



**USO DE FÁRMACOS  
MUCOACTIVOS NEBULIZADOS  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
EN ASISTENCIA  
VENTILATORIA MECÁNICA**

# LOS AUTORES NO POSEEMOS CONFLICTO DE INTERESES

**Lic. Nicolás G Gudiño**

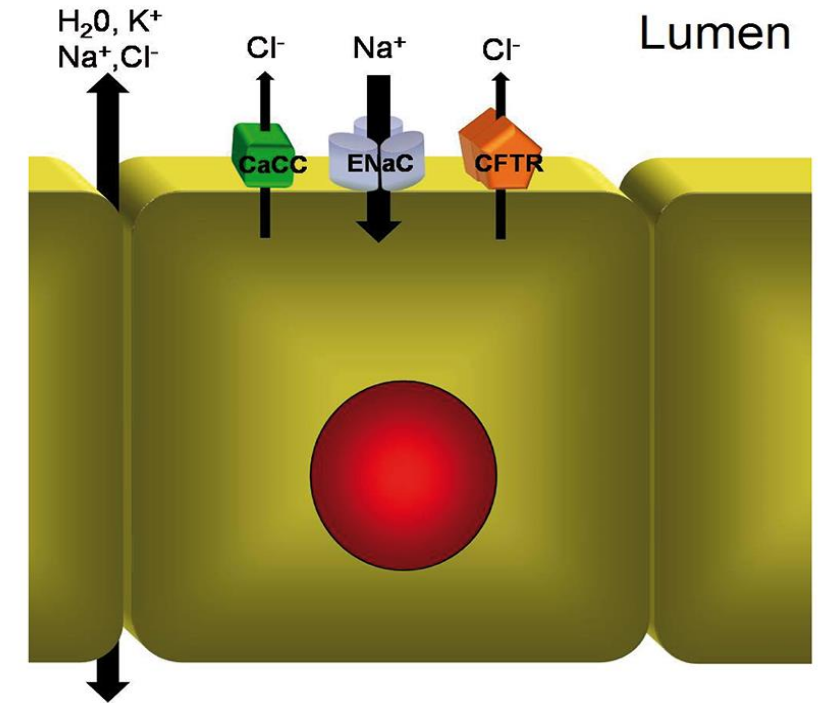
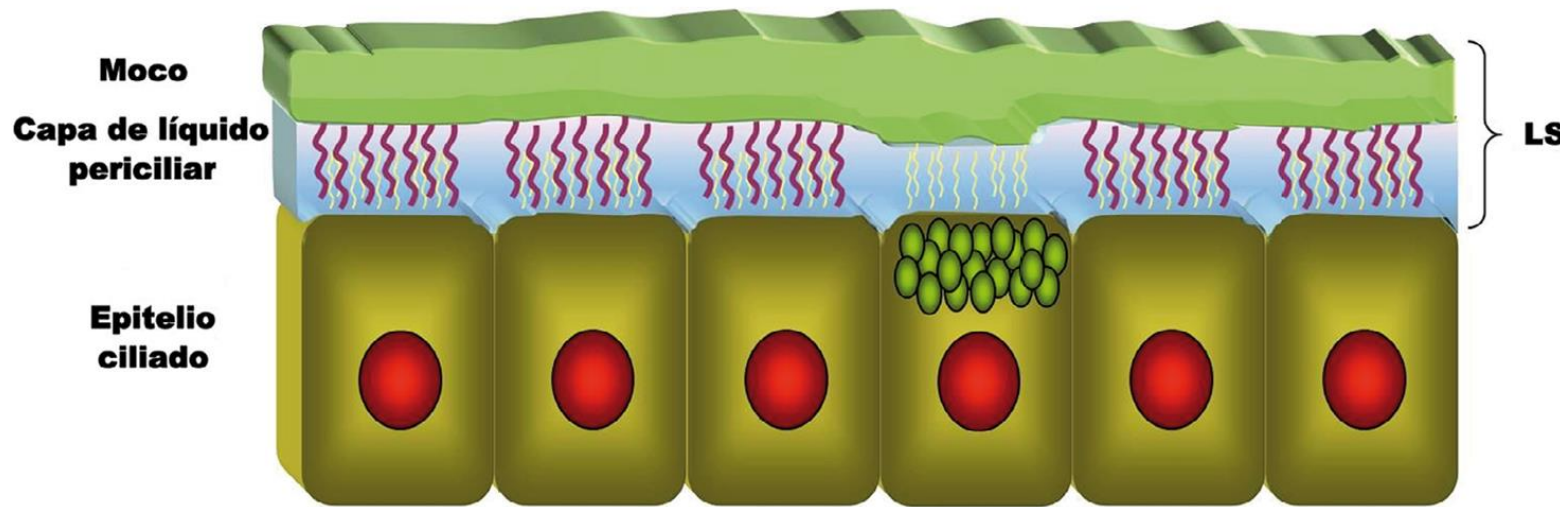
ngudino@profesores.umaza.edu.ar

