

# Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística

MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ GARCÍA  
MARIA JOSÉ SELMA FERRER  
IRENE VALERO SÁNCHEZ

Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Valencia

Correspondencia: m.a.martinez@saludalia.com

## RESUMEN

Si bien su única indicación formalmente aceptada actualmente es la fibrosis quística (FQ), la utilización de antibióticos por vía inhalada en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ es una práctica cada vez más habitual. Ello es así porque los estudios realizados hasta el momento han demostrado diferentes efectos positivos sobre algunos parámetros clave en estos pacientes como son la reducción en el número de colonias, la disminución en la cantidad y purulencia del esputo, una reducción significativa en el número de agudizaciones y la mejoría de la calidad de vida, por lo que parece que solo es cuestión de tiempo y de la aparición de estudios de mayor tamaño, ya en marcha, que se consiga una evidencia científica suficiente como para que la indicación de este tratamiento se extienda al resto de etiologías de las bronquiectasias. Probablemente, la situación en la que dicha utilización está más consensuada sea la colonización (y sobre todo la infección) bronquial crónica, por *Pseudomonas aeruginosa*. La gravedad de los efectos adversos de dicho tratamiento suele ser menor y relacionada con la irritación local pasajera de la vía aérea, si bien su frecuencia es mayor que la observada en los pacientes con FQ. Debido a las especiales características de esta forma de tratamiento: altas concentraciones locales del fármaco con escasos efectos adversos sistémicos, no cabe duda de que los antibióticos inhalados se presentan como una terapia con un excelente futuro para el manejo, ya no solo de las bronquiectasias, sino también de muchas de las infecciones de las vías respiratorias.

**PALABRAS CLAVE:** Bronquiectasias. *Pseudomonas aeruginosa*. Antibióticos inhalados. Tobramicina. Colistina. Aztreonam.

## Introducción

Las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística (FQ), quizá sean junto con el síndrome de hipoventilación relacionado con la obesidad, las dos enfermedades de la esfera neumológica en las que mayor discordancia existe entre la gran cantidad de pacientes diagnosticados, número que sigue creciendo año tras año, y las escasas pruebas científicas existentes para su manejo terapéutico. Ello hace que en la

mayoría de las ocasiones su tratamiento se justifique en la extrapolación de los utilizados en enfermedades semejantes desde un punto de vista fisiopatológico, para los que la terapia elegida ha demostrado su eficacia y seguridad. En el caso de las bronquiectasias, un claro ejemplo sería la utilización de los broncodilatadores y antiinflamatorios inhalados usados con éxito en otras enfermedades de la vía aérea como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), mientras que para el caso del síndrome de hipovent-



tilación-obesidad lo sería la utilización de la ventilación mecánica no invasiva, muy eficaz en otras enfermedades que cursan con hipoventilación, en las que existe una mayor justificación científica para su utilización, como la cifoescoliosis o algunas enfermedades neuromusculares.

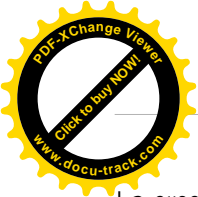
Una situación semejante se presenta en el uso de antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ. A pesar de su creciente utilización, las pruebas existentes a su favor son escasas y están basadas en estudios de pequeño tamaño, si bien casi todos ellos con resultados positivos, por lo que hasta el momento su uso se fundamenta en los resultados obtenidos en pacientes con FQ, enfermedad para la que existe un mayor grado de calidad de las pruebas científicas. Actualmente su uso es compasivo, pero ya están en curso algunos ensayos clínicos que podrán demostrar lo que parece evidente, es decir, una disminución del número de agudizaciones, y una mejoría clínica y de la calidad de vida de los pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ.

Aunque la vía inhalatoria se ha utilizado desde hace siglos para administrar diferentes sustancias y fármacos directamente en las vías respiratorias, en las últimas décadas ha habido un mayor interés por esta vía terapéutica. Así, buscando el término "aerosol therapy" en *PubMed* se encuentran más de 40.000 entradas hasta finales de 2011. En concreto, la administración de antibióticos por vía inhalada ofrece indudables ventajas ya que permite la actuación directa sobre el órgano diana, la posibilidad de administrar dosis más reducidas del fármaco alcanzando una concentración elevada en la zona de infección, un menor tiempo de latencia entre la toma y el efecto terapéutico y una menor cantidad e intensidad de efectos adversos sistémicos, si bien para su utilización es necesario que la fórmula posea las cualidades fisicoquímicas adecuadas para ser inhalada y se precisa de algún sistema de inhalación adecuado cuyo uso debe de ser aprendido tanto por el paciente como por el personal sanitario<sup>1</sup>. En la década de los 50 del siglo pasado se utilizaron por primera vez preparados de antibióticos inhalados en forma de penicilina y estreptomocina para el tratamiento de las infecciones bronquiales<sup>2</sup>. Estos primeros intentos dieron paso a la utilización de una mayor gama de antibióticos inhalados, aprovechando su preparación para administración intravenosa, y el desarrollo de nuevos nebulizadores más eficientes usados en pacientes con fibrosis quística (FQ) en quienes han alcanzado un gran efecto sobre

