

Amparo Solé¹
Rosa M^a Girón²

Antibioterapia inhalada y dispositivos de inhalación en patología infecciosa pulmonar

¹Unidad de Trasplante Pulmonar-Fibrosis Quística. HUP La Fe. Valencia.

²Unidad de Bronquiectasias-Fibrosis Quística. HU La Princesa. Madrid

RESUMEN

La terapia antibiótica nebulizada es una opción terapéutica muy atractiva en el tratamiento de las infecciones pulmonares dada la alta concentración que se obtiene del antimicrobiano en el sitio de la infección, minimizando efectos adversos y posibles interacciones farmacológicas. Es en la fibrosis quística (FQ) donde se han ensayado mayoritariamente estos medicamentos y dispositivos, aunque existe también experiencia en el área del trasplante pulmonar, bronquiectasias, pacientes críticos ventilados y en inmunocomprometidos principalmente oncohematológicos. La oferta de antimicrobianos para nebulización es amplia e incluye: betalactámicos, aminoglucósidos, y antifúngicos. Existe muy poca evidencia científica en esta área y prácticamente se basa en ensayos randomizados en la FQ y estudios de cohortes en otras patologías respiratorias. En esta revisión se comentan todos los antibióticos disponibles a fecha de hoy, indicaciones, resultados y dispositivos adecuados para su uso correcto. Varios factores contribuyen a su depósito pulmonar que es altamente variable en función del dispositivo empleado, fármaco, enfermedad pulmonar de base y patrón ventilatorio. Asimismo se resaltan las precauciones que se deberían tener en cuenta cuando se prescribe una terapia antibiótica nebulizada. Por último, a pesar de que muchos médicos han adquirido experiencia positiva con las terapias antibióticas nebulizadas, se necesitan ensayos clínicos fuera del campo de la FQ para responder a preguntas clínicas importantes, como lo es la dosis adecuada de antibiótico, el dispositivo de administración óptimo, así como la farmacocinética precisa del fármaco en aerosol.

Inhaled medication and inhalation devices for lung disease

ABSTRACT

Nebulized antibiotic therapy is an attractive therapeutic option given the high concentration obtained from the drug at the site of infection, minimizing the adverse effects and possible drug interactions. Inhalation of drugs as treatment of cystic fibrosis (CF) related lung disease has been proven to be highly effective. Consequently, an increasing number of drugs and devices have been developed for CF lung disease or are currently under development. Other limited areas of experience in this field are lung transplant recipients, immunosuppressed patients, bronchiectasis and ventilated patients. In this review document we analyse the current status of the inhaled medications, their modes of administration and indications and their results as well as side effects. Specifically we address antibiotics, and additionally, we review the current knowledge on devices for inhalation therapy with regard to optimal particle sizes and characteristics of wet nebulisers, dry powder and metered dose inhalers. Several factors contribute to a highly variable pulmonary drug deposition as the devices, the physical properties of the administered antimicrobial agent, the type of respiratory disease and the inhalation technique. Despite many clinicians have obtained a valuable experience from the aerosolized administration of antimicrobials and persuaded of their efficacy and safety. However, RCTs out of CF are needed to answer important clinical questions, such as what is the appropriate dose, the optimal delivery device, the optimal way of drug administration, as well as the exact therapeutic role and pharmacokinetic profile of aerosolized drug.

CONCEPTOS GENERALES

La aerosolterapia es una modalidad de tratamiento que se basa en la administración de sustancias en forma de aerosol por vía inhalatoria. Un aerosol es una suspensión estable de partículas sólidas o líquidas en aire u otro gas, como el oxígeno. Los nebulizadores son los dispositivos encargados de gene-

Correspondencia:
Amparo Solé
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, nº 106. 46026 Valencia (Spain)
Tel.+ 34 961 244 000
E-mail: sole_amp@gva.es

rar aerosoles desde partículas líquidas de un tamaño adecuado para que puedan ser inhaladas en el tracto respiratorio inferior. El proceso por el cual un líquido se convierte en aerosol y se deposita directamente en el tracto respiratorio se denomina nebulización, con lo que pueden alcanzarse concentraciones altas en el árbol bronquial y lecho pulmonar con menores efectos secundarios que si se utilizase la vía sistémica.

