\mu\text{m}$  se depositan principalmente en las vías aéreas pequeñas de conducción y en los alvéolos (intervalo respirable) y de esta forma se produce el efecto clínico, mientras que las partículas de 5 a 10  $\mu\text{m}$  tienen un pico de depósito en las vías aéreas superiores de conducción<sup>9,10</sup> y, a medida que se incrementa el tamaño de las partículas, aumenta el depósito en la orofaringe.<sup>11</sup> La higroscopicidad y la evaporación también afectan el depósito.<sup>12</sup> Los aerosoles volátiles pueden disminuir su volumen debido a la evaporación, mientras que los higroscópicos pueden aumentarlo en forma drástica.<sup>13</sup> Otro factor es la velocidad de la inhalación, si ésta es rápida aumenta la probabilidad de que la droga se deposite por impactación en la orofaringe y en las vías aéreas de conducción de mayor calibre; en cambio, si es lenta y sostenida, el número de partículas que alcanzan las regiones periféricas del pulmón es mayor.<sup>14,15</sup> La retención del aire al final de la inhalación facilita que dichas partículas ingresen en la periferia pulmonar y se depositen en la vía aérea por efecto de la gravedad.<sup>16</sup> Por razones obvias, las enfermedades respiratorias pueden influir sobre la distribución de las partículas inhaladas.<sup>17,18</sup> Sin embargo, la obstrucción de la vía aérea no parece ser un obstáculo para el tratamiento con aerosoles, siempre y cuando ésta no se halle obstruida por mucosidad.

Los sistemas de administración de aerosoles son de dos tipos:

*Sistemas de administración activa:* generan y dirigen el aerosol hacia el paciente (nebulizadores e

inhaladores de dosis medida [IDM] con espaciador o sin espaciador).

*Sistemas de administración pasiva:* el paciente primero produce el aerosol y luego lo inhala (inhaladores de polvo [IP]).

### *Nebulizadores*

Los nebulizadores tienen un compresor que bombea el aire a alta presión, un tubo conectado al compresor, una cámara nebulizadora donde se coloca la medicación y una cámara facial o pieza bucal para inhalar la droga. Existen dos tipos de nebulizadores: los nebulizadores "a chorro" y los ultrasónicos.<sup>4</sup>

En los nebulizadores a chorro, una corriente de aire comprimido u oxígeno es forzada a través de un tubo estrecho que cuyo extremo está apenas en contacto con la superficie del fluido para nebulizar. El líquido se eleva por el efecto Venturi y se fragmenta en gotitas por la alta velocidad del chorro de aire.<sup>19</sup> Durante la nebulización sólo un 10% de la droga alcanza los pulmones, un 80% queda atrapado en el reservorio, el tubo y la máscara; el resto es exhalado. Las ventajas de este tipo de nebulizador son que el rendimiento del aerosol es alto, el tamaño de las partículas es pequeño (por lo que la medicación alcanza la pequeña vía aérea más eficazmente), el paciente puede inhalar con respiración corriente y se puede administrar una mezcla de drogas.<sup>4</sup> Las desventajas son: que es grande, requiere una fuente de energía, tiene un costo inicial elevado, es ruidoso y se enfría durante la operación.<sup>5</sup>

En el nebulizador ultrasónico, un cristal piezoeléctrico genera vibraciones que transforman las oscilaciones eléctricas de alta frecuencia en oscilaciones mecánicas que a su vez se acoplan con el líquido a nebulizar.<sup>20</sup> La turbulencia de alta frecuencia crea un *spray* a partir del cual las gotitas del aerosol pueden ser impulsadas fuera del aparato a través de la corriente de aire. Las ventajas de este tipo de nebulizador son que los pacientes pueden inhalar durante la respiración corriente, se pueden administrar varias drogas en forma conjunta y se entibia durante la operación,<sup>4</sup> pero es más caro, requiere una fuente de energía, la administración de la droga consume más tiempo y el tamaño de las partículas es mayor.

Los nebulizadores pueden utilizarse en distintos pacientes, por ejemplo en los individuos con asma grave y con asma crónica que no pueden ser estabilizados con otros dispositivos de inhalación. También juegan un papel importante en pacientes ancianos y pequeños que no pueden manejar otros inhaladores. Pero ocupan mucho espacio, las dosis altas pueden provocar toxicidad y el tratamiento consume más tiempo, por se usan mayormente en la práctica hospitalaria.

Los nebulizadores convencionales desperdician el aerosol y contaminan el ambiente.<sup>21</sup> Para disminuir los efectos no deseados de los nebulizadores portátiles convencionales los nebulizadores con "salida abierta" son una opción y permiten que el aire ingrese durante la fase inspiratoria, favorecen que la cantidad de aerosol sea mayor y reducen el tamaño de las partículas. Esto conduce a la disminución en la duración de la nebulización.<sup>22,23</sup>

En un estudio, Fergusson y col.<sup>24</sup> encontraron que el tratamiento con salbutamol nebulizado en pacientes con asma grave se asoció con un aumento del 56.5% en el porcentaje medio del flujo máximo, mientras que Cook y col.<sup>25</sup> encontraron que la saturación media de oxígeno presentó un incremento del 2.6% luego de la terapia con salbutamol nebulizado. En nuestro estudio<sup>26</sup> encontramos que mediante la nebulización con salbutamol en niños la mejoría máxima (93.89%) del flujo espiratorio máximo (FEM) fue mayor que con IDM e IP debido a que este sistema no requiere la sincronización en la respiración ni depende del flujo inspiratorio. En otro estudio, la nebulización con dexametasona en el tratamiento de urgencia de niños asmáticos se asoció con una mejoría más rápida de los síntomas, con una administración de la droga más confiable y con menos recaídas que las observadas con la prednisolona por vía oral.<sup>27</sup>

Otras drogas que se pueden administrar con nebulizador son terbutalina, fenoterol, bromuro de ipratropio, budesonida y cromoglicato de sodio.

