

Organizado por:

ESMON

Actualización en el manejo de las **secreciones respiratorias** en cuidados intensivos

Unidad 2.

Métodos farmacológicos en el manejo de
las secreciones respiratorias

Avalado por:

SeMicyuc
LOS PROFESIONALES DEL ENFERMO CRÍTICO

Patrocinado por:

 **Chiesi**

Índice

| | |
|---|----|
| ● Introducción..... | 3 |
| ● Manejo farmacológico..... | 5 |
| Agentes mucoactivos..... | 5 |
| Expectorantes..... | 5 |
| Mucolíticos..... | 7 |
| Mucocinéticos..... | 8 |
| Mucorreguladores..... | 8 |
| Solución salina al 0,9%..... | 9 |
| Tratamiento de la hipersecreción..... | 9 |
| ● Paciente crítico..... | 10 |
| ● Aerosolterapia..... | 12 |
| Nebulizadores ultrasónicos..... | 13 |
| Nebulizadores en jet, neumáticos o de chorro de aire..... | 13 |
| Nebulizadores en malla o electrónicos..... | 13 |
| ● Futuro..... | 14 |
| ● Bibliografía..... | 16 |

Unidad 2.

Métodos farmacológicos en el manejo de las secreciones respiratorias

Clara Vilà Vilardell¹, Joan-Ramon Masclans²

¹Médico adjunto del Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar. Barcelona.

²Jefe del Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar. Barcelona.

Correspondencia:

cvilavilardell@psmar.cat

jrmasclans@psmar.cat

Para la redacción de este capítulo se ha revisado la literatura existente sobre manejo farmacológico de las secreciones respiratorias. Cabe destacar sobre la primera que la extensa mayoría de los artículos y revisiones publicadas versan alrededor de la fibrosis quística (FQ), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma, encontrándose pocos trabajos centrados en el paciente crítico ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La evidencia científica dirigida a estos pacientes se presenta en el apartado: Paciente crítico.

Introducción

Las **secreciones respiratorias** son frecuentes en el paciente crítico, ya sea por presentar patología respiratoria aguda o crónica agudizada, o como consecuencia del aislamiento de la vía aérea en pacientes intubados o con traqueotomía, tengan o no patología respiratoria.

Las **glándulas submucosas** se localizan en la tráquea y el árbol bronquial proximal. La formación de secreciones bronquiales depende principalmente del sistema nervioso pa-

rasimpático, que a través del nervio vago libera acetilcolina, estimulando los receptores muscarínicos de las glándulas submucosas, las células epiteliales y las células caliciformes, y consecuentemente, activando la secreción de mucosidad bronquial. La densidad de estos receptores disminuye en sentido distal, siendo prácticamente inexistentes a nivel de bronquiólos terminales¹.

Un aumento en la **densidad** de estas secreciones puede derivar en una compactación de las mismas, que se adhieren a la pared bronquial, provocando una obstrucción, bien sea a nivel bronquial, dando lugar a atelectasias, o a nivel de tubo orotraqueal o cánula de traqueotomía, provocando un taponamiento del orificio respiratorio^{2,3}. Estas secreciones, además, actúan como reservorio de microorganismos patógenos que colonizan y/o infectan la mucosa bronquial⁴.

En la UCI, el **paciente crítico** presenta a menudo **miopatía** (disfunción muscular periférica y diafragmática) asociada principalmente a la ventilación mecánica y al encamamiento prolongado^{5,6}, dificultando la movilidad de dichas secreciones, lo que se puede traducir en un alargamiento del proceso infeccioso e inflamatorio y, por tanto, de días de ingreso en la UCI. Además, el uso de **gases medicinales** en los hospitales, tanto en soporte no invasivo (como la ventilación no invasiva) como para la ventilación mecánica a través del tubo orotraqueal sin humidificar, se ha asociado a la deshidratación de la mucosa respiratoria⁷, y a una mayor disfunción del **sistema mucociliar**, dando lugar a secreciones espesas e impidiendo su movilización y ulterior expulsión de la vía respiratoria².

El acondicionamiento de estos gases medicinales, es decir, su humidificación, así como el control de su temperatura, son necesarios para asegurar una correcta función del sistema mucociliar, y más teniendo en cuenta que las estructuras de la vía aérea superior, encargadas de humidificar y calentar el aire inspirado, quedarán excluidas respecto al sistema de ventilación artificial^{3,8}. Se considera un acondicionamiento óptimo con saturación isotérmica (humedad relativa de vía aérea del 100%) si el gas se suministra a una temperatura de 37 °C y con una humedad absoluta de 44 mg de agua (H₂O)/L de aire⁹.

Por otro lado, los **procesos inflamatorios e infecciosos** generan una respuesta inflamatoria intensa, acumulando productos de destrucción bacteriana (filamentos de actina, ácido desoxirribonucleico [ADN] de neutrófilos), remanentes derivados de la apoptosis celular y microorganismos, aumentando de esta forma la viscosidad y contribuyendo a dificultar la expectoración¹⁰. La misma respuesta inflamatoria potencia también la hiperplasia de las células caliciformes y, por tanto, la hipersecreción de moco⁷.

A modo de resumen, el paciente crítico, tanto por su propia patología como por su condición de enfermo crítico, es un paciente frágil. La aparición de secreciones densas y tapones de moco, y su difícil manejo en estos pacientes, pueden ser deletéreas, tanto durante el proceso de ventilación como para el proceso de *weaning*, comportando un aumento en los requerimientos de oxígeno, empeorando la ventilación y, potencialmente, aumentando su morbimortalidad⁷.