Cuando nos planteamos indicar una nebulización hemos de tener en cuenta 4 aspectos. Primero, que la solución del fármaco y el volumen a administrar sean los adecuados, recomendándose que la formulación tenga un pH entre 4,5-8,7, una osmolaridad de entre 150-550 mOsm/kg y una concentración de cloro entre 31 y 300 nM. Segundo, que la selección

del nebulizador y el compresor genere el mayor porcentaje de partículas respirables que son las que tienen un tamaño entre 2-5 μm . Tercero, que la inhalación sea efectiva por parte del paciente, para ello se recomienda que se administre habitualmente mediante una pieza bucal en los adultos, mascarilla en los niños, o por una conexión de pieza en T en pacientes intubados. Cuarto, que el estado de la vía aérea esté lo más limpia posible, recomendándose el uso de broncodilatadores y la realización de fisioterapia previamente. Así mismo otra consideración importante si ya hemos prescrito el dispositivo para la nebulización, es la limpieza y mantenimiento del aparato, por lo que debe suministrarse a los pacientes unas instrucciones claras para el mantenimiento y limpieza de los sistemas de nebulización para evitar el mal uso de los mismos y las posibles

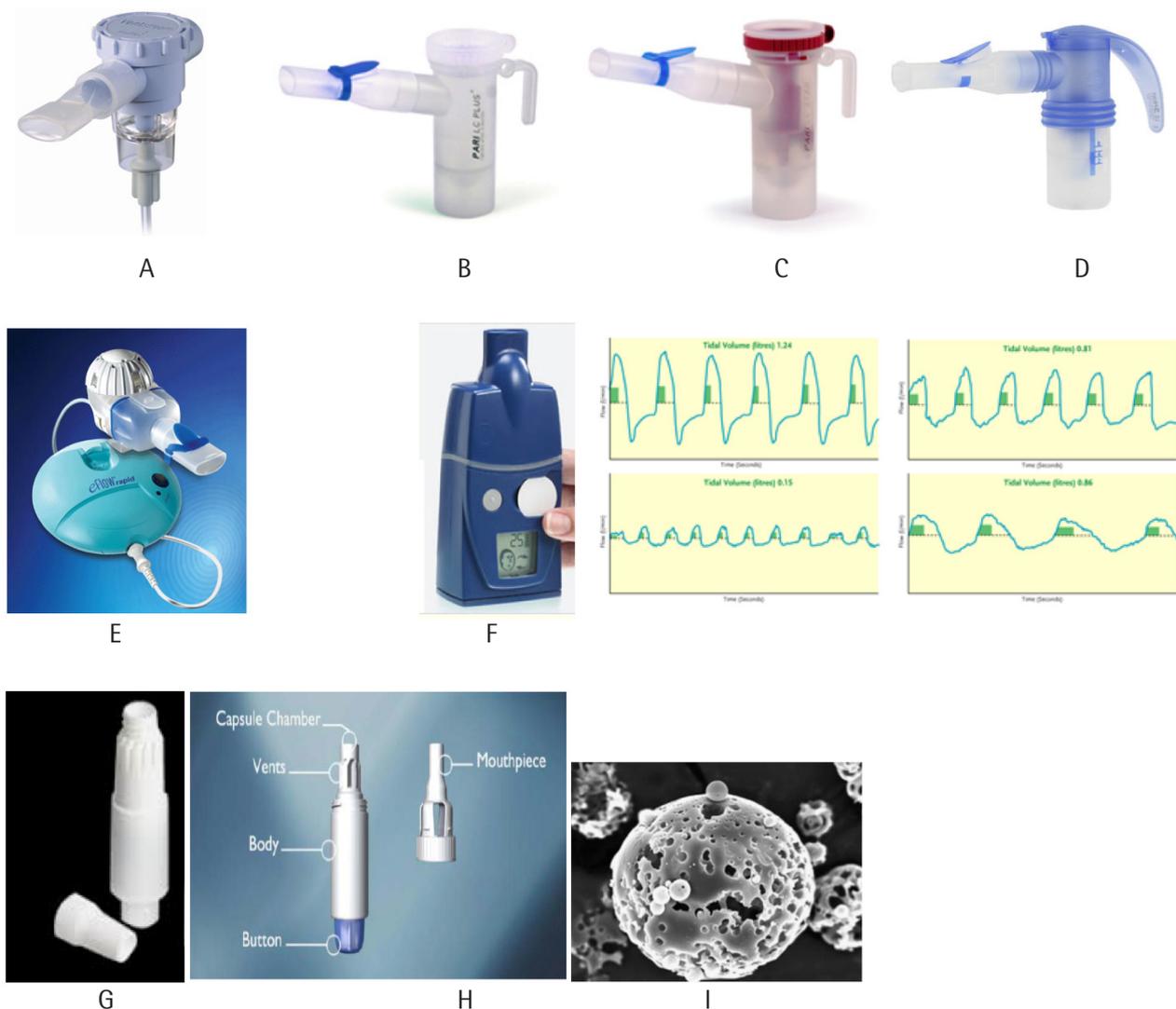


Figura 1 Nebulizadores tipo jet con efecto venturi. A. Ventstream® (Respironics) B. Pari LC Plus®. C. Pari LC Star®. D. Pari LC Sprint® Nebulizadores de malla vibratoria. E. eFlow Rapid® (Pari) F. Ineb® (Respironics) con tecnología de liberación adaptada a patrón respiratorio. G. Dispositivos de polvo seco para antibióticos. Turbospi® (PH&T). H. Inhalador T-326 inhaler(Novartis). I. PulmoSphere™

contaminaciones. En general, deben seguirse las recomendaciones del fabricante en cuanto a mantenimiento del aparato/ recambio de piezas, filtros, etc. Es aconsejable individualizar al máximo el uso de estos equipos para cada paciente y que el material que se utiliza para preparar la medicación (jeringas y agujas) sea de un solo uso¹.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DEPOSITO DE LOS AEROSOLES

