

# “Efectividad de los inhaladores presurizados de dosis medida en la deposición pulmonar: revisión de la literatura”

Effectiveness of pressurized metered dose inhaler on lung deposition: A review

Daniela Landaeta  
Sergio Morales Jorquera

Título Abreviado  
Impacto de los IDM en la deposición pulmonar

Información del Artículo  
Recepción: 14 de octubre de 2015  
Aceptación: 10 de noviembre de 2015

## RESUMEN

Los inhaladores presurizados de dosis medida (IDM) han tomado relevancia en la actualidad, siendo uno de los métodos de entrega del fármaco más seguro y mundialmente más utilizado. Sin embargo, existen muchos factores intrínsecos y extrínsecos que influyen en la entrega efectiva del fármaco y es por esto que resulta conflictivo estimar los métodos de deposición, ya que actualmente los modelos utilizados son incapaces de obtener una especificidad al cuantificar la deposición del fármaco en la vía aérea. La literatura que respalda los fenómenos fisiológicos de los fármacos inhalados del punto de vista clínico aún presenta muchas interrogantes en lo que respecta a su medición, creación, formulaciones nuevas y efectividad. Por lo tanto, a pesar de los avances en la tecnología, resulta un tanto decepcionante el nivel de dosis efectiva de fármaco que llega al órgano blanco, respecto a la gran cantidad que se desperdicia antes de llegar a este.

*Palabras Clave:* deposición de aerosol, inhaladores presurizados de dosis medida, vías aéreas, tejido pulmonar.

## ABSTRACT

Pressurised metered-dose inhaler (pMDI) have become relevant nowadays, it's one of the safer ways to deliver drugs and worldwide used, but for the effective delivery of the drug there are many influencing factors, both intrinsic and extrinsic, it is why it is troublesome to estimate drug deposition, currently used models are unable to obtain a specificity to quantify drug deposition in the airways. However, the literature support the physiological phenomena of inhaled drugs clinically, there are still many questions regarding to the measurement, the creation of new drug formulations, for improving the effectiveness of the drug deposition, because despite advances in technology, is somewhat disappointing how low amount of drug that in fact reaches the target and the large amount that is wasted before reaching the target.

*Key words:* Aerosol deposition, pressurised metered-dose inhaler, airways, lung tissue.

## Introducción

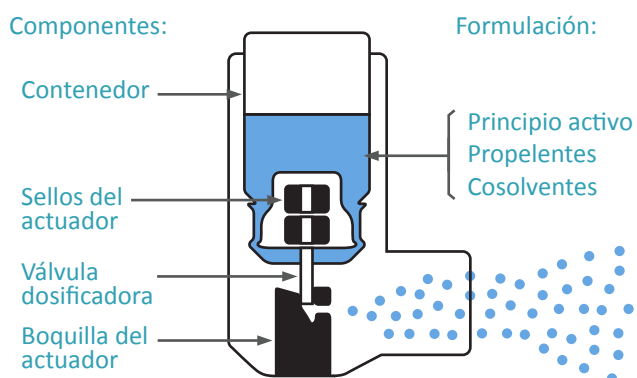
La vía inhalatoria es una vía de administración farmacológica que ha adquirido relevancia al ser una vía de administración no invasiva, reduciendo la posibilidad de provocar efectos secundarios<sup>1</sup>. Posee una enorme área de absorción (>100 m<sup>2</sup>) y delgada pared celular que separa el epitelio alveolar de la densa vascularización, formando una membrana altamente permeable<sup>2</sup>. Los pulmones han sido utilizados como ruta alternativa a la ruta parenteral, facilitando la auto-administración, y evitando complicaciones asociadas al uso de inyecciones<sup>2</sup>. Los fármacos pueden saltar la degradación enzimática y, por lo tanto, es posible la administración de dosis reducidas para conseguir el efecto deseado. Comparado a los fármacos administrados vía oral, los fármacos inhalados se encuentran disponibles en la circulación sistémica en índices más rápidos y pueden evitar limitaciones impuestas por la ingesta de comida<sup>2</sup>.