Manejo farmacológico

Las secreciones respiratorias forman un gel adhesivo y viscoelástico conformado por **moco**, surfactante y fluido periciliar, cuyas **propiedades biofísicas** (es decir, sus características viscoelásticas) están determinadas principalmente por mucinas, glicoproteínas poliméricas largas formadoras de gel¹⁰, siendo MUC2, MUC4, MUC5AC y MUC5B las mucinas primarias en la vía aérea^{11,12}. La mucina, además, ha demostrado tener capacidad para alterar los neutrófilos y mermar su función de fagocitar las bacterias¹³.

Se presentan a continuación agentes farmacológicos que alteran la proporción entre viscosidad y elasticidad (propiedades biofísicas) de las secreciones¹⁰ y que modifican el transporte mucociliar y la tos. Existen pocos datos actualmente en relación con el control de la hipersecreción de moco, con la consecuente falta de fármacos destinados a la síntesis y secreción de mucina.

Agentes mucoactivos

Se entiende por **agentes mucoactivos** aquellos medicamentos que están destinados a alterar las propiedades biofísicas (viscosidad y elasticidad), la adherencia e hidratación, y la cohesión de la mucosidad, y así promover el aclaramiento de las secreciones a través de la tos¹⁴. Su objetivo es pues mejorar la capacidad de expectorar. En dicha definición, se incluyen distintos fármacos que se agrupan según su mecanismo de acción: expectorantes, mucolíticos, mucocinéticos y mucorreguladores¹⁰.

Expectorantes

Son fármacos que mejoran la capacidad para expulsar secreciones del árbol traqueobronquial mediante la generación de un **gradiente osmótico** que se traduce en un incremento de volumen de agua en el epitelio de la vía respiratoria, reduciendo en consecuencia su

viscosidad y favoreciendo su aclaramiento final¹⁰. Estos agentes no tienen efectos sobre la frecuencia del latido ciliar.

- **Solución salina hipertónica (7%) nebulizada:** agente hiperosmolar iónico nebulizado con capacidad para aumentar el agua disponible en la superficie de la vía aérea. Se ha sugerido en estudios *in vitro* que tiene capacidad para inestabilizar el moco a través de la reducción del entrelazado del gel, rompiendo los enlaces iónicos del mismo¹⁵. Ha demostrado mejoría en la calidad de vida y disminución de exacerbaciones en pacientes con FQ, pero sin efectos sobre la pérdida de capacidad pulmonar (FEV1, FVC, RV, TLC, FEF25-75, eNO)¹⁶.
- **Manitol en polvo seco inhalado:** monosacárido hiperosmolar inhalado en forma de cápsulas. Se trata de una sustancia no iónica, con baja absorción, y que no se transporta a través del epitelio. El manitol tiene capacidad para mover el agua hacia la vía aérea e hidratar las secreciones. Por otro lado, ha demostrado reducir las propiedades de la superficie del moco en varios rangos de dosis, y sin diferencias entre distintas patologías respiratorias, tal y como se expone en una revisión de 2013 que incluye estudios en pacientes asmáticos, con bronquiectasias, y en FQ¹⁴. Provoca además tos tras su inhalación, mediante la estimulación nerviosa causada por la hiperosmolaridad.
- **Solución hipertónica con hialuronato de sodio** (solución salina hipertónica al 7% con ácido hialurónico al 0,1%): el ácido hialurónico es un glicosaminoglicano responsable de la homeostasis y el contenido se agudiza a nivel de la matriz extracelular, por lo que podría mejorar la hidratación en las vías respiratorias y reducir el efecto de la elastasa neutrofílica, según se ha reflejado en estudios *in vitro* e *in vivo*¹⁷. Varios ensayos clínicos en pacientes con FQ han mostrado la superioridad en tolerancia, mejoría de síntomas y disminución de efectos adversos de la combinación de solución hipertónica con ácido hialurónico respecto al hipertónico solo^{18,19}, y su administración se ha relacionado con una menor necesidad de uso de broncodilatadores²⁰. En pacientes con FQ, la solución hipertónica con hialurónico ha presentado una eficacia parecida a la dornasa alfa, tal y como indican grupos de expertos de referencia en FQ, pero con un coste casi siete veces inferior y parecido al precio de los mucolíticos clásicos.

Hay que tener en cuenta que la hiperosmolaridad estimula de forma aguda la liberación de leucotrienos y prostaglandinas, así como muchos productos inflamatorios, como la elastasa neutrófila, pudiendo estimular directamente la secreción de mucina¹⁴. Además, las altas concentraciones de cloro y sodio en la vía aérea comprometen las propiedades antimicrobianas de las secreciones¹¹.

La **guaifenesina** es una molécula descrita como mucolítica y expectorante. Se han observado efectos tóxicos, ya que disminuye el latido ciliar²¹, y se ha descartado como expecto-

torante o mucolítico en pacientes con infección respiratoria aguda tras un ensayo clínico que no observó cambios en el volumen ni propiedades del moco tras la administración del fármaco a las dosis recomendadas²².

