



Circunstancias a considerar para la elección del inhalador

JORDI GINER DONAIRE

Resumen

La aparición de nuevos fármacos y dispositivos para la administración en forma de aerosol, para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, ha ocasionado cierta confusión a la hora de decidir el dispositivo a prescribir. Teniendo en cuenta el tipo fármaco elegido, en la actualidad existe la posibilidad de escoger entre diferentes dispositivos. Dado que cada uno de ellos tiene unas características propias de dispensación del aerosol y de manipulación, estas deben tenerse en cuenta a la hora de poder escoger el más adecuado según las características del paciente. La unificación de dispositivos, en caso de utilizar más de un fármaco, la adaptación del dispositivo a las características del paciente, la capacidad de coordinación entre la maniobra inspiratoria y la actuación sobre el dispositivo, el flujo y la resistencia del dispositivo en caso de los dispositivos de polvo seco y las preferencias del propio paciente son aspectos que deben de tenerse en

cuenta para conseguir la mayor eficacia del fármaco y del dispositivo y conseguir una mayor adhesión al tratamiento prescrito.

En los últimos años la farmacopea respiratoria ha sufrido un importante incremento, tanto desde el punto de vista de fármacos como de dispositivos para su dispensación. Este aumento de dispositivos, en la actualidad más de 15 modelos diferentes, puede representar una complicación importante a la hora de elegir el dispositivo o el fármaco a prescribir al paciente. Esto que a primera vista puede aparecer como una desventaja, tantos dispositivos diferentes, hay que verlo en forma positiva, nos va a permitir elegir el dispositivo de una forma más personalizada a las características de cada paciente. Por otro lado esta mayor disponibilidad de disposi-

tivos también va a permitir una mayor variedad de ellos entre los fármacos existentes. El primer aspecto a destacar, ante esta diversidad de dispositivos, es que, con una técnica de inhalación correcta, la eficacia de los distintos dispositivos es similar¹.

Cuando nos disponemos a prescribir un inhalador primará el fármaco a administrar y a partir de él se podrá escoger el dispositivo según la disponibilidad existente. Así dependerá de si vamos a prescribir una broncodilatador, un anticolinérgico, un antiinflamatorio o la combinación de ellos, ver tabla I, muy posiblemente se dispondrá de diferentes alternativas que quedan reflejadas en las figuras 1a, 1b, 1c,

1d y 1e, en las que junto al fármaco y el principio activo se adjunta el o los dispositivos existentes.

El primer aspecto a tener en cuenta, una vez elegido el fármaco, y en el caso de que estos sean varios, es la posibilidad de unificar dispositivos², siempre que sea posible³. Ante la imposibilidad de hacerlo se intentará no mezclar en una misma prescripción dispositivos de funcionamiento enfrentado, por ejemplo un dispositivo presurizado (pMDI), sólo o con cámara de inhalación, con un dispositivo de polvo seco (DPI), ya que esta combinación puede generar confusión en el paciente, dado que en el primero deberá realizar una maniobra inspiratoria

TABLA I
Fármacos según la familia.

Glucocorticoides

Beclometasona, Budesónida, Ciclesonide, Fluticasona, Mometasona.

Anticolinérgicos

Bromuro Aclidinio, Bromuro Glicopirronio, Ipratropio, Tiotropio

SABA

Salbutamol, Terbutalina

LABA

Formoterol, Indacaterol, Salmeterol

Cromonas

Nedocromil sódico

SABA + Anticolinérgicos

Fenoterol + Ipratropio

Glucocorticoides + LABA

Formoterol + Budesónida, Salmeterol + Fluticasona, Vilanterol + Fuorato de Fluticasona, Formoterol + Mometasona,

