



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN**  
**PULMONAR DE FÁRMACOS**

Autor: María Villa Gómez

D.N.I.: 50225889-F

Tutor: Susana Torrado Durán

Convocatoria: Febrero 2016

## **INDICE**

<b>1. Resumen .....</b>	<b>Pág. 3</b>
<b>2. Introducción y antecedentes .....</b>	<b>Pág. 3-5</b>
<b>3. Objetivos .....</b>	<b>Pág. 6</b>
<b>4. Material y métodos.....</b>	<b>Pág. 6</b>
<b>5. Resultados y discusión.....</b>	<b>Pág. 6-18</b>
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>Pág. 18-19</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>Pág. 19-20</b>

## **1. RESUMEN**

La fibrosis quística es la enfermedad genética letal más frecuente en la población caucásica. La colonización bronquial del pulmón hace que se vaya deteriorando y es la principal causa de morbilidad de la enfermedad. Por ello, es imprescindible un buen tratamiento farmacológico nebulizado.

El objetivo principal del trabajo es analizar los tratamientos nebulizados para la FQ. El tratamiento generalmente se compone de broncodilatadores, mucolíticos, como Pulmozyme<sup>®</sup> que disminuye la viscosidad de las secreciones, y antibióticos, necesarios para tratar la infección bronquial crónica. La infección bronquial crónica suele ser causada por *Pseudomonas aeruginosa*, actualmente es tratada con dos antibióticos nebulizados, que son la tobramicina y el colistimetato de sodio. Debido a que se administra de forma inhalada alcanza altas concentraciones en la vía aérea con baja toxicidad, por lo que permite el empleo crónico. Otra bacteria que provoca el deterioro pulmonar es *Staphylococcus aureus* cuando se hace multirresistente (SARM), debe ser tratado con vancomicina nebulizada.

## **2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

La Fibrosis Quística (FQ) es una patología que cursa con afección del aparato respiratorio, por ello, gran parte de la medicación que se prescribe a estos pacientes se administra por vía pulmonar.

En este trabajo abordaremos la terapia nebulizada de los pacientes con esta enfermedad.

### **2.1. Fibrosis Quística**

La Fibrosis Quística es una enfermedad genética autosómica recesiva. Es la enfermedad genética letal más frecuente en la raza caucásica. Afecta a 1:2500 niños nacidos vivos.  
(1)

Se trata de una patología multisistémica en la cual se ven afectados principalmente el sistema respiratorio, el aparato digestivo y las glándulas sudoríparas. La mayor morbilidad viene dada en la mayoría de los casos por el deterioro progresivo del aparato respiratorio.

Aunque anteriormente ya hubo historias clínicas médicas que mostraban algunos de los síntomas de la enfermedad, no fue hasta 1936 cuando Fanconi estableció como elementos característicos de la enfermedad la afectación pancreática y las bronquiectasias. <sup>(2)</sup>

A finales de los años cuarenta, observaron que los conductos de los órganos afectados quedaban ocluidos por secreciones muy espesas, fue a partir de entonces cuando comenzó a referirse a esta enfermedad con el nombre de mucoviscidosis. A día de hoy, sabemos que estos pacientes presentan alteraciones en la proteína CFTR, que en condiciones normales es responsable de una de las vías de transporte de iones cloro en las células epiteliales. En estos casos, la alteración de la CFTR va a impedir que se lleve a cabo el transporte de iones cloruros y como consecuencia va a haber concentraciones elevadas de sodio y de cloro y va a producirse mayor pérdida de agua. Esta reducción de agua va a hacer que las secreciones no sean eliminadas de los conductos, se espesen y los obstruyan. <sup>(2)</sup>

A causa de las espesas secreciones, se va a crear un entorno perfecto para el crecimiento de ciertas bacterias. Normalmente el patrón de colonización de las vías aéreas de los pacientes con FQ sigue una secuencia más o menos establecida. Inicialmente son colonizados por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, después va seguido de la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. <sup>(1)</sup>

La colonización del pulmón por las bacterias va a ir deteriorándolo y van a aparecer bronquiectasias e insuficiencia respiratoria, que son la causa principal de morbimortalidad. Por eso, el objetivo principal del tratamiento de esta enfermedad va enfocado a reducir y paliar las infecciones pulmonares, y para que el pulmón reciba la mayor parte del tratamiento farmacológico se administra casi todo por vía pulmonar gracias a inhaladores y nebulizadores.

## **2.2. Administración pulmonar de fármacos**

La administración pulmonar de medicamentos ha sido un gran avance, sirve para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que afectan a las vías aéreas.

Con este tipo de administración se consigue que el fármaco acceda fácilmente a su lugar de acción y por tanto actúe de forma más rápida. Además, así se pueden administrar

dosis menores que las que sería necesario administrar por vía oral o parenteral, reduciendo con ello el riesgo de efectos adversos sistémicos y el coste del tratamiento.

Otra ventaja que presenta este tipo de administración es que se consigue evitar el efecto de primer paso hepático que presenta la vía oral.