**Prof. Lic. Marina Bühler**

maribuhler@hotmail.com



# EPITELIO RESPIRATORIO: Rol en el aclaramiento mucociliar



# MUCOACTIVOS

Se refiere a todo fármaco que modifica la composición, secreción, producción y naturaleza de las secreciones bronquiales. Se postulan como complemento y coadyuvantes de la Kinesioterapia respiratoria.



# FÁRMACOS MUCOACTIVOS

## EXPECTORANTES

## MUCOLÍTICOS

## MUCOKINÉTICOS

## MUCO REGULADORES

Agente mucoactivo	Mecanismo potencial de acción	Patología	Dosis	Vía de administración	Disponibilidad
<b>Expectorantes</b>					
Manitol	Atrae agua hacia el lumen de la vía aérea	FQ	300 mg/día polvo seco	Inhalatoria	En investigación
Solución salina hipertónica (7%)	Incrementa el volumen de secreción y probablemente la hidratación	FQ	4 ml al 7% dos veces al día	Inhalatoria	Preparación para nebulización: 1,5 ml NaCl al 20% en 3,5 ml agua destilada
Ambroxol	Podría incrementar la efectividad de la tos por estimulación de la secreción de surfactante	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente	Oral Parenteral	Jarabe 15 mg/5 ml y 30 mg/5 ml Gotas 7,5 mg/1 ml Comprimidos 30 mg Ampolla 15 mg/2 ml
<b>Mucolíticos</b>					
N-acetilcisteína	Disocia enlaces disulfuro Antioxidante y antiinflamatorio	Asma y EPOC	200 mg 2-3 veces/día	Oral Inhalatoria	Jarabe 2 g/100 ml Solución 10 g/100 ml para nebulización
Dornasa alfa	Hidroliza polímeros de DNA y reduce la longitud del DNA	FQ	2,5 mg/día	Inhalatoria	Ampolla 2,5 mg (2,5 ml) para nebulización
<b>Mucokinéticos</b>					
Broncodilatadores β agonista	Incrementan el flujo aéreo, el batido ciliar, la secreción de Cl/agua y secreción de mucinas	Asma y EPOC	Salmeterol 50 µg/día	Inhalatoria	Inhalador dosis medida 25 µg
Surfactante	Reduce la adherencia de mucus al epitelio	Bronquitis crónica	607,5 mg/día	Inhalatoria	No disponible como mucoactivo
<b>Mucoreguladores</b>					
Glucocorticoides	Podrían reducir el proceso de hipersecreción crónica de mucus por su actividad antiinflamatoria	Asma Reducido efecto en EPOC y FQ	Prednisona 40 mg/día Budesonida 800 µg/día Fluticasona 500/1.000 µg/día	Oral Inhalatoria	Prednisona 5 y 20 mg/día Budesonida 200 µg/día Fluticasona 250 µg/día
Antibióticos macrólidos	Podrían reducir el proceso de hipersecreción crónica de mucus por su actividad antiinflamatoria	Bronquitis crónica	Clarithromicina 400 mg/día	Oral	Comprimidos 500 mg
Broncodilatadores anticolinérgicos	Inhiben la secreción de mucus inducida por estímulo colinérgico	Asma y EPOC	Ipratropio 40 µg/día Tiotropio 18 µg/día	Inhalatoria	Ipratropio 0,25 mg/1 ml para nebulización Ipratropio en inhalador dosis medida 20 µg Tiotropio en polvo seco 18 µg