El principal uso terapéutico de los inhaladores es el manejo de los cuadros obstructivos<sup>3-5</sup>. El efecto terapéutico de un fármaco se ve influenciado por su solubilidad y lipofilidad, tiempo de residencia en la vía aérea, propiedades como forma, tamaño y densidad de las partículas, patología respiratoria, tipo de dispositivos y maniobra inhalatoria<sup>1,6</sup>.

Los dispositivos de inhalación utilizados son nebulizadores, inhaladores de polvo seco e Inhaladores de Dosis Media (IDM) por sus siglas en español. Este último es el dispositivo portable multidosis más utilizado mundialmente<sup>3</sup>. También es de uso recurrente en los centros de salud de nuestro país, siendo una herramienta terapéutica cuyo efecto clínico es interesante de profundizar.

La descripción de los componentes y formulación se detallan en la Figura 1.

Figura 1: IDM componentes y formulación.



## Fisiología de la deposición

El efecto terapéutico del fármaco inhalado es dependiente de la dosis depositada y de su distribución dentro de los pulmones. La deposición pulmonar es el resultado de la interacción de factores como la forma, tamaño, densidad, solubilidad y lipofilidad de las partículas, el tiempo de residencia del fármaco en la vía aérea, el dispositivo de inhalación, el modo de inhalación o patrón ventilatorio e, incluso, la anatomía pulmonar y condición patológica del sujeto<sup>1,8</sup>.

### • Factores tisulares<sup>1</sup>

La siguiente tabla muestra los principales factores tisulares que interaccionan con el fármaco Inhalador de Dosis Medida (IDM) y determinan la deposición de este.

Tabla 1: Factores tisulares que determinan la deposición pulmonar de los fármacos inhalados<sup>1</sup>.

Surfactante	Modifica el fluido de revestimiento pulmonar. Afecta solubilidad y absorción del medicamento.
Macrófagos alveolares	Primera línea de defensa. Liberan citoquinas pro y anti-inflamatorias.
Mucosa respiratoria	Primera barrera para la absorción de medicamento. Determina la absorción de las micropartículas depositadas.
Permeabilidad membranas celulares	Filtran los compuestos que interactúan en la vía aérea y la comunicación intercelular. Regula acceso a los bancos intercelulares y tejidos submucosos.

### • Factores anatómicos

La morfología de la vía aérea es el factor que más afecta la deposición pulmonar<sup>9</sup>. Se presentan vías aéreas superiores más estrechas en asmático y en apnea del sueño (5% de la población)<sup>9</sup>. Por otra parte, las vías aéreas son altamente ramificadas, estrechándose con el aumento de las generaciones bronquiales<sup>2</sup>. A medida que el radio de la vía aérea disminuye, la probabilidad de deposición de partículas sobre las paredes de la vía aérea aumenta<sup>2</sup>.

Se han hecho estudios de imagenología para predecir la deposición, sin embargo, son difíciles de validar<sup>10</sup>.

- Factores fisicoquímicos

La formulación del fármaco puede modificar el transporte del medicamento.

De acuerdo a la anatomía pulmonar es difícil calcular la efectividad de la dosis inhalada. Desde el punto de vista clínico se estima que la dosis máxima depositada nivel pulmonar es de entre 5µM para los broncodilatadores a 10µM para corticoesteroides<sup>1</sup>. Cabe destacar que en la vía aérea <6µm de diámetro no existe deposición debido a que es inferior al diámetro de las micropartículas respirables. Considerando la estrechez del lumen de la vía aérea (5-10µm) y alveolos (0,001-0,1µm), la concentración de la solución inhalada sería irrelevante para efectos de deposición<sup>1, 8</sup>.

El tamaño de las partículas es determinante en la deposición del fármaco en la vía aérea<sup>7, 11</sup>. El tamaño que asegura el depósito efectivo varía de 1 a 5µm; partículas >5µm de tamaño quedan depositadas en la tráquea y boca donde pueden generar efectos adversos locales<sup>7</sup>. Partículas más grandes que son de baja densidad y porosas pueden llegar a bronquios y bronquiolos. Si las partículas son pequeñas, pueden ser inhaladas, pero expulsadas inmediatamente en la exhalación. Sin embargo, partículas ultrafinas que midan menos de 0,3µm pueden penetrar la vía aérea, cuyo diámetro es menor a 2µm<sup>7</sup>, depositándose de todas formas en el tracto respiratorio<sup>8</sup>.