Para administrar un fármaco por vía pulmonar debe presentarse en forma de aerosol, que se define como un sistema bifásico con partículas sólidas o gotitas líquidas dispersadas en aire u otra fase gaseosa y de tamaño suficientemente pequeño para presentar estabilidad en la suspensión. <sup>(3-4)</sup>

La penetración del fármaco a las vías aéreas va a depender del patrón respiratorio del paciente, el dispositivo de administración del medicamento, las propiedades fisicoquímicas del fármaco y la formulación del mismo.

La propiedad fisicoquímica más importante del fármaco es el tamaño de las partículas, ya que de este va a depender hasta donde van a ser capaz de penetrar las partículas.

Las partículas de mayor tamaño van a quedar retenidas en la cavidad orofaríngea y en las vías respiratorias altas, pudiendo ser expulsadas del pulmón debido a la actividad mucociliar, así pueden ser absorbidas a nivel central y provocar con ello efectos adversos. Por ejemplo, los aerosoles de esteroides que tienen partículas grandes, pueden depositarse en boca y garganta pudiendo provocar candidiasis oral. <sup>(4)</sup>

Por el contrario, las partículas de menor tamaño van a ser capaces de depositarse en vías respiratorias bajas evitando así ser expulsadas del pulmón.

Para la administración pulmonar de fármacos hoy en día existen principalmente tres tipos de dispositivos:

- Inhaladores presurizados (pMDIs): el fármaco va disuelto o suspendido en una mezcla propulsora líquida. Fueron los primeros dispositivos de administración pulmonar que aparecieron. <sup>(4)</sup>
- Inhaladores de polvo seco (DPIs): el fármaco se va a inhalar en forma de nube formada por finas partículas. Estos inhaladores surgieron posteriormente a los inhaladores dosificadores, por eso presentan ventajas respecto a estos. <sup>(4)</sup>
- Nebulizadores: se usan principalmente para fármacos que no pueden formularse fácilmente para inhaladores dosificadores o inhaladores de polvo seco. <sup>(4)</sup>

### **3. OBJETIVOS**

A la vista de estos antecedentes, los objetivos de este trabajo serán:

- Realizar una búsqueda bibliográfica de los últimos estudios en relación a los tratamientos nebulizados para la fibrosis quística.
- Analizar los nebulizadores utilizados para esta medicación.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para elaborar este trabajo se ha realizado una extensa búsqueda y análisis de información bibliográfica utilizando las bases de datos científicas de PubMed-NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), UpToDate (<http://www.uptodate.com>) y ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com>). Por otro lado, partiendo del buscador Google se ha accedido a otras páginas web oficiales, como la de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) concretamente de su base de datos CIMA o la de la Real Farmacopea Española para obtener otros datos definitorios sobre fármacos y sobre la patología. Finalmente, una vez extraída toda la información necesaria, se ha procedido a resumirla y exponerla de forma ordenada y clara para facilitar la lectura y comprensión de este trabajo.

### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **5.1. Nebulizadores**

Actualmente se pueden nebulizar soluciones y suspensiones, la principal ventaja que tienen es que se pueden administrar volúmenes más grandes que con los inhaladores. Por eso se utilizan para fármacos que requieren dosis terapéuticas mayores o para aquellos cuya formulación para inhaladores es complicada. <sup>(4)</sup>

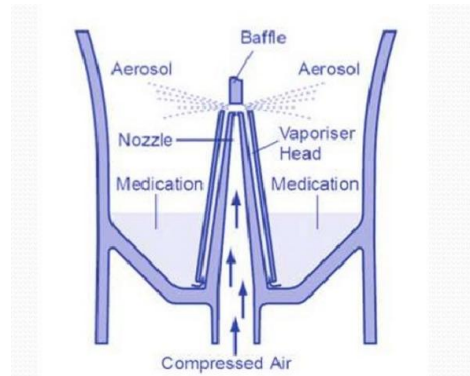
Otra ventaja que presentan los nebulizadores frente a los inhaladores es que el paciente debe seguir el ritmo habitual de respiración, no siendo necesario respiraciones profundas ni forzadas para conseguir nebulizar el fármaco, por ello son útiles en todo tipo de pacientes, ya sean niños, ancianos o adultos.

Actualmente existen tres tipos de nebulizadores comercializados, los nebulizadores *jet*, los nebulizadores ultrasónicos y los nebulizadores de malla.

## Nebulizadores jet

Son los nebulizadores más antiguos. Estos nebulizadores aparecieron sobre los años treinta. Se componen de una cámara de nebulización y una fuente de energía. El compresor succiona aire del ambiente y lo hace pasar por un filtro y a continuación pasa al nebulizador. El flujo será mayor cuanto mayor sea la potencia del compresor y por tanto las partículas generadas serán más pequeñas, el depósito pulmonar será mayor y el tiempo de nebulización menor.

