



## Dinámica del depósito de aerosoles en la vía aérea

**Dra. Ana Fernández Tena**

*Servicio de Neumología.*

*Hospital Universitario Central de Asturias.*

*Asturias.*

**Drugs in Context 2018**

**Special Edition nº 2**

### **Coordinadores:**

**Dr. Francisco de Borja García-Cosío**

*Servicio de Neumología.*

*Hospital Universitario Son Espases.*

*Palma de Mallorca.*

**Dr. Vicente Plaza**

*Servicio de Neumología.*

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.*

*Barcelona.*

# Dinámica del depósito de aerosoles en la vía aérea

**Dra. Ana Fernández Tena**

*Servicio de Neumología.*

*Hospital Universitario Central de Asturias.*

*Asturias.*

**DRUGS IN CONTEXT 2018**

**SPECIAL EDITION Nº 2**



Avenida de Burgos, 12 - Planta 16 izquierda  
28036 Madrid  
Tel: (+34) 913 453 308 - Fax: (+34) 913 430 672  
admin@contentednet.com

Esta publicación no puede ser reproducida ni total, ni parcialmente y en ningún formato, ni electrónico, ni mecánico, incluyendo fotocopias, grabación y cualquier sistema, sin el permiso por escrito de Content Ed Net. Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Content'Ed Net Communications S.L. y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos. Las manifestaciones, afirmaciones u opiniones contenidas en este documento no reflejan necesariamente la opinión de Chiesi. Esta compañía recomienda el uso de sus fármacos de acuerdo a las Fichas Técnicas de los productos aprobadas por las Autoridades Sanitarias.

© 2018 Content Ed Net. Todos los derechos reservados.

## Dinámica del depósito de aerosoles en la vía aérea

**Dra. Ana Fernández Tena**

*Servicio de Neumología.*

*Hospital Universitario Central de Asturias.*

*Asturias.*

### Introducción

El aire que respiramos no contiene únicamente nitrógeno y oxígeno. Además, presenta pequeñas concentraciones de otros gases, como ozono, hidrógeno, criptón o argón, y mayor o menor cantidad de vapor de agua en función del medio en el que nos encontremos. También posee grandes cantidades de partículas en suspensión, tanto sólidas como líquidas, de origen muy diverso: orgánicas e inorgánicas, bacterias, virus, antígenos, partículas más elementales, volátiles o sólidas, simples o combinadas, que forman nuestro medio externo y en el que desarrollamos nuestra respiración y mantenemos la vida.

Los pulmones constituyen una gran esponja sanguínea y, a la vez, un enorme filtro para purificar el aire que respiramos. Una vez que las moléculas de oxígeno y nitrógeno están depositadas en los alvéolos, prácticamente se han liberado de la mayoría de estos "contaminantes" y estos sistemas de defensa locales y generales actúan con gran eficacia durante muchos años. Siempre, claro está, que no nos hayamos encargado de deteriorarlos intencionadamente, y de forma muy especial con el hábito tabáquico.

El sistema respiratorio se encuentra especialmente diseñado tanto anatómica como funcionalmente para que el aire llegue a los territorios más distales en las mejores condiciones de limpieza. Los pelos de la nariz, las turbinas caloríficas de las fosas nasales, las cuerdas vocales, los cilios del epitelio bronquial y los reflejos del estornudo y de la tos, entre otros mecanismos, contribuyen a realizar esta labor de la manera más adecuada. Y lo logran en la gran mayoría de las ocasiones. Pero el ser humano

está lleno de paradojas: un sistema tan eficaz, diseñado para evitar que ciertas partículas penetren en el pulmón, se emplea a la vez para depositar intencionadamente fármacos en las vías aéreas e incluso para intentar que lleguen hasta los alvéolos en las mejores condiciones posibles. Habrá de evitar los sistemas de defensa, lograr que se burlen arcos reflejos, capas de moco, movimientos ciliares, etc. y que, con el flujo inspiratorio, se depositen en los pulmones aquellas moléculas que ayudarán a la mejoría de nuestras enfermedades. Se ha de sortear un sistema que evolucionó con el tiempo para filtrar y limpiar el aire con el fin de que se depositen otras sustancias que queremos que alcancen el interior de nuestros pulmones. No hay duda de que el conocimiento de la anatomía y del funcionamiento de las vías aéreas, las leyes físicas que rigen la dinámica de fluidos, el tamaño y la forma y el número de las partículas inhaladas, entre otros factores, contribuirán a desarrollar este ámbito del conocimiento.

