

REVISIÓN DE TEMA

Por el medio ambiente: Tomemos acciones ahora.

[For the environment: Let's take action now]

Dra. Virginia E. Díaz A.

Servicio de Neumología, Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel".

Correspondencia: Dra. Virginia E. Díaz A. / Correo electrónico: vedadiaz@gmail.com

Recibido: 6 de enero de 2021

Aprobado: 5 de marzo de 2021

Publicado: 24 de junio de 2021.

DOI: [10.37980/im.journal.rspp.20211748](https://doi.org/10.37980/im.journal.rspp.20211748)

Palabras clave: capa de ozono, cambio climático, gases de efecto invernadero, inhalador de dosis medida, propulsor.

Keywords: ozone layer, climate change, greenhouse gas, metered dose inhaler, propellants.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción para otros usos.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: El autor no declara fuentes externas de financiamiento asociados a este trabajo.

Resumen

La crisis climática es una enorme amenaza para la salud humana. La evidencia que el cambio climático está ocurriendo es abrumadora, impulsado por actividades humanas que aumentan los gases de efecto invernadero en la atmósfera. Los inhaladores de dosis medidas presurizados utilizaban propulsores de clorofluorocarbonos. Los propulsores de clorofluorocarbonos fueron prohibidos debido a su gran impacto en el agotamiento de la capa de ozono. El protocolo de Montreal, introducido para proteger la capa de ozono, estableció una eliminación planificada de los clorofluorocarbonos, reemplazándolos con los hidrofluorocarbonos que ahora se utilizan en los inhaladores de dosis medidas presurizados. Si bien los hidrofluorocarbonos no agotan la capa de ozono, son potentes gases de efecto invernadero tienen un potencial de calentamiento global muchas veces mayor que el del dióxido de carbono. El sector de la salud es un contribuyente significativo a las emisiones de gases de efecto invernadero a nivel mundial. Los aumentos de la temperatura global ya están teniendo un impacto significativo en nuestro clima. La lucha contra el cambio climático se ha descrito como la mayor oportunidad de salud pública del siglo XXI. Para reducir el impacto de los inhaladores en el cambio climático, hay varias opciones disponibles, incluidas el reciclaje de los inhaladores, el uso de dispositivos alternativos, reducir la cantidad del propulsor por dosis o usar un propulsor con un potencial de calentamiento global menor. Los profesionales sanitarios tenemos el deber de proteger y promover la salud de los pacientes y emprender acciones para disminuir los peores efectos del cambio climático. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para minimizar la emisión de gases de efecto invernadero si queremos proteger a las generaciones actuales y futuras.

Abstract

The climate crisis is a massive threat to human health. The evidence that climate change is happening, driven by human activities which increase atmospheric greenhouse gases, is overwhelming. Pressurized metered-dose inhalers used chlorofluorocarbons propellants. Chlorofluorocarbons propellants were banned because of their big impact on the ozone layer depletion. The Montreal Protocol, introduced to protect the ozone layer, saw a planned phase-out of chlorofluorocarbons, replacing them with the hydrofluorocarbons now used in metered-dose inhalers used. While hydrofluorocarbons are not ozone depleting, they are potent greenhouse gases and have global warming potential many times that of carbon dioxide. The healthcare sector is a significant contributor to greenhouse gases emissions globally. Increases in global temperature are already having a significant impact on our climate. Combating climate change has been described as 'the greatest public health opportunity of the 21st century. To reduce the climate change impact of inhalers, several options are available including inhaler recycling, the use of alternatives devices, reduce the propellant quantity per dose or use a different propellant with a lower global warming potential. Healthcare professionals have a duty to protect and promote the health of patients and take actions to minimize the worst effects of climate change. Every effort must be made to minimize greenhouse gases release if we are to protect current and future generations.

Introducción

El cambio climático representa una de las mayores amenazas para la salud y las acciones para mitigarlo tendrán un impacto en la salud humana y respiratoria en particular.

La revolución industrial se considera el punto de inflexión en el que las emisiones de gases de efecto invernadero (GEI) empezaron a aumentar, pero el punto crítico empieza desde los años 30 del siglo XX con el uso masivo de diversas familias de compuestos caracterizados por tener en sus moléculas átomos de cloro (Cl) y/o de bromo (Br). Muchos de estos compuestos son inertes en la baja atmósfera, pero al llegar a la estratósfera, la radiación ultravioleta del sol los fotoliza, liberando átomos de Cl y/o Br, que causan destrucción de la capa de ozono.¹⁻⁶

El sector de la salud es un contribuyente importante de emisiones de GEI. Los pMDIs son los más grandes contribuyentes a las emisiones de GEI relacionadas con productos farmacéuticos. Cuando los inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDIs) se desarrollaron utilizaron clorofluorocarbonos (CFCs) como propulsores pero, estas sustancias tenían un importante efecto de agotamiento del ozono estratosférico.⁷ Con la ratificación del Protocolo de Montreal, en 1989, sobre sustancias que agotan la capa de ozono que prohibió el uso de CFCs⁸, hubo una transición de la industria farmacéutica a propulsores de hidrofluorocarbonos (HFCs), también conocidos como hidrofluoroalcanos (HFAs). Desafortunadamente, se consideran actualmente como fuentes antropogénicas al calentamiento global con un efecto sobre el cambio climático hasta 3.800 más potente que el dióxido de carbono.

En 2016, las partes del Protocolo de Montreal adoptaron la enmienda de Kigali, centrada en la reducción gradual de HFCs y en fomentar el uso de alternativas de bajo potencial de calentamiento global (PCG).

La crisis climática es una crisis mundial, es una amenaza real para la salud humana y para el medioambiente. Como individuos, como profesionales de la salud y como sociedad debemos hacernos responsables por nuestras acciones y sus consecuencias y es el momento para tomar las medidas dirigidas a minimizar la emisión de GEI. Todo lo que hagamos ahora puede mejorar las condiciones de la vida y de la salud para las próximas generaciones.

Nos preguntamos ¿Existe alguna relación del daño de la capa de ozono y del calentamiento global con la medicina? La respuesta es contundente. ¡Sí! Para apoyar esta respuesta es necesario conocer ciertos conceptos como la capa de ozono, el efecto invernadero y la huella de carbono.