algunos parámetros clínico-funcionales, habitualmente para el tratamiento de la colonización e infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA)<sup>3</sup>. Todo ello impulsó la comercialización de algunos antibióticos preparados específicamente para ser inhalados y la puesta en marcha de ensayos clínicos sobre otros<sup>4</sup>. Por último, este efecto positivo animó a algunos autores a la realización de estudios del efecto de diferentes antibióticos inhalados sobre los pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, un tipo de enfermedad de la vía aérea cuyo diagnóstico se hacía cada vez más frecuente gracias a la utilización de rutina de la tomografía computarizada alta resolución<sup>5-15</sup>. En la presente revisión se repasará cuáles son los antibióticos inhalados disponibles actualmente y cuál es el nivel de prueba actual de su utilización en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, las recomendaciones de su uso según las normativas vigentes en estos pacientes y algunos aspectos relacionados con los diferentes nebulizadores disponibles.

## Primeros pasos del uso de los antibióticos inhalados para el tratamiento de bronquiectasias

Los estudios iniciales del efecto de un tratamiento antibiótico prolongado en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ se centraron en su administración por vía oral (especialmente los beta-lactámicos y las tetraciclinas) consiguiéndose una reducción de la inflamación bronquial y cierta mejoría clínica pero escaso impacto funcional o reducción de las agudizaciones<sup>16,17</sup>. En 1985 se publicó el primer estudio importante (aunque no comparado con placebo) sobre el efecto de la amoxicilina nebulizada, durante 4 meses, en pacientes con bronquiectasias que no habían mejorado con el tratamiento de amoxicilina oral, observándose una disminución de la cantidad y purulencia del esputo, así como una mejoría del flujo espiratorio máximo matutino<sup>5</sup>. Posteriormente, en 1997, se utilizó gentamicina inhalada durante 3 días, en el primer estudio de antibioterapia inhalada comparada con placebo sobre en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, observándose una disminución en los parámetros de inflamación, de la carga bacteriana, de algunos datos clínicos, como la disnea o la cantidad de esputo diario producido, y una mejoría funcional tanto en el flujo espiratorio máximo como en la prueba de los 6 minutos de marcha<sup>7</sup>.



La creciente preocupación por la presencia de PA en las muestras respiratorias de pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ (al igual que en los pacientes con FQ), relacionada más estrechamente con formas más graves de la enfermedad, peor calidad de vida, más agudizaciones y mayor mortalidad, ha hecho que en los últimos años se hayan desarrollado algunos antibióticos antipseudomónicos inhalados y que aparecieran en el mercado algunos antibióticos eficaces frente a este microorganismo específicamente preparados para su inhalación: la tobramicina libre de aditivos<sup>18</sup>, el colistimetato de sodio<sup>19</sup> y muy recientemente la solución para inhalación de aztreonam lisina.

## Tobramicina inhalada en bronquiectasias no debidas a FQ

La tobramicina por vía inhalada ya sea desde su preparación intravenosa o, más recientemente, libre de aditivos y preparada específicamente para ser inhalada, es probablemente el antibiótico inhalado utilizado en bronquiectasias no debidas a FQ con colonización o infección bronquial crónica por PA que acumula un mayor número de estudios realizados, habitualmente de pequeño tamaño si bien todos apuntan en una misma dirección positiva sobre su eficacia (tabla I)<sup>9-12,15</sup>. En resumen, los estudios parecen indicar un