### Exposición

#### Factores que afectan al depósito de fármacos inhalados

Los principales factores que afectan al depósito pulmonar de fármacos inhalados –y de las partículas inhaladas en general– son el tamaño y la forma de dichas partículas, la velocidad del aire que las arrastra, las características de la vía aérea por la que circulan, el grado de humedad del pulmón y, por último, pero no por ello menos importante, los mecanismos de aclaramiento mucociliar del pulmón. Todos estos factores se detallan a continuación.

## 1) Tamaño y forma de las partículas

El tamaño y la forma de las partículas son factores primordiales que condicionarán su depósito en el pulmón. El tamaño se define mediante el denominado “diámetro de la masa mediana aerodinámica” (DMMA) o “diámetro de una partícula de masa igual a la mediana de las partículas de una población”, es decir, el diámetro de la partícula en el que el 50 % de la masa del aerosol se encuentra por encima y el otro 50 % por debajo [1]. En función de su tamaño y forma, las partículas se pueden depositar mediante cuatro mecanismos fundamentales:

- a) Choque: es el fenómeno físico por el que las partículas de un aerosol tienden a continuar con su trayectoria cuando discurren por la vía aérea en vez de adecuarse a las curvaturas del tracto respiratorio [2]. Las partículas con suficiente momento (producto de la masa por la velocidad) se verán afectadas por las fuerzas centrífugas en puntos en los que el flujo de aire cambie de dirección repentinamente, chocando así contra la pared de la vía aérea. Esto sucede principalmente en las primeras diez generaciones bronquiales, en las que la velocidad del aire resulta elevada y el flujo turbulento [3]. Este fenómeno afecta sobre todo a las partículas mayores de 10  $\mu\text{m}$  y es el principal responsable del elevado depósito orofaríngeo que se da con todos los fármacos inhalados [4].
- b) Intercepción: ocurre principalmente en el caso de las fibras, en las que, debido a su forma alargada, el depósito sucede en cuanto contactan por un extremo con la pared de la vía aérea.
- c) Sedimentación: es el fenómeno físico por el que las partículas con una masa suficiente se depositan por acción de la gravedad, siempre que el tiempo de permanencia en la vía aérea resulte suficientemente largo. Predomina en las cinco últimas generaciones de la vía aérea, en las que la velocidad del aire es baja y por lo tanto el tiempo de residencia se prolonga [3]. De ahí la importancia de realizar una apnea al final de la maniobra de inhalación de un fármaco para aumentar dicho tiempo de residencia en la medida de lo posible y favorecer así el depósito mediante este mecanismo.
- d) Suspensión: se trata del fenómeno por el que las partículas de un aerosol se desplazan de forma errática de un sitio a otro de las vías aéreas. Sucede como consecuencia del movimiento browniano de las partículas, que sucede principalmente en las partículas de tamaño inferior a 0,5  $\mu\text{m}$  de

DMMA cuando alcanzan los espacios alveolares, en los que la velocidad del aire es prácticamente nula. Estas partículas por lo general no llegan a depositarse, por lo que resultan expulsadas nuevamente al exterior con la espiración.

Las partículas de los fármacos aerosolizados suelen poseer una forma uniforme, con simetría en varios planos, y raramente tienen un tamaño inferior a 1  $\mu\text{m}$ , por lo que los mecanismos predominantes en su depósito son el choque y la sedimentación [5].

De modo general puede considerarse que las partículas con un DMMA mayor de 10  $\mu\text{m}$  se depositan en la orofaringe, las de 5-10  $\mu\text{m}$  en las vías aéreas centrales y las de 0,5-5  $\mu\text{m}$  en las pequeñas vías aéreas y los alvéolos. Por lo tanto, para la administración de fármacos inhalados interesa emplear partículas con un DMMA comprendido entre 0,5 y 5  $\mu\text{m}$ . Esto es la denominada “fracción respirable de un aerosol” [6]. Actualmente están comercializados varios inhaladores de partículas extrafinas (Nexthaler®, Modulite®, Alvesco®), con un DMMA inferior a las 2  $\mu\text{m}$ , por lo que logran un mayor depósito de fármaco en la pequeña vía aérea [7].

## 2) Velocidad del aire

Dado que las partículas son transportadas en la vía aérea por una corriente de aire, sus trayectorias, lógicamente, se verán afectadas por sus características. El flujo de aire en los pulmones lo determinan el volumen corriente y la frecuencia respiratoria del individuo. En las cuatro primeras generaciones de la vía aérea, para cualquier tamaño de partícula, el depósito aumenta según lo hace el flujo inspiratorio, puesto que predominará el comportamiento de choque. Sin embargo sucede lo contrario en las últimas generaciones de la vía aérea, en las que el depósito de partículas resulta inversamente proporcional a dicho flujo. Esto se debe a que el incremento del flujo inspiratorio disminuye el tiempo de permanencia de las partículas en la vía aérea, por lo que los efectos de la gravedad y del movimiento browniano se ven muy reducidos. Por tanto, cuanto menor sea el flujo inspiratorio y, sobre todo, mayor la apnea posterior, mayor resultará el depósito de fármaco en la vía aérea más periférica. Evidentemente, se precisa un flujo inspiratorio “mínimo” capaz de arrastrar las partículas hacia el interior del árbol bronquial.

