

Expertos Invitados

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE HÍGADO



Columnista Experto de SIIC
Dr. Alejandro C. Jmelnitzky

Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Interzonal "Gral. San Martín". Profesor Titular, Cátedra de Gastroenterología de Posgrado.

El cáncer de hígado es una de las causas más importantes de la mortalidad asociada al cáncer en todo el mundo, y su incidencia en los países occidentales se halla en expansión. Para el caso del hepatocarcinoma (CHC) el número anual de casos supera los 500 000, es la tercera causa de muerte asociada con neoplasias.¹⁵ Analizaremos algunos aspectos epidemiológicos, los tipos histopatológicos y, muy particularmente, los factores de riesgo y las consecuentes estrategias de prevención.

Significación clínica y aspectos epidemiológicos

Para el año 2001 se estiman en los EE.UU. 16 200 nuevos casos de cáncer de hígado, de los cuales 14 100 (87%) fallecerían por esta causa; menos del 30% de los pacientes explorados quirúrgicamente son pasibles de resección completa, lo que pone de manifiesto un diagnóstico tardío.¹

En el caso del CHC se reconoce mayor incidencia en el sexo masculino y en la edad avanzada, pero el factor de riesgo mayor es la cirrosis hepática, con una incidencia acumulativa a los 5 años de 15% a 20%, cualquiera sea su etiología.²⁻¹³ Actualmente, el CHC es a su vez la mayor causa de muerte en individuos cirróticos, con una incidencia anual de 2% a 8%, con mayor significación en la infección crónica por virus de hepatitis B y C, abuso de alcohol y hemocromatosis.

En Inglaterra y Gales, el número de muertes por cáncer de hígado se duplicó en los últimos 30 años, especialmente a expensas del colangiocarcinoma intrahepático, que se incrementó en 15 veces y preponderantemente en mujeres.³ Si bien esto podría atribuirse a un mejor diagnóstico, no parece suficiente; el exceso de tabaco y de alcohol, los estrógenos y parásitos como *Clonorchis sinensis* aparecen epidemiológicamente relacionados, en tanto que la vinculación etiológica con colangitis esclerosante primaria y colitis ulcerosa, fibrosis hepática congénita, enfermedad de Caroli, enfermedad poliquistica del hígado y quiste coledociano está reconocida.

Aspectos epidemiológicos en Argentina

En la Región Sanitaria XI de la provincia de Buenos Aires,⁴ que incluye la ciudad de La Plata y sus alrededores, se notifican al Registro Provincial del Cáncer casi 3 000 nuevos casos de cáncer por año, de los cuales 20% corresponde a cáncer del aparato digestivo. Las tasas crudas de incidencia de cáncer digestivo, 61 casos nuevos cada 100 000 habitantes, nos muestran el cáncer hepático en cuarto lugar, con casi 5 casos nuevos por año, y muy por debajo de los cánceres anorrectocolónico (37.5/100 000), gástrico (9.8/100 000) y esofágico (7.6/100 000).

En nuestro hospital, la prevalencia para el cáncer hepático es de 2.9% –sobre 1 100 necropsias–, con neto predominio de las neoplasias secundarias. El cáncer hepático primitivo, 0.4% de las necropsias, representa 12.5% de los casos de cáncer, correspondiendo casi el 70% a metástasis de primitivos epiteliales.⁴

Tipos histológicos del cáncer hepático

Existen cuatro tipos histológicos principales de tumores malignos primarios.² El angiosarcoma o hemangiosarcoma se origina en los vasos sanguíneos del hígado y representa sólo el 1% del cáncer hepático; se lo ha relacionado con toxicidad industrial por cloruro de vinilo (industria del plástico) y la utilización diagnóstica de thorostrast, ya en desuso. Es de rápido desarrollo,

generalmente inoperable al diagnóstico y con escasa respuesta a radioquimioterapia.

El colangiocarcinoma representa el 13% del cáncer hepático primitivo y, como se vio, actualmente se halla en aumento.

El hepatoblastoma es el cáncer primitivo más frecuente en los niños, especialmente entre los menores de 4 años.

El hepatocarcinoma es el cáncer hepático primitivo más frecuente: 84%; debe recordarse que la forma fibrolamelar, que aparece en el hígado no cirrótico predominantemente en mujeres jóvenes, ha sido asociado a hormonas sexuales y tiene muy buen pronóstico dado su lento crecimiento.

Entre los cánceres secundarios merecen especial atención las metástasis del cáncer rectocolónico, dado que su resección puede mejorar notablemente la supervivencia, y las de los tumores funcionantes, de muy lento crecimiento y pasibles de trasplante hepático.