Autor y año	Método	N	Atb inhalado	Duración	Micro	Resultados	Resistencias	Efectos adversos
Orriols (1999)	Aleatorizado No placebo	15	Ceftacídima (1.000 mg/12h) + Tobramicina (100 mg/ 12 h)	1 año	100% P.A.	- ↓ n.º y longitud de hospitalizaciones (0% erradicación)	14% (tobramicina)	No alteración renal ni auditiva
Barker (2000)	Aleatorizado Placebo	74	Tobramicina* 300 mg/12horas	4 sem "on" + 2 sem "off"	100% P.A.	- ↓ n.º colonias (35% erradic)	11% Mejoría clínica (62%)	Tos, disnea, broncoespasmo, dolor torácico
Couch (2001)	Aleatorizado Placebo	74	Tobramicina* 300 mg/12 horas	4 sem	100% P.A.	- ↓ n.º colonias (35% erradic) Mejoría clínica (62%)	8%	Disnea, sibilancias y molestias torácicas
Drobic (2005)	Aleatorizado Placebo	30	Tobramicina 300 mg/12 h	6 meses 2 ciclos (cross over)	100% P.A.	- ↓ n.º y longitud de hospitalizaciones - ↓ n.º colonias	0%	Broncoespasmo (10%), hemoptisis (81 pac) tinnitus (1 pac)
Scheinberg (2005)	No aleatorizado	41	Tobramicina* 300 mg/12 horas	3 ciclos "on" y 3 ciclos "off" de 14 días	100% P.A.	-Mejoría clínica y CVRS -22% erradicación P.A.	5%	Tos, disnea y sibilancias 22% fueron excluidos
Steinfort (2007)	No aleatorizado	18	Colistina 30 mg	41 meses	78% P.A.	-Mejoría CVRS - ↓ pérdida función pulmonar	0%	No
Dhar (2010)	No aleatorizado (Retrospectivo)	19	Colistina 1-2 ml/12 h	23,6 meses	100% P.A.	- ↓ volumen esputo - ↓ n.º colonias (16% erradic) - ↓ exacerbaciones y Hosp.	No info	No info

\* TSI: Solución de tobramicina para inhalación; PA: Pseudomonas aeruginosa; sem: semanas; info: información, erradic: erradicación; Atb: antibiótico; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

Tabla I. Estudios realizados con antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística y predominio de colonización crónica por Pseudomonas aeruginosa.



efecto positivo sobre algunas variables clínicas (en especial la cantidad y purulencia del esputo), la calidad de vida y la disminución de la densidad de colonias de PA con tasas de erradicación variables (0-35%), así como una disminución, en algunos estudios, del número de agudizaciones que precisaban hospitalización. La aparición de resistencias fue variable (0-14%) y no se observó mejoría en ninguno de los estudios de los parámetros funcionales, siendo frecuente la aparición de efectos adversos, habitualmente leves. *MacLeod et al* realizaron un estudio sobre la combinación de dos antibióticos por vía inhalada (tobramicina y fosfomicina) en un grupo de pacientes con bronquiectasias tanto debidas como no debidas a FQ para cubrir las infecciones polimicrobianas compuestas por un gram positivo y un gram negativo, observando que esta combinación es más eficaz que el uso de sus componentes por separado<sup>20</sup>. Por último, sólo un estudio<sup>21</sup> analizó el papel de la antibioterapia inhalada durante las agudizaciones sin encontrar una mejoría clínica o una recuperación más rápida al añadir tobramicina inhalada a ciprofloxacino oral. Sin embargo sí que se observó un mayor número de efectos adversos del tratamiento inhalado por lo que con el nivel de prueba actual no puede aconsejarse el uso de antibióticos inhalados en fase de agudización a pacientes con bronquiectasias.

Existen dos presentaciones de tobramicina libre de aditivos disponibles en preparación para inhalación: TOBI® Novartis AG (300 mg/5 ml) con el nebulizador Pari LC PLUS™ y el compresor 4-6 l/min PulmoAide (DeVilbiss) y Bramitob® Chiesi Farmaceutici (300 mg/4 ml) con el nebulizador Pari LC PLUS™ y el compresor Pari Turbo Boy™. La prescripción más habitual es la de 300 mg/12 horas en ciclos de 28 días de tratamiento (ciclo on) seguidos de 28 días de descanso (ciclo off) para minimizar la aparición de resistencias. La utilización de tobramicina con nebulizadores de malla o electrónicos (Pari eFlow® rapid) ha demostrado, además de la reducción del tiempo de inhalación, una mayor penetración pulmonar. Próximamente se dispondrá de preparaciones de tobramicina en polvo seco para su inhalación.

## Colistimetato de sodio en bronquiectasias no debidas a FQ

El colistimetato de sodio (colistina, colimicina) ha sido menos estudiado en pacientes con bronquiectasias no debidas