### 3) Geometría de las vías aéreas

Como explicamos previamente, las probabilidades de depósito de las partículas por el mecanismo de choque resultan más elevadas cuanto mayores son el tamaño de las propias partículas y el flujo de aire inspirado. Sin embargo otros factores incrementarán dicho depósito: cuanto mayor sea el ángulo de separación entre dos ramas de la vía aérea y menor sea su calibre, más alta resultará la probabilidad de que la partícula choque y quede atrapada en las paredes bronquiales.

En diversas patologías, como la bronquitis crónica o el asma, se altera la arquitectura del pulmón debido a la aparición de fenómenos de broncoconstricción, inflamación o acumulación de secreciones, lo que hace que se modifique el depósito de los fármacos aerosolizados. La disminución del calibre de la vía aérea aumenta la velocidad del aire, produciendo así turbulencia en lugares en los que el flujo es normalmente laminar. Además, la obstrucción de la vía aérea también obliga a que el aire tienda a desplazarse a zonas sin obstruir, por lo que asimismo el fármaco inhalado se inclinará a depositarse mayoritariamente en las zonas sanas del pulmón [8].

### 4) Grado de humedad

Las partículas de fármaco de los aerosoles pueden ser higroscópicas en mayor o menor medida. La higroscopicidad consiste en la propiedad de algunas sustancias de absorber y exhalar la humedad según el medio en el que se encuentran. Esto hace que puedan aumentar o disminuir de tamaño al penetrar en la vía aérea y por tanto modificarse el patrón de depósito respecto a lo esperado inicialmente. El diámetro que alcanza una partícula después de su crecimiento higroscópico depende fundamentalmente de su diámetro inicial, de las propiedades intrínsecas de la partícula y de las condiciones ambientales de las vías aéreas. La fracción molar de vapor de agua contenida en la vía aérea ha demostrado representar un factor importante en relación con el incremento del DMMA de las partículas del aerosol. En general se considera que el crecimiento higroscópico afecta poco a las partículas con DMMA inferior a 0,1  $\mu\text{m}$  y de modo muy intenso a las que lo tienen superior a 0,5  $\mu\text{m}$ , por lo que constituye un factor a tener en cuenta en los fármacos inhalados, puesto que suelen contener partículas pertenecientes mayoritariamente a la fracción respirable (es decir, con un DMMA que oscila entre 0,5 y 5  $\mu\text{m}$ ).

Aunque *a priori* pueda parecer una desventaja, la higroscopicidad de las moléculas puede emplearse para intentar favorecer el depósito de los fármacos inhalados. Se han desarrollado estudios en los que se administraba un aerosol con DMMA submicrométrico o nanométrico para reducir las pérdidas extratorácicas aprovechando su crecimiento posterior debido a la higroscopicidad para facilitar la retención dentro de los pulmones. De esta manera se lograba disminuir el depósito por choque en las primeras generaciones de la vía aérea y contribuir al depósito por sedimentación y suspensión en las últimas [9].

### 5) Mecanismos de aclaramiento mucociliar

Una vez depositadas en las vías aéreas, las partículas pueden ser arrastradas hacia el exterior por el sistema mucociliar, degradadas o absorbidas a la circulación sistémica o a los conductos linfáticos. El primero de estos mecanismos se da en las vías aéreas de conducción (desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales), que están tapizadas por un epitelio ciliado cubierto por moco en el que se distinguen dos capas: una periciliar de baja viscosidad o sol y otra que la cubre, más espesa, denominada "gel". Esta capa bifásica de moco protege el epitelio de la deshidratación, ayuda a humidificar el aire y proporciona una barrera protectora que atrapa las partículas inhaladas [10].

Las partículas insolubles quedan atrapadas en el gel y se desplazan hacia la región faringolaríngea por el movimiento de los cilios del epitelio respiratorio, desde donde serán expectoradas o deglutidas. La velocidad de aclaramiento dependerá del número de células ciliadas y de la frecuencia con la que batan los cilios, lo que puede verse afectado por factores que actúan sobre el funcionamiento de los cilios o la cantidad y calidad del moco. Por ejemplo, en la fibrosis quística (FQ) se produce un moco muy espeso que no se desplaza correctamente por el movimiento de los cilios debido a una mutación en el gen que codifica el receptor CFTR que regula el paso del ion cloruro a través de la superficie de las células epiteliales.