La capa de ozono es una región atmosférica entre los 15 y los 35 km de altura, donde se concentra cerca del 90 % de todo el ozono que existe en la atmósfera. El ozono cumple un rol

fundamental en la absorción de la mayor parte de la radiación ultravioleta-B (UV-B) evitando que llegue a la superficie del planeta.¹

A mediados de los años 80 se empezó a acumular pruebas sobre la formación de un "agujero" en la capa de ozono del Polo Sur, donde el ozono se había reducido aproximadamente un 50 %. El descubrimiento del "agujero de ozono" antártico fue dado a conocer por los científicos Joe Farman, Brian G. Gardiner y Jon Shanklin, del British Antarctic Survey, a través de un artículo en Nature en mayo de 1985.²

Se atribuyó este fenómeno al aumento de la concentración de cloro y de bromo en la estratósfera debido a las emisiones antropogénicas de compuestos químicos, entre los que destacan los CFCs utilizados como fluido refrigerante.

Mario Molina y Frank Sherwood Rowland fueron los primeros en señalar a los CFCs como los responsables de la disminución del ozono. La naturaleza inerte de los mismos los había hecho muy atractivos para muchas aplicaciones. No obstante, en la alta atmósfera, estas sustancias se disocian por la mayor radiación solar UV presente y los radicales liberados, átomos de cloro y bromo, atacan al ozono.³ Se había creído que estos gases no podían alcanzar las capas más altas de la atmósfera ya que son más densos que el aire pero, poseen una vida media muy prolongada, entre 75 y 120 años, y las corrientes atmosféricas de aire permiten que los CFCs alcancen alturas que serían poco probables de no estar el aire en movimiento. Rowland y Molina recibieron el premio Nobel de Química en 1995 por su trabajo sobre el ozono.⁴

El efecto invernadero es un proceso en el que la radiación térmica emitida por la superficie planetaria es absorbida por los GEI de origen antropogénico y es irradiada en todas las direcciones. Como parte de esta radiación es devuelta hacia la superficie terrestre y la atmósfera inferior, ello resulta en un incremento de la temperatura superficial media respecto a lo que habría en ausencia de los GEI.⁵ Sin este efecto invernadero natural, la temperatura de equilibrio de la tierra sería de unos -18° C. Sin embargo, la temperatura media de la superficie terrestre es de unos 14° C, una diferencia cercana a 33° C que nos da una idea de la magnitud del efecto.⁶

Los denominados GEI responsables del efecto descrito, son: vapor de agua (H₂O), dióxido de carbono (CO₂), metano (CH₄), óxido de nitrógeno (N₂O), ozono (O₃) y clorofluorocarbonos (CFCs).⁷ Las actividades humanas generan emisiones de cuatro GEI de larga permanencia: dióxido de carbono (CO₂), metano (CH₄), óxido nitroso (N₂O) y halocarbonos (gases que contienen flúor, cloro o bromo). No todos los GEI tienen la misma capacidad de provocar calentamiento global, su intensidad depende de su poder de radiación y del tiempo promedio que la molécula del gas permanece en la atmósfe-

ra. Si estos dos factores se consideran juntos, al promedio de calentamiento que pueden causar, se le conoce como Potencial de Calentamiento Global (PCG) que es obtenido matemáticamente y es expresado en relación con el nivel de CO₂, es decir, el PCG tiene por unidad al dióxido de carbono equivalente (CO₂-e). Homogeneizados todos los valores, el CO₂ es el gas invernadero antropogénico de larga permanencia más importante, representando en 2004 el 77 % de las emisiones totales de GEI antropogénicos.⁷

Hay consenso general que a mayor concentración de GEI se producirá mayor aumento en la temperatura en la tierra. A partir de 1979 los científicos comenzaron a afirmar que un aumento al doble en la concentración del CO₂ en la atmósfera supondría un calentamiento medio de la superficie de la tierra de entre 1.5 y 4.5° C. En la actualidad, el panel intergubernamental sobre el Cambio Climático (IPCC) predice un calentamiento de 1.0 a 3.5°C para el año 2100.⁹ Este aumento de temperatura supondrá para el planeta el mayor cambio climático en los últimos 10.000 años y será difícil para las personas y los ecosistemas adaptarse.⁹

Con la decisión de las Naciones Unidas, en diciembre de 2015, de adoptar el acuerdo de París sobre el cambio climático se acordó el compromiso de mantener el aumento de la temperatura global muy por debajo de 2° C por encima de los niveles preindustriales y continuar con los esfuerzos para limitar el aumento de temperatura a 1,5° C.¹⁰ El informe del IPCC publicado en octubre de 2018¹¹ sostiene que limitar el calentamiento global a 1,5° C requerirá cambios rápidos, de gran alcance y sin precedentes en todos los aspectos de la sociedad. Igualmente, pone de manifiesto que combatir el cambio climático es “la mayor oportunidad de salud pública del siglo 21.”¹² Los sistemas sanitarios no están exentos de esto y deben transformarse para reducir su huella de carbono y los profesionales de la salud debemos actuar ahora para abordar este desafío.

La huella de carbono es un indicador ambiental que refleja los gases emitidos por un individuo o empresa que producen el efecto invernadero. Se puede definir la huella de carbono como el impacto que deja la actividad humana sobre el medio ambiente. La huella de carbono se expresa en unidades de carbono equivalente (CO₂eq). Para medir la huella de carbono de productos se analizan todas las emisiones de GEI realizadas durante el ciclo de vida del producto analizado siguiendo normativas internacionales reconocidas, como ISO 14064, ISO 14069, ISO 14067, PAS 2050 y GHG Protocol entre otras.^{7,13} Una vez conocido el tamaño y la huella, es posible implementar una estrategia de reducción o compensación de emisiones a través de diferentes programas.

El protocolo de Montreal es un acuerdo ambiental internacional que fue diseñado para reducir la producción y consu-

mo de sustancias que agotan la capa de ozono hasta llegar a la eliminación parcial. Este documento busca lograr la eliminación de los HFCs para el 2030. El protocolo de Montreal original se concertó el 16 de septiembre de 1987 y entró en vigor el 1 de enero de 1989 y desde ese momento, ha sido ajustado en seis ocasiones y modificado en cuatro. La enmienda de Kigali al protocolo de Montreal, entró en vigor el 1 de enero de 2019, trabaja para reducir los HFCs, gases con efecto invernadero con un gran potencial de calentamiento climático. La enmienda Kigali requiere una reducción gradual de los HFCs en más de 80 % durante los próximos 30 años.^{13, 14} Las estimaciones sugieren que las emisiones evitadas para 2100 podrían alcanzar de 5.6 a 8.7 gigatoneladas equivalentes de CO₂ por año. En total, equivaldría a más de diez años de emisiones anuales actuales de CO₂. Esto evitará hasta 0.4° C de calentamiento para fines de siglo.^{8, 15}

