

## REVISIÓN CLÍNICA

## Clarificación de los dilemas sobre las técnicas de inhalación de los inhaladores de polvo seco: integración de la ciencia con la práctica clínica

Wahida Azouz<sup>a</sup>, \*Henry Chrystyn<sup>a</sup><sup>a</sup> Division of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, School of Applied Sciences, University of Huddersfield, Huddersfield, West Yorkshire, HD1 3DH, Reino Unido

Recibido originalmente el 22 de julio de 2011; presentado de nuevo el 18 de octubre de 2011; revisado el 23 de noviembre de 2011; aceptado el 12 de diciembre de 2011; publicado en Internet el 15 de febrero de 2012

## Resumen

Esta revisión integra la ciencia farmacéutica con la práctica clínica habitual para explicar por qué las maniobras de inhalación con un inhalador de polvo seco (IPS) deben empezar con una espiración suave, lejos del inhalador. Hay que colocar el inhalador en la boca y apretar con fuerza los labios. Esto debe ir seguido inmediatamente de una inhalación enérgica lo más rápida posible, que se debe mantener mientras el paciente se sienta cómodo. Aunque esta es una práctica aceptada de forma generalizada, se ha prestado mucha atención al flujo de inhalación como indicador de un esfuerzo inspiratorio adecuado. Esto ha llevado a suponer equivocadamente que el flujo de inhalación a través de cada IPS debe ser el mismo y que un flujo escaso a través de los mismos IPS indica una alteración de la administración de la dosis. La mayoría de las opiniones olvida el concepto de que el flujo de inhalación y la resistencia del IPS se combinan para crear una energía turbulenta que disgrega la formulación y proporciona una dosis emitida eficaz. Un flujo escaso a través de un IPS con gran resistencia genera la misma energía turbulenta que un flujo rápido con poca resistencia. Por tanto, en función del dispositivo, flujos de inhalación diferentes son compatibles con un uso potencialmente eficaz. Las mediciones del flujo deben ser una guía para enseñar a los pacientes a inhalar más deprisa. El objetivo de la enseñanza de la técnica de los inhaladores debe ser el uso de la maniobra de inhalación genérica mencionada.

© 2012 Primary Care Respiratory Society UK. Reservados todos los derechos.

W Azouz y H Chrystyn. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(2): 208-213<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00010>**Palabras clave** enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inhalador de polvo seco, maniobra de inhalación

## Introducción

Para garantizar el cumplimiento de la pauta de inhalación prescrita y el uso correcto del inhalador, hay que prescribir a los pacientes un inhalador que puedan y quieran usar. Este es el tema de la Declaración de consenso del grupo de trabajo de la *European Respiratory Society/International Society for Aerosols in Medicine* (ERS/ISAM) sobre el uso de inhaladores<sup>1</sup>, publicada recientemente, que concuerda con las recomendaciones del *Aerosol Drug Management Improvement Team* (ADMIT), consolidadas en su último artículo publicado recientemente en esta revista<sup>2</sup>. Estas publicaciones ponen de relieve que los problemas principales con el inhalador de polvo seco (IPS) experimentados por los pacientes con asma (niños y adultos) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son la preparación de la dosis

y la espiración antes de una inhalación, así como el hecho de no realizar una inhalación enérgica<sup>3-5</sup>. Broeders y cols.<sup>2</sup>, al igual que otros muchos, recomiendan considerar la capacidad del paciente de generar un flujo de inhalación adecuado mediante un IPS. Sin embargo, esta afirmación es vaga y no está bien definida, lo que da lugar a interpretaciones erróneas sobre el flujo de inhalación y el IPS.

Algunos pacientes con EPOC, y niños pequeños con asma y (en cierto grado) pacientes con asma grave, tienen un esfuerzo inspiratorio reducido, lo que se traduce en menores flujos a través del IPS<sup>6</sup>; por ello, hay que prestar más atención a estos pacientes cuando usan un IPS. Cada tipo de IPS tiene una resistencia específica al flujo respiratorio, y los flujos de inhalación a través de dispositivos de gran resistencia son evidentemente menores que los que se efectúan a través de

\* **Autor para la correspondencia:** Professor Henry Chrystyn, Division of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, School of Applied Sciences, University of Huddersfield, Huddersfield, West Yorkshire HD1 3DH, UK. Tel: +44 (0)1484 472783 Fax: +44 (0)1484 472182 Correo electrónico: h.chrystyn@hud.ac.uk

dispositivos de menor resistencia<sup>6</sup>. El hecho de centrarse en el flujo de inhalación y no integrarlo con la resistencia del IPS, y de aplicar esta concepción a la energía turbulenta resultante generada en el IPS durante una inhalación, ha originado una serie de malentendidos sobre el flujo de inhalación.