a FQ; sin embargo, la amplia experiencia acumulada en pacientes con FQ en quienes se muestra eficaz y la baja tasa de resistencias que genera frente a PA a pesar de su utilización prolongada, han hecho que se utilice ampliamente también en estos pacientes<sup>22,14,15</sup> (tabla 1). *Steinfort et al*<sup>13</sup>, en un estudio no-controlado, observaron que el tratamiento con colistina inhalada consiguió una disminución de la pérdida de función pulmonar (44 ml/año vs 110 ml/año;  $p=0.035$ ) y una mejoría de la calidad de vida, en 14 pacientes con BQ idiopáticas y 4 con EPOC grave y colonización crónica por Gram-negativos (especialmente PA), sin generar ninguna resistencia ni efectos adversos durante una media de 41 meses de utilización. Por su parte, *Dhar et al*<sup>4</sup>, en un trabajo también no-controlado, observaron que la utilización de colistina inhalada durante un periodo de alrededor de 2 años de mediana conseguía una reducción de las exacerbaciones, de las hospitalizaciones, del volumen del esputo y de la tasa de erradicación de PA en 19 pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ y colonización crónica por PA. Actualmente se llevan a cabo algunos estudios internacionales que establecerán de una forma más definitiva cuál es el papel de la colistina inhalada en el tratamiento de los pacientes con BQ no debidas a FQ. Existen dos presentaciones en el mercado de colistimetato de sodio: el Promixin® Praxis Pharmaceutical® (1 millón de UI por vial) utilizado con sistema de aerosol denominado I-neb® ADD® Philips-Respironics y el colistimetato de sodio GES® (1 millón de UI por 1 vial) utilizado con Pari LC Plus o Pari e-flow® rapid. La dosis habitual es de 1-2 millones de UI/12 horas (algunos autores la han administrado incluso cada 8 horas). La utilización del sistema I-neb permite reducir a la mitad la dosis de colistimetato de sodio inhalado (dosis habitual con I-neb: 1 millón de UI/12 horas), debido a que la generación de aerosol sólo se produce durante la inspiración, con lo que se evita la pérdida del fármaco al medio ambiente durante la espiración.

## Solución para inhalación de aztreonam lisina en bronquiectasias

El último antibiótico inhalado ya disponible en el mercado en el momento de redactar esta revisión es el aztreonam lisina (Cayston®, Gilead Sciences, Inc). No existe literatura hasta el momento sobre su uso en pacientes con bronquiec-



tasias no debidas a fibrosis quística, si bien se están comenzando algunos estudios al respecto. En pacientes con FQ, algunos autores han puesto de manifiesto una mejoría clínica, funcional y microbiológica con su utilización, que habitualmente se realiza en ciclos "on-off" a una dosis de 75 mg cada 8 horas. Su utilización debe realizarse con un sistema específico de nebulización denominado Altera®<sup>23,24</sup>.

## Recomendaciones actuales de la antibioterapia inhalada en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ

Actualmente, y a pesar de las recomendaciones de dos normativas (una nacional y otra internacional), de diversas revisiones y de la experiencia acumulada con resultados positivos en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, no existe una indicación formal para el uso de antibióticos inhalados en estos pacientes por lo que a día de hoy sigue siendo un tratamiento que debe solicitarse burocráticamente como de uso compasivo. Diversos ensayos clínicos puestos en marcha, alguno de ellos en su última fase, posiblemente sienten la indicación de forma definitiva. En cualquier caso, ambas normativas coinciden en lo substancial sobre cuáles deben de ser las recomendaciones del tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ. En este sentido, se comentarán de forma preferente las recomendaciones expuestas en la normativa de la SEPAR para el diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias<sup>25</sup>, con algunos comentarios extraídos de la normativa británica (*British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*)<sup>26</sup>, más reciente.

En términos generales el tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ se reserva para las situaciones de colonización inicial, intermitente o crónica así como para la infección bronquial crónica por *PA*. Para la colonización o infección bronquial crónica por otros microorganismos no existe evidencia científica que apoye su uso por lo que la decisión debe individualizarse.

*Colonización inicial por PA.* Se trata de la situación en la que *PA* aparece por primera vez en una muestra respiratoria. Si bien esta situación no siempre significa que el microorganismo sea de reciente aparición en la mucosa bronquial, se considera que el tratamiento debe ser agresivo y el objetivo

debe de ser la erradicación del mismo, situación que presumiblemente podrá alcanzarse con mayor facilidad que cuando el microorganismo aparece en forma de colonización o infección crónica de la mucosa bronquial. La posición del tratamiento antibiótico inhalado en este caso, ya sea una u otra de las preparaciones comercializadas, es la de prescribirse en el caso de que un tratamiento erradicador con ciprofloxacino oral a una dosis de 750 mg/12 horas durante tres (SEPAR) o dos (BTS) semanas u otros antibióticos antipseudomónicos por vía sistémica con las dosis y duración adecuadas no sean eficaces. En este caso, la duración del tratamiento inhalado se establece entre 3-12 meses (junto o sin una nueva tanda de antibiótico sistémico) según los controles de cultivo de esputo establecidos y la aparición de efectos adversos o resistencias. La normativa de la BTS plantea también como aconsejable la erradicación del estafilococo aureus metilicilín-resistente en su colonización inicial con la utilización de antibióticos según el antibiograma, si bien el porcentaje de pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ con este microorganismo potencialmente patógeno (MPP) es mucho más reducido que en la FQ.