Cortes-Telles A et al. Manejo de secreciones traqueobronquiales. *Neumol Cir Torax*. 2019; 78 (3): 313-323

# FÁRMACOS MUCOACTIVOS

## EXPECTORANTES

Agente mucoactivo	Mecanismo potencial de acción	Patología	Dosis	Vía de administración	Disponibilidad
Expectorantes					
Manitol	Atrae agua hacia el lumen de la vía aérea	FQ	300 mg/día polvo seco	Inhalatoria	En investigación
Solución salina hipertónica (7%)	Incrementa el volumen de secreción y probablemente la hidratación	FQ	4 ml al 7% dos veces al día	Inhalatoria	Preparación para nebulización: 1,5 ml NaCl al 20% en 3,5 ml agua destilada
Ambroxol	Podría incrementar la efectividad de la tos por estimulación de la secreción de surfactante	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente	Oral Parenteral	Jarabe 15 mg/5 ml y 30 mg/5 ml Gotas 7,5 mg/1 ml Comprimidos 30 mg Ampolla 15 mg/2 ml



# FÁRMACOS MUCOACTIVOS

## MUCOLÍTICOS

Mucoliticos					
N-acetilcisteína	Disocia enlaces disulfuro Antioxidante y antiinflamatorio	Asma y EPOC	200 mg 2-3 veces/día	Oral Inhalatoria	Jarabe 2 g/100 ml Solución 10 g/100 ml para nebulización
Dornasa alfa	Hidroliza polímeros de DNA y reduce la longitud del DNA	FQ	2,5 mg/día	Inhalatoria	Ampolla 2,5 mg (2,5 ml) para nebulización



## Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial

Janet 2009; 365: 2232-40  
See Comment page 2232

Respiratory Division, University Hospital, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium (Prof M Decramer MD); F. Fontana (MD), Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus Medical Centre Rotterdam, Netherlands (Dr Rutter van Milken MD); Department of Pulmonary Disease, University Medical Centre Groningen, Netherlands (Prof F W J Ockene MD); Prof J Van Herwaarden MD; Prof J P O'Carroll MD; Centre of Pneumology, Respiratory & Thoracic Medicine, Azienda Ospedaliera I. Casa di Carlo, Como, Italy (Dr Pellegrini MD); University Division of Respiratory Disease, Department of Clinical Science, University of Parma, Italy (Prof G. Cassa MD); Santa

Mari Decramer, Massimo Rutten van Milken, F W Richard Ockene, Thierry Zoccali, Guy van Herwaarden, Riccardo Pellegrini, J P O'Carroll, Maria Olivieri, Maria De'Zuretti, Wilfried De Rudder, Ina Lambrecht, Alfredo Anzueto

**Background** Increased oxidative stress is important in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We postulated that treatment with the antioxidant N-acetylcysteine would reduce the rate of lung-function decline, reduce yearly exacerbation rate, and improve outcomes.

**Methods** In a randomised placebo-controlled study in 50 centres, 523 patients with COPD were randomly assigned to 600 mg daily N-acetylcysteine or placebo. Patients were followed for 3 years. Primary outcomes were yearly reduction in forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>) and the number of exacerbations per year. Analysis was by intention to treat.