Glucocorticoides + SABA

Salbutamol + Beclometasona

Figura 1a-1e.- Dispositivos y fármacos comercializados hasta mayo 2015

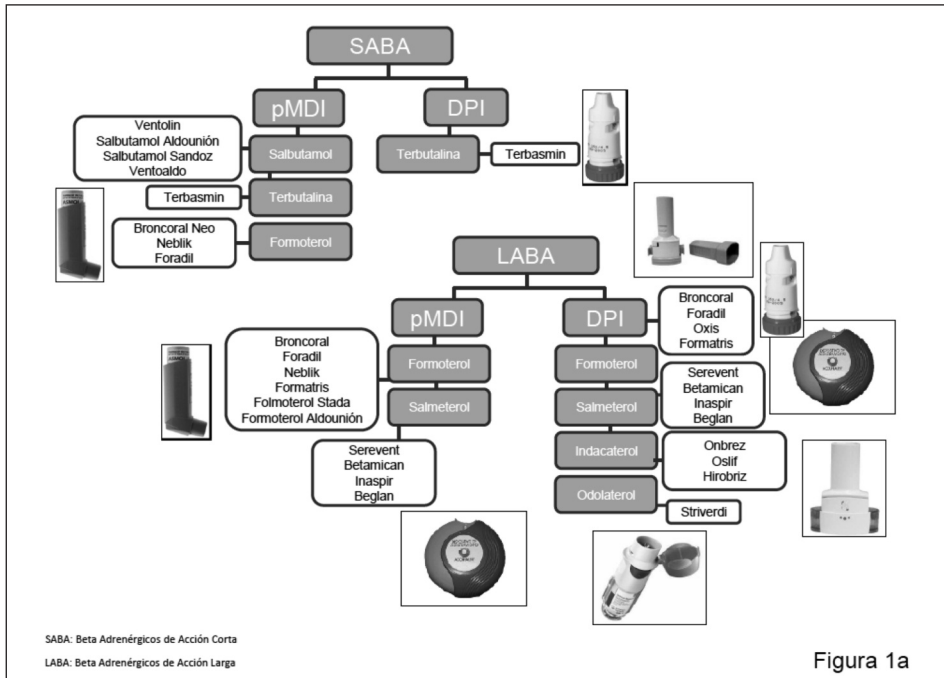