El depósito de partículas de un aerosol en la vía aérea está condicionada por diversos factores: la cantidad de aerosol producido y las características de las partículas generadas, la higroscopicidad de la partícula (capacidad de absorción de la humedad atmosférica), el patrón ventilatorio y las características anatómica de la vía aérea. De todos ello, los más importantes son el tamaño de partícula, el flujo aéreo inspiratorio que el paciente es capaz de generar y las dimensiones de la vía aérea. El aerosol, habitualmente contiene partículas de muy diferentes tamaños, y sólo podremos conocer su comportamiento evaluando un valor global que nos explique sus propiedades físicas. Para ello se utiliza la mediana del diámetro aerodinámico de la masa de partículas (MMAD) del aerosol que indica que el 50% de la masa del aerosol está por debajo de ese valor y el 50% restante por encima. Las partículas superiores a 100 μm no pueden entrar en el aparato respiratorio; las comprendidas entre 8 y 100 μm son atrapadas generalmente en las fosas nasales y resto de vías altas hasta laringe, ya que al ser de gran tamaño tienen la suficiente inercia para causar impactación en la pared de la vía aérea cuando el flujo de aire cambia de dirección; las partículas de 2 a 8 μm se depositan, sobre todo, por sedimentación en las vías aéreas proximales, conductos alveolares y alvéolos como resultado de las fuerzas gravitacionales en zonas de bajo flujo; las de 5-8 μm se localizan sobre todo en vías aéreas centrales y las de 2-5 μm en bronquiolos respiratorios y alvéolos; la mayor posibilidad para depósito alveolar, habitualmente también por gravedad, es para las partículas entre 1 y 2 μm de diámetro. Entre 0,25 y 1 μm el depósito es prácticamente nulo, volviendo a incrementarse, a nivel alveolar, para las partículas por debajo de 0,25 μm . El tamaño ideal de la partícula debe ser inferior a 5 μm (2-5 μm). Así mismo, el patrón ventilatorio de cada individuo va a influir sobremanera en la penetración, deposición y retención del aerosol. La efectividad del tratamiento inhalado va a ser directamente proporcional al volumen corriente e inversamente proporcional a la frecuencia respiratoria; así, a mayor volumen inhalado más periféricamente se distribuyen las partículas del aerosol. El patrón ventilatorio ideal consistiría en una respiración lenta y profunda, con apnea al final de la inspiración permitiendo una mayor sedimentación gravitacional en las vías aéreas más periféricas. La anatomía de la vía aérea y la patología pulmonar subyacente también influyen en la efectividad de la aerosolterapia. A mayor estrechez de vías aéreas (niños, patología obstructiva bronquial), se produce una menor deposición distal de aerosol^{1,2}.

