



Características físicas y depósito pulmonar de las partículas inhaladas

JOSE MARÍA OLAGUIBEL RIVERA

Resumen

El pulmón humano posee una gran superficie expuesta con un área aproximada de 100m², o la equivalente a media cancha de tenis. Esto le proporciona una alta eficiencia para su principal cometido, que es el intercambio gaseoso, pero también expone notablemente al delicado tejido alveolar y bronquial a posibles efectos adversos inducidos, por potenciales partículas tóxicas, presentes en el aire que respiramos. Por el contrario, también facilita notablemente la administración "tópica" de fármacos, bien con el fin de actuar directamente en el aparato respiratorio o a nivel sistémico. Sin embargo, evolutivamente de los seres vivos han desarrollado mecanismos anatómicos y fisiológicos para la defensa de estos riesgos potenciales, que lógicamente también contribuyen a complicar. En estos últimos 30 años se ha producido un notable avance en la comprensión y desarrollo de mecanismos de generación de aerosoles, bien con fi-

nes terapéuticos o diagnósticos, junto la mejora en el conocimiento de los principios físico-químicos que regulan su depósito. Este depósito en el pulmón va a depender notablemente de estos factores técnicos, en combinación con factores relacionados con el patrón de ventilación del paciente, su grado de cooperación, y la naturaleza de la enfermedad que padezca. La vía inhalatoria, es y seguirá siendo por muchos años, la preferida para la administración tanto de broncodilatadores como de fármacos antiinflamatorios, para el tratamiento de enfermedades obstructivas, como es el asma bronquial, y de otras muchas patologías respiratorias. Es por tanto vital que, todos los profesionales sanitarios implicados en el manejo de estos pacientes, y en especial para los médicos prescriptores conozcan en detalle los principios, descritos en este capítulo de la terapia con aerosoles, de forma que puedan seleccionar con propiedad los sistemas de inhalación más adecuados para un determinado paciente.

I. Definición y tipos de aerosoles

Un aerosol es un sistema bifásico definido como una dispersión o suspensión de partículas sólidas o microgotas líquidas en un medio gaseoso, generalmente el aire, si bien pueden ser otro como oxígeno, helio etc. Otros sistemas bifásicos muy frecuentes y con usos medicinales, son los geles (un líquido disperso en un medio sólido) o las espumas (gas disperso en una fase líquida). Los aerosoles abundan en nuestro entorno natural, estando los seres vivos habitualmente expuestos a una gran variedad de ellos, bien originados de forma natural como por ejemplo las nieblas, las nubes volcánicas o los geiser marinos, bien producidos artificialmente por el hombre, como el humo del tabaco o los vapores contaminantes. Estas partículas sólida o líquidas pueden contener, bacterias, ví-

rus, fibras de asbesto, polvos minerales u orgánicos o alérgenos, que pueden ser la causa de numerosas enfermedades respiratorias¹.

En medicina, los aerosoles se utilizan fundamentalmente bien con fines diagnósticos o con fines terapéuticos. Los aerosoles diagnósticos son generalmente utilizados para investigar, confirmar o monitorizar una determinada enfermedad²⁻⁴ o bien para categorizar su severidad⁵. Los aerosoles terapéuticos se emplean por el contrario para administrar un fármaco activo u otro tipo de agente, con el fin de tratar enfermedades del aparato respiratorio⁶, tanto nasales⁷, como bronquiales o pulmonares, o también enfermedades sistémicas⁸. El uso de los aerosoles en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, posee ventajas importantes, pero también inconvenientes, los cuales se presentan detallados en la tabla I.

TABLA I

Ventajas e inconvenientes de la terapia inhalada

VENTAJAS:

- Administración directa del fármaco al órgano diana
- Administración de concentraciones elevadas de fármaco
- Cantidad necesaria del fármaco menor con el consiguiente ahorro y reducción de efectos adversos.
- Inicio instantáneo de sus acciones farmacológicas, en especial en el caso de broncodilatadores
- posibilita administrar fármacos solo activos en el aparato respiratorio
- Administración sistémica de fármacos de forma no agresiva ni dolorosa.