Figura 1a

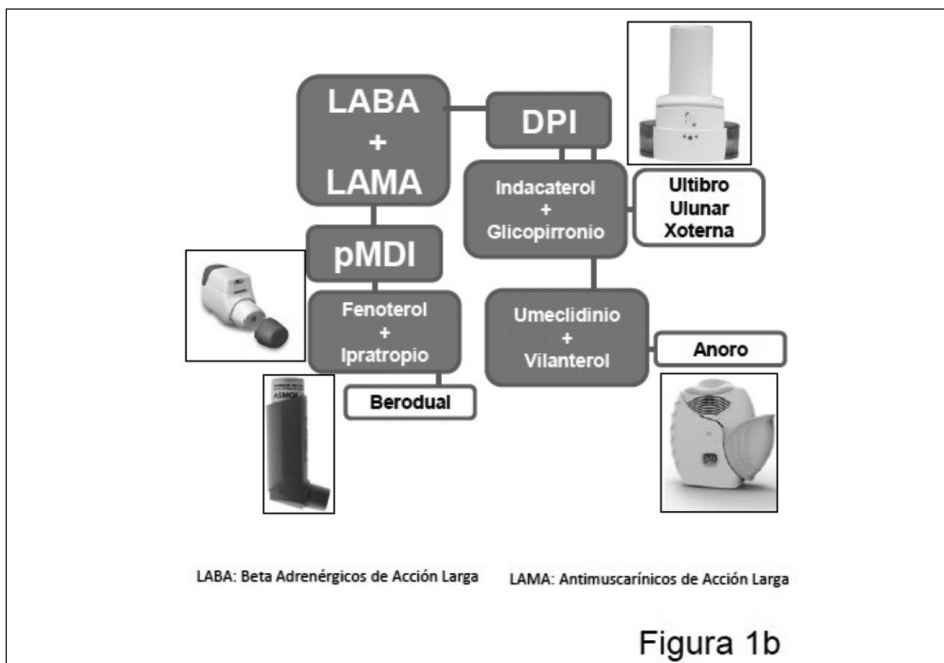


Figura 1b

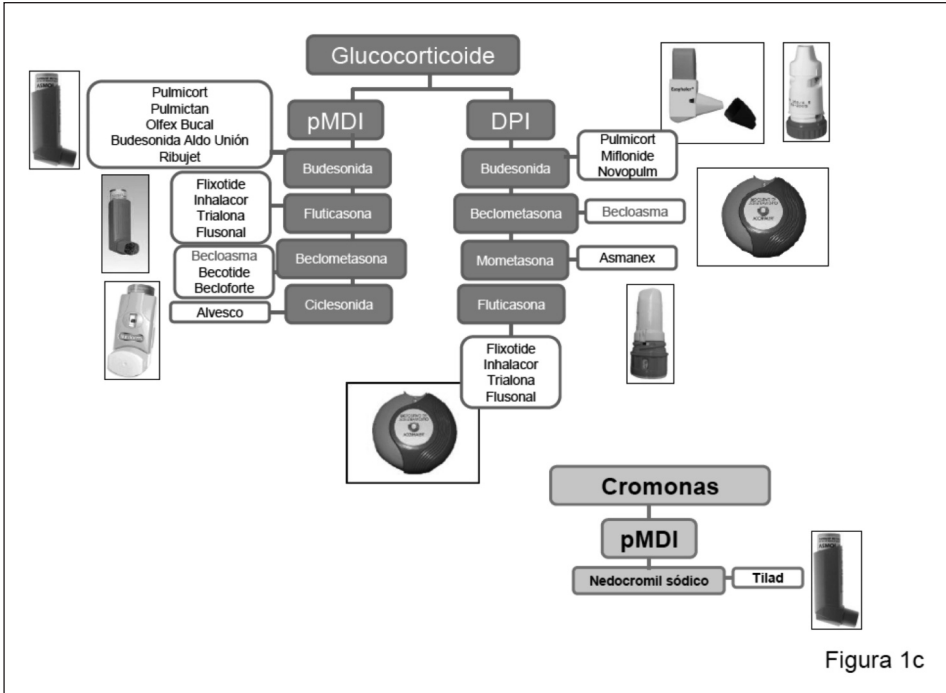
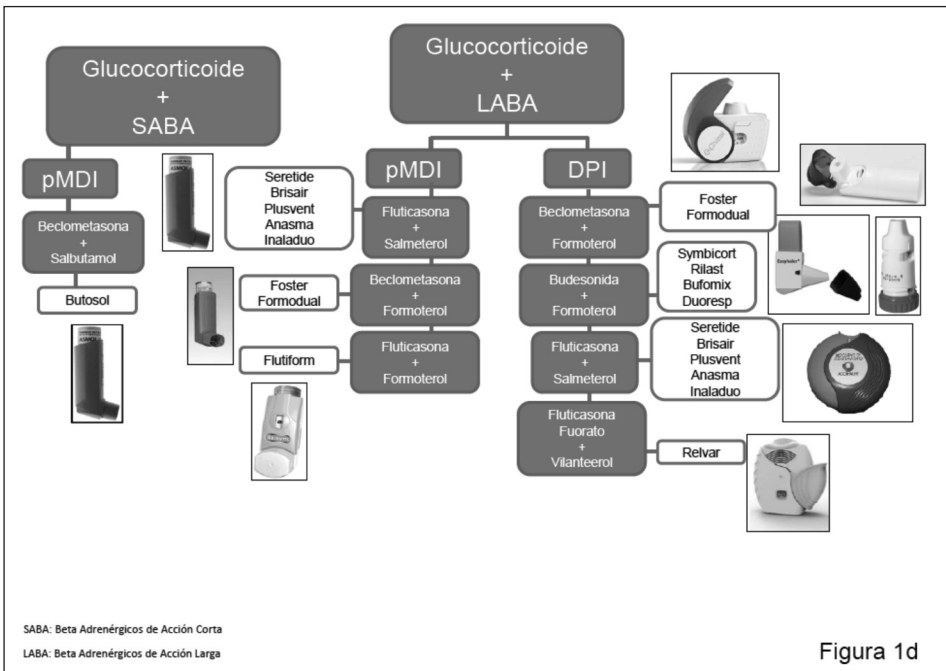