El mecanismo de estos nebulizadores depende de la velocidad del fluido, ya que al aumentar la velocidad del fluido va a disminuir su presión, con lo que se va a obtener una presión negativa que va a hacer que el líquido ascienda y choque contra un sistema de percusión, que va a ser el que lo fragmente en pequeñas gotitas, las gotas de mayor tamaño vuelven al reservorio para volver a sufrir el proceso. Con este tipo de nebulizadores se pueden administrar tanto suspensiones como soluciones. Se recomienda que si se administran antibióticos el compresor sea de alto flujo y el nebulizado genere más del 70% de partículas respirables. <sup>(5-6)</sup>



Hay varios tipos de nebulizadores jet que se clasifican según su funcionamiento:

- Nebulizadores jet con débito constante: van a generar un flujo de aerosol de forma continua, es decir, tanto en la inspiración como en la espiración por lo que se va a producir una pérdida en la fase espiratoria que supone entre 60-70% de la dosis. <sup>(5)</sup>
- Nebulizadores jet con efecto Venturi activo durante la inspiración: tienen un sistema que hace que el aire inspirado sea succionado a través de la zona del nebulizador que genera el aerosol, por tanto durante la fase inspiratoria el flujo inspirado se suma al flujo generado por el compresor. Además hay algunos que usan un sistema de válvulas que se cierran durante la espiración reduciendo así la pérdida de aerosol. <sup>(5)</sup>
- Nebulizadores jet dosimétricos: van a liberar el aerosol en función del flujo respiratorio de cada paciente y van a administrar la medicación solo durante la inspiración. <sup>(5)</sup>

### Nebulizadores ultrasónicos

En estos nebulizadores, utilizan como fuente de energía la vibración a alta frecuencia de un cristal piezoeléctrico. La principal ventaja es que son capaces de nebulizar grandes volúmenes de líquido, pero no son adecuados para nebulizar antibióticos, fármacos en suspensión como corticoides ni rhDNasa, esto es debido a que parte de las ondas de alta frecuencia que se producen en la nebulización, se van a disipar en forma de calor, lo que va a aumentar la temperatura provocando la desnaturalización de los fármacos. <sup>(5-6)</sup>



Estos nebulizadores van a producir flujos entre 2 y 20 l/min. Al pasar el cristal, en la parte superior se van a emitir gotitas grandes mientras que en la parte inferior se va a emitir una neblina de pequeñas gotitas. En función del modelo de nebulizador, hay algunos que tienen un abanico que dirige las gotitas respirables fuera del dispositivo, mientras que en otros las gotitas solo están disponibles durante la inhalación.

### Nebulizadores de malla

Con estos nebulizadores el aerosol se genera al pasar el líquido a nebulizar por los agujeros de la malla. Estos dispositivos no necesitan compresor. Hay 2 tipos principalmente de nebulizadores de malla, que son los estáticos y los vibratorios. En el primero, el aerosol se genera cuando se aplica presión en el líquido para que pase a través de los agujeros, mientras que en el de malla vibratoria el líquido es capaz de pasar a través de malla gracias a la vibración. Los de malla vibratoria además suelen ser de liberación adaptada de aerosol, es decir, solo liberan el fármaco durante parte de la inspiración. Estos nebulizadores son más eficaces, ya que el depósito pulmonar es mayor y la pérdida de fármaco al ambiente es menor. Además, pueden nebulizar tanto suspensiones como soluciones por lo que son aptos para nebulizar antibióticos. <sup>(6)</sup>



## **5.2. Tratamiento nebulizado en la Fibrosis Quística**

Los pacientes con Fibrosis Quística requieren tratamientos nebulizados desde que son diagnosticados, por ello es imprescindible entrenar tanto a los pacientes como a sus padres en su utilización, limpieza y mantenimiento del equipo para que el tratamiento sea lo más eficaz y seguro posible.

### **Broncodilatadores y corticoides nebulizados**

Normalmente los broncodilatadores y los corticoides se suelen administrar a través de inhaladores de polvo seco, pero en niños pequeños o en personas con baja capacidad pulmonar que no puedan realizar una inspiración profunda se utilizan nebulizados.

Los más usados son los broncodilatadores de acción corta, como salbutamol o bromuro de ipratropio que se pueden utilizar conjuntamente. Se pueden administrar con todo tipo de nebulizadores y llegan a mejorar hasta un 24% el FEV<sub>1</sub> si se utilizan juntos. <sup>(7)</sup>

En cuando a los corticoides el más usado es la budesonida, que se comercializa nebulizada con el nombre de Pulmicort<sup>®</sup>. Se utiliza en ocasiones a dosis más elevadas como alternativa a los corticoides sistémicos para evitar así sus efectos secundarios. Los corticoides deben administrarse con nebulizadores tipo *jet* o tipo malla vibratoria. <sup>(7)</sup>

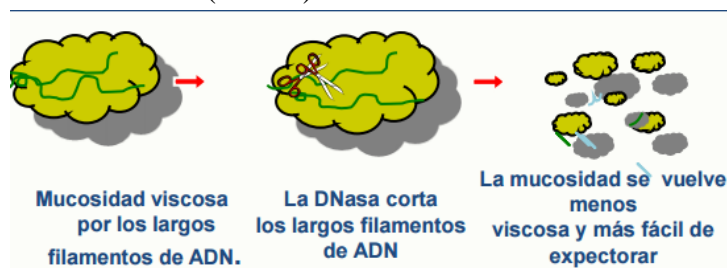
### **Mucolíticos**

Una de las características más importantes de las vías aéreas de los pacientes con fibrosis quística es la deshidratación. Esto hace que su mucosidad sea más espesa y viscosa. Además hay que sumar otro factor, que es el aclaramiento mucociliar deficiente. Todo ello hace que los mocos queden retenidos en las vías aéreas y se activa la tos, que es un mecanismo de defensa para conseguir expulsar el exceso de mucosidad. El inconveniente de este mecanismo es que fisiológicamente solo debe ser usado para expulsar ciertas sustancias extrañas nocivas porque se trata de un mecanismo brusco. Por eso, para conseguir menor mucosidad y que no haya exceso de tos es muy importante el empleo de mucolíticos. <sup>(7-8)</sup>

Actualmente son 3 los mucolíticos utilizados principalmente en España:

El primero que se desarrolló fue dornasa alfa (DNasa) comercializado con el nombre de Pulmozyme®.