INCONVENIENTES:

- El paciente debe ser entrenado específicamente en su utilización
- Una técnica de inhalación inadecuada bien por errores o por la situación del paciente condiciona notablemente la eficacia del tratamiento
- Al adherencia terapéutica es en general inferior a la terapia por vía oral
- Los sistemas de inhalación incrementan los coste del tratamiento

Desde el punto de vista de la seguridad del paciente hay una investigación muy activa en el uso de esta vía como forma de evitación de efectos indeseables inducidos por fármacos de gran toxicidad sistémica.⁹

II. Aerosoles terapéuticos. Propiedades y su relación con la dispensación del fármaco.

Los aerosoles terapéuticos pueden ser generados de diversas formas si bien las más comunes son la aerosolización de un micro polvo provocada por el flujo inspiratorio del paciente (Inhaladores de polvo seco), el uso de propelentes líquidos, presurizados que se volatilizan a presión atmosférica (inhaladores presurizados) o los clásicos nebulizadores que utilizan una fuente de aire comprimido ensamblada a un dispositivo de diámetro estrecho para general un efecto Venturi (nebulizadores)¹⁰. Cada sistema de inhalación tiene características específicas que van a condicionar el grado de depósito pulmonar. Por ejemplo los inhaladores de polvo seco puedes verse muy afectados por la humedad que favorece el apelmazamiento de las micro partículas, a menudo muy higroscópicas. Estos mecanismos específicos de cada sistema que interfieren el depósito pulmonar serán discutidos en el siguiente capítulo. Los distintos sistemas de generación de aerosoles en general se comparan mediante la denominada fracción respirable o de partículas finas (FR), que se define como la proporción de aerosol generado que es capaz de ser depositado a nivel pulmonar¹¹. Esta variable se acepta en general como un buen indicador de la eficiencia del sistema de inhalación para alcanzar su objetivo. Los sistemas de inhalación actualmente disponibles en el mercado pueden tener rangos muy distintos de fracción respirable que van desde el 20 al 53%¹². Este dato impacta directamente en la respuesta clínica esperable de la inter-

vención y si es sub-óptima puede repercutir también en el grado de cumplimiento terapéutico por parte del enfermo. Además de los factores intrínsecos del aerosol, como son el tamaño de la partícula, su movimiento o higroscopia, diversos factores propios del apaciente como el patrón ventilatorio o la enfermedad que padece afectan directamente al depósito de las partículas^{1,8,11}. En la tabla II se enumeran, en detalle, todos ellos.

III. Distribución del tamaño de las partículas de aerosoles terapéuticos.

Si bien el tamaño de los aerosoles ambientales o de origen artificial puede situarse entre los 0,001 (ultrafinos) a los 1000 μm (supra groseros) de diámetro, generalmente los aerosoles diagnósticos y terapéuticos se sitúan en el rango comprendido entre los 0,5 a 10 μm de diámetro (partículas finas a gruesas). Las diferencias del comportamiento físico más notables entre partículas gruesas y finas se señalan en la tabla III. El comportamiento que tienen las partículas finas cuando se encuentran suspendidas en el aire viene descrito por la denominada ley de Stokes, que relaciona las fuerzas de viscosidad o fricción ejercidas sobre una partícula esférica de una densidad conocida. Las fuerzas de viscosidad contrarrestan las fuerzas de la gravedad de la partícula suspendida en el aire, de forma que esta alcanza una velocidad terminal de forma rápida y la mantiene hasta que sedimenta o se deposita en una superficie. La velocidad terminal es proporcional al tamaño de esa partícula, de forma que para una microgota de agua de 5 μm tiene un valor de 0,74 mm/s, siendo esta velocidad 22 veces superior a la alcanzada para otra micro gota de 1 μm , pero la cuarta parte de la que alcanzaría una micro gota de 10 μm ¹³.

TABLA II
Factores que afectan el depósito pulmonar del aerosol.

A). Físicos:

- Diámetro, densidad y forma de la partícula.
 - Distribución de los diámetros de la masa de partículas (habitualmente heterodispersas).
 - Fracción respirable.
-

B) Ventilatorios:

- Volumen y flujo inspiratorio
 - Volumen corriente y frecuencia ventilatoria.
 - Respiración nasal o bucal.
 - Humedad y temperatura ambiental.
 - Necesidad del uso de una máscara
-

C) Anatómicos:

- Calibre de las vías respiratorias
 - Distorsión de las vías por fenómenos de inflamación u otros relacionados con la enfermedad
 - Patrón ventilatorio
-

D) Propios del paciente:

- Técnica apropiada de uso
- Adherencia al tratamiento
- Respuesta a la terapia

TABLA III
Comparación de las física entre partículas gruesas y finas

PARTICULAS GRUESAS	PARTICULAS FINAS
Caen por acción de la gravedad	Forman suspensiones estables
Constituyen el mayor peso	No contribuyen significativamente al peso, si constituyen el mayor número
No tienen significación terapéutica	Con importancia terapéutica
Experimentan aceleraciones en distancias grandes	Alcanzan la velocidad terminal en distancias muy pequeñas
Pueden separarse por gravedad e impacto	Se separan mediante grandes superficies de contacto (filtración)
No difractan la luz	Difractan la luz
El análisis químico informa sólo sobre partículas gruesas	Requieren otros métodos de análisis: recuento al microscopio, filtración y evaluación óptica, difracción de la luz
Muestreo por aspiración o en forma isocinética en conductos	Muestreo por aspiración
No se pueden controlar	Controlables por corrientes de aire.