En esta revisión utilizamos un enfoque basado en la ciencia, integrado con la práctica clínica, para explicar por qué la Declaración de consenso del grupo de trabajo de la ERS/ISAM señala que los aspectos importantes que hay que considerar en la maniobra de inhalación cuando se usa un IPS son los siguientes:

- Inhalar lo más deprisa que se pueda
- Inhalar con fuerza desde el principio de la inhalación
- Mantener la inhalación el mayor tiempo posible

Para apoyar nuestra explicación, hemos incluido datos de tres IPS multidosis: un IPS de resistencia media (Accuhaler), un IPS de resistencia media/alta (Turbuhaler) y un IPS de gran resistencia (Easyhaler). Aunque la maniobra de inhalación recomendada<sup>1</sup> se aplica a todos los pacientes que usan un IPS, esta revisión se centrará en los pacientes con EPOC por su efecto inspiratorio reducido.

También explicamos científicamente por qué los pacientes deben espirar antes de una inhalación y por qué esta espiración no debe hacerse a través del IPS. Estas recomendaciones también se destacan en la Declaración de consenso del grupo de trabajo de la ERS/ISAM<sup>1</sup>.

## Inhalar lo más deprisa que se pueda a través de un IPS

La dosis emitida por un inhalador debe contener partículas de fármaco < 5  $\mu\text{m}$  para poder penetrar en las vías respiratorias<sup>1</sup>. Sin embargo, no es posible formular IPS que contengan partículas demasiado pequeñas porque la formulación tendría malas propiedades de flujo del polvo. Esto provocaría un relleno irregular del inhalador durante la fabricación y una dosis desigual durante el uso por el paciente. Un flujo deficiente del polvo se mejora mediante formulaciones de IPS que sean una mezcla de partículas de medicamento y un excipiente (habitualmente lactosa) o cuando las partículas se formulan en aglomerados esféricos. Las partículas de fármaco con estas formulaciones son demasiado grandes para penetrar en las vías respiratorias. Después de medir la dosis, la formulación de un IPS se disgrega mediante una energía turbulenta creada por la interacción del flujo de inhalación del paciente y la resistencia en el interior del inhalador<sup>7</sup>. En la Figura 1 se presenta un diseño esquemático de este proceso empleando un corte transversal de Easyhaler. La disgregación se produce en el conducto que va desde la dosis medida hasta la salida. En las figuras 2a y 2b se muestran cortes transversales de Accuhaler y Turbuhaler, que indican dónde se produce la disgregación en estos IPS (el mismo principio que el descrito en la Figura 1). La energía turbulenta está representada por un cambio de presión en el interior de cada IPS durante la maniobra de inhalación. La presión se mide en

**Figura 1. Proceso de disgregación que se produce en un inhalador de polvo seco (IPS) durante una inhalación. Este ejemplo demuestra cómo la interacción entre la inhalación del paciente y la resistencia del inhalador genera la energía turbulenta que separa las pequeñas partículas de medicamento de sus partículas transportadoras más grandes (en este caso lactosa). Reproducido de Chrystyn<sup>8</sup> con autorización**