### *Inhaladores de dosis medida*

La introducción de los IDM en 1950 fue el avance más significativo en el sistema de liberación de drogas en aerosol.<sup>28</sup> Las distintas partes de un IDM comprenden un frasco que contiene la droga (disuelta o en suspensión) junto con el propelente y el surfactante, una pieza bucal para poder administrar la medicación y un disparador para liberar la droga.<sup>4,5</sup> Los contenedores de aerosoles presurizados se venden con válvulas medidoras que al ser activadas liberan un volumen determinado (25-100 ml) de su contenido. El IDM es el sistema más utilizado en el presente.<sup>29-31</sup> En general, el propelente es un compuesto clorofluorocarbonado (CFC), biológicamente inactivo y en estado líquido cuando es presurizado, que al ser liberado en la atmósfera se evapora rápidamente y hace que las partículas micronizadas de la droga que se encuentran suspendidas o

disueltas en él sean despedidas a alta velocidad en forma de aerosol. El surfactante es el responsable del sabor característico, y el propelente, de la frescura. En condiciones ideales, la cantidad de droga que un aerosol presurizado libera en el pulmón es el 10% de la dosis medida.<sup>32</sup> El resto de la droga se deposita en la orofaringe y es ingerida y absorbida en el tracto gastrointestinal.

En un estudio se comparó la eficacia del salbutamol liberado por IP, IDM presurizados y nebulizadores en 9 pacientes con asma bronquial y se encontró que el volumen espiratorio forzado mejoró en forma significativa con los IDM presurizados.<sup>33</sup>

El problema es que muchos pacientes son incapaces de manejar el aerosol presurizado en forma eficiente debido a la falta de coordinación entre la activación y la inspiración. Por lo tanto, el interés se centra en diversos dispositivos de extensión (espaciadores) que "almacenan" el aerosol durante unos pocos segundos antes de la inhalación.<sup>34,35</sup> Los espaciadores permiten que las gotitas que se mueven rápidamente se enlentezcan y que las más grandes se evaporen y reduzcan su tamaño para facilitar la inhalación del aerosol. Este proceso intenta minimizar los efectos de la mala sincronización, reducir el depósito en la orofaringe y aumentar la dosis que ingresa en el pulmón.<sup>36</sup> Otra desventaja de los IDM al utilizar el espaciador es la sensación de frío que producen los CFC en la pared faríngea (el efecto freón, por ejemplo, impide respirar cuando el propelente es liberado en la boca).

Los espaciadores vienen en distintos tamaños (con un largo que varía entre 10 y 25 cm y volúmenes desde 120 ml hasta mayores de 1 000 ml) y formas (cilíndricos, cónicos o con forma de pera). La electricidad estática se acumula en muchos espaciadores de plástico o policarbonato y atrae las partículas de la droga, que se cargan al ser generadas por el IDM. Un método simple para reducir la carga en el espaciador es lavarlo y secarlo con aire. Para mejorar la administración de la droga con el IDM hay nuevos tipos de espaciadores con cámaras metálicas que almacenan temporalmente el aerosol<sup>37</sup> y espaciadores no electrostáticos<sup>38</sup> o cámaras de almacenamiento con una máscara facial adosada, para niños, y otros dispositivos como el "autohaler", accionado por la respiración.

Selroos<sup>39</sup> llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto del dipropionato de beclometasona administrado con IDM con espaciador o sin espaciador y sugirió que los efectos adversos podrían minimizarse mediante la utilización de dispositivos espaciadores. Nuestra experiencia<sup>40</sup> también demuestra que el FEM mejora en forma notable cuando el salbutamol y la beclometasona se administran con IDM y espaciador, mientras que los efectos adversos como la hipokaliemia disminuyen.

En otro estudio reciente, los autores encontraron que a pesar de que no hubo diferencia significativa en el índice de admisiones hospitalarias entre los pacientes del grupo tratado con IDM con espaciador o del grupo tratado con nebulizador, la mejoría en el flujo máximo y en la saturación arterial de oxígeno fue estadísticamente mayor en el grupo con IDM con espaciador. Los pacientes de este grupo permanecieron menos tiempo en la sala de urgencias y recibieron dosis más bajas de salbutamol.<sup>41</sup>

Otro problema importante con el IDM es que los propelentes CFC participan en la reducción de la capa de ozono en la estratósfera terrestre que evita que el exceso de rayos UV alcance la superficie de la Tierra. Es por esto que se están evaluando extensamente otros propelentes como los hidrofluoroalcanos HFA134a y HFA227.<sup>43-48</sup> Otro problema con el IDM es que los individuos tienen dificultad para determinar cuándo es el momento de reemplazar su IDM<sup>49</sup> mientras que algunos encuentran el espaciador algo engorroso o inconveniente para el uso, lo que puede reducir la adhesión a la terapia.

Los IDM con agonistas beta-2 contienen salbutamol, sulfato de terbutalina, hipobromuro de fenoterol,<sup>50</sup> xinafoato de salmeterol,<sup>51</sup> formoterol,<sup>52</sup> pirbuterol y mesilato de bitolterol.<sup>53</sup> Los dos esteroides más utilizados en los IDM son el dipropionato de beclometasona y budesonida; otros son acetato de triamcinolona,<sup>54</sup> flunisolida,<sup>55</sup> y propionato de fluticasona.<sup>56</sup> Estas drogas presentan menor actividad sistémica cuando son administrados mediante IDM y espaciador que con los IP en dosis similares. Otros agentes antiasmáticos disponibles en IDM son el cromoglicato disódico, el nedocromil sódico, el bromuro de ipratropio y el bromuro de oxitropio.