Las partículas solubles son eliminadas por mecanismos absorbentes. Las moléculas liposolubles atraviesan el epitelio respiratorio por transporte pasivo, mientras que las moléculas hidrosolubles pueden traspasar la barrera epitelial mediante los espacios intercelulares o por transporte activo (a su vez, por mecanismos de endocitosis y exocitosis). Una vez ubicadas en la región submucosa, las partículas pueden pasar a la circula-

ción sistémica, a la circulación bronquial o al sistema linfático. Las partículas que llegan a depositarse en los alvéolos pueden ser fagocitadas y eliminadas por los macrófagos alveolares si son insolubles (mecanismo no adsorptivo) o ser absorbidas hacia la circulación sistémica si son solubles [11].

## Lugares óptimos de depósito de fármacos en el tratamiento de algunas enfermedades respiratorias

La vía inhalada presenta unas ventajas sobre la sistémica que la hacen preferible para el tratamiento de enfermedades locales: pueden administrarse dosis mucho menores de fármacos, logrando así una elevada concentración local de estos, que serán rápidamente absorbidos a través del epitelio de las vías aéreas, produciendo de esta forma un rápido inicio de acción y minimizándose los efectos secundarios sistémicos. Si un fármaco inhalado se deposita en una dosis subóptima o en una región del pulmón no afectada por la patología que se va a tratar, la efectividad del tratamiento se verá comprometida.

Los receptores para los fármacos agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  (salbutamol, terbutalina) y para los antagonistas de los receptores muscarínicos M3 (bromuro de ipratropio) no se distribuyen de manera uniforme por el pulmón: los receptores  $\beta_2$  se localizan en alta densidad en el epitelio de la vía aérea comprendida entre los bronquios principales y los bronquiolos terminales [12] y los receptores M3 se encuentran en alta densidad en las glándulas submucosas y los ganglios del pulmón y en menor proporción en el músculo liso de las vías aéreas, los nervios que inervan a los bronquios y la pared alveolar [13]. La localización de estos receptores en el pulmón sugiere que el bromuro de ipratropio debería depositarse en las vías aéreas de conducción para alcanzar una mayor efectividad, mientras que el salbutamol tendría que depositarse de manera más periférica (en las medianas y pequeñas vías aéreas) para producir un adecuado efecto terapéutico. En el caso de los corticoides inhalados el tratamiento parece ser más beneficioso cuanto más se disperse el fármaco por los pulmones, ya que las células inflamatorias, como eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos, se hallan presentes a lo largo de toda la vía respiratoria y los alvéolos de los pacientes asmáticos [14].

El lugar óptimo para el depósito de antibióticos aerosolizados dependerá de la enfermedad. En el caso de la FQ existe una

colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* que tiende a crecer en la luz de las vías aéreas, con una invasión limitada del parénquima pulmonar. La infección se suele iniciar en los bronquiolos y se va desplazando hacia vías más proximales, por lo que el sitio ideal de depósito de los antibióticos inhalados sería a lo largo de todas las vías aéreas de conducción. La acumulación de moco en determinadas zonas puede obstaculizar el depósito del antibiótico en regiones posteriores a la obstrucción, que son presumiblemente las zonas más infectadas, por lo que se vería comprometida la eficacia del tratamiento [15].

## Métodos para estudiar el depósito pulmonar de partículas

Los primeros modelos de estudio del depósito de aerosoles en el pulmón se basaban en morfologías pulmonares muy simples y empleaban un pequeño número de condiciones de respiración, así como un rango limitado de tamaños de partículas. Solían ser modelos confinados a una zona de las vías respiratorias en vez de serlo de todo el tracto respiratorio. Además, se limitaban a aerosoles generados en entornos industriales, como la minería.

El primer modelo matemático de depósito de partículas lo realizó en 1935 Findeisen, quien dividió el tracto respiratorio únicamente en nueve generaciones, llegando hasta los conductos y sacos alveolares, basándose en los conocimientos anatómicos de la época. En este modelo se asumían una serie de dimensiones, velocidades de flujo, tiempos de tránsito y modos de ramificación para cada generación de la vía aérea. Se establecieron fórmulas para el cálculo del depósito de partículas en cada generación en función de los tres mecanismos fundamentales de depósito: choque, sedimentación y difusión. Las principales limitaciones de este modelo son que no se tuvieron en cuenta las vías aéreas superiores a la tráquea y la simplicidad anatómica de la vía aérea inferior. Sin embargo, este modelo pionero estableció las normas básicas para el desarrollo de otros modelos posteriores [16].