El tamaño de la partícula es sin duda el determinante primario tanto de el lugar del depósito pulmonar, como de la distribución del fármaco dentro del pulmón y marca por tanto la eficiencia de ese depósito. Las partículas o gotas que componen un aerosol terapéutico son generalmente heterodispersas en relación al diámetro. Habitualmente suelen tener una forma esférica, si el aerosol proviene de una solución pura, pero en el caso de suspensiones, pueden tener un núcleo de forma o esférica rodeado de una envoltura líquida.

La clasificación por tamaños en términos de su comportamiento aerodinámico se puede realizar utilizando medidores ópticos, que dan información del diámetro de la partícula asumiendo que todas son esféricas y de densidad unitaria, puesto que el concepto de diámetro aerodinámico por definición es el de una esfera de densidad equivalente a 1 gr/cm^2 , que tiene la misma velocidad y comportamiento en el aire que la partícula a estudiar. Sin embargo este tipo de mediciones, no aportan ninguna información de cómo es la distribución del fármaco en las diferentes partículas. En este sentido, aunque comparten el mismo problema de la asunción de la morfología y unidad de densidad de las partículas, aportan un información de más calidad los impactadores de cascada tipo Anderson, o los impactadores líquidos multi-fásicos, a los que se les puede acoplar ensayos inmuno-químicos de cuantificación contenido en fármaco, en cada rango de diámetro aerodinámico, de forma que aportan información esencial para comprender el verdadero depósito pulmonar del medicamento y su respuesta terapéutica. Con estos medidores, obtendremos resultados más exactos en relación al depósito pulmonar y la dosis emitida, si se utilizan rangos de flujos similares a los flujos inspiratorios que habitualmente realiza un paciente tipo^{10,11,14}.

Utilizando los datos obtenidos mediante estas mediciones de tamaño, la distribución de los diámetros de las partículas se pueden representar matemáticamente mediante una transformación logarítmica del

diámetro aerodinámico, frente a su frecuencia de ocurrencia, bien en forma de número de partículas o masa del aerosol. Idealmente debería observarse una distribución normal, pero generalmente las distribuciones se encuentran, bien sesgadas hacia un polo, o bien son bimodales¹⁵. En la figura 1, se representa de esta forma la comparación teórica de dos sistemas de inhalación distintos, en donde claramente se observa esta distribución sesgada. La frecuencia se ha representado en forma de masa, en concreto como la proporción de la dosis emitida. Como se observa claramente el sistema b tiene un diámetro de masa media mucho menor y por tanto un porcentaje muy superior de sus partículas se encuentran en el rango de fracción respirable (inferiores a $5 \mu\text{m}$).

En la figura 2, se representan los datos de estos dos mismos sistemas, en forma de distribución acumulada de frecuencias, de forma que podemos leer un diámetro de masa media en el 50% de la masa de aerosol emitido, correspondiente al denominado diámetro de masa media aerodinámico (MMAD), junto con su desviación geométrica estándar (GSD), que representa una medida de la heterogeneidad del aerosol. El MMAD para el sistema en suspensión corresponde a $3,3 \mu\text{m}$, mientras que para el sistema en solución correspondería a $1 \mu\text{m}$. Una nube de aerosol con GSD inferiores a 1,2 se acepta generalmente como un aerosol mono disperso. Este tipo de aerosoles, que se fabrican artificialmente en los laboratorios especializados, se utilizan también en las mediciones de depósito pulmonar. No obstante, un cambio en el GSD de una unidad, introduce una modificación en la medición, mucho menor de lo que podría introducir un cambio mínimo en el patrón respiratorio del sujeto^{8,11}.