Aunque el IDM requiere buena coordinación entre la activación manual y la respiración y contiene CFC, en el presente es el sistema de liberación más utilizado porque es liviano, fácil de transportar, de bajo costo, administra la droga rápidamente, contiene varias dosis, tiene alto grado de aceptación por los pacientes<sup>57</sup> y la mayoría de las drogas contra el asma se encuentran disponibles en este sistema.

## Inhaladores de polvo

Los IP son otra forma de terapia con aerosoles y fueron introducidos alrededor de 1960. En estos dispositivos la droga se encuentra en forma de polvo finamente dividido con un transportador de glucosa o lactosa en una cápsula de gelatina. Una vez instalada en el aparato la cápsula se abre en forma mecánica al rotar el dispositivo y el polvo es liberado sólo cuando el paciente inhala.<sup>5</sup>

El dispositivo original que contenía una cápsula de cromoglicato de sodio se llamaba *spinhaler*.

En 1970 aparecieron en el mercado IP que contenían betaestimulantes y corticoides.<sup>4</sup>

Croner<sup>58</sup> analizó el efecto clínico del salbutamol en polvo y en aerosol en 43 niños con asma bronquial y concluyó que el IP es una alternativa útil cuando el uso del aerosol es difícil o no es deseado.

Para superar el problema de cargar la cápsula en cada ocasión, como con el IP de dosis única, se encuentran disponibles los inhaladores de dosis múltiples como los "*diskhalers*" y "*turbuhalers*".<sup>4</sup>

También se halló que con los inhaladores de dosis múltiples el índice de inhalación con una técnica "inadeuada" es menor, mientras que en los pacientes que utilizan *rotahaler* e ID

M es similar.<sup>59</sup> El estudio de Lodfdahl y col.<sup>60</sup> demostró que la respuesta que induce el salbutamol administrado mediante "*turbuhaler*" es mejor que la que provoca al ser administrado mediante IDM presurizado.

El problema con los IP es que no producen aerosoles con un tamaño de partículas selectivo como los IDM y que la liberación de la droga depende de varios factores externos entre los que se encuentran el tamaño inicial de las partículas respirables, la humedad ambiental, la presión inspiratoria generada por el paciente, la frecuencia del flujo inspiratorio y la resistencia al flujo aéreo del IP.<sup>61</sup> La aglutinación del polvo secundaria a la humedad o el tipo de excipiente puede reducir en forma notable el rendimiento de los IP.<sup>62</sup> Parece probable que en el futuro el uso de IP para el tratamiento del asma bronquial aumente debido a que son livianos, no requieren la coordinación entre la activación manual y la respiración, la administración de la droga es rápida y no contienen CFC. Los IP pueden ser utilizados con mayor facilidad por los niños y los ancianos que los IDM. Pero una desventaja considerable de estos dispositivos es que se necesita un flujo inspiratorio relativamente alto (30- 60 l/min) para suspender el polvo apropiadamente y que los pacientes con una exacerbación importante del asma pueden no ser capaces de generar tal flujo aéreo.<sup>63</sup> Además, los IP son caros y sólo una escasa cantidad de drogas contra el asma se encuentran disponibles en este sistema. Otro problema con los IP es la falta de sabor y que no se sienten, a diferencia de los IDM. Si el paciente no puede sentir el sabor de la droga o cuándo es inhalada esto puede obstaculizar el cumplimiento de la terapia. Asimismo, si al paciente se le cae el dispositivo o exhala dentro de éste la dosis se pierde, y los IP no se pueden utilizar con cámaras de almacenamiento para reducir el depósito de la droga en la orofaringe.<sup>64</sup>

El salbutamol inhalado en polvo puede provocar tos en algunas ocasiones, pero se considera que es más aceptado que el IDM<sup>58</sup> mientras que al compararlo con el salbutamol nebulizado su eficacia fue equivalente.<sup>65</sup> El depósito de budesonida en los pulmones fue notablemente mayor (2 veces) al ser administrado con IP que con IDM, mientras que la biodisponibilidad sistémica de las drogas aumentó un 50% con el IP.<sup>66</sup> De manera similar, el grado de depósito en los pulmones analizado mediante centellograma o por parámetros farmacocinéticos específicos fue del 10% para los IDM presurizados y del 26% para los IP. Resulta interesante que en niños tratados con agonistas beta-2 mediante IP, la incidencia de efectos adversos (tos, temblor) fue menor comparada con la misma droga administrada mediante IDM con espaciador.<sup>68</sup>

En uno de nuestros estudios<sup>69</sup> encontramos que la hipokaliemia con salbutamol administrado mediante IP fue igual a la observada con IDM sin espaciador, en tanto que se produjo tos en 14.8% de los tratados con IP en comparación con 10.3% de los tratados con IDM sin espaciador y 3.4% de los tratados con IDM con espaciador (datos no publicados).