La dornasa alfa es una enzima que corta los filamentos del ADN de la



mucosidad. Los filamentos de ADN van a entrar en la mucosidad cuando las bacterias y los neutrófilos se están dañando. Al deshacer los filamentos de ADN el esputo se vuelve menos viscoso. Por esto la dornasa alfa ayuda a disolver las secreciones viscosas que se producen en los pulmones y ayuda a reducir el número de exacerbaciones.

Este fármaco debe guardarse en nevera para que la enzima no se descomponga y pierda actividad, por eso mismo no puede ser administrada con nebulizadores ultrasónicos. Se debe utilizar un nebulizador tipo *jet* o Pari eFlow Rapid®, que es un nebulizador electrónico de malla vibratoria. Se han realizado estudios en los que se ha comparado la eficacia de Pari eFlow Rapid® y la de Pari LC® Plus que es un nebulizador tipo *jet*. En estos se ha visto que ambos muestran unos parámetros de función pulmonar similares, la principal diferencia fue el tiempo de nebulización, que disminuyó significativamente con eFlow Rapid®. <sup>(9)</sup>

Se debe administrar cada 24 horas, siempre tras la inhalación de broncodilatadores y antes de realizar la fisioterapia respiratoria porque así se consigue que el fármaco penetre mejor en las vías aéreas, gracias al broncodilatador, y hace menos denso el moco, por tanto ayuda a su expulsión en la fisioterapia. En cuanto a si es mejor administrarlo de forma matutina o vespertina ambos momentos tienen ventajas e inconvenientes. Por ejemplo, si se administra por la mañana durante la actividad normal diaria se va a favorecer la expectoración, en cambio si se administra por la tarde mejora la expectoración a la mañana siguiente ya que durante la noche se suprime la tos y la expectoración. Sin embargo, es algo más recomendable su administración matutina ya que se ha reportado como efectos adversos que induce tos y deteriora por tanto la calidad del sueño. <sup>(10)</sup>

Otro mucolítico utilizado es el suero salino hipertónico (SSH) nebulizado. Este fármaco va a atraer agua hasta la luz de las vías aéreas y así se consigue una mayor hidratación

de las secreciones y su consiguiente movilización. Gracias a ello se redujo el número de exacerbaciones respiratorias y aumentó levemente la función pulmonar. <sup>(11)</sup>

El principal inconveniente de este tratamiento es que puede producir tos y broncoespasmo, por eso es recomendable administrar un broncodilatador previamente.

Se puede administrar con todo tipo de nebulizadores aunque los recomendados por ficha técnica son Pari eFlow Rapid<sup>®</sup> y Pari LC<sup>®</sup> Plus.

El último mucolítico usado habitualmente es conocido con el nombre de Hyaneb<sup>®</sup>. Se trata de una solución hipertónica igual que la anterior pero contiene además ácido hialurónico. Va a facilitar la movilización de la secreción viscosa gracias a un mecanismo osmótico. Su alto porcentaje de sal atrae agua al interior de las vías y facilita la hidratación del moco.

Se puede utilizar con cualquier nebulizador *jet* y también con nebulizadores de malla vibratoria.

Este mucolítico tiene menos efectos adversos, por eso se suele administrar a aquellos pacientes que tienen mayor hipersensibilidad. A pesar de esto puede inducir también broncoespasmo y tos, por eso debe administrarse después de un broncodilatador.

## **Antibióticos**

### *Tratamiento de la primoinfección por Pseudomonas aeruginosa*

Alrededor de 1950 se utilizaron por primera vez antibióticos nebulizados. Se trataba de presentaciones intravenosas que fueron acondicionadas para poder ser nebulizadas. <sup>(7)</sup>

Como hemos comentado anteriormente, una de las principales bacterias que infectan a estos pacientes es *P. aeruginosa*. Su adquisición se asocia a una mayor morbimortalidad, por eso es muy importante tanto el aislamiento precoz como un buen tratamiento erradicador de la bacteria, todo ello va a conseguir retrasar la infección bronquial crónica por este germen.

Actualmente los antibióticos más utilizados en la primoinfección son la tobramicina y el colistimetato de sodio. <sup>(12)</sup>

### *Tobramicina:*

Se trata de un aminoglucósido antibacteriano. Es el mejor antibiótico estudiado en ensayos clínicos.

Hay gran disparidad en las dosis diarias de tobramicina utilizadas, varían entre 40 mg dos veces al día hasta 600 mg tres veces al día aunque las mayores evidencias de efectividad se han demostrado a dosis menores de 300 mg dos veces al día. Todas las formulaciones de tobramicina deben administrarse con pautas intermitentes que consisten en 28 días de tratamiento seguido de otros 28 días de descanso.