Un estudio trató de determinar la bioequivalencia entre IDM de beclometazona dipropionato encontrándose diferencias importantes en relación a las características fisicoquímicas de la partícula inhalada<sup>12</sup> (Tabla 2).

Tabla 2: Cuadro comparativo entre 2 marcas comerciales de beclometazona dipropionato<sup>12</sup>.

QVAR	Sanasthmax
Deposición un 50% mayor de partículas debido a que eran más pequeñas, más cristalinas y solubles.	Partículas de mayor tamaño, 50% más grandes, más sólidas (menos cristalinas) y de menor disolución en vía aérea.

## Fisiopatología de la deposición

Inflamación, congestión y constricción de las vías aéreas pueden también afectar la absorción y deposición de las partículas. La obstrucción de la vía aérea ocurre por acumulación de material no deseado en el lumen de esta. La obstrucción conlleva a una disminución en el área de superficie, causando una reducción en su capacidad de absorción y aumento de la deposición de partículas en la vía aérea central<sup>2</sup>.

En sujetos con enfermedades respiratorias crónicas, el *clearance* mucociliar se encuentra disminuido si se compara con sujetos normales, debido a la presencia de factores inflamatorios<sup>13</sup>.

Estados patológicos cambian las propiedades de absorción de los fármacos. Se postula que en estas condiciones el transporte del fármaco aumentaría, permitiendo mayor penetración de las partículas inhaladas y alérgenos a los espacios subepiteliales. Otras implicancias serían un mayor contacto con alérgenos y otras células del sistema inmunológico, iniciando o aumentando la respuesta inmune<sup>1</sup>.

De forma similar las bacterias y otras citoquinas inflamatorias inducen alteraciones severas de la unión de las células epiteliales, cambiando las funciones de la barrera epitelial<sup>14</sup>.

Caso contrario al de la fibrosis quística, donde habría un aumento en las proteínas de unión, existiendo una alta resistencia transepitelial a la permeabilidad del fármaco inhalado, causado por la mutación de la proteína CFTR<sup>15</sup>. En estos casos aumenta la deposición bronquial a expensas de la deposición alveolar, debido a la distancia disminuida del lumen y turbulencia aumentada en los sitios de constricción de la vía aérea, lo cual facilita el asentamiento sobre la pared de la vía aérea, además una deposición más heterogénea<sup>8</sup>. También la sobreproducción de mucus viscoso y altamente complejo puede limitar la cantidad de fármaco que llegará al tejido blanco<sup>8</sup>.

La distribución en la deposición depende del origen de la lesión pulmonar. En el caso de la bronquitis crónica, la lesión se ubica en la vía aérea superior y no en el parénquima, por lo que las partículas del aerosol se depositan principalmente en la zona lesionada de la vía aérea causando una disminución en la deposición de grandes porciones de parénquima pulmonar. En pul-

mones enfisematosos, dos componentes influyen en la deposición no uniforme de las partículas del fármaco: cambios en los volúmenes pulmonares y *compliance* pulmonar estática. El aumento del volumen pulmonar y área de superficie reducida debido a la destrucción de los espacios aéreos terminales, dan como resultado una ventilación no homogénea, cierre de la vía aérea y aumento de la deposición en la vía aérea más alta<sup>16</sup>.

Por otra parte, en pulmones fibróticos, la lesión por enfermedad ocurre primariamente en el parénquima más que en las vías aéreas, el sitio más dañado retiene la menor cantidad de partículas, afectando los parámetros ventilatorios y área de superficie disponible para la deposición según una reciente revisión<sup>16</sup>.