En la búsqueda de un dispositivo mejor, sin desventajas, en el mercado se introducen nuevos sistemas que se suman a los productos disponibles. El sistema de inhalación *Spiros* es semejante al IDM, no requiere sincronización y está libre de propelentes. También se puede ver cuándo cambiar el frasco y el inhalador.<sup>70</sup> *Clickhaler* es otro IP de dosis múltiple novedoso con eficacia similar al IDM y un número de características de seguridad como un contador de dosis y bloqueo luego de 200 dosis.<sup>71</sup>

La suma de nuevos dispositivos de liberación de drogas y la promoción por parte de la industria farmacéutica dificultan la elección. Además, los estudios antes mencionados documentan las ventajas de unos sobre otros mientras que otros sostienen que no existen diferencias entre los dispositivos<sup>72</sup> y que la técnica de inhalación es más importante que el dispositivo.<sup>73</sup> Como enuncia Cochrane, "es importante reforzar el concepto simple de que el fracaso en el entrenamiento del paciente en el uso del inhalador y la reafirmación de tales instrucciones podrían disminuir el

cumplimiento del tratamiento independientemente de la droga o del dispositivo empleados".<sup>74</sup> Los factores a considerar para elegir entre los distintos sistemas de administración son: la edad del paciente, la destreza del paciente y su habilidad para cooperar, la gravedad del asma y los factores relacionados con el dispositivo –como su facilidad de uso y transporte–, la utilización con respiradores mecánicos, el costo y si un compuesto en particular se encuentra disponible en el tipo deseado de preparación en aerosol.

Un panel de expertos<sup>75</sup> tampoco recomendó un dispositivo de administración en lugar de otro. Sobre la base de distintos estudios, existe consenso general en que para los lactantes y niños menores de 5 años el inhalador podría ser el IDM con espaciador, con máscara facial o sin ésta. Si el niño no puede inhalar apropiadamente con el IDM o en el caso de una exacerbación aguda y grave del asma puede ser necesario un sistema nebulizador en el ámbito del hospital. En niños mayores de 5 años y en adultos el IDM con espaciador es el dispositivo de primera elección para administrar el aerosol. Si el cumplimiento con un dispositivo espaciador aparenta ser un problema y el flujo inspiratorio del paciente es adecuado entonces el IP es la mejor alternativa.<sup>76</sup>

Por lo tanto, la elección del dispositivo de administración de la droga podría estar limitada a estos tres sistemas; esto le permite al médico dedicar más tiempo para asesorar a sus pacientes, entrenarlos y poder centrar la atención en el cumplimiento. Y también podría ayudar a que el paciente pueda utilizar de la mejor manera estas herramientas tan importantes en el tratamiento del asma.

El autor no manifiesta conflictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jain P, Golish JA. Clinical Management of Asthma in the 1990s. *Drugs*, 1996; 52(Suppl 6):1-11.
2. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols- Physical and Practical considerations. *Thorax*, 1983; 38:881-886.
3. Lemanske RF, Busse WW. Asthma. *JAMA*, 1997; 278:1855-1873.
4. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma, *PMJ*, 1996; 72(845):151-156.
5. Rebuck AS, Braude AC. Assessment of drug disposition in the lung. *Drugs*, 1984; 28:544-553.
6. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest*, 1985; 88(2):152s-160s.
7. Brain JD, Valberg PA. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*, 1979; 120:1325-1373.
8. Hounman RF, Morgan A. Particle Deposition, In *Respiratory Defense Mechanisms* (Brain JD, Proctor DF, Reid LM, eds.). New York, Dekker, 1977:125.
9. Stuart BO. Deposition of inhaled aerosols. *Arch Intern Med*, 1973; 131:60-73.
10. Gerrity TR, Lee PS, Hass FJ, et al. Calculated deposition of inhaled particles in the airway generations of normal subjects. *J Appl Physiol*, 1979; 47:867-873.
11. Swift DL. Generation and respiratory deposition of therapeutic aerosols. *Am Rev Respir Dis*, 1980; 122:71-77.
12. Brain JD, Valber PA. Models of lung retention based on the ICRP Task Group. *Arch Environ Health*, 1974; 28(1):1-11.
13. Scherer PW, Haselton FR, Hanna LM, et al. Growth of hygroscopic aerosols in a model of bronchial airways. *J Appl Physiol*, 1979; 47(3):544.
14. Lipmann M, Albert RE. The effect of particle size on the regional deposition of inhaled aerosols in the human respiratory tract. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1969; 30:257-275.
15. Pavia D, Thomson ML, Clarke SW, et al. Effect of lung function and mode of inhalation on penetration of aerosol into the human lung. *Thorax*, 1977; 32:194- 197.
16. Palmes ED. Measurement of pulmonary air spaces using aerosols. *Arch Intern Med*, 1973; 131:76-79.
17. Goldberg IS, Laurence RV. Deposition of aerosols in pulmonary disease. *Arch Intern Med*, 1973; 131(1):88-91.
18. Dolovich MB, Sanchis J, Rossman C, et al. Aerosol penetrance: a sensitive index of peripheral airway obstruction. *J Appl Physiol*, 1976; 40:468-471.
19. Kendrick AH, Smith EC, Denyar J. Nebulizers- fill volume, residual volume and matching of nebulizer to compressor. *Respir Med*, 1995; 89(3):157-159.
20. Mercer TT. Production of therapeutic aerosols: principles and techniques. *Chest*, 1981; 80(suppl):818-820.
21. Clay MM, Clark SW. Wastage of drugs from nebulizers-a review. *J R Soc Med*, 1987; 80:38-39.
22. Knoch M, Wunderlich E, Geldner S. A nebulizer system for highly reproducible aerosol delivery. *J Aerosol Med*, 1994; 7:229-237.
23. Newham 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.
24. Fergusson RJ, Stewart CM, Wathen CG, et al. Effectiveness of nebulized salbutamol administered in ambulances to patients with severe acute asthma. *Thorax*, 1995; 50(1):81-82.
25. Cook T, Stone G. Paediatric Asthma-a correlation of clinical treatment and oxygen saturation. *Hawai Med J*, 1995; 54(7):665-668.
26. Mahakalkar SM, Tibdewal S, Khobragade BP. Cardiopulmonary effects of various anti-asthmatic agents in patients of acute bronchial asthma. *The Indian Practitioner*, 2002, 55(2):79-85.