*Colonización bronquial intermitente.* Se refiere a la situación de cultivos positivos y negativos de forma intermitente para un mismo MPP, con al menos un mes de diferencia entre ellos, en pacientes que no estén recibiendo antibiótico contra el mismo. En general refleja una situación de colonización crónica con escaso número de colonias, no siempre detectables en el esputo, por lo que su tratamiento se realiza de la misma forma que para esta situación, según se expone a continuación.

*Colonización bronquial crónica.* Describe la situación en la que el paciente presenta un cultivo positivo repetido (más de 3 veces consecutivas separadas al menos durante un mes en un periodo de seis meses) para el mismo MPP. Si bien no se puede asegurar que se trate de un mismo serotipo, se considera a efectos terapéuticos como la definición anterior. Se puede considerar el tratamiento antibiótico prolongado, entre ellos por vía inhalada, ante cualquiera de las siguientes situaciones: agudizaciones repetidas (según las Normativas de la BTS al menos 3 agudizaciones al año con necesidad de tratamiento antibiótico sistémico), recaídas tempranas, ingresos hospitalarios, deterioro rápido de la función pulmonar o colonización crónica por *PA*. En este





último caso el objetivo fundamental no va a ser la erradicación de PA, situación improbable y en cualquier caso transitoria, sino la disminución del número de colonias al mínimo en un intento por enlentecer el progreso de la enfermedad, mejorar la clínica y disminuir el número de exacerbaciones y en definitiva romper el círculo vicioso patogénico de formación y progresión de las bronquiectasias. La pauta a seguir será la misma que para la infección bronquial crónica.

*Infección bronquial crónica.* Siguiendo los mismos objetivos que para la colonización, esta situación supone la colonización bronquial crónica en la que el paciente presenta síntomas, especialmente una expectoración crónica abundante y purulenta debido a una mayor invasión de la mucosa bronquial por el MPP, una mayor carga bacteriana o una mayor reacción inflamatoria en la vía aérea. Cuando la colonización/infección bronquial crónica se establece, el tratamiento con antibioterapia prolongada es necesario si el microorganismo es PA y permite elegir entre tres posibilidades: tratamiento oral antipseudomonas (habitualmente fluoroquinolonas del tipo ciprofloxacino o levofloxacino); tratamiento intravenoso (ceftacídima, piperacilina-tazobactam, imipenem, aminoglucósidos o aztreonam) o bien tratamiento antibiótico inhalado prolongado (tobramicina o colistina). En pacientes más graves, una cuarta opción es la combinación de dos de las tres opciones anteriores, habitualmente antibiótico inhalado más antibiótico sistémico (orales o IV). Si bien no existen claras pruebas científicas sobre cuál debe de ser la elección, como ya ha sido comentado, los antibióticos inhalados ofrecen ciertas ventajas, por lo que muchos profesionales los escojen como primera opción de tratamiento: mayor concentración en las vías aéreas, menos efectos adversos sistémicos, menor dosis de antibiótico necesaria y menor aparición de resistencias.

Si bien en el momento de la confección de estas normativas no estaba comercializado se puede asumir que para el uso de la preparación inhalada de aztreonam lisina se pueden seguir unas recomendaciones de su uso semejantes a las ya comentadas para colistina y tobramicina.

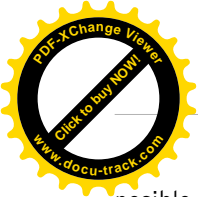
## Efectos adversos<sup>18,19,23,24</sup>

Como en todo tratamiento administrado de forma inhalada con escasa absorción sistémica, los efectos adversos más frecuentemente observados con antibióticos inhalados en

pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ suelen ser locales (tos irritativa, mal sabor de boca, broncoconstricción, disfonía, disnea y molestias torácicas) y transitorios, por lo que rara vez obligan a la retirada del fármaco, si bien suelen ser más frecuente que en los pacientes con FQ. Algunas consideraciones prácticas serían las siguientes:

- Los efectos graves o sistémicos son muy raros, aunque se han descrito casos excepcionales de ototoxicidad, nefrotoxicidad y problemas neuromusculares por lo que se debe ser cuidadoso a la hora de la indicación.
- La administración de un broncodilatador de acción rápida previa a la toma del antibiótico inhalado reduce el número e intensidad de los efectos adversos.
- Se recomienda en líneas generales administrar al menos la primera dosis en el centro hospitalario. Descensos en el FEV1 superiores al 15-20% a pesar de la administración previa de broncodilatadores debe hacer valorar la suspensión del tratamiento. Una alternativa a la medición del FEV1 podría ser la medición del PFE (flujo espiratorio máximo).
- En caso de hemoptisis significativa, no debe administrarse el tratamiento antibiótico inhalado.
- Debe evitarse en lo posible la utilización por vía inhalada de aquellos antibióticos no preparados para su administración por esta vía.
- La fisioterapia respiratoria con el objetivo de expulsar la mayor cantidad de secreciones posibles debe de realizarse de forma previa a la inhalación del tratamiento antibiótico.