En ventilación mecánica los principales desafíos se enfocan en la masa del fármaco inhalado y la deposición pulmonar de este, por las características específicas de la vía aérea artificial<sup>17</sup>. Estudios han demostrado que el tubo endotraqueal no es una barrera significativa para el transporte. Las variables fundamentales de la deposición del fármaco son las conexiones del dispositivo del inhalador en la línea inspiratoria de 10 a 30 cm. al tubo endotraqueal, el uso de una cámara con el inhalador presurizado de dosis medida, aire seco, alto volumen corriente, baja frecuencia respiratoria, la cual puede aumentar la deposición efectiva del fármaco<sup>18</sup>. Estudios in vivo mostraron una reducción del 15% en la resistencia respiratoria con el uso del broncodilatador inhalado. Los factores primarios para la entrega óptima y efectos fisiológicos fueron la dosis medicamentosa y la ubicación del dispositivo. Nebulizadores e IDM pueden, en igual medida, alcanzar las terminaciones fisiológicas<sup>18</sup>.

En ventilación mecánica no invasiva, la información relacionada con la entrega del fármaco y los efectos fisiológicos aún es limitada. En los ventiladores bilevel, el dispositivo de inhalación debiese ser ubicado entre el puerto de fuga y la mascarilla facial<sup>18</sup>.

En lo que respecta a la deposición de un fármaco entre sujetos sanos, asmáticos y en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), no se presenta gran variabilidad en el caso de la formulación de beclometasosa dipropionato/formoterol+HFA (100/6mg) después de 4 puff y 24 horas post inhalación, evidenciándose un depósito de 30% en la vía aérea, y 50% extratorácicamente, independiente de los sujetos<sup>19</sup>.

#### • Métodos de medición

Los métodos para estimar la cantidad de medicamento depositado en la vía aérea son: gammagrafía planar o mediciones farmacocinéticas.

La gammagrafía planar muestra una imagen de la deposición inicial no específica, mientras que el método farmacocinético refleja la absorción en las vías aéreas traqueobronquiales y alveolar. Por lo tanto, el fármaco depositado en las vías aéreas centrales que se detecta por la gammagrafía planar no puede ser capturado por el método farmacocinético si se elimina el fármaco por efecto del *clearance* mucociliar de la cavidad oral antes de ser absorbido en la sangre<sup>20</sup>.

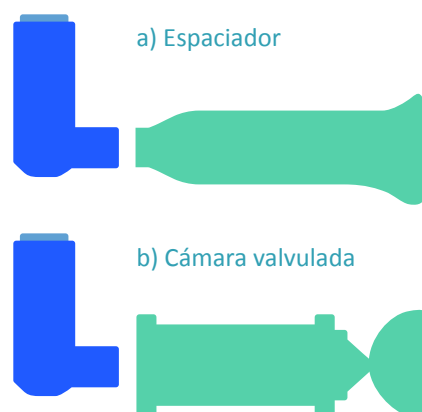
La imagenología por radiomarcaje puede ser bidimensional (gammagrafía o imagen planar) o tridimensional (tomografía computarizada de emisión de fotones individuales y tomografía de emisión de protones), pero esta modifica el tamaño de las partículas inhaladas aumentando su tamaño y, por ende, afectando su deposición<sup>21</sup>.

Recientemente, también se han introducido métodos de imágenes tridimensionales de emisión de fotón único como la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones<sup>22</sup>, aunque es controversial por la anatomía pulmonar particular de cada individuo en relación a las generaciones bronquiales, siendo muy específico para cada individuo, pero poco pertinente para estudios poblacionales<sup>10</sup>.

#### • Dispositivos inhalatorios

Aunque el término “espaciadores” a menudo es usado para los tipos de extensiones adaptables a los dispositivos de inhalación, estos correctamente se categorizan como “espaciadores” o “cámaras espaciadoras valvuladas”<sup>3</sup> (Figura 2).

Figura 2: Esquema de dispositivos inhalatorios para IDM.



Un espaciador es un tubo simple adosado a la boquilla del inhalador sin válvulas para contener la nube de aerosol antes de accionar el inhalador<sup>6</sup>. Un retraso prolongado en la inhalación después de accionar el inhalador puede llevar a una pérdida excesiva de la dosis respirable dentro del dispositivo<sup>23</sup>.

Un flujo inspiratorio bajo (<30lts/min) reduce el riesgo de impacto. Además, altos índices de flujo inspiratorio aumentan la deposición de la vía aérea central, lo que se provoca por la impactación inercial y, por lo tanto, reduce la deposición en las vías aéreas periféricas<sup>24</sup>.