27. Scarfone RJ, Loisel JM, Wiley JF 2<sup>nd</sup>, et al. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. *Ann Emerg Med*, 1995; 26(4):480-486.
28. Konig P. Spacer devices used with metered dose inhalers-Breakthrough or Gimmick? *Chest*, 1985, 88(2):276-284.
29. Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med*, 1989; 321:1517-1527.
30. Newhouse MT, Dolovich MB. Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med*, 1986; 315:870-874.
31. Summer W, Elston R, Tharpe L, et al. Aerosol bronchodilator delivery methods. *Arch Intern Med*, 1989; 149:618-623.
32. Newman SP, Pavia D, Moren F, et al. Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract. *Thorax*, 1981; 36:52-55.
33. Zainudin BM, Biddiscombe M, Tolfree SE, et al. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurized metered dose inhaler, as a dry powder and as a nebulized solution. *Thorax*, 1990; 45(6):469-473.
34. Epstein SW, Manning CPR, Ashley MJ, et al. Survey of clinical use of pressurized aerosol inhalers. *Canadian Med Asso J*, 1979; 120:813-816.
35. Demirkan K, Tolley E, Mastin T, et al. Salmeterol administration by metered dose inhaler alone vs metered dose inhaler plus valve holding chamber. *Chest*, 2000; 117:1314-1318.
36. Newman SP, Moren F, Pavia D, et al. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis*, 1981; 124(3):317- 320.
37. Bisgaard H. A metal aerosol holding chamber devised for young children with asthma. *Eur Respir J*, 1995; 8(5):856-860.
38. Bisgaard H, Anhoj J, Klug B, et al. A non-electrostatic spacer for aerosol delivery. *Arch Dis Child*, 1995; 73(3):226-230.
39. Selroos O, Halme M. Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry powder inhaler. *Thorax*, 1991; 46:891-894.
40. Sharma S, Godatwar P, Kulkarni LR. Salbutamol and Beclomethasone Dipropionate in Asthma. *Ind J Ped*, 2003, 70:129-132.
41. Newman KB, Milne S, Hamilton C. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest*, 2002; 121:1036-1041.
42. Hauck HR. Do medical CFCs, threaten the environment? *J Aerosol med*, 1991; 4:169-174.
43. Leach CL. Approaches and challenges to use freon propellant replacements. *J Aerosol Med*, 1993; 6:231.
44. Juniper E, Buist S, The Study Group. Health related quality of life in moderate asthma. 400 µg hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate vs 800 µg chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate. *Chest*, 1999; 116:1297- 1303.
45. Langley SJ, Hoden J, Derham A, et al. Fluticasone propionate via the diskhaler or hydrofluoroalkane-13a metered-dose inhaler on methacholine induced airway hyperresponsiveness. *Chest*, 2002; 122:806-811.
46. Clark DJ, Lipworth BJ. Lung bioavailability of chlorofluorocarbon free, dry powder and chlorofluorocarbon containing formulations of salbutamol. *Br J Clin Pharmacol*, 1996; 41(3):247-249.
47. Juniper EF, Price DB, Stampone PA, et al. Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extra-fine beclomethasone dipropionate. *Chest*, 2002; 121:1824- 1832.
48. Tashkin DP. Extra-fine corticosteroid aerosols from hydrofluoroalkane-134a metered dose inhaler. *Chest*, 1999; 115:316-318.
49. Ogren RA, Baldwin JL, Simon RA. How patients determine when to replace their metered-dose inhalers. *Ann Allerg*, 1995; 75:485-489.
50. Wong CS, Pavord ID, Williams J, et al. Bronchodilator, cardiovascular and hypokalemic effects of fenoterol, salbutamol and terbutaline in asthma. *Lancet*, 1990; 336:1396-1399.
51. Barbato A, Cracco A, Tormena F. The first 20 minutes after a single dose of inhaled salmeterol in asthmatic children. *Allergy*, 1995; 50(6):506-510.
52. Van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JH, et al. Salmeterol versus formeterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J*, 1996; 9(8):1684-1688.
53. Bierman CW, Kemp JP, Nathan RA. Efficacy and safety of inhaled bitolterol mesylate via metered dose inhaler in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1996; 76(1):27-35.
54. Brown PH, Blundell G, Greening AP, et al. Do large volume spacer devices reduce the systemic effects of high dose inhaled corticosteroids? *Thorax*, 1990; 45:736-739.
55. Pavord I, Knox A. Pharmacokinetic optimisation of inhaled steroid therapy in asthma. *Clin Pharmacokinet*, 1993; 25(2):126-135.
56. Holliday SM, Faults D, Sorkin EM. Inhaled fluticasone propionate: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in asthma. *Drugs*, 1994; 47(2):318-331.
57. Clark AR. Medical aerosol inhalers: past, present and future. *Aerosol Sci Tech*, 1995; 22:374-391.
58. Croner S, Hedenskog S, Kjellman, N, et al. Salbutamol by powder or spray inhalation in childhood asthma. *Allergy*, 1980; 35(7):589-592.
59. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. *Chest*, 2000; 117:542-550.
60. Lofdahl CG, Andersson L, Bondesson E, et al. Difference in bronchodilating potency of salbutamol in Turbuhaler as compared with a pressurized metered dose inhaler formulation in patients with reversible airway obstruction. *Eur Respir J*, 1997; 10:2474-2478.
61. Olsson B, Asking L. Critical aspect of the function of inspiratory flow driven inhalers. *J Aerosol Med*, 1994; 7(suppl):43-47.
62. Newman SP, Clarke SW. Inhalation devices and techniques-In: *Asthma*, (Clark T, Godfrey S, Lee T, eds.) 3<sup>rd</sup> edition, 1992, Chapman and Hall London, 469-502.
63. Serafin WE. Drugs used in the treatment of asthma. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics* (Hardman JG, Limbird LE, et al eds.) 9<sup>th</sup> edition, New York, Mc Graw Hill, 1996:659-682.
64. Wong CS, Cooper S, Britton JR, et al. Steroid sparing effect of nedocromil sodium in asthmatic patients on high doses of inhaled steroids. *Clin Exp Allergy*, 1993; 23:370-376.
65. Bronsky EA, Spector SL, Pearlman DS, et al. Albuterol aerosol versus albuterol rotacaps in exercised-induced