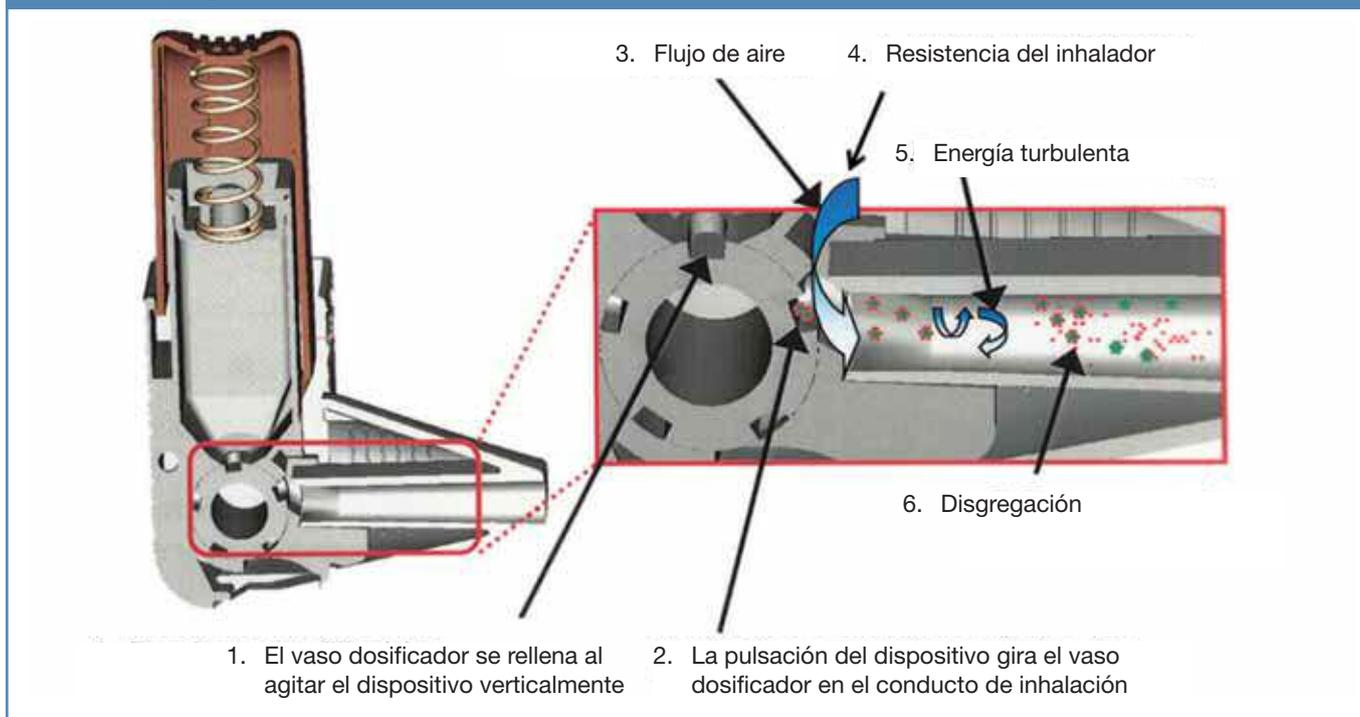
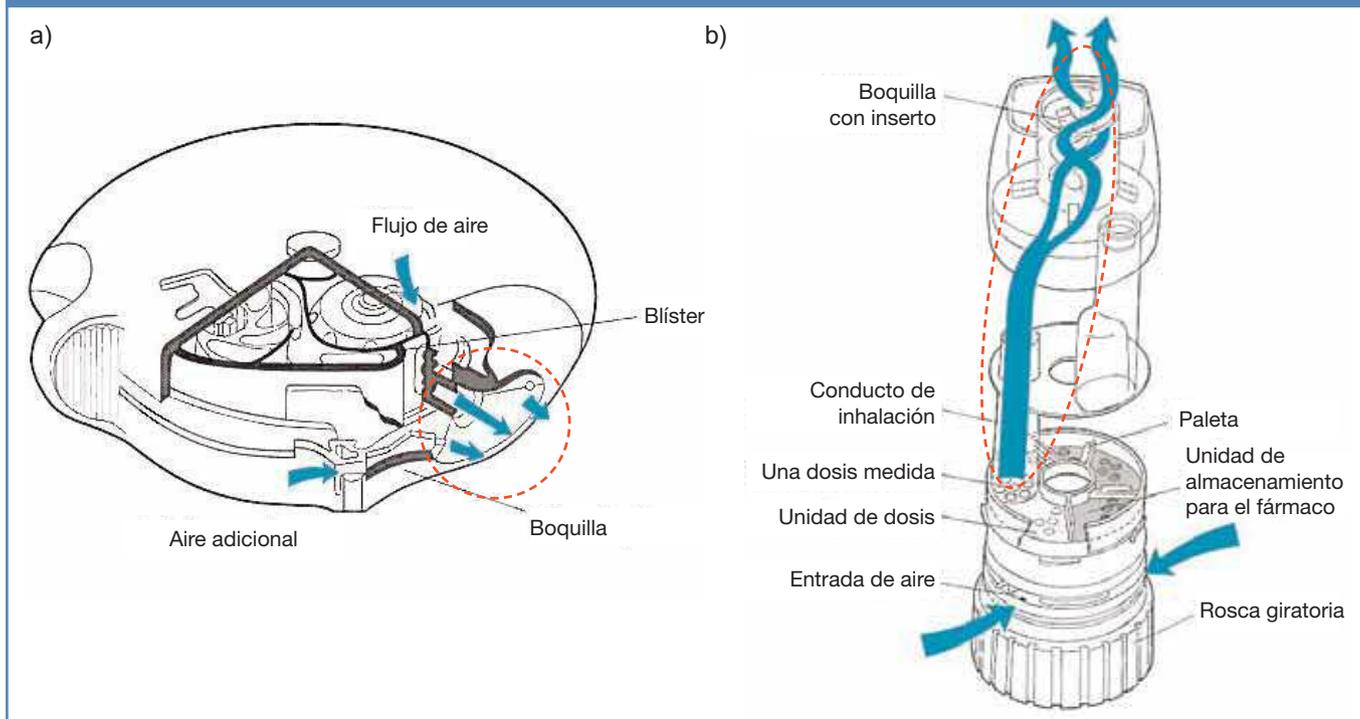


Figura 2. Corte transversal de (a) un Accuhaler y (b) un Turbuhaler. La zona con la línea discontinua representa los conductos de inhalación, donde se produce la disgregación durante una inhalación. Reproducido de Prime y cols.<sup>9</sup> y Persson y cols.<sup>10</sup> con autorización



diversas unidades (todas relacionadas), y se usan los kilopascalios (kPa) para los IPS.