**Findings** The yearly rate of decline in FEV<sub>1</sub> did not differ between patients assigned N-acetylcysteine and those assigned placebo (54 ml [SE 6] vs 47 ml [6]; difference in slope between groups 8 ml [9]; 95% CI -25 to 10). The number of exacerbations per year did not differ between groups (1.25 [SD 1.35] vs 1.29 [SD 1.46]; hazard ratio 0.99 [95% CI 0.89-1.10, p=0.85]). Subgroup analysis suggested that the exacerbation rate might be reduced with N-acetylcysteine in patients not treated with inhaled corticosteroids and secondary analysis was suggestive of an effect on hyperinflation.

**Interpretation** N-acetylcysteine is ineffective at prevention of deterioration in lung function and prevention of exacerbations in patients with COPD.

*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297: L805-L812, 2009.  
First published July 31, 2009; doi:10.1152/ajplung.00009.2009.

## N-acetylcysteine inhibits alveolar epithelial-mesenchymal transition

V. M. Felton,<sup>1</sup> Z. Borok,<sup>2</sup> and B. C. Willis<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Heart and Lung Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona; <sup>2</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Will Rogers Institute Pulmonary Research Center, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, University of Arizona College of Medicine, Phoenix, Arizona; and <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Creighton University, Omaha, Nebraska

Submitted 13 January 2009; accepted in final form 24 July 2009

Felton VM, Borok Z, Willis BC. N-acetylcysteine inhibits alveolar epithelial-mesenchymal transition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297: L805-L812, 2009. First published July 31, 2009; doi:10.1152/ajplung.00009.2009.—The ability of transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) to induce epithelial-mesenchymal transition (EMT) in alveolar epithelial cells (AEC) in vitro and in vivo, together with the demonstration of EMT in biopsies of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients, suggests a role for TGF- $\beta$ 1-induced EMT in disease pathogenesis. We investigated the effects of N-acetylcysteine (NAC) on TGF- $\beta$ 1-induced EMT in a rat epithelial

itself. In this regard, epithelial-mesenchymal transition (EMT) of alveolar epithelial cells (AECs) has recently been implicated as an important source of myofibroblasts during fibrogenesis (19, 21, 43). Elucidation of the mechanisms of alveolar EMT and the development of therapies directed towards modulating EMT are therefore clearly needed.

To date, the only successful clinical trial demonstrating preservation of lung function in patients with IPF utilized oral N-acetylcysteine (NAC) (10). NAC is a powerful antioxidant





# DORNASA ALFA

Es la única medicación aprobada para el manejo de secreciones en pacientes con fibrosis quística, disminuyendo la viscosidad y adhesividad del moco y mejorando el  $VEF_1$ .

No obstante, hasta el momento no existen estudios que demuestren que tenga la misma eficacia en pacientes con otras enfermedades respiratorias.



## Posología y formas de administración

Pulmozyme®  
Dornasa alfa  
Roche

### Solución para inhalación

Industria Norteamericana  
Expendio bajo receta

### Composición

Pulmozyme se administra por  
*Características farmacológicas  
administración*).

Cada ampolla de un solo uso  
ligeramente amarillenta, con  
8,77 mg/ml de cloruro de sodio  
solución es de 6,3.

### Acción terapéutica

Agente mucolítico (desoxirrib  
complicaciones respiratorias de l

### Indicaciones

La administración diaria de P  
tratamiento de pacientes con fi  
tengan una capacidad vital for  
administración diaria de Pulmoz  
antibióticos parenterales.

No se ha demostrado aún la seg  
lapso superior a los doce meses.

La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes con fibrosis quística es la inhalación del contenido de una ampolla de 2,5 mg, de un solo uso, una vez por día, utilizando un nebulizador recomendado. Algunos pacientes pueden beneficiarse con la administración dos veces por día (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Estudios clínicos / Eficacia, Tabla 1*). Sólo se dispone de los resultados de los ensayos clínicos y de la información de laboratorio para respaldar el uso de los siguientes sistemas de nebulizador/compresor (Tabla 2).