A pesar que el protocolo original pedía una reducción del 50% de los CFCs para el año 1998, la relación entre estas sustancias y el agujero de ozono resaltaron la necesidad de medidas más estrictas. Como resultado, en junio 1990, se hizo una enmienda al Protocolo para eliminar completamente la producción de los CFCs y halones para el año 2000. Posteriormente, en noviembre 1992, en respuesta a hallazgos científicos que indicaron que el agotamiento de la capa de ozono fue incluso más grave de lo previsto, las partes del Protocolo acordaron acelerar hasta el final de 1995 la prohibición de producción e importación de CFCs en los países desarrollados.¹⁶

Desde su adopción en 1987 y a partir de finales de 2014, se ha eliminado con éxito más del 98% de las sustancias controladas que agotan la capa de ozono (SAO), lo que ha ayudado a revertir los daños a la capa de ozono. El protocolo de Montreal ha sido considerado el acuerdo ambiental internacional más exitoso del mundo hasta la fecha. Si no se hubiera firmado, para 2065 dos terceras partes de la capa habrían sido destruidas y el agujero de ozono sería permanente y la radiación ultravioleta hubiera aumentado seis veces. Si la tendencia continúa, la capa de ozono debería restaurarse a los niveles de 1980 entre el periodo de 2030 a 2070.^{17,18}

Panamá ratificó el protocolo de Montreal el 3 de marzo de 1989 y la enmienda de Kigali el 28 de septiembre de 2018. El Día Internacional de la Preservación de la Capa de Ozono, se conmemora el 16 de septiembre, celebra los logros alcanzados. El lema “Ozono para la vida”, nos recuerda que el ozono no solo es crucial para la vida, sino que debemos continuar protegiendo la capa de ozono para las generaciones futuras.

Desde su introducción en 1956, el pMDI ha sido el método más utilizado para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los pMDIs se basan en la fuerza impulsora de los propulsores, que comprenden la mayor parte de cualquier formulación pMDI,

para deposición del fármaco en los pulmones.¹⁹ Cuando se desarrollaron, originalmente, utilizaron CFCs como propulsores, pero estas sustancias afectan la capa de ozono²⁰ y con la ratificación del Protocolo de Montreal sobre sustancias que agotan la capa de ozono en 1989, que prohibió el uso de CFCs²¹ la industria desarrolló propulsores alternativos de HFC también conocidos como hidrofluoroalcanos (HFA) que no agotan la capa de ozono y también nuevos sistemas de administración, como los inhaladores de polvo seco (DPI) e inhaladores de niebla suave (SMI).^{21,22}

El panel intergubernamental sobre el Cambio Climático ha atribuido gran parte del aumento de las temperaturas globales a fuentes antropogénicas de la emisión de GEI que incluyen los propulsores HFCs utilizados en los pMDIs.¹⁵ Los HFCs son poderosos gases de efecto invernadero, con un efecto sobre el cambio climático hasta 3.800 más potente que el dióxido de carbono.²³

El sector de la salud es un contribuyente significativo al efecto invernadero a nivel mundial. Las emisiones anuales de GEI representan el 10% en EE. UU, 7% en Australia, 4,6% en Canadá y 7% en Inglaterra.²⁴ El 24% de las emisiones anuales a nivel mundial (3,6 Mt CO₂ eq.) proviene de productos farmacéuticos.²⁵

Se estima que se fabrican más de 630 millones de pMDIs cada año a nivel mundial, utilizando alrededor de 10,000 toneladas de propulsores. Los propulsores, como el HFC-134a y el HFC-227ea, se produjeron a nivel mundial; sin embargo, el PCA es elevado, 1300 y 3350 veces más potentes que el CO₂, respectivamente. Internacionalmente, la liberación de HFCs de los pMDIs en 2014 fue equivalente a 0,013 gt de CO₂e, que representa aproximadamente el 3% del PCG ponderado de las emisiones de CO₂e de HFCs a nivel mundial.²⁷ Para 2015, más del 90% de las contribuciones de gases fluorados a las emisiones de efecto invernadero fueron HFCs. Sin embargo, la mayoría se utilizó en aplicaciones de refrigeración o aire acondicionado (80%); como agentes de expansión para espumas (11%); como disolventes (7%); en los extintores de fuego (5%) y el uso de aerosoles representó menos del 10%.^{15,28,29}

Nuevamente la industria farmacéutica enfrenta un reto por la preocupación sobre el calentamiento global¹⁵ y se están explorando otras opciones para reducir las emisiones de GEI asociadas a los pMDIs.

Algunas de las posibles opciones son el uso de dispositivos alternativos como los DPIS^{29,30} y nebulizadores; reducir la cantidad de propulsor usado por dosis y utilizar pMDIs con propulsores con un PCG más bajo.²⁴ Estos inhaladores que pueden ayudar a disminuir la huella de carbono se conocen como inhaladores verdes por ser opciones más ecológicas.

Cambiar un dispositivo pMDI a un DPI podría ahorrar entre 150 y 400 kg de CO₂e al año. Los DPIS tienen una huella de carbono 18 veces menor que los pMDIs y los estudios clínicos han demostrado que son igualmente efectivos como los pMDIs.³⁰ Si bien, los DPIS y los nebulizadores se utilizan ampliamente para administrar medicamentos, aún no es económicamente viable reemplazar los pMDIs completamente debido al costo, la técnica de inhalación y la aceptabilidad por razones o preferencias del paciente.³¹ Otro punto a considerar es que los ancianos y los niños pequeños, principalmente los menores de cinco años, no pueden usar inhaladores de polvo seco correctamente porque no son capaces de generar el flujo inspiratorio requerido para activar el dispositivo.³² Esto es particularmente importante en pediatría.