La energía turbulenta dentro de un IPS durante una inhalación es el producto del flujo de inhalación y la resistencia del dispositivo<sup>11</sup>:

$$\sqrt{P} = Q \times R$$

donde P es la energía turbulenta, Q es el flujo de inhalación y R es la resistencia. Por tanto, para conseguir una energía establecida en el interior de un IPS durante una inhalación, si la resistencia es escasa, el flujo de inhalación será superior al necesario a través de un IPS con una resistencia mayor. La resistencia de los IPS multidosis de reservorio varía entre media (Accuhaler), media/alta (Turbuhaler) y alta (Easyhaler)<sup>1</sup>. Cuanto mayores son la resistencia y la obstrucción del flujo respiratorio del paciente, menor es el flujo de inhalación<sup>6</sup>, pero esto no se traduce necesariamente en una energía turbulenta y una disgregación insuficientes durante el uso del paciente cuando el flujo de inhalación es escaso. Además, la ecuación anterior indica que la relación entre el flujo y la energía turbulenta resultante no es lineal. El flujo de inhalación de los pacientes con EPOC fue, como cabía esperar, más rápido con Accuhaler que con Turbuhaler (111,4 frente a 76,9 l/min), pero la energía resultante fue la misma<sup>12</sup>. De manera análoga, en nuestros estudios de la EPOC, los flujos de inhalación a través de Accuhaler, Turbuhaler y Easyhaler se produjeron en el orden previsto, pero la energía turbulenta máxima en el interior de cada dispositivo durante la inhalación fue de 3,4 kPa, 2,9 kPa y 5,8 kPa, respec-

tivamente. Así pues, aunque el flujo a través de Easyhaler fue el más escaso, la energía turbulenta disponible para disgregar la dosis fue la más elevada. Estas energías explicarían las diferentes emisiones de dosis dependientes del flujo de estos IPS<sup>13</sup> y por qué los IPS de gran resistencia suelen proporcionar un depósito pulmonar mayor con menos variabilidad que los dispositivos con menor resistencia<sup>14</sup>.

Cuando se comparan diferentes flujos con el mismo IPS, la ecuación anterior explica las propiedades de emisión de la dosis de los IPS, dependientes del flujo<sup>13</sup>. Antiguamente se representaba de forma errónea esta relación intentando definir un flujo óptimo. En la actualidad no hay indicios de un flujo óptimo a través de cada IPS. En vez de intentar definir un flujo óptimo, hay que dirigir la atención al flujo mínimo a través de cada IPS por debajo del cual la disgregación disminuye significativamente. Estudios *in vitro* han demostrado que hay un flujo de inhalación a través del IPS por debajo del cual la energía turbulenta no es suficiente para disgregar con eficiencia la dosis<sup>15</sup>. Este estudio confirma que, por debajo de 30 l/min, la energía turbulenta no es capaz de disgregar con eficiencia la formulación del Turbuhaler y hay datos clínicos que lo corroboran<sup>16</sup>. No es correcto suponer que este umbral es el mismo para todos los IPS sin pruebas. En el caso de los IPS con una resistencia mayor que Turbuhaler, el flujo correspondiente a este umbral crítico será más lento y viceversa.

En estudios clínicos con Turbuhaler<sup>16</sup> y Accuhaler<sup>17</sup> se ha averiguado por qué se considera que el flujo eficaz mínimo a través de estos IPS es de 30 l/min. El dispositivo Easyhaler tiene mayor resistencia, por lo que, como cabe esperar, es eficaz<sup>18</sup> y

proporciona un depósito pulmonar similar al obtenido con un inhalador dosificador (ID) unido a un espaciador<sup>19</sup> con flujos de inhalación < 30 l/min (el flujo más bajo fue de 16 l/min)<sup>18</sup>. Esto indica que la energía turbulenta resultante generada por estos flujos de baja magnitud en este IPS de gran resistencia es suficiente para disgregar la dosis y resalta el hecho de que cada tipo de IPS tiene características exclusivas. A causa de estas propiedades específicas y de las maniobras diferentes de preparación de la dosis, los IPS deben prescribirse por el nombre comercial, no por el nombre genérico. Además, no se debe seguir la práctica de cambiar los inhaladores genéricos. Se ha demostrado que, después de cambiar de inhaladores durante los procesos de prescripción y dispensación, el control del asma disminuye y las consultas a los MG aumentan<sup>20</sup>. Por tanto, aunque se reduzcan los costes de los productos, los costes asistenciales totales serían mayores.