En este parámetro, el diámetro de la masa media aerodinámica (MMAD) se ha basado habitualmente la predicción de la eficiencia en el depósito pulmonar de un fármaco, de un determinado sistema de inhalación. Esta variable caracteriza al aerosol en términos de

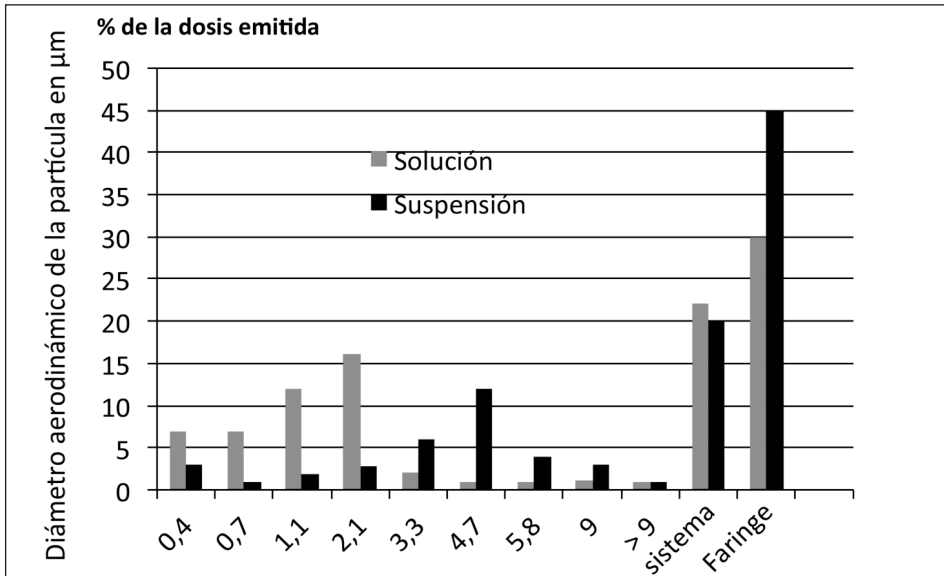


Figura 1.- histograma ilustrativo que representa el porcentaje de la dosis emitida (ED), depositado en cada uno de los estadios (representados por su diámetro de corte) de un impactador de cascada, para dos dispositivos diferentes, uno de aerosol en suspensión frente a otro de aerosol en solución. Una mayor cantidad de la solución se deposita en los estadios de menor tamaño.

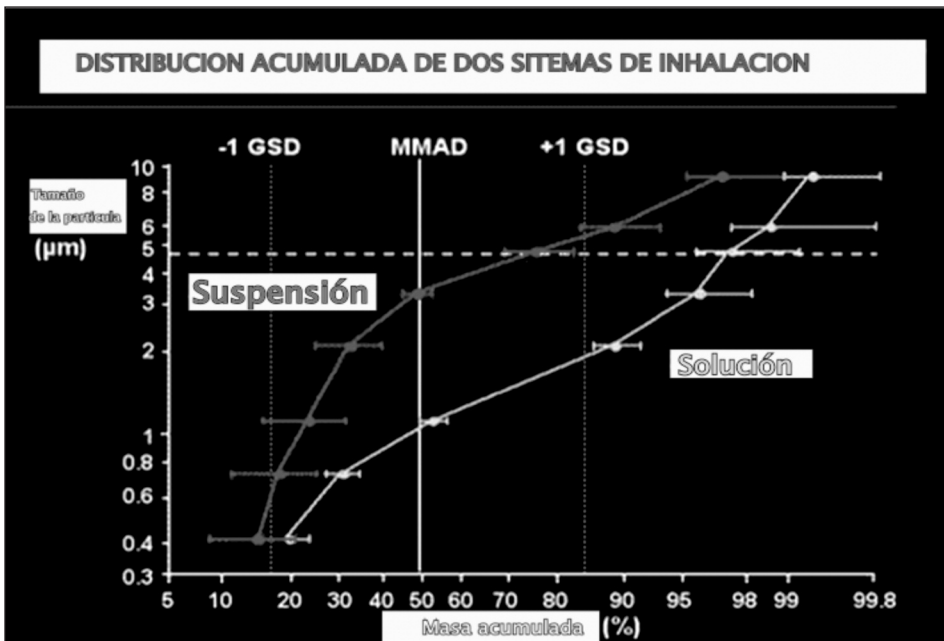


Figura 2.- Distribución acumulada de la masa de los dos sistemas de inhalación referidos en el gráfico anterior, representando gráficamente el concepto de diámetro de masa media aerodinámica (MMAD). El aerosol en solución tiene un tamaño de partículas más fino con un MMAD de 1, μm , frente a una valor de 3,7 para la suspensión.

masa-50% de la masa del aerosol residente en partículas de tamaño inferior al MMAD, y 50% en partículas de tamaño superior que el MMAD. Puesto que la masa de una partícula es proporcional al cubo de su diámetro, la mayoría del fármaco administrado como aerosol está contenido en las partículas de MMAD elevado, es decir las partículas grandes, sin embargo el número de partículas de tamaño inferior al MMAD es considerablemente superior. Actualmente, sin embargo, para facilitar la comprensión y reflejar con mayor precisión la eficiencia de un sistema de inhalación, se prefiere utilizar la fracción respirable, que equivale la proporción de partículas de tamaño inferior a las 5 μm , puesto que este es el tamaño que garantiza un buen depósito pulmonar, en el tracto respiratorio inferior, específicamente en la zona distal a los bronquios principales, siempre y cuando la vía sea permeable y los flujos inspiratorios del paciente adecuados para el sistema^{16,17}.