Mucolíticos

Fármacos que alteran las características biofísicas de las secreciones a través de la **despolimerización de la mucina**, con el objetivo de disminuir su viscosidad, favoreciendo su aclaramiento:

- **N-acetilcisteína (NAC) nebulizada:** mucolítico clásico, en uso desde la década de 1960. Disuelve los puentes disulfuro que unen los polímeros de mucina. Tiene además propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que pueden influir en las propiedades del moco¹⁰. En estudios realizados en murinos, se ha observado que presenta una eliminación muy rápida, siendo del 70% en menos de 15 minutos²³. En otros modelos animales de asma, se ha observado que puede ocasionar broncoconstricción e inhibir el latido ciliar²⁴, y en la EPOC no ha demostrado mejorar la clínica de los pacientes con exacerbación asociada a un aumento de la producción de moco²⁵. La administración de **NAC oral** se ha estudiado recientemente, mostrándose inefectiva para la prevención del empeoramiento de la capacidad pulmonar (FEV1 y VC) y la prevención de exacerbaciones en pacientes con EPOC²⁶.
- **Carbocisteína oral:** mucolítico que incrementa el transporte de cloro a través del epitelio de la vía aérea, incidiendo así en el balance viscoelástico del moco²⁷. Ha demostrado atenuar la secreción de mucina en pacientes con EPOC, así como reducir la infiltración neutrofílica y modular las citocinas inflamatorias²⁸.
- **Dornasa alfa (desoxirribonucleasa [DNasa] recombinante humana):** péptido mucolítico con capacidad para hidrolizar polímeros de ADN. Es el principal fármaco aprobado para el manejo de las secreciones en pacientes con fibrosis quística¹¹, y puede no tener beneficios en pacientes con escasos polímeros de ADN en el esputo¹⁴. Una revisión de 2016 determinó que, comparada con placebo, la dornasa alfa administrada a pacientes con FQ mejora significativamente el FEV1 y el aclaramiento pulmonar, y disminuye las exacerbaciones a largo plazo²⁹.
- **Timosina beta-4 (T β ₄) y gelsolina:** son péptidos mucolíticos. Por un lado, despolimerizan los filamentos de actina mediante el secuestro de la molécula de actina G (T β ₄) y bloqueando los extremos de los filamentos (**gelsolina**)¹⁰. Por otro lado, disminuyen la cohesión de la capa de moco.

La literatura sugiere la existencia de sinergia en la combinación de cada uno de ellos junto con la dornasa alfa³⁰.

- **Mesna (sodio 2-mercaptoetanosulfonato):** es un agente detoxificante usado como agente mucolítico clásicamente, y ha sido estudiado para el manejo de las secreciones respiratorias. En un estudio de 1995 en pacientes sometidos a ventilación mecánica, mostró que su instilación endotraqueal inducía episodios de broncoespasmo de más de 1 h de duración³¹. En una revisión sistemática reciente, se detecta que el mesna, mayoritariamente estudiado en pacientes con EPOC, no mejora la disnea, la tos, ni genera cambios en el esputo, aunque hay resultados contradictorios al respecto, y las poblaciones estudiadas son muy pequeñas³².

Mucocinéticos

Fármacos que actúan de forma directa sobre el **latido ciliar**, ya sea aumentando el flujo de aire de la tos espiratoria o despegando las secreciones altamente adhesivas de las paredes de las vías respiratorias, mejorando el aclaramiento de la tos. Estos fármacos han demostrado tener un efecto escaso en presencia de patología pulmonar, probablemente debido a que los cilios de las vías respiratorias de estos pacientes son disfuncionantes o incluso ausentes, y paradójicamente pueden aumentar la secreción de mucina¹⁰.

Los **broncodilatadores agonistas de los adrenerreceptores $\beta 2$** disminuyen la resistencia de la vía aérea, incrementando el flujo espiratorio, y mejorando así el aclaramiento de tos³³. Son los fármacos con mayor capacidad mucocinética¹¹, siempre y cuando la alteración del transporte mucociliar sea reversible²⁷. Estos agentes están indicados en pacientes con evidencia de obstrucción de flujo aéreo (EPOC, asma y bronquiectasias), y en pacientes con riesgo de atelectasia¹¹. Un estudio *in vitro* sugiere que podrían mejorar el aclaramiento mucociliar también en pacientes con FQ³⁴.

Otros mucocinéticos:

- **Nucleótidos tricíclicos:** regulan el transporte de calcio a través del receptor purinérgico P2Y₂. Han demostrado una mejoría del aclaramiento mucociliar en pacientes sanos²⁷.
- **Surfactante pulmonar:** reduce la adhesividad del moco incrementando la eficiencia de la energía del aparato ciliar¹⁰.
- **Ambroxol:** utilizado como estimulante de la secreción de surfactante, es un secretagogo, pero tiene la capacidad de normalizar la viscosidad del moco. Los estudios publicados son contradictorios¹⁰, pero finalmente mostró beneficios en la eliminación de moco, presentando actividad antioxidante y antiinflamatoria²⁷.

Mucorreguladores

Fármacos con capacidad para regular la secreción de moco o interferir en la red de filamentos de actina y DNA:

- **Macrólidos:** disminuyen la inflamación de vía aérea y la secreción de mucina. Se han descrito varios mecanismos de acción a través de los que mejorarían el aclaramiento mucociliar: la inhibición en la quimiotaxis de neutrófilos, la regulación del tono neural en la vía aérea y/o la modulación de la contracción del músculo liso bronquial²⁷. Se ha observado una disminución del riesgo y la frecuencia de las exacerbaciones en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con una pauta de tratamiento adyuvante de **azitromicina o claritromicina**¹¹. Esta última tendría también la capacidad de inhibir la hiperplasia de células caliciformes inducida por interleucina-13 (IL-13)³⁵.
- **Anticolinérgicos:** la actividad parasimpática colinérgica es una de las formas de estimulación directas de la secreción de moco en las glándulas submucosas de la vía respiratoria a través de receptores muscarínicos. Los fármacos como el **ipratropio** o el **tiotropio** tienen la capacidad de disminuir el volumen de secreciones sin afectar el transporte mucociliar, a diferencia de la **atropina**, que bloquea el aclaramiento ciliar²⁷.
- **Glucocorticoides:** potentes antiinflamatorios que disminuyen la inflamación de vía aérea. Su administración por vía inhalatoria maximiza los efectos en el tejido pulmonar, disminuyendo los requerimientos de esteroides sistémicos¹¹. Su mecanismo de acción no está del todo clarificado, pero sí se conoce su interacción con el factor nuclear $\kappa\beta$ que bloquea la transcripción genómica, y su capacidad para disminuir la cantidad de células implicadas en el asma, inhibir la liberación de mediadores inflamatorios derivados de linfocitos, macrófagos y células del epitelio alveolar³⁶.