TIPO DE NEBULIZADORES

En la actualidad disponemos de dos tipos de sistemas de nebulización recomendados para antibióticos: los nebulizadores "a chorro" o tipo jet, y los nebulizadores de malla vibratoria.

Nebulizadores tipo jet. Los sistemas de nebulización tipo jet utilizan el principio de Bernoulli. El equipo de nebulización consta de 2 partes, el compresor, que son la fuente de aire u oxígeno a presión y la cámara de nebulización (nebulizador). En la práctica, se necesita un compresor capaz de producir un flujo dinámico de 8-12 l/min.

Cuando utilizamos nebulizadores tipo jet con efecto Venturi activo podemos utilizar compresores con un flujo activo de tan solo 6 l/min. Existen tres tipos de nebulizadores tipo jet: los nebulizadores tipo jet convencionales a débito constante (producen aerosol de forma continua), los nebulizadores tipo jet a debito intermitente (producen aerosol de forma intermitente) y los nebulizadores tipo jet con efecto Venturi activo que aprovechan el impulso inspiratorio del paciente sumándose al generado por el compresor; estos últimos son los más utilizados Ventstream® (Respironics), Pari LC plus®, Pari LC sprint® y Pari LC star® (Pari) (figura 1).

Nebulizadores de malla o de membrana. Los nebulizadores más novedosos son los de malla o de membrana y han constituido una gran revolución en el campo de la aerosolterapia, por su reducido tamaño y la rapidez de nebulización. En los nebulizadores de malla el aerosol se genera al pasar el líquido a nebulizar por los agujeros de una malla. No necesitan compresor y son menos pesados y ruidosos que los jet. Además de funcionar con electricidad, pueden funcionar con pilas y con la batería del coche. Hay dos tipos principales de nebulizadores de malla: estática y vibratoria. En los de malla estática el aerosol se genera aplicando una presión en el líquido para que pase a través de los agujeros de la malla. En los de malla vibratoria el líquido pasa por los agujeros gracias a la vibración de la malla. La eficacia de los nebulizadores de malla es superior a los jet, con un mayor depósito pulmonar. También son menos voluminosos, más silenciosos y más rápidos que los de tipo jet, lo que se traduce en un mejor cumplimiento por parte del paciente. Disponemos en España de los dispositivos eFlow® Rapid (Pari) y I-neb® (Respironics) (figura 1). El dispositivo eFlow Rapid® (Pari) contiene una membrana de metal perfectamente perforada con 3000 agujeros que vibra a una frecuencia de 116kHz y origina una MMAD de 4,1 μm de partículas. Funciona de manera continua, aunque gracias a su cámara de retención minimiza la pérdida del fármaco durante la espiración, aunque se puede disminuir la contaminación ambiental colocando un filtro. Es pequeño y silencioso, pesa unos 55 g y 300 g al incorporarle la batería. Tiene una autonomía de 90 minutos con la batería totalmente cargada. Tiene un volumen inicial de 2 a 6 ml y un volumen residual de 1,2 ml. Puede nebulizar la mayoría de los fármacos como broncodilatadores, antibióticos, mucolíticos y soluciones hipertónicas, aunque en este último caso es necesario que la limpieza de la malla sea concien-