Cuando se hace una maniobra de inhalación enérgica, la mayoría de los pacientes consiguen flujos suficientes a través de su IPS<sup>14</sup>. Sin embargo, algunos niños pequeños<sup>6,14,16,21</sup> y pacientes con EPOC grave<sup>6,14</sup> tienen problemas. Al comprobar su técnica de inhalación, si estos pacientes no pueden hacer una inhalación enérgica determinada con su IPS, deben utilizar un IPS con menor resistencia o un ID, con o sin espaciador. Se ha dicho que es posible enseñar a los pacientes con EPOC a utilizar flujos correctos a través de un ID presurizado en vez de flujos más rápidos a través de un IPS.<sup>22</sup>

También suscita cierta preocupación la disminución del esfuerzo inspiratorio durante las exacerbaciones, que podría

reducir la emisión de la dosis a través de un IPS. Este problema se suele observar en pacientes con EPOC y niños pequeños con asma por su menor esfuerzo inspiratorio. En la EPOC, este efecto durante las crisis agudas no fue suficiente para causar inquietud<sup>23</sup>, pero no se sabe cómo se refleja esto en la práctica real. Hay que tener en cuenta la disminución de la liberación de la dosis por todos los IPS durante las exacerbaciones. En general, la reducción del flujo de inhalación conseguida a través de un dispositivo de *gran resistencia* debe ser inferior a la obtenida con un IPS de *baja resistencia*.<sup>24</sup>

## Inhalar con fuerza desde el principio de la inhalación a través de un IPS

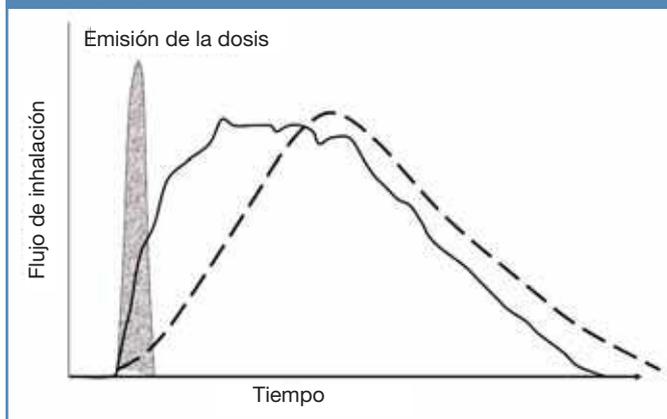
La disgregación de la dosis medida en un IPS se produce durante la primera parte de la maniobra de inhalación<sup>25</sup>, por lo que el paciente debe saber que tiene que inhalar con fuerza desde el principio. La Figura 3 describe cómo se puede lograr el flujo de inhalación máximo (y por tanto la energía turbulenta) haciendo dos maniobras de inhalación diferentes y también muestra que la dosis disgregada abandona el IPS multidosis en la primera parte de la inhalación, antes de conseguir el flujo de inhalación máximo<sup>26</sup>. Al comparar los dos perfiles de inhalación de la Figura 3, se observa una gran diferencia entre la energía turbulenta creada en la primera parte de la inhalación, cuando se produce la disgregación. La energía turbulenta durante la fase inicial de una inhalación está relacionada con el flujo de inhalación máximo solo cuando la inhalación enérgica se inicia inmediatamente<sup>27</sup>. Por consiguiente, la Declaración de consenso de la ERS/ISAM recomienda enseñar a los pacientes a inhalar con fuerza desde el principio y no a aumentar gradualmente la velocidad de su inhalación<sup>1</sup>. Esto resalta de nuevo la utilidad de integrar la ciencia farmacéutica con la práctica.

No inhalar con fuerza y profundidad es uno de los errores frecuentes que cometen los pacientes con EPOC<sup>3-5</sup>, lo cual se puede mejorar con aprendizaje<sup>9</sup>. Por consiguiente, es importante enseñar a los pacientes a inhalar con fuerza desde el principio de su inhalación. Esto se puede hacer con observación o con la ayuda del IN-Check Dial (Clement Clarke International, Reino Unido). El IN-Check Dial es una ayuda pedagógica útil<sup>28</sup> que se puede emplear en la enseñanza de la técnica de inhalación para ayudar a los pacientes a conseguir un flujo de inhalación más rápido. Se debe usar comprobando visualmente que el paciente inhala con fuerza desde el principio. No hay datos clínicos claros que indiquen el flujo óptimo necesario para un IPS, por lo que se recomienda cautela si se usa el In-Check Dial como instrumento de selección de los dispositivos.