### Absorción

Los estudios de inhalación realizados en ratas y primates no humanos muestran un bajo porcentaje de absorción sistémica de la dornasa alfa (< 15% en las ratas y < 2% en los monos). En concordancia con los resultados de estos estudios en animales, la absorción sistémica de la dornasa alfa administrada a pacientes en forma de aerosol por vía inhalatoria es baja.

Tras la administración por vía oral, la absorción de la dornasa alfa en el tubo digestivo es mínima.

### Uso pediátrico

La experiencia con el uso de Pulmozyme en pacientes menores de 5 años es limitada (*véase Observaciones particulares; Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

### Generales

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto debe estar claramente registrado (o mencionado) en la historia clínica del paciente.

Pulmozyme debe usarse junto con las terapias estándares para el tratamiento de la fibrosis quística.

# DISPOSITIVOS DE NEBULIZACIÓN

Los nebulizadores convierten soluciones o suspensiones en aerosoles de un tamaño adecuado para su inhalación a la VA



# DISPOSITIVOS DE NEBULIZACIÓN

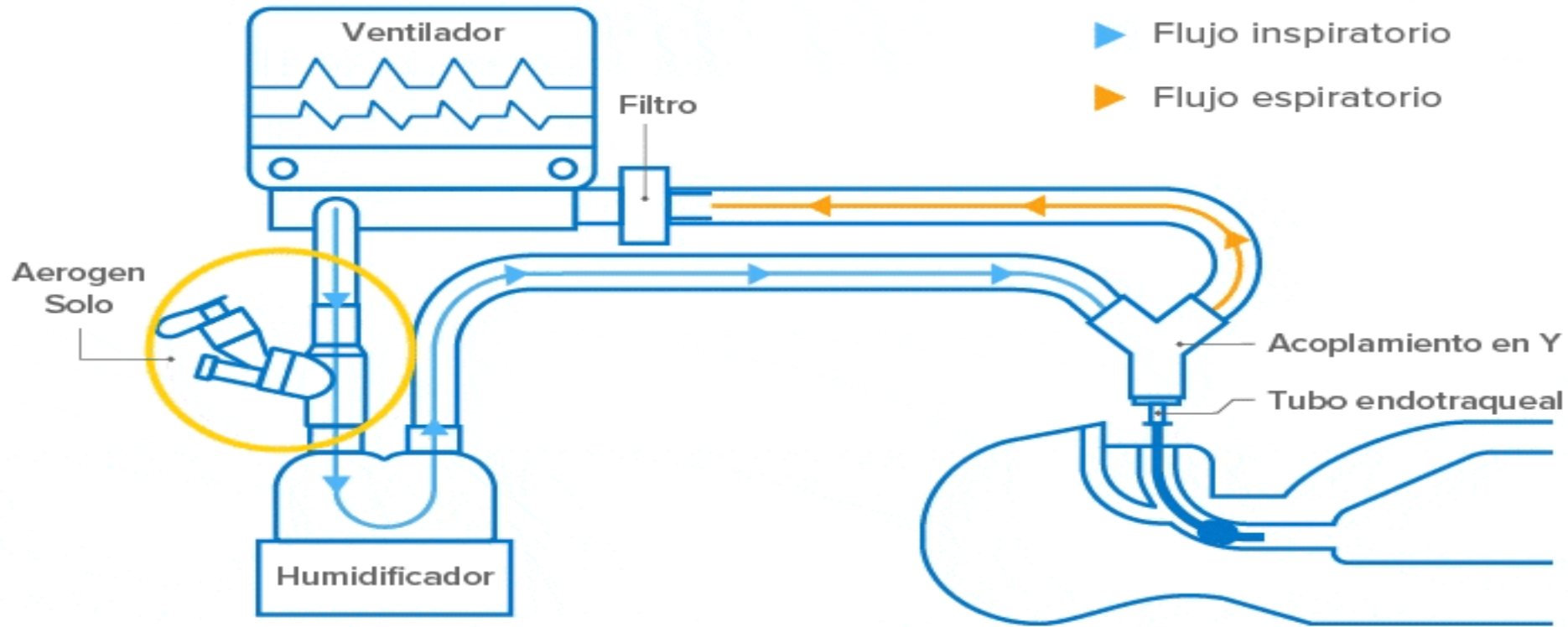
Tabla 1. Características comparadas de los generadores de aerosol utilizados en cuidados intensivos (12-14).