Factores de riesgo para el cáncer de hígado

Globalmente, los factores de riesgo principales para cáncer hepático primitivo, más precisamente para hepatocarcinoma, son la infección crónica por virus de hepatitis B (VHB), la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) y la enfermedad crónica necroinflamatoria del hígado, mayor aun en pacientes con evolución cirrótica.^{2-6,7}

Esto se extiende a la cirrosis hepática de otras etiologías, como el alcoholismo crónico, acompañado o no de infección por VHB-VHC (potenciación de noxas), trastornos metabólicos congénitos como la hemocromatosis o el déficit de alfa-1 antitripsina.

La aparición de hepatocarcinoma en las hepatopatías crónicas autoinmunes es infrecuente, no obstante, debe recordarse la relación patogénica de la colangitis esclerosante primaria y, en menor medida, de la cirrosis biliar primaria con el colangiocarcinoma intrahepático. Este se asocia con factores de riesgo como la colitis ulcerosa (con colangitis esclerosante primaria o sin ella), la familia de la enfermedad fibropoliquística congénita (fibrosis hepática congénita, síndrome de Caroli, quiste coledociano, hígado poliquístico) y la cirrosis biliar secundaria a atresia biliar.

La aflatoxina B1 es una micotoxina alimentaria que se presenta con el almacenamiento prolongado de granos en condiciones húmedas y que provoca daño genético del p53 relacionado con la aparición de hepatocarcinoma. El oltipraz es un antiparasitario que disminuye la metabolización de aflatoxina a metabolitos carcinogénicos.

El cloruro de vinilo es un tóxico ambiental relacionado con la industria del plástico que incrementa el riesgo para angiosarcoma y, en menor medida, para hepatocarcinoma, y que debe ser cuidadosamente regulado como tóxico industrial.

Las hormonas sexuales femeninas y masculinas deben ser tenidas en cuenta como factor de riesgo menor para hepatocarcinoma, más vinculadas con el surgimiento de tumores benignos, especialmente con las nuevas presentaciones farmacológicas.

El papel del tabaco no ha sido claramente establecido.

Obviamente, el conocimiento de un cáncer primario en otra localización o un contexto carcinogénico especial llevará la investigación a la búsqueda de metástasis, los tumores malignos hepáticos más frecuentes en los países occidentales.

Factores de riesgo para el hepatocarcinoma en la Argentina

Un estudio cooperativo nacional realizado en 10 centros universitarios de Argentina, sobre 216 hepatocarcinomas, demostró que el 92.2% se presenta en hígado cirrótico.⁵ El 38.9% de los casos se asociaron con infección crónica por VHC y, entre ellos, casi el 8% de la totalidad de la muestra presentó alcoholismo crónico como cofactor agravante. La infección crónica por VHB representó el factor etiológico en el 20.4%, con coinfección por VHC en el 2.3%. La cirrosis relacionada con abuso crónico de alcohol se presentó como etiología principal en 18.2%, asociada con VHC en 7.9% y con VHB en 1.4% de la totalidad de casos.

Un 5.5% de los casos se relacionaron con hemocromatosis (8 casos) y otras etiologías (3, cirrosis biliar primaria; 1, hepatitis autoinmune) y 11.6% fueron calificados como cirrosis criptogénica. Menos del 8% de los hepatocarcinomas se presentaron sobre hígado sin evidencia de cirrosis (8 fibrolamelares relacionados con hormonas sexuales, 4 hepatitis crónicas por VHB, 1 por VHC, 1 coinfección por VHB y VHC y 2 criptogénicos).

Estrategias de prevención del cáncer de hígado

Las estrategias de prevención del cáncer de hígado son aplicables en tres planos diferentes: la prevención en la adquisición del riesgo, la prevención primaria en los pacientes con factores de riesgo ya adquiridos y la prevención secundaria postoperatoria presuntamente curativa.⁶⁻⁷

La prevención en la adquisición del riesgo se relaciona en gran medida con las políticas de salud: buenos niveles sanitarios y de salud poblacional, regulaciones adecuadas para el manejo de

carcinógenos ambientales (cloruro de vinilo, infección por *Clonorchis sinensis*, aflatoxinas), programas de educación para la salud –especialmente en lo referente a drogadicción intravenosa, promiscuidad sexual, alcoholismo– y, más precisamente en el ambiente hospitalario, el conocimiento y respeto de las normas de bioseguridad.

