



Universidad
de La Laguna

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

TERAPIA INHALADA Y NEBULIZADA ANTIINFECCIOSA EN PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Autora: **Verónica Hernández Beltrán.**

Tutor: José Manuel González Hernández.

Cotutor: Jesús Rodríguez González

Departamento: Bioquímica, Microbiología, Biología celular y
Genética.

Curso 2021-2022

ÍNDICE.

1. Resumen	2
2. Introducción y antecedentes	3
3. Objetivos	4
4. Material y métodos	4
5. Resultados y discusión	5
5.1. Fármacos comercializados	6-7
5.2. Fármacos en desarrollo	8-9
5.3. Estrategias futuras para el tratamiento de la tuberculosis	10-11
5.3.1. Terapia con fagos.....	12
5.4. Dispositivos de administración	13-14
5.5. Factores que afectan a la eficacia de la administración	15-16
5.6. Efectos secundarios de los inhaladores.....	17
5.7. Actualidad	18
6. Conclusiones	19
7. Bibliografía	20-26

1. RESUMEN.

Las enfermedades infecciosas pulmonares son un grave problema mundial y esto se debe a lo difícil que es encontrar un tratamiento eficaz que sea capaz de eliminar por completo al microorganismo que la causa. Todo ello, ha llevado a la industria farmacéutica a desarrollar nuevas terapias, como por ejemplo, la terapia inhalada antiinfecciosa, que favorece la veniculización del fármaco y disminuye los efectos secundarios de los tratamientos sistémicos (vía oral o vía intravenosa). Para el tratamiento de las diferentes enfermedades existen ya algunos antibióticos inhalados comercializados en nuestro país, pero la gran mayoría se encuentran en fases de desarrollo y los datos disponibles son limitados. En este trabajo se describen con detalle todos los fármacos, las dosis y las posologías de cada uno de ellos, y además se revisan los distintos tipos de dispositivos disponibles actualmente y los factores que afectan a la eficacia de la administración.

Palabras clave: antibióticos inhalados, enfermedades pulmonares, inhaladores y administración pulmonar.

ABSTRACT.

Pulmonary infectious diseases are a serious global problem and this is because it is difficult to find an effective treatment that is able to completely eliminate the microorganism that causes it. All this has led the pharmaceutical industry to develop new therapies, such as inhaled anti-infective therapy, which promotes veniculization of the drug and reduces the side effects of systemic treatment (oral or intravenous). For the treatment of the different diseases there are already some inhaled antibiotics commercialized in our country, but most of them are in development stages and the available data are limited. This paper describes in detail all the drugs, doses and posology of each of them, and also reviews the different types of devices currently available and the factors that affect the effectiveness of administration.

Keywords: inhaled antibiotics, lung diseases, inhalers and pulmonary administration.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

Las enfermedades infecciosas del tracto respiratorio constituyen un importante problema de salud con una morbilidad elevada y se tratan tradicionalmente con antibióticos sistémicos. Sin embargo, la administración de antibióticos inhalados podría tener más efectividad frente a estas infecciones, porque deposita el fármaco directamente en la vía aérea, aumentando su concentración en el lugar donde queremos que actúe.

De la terapia inhalada se tiene constancia desde hace muchos años. En la antigüedad, en zonas como Egipto, China e India, se inhalaban los vapores de plantas medicinales con efecto relajante para la musculatura bronquial. Pero no es hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando empieza la verdadera terapia inhalatoria. En 1828, aparece el primer pulverizador que reducía los líquidos a lluvia fina. En 1929 la adrenalina sería administrada por primera vez por vía inhalada y, al año siguiente, hacen su aparición los primeros nebulizadores con chorro continuo. Sin embargo, el primer cartucho presurizado no fue comercializado hasta 1956 [1].

Los medicamentos susceptibles de ser administrados por vía inhalatoria son los broncodilatadores, antiinflamatorios, antifúngicos y antibióticos, siendo éstos últimos el centro del trabajo. Las enfermedades respiratorias que se podrían beneficiar del tratamiento antibiótico inhalado o nebulizado son las bronquiectasias de cualquier origen (EPOC, asma, inmunodeficiencias, fibrosis quística). También, aunque de manera más controvertida, este tratamiento podría usarse en patología infecciosa aguda como la neumonía asociada a ventilación mecánica y las infecciones respiratorias por micobacterias y hongos.

3. OBJETIVOS.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre la terapia inhalada de las patologías pulmonares, así como los diferentes dispositivos usados para la misma, los factores que afectan a la administración y los posibles efectos secundarios.

La investigación de antibióticos inhalados tiene un presente y un futuro muy prometedores. Se quiere conseguir ampliar las opciones terapéuticas con más diversidad de antibióticos y administraciones más cómodas basadas en evidencias científicas, lo que permitirá cubrir muchas de las necesidades en el tratamiento de las infecciones.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para llevar a cabo este trabajo se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos, incluyendo Medline, Scielo, Elsevier, Pubmed y la plataforma PuntoQ de la Universidad de La Laguna. Se empezó con la lectura de diferentes artículos, tanto en español como en inglés, utilizando las siguientes palabras claves: ``inhaled antibiotics``, ``lung disease``, ``infecciones respiratorias``, ``inhalers``, ``administración pulmonar``, ``aerosoles``.