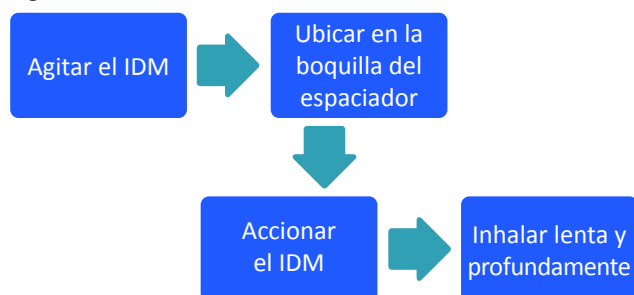
Los espaciadores de gran volumen son utilizados para administrar la dosis del fármaco e inhalar después de una pausa corta, pero se observó una reducción en la entrega del medicamento, debido a un aumento en la demora entre la actuación del inhalador y el inicio de la inhalación. Según la literatura un retraso de 20 segundos reduce la entrega del fármaco en dos tercios<sup>25</sup>.

El número de ventilaciones requeridas para vaciar un espaciador depende tanto del tamaño del dispositivo, como de las características del paciente<sup>5</sup> (Tabla 3). Pero el procedimiento requerido es igual para todos los pacientes de acuerdo a la literatura<sup>5</sup> (Figura 3).

Tabla 3: Ventilaciones recomendadas para el uso de IDM según la edad del usuario (5).

Población	Número
Adultos	2 lentas y profundas
Niños	5
Infantes	10

Figura 3: Maniobra ventilatoria.



Una cámara espaciadora valvulada es un dispositivo de extensión, adosada en una boquilla o cánister, el que contiene una válvula unidireccional. La dirección del aerosol puede ser orientada hacia adelante (esto es, hacia la boca) o reversa (esto es, en dirección opuesta a la boca).

Las cámaras valvuladas pueden mejorar el efecto clínico de la entrega del fármaco en pacientes que no pueden utilizar el inhalador apropiadamente<sup>3</sup>.

Tanto los espaciadores como las cámaras valvuladas actúan como un reservorio de aerosol, ya que disminuyen la velocidad del aerosol, aumentan el tiempo de tránsito y distancia entre el inhalador y la boca del paciente, permitiendo la disminución del tamaño de la partícula. Además, aumentan la deposición de aerosol en los pulmones (Tabla 4). Finalmente, debido a que los espaciadores atrapan las partículas grandes, solo una pequeña fracción queda depositada en la orofaringe<sup>3</sup>.

Tabla 4: Porcentaje de deposición pulmonar en relación a la modalidad del dispositivo de IDM.

Modalidad	Deposición (%)
IDM glucocorticoideos (budesonida, fluticasona) sin aerocámara	10 - 15
IDM glucocorticoideos con aerocámara	15 - 25
IDM+HFA con aerocámara	60

El fármaco que no llega a los pulmones (40-90%) va al torrente sanguíneo después de ser absorbido en la orofaringe<sup>7</sup>.

En un estudio piloto se pretendió determinar la entrega pulmonar de beclometasona+HFA y beclometazona+CFC con y sin espaciador, aerocámara y volumatic. La deposición fue registrada mediante el radiomarcaje con technetium-99m<sup>26</sup>. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Un retardo de 2 segundos entre el accionar del inhalador y la inhalación redujo tanto la deposición pulmonar, como la deposición orofaríngea, siendo sustancialmente mayor en esta última (de 84% a un 3-20%) tanto usando la aerocámara o volumatic, con y sin espaciador<sup>26</sup>. La deposición beclometasona+HFA fue dependiente del tiempo de mantención de la inspiración, la deposición pulmonar se redujo en un 16% con 1 segundo de mantención versus 10 segundos de mantención. La diferencia fue medida en el aumento de la fracción exhalada, confirmando el hecho de que las partículas pequeñas necesitan tiempo para depositarse y que son exhaladas si la inspiración es muy corta. La deposición de las partículas grandes de beclometasona+CFC no se

Tabla 5: Comparación entre 2 formulaciones de beclometasona con el uso de aerocámara.