Figura 1c



SABA: Beta Adrenérgicos de Acción Corta
LABA: Beta Adrenérgicos de Acción Larga

Figura 1d

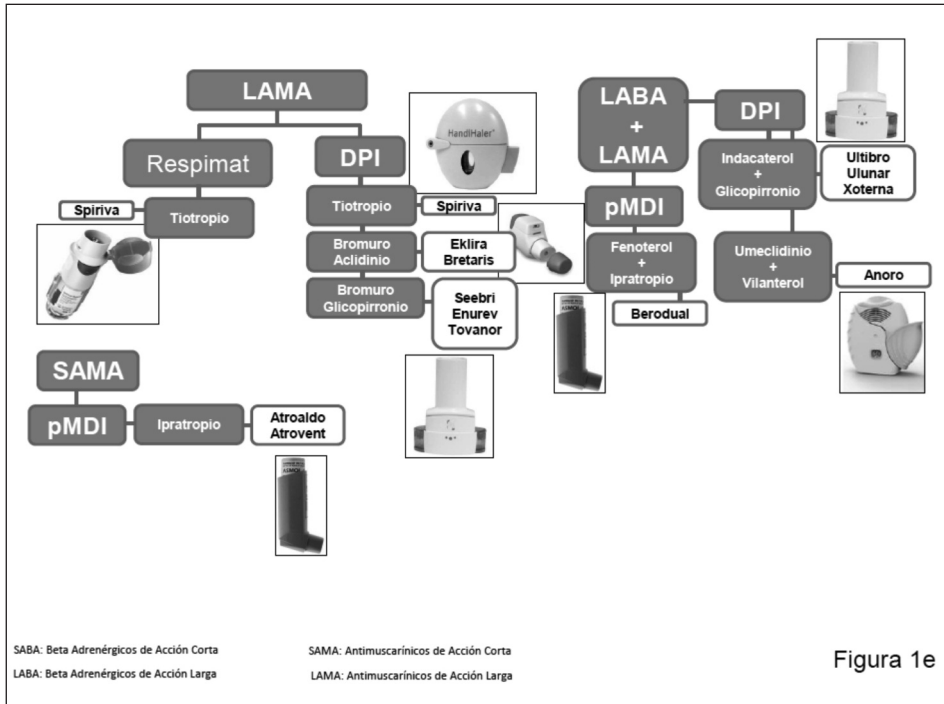


Figura 1e

lenta y en el segundo energética. En este capítulo no se entrará en la elección del fármaco, ya que dependerá exclusivamente del criterio médico. Respecto al fármaco, en el caso de los antiinflamatorios, si que se deberá tener en cuenta la conveniencia de usar, siempre que se elija un pMDI, de acompañarlo de una cámara de inhalación (CI)², para minimizar los efectos secundarios del fármaco.

El segundo paso a decidir será el tipo de dispositivo a utilizar, escogiendo entre un pMDI, sólo o con cámara, o un dispositivo (DPI). En la tabla II se describen los dispositivos existentes en la actualidad. Si la elección pasa por la utilización de un pMDI tendremos dos tipos: los pMDI convencionales y los de partículas finas (Sistema Modulite[®]), los primeros

preferiblemente deberían ir acompañados de una CI y utilizarse directamente sólo en el caso de utilizar broncodilatadores o anticolinérgicos, y asegurar su correcta utilización. En el caso de los segundos, los pMDI sistema Modulite[®], podrá obviarse la cámara incluso si se utilizan antiinflamatorios⁴, debido al menor impacto orofaríngeo que producen partículas más pequeñas. A medio camino entre los pMDI y los nebulizadores disponemos del dispositivo Respimat Soft Mist[®], un presurizado híbrido que genera un aerosol fino. En el caso de decidirse por la CI hay diferentes posibilidades: las cámaras con válvula unidireccional y las colapsables; aunque aún existe algunos de estos dispositivos que cumplen la función de aumentar el espacio entre el dispositivo y la boca del paciente, cámaras extensoras, en principio

TABLA II
Dispositivos disponibles.

