

## Autoría

Efthimia Kalamouka y Argyri Petrocheilou han participado por igual en la elaboración de la Carta.

## Bibliografía

- Mickle JE, Macek Jr M, Fulmer-Smentek SB, Egan MM, Schwiebert E, Guggino W, et al. A mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene associated with elevated sweat chloride concentrations in the absence of cystic fibrosis. *Hum Mol Genet.* 1998;7:729-35.
- Salvatore D, Tomaiuolo R, Vanacore B, Elce A, Castaldo G, Salvatore F. Isolated elevated sweat chloride concentrations in the presence of the rare mutation S1455X: An extremely mild form of CFTR dysfunction. *Am J Med Genet A.* 2005;133A:207-8.
- Epaud R, Girodon E, Corvol H, Niel F, Guignon V, Clement A, et al. Mild cystic fibrosis revealed by persistent hyponatremia during the French 2003

heat wave, associated with the S1455X C-terminus CFTR mutation. *Clin Genet.* 2005;68:552-3.

- Moyer BD, Denton J, Karlson KH, Reynolds D, Wang S, Mickle JE, et al. A PDZ-interacting domain in CFTR is an apical membrane polarization signal. *J Clin Invest.* 1999;104:1353-61.

Efthimia Kalamouka<sup>a</sup>, Argyri Petrocheilou<sup>a,\*</sup>, Athanasios G. Kaditis<sup>b</sup> y Stavros-Eleftherios Doudounakis<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Cystic fibrosis Center, Agia Sophia Children's Hospital, Atenas, Grecia

<sup>b</sup> First Department of Pediatrics, University of Athens Medical School, Agia Sophia Children's Hospital, Atenas, Grecia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [apetroch@gmail.com](mailto:apetroch@gmail.com) (A. Petrocheilou).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.10.013>

## Efecto de la nebulización dirigida de fármacos en la administración pulmonar

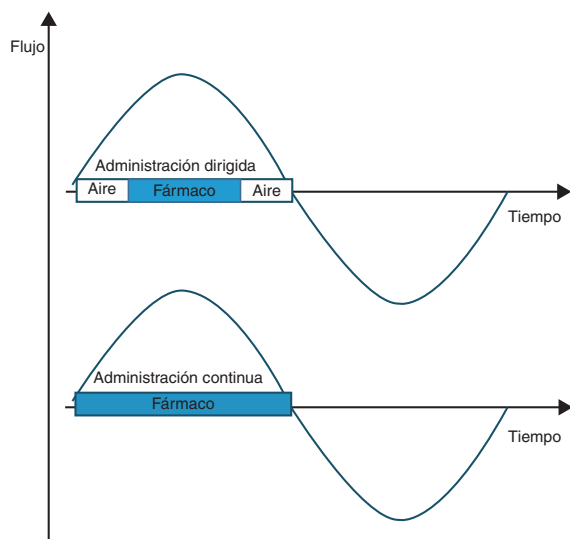


### Effect of Drug-Targeting Nebulization on Lung Delivery

Sr. Director:

Resulta difícil encontrar un nebulizador más eficiente para mejorar la eficacia del aporte de fármacos directamente a los pulmones. Los nebulizadores adaptativos se diseñaron para administrar los fármacos durante un periodo específico de la inspiración, según el lugar diana al que se pretende llevarlos (*nebulización dirigida de fármacos*). Recientemente se ha añadido a los nebulizadores adaptativos el control del patrón de inhalación (por ejemplo: AKITA<sup>®</sup>)<sup>1</sup>. El objetivo de nuestro estudio fue medir la dosis inhalada y la biodisponibilidad pulmonar mediante la nebulización dirigida de fármacos, en comparación con la nebulización continua clásica.

Utilizamos el dispositivo AKITA<sup>®</sup> (Activaero; Alemania) que permite un flujo y un volumen de inhalación individualizados y controlados y varias inhalaciones. El fármaco aerosolizado se reguló de forma continua o mediante uso dirigido (*fig. 1*) durante cada inspiración controlada (4 seg). El número de inspiraciones fue de 43 u 86, respectivamente.



**Figura 1.** Diagrama de ambas modalidades de nebulización durante un ciclo inspiratorio.

Se midió la dosis inhalada de una solución de amikacina (125 mg/ml<sup>-1</sup>) *in vitro* mediante una determinación gravimétrica residual<sup>2</sup>. Se seleccionó a 5 voluntarios sanos varones no fumadores (media de edad 27,8 ± 4,7). Se obtuvo la aprobación del comité ético.

Se asignó aleatoriamente la administración de una solución de salbutamol (GlaxoSmithKline, Bélgica) (625 mg/ml<sup>-1</sup>) mediante nebulización continua o dirigida.

Los sujetos deglutieron 100 ml de un carbón activado antes y después de la nebulización (Carbomix, Norit, Países Bajos). Se obtuvieron muestras de orina antes de la nebulización y luego al cabo de 30 min (Cu-30) en cada micción espontánea y al cabo de 240 min (Cu-240) tras el inicio de la nebulización. Se registró el volumen de cada micción.