Fármaco	Deposición pulmonar	Uso aerocámara
beclometasona+HFA	52%	Deposición en la orofaringe disminuye de 28% a 4%
beclometasona+CFC	<52% por el mayor tamaño de las partículas	Deposición en la orofaringe disminuyó entre un 3-7%

vio afectada por el tiempo de mantención de la inhalación. Este estudio concluye que no hay diferencia entre el uso o no de la aerocámara o volumatic, pero estos sí reducen la deposición del fármaco en la orofaringe<sup>26</sup>.

Si bien, los espaciadores y cámaras valvuladas presentan ventajas, también existen desventajas. La portabilidad es una de ellas. Los espaciadores pueden generar una carga electrostática con la consecuente alternación de la dosis de medicamento entregada. Esta carga electrostática puede ser sustancialmente reducida lavando el espaciador con detergente doméstico diluido (1:5000) y dejando secar. No existe consenso de cuán seguido debería lavarse el espaciador, pero las recomendaciones van desde una vez a la semana a una vez al mes<sup>3</sup>.

**Discusión**

A pesar de que los IDM constituyen el dispositivo de inhaloterapia portable más antiguo y ampliamente utilizado a nivel mundial, es un dispositivo diseñado para entregar medicamentos de dosis bajas 250 µg por actuación y posee ciertas ventajas sobre los inhaladores de polvo seco, tales como: consistencia de la dosis en el tiempo y rendimiento de aerosol satisfactorio<sup>27</sup>. Sin embargo, ambos entregan menores dosis si se les compara con los nebulizadores<sup>6</sup>.

La técnica correcta de inhalación usando IDM consiste en aplicar puff y coordinar una respiración lenta y profunda y su instrucción a los pacientes es relevante para adquirir manejo de la técnica<sup>3</sup>.

Aún aplicando correctamente la técnica inhalatoria, los IDM son ineficientes: no más del 20% es depositado para el caso del propelente CFC y, entre 40%-50%, para el caso del propelente de HFA, produciendo partículas ultrafinas en los pulmones de manera efectiva, pero con una alta proporción de fármaco depositado en la boca y orofaringe, la cual puede causar efectos secundarios sistémicos debido a su rápida absorción<sup>28-31</sup>.

La actividad del fármaco en los pulmones es modificada por muchos mecanismos, entre los que destaca el *clearance* mucociliar, el metabolismo del tejido pulmonar, y la absorción hacia la circulación sistémica. Estos mecanismos juegan un rol importante en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cualquier fármaco inhalado, influenciando su inicio de acción, efecto de duración e índice terapéutico. Este índice es muy difícil de estudiar en humanos, pues solo es posible observar la sumatoria total. Los mecanismos que modulan los procesos desde “el aterrizaje de la partícula” hasta que el fármaco es detectado en la circulación sistémica son desconocidos y constituyen una gran “caja negra” en la ciencia de la medicación inhalada. Se han utilizado distintos modelos de estudios, incluso de imagenología en 3D, los cuales pueden ser útiles para sujetos en casos específicos, pero muy difícil de estandarizar para la población por la complejidad estructural de las vías aéreas periféricas en cada generación bronquial.

La cinética de la disolución de las partículas sólidas es importante para el *clearance* pulmonar, pero solo para formulaciones relativamente poco solubles. La retención pulmonar puede aumentar mediante la disminución de la solubilidad, pero puede ser limitado por el mecanismo del *clearance* que actúa sobre fármacos indisolubles<sup>32</sup>.

La actividad metabólica en los pulmones es generalmente mucho menor que en los intestinos o hígado, la biotransformación en los pulmones ha demostrado ser importante para la duración del efecto de algunos corticoesteroides que puede subyacer en una esterificación reversible<sup>32</sup>.

Los profármacos son dependientes de la activación enzimática en el pulmón y la selectividad de la vía aérea puede ser mejorada al optimizar el balance entre la cinética de activación y la cinética de absorción de tanto el profármaco como la forma activa. Algunos fármacos suaves teóricamente pueden también mejorar la selectividad de la vía aérea, pero a la fecha parece que la in-

activación de estas moléculas lábiles en los pulmones es muy elevada, lo suficiente para que afectar su eficacia para ser retenida<sup>32</sup>.