Cartucho presurizado: convencional y sistema Modulite®

Cámaras: con y sin válvula unidireccional

Soft Mist: Respimat®

DPI: Aerolizer®, Accuhaler®, Brezhaler®, Easyhaler®, Ellipta®, Genuair®, Handihaler®, Nexthaler®, Spiromax®, Turbuhaler®, Twisthaler®

no son las recomendadas ya que requieren la coordinación entre la maniobra inspiratoria y el disparo del pMDI, por lo que no aportan los beneficios de las CI con válvula unidireccional. Las CI pueden utilizarse directamente por boca o a través de mascarillas faciales, la solución más efectiva cuando se trata de bebés, niños pequeños, ancianos, personas con dificultad de manipulación de los dispositivos o incluso en pacientes inconscientes o durante una agudización de su enfermedad. Si la decisión pasa por utilizar un DPI las posibilidades aumentan, ya que en la actualidad se dispone de un amplio abanico de dispositivos. Las características de cada uno de ellos han sido desarrolladas en el capítulo 2. Cada uno de los distintos DPI tiene sus ventajas y sus limitaciones en cuanto a su utilización, y requerirán de unas maniobras concretas detalladas en el capítulo 3. Estas maniobras van a generar unos errores característicos, ver capítulo 4, y que los profesionales debemos conocer y tener en cuenta de cara a la adaptación del dispositivo al paciente. Finalmente disponemos de los nebulizadores, que en un principio deberían reservarse para casos muy concretos en los que se deba administrar una dosis

alta de fármaco o para aquellas ocasiones que el fármaco a administrar no disponga de los dispositivos previamente descritos².

Otras consideraciones a tener en cuenta en la elección del dispositivo.

Hay dos aspectos importantes en la elección del tipo de dispositivo a prescribir: las características del paciente y las del dispositivo. En cuanto a las características del paciente, el tipo de respiración, las habilidades manuales y las capacidades físicas y psicológicas. En cuanto al dispositivo deberemos tener en cuenta básicamente dos, el flujo inspiratorio y la resistencia del dispositivo, en caso de utilizar dispositivos del tipo DPI.

En cuanto a la respiración del paciente deberemos tener en cuenta si es asistida o espontánea. En el caso de respiración asistida los dispositivos a elegir deberán ser siempre los pMDI, solos o con CI adaptables a los circuitos de ventilación asistida o los nebulizadores. En caso de que la respiración del paciente sea es-

pontánea, el abanico de dispositivos a elegir es mucho más amplio, y se verá condicionada por las habilidades del paciente, que estarán estrechamente relacionadas con los requerimientos técnicos de cada uno de los dispositivos. Así un aspecto a tener en cuenta será la capacidad de coordinación entre la maniobra de inspiración y la actuación del dispositivo. En la Figura 1 se describe el dispositivo a elegir, teniendo en cuenta que exista respiración espontánea o asistida, una buena o mala coordinación y el flujo inspiratorio generado por el paciente⁵.

En cuanto a las capacidades físicas del paciente están vendrán dadas, por ejemplo, por la presencia de artrosis, deformaciones en las manos, etc. que puedan impedir que el paciente manipule correctamente los dispositivos, ya sea en el proceso de carga o en la dispensación de la dosis. En el caso de pacientes con capacidades psíquicas deficientes o que puedan presentar dificultades mentales en la manipulación de los dispositivos, el sistema a elegir será, en principio, el pMDI con CI, siempre manipulado por un cuidador, previamente instruido.

En cuanto a los requerimientos que presenta la utilización de los dispositivos estos son mínimos en el caso de los pMDI, ya que se presentan listos para su utilización y sólo requerirán agitarlos previamente a su utilización, a excepción del sistema Modulite[®]. A pesar de ello debe instruirse al paciente a reconocer cuando el dispositivo está vacío, ya que con la excepción del pMDI Flutiform[®], el resto no incorporan un contador de dosis que facilite al paciente conocer cuándo se ha terminado, potenciando este aspecto que el paciente pueda realizar disparos al aire, perdiendo dosis de fármaco, para conocer su estado. Mención especial requiere el sistema Soft Mist Respirimat[®], ya que deben cargarlo y cebarlo antes de su utilización, manipulación que para algunos pacientes puede resultar dificultoso, al igual que el proceso de

preparación de la dosis, que si no se realiza correctamente puede favorecer el perderla al cargarlo, aprendiendo por mala manipulación, el dispensador.