Otro modelo destacable fue el de Landhal de 1950, que añadió al de Findeisen dos nuevos compartimentos: la boca y la faringe [17]. Posteriormente Beekmans presentó en 1965 un nuevo modelo en el que se asumían los tres mecanismos básicos de depósito intentando con ello corregir las dimensiones de la vía aérea por su expansión durante la inspiración. También tuvo en

consideración el papel de la mezcla entre aire corriente y residual en las tres últimas generaciones de la vía aérea. En este modelo Beekmans estableció tiempos inspiratorios y espiratorios iguales con una pausa después de cada fase durante la cual tenía lugar el depósito por difusión y sedimentación [18].

Un modelo de las vías aéreas más detallado anatómicamente fue el de Davies, con quince generaciones, que comenzaba en la boca y finalizaba en los sacos alveolares. Pero este esquema no se empleó para el desarrollo de un modelo matemático de cálculo del depósito de partículas [19]. El modelo anatómico más usado con este fin fue el de Weibel de 1963, donde se indican los modos de bifurcación designando la tráquea como la primera vía aérea (orden 0) y presumiendo que cada una da origen a dos ramificaciones (dicotomía regular). Weibel describió un mínimo de 23 generaciones bronquiales hasta los conductos y sacos alveolares [20].

Existen otros muchos estudios teóricos posteriores sobre el comportamiento del flujo en las vías aéreas cuyo enfoque se ha ido centrando por lo general en secciones aisladas del pulmón, como la tráquea y las primeras generaciones de la vía aérea, o los conductos y sacos alveolares. Actualmente los estudios que predominan se basan en la dinámica computacional de fluidos (CFD por sus siglas en inglés, *Computational Fluid Dynamics*), que se define como la técnica que utiliza los ordenadores para simular el movimiento de los fluidos. Se trata de una rama de la mecánica de fluidos que utiliza métodos numéricos y algoritmos para analizar y resolver los problemas que implican a los flujos de los fluidos. Comprende una gran variedad de ciencias, como las matemáticas, la informática, la ingeniería o la física, que trabajan conjuntamente para proporcionar los medios para modelar fluidos. La creciente potencia de cálculo de los ordenadores, así como su menor precio, han permitido el progreso de la CFD, en la que las ecuaciones de Navier-Stokes se resuelven bajo el dominio en estudio. Estas ecuaciones gobiernan el movimiento de los fluidos y las descubrieron hace más de 150 años simultáneamente el ingeniero francés Claude Navier y el matemático irlandés George Stokes. Se derivan de las leyes del movimiento de Newton y son las mismas para cualquier flujo. Su resolución permite conocer la velocidad y presión de un fluido en cualquier punto del espacio y por lo tanto también su comportamiento. La particularización a los casos concretos se define por las denominadas “condiciones de contorno” (la descripción detallada de por dónde circulará el fluido)

y por los valores iniciales que se señalen. Por ejemplo, en el caso de la vía aérea humana, las condiciones de contorno las determinan la geometría de la vía aérea del paciente (obtenida fácilmente a partir de una tomografía computarizada [TC] torácica convencional que ya tuviese el enfermo) y las características de su flujo inspiratorio, que puede estudiarse en el laboratorio de función pulmonar (figuras 1 y 2).

Las ecuaciones de Navier-Stokes son extremadamente complejas, por lo que su solución analítica solo resulta posible en casos muy elementales: por ello los ordenadores suponen una herramienta imprescindible para su resolución. Las ventajas que proporciona el análisis por CFD se pueden resumir en:

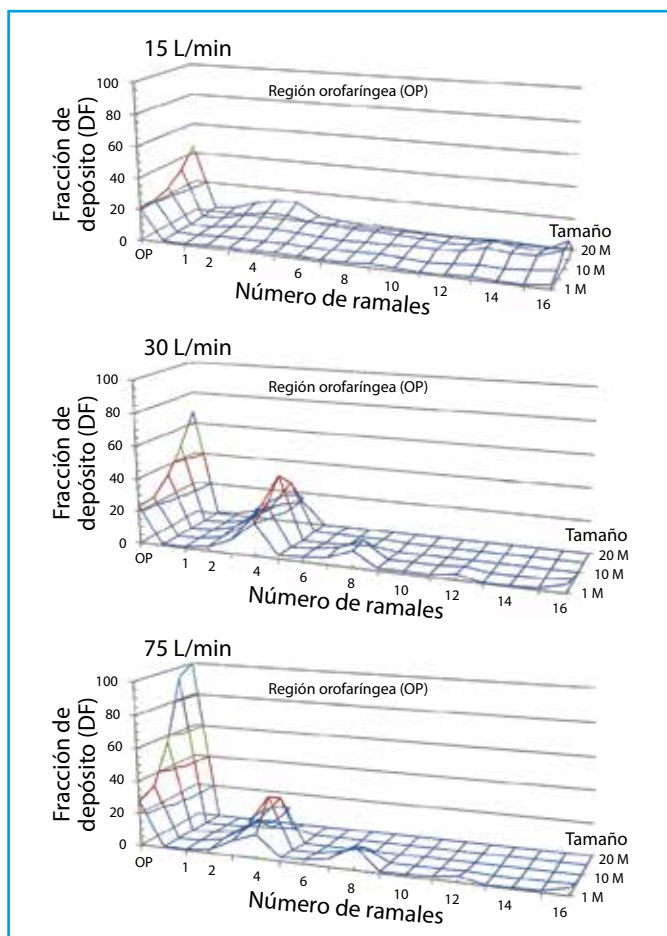
- Reducción sustancial de tiempos y costes en los nuevos diseños.
- Posibilidad de analizar sistemas o condiciones muy difíciles de simular experimentalmente.
- Nivel de detalle prácticamente ilimitado.

A la vez que fueron surgiendo estos modelos matemáticos, se desarrollaron numerosos estudios experimentales de depósito de partículas, como los efectuados por Drinker, Brown o Patterson, cuyos resultados en términos generales no diferían de los modelos matemáticos. Dichos estudios normalmente calculaban el depósito total del aerosol midiendo la cantidad que entraba y salía del tracto respiratorio [21-23].

En la actualidad las técnicas de laboratorio más empleadas para determinar la distribución de fármacos inhalados son la



**Figura 1.** Modelo de la vía aérea de conducción completa, comprendida desde la nariz y boca hasta la generación 16 bronquial (final de la vía aérea de conducción), desarrollado a través de 8 ramales.



**Figura 2.** Fracción de depósito (DF) calculada mediante dinámica computacional de fluidos (CFD) en el modelo de la vía aérea para partículas de 1, 5, 10, 15 y 20  $\mu\text{m}$  de diámetro empleando flujos inspiratorios de 15, 30 y 75 L/min. Puede observarse cómo, según se incrementa el flujo inspiratorio, las partículas tienden a quedar atrapadas en la región orofaríngea (OP) y en las primeras generaciones bronquiales. Lo mismo sucede con las partículas de mayor diámetro.

gammagrafía y la tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT, *Single Photon Emission Computerized Tomography*) en tres dimensiones (3D), aunque otras, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (RM), están cobrando fuerza. Estas técnicas se usan en combinación con fármacos o moléculas marcados radiactivamente.

El isótopo más utilizado en la gammagrafía y en la 3D SPECT es el tecnecio-99m ( $\text{Tc}^{99\text{m}}$ ), que se asocia al fármaco en estudio pero sin formar parte de él. La gammagrafía proporciona imágenes en dos dimensiones (2D) del pulmón y se ha empleado frecuentemente para comparar la eficiencia del depósito pul-

monar de aerosoles usando distintos dispositivos de inhalación, así como los efectos de diferentes parámetros respiratorios y de la enfermedad pulmonar sobre el depósito. La distribución del fármaco por lo general solo puede estudiarse según zonas de interés, es decir, comparando la región apical con la basal o una distribución central con la periférica, dada la limitación que supone la obtención de imágenes planares.

La SPECT permite obtener imágenes 2D acumulativas del tórax del paciente, lo que posibilita lograr imágenes más precisas para la evaluación del patrón de depósito de fármaco en los pulmones. Sin embargo, para poder usarlo resulta imprescindible disponer de un marcador radiactivo directo y no absorbible para el fármaco en estudio, que suele ser difícil de conseguir. Resulta más útil, en cambio, para el estudio de variables secundarias a la inhalación de fármacos, como la ventilación y perfusión pulmonar, el aclaramiento mucociliar o la permeabilidad epitelial pulmonar.

En el caso de la PET los marcadores empleados normalmente son el carbono, flúor, nitrógeno y oxígeno, átomos constituyentes de cualquier molécula orgánica, por lo que es mucho más sencillo marcar el fármaco en estudio que en el caso de la SPECT. Los marcadores más empleados son el  $\text{C}^{11}$  y el  $\text{F}^{18}$ . Las imágenes obtenidas por PET pueden dividirse en zonas de más centrales a más periféricas y correlacionar esto con el grado de radiactividad detectado y por consiguiente con la dosis de fármaco depositado en cada región de la vía aérea [24].