## Mantener la inhalación el mayor tiempo posible

Otro parámetro de la inhalación al que se ha concedido poca importancia hasta la fecha es el volumen de inhalación. Estudios *in vitro* han demostrado la relevancia del volumen de inhalación

**Figura 3. Perfiles de flujo de inhalación frente al tiempo de dos maniobras de inhalación diferentes a través de un inhalador de polvo seco (IPS). Los dos perfiles tienen el mismo flujo de inhalación máximo. El perfil con una aceleración pronunciada corresponde a una inhalación enérgica desde el principio de la inhalación (línea continua), mientras que el perfil con una aceleración más suave responde a una maniobra de inhalación que empieza lentamente y aumenta de modo gradual en un flujo que es lo más rápido posible (línea discontinua). Se superpone a los perfiles el periodo durante el cual la dosis se disgrega y se emite por el IPS. Adaptado de Chrystyn y Price<sup>26</sup> con autorización**



para vaciar la dosis de un IPS con cápsulas<sup>29</sup>. Por este motivo, el grupo de trabajo de la ERS/ISAM recomienda que cada paciente utilice dos inhalaciones distintas cuando use un IPS con cápsulas y que, para cada IPS, la inhalación se mantenga el mayor tiempo posible<sup>1</sup>. La disgregación de la dosis emitida por un IPS con cápsulas también requiere la inhalación enérgica inmediata recomendada<sup>1</sup>. Otros estudios *in vitro* han demostrado la importancia de la emisión de la dosis y del volumen de inhalación en los IPS multidosis, que es mayor para algunos autores<sup>30</sup> pero no suficiente para justificar dos inhalaciones distintas por dosis.

Los pacientes con EPOC tienen pequeños volúmenes de inhalación cuando inhalan a través de IPS<sup>31</sup>. Como el hecho de no espirar antes de una inhalación a través de un IPS es un error frecuente<sup>3-5</sup> y el depósito pulmonar se relaciona con la magnitud de la espiración<sup>32</sup>, hay que enseñar a los pacientes a espirar suavemente antes de empezar a inhalar. Un mayor volumen garantiza una penetración mejor del medicamento en las vías respiratorias y el depósito en los objetivos terapéuticos en los pulmones.

## Espirar lejos del IPS antes de una maniobra de inhalación

Muchos pacientes espiran a través de su IPS<sup>3-5</sup>, lo que introduce humedad en la formulación. Esto afecta al flujo del polvo y causa problemas en la medición de la dosis y la disgregación<sup>33</sup>. Dependiendo del diseño interno del IPS, algunos dispositivos se afectan más que otros. Además, la espiración después de la preparación de la dosis para la inhalación expulsa la dosis a través de los conductos de inhalación del IPS. De esta manera, el paciente no recibe ninguna dosis durante la inhalación, por lo que se le debe enseñar a espirar lejos del inhalador<sup>1</sup>.

## Elección del inhalador de polvo seco

Los principios e implicaciones descritos anteriormente también se aplican a los pacientes con asma (niños y adultos) cuando usan un IPS. La tendencia actual en la EPOC es emplear broncodilatadores de acción prolongada inhalados (agonistas  $\beta_2$  y antagonistas muscarínicos de acción prolongada) formulados en distintos IPS. Estos IPS tienen resistencias diferentes, por lo que no debemos comparar los diversos flujos conseguidos ni centrarnos en los flujos óptimos. Hay que prescribir un inhalador que el paciente pueda y quiera usar, por lo que la elección del paciente es más importante que la preferencia del médico. Los médicos deben conocer las diferentes instrucciones sobre la preparación de la dosis, pero la maniobra de inhalación es genérica. Cuando se usa un IPS, los pacientes deben conocer los procedimientos recomendados de preparación de la dosis y la necesidad de espirar lejos del inhalador inmediatamente antes de la inhalación. Los errores al preparar la dosis son frecuentes<sup>3-5</sup> y probablemente provocan que no se inhale ninguna dosis. Los IPS con una preparación de la dosis breve y sencilla deben ser fáciles de usar. Los pacientes tienen que ser conscientes de la importancia del incumplimiento porque este es el error más importante.

Hay guías basadas en el flujo de inhalación<sup>1,34</sup> para escoger los inhaladores, pero todas suponen que la resistencia de todos los IPS es la misma. Estas guías son útiles, en particular para los niños pequeños con asma y los pacientes con EPOC grave, pero no se debe usar el flujo de inhalación como criterio para elegir el inhalador.

Es importante que haya una gama de tratamientos en el mismo dispositivo, pero, en el caso de los pacientes con EPOC, esto no es posible por el momento. Aunque la utilización de más de un tipo de inhalador causa problemas<sup>35</sup>, una solución sería emplear IPS con una resistencia parecida. Las ayudas pedagógicas son útiles<sup>28</sup>, pero actualmente no son suficientemente avanzadas para garantizar la consecución de la maniobra de inhalación recomendada para un IPS. Esta ayuda pedagógica debe vigilar el flujo de inhalación con respecto al tiempo y traducirlo en energía turbulenta, velocidades de aceleración y volúmenes de inhalación.