- bronchospasm in children. *J Asthma*, 1995; 32(3):207-214.
66. Thorsson L, Edsbacker S, Conrodson TB. Lung deposition of budesonide from turbuhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler. *Eur Respir J*, 1994; 7:1839-1844.
  67. Newman S, Steed K, Hooper G, et al. Comparison of gamma camera scintigraphy and pharmacokinetic technique for assessing pulmonary deposition of terbutaline sulphate delivered by pressurized metered dose inhaler. *Pharm Res*, 1995; 12:231-236.
  68. Fulsang G, Pederson S. Comparison of a new multidose powder inhaler with a pressurized aerosol in children with asthma. *Paediatr Pulmonol*, 1989; 7:112-115.
  69. Tibdewal S, Mahakalkar SM, Khobragade BP, Khanzode SD. Effect of Various antiasthmatic agents on serum electrolytes and blood sugar levels- A clinical study. *Indian Medical Gazette*, 2000; 134(9):285-290.
  70. Nelson H, Kemp JP, Bieler S, et al. Comparative efficacy and safety of albuterol sulfate spiro inhaler and albuterol metered dose inhaler in asthma. *Chest*, 1999; 115:329-335.
  71. Newhouse MT, Nantel NP, Chambers CB, et al. Clickhaler (a novel dry powder inhaler) provides similar bronchodilatation to pressurized metered dose inhaler, even at low flow rates. *Chest*, 1999; 115:952-956.
  72. Ram FSF, Wright J, Brocklebank D, et al. Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering beta<sub>2</sub>-agonists bronchodilators in asthma. *BMJ*, 2001; 323:901.
  73. Giannini D, Franco AD, Bacci E, et al. The protective effect of salbutamol inhaled using different devices on methacholine bronchoconstriction. *Chest*, 2000; 117:1319-1323.
  74. Cochrane GM. Compliance and outcomes in patients with asthma. *Drugs*, 1996; 52:12-19.
  75. Barry PW, O'Callaghan C. Asthma drug delivery devices for children. *BMJ*, 2000; 320:664.
  76. Georgitis JW. The 1997 Asthma Management Guidelines and therapeutic issues relating to the treatment of asthma. *Chest*, 1999; 115:210-217.

---

## CONTROL DE ALERGENOS DE TRANSMISION AEREA COMO MEDIDA DE PREVENCION PRIMARIA Y SECUNDARIA PARA ALERGIAS DE RESPUESTA INMEDIATA



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Randolph Brehler**

Senior physician. Specialization field Allergy, Münster, Alemania

### Control de alergenios de transmisión aérea para la prevención primaria de alergia

Durante las últimas décadas tuvo lugar un significativo aumento de la prevalencia de alergias de tipo inmediato en todo el mundo. Al comparar la prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en diferentes países, el estudio ISAAC demostró grandes variaciones.<sup>1</sup> La alergia mediada por IgE implica susceptibilidad debida a predisposición genética del individuo, sumada a la exposición a alergenios. Los factores ambientales inespecíficos aumentan el desplazamiento del equilibrio TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub> hacia la respuesta inmune dominada por TH<sub>2</sub> en individuos atópicos y de esta manera intensifican la aparición de alergias.

En el pasado se recomendaba, como medida de prevención primaria, evitar la exposición a alergenios. Sin embargo estas recomendaciones se basan más en teorías y especulaciones que en datos validados por estudios prospectivos aleatorizados.

En la actualidad se hace cada vez más evidente que la respuesta inmune en recién nacidos está naturalmente polarizada hacia TH<sub>2</sub>.<sup>2,3</sup> Las infecciones, la microflora intestinal y los factores nutricionales, por ejemplo, parecen aumentar el desplazamiento hacia la respuesta inmune dominada por TH<sub>1</sub> y pueden ser protectores contra la aparición de enfermedades atópicas. No está claro aún el efecto que tiene evitar la exposición a alergenios.

Algunos estudios clínicos muestran que los individuos con una alta exposición a alergenios pueden tener una menor prevalencia de enfermedades atópicas y de alergias de tipo inmediato, comparados con individuos con menores niveles de exposición. En este contexto, los hijos de granjeros tuvieron menor prevalencia de fiebre de heno, asma y sibilancias comparados con niños que vivían en zonas urbanas.<sup>4,5</sup> Es obvio, al examinar estos estudios, que la prevalencia de enfermedades alérgicas no se correlaciona con el grado de exposición a alergenios. Es tema de discusión si la exposición ambiental a agentes inmunomoduladores, como micobacterias, actinomicetos y endotoxinas, favorece la manifestación del fenotipo no atópico.

Algunos estudios sobre alergias provocadas por mascotas demostraron que su prevalencia es menor en chicos que viven en hogares con mascotas, que en aquellos que viven sin ellas.<sup>6,7</sup> La

exposición a bajos niveles de alergenos de gato no produce efectos inmunológicos, la exposición a niveles moderados se relaciona con la aparición de alergia a los gatos, y la exposición a altos niveles provoca tolerancia.<sup>8</sup>

Experimentos realizados en diferentes variedades de ratas proveen evidencia adicional que sustenta la hipótesis de que la exposición a altos niveles de alergenos puede prevenir la producción de alergias. Estos experimentos demostraron que la exposición primaria a niveles bajos de alergenos indujo la producción de anticuerpos IgE en ratas recién nacidas con respuesta tanto baja como alta de IgE.