Las propiedades deseadas para la absorción del fármaco dependen de si el blanco es local o sistémico. Para un blanco local, la retención prolongada es usualmente deseada para aumentar la duración del efecto. Para una duración prolongada, otras propiedades tales como baja solubilidad, biotransformación reversible o alta afinidad del tejido, necesitan estar presentes<sup>32</sup>.

En conclusión, muchos factores influyen en la deposición de los fármacos inhalados, tanto anatómicos, fisiológicos, fisiopatológicos, instrumentales, fisicoquímicos, etc. A pesar de existir avances en el desarrollo de los fármacos con resultados clínicos, hay muchas interrogantes que quedan por resolver y pareciera ser que solo el desarrollo de nuevas tecnologías en la evaluación de la deposición pulmonar es la clave para nuevas terapias más efectivas. Finalmente, considerando la sumatoria de fenómenos que ocurren en la vía aérea, aún no existe un modelo que pueda explicar totalmente la complejidad de su comportamiento.

## Referencias

1. Haghi M., Xin Ong H., Traini D. y Young P. (2014). Across the pulmonary epithelial barrier: Integration of physicochemical properties and human cell models to study pulmonary drug formulations. *Pharmacol Therapeut*, 144(3), 235 – 252.
2. Nahar, K., Gupta N., Gauvin R., Absar S., Patel B., Gupta V., et al. (2013). In vitro, in vivo and ex vivo models for studying particle deposition and drug absorption of inhaled pharmaceuticals. *Eur J Pharm Sci*, 49, 805–818.
3. Lavorini, L. (2013). *The Challenge of Delivering Therapeutic Aerosols to Asthma Patients*. Hindawi Publishing Corporation ISRN Allergy, 1-17. Recuperado de <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/102418/>
4. Kleinstreuer C., Zhang Z. y Li Z. (2008). Modeling airflow and particle transport/deposition in pulmonary airways. *Resp Physiol Neurobi*, 163, 128–138.
5. Lavorini, F. y Fontana, F. (2009). Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices, *Expert Opin.*

*Drug Deliv*, 6(1), 91-102.

6. Respaud R., Marchand D., Parent C., Pelat T., Thullier P., Tournamille JF., et al. (2014). Effect of formulation on the stability and aerosol performance of a nebulized antibody. *MAbs*, 6(5), 1347-1355.
7. Hübner M., Pharm B., Hochhaus G. y Derendorf H. (2005). Comparative Pharmacology, Bioavailability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Inhaled Glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin N Am*, 25, 469– 488.
8. d'Angelo, I., Conte C., La Rotonda M I., Miro A., Quaglia F. y Ungaro F. (In press) (2014). Improving the efficacy of inhaled drugs in cystic fibrosis: Challenges and emerging drug delivery strategies, *Adv. Drug Deliv. Rev*, 75, 92-111-
9. Vinchurkar, S., De Backer L., Vos W., Van Holsbeke., De Backer. y De Backer W. (2012). A case series on lung deposition analysis of inhaled medication using functional imaging based computational fluid dynamics in asthmatic patients: effect of upper airway morphology and comparison with in vivo data. *Inhal Toxicol*, 24(2), 81–88.
10. Newman, S. y Fleming, J. (2011). Challenges in assessing regional distribution of inhaled drug in the human lungs. *Expert Opin. Drug Deliv*, 8(7), 841-855.
11. Leach Ch L., Kuehl P J., Chand R., Ketai L., Norenberg J. y McDonald J D. (2012). Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immuno* 108(3), 195–200
12. Grainger C., Saunders M., Buttini F., Telford R., Merolla L L., Martin G P., et al. (2012). Critical Characteristics for Corticosteroid Solution Metered Dose Inhaler Bioequivalence. *Mol. Pharmaceutics*, 9(3), 563–569.
13. Edsbäcker S., Wollmer P., Selroos O., Borgström L., Olsson B. y Ingelf J. (2008). Do airway clearance mechanisms influence the local and systemic effects of inhaled corticosteroids? *Pulm Pharmacol Ther*, 21(2), 247–258
14. Coraux, C., Kileztky, C., Polette, M., Hinnrasky,