## Conclusiones

Esta revisión integra la ciencia farmacéutica con el uso habitual de IPS para explicar que el flujo de inhalación a través de un IPS no se debe considerar de forma aislada. La revisión explica que la energía turbulenta generada en el interior de un inhalador es más importante que el flujo de inhalación y describe cómo se produce durante una maniobra de inhalación. La enseñanza de la técnica de inhalación haciendo hincapié en el uso de una espiración suave seguida de una inhalación enérgica desde el principio (es decir, tan deprisa como pueda el paciente) que se mantenga durante el mayor tiempo posible debe garantizar el uso de un IPS por la mayoría de los pacientes, con independencia de la resistencia del dispositivo o la gravedad de su enfermedad pulmonar. Un flujo de inhalación escaso a través de un IPS con gran resistencia no significa que los pacientes no puedan usar este inhalador, en comparación con un flujo mayor a través de un IPS con menor resistencia. Algunos pacientes con EPOC, sobre todo los que padecen una enfermedad grave, y algunos niños pequeños con asma tienen problemas para alcanzar el umbral crítico para la disgregación de la formulación con los flujos de inhalación que consiguen. Si estos pacientes no pueden hacer una inhalación enérgica que comience inmediatamente, se les debe prescribir otro inhalador (ID con o sin espaciador, Respimat para EPOC).

**Editor de gestión** Sundeep Salvi

**Conflictos de intereses** WA no tiene conflictos de intereses. HC no tiene acciones en ninguna empresa farmacéutica. Ha recibido financiación para realizar estudios, ha sido asesor y ha recibido honorarios para conferencias de varias empresas farmacéuticas que comercializan productos inhalados, como Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Innovata Biomed, Meda, Mundipharma, Orion, Teva, Truddell y UCB. También ha recibido financiación para investigación de organismos que conceden becas (EPSRC y MRC).

**Contribuciones** Todos los autores contribuyeron a la revisión de la bibliografía, la formulación del contenido y la redacción del artículo.