En el caso de las CI los aspectos que deben tenerse en cuenta son, básicamente, los relacionados con el primer uso, la limpieza y el mantenimiento. Así deberá aconsejarse al paciente que, con una CI nueva, dispare dos o tres veces el pMDI en su interior para eliminar la posible carga electrostática, no siendo preciso realizar esta operación hasta que cambie de CI. En cuanto a la limpieza de la CI se aconsejará que la realice una vez por semana y que la deje secar al aire, para evitar, en la mayoría de CI, generar carga electrostática al frotarla para su secado. En el caso de las CI colapsables (Aeroscopic[®]) es importante que el paciente aprenda correctamente como desplegarla y ajustarla para impedir que se pliegue al utilizarla, estas CI disponen de unos anclajes para fijarlas cuando se extienden. En cuanto al mantenimiento de la CI deberá tenerse en cuenta dos aspectos: el funcionamiento de las válvulas y la aparición de grietas, que en caso de detectarse deberán ser sustituidas por una nueva.

En cuanto a los dispositivos DPI las consideraciones a tener en cuenta son más por parte del prescriptor que del paciente. Así se deberá tener en cuenta el flujo inspiratorio que cada dispositivo requiere y sobre todo la resistencia interna de los dispositivos. Cada uno de estos aspectos merece una especial atención de cara a la elección del dispositivo a prescribir, además de ser aspectos que van totalmente ligados.

Para asegurar la correcta dosificación de fármaco en los dispositivos DPI, durante su fabricación y para la correcta emisión de la dosis correspondiente, todos ellos excepto en el caso de la budesónida en el dispositivo Turbuhaler[®], el fármaco se acompaña de un propelente, la lactosa, en forma de "pelets", formados por

el fármaco en partículas de pequeño tamaño (inferiores a $5\mu\text{m}$) y el propelente en partículas de gran tamaño (superior a $20\mu\text{m}$). Al realizarse la maniobra de inhalación a través del dispositivo estos “pelets” se desagregan, se separan, gracias a las turbulencias generadas en el interior del dispositivo. De esta forma las partículas pequeñas de fármaco se reparte en el árbol bronquial y las de mayor tamaño impactan en la orofaringe, favoreciendo la percepción de la inhalación gracias al sabor de la lactosa. Para que esta desagregación de las partículas se realice correctamente la energía turbulenta (\sqrt{P}) necesaria es de 4Kp . Esta energía turbulenta es el producto del flujo inspiratorio (Q) generado por el paciente multiplicado por la resistencia (R) del dispositivo ($\sqrt{P}=Q\cdot R$). Dado que la resistencia de cada DPI es diferente^{6,7}, dependiendo de la resistencia del dispositivo será necesario un flujo inspiratorio diferente para cada uno de los dispositivos. Para dispositivos con alta resistencia, el flujo necesario para generar una energía turbulenta de 4Kp , será inferior al necesario en los dispositivos de baja resistencia, y para los dispositivos de baja resistencia el flujo necesario será mayor. Así pues a la hora de elegir un dispositivo de inhalación, deberá comprobarse que el paciente tiene un flujo inspiratorio suficiente, medido por una inspirometría o por dispositivos como el In-Chek Dial^{®8}, pero este flujo deberá estar en consonancia con la resistencia del dispositivo para que el proceso de desagregación, y por tanto la efectividad de la maniobra inspiratorio, sea correcta⁹. Además debe tenerse en cuenta que flujos superiores a los recomendados van a aumentar el depósito en la vía aérea central y que disminuirá la uniformidad del depósito pulmonar¹⁰, por tanto disminuirá la eficacia del dispositivo. Si por el contrario el flujo es inferior al requerido la desagregación se produce de forma ineficaz, dando como resultado una dosis emitida inferior a la requerida, con un tamaño de las partículas generadas de mayor tama-