La calidad transfusional y la vacunación universal anti-VHB, la detección temprana y el tratamiento del alcoholismo crónico y la detección temprana y el manejo oportuno de la sobrecarga de hierro mediante el diagnóstico genético de hemocromatosis apuntan a estas estrategias de prevención del riesgo, con participación directa del equipo asistencial de salud.

El segundo de los niveles estratégicos es el de la prevención primaria bajo riesgo ya adquirido, y aquí desempeña un papel significativo la terapéutica antiviral de las infecciones crónicas por VHB y VHC, especialmente en las etapas tempranas previas a la aparición de cirrosis.

La infección por VHB en sujetos de raza blanca se relaciona fuertemente con el CHC en la etapa cirrótica, y el riesgo se ve incrementado por el sexo masculino, edad creciente, ingesta de alcohol, estado funcional hepático y niveles elevados de alfa-fetoproteína sérica. En pacientes infectados por el VHC con evolución cirrótica el índice anual para CHC es de 1% a 8%,^{6,7,13} y se halla influido por la reserva funcional hepática, el sexo masculino y la elevación fluctuante de AFP.

Si bien el tratamiento antiviral contra el VHB no demuestra evidencias precisas de disminuir objetivamente la aparición de CHC en pacientes europeos, lo que pone en duda su valor preventivo, el manejo de la infección por VHC con tratamiento combinado con interferón (IFN) alfa-2 y ribavirina ofrece una respuesta sostenida global de 40% (30% en genotipo 1 y 60% en genotipos no 1). Esta respuesta aparece selectivamente mejorada con los nuevos IFN pegilados. La respuesta en pacientes con cirrosis es mucho más reducida y lo mismo sucede con la tolerancia; sin embargo, el tratamiento antiviral –con eliminación de la infección o sin eliminación– parece demostrar menor progresión de la fibrosis y aun del desarrollo de hepatocarcinoma en los individuos tratados.⁸

La quimioprevención con IFN alfa en la cirrosis compensada VHC ha sido propuesta con bases fisiopatogénicas en su efecto antiproliferativo y antiangiogénico;^{11,12} un estudio japonés con 3 años de seguimiento mostró 4% de hepatocarcinoma en sujetos tratados *versus* 20% en no tratados,⁹ mientras que un estudio francés halló 10% a 3 años en ambos grupos.¹⁰

La detección y el tratamiento del alcoholismo –oculto o manifiesto–, el manejo de la sobrecarga de hierro en forma temprana en la hemocromatosis hereditaria mediante la correcta utilización de asesoramiento genético y el seguimiento normatizado posresección de cáncer primario, representan otras intervenciones de prevención en este nivel de análisis.

El tercer nivel de prevención del cáncer de hígado es la prevención secundaria luego del tratamiento radical; su significación en el caso del hepatocarcinoma se basa en primer lugar en la supervivencia del 50% a cinco años luego de resección o ablación, aunque con una recurrencia a tres años también del 50%, la que disminuye la supervivencia en períodos más alejados.

La prevención de “segundos tumores primarios”^{6,7} luego de la resección curativa del CHC con la administración de un retinoide acíclico, ácido poliprenoico, se asoció con una baja tasa de recurrencia y mortalidad relacionada al cáncer, aunque son necesarios estudios controlados más amplios sobre eficacia y seguridad.

La radiación selectiva con lipiodol marcado con ¹³¹I, inyectado directamente en la arteria hepática y captado por clones tumorales o nidos preneoplásicos sin manifestación clínica al momento de la resección; la terapia con IFN –que demostró utilidad en dos estudios con escaso número de pacientes– y la inmunoterapia a partir de la inyección de linfocitos activados son recursos candidatos a reducir la recurrencia del CHC, aun esperando la comprobación de estudios controlados más amplios.

El trasplante hepático primario en casos seleccionados normativamente, o el trasplante de rescate posresección han sido propuestos como estrategias alternativas.

La terapia adyuvante, si correspondiera, en cáncer primitivo de otra localización (especialmente rectocolónico) formaría parte de las estrategias de prevención secundaria del cáncer de hígado.

Detección y vigilancia oncológica del CHC

El objetivo del tamizaje y la vigilancia oncológica ejercidos sobre los grupos o poblaciones de riesgo para la aparición de cáncer es reducir su mortalidad específica; para ello, el tipo de cáncer debe ser lo suficientemente frecuente y los procedimientos de detección eficaces, seguros y económicos. Un procedimiento de detección o vigilancia oncológica es considerado costo-efectivo cuando se requieren sumas inferiores a 40 000 dólares por cada muerte evitada.