Una segunda exposición indujo tolerancia prolongada en ratas con baja respuesta y un aumento en la producción de IgE en las ratas con alta respuesta. Sólo la exposición a niveles muy altos de alergenos (10 000 veces más elevada) puede provocar tolerancia en estos animales.<sup>9,10</sup> Con referencia a los efectos inmunológicos de los alergenos, no está definido aún qué concentración de alergenos se considera alta o baja. Los niveles de alergenos se categorizan como altos o bajos de acuerdo con la concentración de alergenos en muestras de polvo ambiental. Los niveles altos o bajos considerados en esta definición no deben extrapolarse a los efectos inmunológicos. Por lo tanto, aún no se pueden dar consejos basados en datos científicos definitivos sobre las medidas que deben adoptar las familias para evitar la exposición a alergenos de los niños pequeños con alto riesgo de contraer enfermedades alérgicas.

### **Control de alergenos transmitidos por vía aérea en la prevención secundaria de alergias**

Mientras que recién se comenzó a discutir si evitar la exposición a alergenos es eficaz como medida de prevención primaria de alergias, todavía se acepta como base para la prevención secundaria evitar exposición a alergenos para reducir los síntomas de alergias de tipo inmediato. Ya que los habitantes de las ciudades suelen pasar más de 90% de su tiempo en espacios internos, el objetivo principal de los estudios es el control de los alergenos presentes dentro de las habitaciones.

Varios estudios evaluaron los conceptos sobre el control de alergenos dentro de las casas. Los alergenos presentes en el polvo doméstico son los más importantes y está ampliamente aceptado que los ácaros pueden reducirse con el uso de acaricidas, filtros HEPA (*high efficiency particulate air*) y programas de control ambiental en los dormitorios.<sup>11</sup> Muchos estudios apuntan al uso de fundas para colchones y almohadas, que son la medida más confiable para reducir la exposición a ácaros durante la noche, pero el control de los síntomas alérgicos por medio de estas medidas es controvertido.<sup>11-14</sup> En dos estudios publicados recientemente, las fundas no fueron efectivas para reducir la incidencia de rinitis alérgica<sup>13</sup> y síntomas de asma;<sup>12</sup> por lo tanto, nuevamente está en discusión si las fundas deben recomendarse para el tratamiento de alergia por ácaros.

Las concentraciones aéreas de ácaros del polvo doméstico (HDM, del inglés *house dust mite*) y alergenos transmitidos por mascotas pueden disminuir con el empleo de sistemas de aire acondicionado y de filtros de aire.<sup>15,16</sup> El aire acondicionado disminuye el crecimiento de ácaros al refrescar el aire durante el verano y al reducir la humedad.<sup>17</sup> La mayoría de los estudios no mostraron efectos positivos debidos al uso del aire acondicionado o de purificadores de aire en pacientes alérgicos a HDM o a caspa de gatos.<sup>18,20</sup> La ineficacia de los sistemas que filtran el aire puede explicarse por la escasa cantidad de ácaros suspendidos en el aire de ambientes internos en oposición a los grandes reservorios encontrados en muebles y alfombras.<sup>21</sup> Sobre esta base, sólo pequeñas cantidades de estos alergenos pueden ser removidos por filtros de aire. No es recomendable el uso de sistemas de filtración de aire en pacientes alérgicos a HDM o a alergenos provenientes de mascotas.<sup>22</sup>

El polen y las esporas del exterior también pueden encontrarse en ambientes internos debido a la entrada de aire al abrir las ventanas.<sup>23</sup> La concentración aérea de estos alergenos en interiores puede reducirse con el uso de aire acondicionado<sup>24,27</sup> y se demostró que la disminución de las concentraciones de polen reduce los síntomas de fiebre de heno.<sup>26-30</sup> En los lugares con climas más fríos, las casas no suelen tener sistemas de aire acondicionado y se logra ventilar los ambientes abriendo las ventanas. En estos casos, la instalación de sistemas de filtración de aire es una manera económica de ventilar los ambientes con aire filtrado para remover el polen del interior. En un estudio recientemente publicado sobre pacientes con fiebre de heno, evaluamos el efecto clínico de tales sistemas de filtración de aire en casas carentes de aire acondicionado.<sup>31</sup> Los sistemas de ventilación de aire con filtros sintéticos (clase de filtro F7/ DIN EN 779) fueron instalados en las paredes externas de los dormitorios de los voluntarios. Previamente, se demostró que el filtro pudo remover el 97% del polen de abedul de entre 12 y 14  $\mu\text{m}$  de la corriente de aire. La ventilación se controlaba en un intervalo de 15 a 58  $\text{m}^3$  de aire/minuto y se instruyó a los voluntarios para que ventilaran los dormitorios exclusivamente con los sistemas de filtrado de aire y mantener las ventanas cerradas durante el tiempo en que se realizó el estudio.

Para evaluar la eficacia del sistema de filtrado de aire, el estudio se realizó a doble ciego, intercambiando el grupo control y el experimental durante intervalos de cuatro semanas en la estación de polen de árboles y de polen de césped. Después de un intervalo de dos semanas, los filtros fueron cambiados al azar (filtros activos o filtros placebo). Los pacientes anotaron diariamente los síntomas oculares, nasales y pulmonares mediante una escala de clasificación analógica (0, asintomático; 3, síntomas máximos) y la tasa de flujo espiratorio máximo tres veces por día. Los pacientes usaron su medicación para el asma como se les había recomendado previamente, mientras que las drogas para la rinoconjuntivitis alérgica debían usarse según su necesidad.