En estos casos de colonización inicial las guías españolas de tratamiento de la primoinfección de *P. aeruginosa* recomiendan un total de 6 a 12 meses junto a 3-4 semanas de terapia oral con ciprofloxacino o terapia i.v. con ceftazidima y tobramicina durante 2-3 semanas. <sup>(1)</sup>

Las soluciones de tobramicina para inhalar por nebulizador pueden estar formuladas como nanopartícula (teniendo un tamaño menor de 5  $\mu\text{m}$ ) o como formulación polimérica. Se encuentran en el mercado con el nombre Tobí<sup>®</sup> (300 mg/5ml) y Bramitob<sup>®</sup> (300 mg/4ml). Ambas son soluciones salinas libres de aditivos, lo que hace que tengan menos efectos adversos ya que la broncoconstricción está menos favorecida. Aunque Bramitob<sup>®</sup> es una solución más concentrada (300 mg/4ml) y podría producir más reacciones adversas. <sup>(12-13)</sup>

En ambas formulaciones debe utilizarse como nebulizador PARI LC<sup>®</sup> Plus, que es un nebulizador tipo *jet*, con un compresor de alto flujo ( $\geq 6-8$  l/min) o PARI eFlow<sup>®</sup> rapid, que es un nebulizador tipo malla y por tanto no necesita ir acoplado a un compresor. Con ambos nebulizadores, la concentración de fármaco que llega a los pulmones y la concentración en esputo son muy similares así como la concentración plasmática que en ambos casos es inferior a 2  $\mu\text{g/ml}$  sin evidencias de acumulación. <sup>(14-15)</sup>

La principal diferencia que se ha observado entre ambos nebulizadores con esta medicación es el tiempo de duración del tratamiento. Mientras que con PARI LC<sup>®</sup> Plus la duración media del tratamiento es de 20 minutos con PARI eFlow<sup>®</sup> rapid la duración es solamente de 7 minutos. <sup>(14-15)</sup> Esta diferencia es muy importante, ya que la adherencia al tratamiento es vital para conseguir que la primoinfección no cronifique.

### *Colistimetato de sodio:*

Se trata de un antibiótico polipeptídico que pertenece al grupo de las polimixinas. Gracias a su naturaleza catiónica daña la membrana celular y es un buen bactericida. La principal ventaja de este antibiótico frente a la tobramicina es que no suele desarrollar resistencias. <sup>(1)</sup>

Al contrario de lo que ocurría con la tobramicina apenas se han realizado estudios con este antibiótico. Lo que avala su uso en Europa es la experiencia, de hecho en Gran Bretaña ha sido durante mucho tiempo el único antibiótico autorizado para combatir *P. aeruginosa* por vía inhalada. A pesar de esto, las guías americanas no lo recomiendan debido a la falta de estudios rigurosos que afiancen su eficacia y seguridad.

El colistimetato se administra a dosis de entre 1 y 3 millones de unidades cada 12 horas. En este caso, el tratamiento es continuo, no requiere un periodo de descanso. Igual que ocurría con la tobramicina, las guías españolas de tratamiento de la primoinfección recomiendan en total de 6 a 12 meses de tratamiento con colistimetato de sodio acompañado de 3-4 semanas con ciprofloxacino oral o 2-3 semanas con ceftazidima intravenoso. Hay estudios que demuestran que con este tratamiento se ha conseguido retrasar la colonización bronquial crónica por esta bacteria al menos 18 meses. <sup>(1)</sup>

Actualmente hay 3 presentaciones de colistimetato de sodio autorizadas para su comercialización en España:

- Promixin<sup>®</sup> (1 millón UI/vial) que utiliza como nebulizador I-neb<sup>®</sup> ADD System. En este caso se trata de un polvo para reconstitución, se debe reconstituir con agua estéril o bien con mezcla de agua estéril y suero salino estéril al 9% a partes iguales. En personas con problemas de hiperreactividad bronquial es más recomendable reconstituirlo con agua estéril ya que la solución será hipotónica y podrá producir menos reacciones adversas. En caso de que haya fracción sobrante se podrá guardar un máximo de 24 horas, si en ese periodo no ha sido utilizada tendrá que volver a reconstituirse un vial nuevo. <sup>(16)</sup>

Promixin<sup>®</sup> es uno de los pocos antibióticos que tiene un nebulizador diseñado exclusivamente para esta medicación. Se trata de un nebulizador de malla vibratoria y por tanto no necesita ir acoplado a un compresor. Además, este nebulizador es de liberación adaptada, es decir, solo libera el antibiótico durante

parte de la inspiración lo que hace más efectivo el tratamiento ya que se libera menos fármaco al medio. También es sensible a la posición del nebulizador y cuando éste no está colocado de forma correcta deja de liberar medicamento para que llegue de forma íntegra al paciente.

Al tratarse de un medicamento que tiene su propio nebulizador de última tecnología es más útil, porque consigue que la dosis administrada en cada nebulización sea la misma siempre y además se sabe con mayor exactitud la dosis real que llega al paciente ya que los ensayos clínicos realizados han sido con dicho nebulizador.