En el caso del hepatocarcinoma, al que muy pocos pacientes sobreviven más de un año luego del diagnóstico, y en el que la etapa sintomática implica ya gran tamaño, invasión vascular y escasa resecabilidad, estas metodologías pretenden detectar un tumor único menor de 5 cm de diámetro o

2 a 3 nódulos inferiores a 3 cm cada uno en poblaciones de alto riesgo, principalmente pacientes con cirrosis de etiología viral, alcohólica o ambas, mediante la determinación de los niveles séricos de alfafetoproteína y ultrasonografía cada 6 meses, lo que puede elevar la tasa de resección a más del 90% y la tasa de supervivencia a 5 años a más del 50%.¹³ Un estudio publicado recientemente,¹⁴ sobre 1 827 pacientes con hepatopatías crónicas, predominantemente hepatitis C, estudiados por ultrasonografía y alfafetoproteína cada 4 meses, durante un promedio de 7 años, detectó 287 lesiones focales biopsiadas con aguja fina para estudio histológico y citológico. Las lesiones detectadas en el seguimiento de los pacientes asintomáticos medían 7 a 41 mm ($x = 18$), tamaño apto para el tratamiento quirúrgico, y sólo 25 casos presentaron más de un nódulo; el 90% de estas "nuevas lesiones" fueron CHC, y el resto, nódulos displásicos (considerados como preneoplásicos) y, en menor proporción (0.3%), linfomas no Hodgkin relacionados con el VHC. Sin embargo, existen interrogantes acerca de la sensibilidad real de la metodología para detectar e interpretar estos pequeños nódulos neoplásicos, de la fiabilidad de la punción histológicamente "negativa", y de la posibilidad de siembra neoplásica en el trayecto de la aguja, lo que lleva muchas veces a esperar la evolución bajo control más cercano, a la solicitud de estudios por imágenes más costosos y complejos, a la indicación quirúrgica con histología intraoperatoria o a la terapéutica percutánea.¹³

La detección de lesiones focales en grupos de riesgo, especialmente hepatopatías crónicas con evolución cirrótica, con ultrasonografía por radiólogo entrenado y niveles de alfafetoproteína sérica superiores a 200 ng/ml obtenidos cada 6 meses, y sometidos a punción con aguja fina para investigación citológica e histológica, parece un método razonable y costo-efectivo para detectar CHC en período útil.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Wands J, Fukutomi T. Molecular biology and oncogenesis of hepatocellular carcinoma. *Therapy in Hepatology* 351-357. Ed. Ars Médica 2001, Barcelona.
2. American Cancer Society. El cáncer de hígado. 2000, Cancer Resource Center.
3. Taylor-Robinson S y col. Doubling of deaths from liver cancer in 30 years. *Gut* 2001;48:816-820.
4. Jmelnitzky A. Nuevos conceptos en vigilancia oncológica en gastroenterología. Prensa Médica Latinoamericana. Montevideo-Uruguay. DL 311.237/1998:14-18.
5. Findor J, Tanno H, Villamil F, Darvich J, Pinchuk L, Bruch Igartúa E, Jmelnitzky A, Curciarello J, Viola L, Fassio E, Fernández JL y col. Risk factors in hepatocellular carcinoma (CHC) in Argentina. *Hepatology* 1998, 28/4:760A.
6. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Therapy in Hepatology*. 2001, pag. 359-366.
7. Kew MC. Prevention of hepatocellular carcinoma. Does it work? *Prevention and intervention in liver diseases*. Ed. Kenes Internacional Ginebra, Págs. 120-127, 2002.
8. Yoshida H, Moriyama M, Arakagua Y y col. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance. Inhibition of hepatocarcinogenesis by IFN therapy. *Ann. Intern. Med.* 1999, 131:174-81.
9. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S y col. Randomized trial of effects of interferon alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995, 346:1051-55.
10. Valla DC, Chevalier M, Marcellin P y col. Treatment of hepatitis C related cirrhosis: a randomized controlled trial of Interferon alfa 2b versus no treatment. *Hepatology* 1999; 29:1870-75.
11. Valla DC, Degos TJ. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-related cirrhosis: first eliminate the virus. *Hepatology* 2001, 34:606-9.
12. Benvegna L, Gios M, Carrara G y col. Randomized controlled trial of Interferon therapy as chemoprevention of CHC in VHC related cirrhosis. *EASL 36, abst 461, Praga 2001.*
13. Johnson J. Screening for hepatocellular carcinoma-Answers to some simple questions. Editorial. *American J. Gastroenterology* 2002, 97:225-226.
14. Caturelli E, Bartolucci F, Biassini E y col. Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver diseases patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. *Am. J Gastroenterology* 2002, 97:397-405.
15. Bruix J, Llovet JM. Treatment of patients with suspected or proven hepatocellular carcinoma. *Prevention and intervention in liver diseases*. Ed. Kenes Internacional Ginebra - Págs. 188-197. IASL-EASL Postgraduate Course Madrid, 2002.
16. Pinchuk L y col. El virus de la hepatitis C y el hepatocarcinoma. *Consenso Argentino Hepatitis C; Buenos Aires Septiembre 2004.*

LA TERAPIA CON AEROSOLES EN EL ASMA BRONQUIAL



Columnista Experta de SIIC
Dra. Sunita Sharma

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

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 ¹.