Se ha propuesto que el tratamiento con antibióticos inhalados podría tener algunos inconvenientes como la selección de MPP resistentes o la colonización por otros microorganismos, lo cual resulta excepcional dado que es muy baja la aparición de resistencia de alto grado persistentes<sup>26,27</sup>. La contaminación ambiental por la propia salida del antibiótico en nebulización al medio ambiente puede subsanarse con la utilización de nebulizadores de malla que se activan solo en la fase inspiratoria o con filtros adecuados. En cualquier caso, según la normativa de la BTS, un aumento de las resistencias de MPP en la comunidad en general como consecuencia de esta práctica es difícil, y aconseja que los esfuerzos vayan encaminados sobre todo a evitar la exposición del antibiótico al personal cercano al paciente por la



posible aparición de resistencias locales o efectos adversos, solucionables asimismo con la colocaciones de filtros o la utilización de un nebulizador que se activa sólo en la fase inspiratoria. Otros aspectos hacen referencia al coste elevado del tratamiento, que se va reduciendo progresivamente con el tiempo; evitar la contaminación del equipo de nebulización requiere tener un cuidado especial en su mantenimiento; y por último, la duración excesiva del tratamiento, que se ha reducido considerablemente con la utilización de los nebulizadores de malla o electrónicos.

## Otros antibióticos inhalados

Existen en la actualidad más de 45 ensayos clínicos puestos en marcha sobre la eficacia y seguridad de diversos antibióticos inhalados en pacientes, ya no solo en pacientes con bronquiectasias o FQ, sino también de otras enfermedades de la vía aérea como sinusitis, neumonías o EPOC sin bronquiectasias. De entre estos antibióticos que permanecen en estudio destacan ciprofloxacino, levofloxacino, ceftacidima, amikacina liposomal o gentamicina además de otras formulaciones de los ya existentes como el polvo seco que están siendo estudiados actualmente en estos pacientes con resultados prometedores<sup>4,28</sup>.

## Aspectos técnicos de la nebulización

Sin duda un aspecto clave de cualquier tratamiento inhalado es la cuidadosa elección del dispositivo de inhalación y una correcta técnica de inhalación y una correcta técnica de la misma, y los antibióticos por vía inhalada no son una excepción. La eficacia de la nebulización depende de muchos factores que incluyen, entre otros, las características del fármaco a nebulizar (tamaño de la partícula, forma, densidad y tensión superficial de la partícula), la anatomía de las vías aéreas, la técnica de inhalación del paciente, el sistema de nebulización utilizado y su mantenimiento<sup>29</sup>. Respecto al sistema de nebuliza-

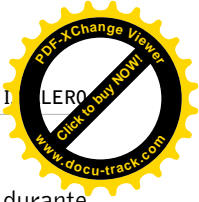
ción, no sólo las características técnicas del aparato afectan a la nebulización, sino que todos los componentes que se precisan para la nebulización (tubos de conexión, filtros, interfase bucal, etc.) afectan al rendimiento de la misma<sup>30</sup>. Todos estos factores condicionan una enorme variabilidad inter e intraindividual en el depósito de un aerosol en las vías respiratorias. Por eso, antes de comenzar un tratamiento nebulizado debe elegirse, preferentemente, el sistema de nebulización que haya probado su eficacia en la administración del preparado que se trate de nebulizar. Sólo deberían utilizarse las combinaciones de sistemas de nebulización y fármacos que hayan demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos adecuados.

## Sistemas de nebulización

Los equipos o sistemas de nebulización se componen de una cámara de nebulización (esto es, el nebulizador propiamente dicho) donde se introduce el líquido a nebulizar y se genera el aerosol y una fuente de energía necesaria para hacer funcionar el nebulizador. Existen tres tipos de sistemas de nebulización: nebulizadores ultrasónicos, jet (también denominados neumáticos o de chorro de aire) y de malla (también denominados electrónicos) (Tabla II).

	Ventajas	Inconvenientes
<b>Nebulizadores ultrasónicos</b>	Nebulizan grandes volúmenes de líquidos Más silenciosos que los jet	Desnaturalizan algunos fármacos por el calor No nebulizan suspensiones No adecuados en menores de tres años
<b>Nebulizadores jet</b>	Proporcionan altos flujos Más rápidos que los ultrasónicos Pueden nebulizar suspensiones y soluciones	Compresores ruidosos y pesados
<b>Nebulizadores de malla</b>	Pueden funcionar con baterías o pilas (además de con la red eléctrica) Poco voluminosos, silenciosos Pueden nebulizar suspensiones y soluciones Más rápidos que los jet	Menos resistentes que los jet Faltan estudios de bioequivalencia con algunos fármacos

Tabla II. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de nebulizadores.



