



## Empleo de fármacos por inhalación

Aurora Alejandra Maza Toledo\*

### RESUMEN

La aerosolterapia es un recurso terapéutico que brinda una ayuda sustancial a los pacientes con patología respiratoria.

Se presentan los mecanismos de acción, indicaciones y dosis de los medicamentos utilizados por esta vía, como son: broncodilatadores, mucolíticos, vasoconstrictores y antibióticos.

**Palabras clave:** Aerosolterapia, terapéutica.

### SUMMARY

*Aerosol therapy is a therapeutic resource that offers an important support to patients with a respiratory disease. The mechanisms of action, indications, doses and side effects of the drugs are analyzed. Among the drugs described are: bronchodilators, mucolytics, vasoconstrictors and antibiotics.*

**Key words:** Aerosol therapy, therapeutic.

### Fármacos por vía inhalada

La inhaloterapia es una rama moderna de la medicina que comprende seis capítulos: oxigenoterapia, terapia humectadora, fisioterapia pulmonar, ventilación mecánica, rehabilitación pulmonar y aerosolterapia.

La aerosolterapia nos permite la administración de medicamentos mediante dispositivos denominados nebulizadores dosificados, coloquialmente llamados micronebulizadores, con mínimos efectos colaterales en comparación a la vía sistémica, debido a las microdosis que penetran al aparato respiratorio.

El uso de medicamentos por inhalación actúa mediante tres mecanismos:

1. Acción local: Actúan en forma directa sobre los elementos celulares como son los receptores y membranas celulares sin paso al torrente circulatorio.
2. Por absorción: actúan a través de la membrana alvéolo-capilar con paso al torrente circulatorio y
3. Una combinación de los dos anteriores.

Es un error suponer que los medicamentos ejercen su acción por efecto tópico, ya que los pulmones y los bronquios se utilizan como vía rápida de absorción ge-

neral. Los mucolíticos y los mucocinéticos son los únicos que tienen efecto tópico.<sup>1</sup>

En estudios realizados se ha comprobado que únicamente la vía intravenosa es más rápida que la vía inhalada para conseguir adecuados niveles sanguíneos de medicamentos ya que en el pulmón, la superficie potencial para el intercambio de moléculas con la sangre es mayor a la que existe en cualquier otro órgano.<sup>2</sup>

El objetivo principal de la administración de fármacos por vía inhalada es aliviar o prevenir la triada sintomática que se presenta en los pacientes con patología respiratoria<sup>3</sup> y que corresponde a: **broncoespasmo, edema de la mucosa, retención de secreciones.**

Para lo cual contamos con medicamentos para tratar el broncoespasmo, el edema de la mucosa y la retención de secreciones.

### Broncoespasmo

Para aliviar el broncoespasmo se cuenta con broncodilatadores, que a continuación se abordan.

**Broncodilatadores:** Los precursores son las catecolaminas que se utilizan desde principios de siglo, sin embargo, ante sus múltiples efectos colaterales sobre corazón, se sintetizaron compuestos con acción preponderante sobre los receptores beta 2 adrenérgicos como las saligeninas, de las cuales la más utilizada es el salbutamol (albuterol en Europa).

**Salbutamol:** Mecanismo de acción, incrementa los niveles de adenosin-monofosfato-sódico cíclico (AMPc), lo

\* Médico Adscrito al Servicio de Inhaloterapia del Hospital General Centro Médico Nacional «La Raza», IMSS.

que provoca la relajación del músculo liso bronquial, aumenta la velocidad de depuración del moco traqueal. Tiene una mayor selectividad por los receptores beta 2 adrenérgicos, por lo que sus efectos colaterales sobre corazón son mínimos.<sup>3</sup>

**Indicaciones:** En padecimientos con broncoespasmo como asma, EPOC.

**Presentación:** Frasco de solución para inhalador de 10 mL; cada mL contiene 5 mg.

**Dosis:** 100 a 150 µg/kg peso/dosis. Dosis máxima de 5 mg.

Se administra en aerosol o RPPI (respiración con presión positiva intermitente). Su acción se inicia a los cinco minutos con una acción pico a los 30-60 minutos y duración de tres a cuatro horas.

**Aminofilina:** Derivado de las metilxantinas. Se suponía que inhibía la fosfodiesterasa manteniendo los niveles de AMPc e inhibiendo su destrucción, sin embargo, otros agentes que inhiben la fosfodiesterasa no producen broncodilatación. En 1978 se describió su acción de inhibir a la adenosina, que es una purina formada del AMP intracelular, que produce broncoconstricción en sujetos alérgicos y no alérgicos. Hay dos tipos de receptores en la superficie celular: los adenosina 1 (A1) y los adenosina 2 (A2). Hay evidencia clínica que las metilxantinas bloquean a estos receptores en concentraciones más bajas de las que se requieren para inhibir a la fosfodiesterasa, por lo que inhiben la liberación de histamina por el mastocito, provocan la redistribución de calcio dentro del músculo liso bronquial, aumentan la contractilidad del diafragma mejorando la ventilación, evitan la fatiga muscular y además tienen acción anti-inflamatoria, porque actúan sobre el factor acelerador de las plaquetas.

Se considera que la acción de las metilxantinas se debe a la interacción de los mecanismos antes señalados.<sup>4-10</sup>

**Indicaciones:** En crisis asmática en fase tardía. Tiene un inicio de acción inmediato y su duración es de 10 minutos, motivo por el cual se utiliza en combinación con el salbutamol.

**Presentación:** Ámpula de 10 mL, cada mL contiene 25 mg.

**Dosis:** 12.5 a 25 mg por aerosol o RPPI.

**Efectos colaterales:** Por vía inhalada no se han observado.

**Furosemida:** Es un agente diurético de asa que inhibe el co-transporte renal de sodio, cloro y potasio en el asa ascendente de Henle. Su mecanismo de acción en las vías respiratorias es inhibir el movimiento del cloro, a través de la membrana de la célula epitelial y disminuir la secreción de sodio y cloro al interior de la luz de la vía aérea.

En estudios efectuados en relación con asma bronquial se concluyó que previene la broncoconstricción

secundaria al ejercicio, al frío, a los alérgenos tanto en la fase temprana como en la tardía, al agua bidestilada administrada con nebulizador ultrasónico y al metabisulfito.<sup>11-15</sup>

La furosemida también aumenta la síntesis y liberación de prostaglandinas broncodilatadoras como la prostaglandina E2 (PGE2) en el epitelio de la vía aérea y de la prostaciclina (PGI2) en el endotelio vascular, inhibe la conversión de PGE2 a PGF2 que es broncoconstrictora. De manera indirecta inhibe la degranulación del mastocito y de otras células inflamatorias, evita la deshidratación de la célula epitelial al disminuir el potencial de membrana, además, se piensa que disminuye la entrada de sodio y calcio a la célula por lo que se produce la relajación del músculo liso. Aumenta el drenaje linfático intrapulmonar, el flujo linfático de proteínas, disminuye los cortocircuitos intrapulmonares, con lo que se reduce la filtración del líquido transvascular dentro de los pulmones. Mejora la distensibilidad pulmonar y disminuye la resistencia de las vías aéreas, por lo que se incrementa el intercambio gaseoso.<sup>16-19</sup>

**Indicaciones:** Crisis asmática, displasia broncopulmonar.

**Presentación:** ampolleta de 2 mL, cada mL contiene 10 mg.

**Dosis:** 1 a 3 mg/kg/dosis. Dosis máxima 40 mg.

**Efectos colaterales:** No se presentan por vía inhalada.

## Edema de la mucosa

Para aliviar el edema de la mucosa se cuenta con los vasoconstrictores. Su mecanismo de acción es estimular los receptores alfa adrenérgicos de la mucosa subglótica y de las arteriolas bronquiales, por lo que se produce vasoconstricción y por lo tanto hay disminución del edema. Por vía inhalada tienen poco efecto broncodilatador.

**Adrenalina racémica.** Es la forma sintética de la adrenalina levógira (acuosa o natural), que es una mezcla de 50% de isómero levógiro y 50% de isómero dextrógiro. Se eligió sobre la forma natural sin haber hecho estudios comparativos porque se pensó que producía menos efectos cardiovasculares, sin embargo, no hay bases farmacológicas para esta aseveración. La forma levógira (L) es el único isómero activo en la mezcla racémica; se ha demostrado que el isómero D es inactivo.<sup>20,21</sup>

**Adrenalina levógira.** Estudios comparativos demuestran que la adrenalina L es 30 veces más potente y que es tan eficaz y segura como la adrenalina racémica, además de estar disponible en todos los países y de ser menos costosa.

**Indicaciones:** Laringotraqueítis, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis, edema laríngeo post extubación.

Presentación: Adrenalina levógira, ampollita de 1 mL que contiene 1 mg.

Dosis: Adrenalina racémica al 2.25%: 0.25 a 0.50 mL por dosis. Adrenalina levógira: 0.25 mg/kg/dosis, en aerosol sin pasar 5 mg.<sup>20-27</sup>

Efectos colaterales: No se observan cuando se administra por vía inhalada. Con la adrenalina L se observa un efecto paradójico en cuanto a la tensión arterial, ya que disminuye levemente.

### Retención de secreciones

El tratamiento de la retención de secreciones se basa en cuatro conceptos:<sup>1</sup>

1. Incrementar el espesor de la capa sol.
2. Alterar la consistencia de la capa gel.
3. Disminuir la adhesividad de la capa gel.
4. Mejorar la actividad ciliar.

### Fármacos que incrementan la capa sol

Cuando un paciente tiene una vía aérea artificial (tubo endotraqueal o traqueostomía), al respirar gases secos o fríos condiciona deshidratación de las secreciones, que se vuelven más viscosas y espesas, además se deteriora la función de los cilios y se altera la movilización del moco. Los pacientes con padecimientos respiratorios presentan deshidratación relativa secundada a la respiración rápida y profunda, con disminución del componente seroso de las secreciones de las glándulas bronquiales y células calciformes, que exudan secreciones más viscosas, disminuye la capa sol y la capa gel se vuelve más densa.

Esto se soluciona con nebulizaciones con agua o soluciones electrolíticas. El agua se incorpora a la capa sol, incrementando su espesor. Las soluciones electrolíticas producen efecto osmótico y atraen agua desde la mucosa hacia la capa sol.

La solución salina al 0.9% comúnmente combinada con medicamentos, es una solución de inhalación basal adecuada debido a que es isotónica y no funciona solamente como vehículo, sino tiene además una influencia sobre el transporte de iones y aumenta la eliminación del moco.

**Bromhexina.** Mucocinético que es extraído de una planta asiática, la *Adhatoda vesica*, cuyo componente básico es el ácido adadótico y el alcaloide vasicina (pegamina) a partir del cual se elaboró la bromhexina.

Mecanismo de acción: Actúa sobre las glándulas bronquiales y da lugar a la liberación de enzimas lisosómicas a partir de los lisosomas de las células secretoras de moco que digieren las fibras de mucopolisacáridos. También actúa sobre los receptores colinérgicos, esti-

mulando la secreción neurógena de líquido al tracto respiratorio.<sup>2</sup>

Indicaciones: Problemas respiratorios que cursen con secreciones secas y espesas. En pacientes con vía aérea artificial (tubo endotraqueal o traqueostomía).

Presentación: Frasco de solución para inhalador al 0.2% de 60 mL, cada mL contiene 2 mg.

Dosis: 2 a 6 mg en aerosol o RPPI.

Efectos colaterales: Es bien tolerado, se produce mayor secreción de moco cuando se usa por tiempo prolongado.

### Fármacos que alteran la consistencia de la capa gel

**N-Acetil-cisteína.** Es un mucolítico ya que rompe los puentes disulfuro de los mucopolisacáridos, lo que conduce a la licuefacción del moco.

Indicaciones: en la fibrosis quística, bronquiectasias y padecimientos con secreciones muy viscosas.<sup>27-29</sup>

Presentación: ampollita de 2 mL, cada mL contiene 200 mg.

Dosis: RN de 20 a 30 mg por dosis.

Niños y mayores: 100 a 200 mg por dosis.

Efectos colaterales: Es muy irritante, puede condicionar broncoespasmo por lo que se debe administrar siempre junto con un broncodilatador. Por su olor desagradable (a huevo podrido) puede condicionar vómito.

**Amiloride.** Es un diurético que actúa en la nefrona, bloquea la reabsorción de sodio y previene la excreción de potasio.

Mecanismo de acción: Se considera agente mucolítico porque cuando se administra por vía inhalada disminuye el potencial transepitelial e incrementa la cantidad de sodio en las secreciones bronquiales, aumenta el aclaramiento mucociliar, disminuye la viscoelasticidad del moco y el grado de deterioro de la función pulmonar.

Indicaciones: Su indicación principal es la fibrosis quística, ya que en esta entidad hay un aumento de la absorción de sodio y disminución de la secreción del cloro, lo que disminuye el contenido de agua en la superficie de la vía aérea y altera el aclaramiento mucociliar.

Dosis: 1 mg por dosis cada 12 horas en aerosol durante tres a 25 semanas.<sup>30-33</sup>

### Fármacos que alteran la adhesividad de la capa gel

Un problema de las secreciones viscosas es cuando aumenta su adhesividad, lo cual hace difícil desprenderlas de la pared de la vía aérea y pueden formar tapones de moco.

Los agentes que disminuyen la adhesividad del moco, sin causar ningún cambio en su estructura macromolecular se denominan detergentes o surfactantes, porque pro-

ducen una disminución de la tensión superficial de las secreciones, y reducen la tendencia a formar gotas adherentes. Entre estos medicamentos contamos con:

**Bicarbonato de sodio.** Disminuye la adhesividad más que la viscosidad, potencia la proteólisis de las proteasas naturales y puede mejorar la actividad ciliar. Disminuye la unión DNA mucoproteica.

**Indicaciones:** Atelectasias por tapones mucosos. Cuando se usa como diluyente de broncodilatadores, la mezcla debe prepararse inmediatamente antes de utilizarse, para evitar el desdoblamiento de los simpaticomiméticos en productos coloreados que pueden dar un tinte rojizo a las secreciones y dar la impresión de ser hemáticas. Potencializa a la acetilcisteína, ya que ésta actúa mejor en un medio alcalino.

**Presentación:** Ámpula de 10 mL al 7.5%.

**Dosis:** 1 a 3 mL diluido con agua bidestilada para llevarlo al 2%.<sup>28,29</sup>

**Efectos colaterales:** Produce irritación de la faringe y tracto respiratorio cuando se utiliza al 5 o 7.5%.

**Etanol.** Disminuye la tensión superficial de las secreciones. Es efectivo en la dispersión de burbujas en el edema agudo pulmonar, en el que la espuma es muy estable y otros mucolíticos carecen de acción en ella, porque no tienen efecto antiespumante.

Se ha observado que la nebulización con etanol incrementa la distensibilidad pulmonar en sujetos normales. Se puede utilizar Vodka o un alcohol igualmente puro con una cantidad igual de solución fisiológica, para administrarla al 30 o 50% en aerosol o RPPI.

**Indicaciones:** Edema agudo pulmonar.

**Efectos colaterales:** Es muy irritante por lo que no se recomienda su uso de manera rutinaria.<sup>1-3</sup>

### Fármacos que mejoran la actividad ciliar

Los pacientes que padecen enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio, no sólo tienen secreciones bronquiales espesas y excesivas, sino que el daño de la mucosa puede afectar la función ciliar.

Se ha observado que la adrenalina, salbutamol y aminofilina incrementan la actividad ciliar y por lo tanto, aumentan la velocidad del transporte del moco a través del tracto bronquial. Es conveniente resaltar este último efecto en relación con el salbutamol y a la aminofilina, que junto con su efecto broncodilatador los hace **doblemente** eficaces en el tratamiento de las crisis asmáticas; en relación con la aminofilina hay que agregar que tiene efecto anti-inflamatorio.

### Antimicrobianos

El antimicrobiano ideal para la vía inhalada es el que tiene acción tópica efectiva y poca absorción. Juegan un

papel importante en infecciones por Gram negativos, en donde por la naturaleza de la infección, el compromiso inmune local o sistémico y la obstrucción de la vía aérea, requiere de terapias prolongadas. Pueden utilizarse grandes dosis de antimicrobiano y administrarlos en su domicilio con mínimas reacciones secundarias.

Se realizaron estudios en pacientes con fibrosis quística, utilizando amikacina hasta por 2 años y se demostró un deterioro menor de la función pulmonar, comparada con los pacientes a los que se les administraba únicamente solución salina. En otros estudios se ha reportado el uso de carbenicilina más gentamicina y después de cuatro meses se encontró mejoría significativa de las pruebas de función pulmonar, con disminución del número de hospitalizaciones.

Estudios clínicos realizados con aminoglucósidos, betalactámicos y otros antibióticos por vía inhalada, demostraron que son capaces de erradicar las bacterias que colonizan las vías aéreas en los pacientes con fibrosis quística, con lo que disminuye la recurrencia de las infecciones, reducen la liberación de mediadores inflamatorios y mejoran el flujo aéreo.<sup>39,40</sup> El antimicrobiano inhalado es un suplemento efectivo a la terapia antimicrobiana por vía oral o parenteral, sin embargo no la sustituye.

Debe realizarse una buena higiene bronquial previa a la administración del antimicrobiano inhalado, para un mejor depósito del mismo.

Antimicrobiano	Dosis:
Amikacina	250-500 mg
Carbenicilina	1-3 g
Neomicina	50-400 mg
Bacitracina	5,000-200,000 Us
Cloramfenicol	200-400 mg
Gentamicina	40-120 mg
Anfotericina	100,000-400,000 Us

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ziment I. Fisiopatología y farmacología del esputo. En: Zoment I. *Farmacología y terapéutica del aparato respiratorio*. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 1983; 54-73.
2. Peter SJ, Peter B. Pharmacology for respiratory care. En: *Egan's Fundamentals of respiratory care*. Ed. Mosby. 1990; 450-476.
3. Shapiro. Farmacología respiratoria. En: *Aplicaciones clínicas de la terapéutica respiratoria*. Ed. La Prensa Médica Mexicana, 1983.
4. Rooklin A. Theophylline: is it obsolete for asthma?. *J Pediatr* 1989; 115: 841-45.
5. Apple D. Effect of aminophylline when added to metaproterenol sulfate and beclomethazone dipropionate aerosol. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 73: 291-96.

6. Horton GE. The value and safety of nebulized aminophylline in acute bronchial asthma. *J Teen Med Ass* 1996; 59: 239-44.
7. Fontana. Effect of aminophylline aerosol on the bronchial response to ultrasonic mist of distilled water in asthmatic patient. *Respiration* 1988; 54: 241-46.
8. Kolbeck RC. Apparent irrelevance of cyclic nucleotide to the relaxation of tracheal smooth muscle induced by theophylline. *Lung* 1979; 156: 173-83.
9. Cushiry MJ. Adenosine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1984; 129: 380-84.
10. Cushley ST, Holgate. Bronchodilator actions of xantines derivatives administered by inhalation in asthma. *Thorax* 1985; 40: 176-79.
11. Bianco E. Protective effect of inhaled furosemide on allergen induced early and late asthmatic reactions. *N Eng J Med* 1989; 321: 1069-73.
12. Geoffrey M. Nichol. Effect of inhaled furosemide on metabisulphite and methacholine-induced bronchoconstriction and nasal potential difference in asthmatic subjects. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142: 575-80.
13. Serdenberg J. Dehing. Inhaled furosemide against cold-air-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1992; 67: 214-17.
14. Pavored I. Inhaled furosemide and exercise-induced asthma: evidence of a role or inhibitory prostanoide. *Thorax* 1992; 47: 797-800.
15. Novembre E, Frogia G, Lombardi E, Rest M, Zammarchi E, Verucci A. The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 68: 191-99.
16. Rastogi A, Luayon M, Ahayl O, Pildes R. Nebulized furosemide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1995; 125: 976-79.
17. Kugelman A, Durand M, Garg M. Pulmonary effect of inhaled furosemide in ventilated infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1997; 99: 71-76.
18. Najak Z, Harris J, Lazzara A, Pruitt A. Pulmonary effect of inhaled furosemide in preterm infants with lung disease. *J Pediatr* 1983; 102: 758-63.
19. Coupe G, Brownnes PJ. Nebulized adrenaline in acute severe asthma. Comparison with salbutamol. *Eur F Respir D* 1987; 71: 227-32.
20. Nutman J, Deakins K, Baldesare K. Prospective, randomized, double-blind study comparing racemic epinephrine and L-epinephrine in treatment of post intubation laryngeal edema. *Pediatr Resp* 1986; 20: 182.
21. Remington S, Meakin G. Nebulized adrenaline 1:1000 in the treatment of croup. *Anaesthesia* 1986; 41: 923-26.
22. Yaheskel W, Klein BL, Douglas A, Boening , Young G, Chamberlain J, O'Donnell R. Estudio doble ciego con distribución al azar, comparando aerosoles de L adrenalina y adrenalina racémica en el tratamiento de la laringotraqueítis. *Pediatrics* 1992; 89: 302-6.
23. Choudry AK. Nebulized adrenaline. *Anaesthesia* 1987; 42: 321.
24. Mc Donogh AJ. The use of steroids and nebulized adrenaline in the treatment of viral croup over a seven year period in a District Hospital. *Anaesth Intens Care* 1994; 22: 175-78.
25. Kritjensen KC, Lodrup C, Wennergren G, Stranegard J, Carlsen KH. Nebulized adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infant and toddlers. *Arch Dis Child* 1993; 69: 650-54.
26. Sanchez I, De Koster J, Powell R, Wolstein R, Chemick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score on pulmonary mechanics in infant with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993; 12: 145-51.
27. Solano C. Farmacología de la terapia respiratoria. En: *Fundamentos y aplicaciones de la terapia respiratoria*. Ed. Celsus 1990; 137-39.
28. Lester MA. Mucolytic therapies. In: *Pulmonary and critical care pharmacology and therapeutics*. International Ed. Mc Graw-Hill 1996; 681-94.
29. App E, King M, Helfsrieder R, Kohler D, Matthys H. Acute and long term amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 605-12.
30. Thomas SHL, O'Doherty MJ, Graham A, Page C, Blower P, Geddes DM, Nunan T. Pulmonary deposition of nebulized amiloride in cystic fibrosis. Comparison of two nebulizers. *Thorax* 1991; 43: 717-21.
31. Knowles M, Church N, Walener W, Yankeskas J, Gilligan P, King M, Loyd P. A pilot study of aerolized for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1990; 322: 1189-94.
32. Puchelle. Physical and functional properties of airway secretions in cystic fibrosis. Therapeutic approaches. *Respiration* 1995; 62: 2-12.
33. Littlewood JM, Smye SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 788-92.
34. Smith AL, Ramsey B. Aerosol administration of antibiotics. *Respiration* 1995; 62: 19-24.
35. Prigal SJ, Tchertkoff V, Brooks A. Streptomycin blood level following inhalation of steam generated aerosol. *Dis Chest* 1950; 17: 304-11.
36. Shaad VB, Wedwood-Krucko J, Sutter S, Kramer R. Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 265-71.
37. Smith AI, Ramsery B, Hedges D. Saffety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 272-75.
38. MacLusky I, Gold R, Corey H, Levinson H. Long term effects of inhaled tobramycin in patient with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol* 1997; 6: 91-98.
39. Steinkamp G, Tummier B, Gappa M. Long-tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 91-98.
40. Ramsey BW, Horkin HI, Ersenberg JD. Efficacy of aerolized tobramycin in patient with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1993; 328: 1740-46.

Correspondencia:

Dra. Aurora Alejandra Maza Toledo  
Paseo del Río 122 casa 4  
Fracc. Paseos de Taxqueña  
México, D.F.  
C.P. 04250  
Tel. 670-48-52