Solución salina al 0,9%

La administración directa de solución salina (SS) al 0,9% en las vías respiratorias es una técnica ampliamente utilizada bajo el pretexto de que puede ayudar a movilizar las secreciones traqueobronquiales, fluidificarlas, y aumentar el estímulo tusígeno, pero no hay evidencia que respalde estas declaraciones. Sin embargo, sí que se ha objetivado la hipoxemia posterior a la administración del SS al 0,9%, que puede persistir hasta 10 minutos tras la succión endotraqueal³⁷.

Se recomienda el uso de sistemas de humidificación del tubo orotraqueal para mantener la vía aérea hidratada y mejorar así el manejo de las secreciones⁹.

Tratamiento de la hipersecreción

Como se ha comentado al principio del capítulo, se han estudiado varias moléculas y vías para alterar la hipersecreción de mucina, pero hay pocos resultados favorables publicados.

Entre los mecanismos que se han estudiado, se incluyen: los inhibidores de la actividad nerviosa; los antagonistas de los receptores de la taquicinina (péptido neuromodulador); los inductores de la epoxigenasa (enzima del citocromo P450); los inhibidores de la **exocitosis de mucina**; los inhibidores de la **síntesis de mucina** y la **hiperplasia de las células caliciformes**; los inductores de la apoptosis de las células caliciformes; y los **agonistas y antagonistas del receptor purinérgico P2Y2** entre otras³⁸, sin haberse demostrado hasta la fecha ningún tratamiento efectivo para la hipersecreción de moco ni la metaplasia de las células caliciformes. Si bien se ha puesto de manifiesto el beneficio de algunas moléculas, como la molécula inhibidora **HSP90**, sobre la metaplasia de células caliciformes en un estudio murino realizado mediante un prototipo de perturbación de la respuesta³⁹.

Paciente crítico

El manejo de las secreciones en el paciente crítico se ha basado tradicionalmente en recomendaciones de expertos y en la evidencia puntual.

Particularmente, este manejo se ve dificultado, por un lado, por las características del moco (propiedades viscoelásticas), y por otro lado, por condiciones que alteran el mecanismo de la tos (miopatía) y la función mucociliar (daño directo por aspiraciones repetidas en paciente con intubación orotraqueal)². Además, como se ha mencionado previamente, los procesos inflamatorios estimulan la hiperplasia de las células caliciformes.

La mucina, como se ha comentado al inicio de este capítulo, altera la función de los neutrófilos. En pacientes críticos sometidos a **ventilación mecánica** (VM), la presencia de secreciones subglóticas deriva en una acumulación de más mucina a ese nivel, provocando una modificación de los mecanismos de respuesta inmune a nivel local, y consecuentemente, fomentando el crecimiento bacteriano¹³. En este sentido, cobran importancia los fármacos mucolíticos, ya que podrían incidir en dicha alteración inmunológica. El anterior estudio prospectivo, *in vitro*, sugiere que los agentes mucolíticos pueden revertir la disfunción de los neutrófilos provocada por la mucina.

Recientemente, el grupo de Icard *et al.*⁷ ha publicado una revisión de la evidencia científica en torno a los agentes mucoactivos en pacientes sometidos a VM. Los autores seleccionaron inicialmente ocho ensayos que cumplían todos los criterios, pero debido a su heterogeneidad y a que todos eran de un tamaño de muestra muy pequeño, no pudieron llevar a cabo un metaanálisis.

- Por sus propiedades antioxidantes, la **NAC** ha sido extensamente estudiada en enfermedades hepáticas, renales, pulmonares, e incluso en disfunción multiorgánica. En 1995, un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, determinó que la NAC administrada por vía intravenosa no causaba impacto alguno sobre las secreciones respiratorias en pacientes ventilados con respecto a placebo⁴⁰. En 2015, otro estudio controlado aleatorizado en pacientes ventilados concluyó que no había diferencias en la densidad del esputo tras la administración de NAC nebulizada respecto a suero salino nebulizado⁴¹. En 2018, el ensayo NEBULAE en pacientes ventilados, el de mayor tamaño de muestra publicado (922 pacientes de siete hospitales de los Países Bajos), determinó que la administración preventiva (rutinaria) de NAC asociada a broncodilatadores no disminuía el número de días de VM respecto a la administración a demanda (por indicación clínica)⁴².
- La **solución salina hipertónica (superior al 3%)** ha demostrado reducir la necesidad de hospitalización de pacientes pediátricos con bronquiolitis aguda respecto a la **isotónica (0,9%)**, tal como informa una revisión sistemática de 2015⁴³. Pero en el caso de pacientes pediátricos ventilados mecánicamente, un ensayo clínico de 2016 no demostró disminución en días de ventilación mecánica tras la administración profiláctica de una **solución hipertónica (3%)** comparada con la **isotónica (0,9%)**⁴⁴.
- En adultos, el grupo de Youness *et al.* observó que no había diferencias en la evolución de atelectasias en pacientes ventilados a los que, tras la aparición de la atelectasia, se administraba broncodilatadores combinados con **solución salina hipertónica (7%), isotónica (0,9%)** o **dornasa alfa**⁴⁵.
- La **dornasa alfa** ha sido muy poco estudiada en paciente crítico sin FQ. Un ensayo aleatorizado es el de Youness *et al.*⁴⁵, presentado en el punto anterior. Otro estudio fue publicado en 2013⁴⁶, comparando la **dornasa alfa** contra placebo nebulizado para el tratamiento de las atelectasias en pacientes ventilados, sin apreciar mejoría de las mismas.