El mayor inconveniente que presenta I-neb<sup>®</sup> ADD System es la forma de preparación del tratamiento, por eso antes de usarlo a nivel domiciliario los pacientes deben ser instruidos por el personal cualificado.

- Colistimetato de sodio GES<sup>®</sup> (1 MUI/vial) utilizado con los nebulizadores PARI LC<sup>®</sup> Plus (con un compresor de alto flujo de 6-8 l/min) o PARI eFlow<sup>®</sup> rapid. Al igual que en el caso anterior se trata de un polvo para reconstitución, en esta ocasión la reconstitución debe hacerse con agua estéril para preparaciones inyectables, así será menos lesiva para la vía aérea del paciente. Una vez reconstituido debe ser usado y la fracción sobrante hay que desecharla no pudiéndose guardar para próximos tratamientos. <sup>(17)</sup>

Este medicamento igual que las presentaciones de tobramicina puede ser administrado con los dos nebulizadores anteriores pero con PARI eFlow<sup>®</sup> rapid el tiempo que tarda en nebulizarse la medicación es menor.

- Colixin<sup>®</sup> (1 millón UI/vial) utilizando principalmente el nebulizador PARI LC<sup>®</sup> Plus. En esta ocasión se trata de un polvo para reconstitución pero a diferencia de los anteriores puede ser administrado de forma nebulizada o mediante perfusión. Cuando se va a administrar de forma nebulizada se debe reconstituir con agua estéril para preparaciones inyectables o con cloruro sódico al 9%. Igual que pasaba con Promixin<sup>®</sup> si se reconstituye con cloruro sódico al 9% aumenta la osmolaridad lo que puede provocar hiperreactividad bronquial y efectos adversos. <sup>(18)</sup>

En este caso, el fármaco se puede administrar con cualquier nebulizador tipo *jet* que sea válido para antibióticos, así como con nebulizadores ultrasónicos ya que generan partículas de entre 0.5-5µm. El inconveniente principal que hay con este fármaco es que no tiene un nebulizador determinado ni puede ser nebulizado con

uno de última generación, esto hace que se desconozca la dosis exacta que llega al paciente y además parte de la medicación sale al medio ambiente contaminándolo.

Tanto con Colixin<sup>®</sup> como con Colistimetato de sodio GES<sup>®</sup> tras reconstituir el antibiótico no debe demorarse su uso ya que puede provocar infiltración inflamatoria eosinofílica pulmonar. <sup>(12)</sup>

#### Tratamiento de la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

Cuando la primoinfección evoluciona y no se consigue erradicar la bacteria, el paciente pasa a tener una colonización crónica. La infección bronquial crónica se produce gracias al recubrimiento de exopolisacárido que tiene la bacteria, que unido al ambiente anóxico la va a proteger de la fagocitosis y de la acción antibiótica. A todo esto hay que sumarle el crecimiento en biofilm de la bacteria y el descenso de la función pulmonar del paciente que facilita el estancamiento de la bacteria y su proliferación. <sup>(12)</sup>

El principal objetivo del tratamiento contra la colonización crónica es reducir la carga bacteriana para conseguir mejorar la función pulmonar y reducir también la morbimortalidad.

Desde 1980, hay estudios en los que se utilizan aminoglucósidos,  $\beta$ -lactámicos o colistina, todos ellos inhalados, para tratar la infección bronquial crónica en FQ. Las guías terapéuticas recomiendan su uso en pacientes mayores de 6 años con cultivos de esputo persistentemente positivos a *P. aeruginosa*. Aunque hay otras guías que hacen extensiva esta antibioterapia inhalada antipseudomónica a todos los pacientes colonizados de forma crónica por la bacteria independientemente de la edad o función pulmonar. <sup>(2, 12)</sup>

A día de hoy, como ya ocurría con la primoinfección los antibióticos de elección siguen siendo tobramicina y colistimetato de sodio:

#### *Tobramicina*

La administración de este antibiótico en pacientes con infección bronquial crónica reduce la densidad bacteriana, el deterioro de la función pulmonar, el número de exacerbaciones agudas y los ingresos hospitalarios.

Igual que pasaba en la primoinfección, se utilizan pautas intermitentes (28 días de tratamiento y 28 días de descanso) con dosis elevadas de antibiótico, lo que va a ayudar a evitar la aparición de resistencias.

### *Colistimetato de sodio*

Como ya pasaba en la primoinfección, no hay muchos estudios realizados con este fármaco. Sólo hay un estudio realizado con pacientes con colonización crónica. Este trabajo controlado con placebo no mostró diferencias en el porcentaje de descenso del FEV<sub>1</sub> respecto al placebo. Además, se realizó un estudio comparativo de eficacia entre colistimetato de sodio y tobramicina, y se demostró que ambos tratamientos redujeron la densidad de *P. aeruginosa* pero sólo con la tobramicina mejoraba la función pulmonar, aunque con la colistina lo que sí descendió fue el deterioro pulmonar. <sup>(12)</sup>

A pesar de todo esto, la colistina sigue siendo un antibiótico que se prescribe en el 60% de las consultas de FQ para estas infecciones, esto es debido sobre todo a que no suele desarrollar resistencias, lo que en estos pacientes que van a necesitar el antibiótico de forma crónica lo hace muy interesante y lo convierte a veces en el antibiótico de primera elección.