## Discusión

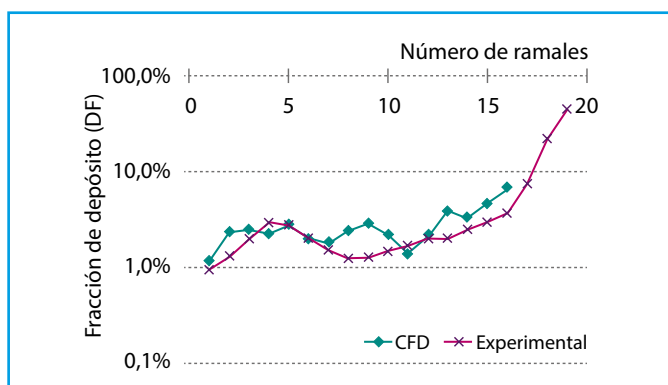
Con la introducción de los nuevos antibióticos inhalados la medicación inhalada constituye el tratamiento de primera línea de enfermedades como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o más recientemente la fibrosis quística. Los laboratorios farmacéuticos estudian continuamente nuevos dispositivos de inhalación y formulaciones que permitan alcanzar mayor depósito de fármaco en el pulmón. Para lograr que un fármaco inhalado resulte efectivo se debe conseguir que una cantidad adecuada se deposite más allá de la región orofaríngea. El lugar en el que se produzca el depósito (vías aéreas centrales o periféricas) y la distribución uniforme o no del fármaco inhalado también desempeñan un importante



papel en su efectividad: si un aerosol se deposita en una dosis subóptima o en una región del pulmón no afectada por la patología, la efectividad del tratamiento se verá comprometida de forma significativa.

Factores como el tamaño de las partículas del aerosol, las condiciones de la respiración, la geometría de las vías aéreas o los mecanismos de aclaramiento mucociliar tienen un papel fundamental en el depósito pulmonar de los fármacos inhalados. Estas peculiaridades de cada individuo hacen que resulte interesante contar en la práctica clínica con algún método que permita individualizar las terapias inhaladas. Un modo de conseguir una mayor individualización de los tratamientos consiste en la elaboración de modelos de la vía aérea exclusivos de cada paciente mediante técnicas de CFD. En los hospitales se dispone de escáneres cada vez más potentes con una alta resolución y programas que posibilitan la reconstrucción tridimensional del árbol bronquial. Estas imágenes constituyen una importante fuente de datos para la construcción de un modelo que permita el análisis del flujo y el depósito de partículas mediante las técnicas de CFD. Las posibilidades de la TC torácica para el estudio de la vía aérea están infravaloradas.

Estos modelos, elaborados aplicando técnicas de CFD sobre la anatomía de la vía aérea obtenida de la TC de tórax de alta resolución (TCAR), se han podido contrastar y evaluar a partir de la aproximación clásica que aportan las imágenes de la gammagrafía o la PET, que han mostrado resultados superponibles (figura 3). Creemos que la aplicación de la CFD contribuirá a la evolución hacia una medicina aún más personalizada.



**Figura 3.** Comparación en la fracción de depósito empleando un flujo inspiratorio de 15 L/min y partículas de 5  $\mu\text{m}$  obtenidas en estudios experimentales y mediante simulaciones con dinámica computacional de fluidos (CFD).

## Conclusiones

El conocimiento de los mecanismos que rigen el comportamiento de fluidos y partículas en la vía aérea (flujo de aire, partículas inhaladas...) resulta imprescindible para progresar en la búsqueda de nuevas formulaciones o de dispositivos que permitan un adecuado depósito pulmonar de los fármacos inhalados.

La CFD es una técnica que ya lleva años desarrollándose, pero casi siempre centrada en el entorno de la industria aeroespacial o en el diseño de nuevos prototipos de coches. Tímidamente, en los últimos años ha ido despuntando aplicada a la Neumología, donde ha demostrado ser una herramienta muy potente y precisa que ha posibilitado avanzar en el conocimiento de la fisiología de la respiración, así como en el estudio del depósito pulmonar de fármacos inhalados. Además, ha permitido abrir una nueva vía a la individualización de los tratamientos para las distintas patologías respiratorias. Disponer en la práctica clínica de un modelo de la vía aérea que posibilita conocer con exactitud patrones de depósito de fármacos inhalados y que resulta fácilmente adaptable a cada paciente basándose en imágenes en TC que ya se dispongan de él (o que pueden obtenerse fácilmente realizando una TC de baja radiación) permite establecer planes de tratamiento individualizados acordes con sus características anatómicas y funcionales y con los requerimientos para su enfermedad.