Por lo tanto, la mayoría de los estudios concluyen finalmente que, ante la poca evidencia publicada respecto al manejo farmacológico de las secreciones respiratorias en pacientes críticos sometidos a VM, son necesarios más estudios para poder llegar a generar recomendaciones al respecto⁷.

En otra revisión de 2008, los autores destacan para los especialistas en paciente crítico que, en estudios *in vitro*, la **NAC** ha demostrado antagonizar a antibióticos aminoglucósidos y β -lactámicos, así como se ha observado que, incluso a bajas concentraciones, podría inhibir el crecimiento de *Pseudomonas*, por lo que podría causar falsos negativos en los cultivos⁴⁷. En la misma revisión, se pone de manifiesto que no hay evidencia clínica

respecto al uso de **agonistas β_2 adrenérgicos** y su capacidad sobre el latido mucociliar en pacientes críticos.

Un estudio publicado en 2019, centrado en pacientes sometidos en VM tras inhalación de humos en un centro para quemados, sugiere que la **NAC** nebulizada con **heparina** y **albuterol** disminuye significativamente los días de VM contra la administración de albuterol y/o ipratropio⁴⁸. Pero se trata de un estudio retrospectivo, con una población de solo 48 pacientes, en un subgrupo muy específico de pacientes ventilados.

Recientemente, se ha presentado en el Congreso Internacional de Enfermería Intensiva de 2019 un trabajo en pacientes críticos sometidos a VM sobre el impacto del uso de la **solución hipertónica con ácido hialurónico** en el manejo de las secreciones respiratorias, en el que se observó una mejoría cualitativa en el grado de fluidificación de las secreciones traqueales⁴⁹.

Aerosolterapia

Para la administración de fármacos de forma directa sobre la vía respiratoria, se utiliza su disposición en aerosol administrándose por vía inhalatoria⁵⁰. Se entiende por **aerosol** la suspensión estable de partículas sólidas o líquidas en aire u otro gas, como el oxígeno⁵¹. Los **nebulizadores** son los dispositivos encargados de generar aerosoles a partir de partículas líquidas. Idealmente los aerosoles generados deberían ser monodispersos con partículas de tamaño y forma similares, pero la realidad es que son un conjunto de partículas de diversos diámetros.

Los aerosoles generados se depositarán en el tracto respiratorio según sean: las características de la partícula a nebulizar (tamaño, forma, densidad, viscosidad y tensión superficial); el patrón respiratorio del paciente; las características de la vía aérea y el pulmón⁵⁰; y el sistema de nebulización empleado y su velocidad de flujo, siendo inversamente proporcional el tamaño de la partícula al flujo del aerosol¹¹.

Según su tamaño, el **depósito de las partículas** se produce por:

- Impactación, por cambios de flujo a gran velocidad, como en la boca, la tráquea y los bronquios principales. Partículas mayores de 5 μm de diámetro. Tiene escaso efecto terapéutico, ya que se eliminan por vía mucociliar.
-

- Sedimentación, depositándose en las paredes de la vía aérea por gravedad, en bronquios distales. Partículas de 1-5 μm . Se absorbe directamente desde el pulmón, por lo que es el mecanismo con **mayor efecto terapéutico**.
- Difusión, también eliminada por depuración mucociliar y por fagocitosis, con lo que presentan escaso efecto terapéutico. Partículas menores de 1 μm .

Tal como revisa el grupo de Cortes-Telles *et al.* recientemente¹¹, los nebulizadores se componen por una cámara de nebulización (donde se introduce el líquido a nebulizar) y un generador de energía.

Existen distintos **sistemas de nebulización**, con distintas dosis finales de fármaco liberado en la vía aérea, en función del volumen de líquido inicial, de la eficiencia del sistema y de la cantidad de volumen residual final.

Nebulizadores ultrasónicos

Utilizan como fuente de energía la vibración de alta frecuencia (superior a 1 MHz) a través de un cristal piezoeléctrico. Producen flujos entre 2 y 20 L/min, con capacidad para nebulizar grandes volúmenes, y son adecuados para nebulizar soluciones con broncodilatadores o suero salino, pero no para antibióticos, corticoesteroides ni dornasa alfa, ya que el cristal piezoeléctrico puede generar calor e inactivar los fármacos⁵².

Nebulizadores en jet, neumáticos o de chorro de aire

Utilizan como fuente de energía un compresor mecánico de aire o un gas comprimido (oxígeno o aire). El aerosol se genera en este caso por el impacto del flujo de gas en la cámara de nebulización, fragmentando el líquido en múltiples gotas. Deben utilizarse flujos entre 6 y 9 L/min.

Hay varios tipos de nebulizadores *jet*, siendo los más utilizados: los convencionales de débito constante, los de efecto Venturi activo durante la inspiración y los dosimétricos (con sistema de dosificación en la inspiración), siendo estos últimos los más efectivos, ya que liberan el aerosol según el flujo respiratorio de cada paciente⁵¹.