Para disminuir la cantidad de propulsor y su emisión a la atmósfera se podría reducir el tamaño de las válvulas dosificadoras y recuperar el propulsor gastado o parcialmente consumido del pMDI o utilizar pMDI con propulsores con bajo poder de calentamiento atmosférico.³⁰

Los pMDIs son más baratos de producir que los DPIS en la actualidad, por lo que es posible que no se pueda cambiar a todos los pacientes a un DPI. Sin embargo, se proyecta que la reducción de los usos no médicos de los propulsores probablemente dará lugar a un aumento de 5 veces en su costo para los usos de pMDI.¹⁵

Por otro lado, si todo el uso de pMDIs cambiara a fármacos nebulizados en lugar de DPI, entonces el costo de la administración de medicamentos aumentaría en un 21%.¹⁵

Sobre la base de que los pMDIs requieren tanto de una clínica y una perspectiva económica es necesario encontrar un reemplazo de bajo PCG. Esto deja solo dos posibles propulsores alternativos para ser utilizados en pMDIs que tengan un PCG significativamente más bajo y son el HFO 1234ze (E) y el HFC 152a. En la actualidad, los usos de HFO 1234ze (E) parecen estar más centrados en la industria de refrigeración. Por otro lado, el HFC 152a que tiene una menor huella de carbono, aproximadamente una décima del HFA134a está en desarrollo activo para aplicaciones en pMDIs. La transición a un nuevo propulsor probablemente tomaría al menos una década según la experiencia de la transición de CFC a HFA.^{15,30}

Todos los pMDIs con salbutamol utilizan el HFA134a, con un PCG de 1300.³⁰ El inhalador Ventolin Evohaler®, el inhalador más utilizado a nivel mundial, tiene una huella de carbono de 28 kg por inhalador. Esa es la misma huella de carbono de las emisiones de GEI del tubo de escape de un automóvil pequeño al conducir 284 Km.³⁴ Esta distancia es igual a la ruta de conducción de la ciudad de Panamá a la ciudad de Las Tablas.

En el estudio de Wilkinson ³⁰ se estableció que las huellas de carbono de los pMDIs son entre 10 y 37 veces superiores a las de los DPIs (Tabla 1).

Los DPIs generalmente tienen una huella de carbono menor de 1 kg. A los niveles de prescripción de 2017 en Inglaterra, reemplazar uno de cada diez pMDIs con los DPIs equivalentes reduciría las emisiones de dióxido de carbono en 58 kilotoneladas, aproximadamente lo mismo que se emitirían en 180.000 viajes de ida y vuelta en auto de Londres a Edimburgo.³⁰ Para tener una idea local, esto equivale a 180.000 viajes de ida y vuelta en auto de Puerto Obaldía a Paso Ca-

noas considerando que la distancia entre estos dos puntos es de 596 Km.

Para los pMDIs, el principal punto crítico es la emisión de propulsores a la atmósfera durante la etapa de uso, contribuyendo en 98% al PCG del inhalador de HFC-134a y el 90% por el impacto de los inhaladores de HFC-152a y HFC-227ea. Esto se debe al relativamente alto PCG de los propulsores, que son 167 a 1550 veces más altos que la del CO₂. Para el DPI, las materias primas son las fuentes dominantes contribuyendo en un 70%, seguidos por el proceso de producción con un 22%.^{24,34,35}

Tabla 1. La huella de carbono de los inhaladores comúnmente recetados.

Clase de inhalador (inhalador más frecuentemente recetado en esta clase)	Cantidad indicativa de propulsor HFA por inhalador (g)	Potencial de calentamiento global de HFA (sobre 100 años)	Huella de carbono de inhalador (g CO ₂ e) (rango y punto medio)	Actuaciones por inhalador	Huella de carbono por actuación (g CO ₂ e)
SABA de volumen pequeño (ej. Salamol)	6.68–8.5	1,300	8,680–11,050 (9,870)	200	43.4–55.3 (48.6 en análisis del ciclo de vida)
SABA de volumen grande (ej. Ventolin)	17.32–19.8	1,300	22,520–28,000 (25,260)	200	112–129
SAMA (ej. Atrovent)	11	1,300	14.3 kg (huella de carbono total del producto)	200	71.5
LABA (ej. Salmeterol)	12	1,300	15,600–19,000 (17 300)	120	130
ICS (ej. Clenil)	11.32–20	1,300	14,700–26,000 (20,350)	200	73.5–130
HFA134a ICS/ LABA (ej. Fostair)	12–18.2	1,300	15,600–23,700 (19,650)	120	130–197
HFA 227ea ICS/LABA (ej. Flutiform)	11	3,320	36,500	120	295

HFA, hidrofluoroalkano; HFA134a, 1,1,1,2-tetrafluoroetano; HFA227ea, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; ICS, corticosteroide inhalado; LABA, beta-agonista de acción prolongada; MDI, inhalador de dosis medidas; SABA, beta-agonista de acción corta; SAMA, antagonista muscarínico de acción corta. Wilkinson AJK, Braggins R, Steinbach I, et al. England. BMJ Open 2019;9:e028763.

El estudio de Jeswani y Azapagic ²⁴ es un estudio novedoso e interesante porque tuvo como objetivo evaluar 14 categorías de impacto ambiental del ciclo de vida de los pMDIs y DPIs. (Tabla 2.)

Tabla 2. Impactos ambientales del ciclo de vida de los inhaladores.

Para los pMDIs, se compararon tres propulsores diferentes: HFC-134a, HFC-227ea y HFC-152a. El alcance de este estudio fue “de la cuna a la tumba”, es decir, se evaluó la producción del dispositivo y los propulsores, así como el uso y la eliminación de los inhaladores al final de su vida útil. Es importante saber que los inhaladores tienen otros impactos ambientales más allá del efecto en el calentamiento global y la depleción de la capa de ozono.²⁴

El pMDI de HFC-152a tiene los impactos más bajos para diez categorías de impacto, el DPI para dos y los HFC-134a y HFC-227ea para los dos restantes. Sin embargo, el DPI es la peor opción para ocho impactos, seguidos por el HFC-227ea pMDI con seis impactos más altos. (Tabla 2)

El PCG de 1 dosis del pMDI con HFC-227ea es el más alto, resultando 34 y 13 veces mayor que el PCG de los inhaladores de HFC-152a y HFC-134a, respectivamente. El impacto más bajo se encuentra para el DPI siendo 2,4 veces menor que el PCG del inhalador de HFC-152a que es la mejor opción de los pMDIs. (Tabla 2)

Los resultados de la evaluación del efecto de los inhaladores en el potencial de calentamiento global del estudio de Jeswani ²⁴ son similares a los resultados de otros estudios.^{26,34}

El efecto en el agotamiento de la capa de ozono (DO) más bajo se estima para el pMDI de HFC-152a, 420 veces menor que el valor más alto estimado para el inhalador HFC-227ea. Su impacto también es cinco veces menor que el del HFC-134a. El alto impacto en el DO de estos dos inhaladores se debe a los compuestos orgánicos halogenados, compuestos emitidos durante la producción de tetrafluoroetileno y tricloroetileno, respectivamente, utilizados en la fabricación de propulsores.²⁴ El PCG de 1 dosis de HFC-227ea es el más alto, estimado en 697 g CO₂ eq. Esto es 34 y 13 veces mayor que el de los inhaladores de HFC-152a y HFC-134a, respectivamente. El impacto más bajo se encontró para el DPI con 9 g de CO₂ e/dosis, 2,4 veces menor que el PCA del inhalador de HFC-152a, la mejor opción de pMDI.²⁴ (Tabla 2)

Las materias primas utilizadas para la producción de propulsores y el recipiente son los principales puntos de impacto para los pMDIs. En el caso de los DPIs, además de las materias primas, los materiales plásticos como el acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) y policloruro de vinilo (PVC) utilizados para

la producción del dispositivo, el aluminio para las ampollas o blisters y la eliminación de desechos también contribuyen de manera significativa. Los impactos en la eutrofización marina y de agua dulce son los más altos para el DPI por las emisiones de fosfato del proceso de aguas residuales y para la eutrofización marina (ME), nylon y ABS.²⁴

Tabla 2. Impactos ambientales del ciclo de vida de los inhaladores.