### Nebulizadores ultrasónicos

Los nebulizadores ultrasónicos utilizan como fuente de energía la vibración a alta frecuencia de un cristal piezoeléctrico. Las vibraciones del cristal producen oscilaciones en el líquido, dando lugar a la nebulización del mismo pero no son apropiados para la nebulización de antibióticos ya que parte de las ondas de alta frecuencia que producen se disipan en forma de calor, lo que puede afectar a la estabilidad de la suspensión<sup>31</sup>.

### Nebulizadores jet

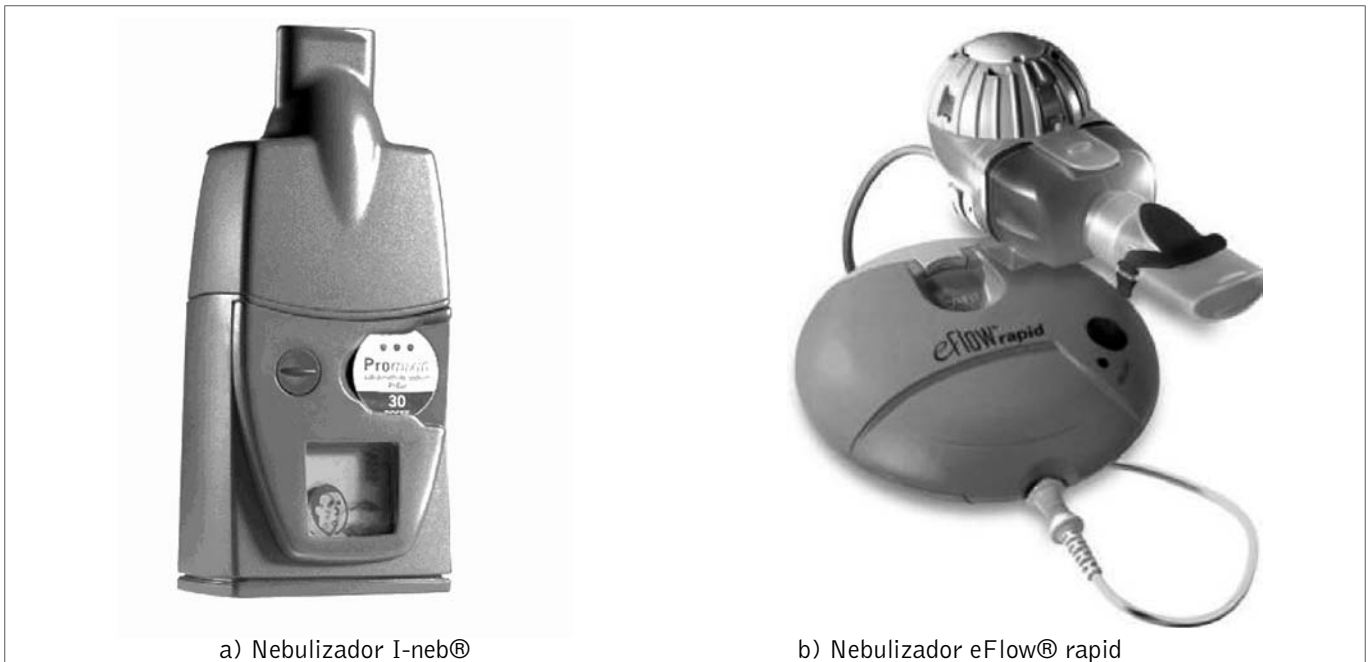
Los nebulizadores jet se componen de una cámara de nebulización, donde se introduce el líquido a nebulizar y se genera el aerosol y una fuente de energía necesaria para hacer funcionar el nebulizador siguiendo los efectos físicos de Venturi y Bernoulli. Para nebulizar antibióticos se recomienda utilizar compresores de alto flujo ( $\geq 8$  L/min). Existen varios tipos: los nebulizadores tipo jet como los de débito constante (generación de aerosol de forma continua, tanto en la fase inspiratoria como espiratoria), o aquellos activos solo con la inspiración lo que se traduce en evidentes ventajas como el Ventstream® (Respironics) o Pari LC Plus® (Pari). Por último también están los nebulizadores jet dosimétricos o de liberación dosificada de aerosol. Estos sistemas liberan el aerosol según el flujo respiratorio de cada paciente y ad-

ministran el aerosol sólo durante la inspiración o durante una fracción de la misma lo que reduce casi totalmente la liberación del fármaco nebulizado al ambiente<sup>32</sup>.