Nebulizadores en malla o electrónicos

Funcionan con electricidad, generando el aerosol al pasar la solución por los agujeros de una malla. Esta malla puede ser **estática** (aplicando presión en el líquido para que pase por los agujeros) o **vibratoria** (pasa por los agujeros gracias a la vibración de la malla).

La eficacia de los nebulizadores de malla es superior al resto, consiguiendo una fracción de partículas pequeñas superior, capaces de llegar a la periferia del pulmón, con escaso residuo final, y con capacidad para nebulizar mayores volúmenes⁵³.

Futuro

Se presentan a continuación varias líneas moleculares que actualmente se encuentran en estudio y desarrollo para el tratamiento, dirigido tanto a las propiedades viscoelásticas del moco como a la regulación de la síntesis y la secreción de este. Sin embargo, la mayoría se encuentra aún en fase experimental, habiéndose probado beneficios *in vitro* o en modelos murinos:

- Se han estudiado *in vitro* moléculas **inhibidoras de proteasas** observando que juegan un papel en la degradación de la mucina en pacientes con patología respiratoria crónica como la EPOC, quienes presentan un déficit y menor actividad de antiproteasas a consecuencia de la infiltración pulmonar de neutrófilos liberadores de proteasas⁵⁴. En este sentido, se ha estudiado *in vitro* la **heparina ODSH** (2-O, 3-O heparina desulfatada) en pacientes con FQ, y su función como mucolítico no destructivo, la cual podría romper los puentes de hidrógeno y los iónicos¹¹ en sinergia con tratamientos actuales como la NAC o la dornasa alfa⁵⁵.
- La molécula **P3001**, también en fase de estudio preclínico, altera la sobreexpresión del gen de canales de sodio rompiendo los puentes disulfuro de las mucinas MUC5AC y MUC5B y reduciendo por tanto la viscoelasticidad del moco²³.
- Nanomedicina: las nanopartículas (NP) con carga neutra han sido estudiadas como moléculas que podrían penetrar la barrera hidrofóbica y electroestática de las secreciones respiratorias, transportando y liberando otras moléculas o sustancias farmacoactivas directamente dentro del entramado que conforma el moco. Entre estas nanopartículas, se encuentran en estudio los liposomas, las NP poliméricas, las NP lipídicas sólidas y los dendrímeros⁵⁶.

Una extensa revisión publicada en 2016⁵⁷ hace referencia a muchas de estas moléculas y vías en fase de estudio, clasificándolas según el mecanismo de acción implicado:

- Alteración de la síntesis de mucina:
 - **Inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)**: receptores expresados en las glándulas
-

submucosas y la superficie epitelial. Su inhibición disminuye la expresión de la MUC5AC y previene la hiperplasia de las células caliciformes inducida por la IL-13, y la movilización de neutrófilos. Los EGFR-TKI se han estudiado *in vitro* en células del epitelio bronquial humano de pacientes fumadores, observando una disminución de la producción de mucina y de la hiperplasia de células caliciformes⁵⁸.

- **Inhibidores del factor 1 de transcripción inducible por hipoxia (HIF-1):** es un factor de transcripción que estimula la hiperplasia de las células caliciformes a través de la estimulación del EGFR, así como la activación de la expresión de MUC5AC. En fase preclínica, se encuentra la molécula YC-1, inhibidora de HIF-1⁵⁹.
 - **Inmunoterapia:** los anticuerpos monoclonales podrían unirse a varios receptores de quimiocinas. Se ha observado su efecto contra la hipersecreción de moco en modelos murinos con asma⁶⁰.
 - **Estatinas:** tienen capacidad para disminuir la hiperplasia de células caliciformes a través de la inhibición de la IL-13, e inhiben por otra parte la expresión del RNAm de la mucina MUC5AC⁶¹.
- Alteración de la secreción de mucina:
 - Inhibidores de **MARCKS** (sustrato de proteína cinasa C rico en alanina miristoilada): molécula que permite la excreción de mucina intracelular. En modelos *in vitro* en células del epitelio bronquial humano, se ha estudiado el péptido **MANS**, con capacidad para bloquear MARCKS, observando una inhibición de la liberación de la mucina intracelular⁶².
 - Agonistas y antagonistas de los receptores purinérgicos **P2Y2**: receptores colinérgicos que actúan como segundo mensajero en la excreción de mucina por las glándulas submucosas, así como la secreción de agua, ayudando al aclaramiento mucociliar⁶³.
-