Por último, la medición "in vivo" del depósito pulmonar se ha realizado tradicionalmente mediante trazadores radioactivos¹⁸. No obstante, técnicas más modernas, como son la tomografía computarizada de emisión de fotones (SPECT) o la tomografía de emisión de positrones (PET) han permitido obtener una mayor precisión y fiabilidad en estos estudios^{2,19-21}.

IV. Depósito de aerosoles. Mecanismos

El depósito de las partículas de aerosol sobre la superficie pulmonar, sigue en función del tamaño tres principios físicos^{10,11,22}:

1. La impactación por inercia, que afecta a las partículas de tamaño superior a 5 μm , y por tanto fuera de la FR, siendo la mayoría de estas partículas retenidas en la región orofaríngea

2. La sedimentación, secundaria a las fuerza de gravedad, que actúa principalmente sobre partículas de entre 0,5 y 5 μm , siempre y cuando el tiempo de residencia de la partícula en la vía respiratoria sea suficiente.

3. La difusión resultado de los denominados movimientos Brownianos que afectan a partículas submicrónicas, en las zonas distales pulmonares donde los flujos ventilatorios son muy bajos.

Las fuerzas electrostáticas, el choque por contacto o intercepción de las partículas, son mecanismos que se han considerado tradicionalmente de mucha menor relevancia en el depósito de aerosoles terapéuticos²³. Sin embargo las fuerzas electrostáticas disminuyen notablemente la fracción de aerosol emitida cuando se utilizan espaciadores de policarbonato acoplados a dispositivos presurizados. El uso de campos magnéticos han sido también preconizado para focalizar el depósito pulmonar en zonas específicas, de forma independiente al tamaño de la partícula²².

Además de la influencia del diámetro de una partícula, el depósito pulmonar inducido por mecanismos de sedimentación o difusión se encuentra notablemente influido por el tiempo de residencia del aerosol en la vía respiratoria, de forma que la maniobra final de retener la respiración tras una inhalación lenta y prolongada, favorece notablemente la culminación de estos mecanismos con el consiguiente aumento del depósito, y un decremento significativo de partículas que son nuevamente exhaladas¹³.

En adultos, las partículas de tamaño igual o superior a los 5 μm , sedimentan habitualmente desapareciendo de la corriente de aire, durante una respiración normal a volumen corriente, mientras que la mayoría de las partículas de entre 0,1 y 1 μm permanecen habitualmente suspendidas, puesto que el tiempo requerido para que estas partículas ultrafinas difundan a la

vía respiratoria es habitualmente muy superior al tiempo necesario para completar una maniobra inspiratoria, durante la respiración normal a volumen corriente. Por tanto la mayoría de ellas son de nuevo exhaladas. Las que son retenidas en el pulmonar parecen tener la capacidad de migrar al intersticio pulmonar desde la superficie. Esto es de capital importancia en los mecanismos de toxicidad de muchos contaminantes vehiculizados en forma de partículas sólidas.

Teóricamente es posible determinar específicamente las regiones pulmonares donde se quiere incrementar el depósito del aerosol, mediante la selección por un parte del tamaño de las partículas y por otra del flujo inspiratorio. Sin embargo los aerosoles de partículas de menor tamaño, también requieren formulaciones del fármaco más concentradas, mayores tiempos de tratamiento o mayor número de dosis para conseguir un mismo efecto terapéutico²².

Se debe considerar también, que la inflamación y la broncoconstricción presente en muchas enfermedades respiratorias modifican el depósito pulmonar. La obstrucción condiciona una disminución del diámetro de las vías respiratorias, lo cual se traduce en un incremento de la velocidad de tránsito del aire inhalado, y la aparición de flujos turbulentos en áreas en donde habitualmente predominan flujos laminares. En general, la obstrucción condiciona un depósito mayor en las vías aéreas centrales. La obstrucción, además, redirige el aire inspirado a zonas con vías respiratorias bien patentes, de forma que se produce un bajo depósito del aerosol precisamente en las zonas más obstruidas^{14,24,25}.