- J., Zahm, J. -M., Devillier, P., et al. (2004). Airway epithelial integrity is protected by a long-acting  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist. *Am J Respir Cell Mol Biol* 30(5), 605–612.
15. Cozens, A. L., Yezzi, M. J., Kunzelmann, K., Ohnishi, T., Chin, L., Eng, K., et al. (1994). CFTR expression and chloride secretion in polarized immortal human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10(1), 38–47.
16. Wang Y-B., Watts A B., Peters J I. y Williams III R O. (In Press). (2013). The impact of pulmonary diseases on the fate of inhaled medicines. *Int J Pharmaceut*, 461, 112-128.
17. Dellwend D., Wachtel H., Höhn E., Pieper M P., Barchfeld T., Köhler D., et al. (2011) In Vitro Validation of a Respimat Adapter for delivery of inhaled bronchodilators during mechanical ventilation. *J aerosol med pulm d*, 24(6), 285–292.
18. Guerin C., Fassier T., Bayle F., Lemasson S. y Richard J-C. (2008). Inhaled Bronchodilator Administration During Mechanical Ventilation: How to Optimize It, and For Which Clinical Benefit? *J aerosol med pulm d*, 21(1), 85–95.
19. De Backer W., Devolder A., Poli G., Acerbi D., Monno R., Herpich C., Sommerer K., et al. (2010). Lung Deposition of BDP=Formoterol HFA pMDI in Healthy Volunteers, Asthmatic, and COPD Patients. *J aerosol med pulm d*, 13(3), 137–148.
20. Bondesson E., Bengtsson T., Borgström L., Nilsson L-E., Norrgren K., Trofast E., et al. (2003). Planar gamma scintigraphy: points to consider when quantifying pulmonary dry powder aerosol deposition. *Int J Pharm*, 258, 33-47.
21. Scheuch G., Bennett W., Borgström L., Clark A., Dalby R., Dolovich M., et al. (2010) Deposition, Imaging, and Clearance: What Remains to be Done? *J aerosol med pulm d*, 23(S2), S39–S57.
22. Newman S., Pitcairn G R., Hirst P H y Rankin L. (2003). Radionuclide imaging technologies and their use in evaluating asthma drug deposition in the lungs. *Adv Drug Deliver Rev*, 55, 851–867.
23. Barry PW, Robertson C, O’Callaghan C. (1993). Optimal use of a spacer device. *Arch Dis Child*, 69, 693-4.
24. Newman SP. (2004). Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet*, 43, 349-60.
25. Rau JL. (2006). Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care*, 51, 158-72.
26. Leach, Ch., Colice, G. (2010). A Pilot Study to Assess Lung Deposition of HFA-Beclomethasone and CFC-Beclomethasone from a Pressurized Metered Dose Inhaler with and without Add-On Spacers and Using Varying Breathhold Times. *J aerosol med pulm d*, 23(6), 355-361.
27. Zhu B., Haghi M., Goud M., Young P. y Traini D. (2015). The formulation of a pressurized metered dose inhaler containing theophylline for inhalation. *Eur J Pharm Sci*, 76, 68–72.
28. Laube B. L., Janssens H. M., De Jongh F. H. C. et al., (2011). What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Res J*, 37(6), 1308– 1331.
29. Sanchis J., Corrigan C., Levy M. L., y Viejo J. L., (2013). Inhaler devices—from theory to practice. *Respir Med*, 107(4), 495–502.
30. Dolovich M.B. y Dhand R. (2001). Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*, 377(9770), 1032–1045.
31. Hess D. R. (2008). Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care*, 53(6), 699–723.
32. Olsson B., Bondesson E., Börgstrom L., Edsbäcker., Eirefelt S., Ekelund K., et al. (2011). Pulmonary Drug Metabolism, Clearance, and Absorption, Controlled Pulmonary Drug Delivery. *Advances in Delivery Science and Technology*. H.D.C. Smyth and A.J. Hickey; 21-51, doi 10.10007/978-1-44-9745-6\_2.

### Correspondencia:

Nombre: Sergio Morales Jorquera  
E-mail: smorales.jorquera@gmail.com