La principal ventaja que ofrece la nebulización de colistimetato de sodio frente a la de tobramicina es el tiempo de nebulización cuando el dispositivo que se utiliza es Promixin<sup>®</sup>, ya que el antibiótico se nebuliza en 3-5 minutos, lo cual facilita mucho la adherencia al tratamiento porque estos pacientes suelen precisar además nebulizar otras medicaciones y los tratamientos se hacen sino costosos de seguir por su duración.

Aparte de los antibióticos anteriores que son los de primera elección se están empleando otros como aztreonam-lisina, que es un antibiótico monobactámico comercializado con el nombre de Cayston<sup>®</sup> (75 mg/vial). Se trata de un medicamento huérfano que se nebulizada con el nebulizador PARI eFlow<sup>®</sup> rapid. Además, se utilizan formulaciones intravenosas de antibióticos para administración pulmonar mediante nebulizador. Se trata de antibióticos tales como levofloxacino (120-240 mg/12-24 h), gentamicina (80-160 mg/8-12 h), ceftazidima (500-1000 mg/12 h), amikacina (250-500 mg/12 h), este último está en ensayos clínicos por una nueva formulación específica para nebulización porque también se usa para tratar micobacterias atípicas. <sup>(12,13)</sup> Hay que tener especial cuidado con las formulaciones intravenosas administradas por otra

vía porque no existen estudios que avalen su seguridad, efectividad y tolerabilidad. Además, contienen excipientes que pueden provocar efectos adversos, a pesar de los inconvenientes la mayoría de pacientes presenta mejoría.

#### Tratamiento de *Staphylococcus aureus*

Otra infección que sufren estos pacientes de FQ es debida a *S. aureus* multirresistente (SARM), en estos casos se utiliza vancomicina, aunque la fórmula sea intravenosa, como protocolo de erradicación o como terapia de mantenimiento de la infección. Con este antibiótico se recomienda usar broncodilatadores antes de la nebulización ya que tiene problemas de tolerancia porque origina broncoespasmo. <sup>(7, 12, 16)</sup>

#### Tratamiento de exacerbaciones y uso profiláctico

En cuanto a los antibióticos, solo queda añadir que actualmente no se están administrando de forma profiláctica para prevenir futuras infecciones y el daño pulmonar asociado porque puede producir toxicidad e inducir resistencias. Tampoco se deben utilizar en las exacerbaciones pulmonares salvo en excepciones como adyuvante a la terapia antibiótica por vía oral. <sup>(12)</sup>

#### **Limpieza y mantenimiento de los nebulizadores**

Lo primero que hay que hacer es diferenciar entre limpieza, desinfección y esterilización. Limpieza se refiere al lavado general de las piezas del dispositivo para eliminar los restos de la medicación. Con la desinfección se pretende eliminar los microorganismos patógenos y con la esterilización se consigue destruir todos los gérmenes.

Todos los dispositivos se deben lavar con agua y unas gotas de jabón neutro y aclararse abundantemente. A continuación debe dejarse secar al aire libre. Si se emplean varios medicamentos con el mismo nebulizador deben limpiarse entre cada toma.

La desinfección del nebulizador debe llevarse a cabo mínimo una vez por semana, aunque lo deseable es que se haga diariamente. En estos casos, tras la limpieza se procede a la desinfección, se debe dejar las piezas sumergidas durante mínimo 20' y después se aclaran y se dejan secar al aire libre.

Además de esto, cada 6 meses hay que cambiar todo el nebulizador y cuando aparece alguna bacteria nueva en el esputo o se consigue erradicarla también hay que cambiarlo.

Es imprescindible una buena higiene para evitar que aparezcan hongos u otras bacterias que pueden resultar muy nocivas para el paciente.

## 6. CONCLUSIONES

En el tratamiento nebulizado de la FQ se utilizan broncodilatadores y corticoides, mucolíticos y antibióticos.

Los broncodilatadores y corticoides solo van a ser usados por niños y pacientes con poca capacidad pulmonar, siendo los más usados salbutamol y bromuro de ipratropio.

En cuanto a mucolíticos son tres los que se utilizan principalmente: Pulmozyme<sup>®</sup>, suero salino hipertónico (SSH) y Hyaneb<sup>®</sup>. Pulmozyme<sup>®</sup> no se puede administrar con nebulizadores ultrasónicos ya que la enzima pierde actividad al aumentar la temperatura. Tanto SSH como Hyaneb<sup>®</sup> se pueden administrar con nebulizadores *jet* y de malla.

Los antibióticos empleados actualmente por vía pulmonar para la primoinfección o la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* son tobramicina y colistimetato de sodio y para la infección debida a *S. aureus* multirresistente (SARM) se utiliza vancomicina.

En el caso de la tobramicina se comercializan dos soluciones de tobramicina para inhalar por nebulizador cuyos excipientes son soluciones salinas libres de aditivos y reguladores de pH, lo que hace que tengan menos efectos adversos ya que la broncoconstricción está menos favorecida. En ambas formulaciones debe utilizarse como nebulizador PARI LC<sup>®</sup> Plus, que es un nebulizador tipo *jet*, con un compresor de alto flujo ( $\geq 6-8$  l/min) o PARI eFlow<sup>®</sup> rapid, que es un nebulizador tipo malla y por tanto no necesita ir acoplado a un compresor.