Por último, muchos aerosoles son higroscópicos, de forma que generalmente sus partículas pueden aumentar de tamaño cuando entran en contacto con un ambiente con una humedad relativa superior al 90% como son las vías respiratorias. El grado de creci-

miento depende mucho del diámetro inicial de la partícula siendo para las partículas sub micrónicas del orden de 5 veces el diámetro inicial, mientras que partículas entre 2-3 μm , duplicarían su tamaño²⁶.

V. Mecanismos de aclaramiento pulmonar

Una vez depositado en los pulmones, el fármaco inhalado puede ser aclarado, absorbido hacia la circulación sistémica o degradado vía su metabolización. Los fármacos depositados en las vías respiratorias son principalmente eliminados mediante el denominado aclaramiento mucociliar, y en menor grado, absorbidos a través del epitelio bronquial hacia la sangre o el sistema linfático^{27,28}.

El epitelio ciliado, se extiende desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales. Por encima de este epitelio se encuentra el manto mucoso segregado por las células caliciformes y las glándulas submucosas. Este manto consta de dos capas: una capa sol, de baja viscosidad periciliar y una capa gel, de alta viscosidad, que la recubre. Las partículas insolubles son atrapadas por esta capa gel que las transporta hacia la faringe, en donde son deglutidas, alcanzando el tracto gastrointestinal. Este movimiento hacia arriba es generado por el batido de los cilios epiteliales. En el pulmón sano, la velocidad de este movimiento de aclaración va a depender de la región anatómica y es determinado por el número de células ciliadas y su frecuencia de batido, la fuerza del mimo y las características reológicas del moco periciliar. El movimiento es más rápido en zonas proximales como la tráquea comparativamente con la pequeña vía aérea. Este aclaramiento mucociliar es anómalo en una gran variedad de enfermedades, que abarcan desde los síndromes del cilio inmóvil a la fibrosis quística o el propio asma bronquial, en las que las características

reológicas del moco segregado por los pacientes dificultan este aclaramiento mucociliar, de forma que los aerosoles depositados en las vías respiratorias tienen un menor aclaramiento y a menudo es la tos la que lo termina^{10,11,25,27,29}.

Además del aclaramiento mucociliar las partículas de aerosol solubles pueden ser absorbidas directamente, especialmente las moléculas lipofílicas que atraviesan con facilidad el epitelio bronquial mediante mecanismos transportadores pasivos. Las moléculas hidrofílicas atraviesan el epitelio utilizando vías extracelulares como las uniones intracelulares, o por mecanismos activos como la endo o exocitosis. Una vez en la región submucosa estas partículas pasan a la circulación sanguínea bronquial o sistémica, o al sistema linfático.

Los fármacos depositados en la región alveolar, pueden ser aclarados por los macrófagos alveolares por fagocitosis, o absorbidos directamente a la circulación sistémica. Una vez fagocitados las partículas pueden ser desviadas al sistema linfático o empujados por corrientes alveolares hacia la zona ciliada, en donde serán aclarados por el sistema mucociliar. Este proceso es generalmente muy lento y puede tardar semanas o meses en completarse^{11,30}.

Finalmente determinados fármacos pueden ser directamente metabolizados en el pulmón, si bien es poco conocido como esto modifica la concentración o la eficacia terapéutica de los fármacos inhalados. El pulmón que contiene, aunque en menor cantidad, los clásicos enzimas metabolizadores presentes en el hígado, como citocromo 450, mono-oxigenasas, dehidrogenasas, reductasas, o las esterasas presentes en el epitelio bronquial. Estas enzimas pueden degradar algunos corticoides inhalados como la beclometasona o la ciclesonida, modificando sus propiedades³¹.

VI. Nomenclatura indicadora del rendimiento de un sistema de inhalación

En general las agencias reguladoras exigen a los fabricantes mediciones exactas del rendimiento de los dispositivos y de la combinación fármaco/dispositivo, para poder ser registrados y posteriormente comercializados para tratamiento. Entre ellas se encuentra una caracterización detallada de la dispensación del fármaco por parte del sistema de inhalación, mediciones precisas del depósito pulmonar y orofaríngeo del fármaco, y respuesta clínica al fármaco inhalado. Actualmente las variables principales que definen el rendimiento de un sistema de inhalación, en combinación con un determinado fármaco o fármacos, junto con sus siglas en inglés son la dosis emitida (ED), la fracción de partículas finas (fracción respirable (FPF) y la dosis de partículas finas (FPD)³².