ño, y por tanto no respirables. Así por ejemplo un dispositivo de resistencia baja, como el Aerolizer^{®11}, el Brezhaler[®] o el Twisthaler[®] requieren un flujo inspiratorio superior a los $90\text{ L}\cdot\text{Min}^{-1}$; los de resistencia media como el Accuhaler^{®12}, el Genuair[®] el Handihaler^{®13} o el Nexthaler[®] de entre $60\text{--}90\text{ L}\cdot\text{Min}^{-1}$ ¹³; los de resistencia media-alta como el Turbuhaler[®] y Spiromax[®] se muestra eficaz¹⁴ a flujos de alrededor de $50\text{--}60\text{ L}\cdot\text{Min}^{-1}$ y en el caso de dispositivos de resistencia alta, como el Easyhaler^{®15} o el Handihaler^{®16}, se han mostrado eficaces a flujos inspiratorios inferiores a los $50\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$. Por tanto, tal como indica Dolovich et al^{18,19}, los diseños de los actuales DPI van a permitir dispensar de forma correcta la dosis de fármaco, con flujos inspiratorios entre $30\text{ L}/\text{Min}^{-1}$ y $90\text{ L}/\text{Min}^{-1}$. Un aspecto que debe tenerse en cuenta respecto al flujo inspiratorio es que, en general, los pacientes con limitación crónica al flujo aéreo (asmáticos, EPOC, etc.) son capaces de generar un flujo inspiratorio suficiente para utilizar este tipo de dispositivos, ya que su limitación es espiratoria, conservando un flujo inspiratorio suficiente²⁰.

En la tabla III se detallan los dispositivos elegir dependiendo de las coordinaciones que presenta el paciente y el flujo inspiratorio.

Otro aspecto a tener en cuenta en la elección del dispositivo son las preferencias del paciente ante las diferentes posibilidades existentes¹. A pesar de que esta no es la elección habitual en el día a día, como lo demuestra la encuesta OPTIMédicos²¹, realizada en un total de 1514 Neumólogos, Alergólogos, Médicos de Familia y de Medicina Interna. Ante la pregunta: En la prescripción de un inhalador, ¿Cuál de las siguientes variables considera Vd. más importante en su elección? La respuesta mayoritaria fue La experiencia del paciente al haber utilizado previamente un determinado inhalador, con un 39% de los encuestados, mientras que la respuesta esperada Las preferencias del paciente, fue la elegida únicamente por un 12% de los

TABLA III
Elección del tipo de dispositivo según la coordinación del paciente y el flujo inspiratorio.

Buena coordinación inspiración-disparo		Mala coordinación inspiración-disparo	
Flujo inspiratorio ≥ 30 L·Min ⁻¹	Flujo inspiratorio < 30 L·Min ⁻¹	Flujo inspiratorio ≥ 30 L·Min ⁻¹	Flujo inspiratorio < 30 L·Min ⁻¹
DPI*	pMDI + CI*	DPI*	pMDI + CI*
pMDI	pMDI	pMDI + CI	Nebulizador
Nebulizador	Nebulizador	Nebulizador	

* Dispositivos de 1^a elección.

encuestados. Esta opción, muchas veces discutida, está avalada por diferentes autores²²⁻²⁹, consensos², recomendaciones³⁰ e incluso en guías de práctica clínica^{31,32}.

La recomendación de implicar al paciente en las decisiones terapéuticas no debe significar que el paciente pueda elegir libremente el dispositivo a utilizar, si no que tras la decisión del fármaco a prescribir y el abanico de posibles dispositivos, el paciente, dirigido

por el equipo sanitario, debe poder opinar sobre cuál es el dispositivo que cree que mejor se adapta a sus necesidades, por su forma, manejabilidad, color, etc. Esto conlleva una mayor adhesión al tratamiento, tratado en el capítulo 6.

En resumen, la elección del dispositivo a prescribir no debe ser un acto automático, sino que debe pensarse en todos los aspectos relacionados con el dispositivo y las preferencias del paciente.