En el caso del colistimetato de sodio actualmente hay 3 formulaciones autorizadas para su comercialización en España: uno de ellos es Promixin<sup>®</sup> que emplea como nebulizador específico el I-neb<sup>®</sup> ADD System. Las otras dos formulaciones Colistimetato de sodio GES<sup>®</sup> y Colixin<sup>®</sup> emplean distintos tipos de nebulizadores pero ambos pueden administrarse con el nebulizador PARI LC<sup>®</sup> Plus, aunque los motores de generación de aerosol sólo están definidos en el primero (un compresor de alto flujo de 6-8 l/min). En el caso del Colixin<sup>®</sup> se puede administrar con cualquier nebulizador tipo

*jet* que sea válido para antibióticos, así como con nebulizadores ultrasónicos. El inconveniente principal que hay con este medicamento es que no tiene un nebulizador determinado, esto hace que se desconozca la dosis exacta que se le administra al paciente.

En el caso de la vancomicina la formulación que se emplea no está especialmente diseñada para la administración pulmonar sino intravenosa. Con este antibiótico se recomienda usar broncodilatadores antes de la nebulización ya que tiene problemas de tolerancia porque origina broncoespasmo.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gracia J, Máiz L, Prados C, Vendrell M, Baranda F, Escribano A, et al. Antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística. *Med Clin*. 2001;(117):233-236
2. Dapena FF. Fibrosis quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día. 1a ed. España: Editorial Alhulia; 1998. p. 23-26. p. 173-174
3. García GR, Cruz LJ, Itzel AM. Aerosoles [presentación power point]. México: Facultad de Química UNAM; 2011. Disponible en: [http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/aerosoles\\_114.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/aerosoles_114.pdf)
4. Taylor K. Administración de fármacos por vía pulmonar. En: Aulton's Pharmaceutics. The design and manufacture of medicines. Philadelphia USA. Tercera Edición. Churchill Livingstone; 2007 p. 482-488
5. Máiz CL, Wagner SC. Beneficios de la terapia nebulizada: conceptos básicos. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47(6):2-7.
6. Lamas FA. Aerosolterapia en el niño. *Rev Patol Respir* [Revista on-line] 2009 [Consultado 17 noviembre 2015]; 12(1):36-38. Disponible en: [http://www.revistadepatologiarrespiratoria.org/descargas/pr\\_12-s1\\_36-38.pdf](http://www.revistadepatologiarrespiratoria.org/descargas/pr_12-s1_36-38.pdf)
7. Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. *Arch Bronconeumol*. [Revista on-line] 2014 [Consultado 22 diciembre 2015]; 50(12):535-545. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289614001963>
8. Kurbatova P, Bessonov N, Volpert V, Tiddens H, Cornu C, Nony P, et al. Model of mucociliary clearance in cystic fibrosis lungs. *J Theoretical*

- Biology [Revista on-line] 2015 [Consultado 22 diciembre 2015]; 372:81-88.  
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25746843>
9. Sawicki SG, Chou W, Raimundo K, Trzaskoma B, Konstan MW. Randomized trial of efficacy and safety of dornase alfa delivered by eRapid nebulizer in cystic fibrosis patients. J Cyst. Fibros [Revista on-line] 2015 [Consultado 2 enero 2016]; 14:777-783. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199315001034>
  10. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group [Revista on-line] 2013 [Consultado 2 enero 2016]; 5. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007923.pub3/full>
  11. Tratamiento con suero salino hipertónico nebulizado. Declaración de Consenso de la Junta Directiva de la SEFQ. Revista Federación Española FQ. 2009;57
  12. Girón MR, Salcedo PA, Gómez.punter R. Antibioterapia inhalada en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2011; 47(6):14-18.
  13. Zhou Q, Yee LS, Tang P, Parumarivam T, Hui LZ, Chan HK. Inhaled formulations and pulmonary drug delivery systems for respiratory infections. Adv Drug Deliv Rev. 2015;85:83-99
  14. Hubert D, Leroy S, Nove-Josserand R, Murriss-Espin M, Mely L, Dominique S. Pharmacokinetics and safety of tobramycin administered by the PARI eFlow<sup>®</sup> rapid nebulizer in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2009;8:332-337
  15. Lenney W, Edenborough F, Kho P, Kovarik J. Lung deposition of inhaled tobramycin with eFlow rapid/LC Plus jet nebulizer in healthy and cystic fibrosis subjects. J Cyst Fibros. 2011;10:9-14
  16. CIMA, Ficha Técnica Promixin<sup>®</sup>, 2015. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/66387/FT\\_66387.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/66387/FT_66387.pdf)
  17. CIMA, Ficha Técnica Colistimetato de sodio G.E.S<sup>®</sup>, 2015. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/78300/FT\\_78300.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/78300/FT_78300.pdf)
  18. CIMA, Ficha Técnica Colixin<sup>®</sup>, 2015. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/74156/FT\\_74156.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/74156/FT_74156.pdf)