La dosis emitida es la que se determina al cuantificar las unidades presentes en la salida del sistema de inhalación o en su pieza bucal, que es la dosis que realmente llega al paciente. La ED es menor que la dosis especificada en el envase, por unidad, o dosis nominal (LC en inglés Label Claim). Para evitar confusiones en la lectura de la bibliografía conviene recordar que generalmente en USA, las agencias reguladoras requieren por convenio identificar la dosis nominal (LC) con la dosis a la dosis emitida, mientras que las agencias reguladoras canadienses o europeas, se mantiene como la dosis referida en el etiquetado (LC). La diferencia entre DE y LC refleja la cantidad de fármaco que queda depositado en los distintos componentes del sistema de inhalación, y puede ser un porcentaje superior al 70% en el caso de la utilización de espaciadores. en el caso de inhaladores presurizados esta diferencia variar generalmente entre el 5 y el 20%³³.

Para el cálculo de la fracción de partículas finas (FPF), la dosis emitida se fracciona mediante impactadores líquidos o en cascada de acuerdo al diámetro aerodinámico de las gotas o partículas sólidas aerosolizadas. Esta medición proporciona la información exacta de la porción del aerosol que es vehiculizada en partículas de diámetro inferior a $4,7 \mu\text{m}$, que es lo que se denominada FPF. La fracción de partículas groseras (coarse en inglés) sería la opuesta, es decir la proporción vehiculizada en partículas mayores de $4,7 \mu\text{m}$. La dosis de partículas finas (FPD) se obtiene multiplicando la dosis emitida (ED) por la fracción de partículas

finas (FPF) a menudo se denomina la dosis útil del sistema de inhalación. Paralelamente, la dosis no útil, que se deposita en la orofaringe, laringe o tráquea (Coarse Particle Dose, en inglés CPD) se obtiene generalmente restando de la dosis emitida, la dosis de partículas finas^{12,34,35}.

Cualquier cambio en la formulación o en los mecanismos de los sistemas de inhalación, o el uso de sistemas espaciadores se va a reflejar en cambios en todos estos parámetros, y por tanto en el rendimiento del sistema.

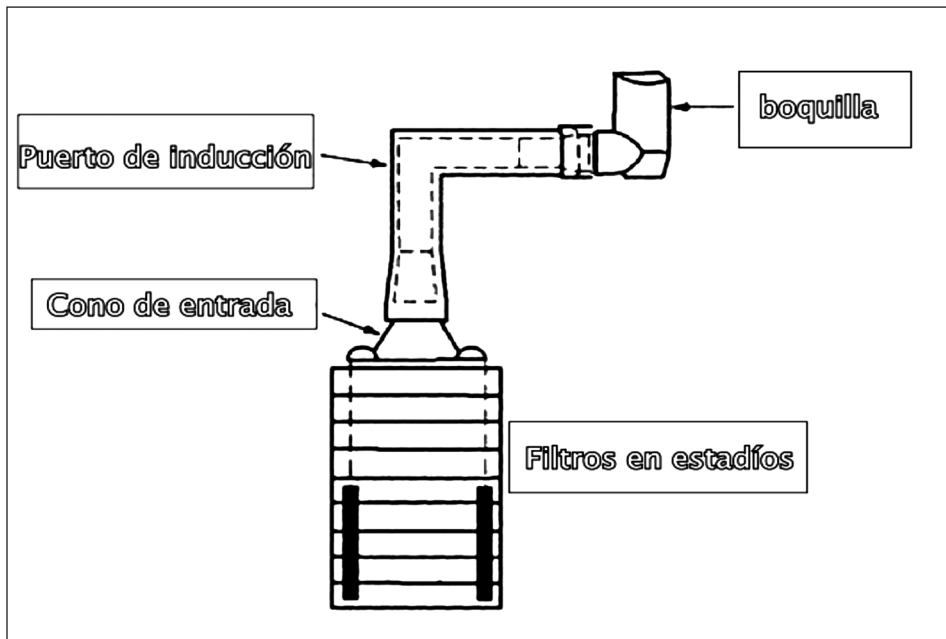


Figura 3.- Esquema representativo de un sistema de medición de partículas aerosolizadas del tipo impactador de cascada Anderson, con la boquilla del inhalador presurizado acoplada.