Como resultado de este estudio encontramos que los pacientes alérgicos al polen tuvieron disminución significativa en los síntomas nasales y oculares nocturnos.

Además, estos pacientes tuvieron un significativo aumento de sus valores de flujo espiratorio máximo matutino. En contraste, los pacientes sensibilizados complementariamente a HDM o a alérgenos de gato no presentaron mejoría significativa en sus síntomas alérgicos.

## Conclusión

Respecto de la prevención primaria de la alergia, en el pasado se recomendaba disminuir la exposición a alérgenos, especialmente en la infancia en individuos con alto riesgo, sin embargo, la eficacia de esas medidas está hoy en discusión.

En cuanto a la prevención secundaria, la medida aceptada para la reducción de síntomas alérgicos es evitar la exposición a los alérgenos. El uso de sistemas de filtrado de aire disminuye la concentración aérea de HDM y alérgenos de mascotas, pero la mayoría de los estudios clínicos no pudieron demostrar efectos beneficiosos respecto del uso de aire acondicionado o de aparatos para purificar el aire.

Al abrir las ventanas, el polen puede convertirse en un alérgeno de ambientes internos, lo que puede prevenirse mediante el uso de aparatos para filtrar aire. Los pacientes con fiebre de heno tienen beneficio clínico en cuanto al control de sus síntomas alérgicos al usar sistemas para ventilación de los dormitorios sin aire acondicionado. Por lo tanto, estos sistemas pueden recomendarse a pacientes con fiebre de heno.

El autor no manifiesta conflictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ISAAC. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 1225-32.
2. Bjorksten B. Environment and infant immunity. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58: 729- 32.
3. Morein B, Abusugra I, Blomqvist G. Immunity in neonates. *Vet Immunol Immunopathol.* 2002; 87: 207-13.
4. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 201-8.
5. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R.. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 187-93.
6. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-6.
7. Simpson A, Custovic A. Early pet exposure: friend or foe? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003; 3: 7-14.
8. Murray CS, Woodcock A, Custovic A. The role of indoor allergen exposure in the development of sensitization and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 407-12.
9. Sedgewick J, Holt P. Suppression of IgE responses in inbred rats by repeated respiratory tract exposure to antigen: responder phenotype influences isotype specificity of induced tolerance. *Eur J Immunol* 1984; 14: 893-7.
10. McMenamin C, Schon HM, Oliver J, Girn B, Holt PG. Regulation of IgE responses to inhaled antigens: cellular mechanisms underlying allergic sensitization versus tolerance induction. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 78-82.
11. Sheikh A, Hurwitz B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
12. Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite control measures for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
13. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, Britton J, Strachan D, Howarth P, Altmann D, Frost C, Custovic A. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003; 349: 225-36.
14. Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Bruijnzeel- Koomen CA, Aalberse RC, Gerth van Wijk R. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 237-46.
15. Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, Georgitis JW, DeMasi JM. A double-blind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin*

Immunol 1990; 85: 1050-7.

16. Custovic A, Simpson A, Pahdi H, Green RM, Chapman MD, Woodcock A: Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes. *Thorax* 1998; 53: 33-8.
17. Fletcher AM, Pickering CA, Custovic A, Simpson J, Kennaugh J, Woodcock A. Reduction in humidity as a method of controlling mites and mite allergens: the use of mechanical ventilation in British domestic dwellings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1051-6.
18. Green R, Simpson A, Custovic A, Faragher B, Chapman M, Woodcock A. The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy* 1999; 54: 484-8.
19. Wood RA, Johnson EF, Van NM, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 115-20.
20. Van der Heide S, Kauffman HF, Dubois AE, de Monchy JG. Allergen reduction measures in houses of allergic asthmatic patients: effects of air-cleaners and allergen-impermeable mattress covers. *Eur Respir J* 1997; 10: 1217-23.
21. Platts-Mills TAE, Chapman MD, Heyman PW, Luczynska CM. Measurement of airborne allergen using immunoassays; in Solomon WR (ed): *Airborne aeroallergens*. *Immunol Allergy Clin North Am* 1989; 9: 269-84.
22. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
23. Spengler JD. Indoor pollution. *N Engl Reg Allergy Proc* 1985; 6: 126-34.
24. Chafee FH. Pollen studies in a hospital air-conditioned room. *N Engl Reg Allergy Proc* 1985; 6: 150-2.
25. Hirsch DJ, Hirsch SR, Kalbfleisch JH. Effect of central air conditioning and meteorologic factors on indoor spore counts. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 22- 6.
26. Solomon WR, Burge HA, Boise JR. Exclusion of particulate allergens by window air conditioners. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 305-8.
27. Criel LH, Green MA. Air cleaning as an aid in the treatment of hay fever and bronchial asthma. *J Allergy* 1936; 7: 120.
28. Spiegelman J, Friedman H, Blumstein BI. The effects of central air conditioning on pollen, mold and bacterial concentrations. *J Allergy* 1963; 34: 426.
29. Spiegelman J, Friedman H. The effects of central air filtration and conditioning on pollen and microbial contamination. *J Allergy* 1968; 42: 193.
30. Vaughn WT, Cooley LE. Air conditioning as a means of removing pollen and other particulate matter and of relieving pollenosis. *J Allergy* 1933; 5: 37.
31. Brehler R, Kütting B, Biel K, Luger T. Positive effects of a fresh air filtration system on hay fever symptoms *Int Arch Allergy Immunol*. 2003; 130: 60-5.