	NJ	NUS	NM	IDMp	INS#
Fuente de poder	gas comp./eléctrico	eléctrico	batería/eléctrico	propelentes	mecánica
Generación del aerosol	activa con flujo de gas restringida	electrónica no adiciona gas restringida	electrónica no adiciona gas portátil	manual c/propelentes no adiciona gas muy portátil	manual c/resorte no adiciona gas muy portátil
Portabilidad	ruidoso	silencioso	silencioso	silencioso	silencioso
Nivel de ruido	baja	alta	ambiente	ambiente	ambiente
Temperatura del aerosol	0.8-1.5	0.8 -1.2	0.1-0.3	NA	NA
Volumen residual (ml)	alta	baja	baja	baja	baja
Variabilidad en desempeño	si	si	si	no	no
Preparación de medicamento	posible	posible	posible	no es posible	no es posible
Mezclas de medicamentos	alta	alta	alta	baja	baja
Dosis emitida	largo	intermedio	corto (##)	muy breve	muy breve
Tiempo del tratamiento	80 (medio)	160 (largo)	4 (muy breve)	20 (breve)	30 (breve)
Tiempo inicio de nube (ms)	> 5 min	> 5 min	2-3 min	0.15-0.3 seg	1.1-1.5 seg
Duración del aerosol	posible	posible	menos probable	imposible	imposible
Contaminación	muy bajo	alto	alto	bajo	bajo
Costo del dispositivo	insp.-Y/ventilador	insp/Y o ventilador (con flujo continuo)	insp/Y o ventilador	rama inspiratoria	Y-TET
Instalación en circuito	2-10	NA	NA	NA	NA
Flujo de gas (L/min)	dependiente abierto al circuito	dependiente abierto al circuito	superior con barrera entre reservorio y circuito	superior con válvula entre canister y circuito	en línea c/ TET válvula entre reservorio y circuito
Reservorio medicamento					

NJ: nebulizador tipo Jet; NUS: nebulizador ultrasónico; NM: nebulizador de malla vibratoria; IDMp: inhalador de dosis medida pressurizado; INS: inhalador de nube suave (Respimat®); # Está descrito su uso en circuitos de VM aunque los adaptadores no están disponibles comercialmente; ## El tiempo de entrega puede ser más largo en dispositivos sincronizados con la inspiración; NA: no aplicable; insp/Y: entre la rama inspiratoria y la Y del paciente; Y-TET: entre la Y del paciente y el tubo endotraqueal.

# Nebulizadores de malla en Asistencia Ventilatoria Mecánica

Imágenes SPECT-CT representativas del depósito pulmonar de aerosol



en un  
rnier J, et

# CONCLUSIONES

- El uso de fármacos mucoactivos debe indicarse como complemento en el clearance bronquial y la KTR, adecuándose a cada paciente y su proceso fisiopatológico subyacente.
- La selección de los fármacos mucoactivos debe basarse en la evidencia de los efectos terapéuticos en la población pediátrica.
- Se posee evidencia fuerte de los beneficios de las alfa dornasas en pacientes con exacerbación de Fibrosis Quística, en relación a la mejoría de la función pulmonar.
- Los dispositivos de nebulización de malla presentan superioridad clínica para la entrega de mucoactivos en aerosoles, a pesar de sus costos.
- Es necesario ampliar el conocimiento basado en la evidencia en el empleo de mucoactivos en patologías respiratorias en pacientes pediátricos críticos