Bibliografía

1. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127:335-71.
2. Giner J, Talamo C, Plaza V, Casan P, Lopez-Viña A, Lopez de SantaMaria E, Fernandez MJ, Neffen H, Rodrigo JG AA. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumo*. 2013;49(Supl 1:1-14).
3. 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.
4. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12:1346-1353.
5. Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary care. *Eur Respir Rev* 2005;14: 117-122.
6. 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.
7. Chrystyn H. Effects of device design on patient compliance: comparing the same drug in different devices. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J, et al. *Respiratory Drug Delivery Europe 2009*. River Grove, Davis Healthcare International Publishing, 2009; pp.105-116.
8. Mariëlle EAC Broeders, Walter Vincken, Lorenzo Corbetta on behalf of the ADMIT Working Group. The ADMIT series – Issues in Inhalation Therapy. 7) Ways to improve pharmacological management of COPD: the importance of inhaler choice and inhalation technique. *Prim Care Respir J* 2011; 20(3): 338-343.
9. Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary care. *Eur Respir Rev* 2005; 14:117-122.
10. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta-2 agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 1497-1504.
11. Nielsen KG, Skov M, Klug B, et al. Flow dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from Aerolizer. *Eur Respir J* 1997;10: 2105-2109.
12. Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, et al. Clinical effect of Diskus drypowder inhaler at low and high inspiratory flow rates in asthmatic children. *Eur Respir J* 1998;11:350-354.
13. Chodosh S, Flanders JS, Kesten S, et al. Effective delivery of particles with the Handihaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. *J Aerosol Med* 2001;14: 309-315.



14. Fenton C, Keating GM, Plosker GL. Novolizer: a multidose dry powder inhaler. *Drugs* 2003; 63:2437–2445.
15. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child* 1990;65:308–319.
16. Koskela T, Malmström K, Sairanen U, et al. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow. *Respir Med* 2000; 94:1229–1233.
17. Chrystyn H. Effects of device design on patient compliance: comparing the same drug in different devices. En: Dalby RN, Byron PR, Peart J, Suman JD, Young PM, editors. *Respiratory Drug Delivery Europe 2009*. River Grove: Davis Healthcare International Publishing; 2009; p. 105-16.
18. Dolovich MA. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011;377(9770):1032e45.
19. Dolovich MA. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway calibre on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care* 2000;45(6):597e608.
20. Bellia V, Battaglia S, Matera MG, Cazzola M. The use of bronchodilators in the treatment of airway obstruction in elderly patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:311-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2005.08.004>.
21. Plaza V, Sanchis J, Roura P, Molina J, Calle M, Quirce S, et al. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2013 Dec 18;25(1):16–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047451>.
22. Welch MJ, Nelson HS, Shapiro G, Bensch GW, Sokol WN, Smith JA, Parasuraman BM. Comparison of patient preference and ease of teaching inhaler technique for Pulmicort Turbuhaler versus pressurized metered-dose inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2004;17(2):129–39.
23. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, Vollmer WM, and the Better Outcomes of Asthma Treatment (BOAT) Study Group. Shared Treatment Decision Making Improves Adherence and Outcomes in Poorly Controlled Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010,181: 566–577.
24. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs a, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jan [cited 2013 Dec 18];107(1):37–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098685>.
25. Lenney J, Innes JA, Crompton GK. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of 7 inhalation devices. *EDICI. Respir Med* 2000;94(5):496-500. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.1999.0767>.
26. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. on behalf of the Task Force. Optimal assessment and management of COPD. A consensus statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.95.08081398>.
27. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, breath-actuated dry powder inhalers. *Chest* 1995;105:111-16.

28. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, et al. Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri Educational Group. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006;19(2):127-36. <http://dx.doi.org/10.1089/jam.2006.19.127>.
29. Osman LM. Patient preferences and inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J of Resp Care* 2006;2(3):95-9.
30. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. Department of Paediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, 200 North Wolfe Street, Suite 3015, Baltimore, MD 21287, USA. blaube@jhmi.edu; 2011 Jun;37(6):1308-31.
31. GINA2014. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. <http://www.ginasthma.com> (Última visita el 30 de abril de 2015).
32. GEMA 4.0. Guía Española para el Manejo del Asma. Disponible en <http://www.gemasma.com> (Última visita 6 de mayo 2015).