**Financiación** Ninguna.

## Bibliografía

1. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. ERS/ISAM Task Force Consensus Statement: Recommendations on what the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;**37**:1308-31. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00166410>
2. Broeders MEAC, Vincken W, Corbetta L. Ways to improve pharmacological management of COPD: the importance of inhaler choice and inhalation technique. *Prim Care Respir J* 2011;**20**:338-43. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00062>
3. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling on inhalers in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003;**16**:249-54. <http://dx.doi.org/10.1089/089426803769017613>
4. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008;**102**:593-604. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.11.003>
5. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al., on behalf of the Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO). Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;**105**:930-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.005>
6. Chrystyn H. Effects of device design on patient compliance: comparing the same drug in different devices. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J, Suman JD, Young PM, eds. *Respiratory Drug Delivery Europe 2009*. Volume 1. Richmond, VA, USA: Davis Healthcare International Publishing, Virginia Commonwealth University, 2009, p.105-16.
7. Chrystyn H. Is inhalation rate important for dry powder inhalers? Using the In-Check Dial to identify these rates. *Respir Med* 2003;**97**:181-18. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2003.1351>
8. Chrystyn H. Closer to an 'Ideal Inhaler' with the Easyhaler: An Innovative Dry Powder Inhaler. *Clin Drug Invest* 2006;**26**(4):175-83. <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200626040-00001>
9. Prime D, Slater AL, Haywood PA Smith JJ. Assessing dose delivery from the Flixotide Diskus Inhaler – a multidose powder inhaler. *Pharmaceutical Technology Europe* 1996;**8**(3):23-34.
10. G Persson, E Gruvstad, E Stahl. A new multiple dose powder inhaler, (Turbuhaler), compared with a pressurized inhaler in a study of terbutaline in asthmatics. *Eur Respir J* 1988;**1**:681-4.
11. Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers: implications for in vitro testing. *J Aerosol Med* 1993;**6**:99-110. <http://dx.doi.org/10.1089/jam.1993.6.99>
12. Broeders MEAC, Molama J, Hop WCJ, Folgering HTM. Inhalation profiles in asthma and COPD patients: reproducibility and effect of instruction. *J Aerosol Med* 2003;**16**:131-41. <http://dx.doi.org/10.1089/089426803321919898>
13. Palander A, Mattila T, Karka M, Muttonen E. In-vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers. *Clin Drug Invest* 2000;**20**:25-33. <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200020010-00004>
14. Borgstrom L. On the use of dry powder inhalers in situations perceived as constrained. *J Aerosol Med* 2001;**14**:281-7. <http://dx.doi.org/10.1089/089426801316970231>
15. Nadarassan DK, Assi KH, Chrystyn H. Aerodynamic characteristics of a dry powder inhaler at low inhalation flows using a mixing inlet with an Andersen Cascade Impactor. *Eur J Pharm Sci* 2010;**39**:348-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2010.01.002>
16. Pedersen S, Hansen R, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child* 1990;**65**:308-19. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.65.3.308>
17. Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, Iffersen M, Klug B, Bisgaard H. Clinical effect of Diskus dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow rates in asthmatic children. *Eur Respir J* 1998;**11**:350-4. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11020350>
18. Koskela T, Malmström K, Sairanen U, Peltto, S, Keski-Karhu J, Silvasti M. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow. *Respir Med* 2000;**94**:1229-33. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2000.0959>
19. Newman SP, Pitcairn GR, Adkin DA, Vidgren MT, Silvasti M. Comparison of beclomethasone dipropionate delivery by Easyhaler dry powder inhaler and pMDI plus large volume spacer. *J Aerosol Med* 2001;**14**:217-25. <http://dx.doi.org/10.1089/08942680152484144>
20. Thomas M, Price D, Chrystyn H, Lloyd A, Williams AE, von Ziegenwisch J. Inhaled corticosteroids for asthma: Impact of practice-level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009;**9**:1. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-9-1>
21. Pedersen S, Dubus JC, Crompton GK; ADMIT Working Group. The ADMIT series. Issues in inhalation therapy. (5) Inhaler selection in children with asthma. *Prim Care Respir J* 2010;**19**:209-16. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2010.00043>
22. Al-Showair RAM, Tarsin WY, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007;**101**:2395-401. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.06.008>
23. Broeders ME, Molema J, Hopp WC, Vermue NA, Folgering HT. The course of inhalation profiles during an exacerbation of obstructive lung disease. *Respir Med* 2004;**98**:1173-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.04.010>
24. Clark A. Effect of powder inhaler resistance upon inspiratory profiles in health and disease. In: Byron PR, Dalby RN, Farr SJ, eds. *Respiratory Drug Delivery IV*. Volume 1. Buffalo Grove, IL, USA: Interpharm Press, 1994, p.117-23.
25. De Boer AH, Bolhuis GK, Gjaltema D, Hagedoorn P. Inhalation characteristics and their effect on the in-vitro drug delivery from dry powder inhalers. *Int J Pharm* 1997;**153**:67-77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00097-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00097-5)
26. Chrystyn H, Price D. What you need to know about inhalers and how to use them. *Prescriber* 2009; Issue 12: 47-52.
27. Broeders ME, Molema J, Vermue NA, Folgering HT. Peak inspiratory flow rate and the slope of the inhalation profiles in dry powder inhalers. *Eur Respir J* 2001;**18**:780-3. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.01.00240301>
28. Lavorini F, Levy ML, Corrigan C, Crompton G; ADMIT Working Group. The ADMIT series. Issues in inhalation therapy. (6) Training tools for inhalation devices. *Prim Care Respir J* 2010;**19**:335-41. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2010.00065>
29. Alaboud A, Assi KH, Chrystyn H. In vitro characterization of the emitted dose from the Foradil aerolizer to identify the influence of inhalation flow, inhalation volume and the number of inhalations per dose. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J, Suman JD, Young PM, eds. *Respiratory Drug Delivery 2010*. Volume 3. Richmond, VA, USA: Davis Healthcare International Publishing, Virginia Commonwealth University, 2010, p.803-6.
30. Kamin WES, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Trammer T, Juenemann R, Cloes RM. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *J Aerosol Med* 2002;**15**:65-73. <http://dx.doi.org/10.1089/08942680252908593>
31. Derom E, Strandgarden K, Schelfhout V, Borgstrom L, Pauwels R. Lung deposition and efficacy of inhaled formoterol in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med* 2007;**101**:1931-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.04.013>
32. Hindle M, Newton DAG, Chrystyn H. Investigations of an optimal inhaler technique using urinary salbutamol excretion as a measure of relative bioavailability to the lung. *Thorax* 1993;**48**:607-11. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.48.6.607>
33. Meakin BJ, Caine JM, Woodcock PM. Simulated 'in-use' and 'mis-use' aspects of the delivery of terbutaline sulphate from Bricanyl Turbohaler™ dry powder inhalers. *Int J Pharm* 1995;**119**:103-08. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00388-L](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5173(94)00388-L)
34. Lavorini F, Corbetta L, on behalf of the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Achieving asthma control: the key role of inhalers. *Breathe* 2008;**5**:121-31.
35. van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999;**14**:1034-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.99.14510349>

Disponible en Internet en <http://www.thepcrj.org>