 **Bibliografía**

1. Pina J, Martins M, Morujao N. Absence of bronchial secretions in brain stem death. *Transplant Proc.* 2000;32(8):2582-3.
 2. Gomez Grande ML, Gonzalez Bellido V, Olguin G, Rodriguez H. Manejo de las secreciones pulmonares en el paciente crítico. *Enferm Intensiva.* 2010;21(2):74-82.
 3. Respiratory Adjunct Therapy. En: Irwin R, Rippe J. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine.* Cap 62. 7ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 684-98.
 4. Martínez García MÁ, Máiz Carro L, Catalán Serra P. Tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(12):599-609.
 5. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, Angus D, Hart N, Hermans G, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1270-81.
 6. Marin-Corral J, Dot I, Bogueña M, Cecchini L, Zapatero A, Gracia MP, et al. Structural differences in the diaphragm of patients following controlled vs assisted and spontaneous mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2019;45(4):488-500.
 7. Icard BL, Rubio E. The role of mucoactive agents in the mechanically ventilated patient: a review of the literature. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11:807-14.
 8. Yoo Y, Koh YY. Current treatment for primary ciliary dyskinesia conditions. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5:369-77.
 9. Doctor TN, Foster JP, Stewart A, Tan K, Todd DA, Mcgrory L. Heated and humidified inspired gas through heated humidifiers in comparison to non-heated and non-humidified gas in hospitalised neonates receiving respiratory support. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017:CD012549.
 10. Rubin B. Mucolytics, Expectorants, and Mucokinetic Medications. *Respir Care.* 2007;57(7):859-65.
 11. Cortes-Telles A, Che-Morales JL, Ortiz-Farías DL. Estrategias actuales en el manejo de las secreciones traqueobronquiales. *NCT Neumol y Cirugía Tórax.* 2019;78(3):313-23.
 12. Kim SH, Pei QM, Jiang P, Liu J, Sun RF, Qian XJ, et al. Upregulation of MUC5AC by VEGF in human primary bronchial epithelial cells: implications for asthma. *Respir Res.* 2019;20(1):282.
 13. Powell J, Garnett JP, Mather MW, Cooles FAH, Nelson A, Verdon B, et al. Excess mucin impairs subglottic epithelial host defense in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(3):340-9.
 14. Daviskas E, Rubin BK. Effect of inhaled dry powder mannitol on mucus and its clearance. *Expert Rev Respir Med.* 2013;7:65-75.
 15. King M, Rubin BK. Pharmacological approaches to discovery and development of new mucolytic agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:1475-90.
-

16. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD001506.
 17. Brivio A, Conese M, Gambazza S, Biffi A, Tirelli AS, Russo M, et al. Pilot randomized controlled trial evaluating the effect of hypertonic saline with and without hyaluronic acid in reducing inflammation in cystic fibrosis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(6):482-9.
 18. Ros M, Casciaro R, Lucca F, Troiani P, Salonini E, Favilli F, et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: A multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(2):133-7.
 19. Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, Di Pasqua A, Ferri P, Siano M, et al. Hyaluronic acid improves «pleasantness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther*. 2010;27(11):870-8.
 20. Furnari ML, Termini L, Traverso G, Barrale S, Bonaccorso MR, Damiani G, et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(6):315-22.
 21. Rubin BK. An in vitro comparison of the mucoactive properties of guaifenesin, iodinated glycerol, surfactant, and albuterol. *Chest*. 1999;116(1):195-200.
 22. Hoffer-Schaefer A, Rozycki HJ, Yopp MA, Rubin BK. Guaifenesin has no effect on sputum volume or sputum properties in adolescents and adults with acute respiratory tract infections. *Respir Care*. 2014;59(5):631-6.
 23. Ehre C, Rushton ZL, Wang B, Hothem LN, Morrison CB, Fontana NC, et al. An improved inhaled mucolytic to treat airway muco-obstructive diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(2):171-80.
 24. Reinero CR, Lee-Fowler TM, Dodam JR, Cohn LA, DeClue AE, Guntur VP. Endotracheal nebulization of N-acetylcysteine increases airway resistance in cats with experimental asthma. *J Feline Med Surg*. 2011;13(2):69-73.
 25. Ayfer Aytemur Z, Baysak A, Ozdemir O, Köse T, Sayiner A. N-acetylcysteine in patients with COPD exacerbations associated with increased sputum. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(7- 8):256-61.
 26. Rutten-Van Mólken M, Decramer M, Rutten-Van Mólken M, Dekhuijzen R, Troosters T, Van Herwaarden C, et al. Articles Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1552-60.
 27. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):127-33.
-

28. Song Y, Wang W, Xie Y, Xiang B, Huang X, Guan W, *et al.* Carbocysteine inhibits the expression of Muc5b in COPD mouse model. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3259-68.
 29. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD001127.
 30. Kater A, Henke MO, Rubin BK. The role of DNA and actin polymers on the polymer structure and rheology of cystic fibrosis sputum and depolymerization by gelsolin or thymosin beta 4. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1112:140-53.
 31. Fernandez R, Sole J, Blanch L, Artigas A. The effect of short-term instillation of a mucolytic agent (mesna) on airway resistance in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1995;107(4):1101-6.
 32. Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, Steward R, Button BM, Thompson BR, *et al.* Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017;22(6):1084-92.
 33. Frohock JI, Wijkstrom-Frei C, Salathe M. Effects of albuterol enantiomers on ciliary beat frequency in ovine tracheal epithelial cells. *J Appl Physiol.* 2002;92:2396-402.
 34. Delavoie F, Molinari M, Milliot M, Zahm JM, Coraux C, Michel J, *et al.* Salmeterol restores secretory functions in cystic fibrosis airway submucosal gland serous cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40(4):388-97.
 35. Tanabe T, Kanoh S, Tsushima K, Yamazaki Y, Kubo K, Rubin BK. Clarithromycin inhibits interleukin-13-induced goblet cell hyperplasia in human airway cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(5):1075-83.
 36. Colice GL. Comparing Inhaled Corticosteroids Introduction Therapeutic Indications for Inhaled Corticosteroids Methods for Comparing Inhaled Corticosteroids Potency Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Clinical Trials Effects of Inhalation Delivery Device. *Respir Care.* 2000;45(7):846-53.
 37. Overend TJ, Anderson CM, Brooks D, Cicutto L, Keim M, McAuslan D, *et al.* Updating the evidence base for suctioning adult patients: A systematic review. *Can Respir J.* 2009;16(3):e6-17.
 38. Rogers DF, Barnes PJ. Treatment of airway mucus hypersecretion. *Ann Med.* 2006;38(2):116-25.
 39. Pezzulo AA, Tudas RA, Stewart CG, Vargas Buonfiglio LG, Lindsay BD, Taft PJ, *et al.* HSP90 inhibitor geldanamycin reverts IL-13- and IL-17-induced airway goblet cell metaplasia. *J Clin Invest.* 2019;129(2):744-58.
 40. Konrad F, Schreiber T, Brecht-Kraus D, Georgieff M. Mucociliary transport in ICU patients. *Chest.* 1994;105(1):237-41.
 41. Masoompour SM, Anushiravani A, Tafaraj Norouz A. Evaluation of the Effect of Nebulized N-Acetylcysteine on Respiratory Secretions in Mechanically Ventilated Patients: Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci.* 2015;40(4):309-15.
-