### Nebulizadores de malla

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 de chorro. 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 al 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 la de los de chorro, con un mayor depósito pulmonar. También son menos voluminosos, más silenciosos y más rápidos<sup>33</sup> que los de chorro, lo que se traduce en un mejor cumplimiento por parte del paciente<sup>34</sup>. Actualmente están disponibles en España el eFlow® rapid (Pari) y el I-neb® (Respironics). Este último combina la técnica de malla vibratoria con la de liberación dosificada de aerosol (con la consiguiente menor liberación del fármaco al ambiente) y tiene la posibilidad de incorporar un sistema de grabación del cumplimiento de las sesiones del tratamiento (figura 1).

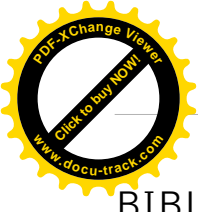
Figura 1. Diferentes tipos de nebulizadores de malla



a) Nebulizador I-neb®

b) Nebulizador eFlow® rapid





## BIBLIOGRAFÍA

1. Girón RM, Valenzuela C, Pinedo C, Cisneros C. Tratamiento anti-biótico nebulizado en bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. Rev Patol Respir 2008; 11 (supl 2): 93-98
2. Farber JE, Ross J. The use of aerosol penicillin and streptomycin in bronchpulmonary infection. Calif med 1950; 73: 214-217
3. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1999;340:23-30
4. <http://ClinicalTrials.gov>. Último acceso marzo-2012
5. Hill SI, Morrison HM, Burnett D, et al. Short term response of patients with bronchiectasis with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation. Thorax 1986; 41: 559-65
6. Tageldin MA, Palmer LB, El Tayeb MN, et al. Nebulizer therapy with antibiotics in chronic suppurative lung disease. J Aerosol Med 1994; 7: 345-50
7. Lin HC, Cheng HF, Wang CH, et al. Inhaled gentamicin reduces airway neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 2024-9
8. Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. Clin Ther 1985; 7: 593-9
9. Drobic ME, Sune P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Ann Pharmacother. 2005;39:39-44.
10. Orriols R, Roig J, Ferrer J, et al. Inhaled antibiotic therapy in noncystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. Respir Med. 1999;93:476-480.
11. Couch LA. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. Chest 2001; 120: 114S-117S
12. Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 481-5.
13. Steinfort DP, Steinfort C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. Intern Med J 2007; 37: 495-498
14. Dhar R, Anwar GA, Bourke SC, et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *pseudomonas aeruginosa*. Thorax 2010, 65: 553
15. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. Chest 2005; 127:1420-6.
16. Medical Research Council. Prolonged antibiotic treatment of severe bronchiectasis; a report by a subcommittee of the Antibiotics Clinical Trials (non-tuberculous) Committee of the medical Research Council. BMJ 1957; 2. 255-9
17. Currie DC, Garbett ND, Chan KL, et al. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. Q J med 1990; 76: 799-816
18. LoBue PA. Inhaled tobramycin: not just for cystic fibrosis anymore ? Chest 2005, 127: 1098-1101
19. Michalopoulos A, Paradakis E. Inhaled anti-infective agents: Emphasis on Colistin. Infection 2010; 38. 81-88
20. Macleod DL, Barker LM, Sutherland JL, et al. Antibacterial activities of a fosfomicin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. J Antimicrob Chem 2009; 64: 829-836
21. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. Chest. 2006;130: 1503-1510
22. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. Lancet 1985; 1: 865.
23. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Am Respir J Crit Care Med 2008, 178: 921-928
24. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. Chest 2009; 135: 1223-1232
25. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, et al. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008; 11: 629-640
26. Pasteur MC, Milton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010; 65: i1-i58
27. Clemente S, Fernández-Polo A, Gil G, Cabañas MJ, Oliveras M, Hidalgo E. Administration of anti-infective agents through the inhaled route. Farm Hosp 2007; 31: 112-119.
28. Milton D, Bruinenberg P, Otuna B, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin hydrochloride significantly reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in CF and non-CF bronchiectasias. Am Respir J Crit Care Med 2009; 179: A3214
29. Hess Dr. Nebulizers: principles and performance. Respir Care 2000;45:609-22.
30. Alfageme I, Ancochea J, Calle M et al. Terapias respiratorias. Arch Bronconeumol 2009; 45 (Supl 2): 2-28.
31. Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. J Aerosol Med 1999;12:47-53.
32. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. Respir Care 2004;49:174-9.
33. Coates AL, Green M, Leung K, et al. Rapid pulmonary delivery of inhaled tobramycin for *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis: a pilot project. Pediatr Pulmonol 2008;43:753-9.
34. Waldrep JC, Dhand R. Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. Curr Drug Deliv. 2008;5:114-9. Pediatr Pulmonol 2008;43:753-9.