Impacto ambiental	pMDI HFC- 134a	pMDI HFC- 227ea	pMDI HFC- 152a	DPI
Potencial de calentamiento global (PCG) g CO ₂ eq	263	697	20	9
Agotamiento de fósiles FD x 10 (mg oil eq)	103	113	67	273
Agotamiento de metales MD x 0.1 (mg Cu eq)	57	109	39	78
Acidificación terrestre TA x 0.1 (mg SO ₂ eq)	177	168	74	181
Eutrofización de agua dulce FE x 0.01 (mg P eq)	53	114	32	117
Eutrofización marina ME (ug N eq)	38	90	28	518
Toxicidad humana y cáncer (HTc) (mg DB eq)	107	237	33	195
Toxicidad no cancerosa HTnc x10 (mg DB eq)	235	603	125	218
Ecotoxicidad de agua dulce FET x 0.1 (mg DB eq)	167	299	78	354
Ecotoxicidad marina MET x 0.1 (mg DB eq)	245	444	117	486
Ecotoxicidad terrestre TET x 0.1 (g DB eq)	46	92	27	45
Agotamiento del ozono OD x 10 (ug CFC-11 eq)	2	140	0.3	0.2
Formación de oxidantes fotoquímicos y salud humana POFh x 10 (mg NOx eq)	48	46	57	199
Ecosistema de formación de oxidantes fotoquímicos POFe x10 (mg NOx eq)	77	74	92	320

Adaptada de Jeswani HK y Azapagic A. Life cycle environmental impacts of inhalers. Journal of Cleaner Production. 2019; 237:1-14

Los resultados del estudio de Jeswani ²⁴ sugieren que, al reemplazar los propulsores actuales en los pMDIs con HFC-152a, el PCA y la depleción de la capa de ozono serían reducidos en un 90% y 92%, respectivamente. Esto también conduciría a grandes reducciones, mayores de 40%, en impactos de acidificación, ecotoxicidad y toxicidad humana; los otros impactos serían entre 10% a 37% menores.

Otro aspecto a considerar es que la cantidad de los propulsores en los inhaladores actualmente disponibles varía significativamente, ya sea por el tamaño o el diseño del dispositivo o debido a diferencias de formulación. Usar un 60% menos de propulsor por dosis resultaría en una reducción de 59% y 56% en el PCG y depleción de la capa de ozono, respectivamente.

Todos los demás impactos también se reducirían, desde el 18% para la ME hasta el 50% para la toxicidad humana no

cancerosa.²⁴ Por lo tanto, la mayoría de los impactos son sensibles a esta variable, lo que sugiere que pueden ser mitigados al reducir la cantidad de propulsor en los inhaladores.

Hay que pensar en soluciones a corto plazo como las acciones que pueden dirigirse a mejorar la formación y educación para médicos y pacientes, reducir el uso inadecuado y el desperdicio, mejorar la eliminación y el reciclaje de los inhaladores usados (Tabla 3).

Se ha demostrado que el 48% de las dosis permanecen en los pMDIs, en comparación con solo el 27% en los DPIs. Esto destaca la importancia de explicar a los pacientes el número de dosis que contiene su inhalador como parte de la enseñanza de la técnica del uso del inhalador.³⁰

Tabla 3. Estrategias para reducir las emisiones de gases de efecto invernadero

Estrategia	Efecto	Ahorro potencial de CO ₂ e
Cuando corresponda, cambie de MDI a inhalador sin propulsor	Evita el uso de propulsores HFA	8–36 kg por inhalador
Cambio de medicamento de rescate de gran <u>volumen</u> (ej, Ventolin Evohaler) a uno de volumen pequeño (ej., Salamol)	El medicamento de rescate de pequeño volumen contiene mucho menos propulsor	18 kg por inhalador
Cambiar de un inhalador con HFA227ea (e, Flutiform o Symbicort MDI) a un inhalador con HFA134a	Usa un propulsor HFA con menor PCG	20 kg CO ₂ e por inhalador
Reciclar los MDIs usados	Los plásticos y el aluminio son reciclados y el gas HFA es capturado y reusado	Se estima que 4 a 18 kg por inhalador, aunque potencialmente corre el riesgo de una mayor liberación atmosférica de HFA al retrasar la incineración
Entregar los inhaladores usados a una farmacia	Si la farmacia no puede reciclar el MDI, será incinerado. Esto causa degradación térmica del HFA en productos químicos con mucho menor potencial de calentamiento global	Probablemente sea un poco más bajo que el reciclaje debido a las entradas de energía para la incineración, y la ausencia de materiales reciclados Estimado de 3 a 17 kg por inhalador.
Si el dispositivo no tiene un contador de dosis, asegúrese que el paciente sabe cuántas dosis contiene el inhalador	Reducir el desperdicio de desechar la mitad usada de las dosis de los inhaladores	Se estima que es una cuarta parte de la huella de carbono del inhalador; aproximadamente 4 kg de CO ₂ e por inhalador

PCG, potencial de calentamiento global ; HFA, hidrofluoroalkano; HFA134a, 1,1,1,2-tetrafluoroetano; HFA227ea, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; MDI, inhalador de dosis Wilkinson AJK, Braggins R, Steinbach I, et al. Costs of switching to low global warming potential inhalers. An economic and carbon footprint analysis of NHS prescription data in England. BMJ Open 2019;9:e028763.

La eliminación correcta de los inhaladores puede enfocarse en el reciclaje o en la destrucción de estos dispositivos. Los gases propulsores pueden permanecer en los recipientes usados y escapar a la atmósfera si los dispositivos se eliminan en los vertederos de basura. El reciclaje es fundamental, ya que se estima que alrededor del 10% al 50% del propulsor queda en el pMDI usado y significa que una proporción importante del propulsor podría ser recuperada y utilizada en refrigeración u otras industrias y que la huella de carbono de los pMDIs potencialmente se reduciría aproximadamente a la mitad si todos fueran reciclados y el propulsor HFA reutilizado.^{23,30} Por lo tanto, en el futuro todos los pMDIs usados podrán ser recolectados y los propulsores sobrantes serán tratados y reutilizados en aplicaciones industriales. También se reciclarán el plástico y los componentes de aluminio del pMDI. Con el reciclaje, el mayor impacto será para el PCG y para el agotamiento de fósiles y metales que disminuirían entre un 10 % y un 15%, respectivamente.²⁴

Si no hay instalaciones o programas para reciclar los inhaladores, se deberán incinerar en los desechos médicos. Los propulsores sufren degradación térmica del HFA en productos químicos con un potencial de calentamiento global mucho menor.^{23,30}

Otra medida para reducir el impacto ambiental de los pMDIs es un cambio a inhaladores más ecológicos o dispositivos alternativos.^{23,29} Si una persona pudiera reemplazar su pMDI con un DPI, en el transcurso de un año esto ahorraría el equivalente a entre 150 y 400 kg de CO₂.²⁹

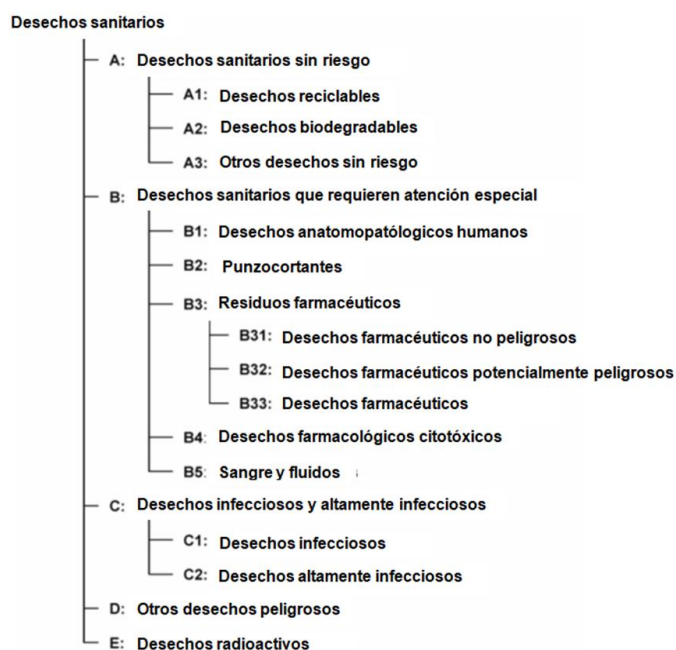
Se ha calculado una reducción de 85% a 90% en la huella de carbono de los pMDIs existentes si se prevé la transición a nuevos propulsores con menor PCG y se han anunciado para 2025 programas de desarrollo de estos productos³⁶ y su introducción podría ofrecer una oportunidad para mejorar la utilidad y sostenibilidad de estos dispositivos al hacerlos recargables, integrando silbatos para optimizar la técnica de inhalación, agregando tapas integradas, optimizando materiales para el reciclaje y agregando contadores de dosis a todos los pMDIs.³⁷

Dependiendo del grado de peligrosidad, los residuos se clasifican en no peligrosos y peligrosos. Los residuos no peligrosos son los producidos en cualquier lugar y en el desarrollo de su actividad no representan riesgos para la salud humana y/o el medio ambiente. Se refiere a los residuos comunes asimilables o domiciliarios y reciclables.

Por otro lado, los residuos peligrosos son aquellos producidos por el generador con alguna de las siguientes características: infecciosos, combustibles, inflamables, explosivos, reactivos, radioactivos, volátiles, corrosivos y/o tóxicos; los cuales pueden causar daño a la salud humana y/o medio ambiente.³⁸

Los residuos hospitalarios son las distintas variedades de residuos generados en establecimientos de salud como consecuencia del desarrollo de prácticas médicas de diagnóstico, tratamiento e investigación en seres humanos, la producción y prueba de biológicos y las actividades de apoyo a las antes citadas.^{38,39} Los residuos o desechos hospitalarios se agrupan por categoría (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de los desechos sanitarios



Fundamentals of health-care waste management. Environment Programme / SBC World Health Organization National Healthcare Waste Management Plan • Guidance Manual. WHO, 1999

Los residuos reciclables son aquellos que no se descomponen fácilmente y pueden volver a ser utilizados en procesos productivos como materia prima. Entre estos residuos se encuentran los materiales plásticos como la carcasa o contenedor externo de los pMDIs. En la categoría D de otros residuos peligrosos se incluyen los recipientes presurizados llenos o vacíos o latas de aerosol con líquidos, gases o materiales en polvo y, por tanto los pMDIs.³⁹

El marco legal nacional relacionado con el manejo de los desechos está regulado en las siguientes leyes, decretos y circulares que citamos a continuación.

Ley General del Ambiente de la República de Panamá. Ley 41 del 1 de julio de 1998.⁴⁰ En su artículo 58 dispone que sea deber del Estado, a través de la autoridad competente, regular y controlar el manejo diferenciado de los desechos domésticos, industriales y peligrosos en todas sus etapas, comprendiendo entre éstas, las de generación, recolección, transporte, reciclaje y disposición final.

Decreto Ejecutivo No. 111 del 23 de julio de 1999 por el cual se establece el reglamento para la gestión y manejo de los desechos sólidos procedentes de los establecimientos de salud".⁴¹

Decreto ejecutivo No. 249 del tres de junio de 2008 del Ministerio de Salud

Que dicta las normas sanitarias en materia de disposición final de los desechos farmacéuticos y químicos.⁴²

Artículo 4. Los desechos farmacéuticos y químicos deben ser tratados con los métodos establecidos o declarados por el fabricante o productor, a través de su apoderado o representante.

Artículo 5. La disposición final de los desechos farmacéuticos y productos químicos se efectuará atendiendo los métodos y procedimientos conforme a los lineamientos básicos dictados por el fabricante y autorizados por el Ministerio de Salud en forma escrita, con un inventario de los desechos, con personal calificado y de acuerdo a las medidas de higiene y seguridad ocupacional.

Artículo 9. El laboratorio fabricante y/o distribuidor estará en la obligación de incorporar al expediente de sus productos, copia de la correspondiente ficha técnica, que señale la disposición o destrucción de productos.