Tabla 1 Antibióticos específicos para inhalación

Antimicrobiano y formulación	Nombre comercial	Comercializado en España	Administración	Tiempo de administración	Sistema de inhalación
Aztreonam lisina, solución para inhalación (AZLI)	Cayston®	SI	75 mg, 3 veces al día	2-3 min	Altera
Colistina, solución para inhalación (COL)*	Colistina GES	SI	0,5-2 millones UI	Variable	Variable***
	Colomycin®	NO	(1 millón = 80 mg of COL), 2 o 3 veces al día		
	Promixin®	SI	0,5-1 millón UI (1 millón = 80 mg of COL), 2 o 3 veces al día		
Colistina, polvo seco para inhalación (COL-P)	Colobreathe®	SI	1.662.500 IU (125 mg of COL), 2 veces al día	No especificado ~ 6 min	Turbospin
Tobramicina, solución para inhalación (TNS)*	TOBI®	SI	300 mg/5 mL, 2 veces al día	~ 20 min	Pari-LC Plus***
	Nebris®	SI			
	Tobrineb®	SI			
	Tobramicina Combino Pharm®	SI			
	Bramitob®	SI			
	Actitob®	NO			
Tobrineb®	SI	300 mg/4 mL, 2 veces al día	~ 15 min		
Tobramicina, polvo para inhalación (TIP)	TOBI Podhaler® (T-326)	SI**	112 mg, 2 veces al día	~ 6 min	Podhaler (T-326)

*genéricos en algunos países; **sin reembolso

***en ocasiones se utilizan nebulizadores malla

zuda para evitar la obstrucción de los orificios por la sal. En la actualidad se están investigando distintos antibióticos nebulizados con su dispositivo eFlow (Pari) específico, como Altera® para nebulizar aztreonam lysina. El dispositivo Ineb® (Respironics) combina la tecnología de malla vibratoria con la tecnología de AAD (figura 1). Consta de un elemento piezoeléctrico que vibra y empuja al líquido en contacto con la membrana perforada a pasar por ella y formar el aerosol. Funciona con batería recargable y precisa un microchip o disco, que permite sólo usarse con un tipo de colistina, Promixin® (Praxis). Al combinar la tecnología AAD, permite

reducir la dosis del fármaco a la mitad debido a su aprovechamiento y evita la contaminación ambiental. Asimismo, como funciona al detectar el impulso inspiratorio, el sistema avisa si el tratamiento no se ha completado. La inhalación se ha de realizar con el dispositivo totalmente horizontal y se completa en unos 2 minutos, en caso contrario se ha de sospechar que los volúmenes corrientes están reducidos o existe una mala técnica inhalatoria en el paciente u obstrucción de los orificios de la malla. Tiene un volumen de llenado de 1 ml y un volumen residual es de 0,1ml. Existe la posibilidad de incorporar un sistema de grabación del

cumplimiento de las sesiones del tratamiento así como un programa para mejorar la técnica inhalatoria. La empresa Respiroics® tiene un servicio técnico que se encarga del mantenimiento y recambio de piezas sin coste añadido^{1,3,4}.

INHALADORES DE POLVO SECO

Se han desarrollado además dos dispositivos para poder inhalar antibióticos en polvo seco, Inhalador T-326® para tobramicina y ciprofloxacino y Turbospin® para colistina (figura 1). La tobramicina en polvo seco, y en un futuro el ciprofloxacino en polvo seco, se administran a través de una partícula porosa, esférica y hueca llamadas PulmoSpheras™. Con estos dispositivos, que son de pequeño tamaño, se va reducir enormemente el tiempo empleado en la inhalación ya que se ahorra, además, el tiempo invertido en la preparación y limpieza del nebulizador y han demostrado igual eficacia que la administración por nebulización.

ANTIBIÓTICOS ESPECÍFICOS PARA INHALACIÓN

La administración de antibióticos por vía inhalada es un método ideal para el control de la infección bronquial crónica dado que consigue altas concentraciones en la vía aérea con una mínima absorción sistémica. Durante años se emplearon distintas estrategias de tratamiento con antibióticos con formulaciones para la vía parenteral. Posteriormente con la llegada de las preparaciones específicas para la vía aérea se han puesto de manifiesto los beneficios tanto a corto como a largo plazo de esta estrategia de tratamiento para la infección bronquial crónica. Los antibióticos disponibles en el mercado específico para inhalación y sus dosis se muestran en la tabla 1.