Bibliografía

1. Patton JS, Byron PR. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:67-74.
2. Karacavus S, Intepe YS. The role of Tc-99m DTPA aerosol scintigraphy in the differential diagnosis of COPD and asthma. *Clin Respir J* 2015;9:189-95.
3. Diamant Z, Gauvreau GM, Cockcroft DW, et al. Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013;132:1045-55 e6.
4. Cockcroft DW, Hargreave FE, O'Byrne PM, Boulet LP. Understanding allergic asthma from allergen inhalation tests. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society* 2007;14:414-8.
5. Fahy JV, Boushey HA, Lazarus SC, et al. Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatic subjects in a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1470-5.
6. Dhand R, Dolovich M, Chipps B, Myers TR, Restrepo R, Farrar JR. The role of nebulized therapy in the management of COPD: evidence and recommendations. *COPD* 2012;9:58-72.
7. Le Guellec S, Le Pennec D, Gatier S, et al. Validation of anatomical models to study aerosol deposition in human nasal cavities. *Pharm Res* 2014;31:228-37.
8. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011;377:1032-45.
9. Kamalaporh H, Leung K, Nagel M, et al. Aerosolized liposomal Amphotericin B: a potential prophylaxis of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:574-80.
10. Henning A, Hein S, Schneider M, Bur M, Lehr CM. Pulmonary Drug Delivery: Medicines for Inhalation. *Handb Exp Pharmacol* 2009;197:171-92.
11. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:588-99.
12. Cheng YS. Mechanisms of pharmaceutical aerosol deposition in the respiratory tract. *AAPS PharmSciTech* 2014;15:630-40.
13. Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm* 2010.

14. Martonen TB, Katz IM. Deposition patterns of aerosolized drugs within human lungs: effects of ventilatory parameters. *Pharm Res* 1993;10:871-8.
15. Coates AL, Leung K, Chan J, Ribeiro N, Charron M, Schuh S. Respiratory system deposition with a novel aerosol delivery system in spontaneously breathing healthy adults. *Respir Care* 2013;58:2087-92.
16. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *The Lancet* 2011;377:1032-45.
17. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:600-12.
18. Fok TF, al-Essa M, Kirpalani H, et al. Estimation of pulmonary deposition of aerosol using gamma scintigraphy. *J Aerosol Med* 1999;12:9-15.
19. Sarracanie M, Grebenkov D, Sandeau J, et al. Phase-contrast helium-3 MRI of aerosol deposition in human airways. *NMR Biomed* 2015;28:180-7.
20. Greenblatt EE, Winkler T, Harris RS, Kelly VJ, Kone M, Venegas J. Analysis of Three-Dimensional Aerosol Deposition in Pharmacologically Relevant Terms: Beyond Black or White ROIs. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015;28:116-29.
21. Dolovich MB, Bailey DL. Positron emission tomography (PET) for assessing aerosol deposition of orally inhaled drug products. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012;25 Suppl 1:S52-71.
22. Coates AL. Guiding aerosol deposition in the lung. *N Engl J Med* 2008;358:304-5.
23. Xi J, Si X, Longest W. Electrostatic charge effects on pharmaceutical aerosol deposition in human nasal-laryngeal airways. *Pharmaceutics* 2014;6:26-35.
24. Tulic M, Christodoulopoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respiratory Research* 2001;2:333 - 9.
25. Coates AL, Allen PD, MacNeish CF, Ho SL, Lands LC. Effect of size and disease on estimated deposition of drugs administered using jet nebulization in children with cystic fibrosis. *Chest* 2001;119:1123-30.
26. Fernandez Tena A, Casan Clara P. Deposition of inhaled particles in the lungs. *Arch Bronconeumol* 2012;48:240-6.
27. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J* 1999;13:1177-88.
28. Newton PE, Pfledderer C. Measurement of the deposition and clearance of inhaled radiolabeled particles from rat lungs. *J Appl Toxicol* 1986;6:113-9.
29. Falagas ME, Michalopoulos A, Metaxas EI. Pulmonary drug delivery systems for antimicrobial agents: facts and myths. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:101-6.

30. Cryan SA. Carrier-based strategies for targeting protein and peptide drugs to the lungs. *AAPS J* 2005;7:E20-41.
31. Mutch E, Nave R, McCracken N, Zech K, Williams FM. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyl-ciclesonide in human tissue. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1657-64.
32. Hess DR. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care* 2000;45:609-22.
33. Slator L, von Hollen D, Sandell D, Hatley RH. In vitro comparison of the effect of inhalation delay and flow rate on the emitted dose from three valved holding chambers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014;27 Suppl 1:S37-43.
34. Fernandes CA, Vanbever R. Preclinical models for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6:1231-45.
35. Smyth HD, Hickey AJ. Multimodal particle size distributions emitted from HFA-134a solution pressurized metered-dose inhalers. *AAPS PharmSciTech* 2003;4:E38.