En la Circular No. DMS 1 1072 del 30 de junio de 2016 el Ministerio de Salud establece que cada establecimiento de salud se hará responsable de la gestión completa de sus residuos hospitalarios peligrosos, desde la generación hasta su disposición final.³⁸

Ley 6 del 6 de febrero de 2017 establece la gestión integrada de residuos sólidos en las instituciones públicas y en el artículo 4 establece las políticas ambientales y de salud pública.⁴³

El Hospital Del Niño Dr. José Renán Esquivel cuenta con el Manual de procedimiento para el manejo de residuos hospitalarios que fue elaborado por la oficina de Calidad y Seguridad del paciente. Comité de gestión interna de residuos hospitalarios. 2017 ³⁸ cuyo objetivo es establecer los procedimientos, procesos y actividades para la gestión integral de residuos hospitalarios, en cumplimiento de lo establecido en el Decreto Ejecutivo N° 111 del 23 de junio de 1999. ⁴¹

En este manual se establece que los residuos químicos son sustancias químicas residuales, o elementos contaminados con éstas, con características de peligrosidad: fisicoquímica (tales como corrosivas, inflamables, explosivas, muy reactivas), para la salud (tales como tóxicas, irritantes, alergénicas, asfixiantes, narcóticas, carcinogénicas, genotóxicas o muta-

génicas) o para el ambiente (ecotóxicas).

Los residuos químicos generados en el Hospital Del Niño Dr. José Renán Esquivel son los restos de sustancias químicas y sus empaques y cualquier otro residuo contaminado con éstos y también los residuos de farmacia (medicamentos, ampollas, viales, etc.)

También se indica que en todas las áreas del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel" se depositarán los residuos en los recipientes adecuados, los cuales deben ser del color correspondiente a la clase de residuos que se va a eliminar en ellos. En bolsas de color rojo se depositan los residuos biopatógenos, infecciosos, peligrosos y químicos.⁴¹

Por lo tanto, los pMDI son desechos químicos y deben manejarse de acuerdo a lo establecido en el Manual de procedimiento para el manejo de residuos hospitalarios que fue elaborado por la oficina de Calidad y Seguridad del paciente. Comité de gestión interna de residuos hospitalarios. 2017.³⁸

En el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel se utiliza un promedio anual de 17,123 pMDIs⁴⁴ y las acciones de mitigación a corto plazo deben iniciar con el manejo adecuado de los pMDIs usados y mejorar su eliminación y reciclaje.

Los hospitales pueden realizar algunas acciones para el manejo de los pMDIs:

- Reciclar los inhaladores que se desechen e instruir a los pacientes sobre cómo reciclar los inhaladores utilizando, por ejemplo, folletos con información sobre el tema.
- Si no se puede reciclar los inhaladores usados, vea si puede incinerarlos con los desechos médicos.
- Separar los materiales plásticos del inhalador y tratarlos como residuos reciclables
- Asegurar que el cuadro básico de los medicamentos del hospital incluya DPIs pMDI. Esto brinda más opciones para seleccionar el inhalador adecuado para el paciente y ofrecer alternativas de bajo potencial de calentamiento global.
- Si los inhaladores no tienen un contador de dosis es recomendable pesarlos. Si hay balanzas digitales precisas en la sala, pesar los inhaladores de los pacientes para comprobar cuántas dosis quedan antes de desecharlos.
- Priorice la capacitación en técnicas de inhalación en los programas de educación de su hospital para médicos y enfermeras.
- No utilizar placebos que contengan HFA.

Conclusión

Los profesionales de la salud tenemos el deber de proteger y promover la salud de los pacientes y del público y el cambio climático representa la mayor amenaza mundial para la salud pública. Los enfoques hacia soluciones eco amigables más sostenibles deberán equilibrar los objetivos ambientales con la salud del paciente

Las posibles respuestas al calentamiento global incluyen la mitigación mediante la reducción de las emisiones, la adaptación a sus efectos, la construcción de sistemas resilientes a sus impactos y una posible ingeniería climática futura.

Las acciones de mitigación a corto plazo, pueden dirigirse a disminuir el uso inadecuado de los inhaladores y el desperdicio, a través de una mejor formación y educación para médicos y pacientes y la mejor eliminación y reciclaje de los inhaladores usados y utilizar inhaladores de bajo PCG

Responder a la amenaza del cambio climático requiere compromiso, innovación, liderazgo, y una amplia perspectiva, pero la acción es crucial y debe ser inmediata si queremos proteger la salud de nuestros pacientes ahora y en el futuro.

La capacitación es crucial para una política de gestión de los desechos sanitarios con la finalidad de desarrollar conciencia de los problemas de salud, seguridad y medio ambiente relacionados con los desechos sanitarios.