La terapia con inhaladores es la vía lógica para el tratamiento debido a que presenta mayores ventajas que la vía oral e intravenosa.² 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.³ 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.⁴

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.⁵ Las partículas aerosolizadas avanzan hacia la superficie del tracto respiratorio por distintos mecanismos físicos^{6,7} 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)⁸ 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 μm 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 μm tienen un pico de depósito en las vías aéreas superiores de conducción^{9,10} y, a medida que se incrementa el tamaño de las partículas, aumenta el depósito en la orofaringe.¹¹ La higroscopicidad y la evaporación también afectan el depósito.¹² Los aerosoles volátiles pueden disminuir su volumen debido a la evaporación, mientras que los higroscópicos pueden aumentarlo en forma drástica.¹³ 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.^{14,15} 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.¹⁶ Por razones obvias, las enfermedades respiratorias pueden influir sobre la distribución de las partículas inhaladas.^{17,18} 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.⁴

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.¹⁹ 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.⁴ Las desventajas son: que es grande, requiere una fuente de energía, tiene un costo inicial elevado, es ruidoso y se enfría durante la operación.⁵

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.²⁰ 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,⁴ 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.²¹ 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.^{22,23}

En un estudio, Fergusson y col.²⁴ 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.²⁵ encontraron que la saturación media de oxígeno presentó un incremento del 2.6% luego de la terapia con salbutamol nebulizado. En nuestro estudio²⁶ 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.²⁷

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.²⁸ 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.^{4,5} 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.²⁹⁻³¹ 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.³² 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.³³

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.^{34,35} 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.³⁶ 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 aerosol³⁷ y espaciadores no electrostáticos³⁸ o cámaras de almacenamiento con una máscara facial adosada, para niños, y otros dispositivos como el "*autohaler*", accionado por la respiración.

Selroos³⁹ 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 experiencia⁴⁰ 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.⁴¹

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 HFA227.⁴³⁻⁴⁸ Otro problema con el IDM es que los individuos tienen dificultad para determinar cuándo es el momento de reemplazar su IDM⁴⁹ 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,⁵⁰ xinafoato de salmeterol,⁵¹ formoterol,⁵² pirbuterol y mesilato de bitolterol.⁵³ Los dos esteroides más utilizados en los IDM son el dipropionato de beclometasona y budesonida; otros son acetato de triamcinolona,⁵⁴ flunisolida,⁵⁵ y propionato de fluticasona.⁵⁶ 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 pacientes⁵⁷ 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.⁵

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.⁴

Croner⁵⁸ 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*".⁴ También se halló que con los inhaladores de dosis múltiples el índice de inhalación con una técnica

“inadecuada” es menor, mientras que en los pacientes que utilizan *rotahaler* e IDM es similar.⁵⁹ El estudio de Lodfdahl y col.⁶⁰ 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.⁶¹ La aglutinación del polvo secundaria a la humedad o el tipo de excipiente puede reducir en forma notable el rendimiento de los IP.⁶² 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.⁶³ 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.⁶⁴

El salbutamol inhalado en polvo puede provocar tos en algunas ocasiones, pero se considera que es más aceptado que el IDM⁵⁸ mientras que al compararlo con el salbutamol nebulizado su eficacia fue equivalente.⁶⁵ 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.⁶⁶ 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.⁶⁸

En uno de nuestros estudios⁶⁹ 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.⁷⁰ *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.⁷¹

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 dispositivos⁷² y que la técnica de inhalación es más importante que el dispositivo.⁷³ 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”.⁷⁴ 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 expertos⁷⁵ 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.⁷⁶

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 de interés".

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, Loiselle JM, Wiley JF 2nd, 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 formoterol 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.) 3rd 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.) 9th 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 beta₂-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*, 200; 320:664.

76. Georgitis JW. The 1997 Asthma Management Guidelines and therapeutic issues relating to the treatment of asthma. *Chest*, 1999; 115:210-217.

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada