



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Tobramicina inhalatoria en polvo  
versus tobramicina inhalatoria en  
solución en fibrosis quística***

Tobramycin inhalation powder versus tobramycin inhalation  
solution for cystic fibrosis

Esta es una Actualización del  
Informe de Respuesta Rápida N°  
299. Febrero de 2013

**Informe de Respuesta Rápida N°447**

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Agosto de 2015

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dr. Akram Hernández Vásquez

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dr. Agustín Ciapponi

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dra. Analía López

Dra. Lucila Rey-Ares

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

### **Informe de Respuesta Rápida N° 447**

#### ***Tobramicina inhalatoria en polvo versus tobramicina inhalatoria en solución en fibrosis quística.***

**Fecha de realización:** Agosto de 2015

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. María Calderón  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dr. Akram Hernández Vásquez  
Dra. Analía López  
Dra. Dolores Macchiavello  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dr. Martín Oubiña  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Anastasia Secco  
Dra. Natalie Soto

**Para Citar este informe:**

Hernández-Vásquez A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Ciapponi A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. ***Tobramicina inhalatoria en polvo versus tobramicina inhalatoria en solución en fibrosis quística.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 447, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2015. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## RESUMEN

### Tobramicina inhalatoria en polvo versus tobramicina inhalatoria en solución en fibrosis quística

#### Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por alteración del gen CFTR (del inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), que afecta aproximadamente a 1 cada 2.000-3.000 nacidos en Europa y 1 cada 3.500 nacimientos en EE.UU. Esta alteración ocasiona disfunción en las glándulas exocrinas generando en vías respiratorias una intensa respuesta inflamatoria, mucosidad anormal, obstrucción y daño tisular, favoreciendo el crecimiento bacteriano. La *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales patógenos colonizantes, y principal causa de morbimortalidad de esta patología, siendo muy importante su erradicación, para mejorar el pronóstico de la enfermedad. De las tres vías de administración de antibióticos (oral, inhalado y endovenoso), la administración inhalada representa una opción atractiva para el tratamiento de las infecciones pulmonares, dado que proporciona altas concentraciones locales y reduce la exposición sistémica.

#### Tecnología

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido de amplio espectro utilizado para el tratamiento de infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) en pacientes con FQ y una alternativa eficaz para su administración es la vía inhalatoria. Existen dos tipos de tobramicina inhalatoria: en solución (TIS); y en polvo (TIP).

#### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la tobramicina inhalatoria en sus diferentes presentaciones para pacientes con fibrosis quística.

#### Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

#### Resultados

Se seleccionó una revisión sistemática (RS), un ECA, cinco políticas de cobertura y seis guías de práctica clínica.

Una RS publicada en 2013 incluyó ECAs, con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad, y adherencia a la terapia inhalatoria utilizando diferentes sistemas de nebulización tanto para TIS

o TIP y otros medicamentos. Fueron incluidos 20 estudios (1.936 participantes), de los cuales, siete evaluaron tobramicina. No se realizó una comparación directa entre tobramicina en polvo y solución. Lo autores concluyeron que no hay suficiente información para poder evaluar comparativamente las dos presentaciones de tobramicina.

Un ECA publicado en 2011, comparó TIS y TIP para evaluar seguridad y eficacia en 517 pacientes con FQ. El tiempo de seguimiento fue de 24 semanas con tres ciclos de tratamiento, cada uno de 28 días de tratamiento seguidos de 28 días de no tratamiento. No se hallaron diferencias significativas en los resultados clínicamente importantes tales como mayores hospitalizaciones por causas respiratorias, aumento del VEF<sub>1</sub>, incidencia de eventos adversos serios, descenso en la densidad de Pa en el esputo, aumento en la concentración inhibitoria mínima y concentración sérica de la droga. TIP se asoció a menor tiempo de administración (5,6 minutos vs. 19,7 minutos;  $p < 0,0001$ ) y mayor satisfacción reportada por los pacientes. Sin embargo, requirió mayor uso de otros antibióticos y presentó mayores eventos adversos (90,3% vs. 84,2%;  $p < 0,05$ ), siendo la tos el más frecuente.

### **Guías de Práctica Clínica**

El Instituto para la Salud y la Excelencia Clínica de Reino Unido (NICE), solo recomienda TIP como opción terapéutica en los pacientes que no toleran o no respondieron correctamente a colistina en solución y colistina en polvo, y bajo un esquema de reducción de precios.

Tanto el Ministerio de Chile como sociedades médicas de Europa y Estados Unidos, recomiendan tobramicina inhalatoria como tratamiento de la infección por Pa pero ninguna de las entidades recomienda la TIP sobre la TIS.

### **Políticas de Cobertura**

Aetna, considera a la TIS como primera opción de tratamiento en pacientes con fibrosis quística y condiciona la cobertura de TIP a la contraindicación, intolerancia o falla al tratamiento con TIS.

En Canadá la cobertura para TIS y TIP es limitada a pacientes con fibrosis quística moderada y que no toleren la administración endovenosa de tobramicina.

En Argentina, la tobramicina inhalatoria está incluida en el Programa Médico Obligatorio (P.M.O.) y en Uruguay el Fondo Nacional de Recursos lo cubre.

### **Costos**

Los costos de la tobramicina en solución para un ciclo de 28 días de tratamiento (56 ampollas) varían entre ARS 72.446 y 91.788 (pesos argentinos agosto/2015), equivalente a aproximadamente USD 7.836 y 9.928 (dólares estadounidenses agosto/2015). La tobramicina en polvo posee un valor entre ARS 85.366 y 95.020, equivalente a USD 9.233 y 10.278 (224 cápsulas para un ciclo de 28 días de tratamiento).

**Conclusiones**

Evidencia de moderada calidad, compuesta por un único estudio comparativo entre las dos modalidades inhalatorias, no halló diferencias significativas en resultados clínicamente importantes entre tobramicina inhalatoria en solución y tobramicina inhalatoria en polvo. Las guías de práctica clínica y políticas de cobertura encontradas no consideran a la tobramicina inhalatoria en polvo como tratamiento de primera línea y en algunos casos la mencionan como una alternativa de tratamiento solo cuando se cumplen ciertas condiciones como intolerancia o falta de respuesta a colistina en solución, colistina en polvo, o tobramicina inhalatoria en solución; y bajo acuerdos de reducción de precio que hagan a la tobramicina inhalatoria en polvo más accesible.

**ABSTRACT****Tobramycin Inhalation Powder versus Tobramycin Inhalation Solution for Cystic Fibrosis****Introduction**

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disorder caused by a CFT (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) gene disorder, affecting approximately 1 every 2,000-3,000 newborns in Europe and 1 every 3,500 newborns in the US. This disorder causes exocrine gland dysfunction, thus resulting in a significant inflammatory response in the airways, abnormal mucus, obstruction and tissue damage, favoring bacterial growth. *Pseudomonas aeruginosa* is one of the main colonizing pathogens and the most important cause of morbidity and mortality in this condition; therefore its eradication is very important to improve disease prognosis. Among the three routes of antibiotic administration (oral, inhalation and intravenous), inhalation is an attractive alternative for the treatment of lung infections, since it provides high local concentrations and it reduces systemic exposure.

**Technology**

Tobramycin is a broad spectrum aminoglycoside antibiotic used for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) chronic lung infection in patients with CF and an efficacious alternative for inhalation administration. There are two types of tobramycin for inhalation: solution (TIS) and powder (TIP).

**Purpose**

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related aspects among different inhalation tobramycin formulations in patients with cystic fibrosis.

**Methods**

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews; controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments and economic evaluations; clinical practice guidelines and coverage policies of other health systems, when available.

**Results**

A systematic review (SR), one randomized clinical trial (RCT), five coverage policies and six clinical practice guidelines were chosen.

One SR published in 2013 included RCTs. Its objective was to assess efficacy, safety and inhalation therapy compliance using different nebulization systems, both for TIS or TIP and other drugs. Twenty studies were included (1,936 participants), seven of them evaluated tobramycin. No direct comparison was made between tobramycin powder and solution. The authors concluded that there is not enough information to be able to comparatively evaluate both tobramycin formulations.

One RCT published in 2011, compared TIS vs. TIP to assess their safety and efficacy in 517

patients with CF. The follow-up time was 24 weeks with three treatment cycles, each 28 treatment days long followed by 28 days with no treatment. No significant differences were found in clinically important results, such as longer hospitalizations due to respiratory cause, increased FEV<sub>1</sub>, serious adverse event incidence, decreased Pa density in sputum, increased drug minimum inhibitory concentration and serum concentration. TIP was associated with shorter administration time (5.6 minutes vs. 19.7 minutes;  $p < 0.0001$ ) and greater satisfaction reported by patients. However, it required an increased use of other antibiotics and presented a higher number of adverse events (90.3% vs. 84.2%;  $p < 0.05$ ), being cough the most common one.

### **Clinical Practice Guidelines**

In the United Kingdom, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), recommends TIP only as a therapeutic alternative for patients not tolerating or not adequately responding to colistin solution and colistin powder, and under a price reduction scheme.

Both the Ministry of Chile and the European and United States medical societies recommend tobramycin inhalation treatment for Pa infection, but none of the organizations recommend TIP over TIS.

### **Coverage Policies**

Aetna, considers TIS as a first treatment choice for patients with cystic fibrosis and conditions TIP coverage to TIS treatment contraindications, intolerance or failure.

In Canada, TIS and TIP coverage is limited to patients with moderate cystic fibrosis, who do not tolerate tobramycin intravenous administration.

In Argentina, inhalation tobramycin is included in the Mandatory Medical Plan (PMO) and in Uruguay the Resources National Plan (*Fondo Nacional de Recursos*) covers it,

### **Costs**

The cost of tobramycin solution for a 28-day treatment cycle (56 ampoules) ranges between ARS 72,446 and 91,788 (Argentine pesos August/2015), equivalent to approximately USD 7,836 and 9,928 (US dollars August/2015). Tobramycin powder costs between ARS 85,366 and 95,020, equivalent to USD 9,233 and 10,278 (224 capsules for a 28-day treatment cycle).

### **Conclusions**

There is moderate quality evidence, including a single study comparing both inhalation modes. No significant differences were found in clinically significant results between tobramycin inhalation solution and tobramycin inhalation powder. The clinical practice guidelines and coverage policies found do not consider tobramycin inhalation powder as a first line treatment and in some cases, they mention it as a treatment alternative only under certain conditions such as intolerance or no response to colistin solution, colistin powder or tobramycin inhalation solution; and with price reduction agreements that make tobramycin inhalation power more affordable.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva, que afecta aproximadamente a 1 por cada 2.000 a 3.000 recién nacidos en Europa y 1 de cada 3.500 nacimientos en EE. UU. Alrededor del 80% de ellos son diagnosticados a la edad de tres años.<sup>1,2</sup> La FQ es causada por una alteración del gen CFTR (del inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) situado en brazo largo del cromosoma 7. Mutaciones en dicho gen generan disfunción o ausencia en la actividad de la proteína CFTR localizada en la superficie apical del epitelio de múltiples órganos.<sup>1,3</sup> Más de 1.800 mutaciones se han identificados en el alelo CFTR hasta la fecha. La mutación F508 da cuenta de más de un tercio de las mismas. Esta proteína funciona como un canal de cloro y su alteración genera una anomalía en el transporte de iones en las células epiteliales de diferentes órganos y sistemas, fundamentalmente en tracto gastrointestinal y respiratorio lo que ocasiona disfunción en las glándulas exocrinas, manifestándose fundamentalmente en aumento de electrolitos en el sudor, insuficiencia pancreática, inflamación e infección respiratoria y azoospermia. En las vías aéreas la disfunción de la proteína CFTR causa deshidratación de la superficie líquida de las vías respiratorias, secreciones espesas y pegajosas, resultando en un deterioro del aclaramiento mucociliar.<sup>1,4</sup>

Como consecuencia de esto, individuos con esta enfermedad poseen dificultad para eliminar patógenos del pulmón y experimentan infecciones pulmonares crónicas, e inflamación.<sup>5</sup>

Los síntomas más frecuentemente asociados a la FQ incluyen tos, infecciones respiratorias a repetición, bajo peso y dificultad de mantener el mismo. Las personas con esta enfermedad son propensas a las infecciones pulmonares por una variedad de patógenos incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*. Esto puede deberse a que el moco espeso dificulta la eliminación las bacterias inhaladas, y a que las personas con FQ poseen una intensa respuesta inflamatoria a patógenos en la vía aérea. Actualmente alrededor del 80 % de las muertes son resultado directo o indirecto de la pérdida de función pulmonar, impulsado por la obstrucción crónica de las vías aéreas, la respuesta inflamatoria y la pérdida del mecanismo de defensa. Estos factores favorecen la colonización crónica de la vía aérea, resultando en un ciclo de infección, inflamación, cicatrices, daño pulmonar, conduciendo a la insuficiencia respiratoria.<sup>1,2</sup> La infección bronquial crónica, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), es la principal causa de morbilidad de esta patología, por lo que las estrategias de tratamiento, con intención erradicadora, de la colonización inicial de este microorganismo son muy importantes para mejorar el pronóstico.<sup>6</sup> Se denomina infección crónica por Pa, cuando se hallan dos o más cultivos de esputo positivos en un periodo de 6 meses, o por menor tiempo si se acompaña por

un aumento sustancial de anticuerpos antipseudomonas. Otras definiciones consisten en el aislamiento de dicho patógeno en más del 50% de los especímenes cultivados mensualmente.<sup>7</sup>

Existen factores de riesgo reconocidos para la colonización temprana por Pa:

- Infección previa por *Staphylococcus aureus*.
- Sexo femenino.
- Mutación Delta F508 homocigótico.
- Contacto previo con adultos con FQ.<sup>4</sup>

La evolución natural de la FQ pulmonar consiste no solo en la progresión crónica de la misma sino de episodios intermitentes de empeoramiento agudo de los síntomas denominados “exacerbaciones pulmonares agudas”. Estas consisten en aumento de la tos, aumento en la expectoración, disnea, dolor torácico, pérdida de apetito, pérdida de peso, y descenso de la función respiratoria.<sup>8</sup>

El objetivo del tratamiento en adultos con FQ es limpiar las secreciones respiratorias para mantener el funcionamiento pulmonar, reducir la inflamación y el crecimiento bacteriano en el tracto respiratorio. El tratamiento incluye kinesioterapia, antibióticos (ATB) y mucolíticos inhalados.<sup>9</sup>

El tratamiento antibiótico para los pacientes con FQ está dirigido a la prevención, erradicación, y control de infecciones respiratorias.<sup>10</sup> De las tres vías de administración de antibióticos (oral, inhalado y endovenoso), la administración tópica mediante la inhalación de aerosol se ha convertido en la predominante. A pesar de los beneficiosos reportes clínicos iniciales la administración programada de antibioticoterapia vía endovenosa (EV) posee costos e impacto en la calidad de vida asociados. Los antibióticos orales han sido asociados con menor carga en el tratamiento, han existido unos pocos antibióticos antipseudomonas biodisponibles, como las fluoroquinas, sin ensayos clínicos que demuestren la seguridad y eficacia de estos. Más allá de estas limitaciones, la seguridad y eficacia de tanto los ATB antipseudomonas orales como endovenosos se encuentran limitados por un problema común: el uso de la circulación sistémica para acceder al sitio de la infección dentro del lumen de las vías respiratorias. Los antibióticos antipseudomonas tienen dosis limitadas por la toxicidad sistémica que afectan a la cantidad de fármaco que puede llegar al sitio de la infección a través de la circulación sistémica. En contraste, los ATB inhalatorios en forma de aerosol permiten la administración tópica y esto resulta en un pico de concentración en el sitio de infección mayor que cuando son administrados vía oral o EV, por lo que en teoría debería aumentar la eficacia antibiótica.<sup>1</sup>

El suministro de agentes antimicrobianos en aerosol representan una opción atractiva para el tratamiento de las infecciones pulmonares, dado que consiste en un método ideal de para

proporcionar altas concentraciones locales de droga y reducir al mínimo la exposición sistémica.<sup>11</sup>

## 2. TECNOLOGÍA

Los aminoglucósidos son antibióticos antipseudomonas que poseen diversas características por los cuales son usados como terapéutica para la FQ. Estas características incluyen: buena solubilidad, estabilidad en soluciones acuosas, propiedades fisicoquímicas que conducen a la aerolización, toxicidad sistémica en oposición a toxicidad local dosis dependiente, y actividad bactericida proporcional a la máxima concentración de droga alcanzada en el sitio infeccioso.<sup>1</sup>

La tobramicina inhalatoria es el antibiótico, de amplio espectro, de la familia de los aminoglucósidos producido por *Streptomyces tenebrarius* que más se ha estudiado. Actúa primariamente interrumpiendo la síntesis proteica, uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma, alterando la permeabilidad de la membrana, disrupción progresiva del envoltorio celular y eventual muerte celular.<sup>2, 12</sup>

En pacientes sanos es eliminada por filtración glomerular, mientras que en personas con FQ su eliminación es más rápida debido a la difusión adicional al pulmón, adhesión al esputo y expectoración. Mediante la vía EV, más del 90% de la tobramicina en el esputo se halla unida e inactiva, pero esta unión es saturable y mayores concentraciones de la droga retienen la actividad en el esputo. Por esta razón, dosis relativamente altas de tobramicina han sido administradas al pulmón mediante inhalación para mejorar su actividad.<sup>1</sup>

El tratamiento antibiótico por aerosol alcanza altas concentraciones en la vía aérea con baja toxicidad, lo que permite su empleo crónico.<sup>6</sup>

En nuestro medio actualmente se encuentran disponibles dos tipos de tobramicina inhalatoria:

- Tobramicina inhalatoria en solución (TIS): disponible en variadas presentaciones comerciales que no difieren en su forma de administración ni en los excipientes aunque si en los costos.
- Tobramicina inhalatoria en polvo (TIP): disponible en dos presentaciones comerciales.
- Tobramicina inhalatoria en solución (TIS)

TIS es una solución libre de conservantes, acuosa que contiene el antibiótico tobramicina. La solución se formula para alcanzar el pH y osmolalidad apropiado para minimizar el riesgo de hiper-reactividad de las vías respiratorias y la broncoconstricción cuando se administran por vía inhalatoria con un nebulizador reutilizable. El cloruro de sodio en agua estéril para inyección se utiliza para llevar la solución a la osmolaridad adecuada (158 a 183 mOsm/kg), y el pH se ajusta a 6,0 usando ácido sulfúrico e hidróxido de sodio. La solución estéril, libre de pirógenos

está disponible en ampollas plásticas de 5ml de un solo uso que contienen una dosis de 300 mg de tobramicina. El producto es estable durante 2 años bajo refrigeración (2-8 °C) y durante 28 días a temperatura ambiente. La solución debe ser protegida de la luz intensa. Aunque la solución ligeramente amarilla se puede oscurecer una vez que está fuera del refrigerador, esta decoloración no se asocia con la degradación del medicamento.<sup>13</sup>

En su fórmula de solución, cada frasco ampolla contiene: tobramicina 300mg; cloruro de sodio 11,25mg; ácido sulfúrico csp pH; hidróxido de sodio csp pH; agua para inyectable csp 5ml. Esta presentación se administra mediante un nebulizador reutilizable Pari LC Plus, el más frecuentemente utilizado y un compresor de aire. El régimen de tratamiento consiste en 300mg cada 12 horas por 28 días, seguidos de 28 días de descanso.

Las desventajas de esta presentación son que la administración toma en las mejores circunstancias 15 minutos, y sustancialmente más en pacientes con compresores de baja funcionalidad. Cuando se toma en cuenta la preparación del nebulizador, la limpieza del mismo luego de cada dosis, y la esterilización diaria, el tiempo es considerable. Además, el Pari LC Plus posee un volumen residual que resulta en el desperdicio de alrededor de 1,5/5ml por dosis de solución.

#### *Nebulizador Pari LC Plus*

El jet nebulizador PARI LC PLUS accionado por el compresor DeVilbiss PulmoAide, es el elegido para administrar la tobramicina en solución a pacientes con FQ.<sup>14</sup> Es un nebulizador reutilizable que requiere alrededor de 15 minutos de inhalación para suministrar la droga a los pulmones. Como todos los nebulizadores reutilizables, requiere de limpieza, encastre y preparación; procesos que pueden llevar mucho tiempo para los pacientes que requieren el tratamiento diariamente y a menudo para toda la vida.<sup>15</sup>

El compresor opera a un flujo de 4-6 l/min y/o un diferencia de presión de 11-217 kPa cuando está conectado al Pari LC Plus.<sup>15,16</sup>

El dispositivo posee un diseño denominado comúnmente “respiración reforzada”, significando que, a pesar de que continuamente produce aerosol (aun cuando la persona exhala), el aerosol emitido durante la fase inhalatoria es mayor que durante la fase de exhalación. Durante la inspiración, el aire generado por el paciente es arrastrado a través del nebulizador. Este está diseñado de tal manera que permite que este aire recoja aerosol adicional, aumentando de esta manera la cantidad de aerosol emitida.

Posee ventajas sobre los nebulizadores convencionales dado que tiene menor desperdicio, mayores cantidades de aerosol emitido, y por ende, un suministro más rápido de la droga.<sup>14</sup>

- Tobramicina inhalatoria en polvo (TIP)

TIP, es una partícula liviana de formación porosa que fue desarrollada usando la tecnología PulmoEsfera (del inglés *PulmoSphere*®); para administrar tobramicina mediante una cápsula de polvo a través de un simple inhalador. La eficacia del suministro es tres veces mayor con TIP que con TIS, con la entrega de cuatro cápsulas de 112 mg en 5 minutos, sin la necesidad de limpiar el dispositivo.<sup>17</sup>

PulmoEsferas de tobramicina inhalatoria en polvo son producidas por un proceso basado en el secado por pulverización de una emulsión que genera partículas livianas de tobramicina porosa con un mejor flujo, propiedades de dispersión y partículas de tamaño más uniformemente distribuidas en comparación con los procesos tradicionales de pulverización. Con estas propiedades, la TIP puede ser suministrada con esfuerzos inspiratorios modestos desde cápsulas con un inhalador portable como el T-326. La combinación TIP/ T-326 ofrece una administración más rápida y con mejor dispersión intrapulmonar de la droga.

La fabricación de TIP PulmoEsferas es compleja. Brevemente, gotas submicrónicas de aceite en agua son creadas por homogeneización de bromuro de perfluorooctilo (perflubron) en agua. Las gotas dispersas de aceite son luego estabilizadas por una monocapa de Diestearoil-Sn-Glicero-3-Fosfocolina (DSPC). A continuación el sulfato de tobramicina y CaCl<sub>2</sub> se añaden a la fase acuosa de esta materia prima, que es atomizado en una corriente de aire caliente, con cada gota atomizada que contiene un gran número de submicrones de gotitas de la emulsión. Al evaporarse el agua de las gotas atomizadas en la corriente de aire caliente, la tobramicina se difunde hacia el centro de la gota mientras que las gotas de aceite submicrónicas migran a la periferia de las mismas. Eventualmente, se forma una capa externa en la gota que consiste principalmente en DSPC, CaCl<sub>2</sub>, y perflubron. El secado adicional causa la evaporación perflubron, dejando partículas secas con una cáscara exterior porosa de DSPC y CaCl<sub>2</sub> y tobramicina sólida amorfa es recolectada. Este proceso, de conversión de las gotas atomizadas a partículas secas de TIP ocurre en segundos. TIP es químicamente muy estable y no requiere de refrigeración. Como todos los polvos, es extremadamente higroscópico y debe ser envasado en blísteres individuales por dosis para evitar hidratación y conservar sus propiedades.<sup>1,18</sup>

La tobramicina en polvo posee los siguiente excipientes: Polvo: 1.2-Diestearoil-Sn-Glicero-3-Fosfocolina (DSPC), 6.4 mg; Cloruro de Calcio, 0,4 mg; Ácido Sulfúrico, 9,8 mg (para ajustar el pH). Cubierta de la cápsula: Hipromelosa, 57,2 mg; Cloruro de Potasio, 0,2 mg; Carragenina, 0,5 mg; Cera Carnauba, c.s.; Tinta Azul c.s. TIP es intencionado para ser administrado como 4 cápsulas equivalentes a 112 mg de tobramicina dos veces por día en ciclos repetidos de 28 días con la droga y 28 días sin droga.<sup>19</sup>

- *Dispositivo T-326*

El inhalador T-326 es un dispositivo de mano, accionado por la respiración oral que no utiliza ninguna fuente de energía y posee una resistencia de flujo de aproximadamente 0,09 cmH<sub>2</sub>O/LPM o alrededor de 8 cmH<sub>2</sub>O a 30 LPM. Este contiene las cápsulas de tobramicina PulmoEsfera la cual se carga mediante la remoción de la pieza bucal, e insertando la misma en la cámara. La pieza bucal se vuelve a enroscar al dispositivo, se presiona el botón para perforar la cápsula, y el paciente inhala dos veces por la boquilla. Durante la inspiración, la cápsula rota entra rápidamente en la cámara del dispositivo lo que causa que la cápsula se vacíe de la droga. Este procedimiento debe ser repetido adicionalmente tres veces para administrar la dosis total (4 cápsulas = 112mg). Este está intencionado para ser reemplazado cada 7 días.<sup>1, 12,18,20</sup>

Las ventajas de la droga en polvo comprenden la portabilidad del dispositivo, no requiere de energía eléctrica, poseen tiempos de administración cortos, y no necesitan refrigeración, limpieza rigurosa o esterilización.<sup>17</sup>

Tobi Podhaler™ y Tobrahaler son las únicas presentaciones en polvo aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y comercialmente disponible en la Argentina.<sup>19,21</sup>

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA siglas del inglés *European Medicines Agency*) autorizó en julio del 2011 el uso de tobramicina en polvo (Tobi Podhaler) para el tratamiento supresivo de la infección crónica por Pa en adultos y niños  $\geq 6$  años con FQ.

### 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la tobramicina inhalatoria en sus diferentes presentaciones para pacientes con fibrosis quística.

### 4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: ((Tobramycin[Mesh] OR Tobramycin[tiab] OR Nebramycin[tiab] OR Tobracin[tiab]) AND (spray[tiab] OR aerosol\*[tiab])) AND (Cystic Fibrosis[Mesh] OR Cystic Fibrosis[tiab] OR Fibrocystic\*[tiab] OR Mucoviscidosis[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica

clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Se seleccionaron estudios con al menos 500 pacientes incluidos y que hubieran evaluado comparativamente TIS versus TIP.

## 5. RESULTADOS

Se seleccionó una revisión sistemática, un ECA multicéntrico, cinco políticas de cobertura y seis guías de práctica clínica.

Daniels y colaboradores<sup>22</sup> publicaron una revisión sistemática en el 2013 con fecha de búsqueda hasta el 15 de octubre de 2012 de ECAs, con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad, carga de tratamiento y adherencia a la terapia inhalatoria utilizando diferentes sistemas de nebulización en pacientes con FQ. Fueron incluidos 20 estudios (1.936 participantes) que comparaban la administración de tobramicina, colistina, cloruro de sodio y otras soluciones por medio de sistemas de nebulización. De los estudios incluidos, siete evaluaron los sistemas de nebulización para la administración de tobramicina. No obstante, no se realizó una comparación directa entre tobramicina en polvo y solución. Los autores concluyen que se necesitan ECAs a largo plazo que evalúen estas tecnologías, así como también, de evaluaciones económicas de su uso.

Konstan y colaboradores<sup>23</sup> publicaron en el 2011 el estudio EAGER (del inglés *Establish A new Gold standard Efficacy and safety with tobramycin in cystic fibrosis trial*), en donde 517 pacientes fueron aleatorizados, de 127 centros, a recibir tres ciclos de tobramicina inhalada en polvo (TIP) o tobramicina inhalada en solución (TIS). El objetivo del estudio era evaluar la seguridad, eficacia y conveniencia de la nueva presentación de tobramicina (TIP) versus TIS para el tratamiento de la infección con *Pa* en paciente con FQ. Todos los pacientes incluidos eran mayores de 6 años y tenían un volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1)  $\geq 25\%$  a  $\leq 75\%$  y un cultivo de esputo o fauces positivo para *Pa*. El tiempo de promedio de seguimiento fue de 24 semanas, en donde los pacientes realizaban tres ciclos de tratamiento. Cada ciclo consistía en 28 días de tratamiento seguidos de 28 días de no tratamiento. El tratamiento con TIP consistía de 4 cápsulas de 112 mg de tobramicina dos veces por día, administradas vía el inhalador T-326, mientras que el de TIS comprendía 300mg/5ml (TOBI<sup>®</sup>) dos veces por día administrados vía el nebulizador PARI LC<sup>®</sup> Plus y el compresor *DeVilbiss PulmoAide* o equivalente.

Los resultados principales evaluados en relación a la seguridad fueron: incidencia e intensidad de los eventos adversos (EA) y EA serio; reactividad de la vía aérea a la droga (medida post inhalación como un descenso del VEF1) y cambios en resultados de laboratorio, proteína

urinaria, audición, condiciones físicas y peso corporal. La medida principal de eficacia fue el cambio relativo en el VEF1 predicho en relación al basal (previo a la primera dosis el día 1); cambios en la densidad de Pa en el esputo (medido como  $\log_{10}$  CFU/g esputo); susceptibilidad de la Pa a la tobramicina (calculado a través de la concentración inhibitoria mínima - CIM); uso de ATB antipseudomona, y hospitalizaciones por causas respiratorias. Por último la satisfacción del paciente fue evaluada mediante el cuestionario autoadministrado denominado: Cuestionario de satisfacción al tratamiento médico (TSQM, su sigla del inglés *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) cuyo puntaje varía entre 0 y 100, en donde mayores puntajes representan mayor satisfacción.

Un mayor porcentaje de los pacientes tratados con TIP que con TIS reportaron eventos adversos (90,3% vs. 84,2%;  $p < 0,05$ ), siendo mayor en el primer ciclo en ambos grupos descendiendo en los sucesivos ciclos. La tos fue el evento adverso más frecuentemente reportado a lo largo de todo el estudio (TIP 48,4%; TIS 31,1%). El broncoespasmo, definido como un descenso agudo relativo  $\geq 20\%$  del VEF1% del predicho sobre el basal a los 30 minutos posteriores a la dosis, fue experimentado por 5,2% y 5,3% de los pacientes tratados con TIP y TIS, respectivamente. La incidencia de EA serios fue similar en ambos grupos (TIP: 27,4%; TIS: 29,2%); siendo los desórdenes pulmonares los más reportados (TIP: 19,5%; TIS: 18,7%).

No hubo cambios en cuanto al laboratorio en relación al basal; 20 (25,6%) de los tratados con TIP y 7 (15,6%) TIS presentaron un descenso en la audición, siendo el descenso similar en ambos grupos. Aumentos en el VEF1% predicho en relación al basal el día 28 del tercer ciclo; descenso en la densidad de Pa en el esputo fue similar; y el aumento en CIM de tobramicina contra Pa; y las hospitalizaciones por causas respiratorias fueron similares en ambos grupos.

El uso de otros ATB fue significativamente mayor en el grupo TIP (64,9% vs. 54,5%,  $p = 0,0148$ ). Sin embargo en número de días promedio de tratamiento ATB fue menor en el grupo TIP (30,9 vs. 33,4 días,  $p = 0,2039$ ). Por otro lado, la duración promedio de administración fue significativamente menor para el grupo TIP (5,6 minutos) que para TIS (19,7 minutos, excluyendo la limpieza y esterilización;  $p < 0,0001$ ). La satisfacción global, evaluada mediante el cuestionario de satisfacción previamente mencionado, fue mayor con TIP ( $p = 0,0018$ ). Todas las preguntas relacionadas al uso y manutención del dispositivo para inhalar (ej. almacenaje, uso del dispositivo fuera del hogar, cuidado del mismo, etc.) mostraron diferencia significativa a favor de TIP durante todo el estudio ( $p < 0,0001$ ).

Por último lugar, la farmacocinética, la cual fue evaluada solamente en 30 pacientes tratados con TIP y 14 con TIS, evidenció que la concentración sérica entre ambas presentaciones era similar. Los niveles en esputo, en cambio, eran mayores para TIP. El autor concluye que TIP posee un perfil de seguridad y eficacia comparable con TIS, y ofrece una opción más

conveniente de tratamiento para los pacientes con FQ que padecen infecciones pulmonares por Pa.

### 5.1 Guías de práctica clínica

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*)<sup>9</sup> recomienda tobramicina y colistina en polvo para inhalación como opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones respiratorias en pacientes con Pa en su guía publicada en marzo 2013. En el caso de tobramicina en polvo la considera como una opción terapéutica bajo las siguientes condiciones:

- si es considerada como tratamiento apropiado, es decir, cuando el tratamiento con colistina en polvo para inhalación está contraindicado, no tolerado o no se haya obtenido una respuesta clínica adecuada; y
- el fabricante de la tobramicina proporciona un descuento de acceso a los pacientes para el Instituto Nacional de Salud.

La Fundación de Fibrosis Quística de Estados Unidos<sup>24</sup>, recomienda el uso de tobramicina inhalatoria a largo plazo en pacientes con FQ de seis años a más con enfermedad moderada a grave (Recomendación grado A) para mejorar la función pulmonar, calidad de vida y reducir las exacerbaciones. Para los pacientes con enfermedad leve, recomienda la tobramicina inhalatoria para reducir las exacerbaciones (Recomendación grado B).

El consenso de la Sociedad europea de fibrosis quística del 2012, recomienda que todo paciente con colonización mucosa por PA debe recibir antibióticos independientemente de la función pulmonar e incluye a la tobramicina, tanto en polvo y solución, como alternativas terapéuticas<sup>25</sup>.

El Ministerio de Salud de Chile<sup>26</sup>, en su guía clínica sobre FQ del 2007, recomienda la tobramicina en solución (300 mg/5ml cada 12 hs) como tratamiento de la primera infección por Pa o *Staphylococcus aureus* (SA) junto con ciprofloxacina por tres semanas; y para la infección endobronquial crónica con ciclos de un mes seguidos de un mes de descanso. Reconoce que la droga tiene efectos benéficos en la función pulmonar y en la disminución de las exacerbaciones infecciosas pulmonares (Nivel de evidencia Ia, Recomendación grado A).

La Sociedad Farmacéutica de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (SIDP, siglas del inglés *Society of Infectious Diseases Pharmacists*)<sup>27</sup> en su consenso acerca de agentes antimicrobianos en aerosol recomienda el uso de tobramicina inhalatoria en dosis de 300 mg en los siguientes casos:

- Tratamiento crónico supresivo: la tobramicina debe ser considerada para los siguientes pacientes con FQ  $\geq 6$  años:

- pacientes con infección por Pa y enfermedad pulmonar moderada a severa (Nivel de evidencia I, Recomendación grado A)
- pacientes con colonización temprana con Pa (Nivel de evidencia II, Recomendación grado B).
- pacientes colonizados y asintomáticos o poseen enfermedad pulmonar moderada (Nivel de evidencia II, Recomendación grado B).

El consenso de la Sociedad Canadiense de Fibrosis Quística<sup>28</sup> acerca del uso de ATB en aerosol para la FQ postula que:

- TIS (TOBI®) deber ser considerado para personas con FQ infectadas con Pa para el tratamiento crónico supresivo. (Nivel de evidencia I, Recomendación grado A).

## 5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

No se hallaron evaluaciones de tecnología sanitarias que comparen los tipos de tobramicina inhalatoria para fibrosis quística.

## 5.3 Políticas de cobertura

Aetna, financiador privado de salud de EE.UU. considera dentro de los tipos de tobramicina inhalatoria a la TIS como primera opción de tratamiento en pacientes con fibrosis quística. La cobertura de TIP está condicionada a la contraindicación/intolerancia o falla al tratamiento con TIS.<sup>29</sup>

En Canadá la cobertura pública en la Columbia Británica de tobramicina inhalatoria es limitada. El criterio de autorización de cobertura es para pacientes con fibrosis quística moderada y no toleran la administración endovenosa de tobramicina.<sup>30</sup>

El Servicio Nacional de Escocia (NSS del inglés *National Services Scotland*), a través del consorcio escoses de medicamentos, en mayo del 2012, aprobó el uso de TOBI Podhaler® para su uso como terapia supresiva para infecciones pulmonares crónicas debido a Pa en adultos y niños mayores de 6 años con FQ.<sup>31</sup>

En Argentina, la tobramicina inhalatoria está incluida en el Programa Médico Obligatorio (P.M.O.)<sup>32</sup> y en Uruguay el Fondo Nacional de Recursos lo cubre<sup>33</sup>.

## 5.4 Costos

En la Tabla 1 se describen las distintas alternativas comerciales disponibles en la Argentina de tobramicina inhalatoria y sus respectivos costos expresados en pesos argentinos y su equivalente en dólares estadounidenses 2015.

**Tabla 1. Costos de las distintas presentaciones disponibles de tobramicina inhalatoria en Argentina.**

Nombre Comercial	Laboratorio	Presentación	Costos	Fecha precio*	Precio equivalente en USD (dólares estadounidenses)
<b>BELBARMICINA INL®</b>	Quim Luar	Liof. 300mg /5ml Inhal. Sol. F.Amp. Monodosis x 28	ARS 36.223	Julio 2015	USD 3.918
		Liof. 300mg /5ml Inhal. Sol. F.Amp. Monodosis x 56	ARS 72.446		USD 7.836
<b>ALVEOTEROL®</b>	Tetrafarm	300mg /5ml Amp. p/Neb. x 28	ARS 41.044	Abril 2015	USD 4.440
		300mg /5ml Amp. p/Neb. x 56	ARS 76.639	Abril 2015	USD 8.290
<b>BRIDUL®</b>	Tuteur	300mg /5ml Sol. p/Inhal.	ARS 91.788	Julio 2015	USD 9.928
<b>TOBI®</b>	Novartis	300mg /5ml Inhal. Sol. Amp. Monodosis x 56	ARS 86.382	Julio 2015	USD 9.344
<b>TOBI PODHALER®</b>	Novartis	56 cápsulas duras más 1 inhalador y 224 cápsulas duras más 5 inhaladores.	ARS 95.020	Julio 2015	USD 10.278
<b>TOFIB®</b>	TECHSPHERE	300mg /5ml Amp. x 56	ARS 84.771	Julio 2015	USD 9.169
<b>TUBERBUT®</b>	LKM	300mg Amp. Monodosis x 56 x 5ml	ARS 86.611	Julio 2015	USD 9.368
<b>TOBRAL®</b>	LAFEDAR	300mg Vial Monodosis x 56 x 5ml	ARS 80.637	Julio 2015	USD 8.722

<b>TOBRAMICINA O.F®</b>	Oriental	300mg /5ml Amp. x 56	ARS 85.042	Julio 2015	USD 9.199
<b>TOBRAMICINA CASSARA®</b>	Varifarma	300mg F.Amp. Monodosis x 56 x 5ml	ARS 85.176	Julio 2015	USD 9.213
<b>TOBRADOSA®</b>	DOSA	300mg /5ml Cánulas Monodosis x 28	ARS 42.255	Julio 2015	USD 4.571
		300mg /5ml Cánulas Monodosis x 56	ARS 85.035	Julio 2015	USD 9.198
<b>TOBRAHALER®</b>	DOSA	28mg Inhal. Polvo seco Caps. Duras x 224 + 6 Inhaladores	ARS 85366	Julio 2015	USD 9.233

\*Fuente: Kairos (<http://ar.kairosweb.com>); precios vigentes a Agosto 2015. Equivalencia en dólares estadounidenses a cambio oficial: USD 1 = ARS 9,245.

## 6. CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad, compuesta por un único estudio comparativo entre las dos modalidades inhalatorias, no halló diferencias significativas en resultados clínicamente importantes entre tobramicina inhalatoria en solución y tobramicina inhalatoria en polvo. Las guías de práctica clínica y políticas de cobertura encontradas no consideran a la tobramicina inhalatoria en polvo como tratamiento de primera línea y en algunos casos la mencionan como una alternativa de tratamiento solo cuando se cumplen ciertas condiciones como intolerancia o falta de respuesta a colistina en solución, colistina en polvo, o tobramicina inhalatoria en solución; y bajo acuerdos de reducción de precio que hagan a la tobramicina inhalatoria en polvo más accesible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vandevanter DR, Geller DE. Tobramycin administered by the TOBI((R)) Podhaler((R)) for persons with cystic fibrosis: a review. *Med Devices (Auckl)*. 2011; 4:179-188.
2. Pai VB, Milap C. Nahata. Efficacy and Safety of Aerosolized Tobramycin in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2001; 32:314-327.
3. Parkins MD, Elborn JS. Tobramycin Inhalation Powder: a novel drug delivery system for treating chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. Oct 2011; 5(5): 609-622.
4. Carboneros de la Fuente JF, Valenzuela Mateos F, del Castillo Otero D. Fibrosis quística del adulto. *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*. 2005; 521-534
5. Patrick A. Flume, Brian P. O'Sullivan, Karen A. Robinson, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176 957-969.
6. Giron Moreno RM, Salcedo Posadas A, Mar Gomez-Punter R. [Inhaled antibiotic therapy in cystic fibrosis]. *Arch Bronconeumol*. Jun 2011; 47 Suppl 6: 14-18.
7. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(4).
8. Patrick A. Flume, Peter J. Mogayzel J, Karen A. Robinson, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:802–808.
9. National Guideline Clearinghouse. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating *pseudomonas* lung infection in cystic fibrosis. Technology appraisal guidance N° 276. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=44058&search=tobramycin>. Update May, 2013. Accessed August 03, 2015.
10. UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis 2009.
11. Jennifer Le, Elizabeth Dodds Ashley, Melinda M. Neuhauser, et al. Consensus Summary of Aerosolized Antimicrobial Agents: Application of Guideline Criteria Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(6):562-584.
12. The National Horizon Scanning Centre Research Programme. Tobramycin inhaled powder (TIP) for *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *NHS National Institute for Health Research*. 2010.
13. Hagerman JK, Knechtel SA, Klepser ME. Tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis patients: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. Mar 2007; 8(4): 467-475.
14. Dennis JH, Pieron CA. Inhaled antibiotic therapy in evidence: what delivery device? *J Cyst Fibros*. Dec 2002; 1(Suppl 2): 209-214.
15. Vecellio L, Abdelrahim ME, Montharu J, Galle J, Diot P, Dubus JC. Disposable versus reusable jet nebulizers for cystic fibrosis treatment with tobramycin. *J Cyst Fibros*. Mar 2011; 10(2): 86-92.
16. Westerman EM, Boer AH, Touw DJ, et al. Aerosolization of tobramycin (TOBI) with the PARI LC PLUS reusable nebulizer: which compressor to use? Comparison of the CR60 to the PortaNeb compressor. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. Sep 2008; 21(3): 269-280.
17. Ballmann M, Smyth A, Geller DE. Therapeutic approaches to chronic cystic fibrosis respiratory infections with available, emerging aerosolized antibiotics. *Respir Med*. Dec 2011; 105 Suppl 2: S2-8.
18. Geller DE, Weers J, Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. Aug 2011; 24(4): 175-182.
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos, y Tecnología Médica (ANMAT) Disposición N 0063. 2012.
20. Silver Spring. TOBI® Podhaler™ (Tobramycin Inhalation Powder 28 mg capsules) For the management of cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting*. 2012.
21. Public summary of opinion on orphan designation Tobramycin (inhalation powder) for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis. Londres: European Medicines Agency (EMA); 2011.
22. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 4: Cd007639.
23. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. Jan 2011; 10(1): 54-61.

24. Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Apr 1 2013; 187(7): 680-689.
25. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. Dec 2012; 11(6): 461-479.
26. Ministerio de Salud. Guía Clínica Fibrosis Quística. Santiago: Minsal, 2007.
27. Le Le, J., Ashley, E. D., Neuhauser, M. M., Brown, J., Gentry, C., Klepser, M. E., Marr, A. M., Schiller, D., Schwiesow, J. N., Tice, S., VandenBussche, H. L., Wood, G. C. and Society of Infectious Diseases Pharmacists Aerosolized Antimicrobials Task Force (2010), Consensus Summary of Aerosolized Antimicrobial Agents: Application of Guideline Criteria. *Pharmacotherapy*, 30: 562–584.
28. Gjevre J, Coates A, Jeanneret A, et al. Canadian Consensus Statement On Aerosolized Antibiotic Use In Cystic Fibrosis. The Canadian Cystic Fibrosis Foundation. 2006.
29. Aetna. Clinical Practice Guideline. Non-Formulary Prior Authorization guideline for Cystic Fibrosis Medications. <http://www.aetnabetterhealth.com/pennsylvania/assets/pdf/pharmacy/pharmacy-info/non-formulary-guideline/Cycstic%20Fibrosis%20Agents.pdf>. Updated April 08, 2015. Accessed August 03, 2015.
30. Government of British Columbia. Limited Coverage Drugs - Tobramycin (TOBI® and TOBI® Podhaler®). <http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/pharmacare/prescribers/limited-coverage-drug-program/limited-coverage-drugs-tobramycin-tobi-and-tobi-podhaler>. Accessed August 03, 2015.
31. McCabe D. Tobramycin Guidance for Adult Cystic Fibrosis Patients. NHS Lothian. 2011.
32. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.). Resolución 201/2002. [http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=res\\_201](http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=res_201). Accessed August 03, 2015.
33. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento de la Fibrosis Quística con Alfa-dornasa y Tobramicina. [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n\\_trat\\_fibrosis\\_quistica\\_v220\\_15.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_fibrosis_quistica_v220_15.pdf). Update July 2014. Accessed August 03, 2015.