Referencias

- Andersen SO, Halberstadt ML, Borgford-Parnell N. Stratospheric ozone, global warming, and the principle of unintended consequences--an ongoing science and policy success story. *J Air Waste Manag Assoc.* 2013;63(6):607-47.
- Farman JC, Gardiner BG, Shanklin JD. Large losses of total ozone in Antarctica reveal seasonal ClO_x/NO_x interaction. *Nature* 1985; 315 (6016): 207-10.
- Molina M, and Rowland F: Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: Chlorine atom-catalysed destruction of ozone. *Nature.* 1974;249:810-812
- Intergovernmental Panel on Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. En: Stocker TF, Qin D, Plattner G-K, et al., Editors. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2013:1535 pp
- Bolin B, Döös BR, J. Jäger J et Warrick RA. The greenhouse effect, climatic change and ecosystems, International Council of Scientific Unions, Paris (France). Scientific Committee on Problems of the Environment. 1986: 541.
- Jones PF and Harpham C. Estimation of the absolute surface air temperature of the Earth. *J. Geophys. Res. Atmos.* 2013; 118:3213-3217 (doi:10.1002/jgrd.50359)
- Espíndola C y Valderrama JO. Huella del Carbono. Parte 1: Conceptos, Métodos de Estimación y Complejidades Metodológicas. *Información Tecnológica.* 2012; 23(1):163-176 doi: 10.4067/S0718-07642012000100017)
- The Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer, Final Act (Nairobi: UNEP 1987). Federal Register. 1994; 59 FR 56276-56298.)
- IPCC, Intergovernmental Panel On Climate Change, United Nations Environment Programme (UNEP) and the World Meteorological Organization (WMO), 2011. Disponible en: <http://www.ipcc.ch> (consultado 08 enero 2021)
- Framework Convention on Climate Change. United Nations. Adoption of the paris agreement FCCC/CP/2015/L.9/Rev.1 Disponible en: <https://unfccc.int/resource/docs/2015/cop21/spa/l09r01s.pdf>. (consultado 08 enero 2021)
- IPCC Special report 2018. Global warning of 1.5°C. Disponible en: <https://www.ipcc.ch/sr15/> (consultado 30 diciembre 2020)
- Wang H, Horton R. Tackling climate change: the greatest opportunity for global health. *Lancet* 2015;386:1798-9.
- Pandey D, Agrawal M, Pandey JS. Carbon footprint: current methods of estimation. *Environmental Monitoring and Assessment* 2011: 178:135-160
- United Nations Environment Program. The Kigali Amendment to the Montreal Protocol: HFC Phase-Down. Ozon Action Fact Sheet OZFS/16/)
- Pritchard JN. The Climate is Changing for Metered-Dose Inhalers and Action is Needed. *Drug Design, Development and Therapy* 2020;14 3043-3055
- Forte, R Jr and Christine Dibble C. The role of international environmental agreements in metered dose inhaler technology changes *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(6):S217-20. doi: 10.1016
- Strahan SE., & Douglass AR. (2018). Decline in Antarctic ozone depletion and lower stratospheric chlorine determined from Aura Microwave Limb Sounder observations. *Geophysical Research Letters*, 2018;45:382- 390.
- European Environment Agency (EEA). Fluorinated greenhouse gases 2020. Disponible en: <https://www.eea.europa.eu/publications/fluorinated-greenhouse-gases-2020> (consultado 11 enero 2021)
- Ferguson GT, Hickey AJ, Dwivedi S. Co-suspension delivery technology in pressurized metered-dose inhalers for multi-drug dosing in the treatment of respiratory diseases. *Respir. Med.* 2018;134:16e23
- Stein SW, Thiel CG. The history of therapeutic aerosols; a chronological review. *J Aerosol Med Pulmon Drug Deliv.* 2017;30:20-41.
- UNEP, 1987. The Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer. Disponible en: <https://www.environment.gov.au/protection/ozone/montreal-protocol#:~:text=The%20Montreal%20Protocol%20on%20Substances,protect%20the%20earth's%20ozone%20layer> (consultado 10 diciembre 2020)

- 2020)
22. Myrdal PB, Sheth P, Stein SW. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development. *AAPS Pharm SciTech* 2014;15:434–55.
23. British Thoracic Society (BTS) official positions on issues impacting the respiratory community and society, which also detail our recommendations, plans and commitments in these areas. Statement 2020 - Environment and Lung Health Position Statement 2020. Disponible en: 2020.bts@brit-thoracic.org.uk www.brit-thoracic.org.uk (consultado 12 diciembre 2020)
24. Jeswani HK, Azpagic A. Life cycle environmental impacts of inhalers. *Journal of Cleaner Production*. 2019; 237:1-14
25. Sustainable Development Unit, 2016. Carbon update for the health and care sector in England 2015. Disponible en: www.sduhealth.org.uk/report (consultado 18 enero 2021)
26. UNEP, 2014. Report of the Medical Technical Options Committee (MTOC) 2014 Assessment Report, UNEP Ozone Secretariat. United Nations Environment Programme. Disponible en: http://ozone.unep.org/en/assessment_panels_bodies.php (consultado 15 enero 2021)
27. Montreal protocol on substances that deplete the ozone layer report of the halons technical options committee december 2018. Technical note #5, revision 2 destruction technologies for halons and other halogenated gaseous fire extinguishing agents. Disponible en: https://ozone.unep.org/sites/default/files/assessment_panels/HTOC_technical_note5_2018. (consultado 16 diciembre 2020)
28. Climate & Clean Air Coalition. Hydrofluorocarbons (HFC). Disponible en: www.ccacoalition.org/hfc. (Consultado 02 febrero 2021)
29. Janson C. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax* 2020;75:82–84
30. Wilkinson AJK, Braggins R, Steinbach I et al. Costs of switching to low global warming potential inhalers. An economic and carbon footprint analysis of NHS prescription data in England. *BMJ Open* 2019;9:e028763.
31. UNEP, 2016. Chapter 8: Update on Alternatives and BAU Scenarios for 2015-2050: MDIs and Aerosols, Report of the Technology and Economic Assessment Panel, September 2016. United Nations Environment Programme.. Disponible en: <http://ozone.unep.org/en/assessment-panels/technology-and-economic-assessment-panel>. (consultado 05 febrero 2021)
32. Kaplan A, Price D. Matching inhaler devices with patients: the role of the primary care physician. *Can Respir J* 2018;2018:1–9.
33. Usmani OS, Scullion J, Keeley D. Our planet or our patients-is the sky the limit for inhaler choice? *The Lancet Respir. Med* 2019;7:11–13.
34. Clews G. Inhaler recycling scheme that cut carbon emissions equivalent to more than 8,500 cars is scrapped. *The Pharmaceutical Journal*, 2020;305, No 7939, online | DOI: 10.1211/PJ.2020.20208144.
35. Goulet B, Olson L, Mayer B. "A comparative life cycle assessment between a metered dose inhaler and electric nebulizer". *Sustainability, MDPI, Open Access Journal*. 2017;9(10):1-13
36. Panigone S, Sandri F, Ferri R et al. Environmental impact of inhalers for respiratory diseases: decreasing the carbon footprint while preserving patient-tailored treatment. *BMJ Open Resp Res* 2020;7:e000571. doi:10.1136/bmjresp-2020-00057
37. Wilkinson AJK et Anderson G. Sustainability in Inhaled Drug Delivery. *Pharmaceutical Medicine*. 2020; 34:191–199
38. Manual de procedimiento para el manejo de residuos hospitalarios. Oficina de Calidad y Seguridad del paciente. Comité de gestión interna de residuos hospitalarios. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, 2017. Panamá
39. Fundamentals of health-care waste management. Environment Programme / SBC World Health Organization National Health-Care Waste Management Plan • Guidance Manual. WHO, 1999. Geneve
40. Ley General del Ambiente de la República de Panamá. Ley 41 del 1 de julio de 1998. (Gaceta Oficial Digital No. 28131-A)
41. Decreto Ejecutivo No. 111 del 23 de junio de 1999. (Gaceta Oficial No. 23,828)
42. Decreto ejecutivo No. 249 del tres de junio de 2008 del Ministerio de Salud. (Gaceta Oficial Digital No. 26067)
43. Ley 6 del 6 de febrero de 2017. (Gaceta Oficial Digital No.28462-B)
44. Bernal L. Inhaladores Servicio de farmacia del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Noviembre de 2020. Panamá