Hasta ahora los únicos métodos disponibles en la práctica clínica para estudiar el depósito de fármacos inhalados requerían someter al paciente a múltiples exploraciones tras haber inhalado un radiofármaco en estrictas condiciones de laboratorio. Además, estas exploraciones normalmente necesitan exponerle a dosis de radiación que no deben desdarse. Todo esto hace que dichos métodos de estudio queden relegados únicamente al ámbito de la investigación. La CFD ha demostrado obtener resultados concordantes con estos complejos estudios sin necesidad de someter al paciente a exploraciones innecesarias, por lo que supone una herramienta que consideramos que tendrá un futuro prometedor en la práctica clínica.

No obstante, las técnicas de CFD también presentan limitaciones. Elaborar un modelo adaptado a cada paciente requiere inicialmente varios días de trabajo, aunque explo-

rar nuevos métodos para simplificar su desarrollo, como modelos parcialmente desarrollados a través de ramales de la vía aérea, ha permitido reducir paulatinamente los tiempos de modelado y simulación. Además, hay que recordar que el éxito en el uso de las técnicas de CFD reside fundamentalmente en disponer de personal con suficiente experiencia y conocimientos en su manejo.

## Bibliografía

- [1] Pritchard JN. Particle growth in the airways and the influence of airflow. En: Newman SP, Morén F, Crompton GK (eds.). *A new concept in inhalation therapy*. Bussum: Medicom; 1987. p. 3-24.
- [2] Newhouse M, Sanchis J, Bienenstock J. Lung defense mechanisms. *N Engl J Med*. 1976;295:990-8.
- [3] Lourenco RV, Cotromanes E. Clinical aerosols. I. Characterization of aerosols and their diagnostic uses. *Arch Intern Med*. 1982;142:2163-72.
- [4] Heyder J. Particle transport onto human airway surfaces. *Eur J Respir Dis*. 1982;63(Suppl 119):29-50.
- [5] Aerosols. En: *United States Pharmacopeia*. Toronto: Webcom Limited; 2006. p. 2617-36.
- [6] Jackson WF. Nebulised budesonide therapy in asthma. A scientific and practical review. Lund: Astra Draco AB; 1995.
- [7] Scichilone N, Battaglia S, Sorino C. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy*. 2010; 65:897–902.
- [8] Lippmann M, Yeates DB, Albert RE. Deposition, retention and clearance of inhaled particles. *Br J Ind Med*. 1980;37(4):337-62.
- [9] Longest PW, Hindle M. Numerical model to characterize the size increase of combination drug and hygroscopic excipient nanoparticle aerosols. *Aerosol Sci Technol*. 2011;45(7):884-9.
- [10] Satir P, Sleight MA. The physiology of cilia and mucociliary interactions. *Ann Rev Physiol*. 1990;52:137-55.
- [11] Folkesson HG, Matthey MA, Westrom BR, et al. Alveolar epithelial clearance of protein. *J Appl Physiol*. 1996;80:1431-45.
- [12] Castairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:541-7.
- [13] Mak JCW, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1559-68.
- [14] Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1505-10.
- [15] Anderson PJ, Blanchard JD, Brain JD, et al. Effect of cystic fibrosis on inhaled aerosol boluses. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:1317-24.
- [16] Findeisen W. Über das Absetzen kleiner, in der Luft suspendierter Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung. *Arch Ges Physiol*. 1935;236:367-79.
- [17] Landahl HD. On the removal of air-borne droplets by the human respiratory tract: 1. The lung. *Bull Math Biophys*. 1950;12:43-51.
- [18] Beekmans JM. The deposition of aerosols in the respiratory tract. *Can J Physiol Pharmacol*. 1965;43:157-72.
- [19] Davies CN. A formalized anatomy of the human respiratory tract. En: Davies CN (ed.). *Inhaled Particles and Vapours*. Oxford: Pergamon Press; 1961. p. 82-7.
- [20] Weibel ER. *Morphometry of the human lung*. Berlin: Springer-Verlag; 1963.
- [21] Drinker P, Thompson RM, Finn JL. Quantitative measurements of the inhalation, retention and exhalation of dust and fumes by man I. Concentration of 50 to 450 mg per cubic meter. *J Ind Hyg Toxicol*. 1928;10:13-25.
- [22] Browns CE. Quantitative measurements of the inhalation, retention and exhalation of dusts and fumes by man II. Concentration below 50 mg per cubic meter. *J Ind Hyg Toxicol*. 1931;13:285-91.
- [23] Van Wijk AM, Patterson HS. The percentage of particles of different sizes removed from dust-laden air by breathing. *J Ind Hyg Toxicol*. 1940;22:31-5.
- [24] Dolovich M, Labiris R. Imaging drug delivery and drug responses in the lung. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(4):329-37.



Con el patrocinio de