Existen otros antibióticos de uso para inhalación en distintas fases de investigación, como amikacina, levofloxacino, ciprofloxacino y vancomicina.

Inconvenientes de las terapias nebulizadas. En general inclusive en preparaciones específicas para inhalación son: Efectos irritativos locales, cumplimiento irregular ya que consume tiempo hasta 15-30 min en función de los nebulizadores, depósito pulmonar irregular (en función de la viscosidad del producto, tipo de nebulizador, flujo del compresor, patrón respiratorio...). Por último existen pocos estudios sobre la farmacocinética de estos productos, incluso en poblaciones que se admite esta modalidad de tratamiento¹.

INDICACIONES

Debido a las ventajas que presenta la vía inhalatoria, el empleo de fármacos nebulizados se ha prodigado mucho en la última década, y se recomienda el uso de formulaciones antibióticas específicas para inhalación². Las principales indicaciones son las siguientes: (i) la erradicación y control de la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ)⁵, usándose los antibióticos

antipseudomónicos comercializados, colistina, tobramicina y aztreonam, en esta patología existe una gran evidencia científica sobre su eficacia, demostrando disminuir la densidad bacteriana en las vías aéreas, disminuir el número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios, aumentar la función pulmonar, disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes; (ii) la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* y otros gramnegativos de pacientes con bronquiectasias no FQ con colistina y tobramicina, en donde la evidencia es menor y la eficacia no tan demostrativa como en la FQ; (iii) en los enfermos con neumonía asociada al ventilador con antibióticos específicos en función del antibiograma de la bacteria (gramnegativos multirresistentes como *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, etc)⁶⁻⁸; (iv) en la profilaxis de la infección invasora fúngica en pacientes neutropénicos y receptores de trasplante de médula ósea y de pulmón, con anfotericina B presentaciones lipídicas (liposomal o complejo lipídico) en dosis variables entre 50-100 mg cada 48 h durante el primer mes y luego dosis semanales/quincenales durante 3-6 meses; (v) por último en la profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con CD4<200 células/ml o trasplantados con una dosis de 300 mg de pentamidina mensual como alternativa al tratamiento estándar con trimetoprim/sulfametoxazo^{9,10}.

No obstante en un futuro inmediato vamos a ver como se implementa su uso no solo como profilaxis de infecciones bacterianas o fúngicas sino como coadyuvante de tratamientos sistémicos que precisen dosis altas de antimicrobiano local, que serían imposible de alcanzar por vía sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

- Ribas J. Fundamentos físicoquímicos. En: Rosell A, Salgado A, eds. Terapia Nebulizada: Fundamentos y aplicaciones clínicas. Barcelona: Rubes Editorial SL, 2001;29-76.
- Girón R, Antelo C. Terapia inhalada. En: Salcedo A, Gartner S, Girón R, García-Novo D eds. Tratado de Fibrosis Quística Editorial Justim , Febrero 2012, Madrid; 231-41.
- Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. J Cyst Fibros 2009; 8:295-315.
- Laube B, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H. What the pulmonary specialists should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J 2011;37:1308-417
- Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. Arch Bronconeumol 2015; 51:140-50.
- Máiz L, Girón RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: systematic review of randomized controlled trials. Expert Opin Pharmacother 2013; 14:1135-49.

7. Hoibi N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis BMC Medicine 2011; 9:32.
8. Tay G, Reid D, Bell S. Inhaled Antibiotics in Cystic Fibrosis (CF) and Non-CF Bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med 2015; 36:267-86.
9. Geller D, Weers J, Heurding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2011; 24:1-8.
10. Solé A. Invasive fungal infections in lung transplantation: role of aerosolised amphotericin B. Int J Antimicrob Agents 2008;32 Suppl 2:S161-5.