Se realizaron análisis por triplicado del salbutamol en las muestras de orina mediante HPLC<sup>3</sup>. Se calculó la cantidad de salbutamol excretada en la orina (Cu), multiplicando la concentración por el volumen de cada muestra. Se comparó la biodisponibilidad pulmonar mediante la Cu-30.

Los valores medios de los parámetros antropométricos y espirométricos fueron los siguientes: altura 177,6 ± 8,8 cm y peso 80,0 ± 19,6 kg, FVC 103,7 ± 16,8% del valor esperado y FEV1 100,3 ± 14,5% del valor esperado.

La dosis inhalada no fue significativamente diferente (15,8 frente a 16,5%, respectivamente,  $p=0,975$ ) pero la cantidad de fármaco emitida fue el doble con la modalidad de nebulización continua en comparación con la dirigida ( $p<0,001$ ).

Las cantidades de salbutamol excretadas se resumen en la *tabla 1*. La Cu-30 fue similar con ambas modalidades ( $p=0,947$ ). La cantidad acumulada de salbutamol excretada en la orina fue significativamente superior con la modalidad de nebulización dirigida ( $p<0,05$ ).

La biodisponibilidad pulmonar del salbutamol nebulizado es una medida reproducible y predictiva del depósito del fármaco en

**Tabla 1**

Cantidad de salbutamol excretado (mcg) obtenida durante la nebulización con la modalidad de administración continua o discontinua en 5 individuos sanos

	Continuo	Discontinuo
Cu-30	36,69 ± 31,56	35,56 ± 28,39
Cu-60	30,59 ± 15,63	51,72 ± 37,24
Cu-240	51,08 ± 25,87	84,89 ± 36,47
Cantidad acumulativa	118,36 ± 47,77	172,18 ± 46,82

Los resultados se expresan en forma de media ± DE.

\*  $p<0,05$ .

el pulmón<sup>4</sup> e indica la cantidad de fármaco aportada al organismo a través de la vía pulmonar y excretada rápidamente por vía urinaria. En individuos sanos podría sobreestimarse<sup>5</sup>, pero no influye en la comparación de distintos dispositivos. Nuestros resultados confirmaron que el dispositivo AKITA® aporta una cantidad de fármaco superior a la de otros dispositivos, con una biodisponibilidad pulmonar aproximadamente del doble de la descrita anteriormente con 8 nebulizadores clásicos de chorro diferentes<sup>4</sup>. Sin embargo, la nebulización dirigida de fármacos no modificó la biodisponibilidad pulmonar en comparación con la administración continua. La modalidad dirigida administró una cantidad de salbutamol acumulativa excretada significativamente superior.

Serán necesarios nuevos estudios complementarios de radioaerosoles para esclarecer el efecto de la nebulización dirigida sobre el depósito pulmonar. En conclusión, la nebulización dirigida de fármacos no modifica la biodisponibilidad pulmonar en los individuos sanos y reduce la cantidad de fármaco emitida.

Clinical Trial: NCT01913184

### Autoría

- (a) Concepción y diseño del estudio, u obtención de los datos, o análisis e interpretación de los datos: Gregory Reychler, Anne-Sophie Aubriot, Julien Masquelier y G. Giulio Muccioli
- (b) Redacción de la versión preliminar del artículo o revisión crítica en cuanto a contenido intelectual importante: Gregory Reychler, G. Giulio Muccioli y Giuseppe Liistro.
- (c) Aprobación final de la versión a presentar para publicación: Gregory Reychler, Anne-Sophie Aubriot, Julien Masquelier, G. Giulio Muccioli y Giuseppe Liistro.

### Conflicto de intereses

Ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Brand P, Friemel I, Meyer T, Schulz H, Heyder J, Haubetainger K. Total deposition of therapeutic particles during spontaneous and controlled inhalations. *J Pharm Sci.* 2000;89:724-31.
2. Vecellio NL, Grimbert D, Bordenave J, Benoit G, Furet Y, Fauroux B, et al. Residual gravimetric method to measure nebulizer output. *J Aerosol Med.* 2004;17:63-71.
3. Mazhar SH, Chrystyn H. New HPLC assay for urinary salbutamol concentrations in samples collected post-inhalation. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;50:175-82.
4. Silkstone VL, Dennis JH, Pieron CA, Chrystyn H. An investigation of in vitro/in vivo correlations for salbutamol nebulized by eight systems. *J Aerosol Med.* 2002;15:251-9.
5. Melchor R, Biddiscombe MF, Mak VH, Short MD, Spiro SG. Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax.* 1993;48:506-11.

Gregory Reychler<sup>a,b,\*</sup>, Anne-Sophie Aubriot<sup>c,d</sup>,  
Julien Masquelier<sup>e</sup>, G. Giulio Muccioli<sup>e</sup> y Giuseppe Liistro<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Pôle de Pneumologie, ORL & Dermatologie, Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica*

<sup>b</sup> *Service de Pneumologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica*

<sup>c</sup> *Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica*

<sup>d</sup> *Department of Pediatrics, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica*

<sup>e</sup> *Louvain Drug Research Institute, Bioanalysis and Pharmacology of Bioactive Lipids Research Group, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Gregory.reychler@uclouvain.be](mailto:Gregory.reychler@uclouvain.be) (G. Reychler).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.10.014>