42. Van Meenen DMP, van der Hoeven SM, Binnekade JM, De Borgie CAJM, Merkus MP, Bosch FH, *et al.* Effect of on-demand vs routine nebulization of acetylcysteine with salbutamol on ventilator-free days in intensive care unit patients receiving invasive ventilation: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(10):993-1001.
 43. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: A systematic review. *Pediatrics*. 2015;136(4):687-701.
 44. Shein SL, Gallagher JT, Deakins KM, Weinert DM. Prophylactic use of nebulized hypertonic saline in mechanically ventilated children: A randomized blinded pilot study. *Respir Care*. 2016;61(5):586-92.
 45. Youness HA, Mathews K, Elya MK, Kinasewitz GT, Keddissi JI. Dornase alpha compared to hypertonic saline for lung atelectasis in critically ill patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(6):342-8.
 46. Zitter JN, Maldjian P, Brimacombe M, Fennelly KP. Inhaled Dornase alfa (Pulmozyme) as a noninvasive treatment of atelectasis in mechanically ventilated patients. *J Crit Care*. 2013;28(2):218.e1-7.
 47. Jelic S, Cunningham JA, Factor P. Clinical review: Airway hygiene in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12(2):209.
 48. McGinn KA, Weigartz K, Lintner A, Scalese MJ, Kahn SA. Nebulized Heparin With N-Acetylcysteine and Albuterol Reduces Duration of Mechanical Ventilation in Patients With Inhalation Injury. *J Pharm Pract*. 2019;32(2):163-6.
 49. De la Fuente-Martos C, Rojas-Amezcuca M, Gómez-Espejo MR, Lara-Aguayo P, Morán-Fernández E, Aguilar-Alonso E. Humanization in healthcare arises from the need for a holistic approach to illness. *Med Intensiva*. 2018;42(2):99-109.
 50. boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, *et al.* European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001;18(1):228-42.
 51. Máiz Carro L, Wagner Struwing C. Beneficios de la terapia nebulizada: Conceptos básicos. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(SUPPL. 6):2-7.
 52. Laube BL, Janssens HM, De Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P, *et al.* What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308-31.
 53. Waldrep JC, Dhand R. Advanced Nebulizer Designs Employing Vibrating Mesh/Aperture Plate Technologies for Aerosol Generation. *Curr Drug Deliv*. 2008; 5:114-9.
 54. Chillappagari S, Preuss J, Licht S, Müller C, Mahavadi P, Sarode G, *et al.* Altered protease and antiprotease balance during a COPD exacerbation contributes to mucus obstruction. *Respir Res*. 2015;16(1):85.
-

55. Kummarapurugu AB, Afosah DK, Sankaranarayanan NV, Gangji RN, Zheng S, Kennedy T, *et al.* Molecular principles for heparin oligosaccharide-based inhibition of neutrophil elastase in cystic fibrosis. *J Biol Chem.* 2018;293(32):12480-90.
 56. Velino C, Carella F, Adamiano A, Sanguinetti M, Vitali A, Catalucci D, *et al.* Nanomedicine Approaches for the Pulmonary Treatment of Cystic Fibrosis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:406.
 57. Ha EVS, Rogers DF. Novel Therapies to Inhibit Mucus Synthesis and Secretion in Airway Hypersecretory Diseases. *Pharmacology.* 2016;97(1-2):84-100.
 58. Zhou J-S, Zhao Y, Zhou H-B, Wang Y, Wu Y-F, Li Z-Y, *et al.* Autophagy plays an essential role in cigarette smoke-induced expression of MUC5AC in airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;310:1042-52.
 59. Zhou X, Tu J, Li Q, Kolosov VP, Perelman JM. Hypoxia induces mucin expression and secretion in human bronchial epithelial cells. *Transl Res.* 2012;160(6):419-27.
 60. Shen H, Xu F, Zhang G, Wang S, Xu W. CCR3 monoclonal antibody inhibits airway eosinophilic inflammation and mucus overproduction in a mouse model of asthma. *Acta Pharmacol Sin.* 2006;27(12):1594-9.
 61. Zeki AA, Bratt JM, Rabowsky M, Last JA, Kenyon NJ. Simvastatin inhibits goblet cell hyperplasia and lung arginase in a mouse model of allergic asthma: a novel treatment for airway remodeling? *Transl Res.* 2010;156(6):335-49.
 62. Green TD, Crews AL, Park J, Fang S, Adler KB. Regulation of mucin secretion and inflammation in asthma: a role for MARCKS protein? *Biochim Biophys Acta.* 2011;1810(11):1110-3.
 63. Rogers DF. The role of airway secretions in COPD: pathophysiology, epidemiology and pharmacotherapeutic options. *COPD.* 2005;2(3):341-53.
-

Organizado por:

ESMON

Avalado por:

SeMicyuc
LOS PROFESIONALES DEL ENFERMO CRÍTICO

Patrocinado por:

 **Chiesi**