Para el punto definido como actualidad se buscó información en las mismas bases de datos en opción avanzada, seleccionando los artículos que tuvieran las palabras clave: ``covid`` y ``tuberculosis``

Además, se consultó la información de la ficha técnica de cada antibiótico mencionado, en CIMA, página de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La vía inhalatoria es la de elección en el tratamiento de las patologías especificadas anteriormente porque con ella se disminuyen los efectos sistémicos. Como podemos ver en la figura 1: se representa en rojo los niveles de fármaco en la sangre y en azul los niveles de fármaco en los pulmones. En el primer caso se administran 500 mg de amikacina por vía IV y aunque no llega a niveles tóxicos tampoco llega a concentraciones terapéuticas en el pulmón. No obstante, cuando se administran 400 mg de amikacina inhalada, las concentraciones en sangre siguen estando por debajo de la toxicidad pero en los pulmones se sobrepasa con éxito la concentración objetivo (6400 µg/mL) [2].

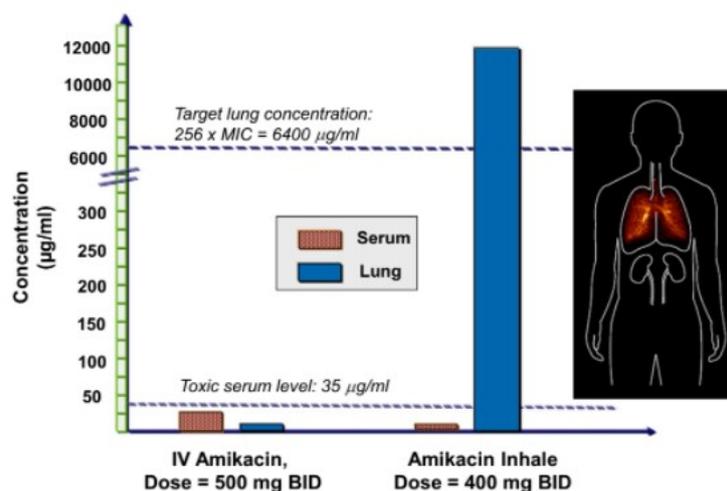


Figura 1. Comparación de la administración de amikacina por vía IV y por vía inhalada.

Existen dos tipos de antibióticos inhalados: los nebulizados (en suspensión o solución) y en polvo seco.

5.1. FÁRMACOS COMERCIALIZADOS.

Las primeras investigaciones con antibióticos inhalados se remontan a los años cuarenta. Tras décadas en desuso, en los años ochenta se retomó y actualmente hay cuatro antibióticos en solución comercializados en España: tobramicina, colistina, aztreonam y levofloxacino; y dos en polvo seco: tobramicina y colistina [3]. A continuación se describen las indicaciones, la posología y las características de cada fármaco.

- **Tobramicina.**

La tobramicina está indicada, por vía inhalatoria, para el tratamiento de las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística, siendo la mejor alternativa para uso crónico [4]. La posología recomendada es 300 mg dos veces al día en ciclos alternos de 28 días [3]. Aunque la enfermedad puede estar causada por varios tipos de bacterias, *Pseudomonas* es capaz de generar resistencia a los antibióticos y adquirir ciertas características especiales que le permiten formar grandes colonias o cambiar las características de la pared celular [5], lo que lleva a generar complicaciones como las exacerbaciones y las bronquiectasias [6].

Para administrarla se utiliza el sistema de nebulización eFlow® rapid, PARI LC PLUS® [3].

- **Colistimetato de sodio.**

Es el antibiótico más usado en España y Europa. Está indicado en el tratamiento de la infección bronquial crónica debida a *Pseudomonas aeruginosa* en adultos y niños. El profármaco se convierte en colistina activa, aumentando su distribución y teniendo una farmacocinética lineal. Además, un estudio realizado en 2012 demostró que cuando se administra colistimetato de sodio nebulizado no aumentan las resistencias de manera significativa, por tanto, se confirma un buen perfil de seguridad [7]. La dosis recomendada es de 125 mg dos veces al día, administrada sin descanso [3].

Cuando se administra en polvo seco se utiliza el sistema Turbospin®. Y cuando se administra nebulizado se utiliza el sistema de nebulización eFlow® rapid, PARI LC PLUS® [3].

- **Levofloxacin.**

Es una fluorquinolona que tiene actividad frente a gram + y gram -, indicada para la fibrosis quística. La formulación inhalada contiene 240 mg y se administra cada 12 horas en ciclos alternos de 28 días [3].

El dispositivo empleado para este antibiótico es el sistema de nebulización eFlow® Zirela [3].

- **Aztreonam lisina (Cayston).**

Cayston es un polvo para solución inhalada en nebulizador Altera (sistema de nebulización eFlow®) [3]. Está indicado para el tratamiento de infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística mayores de 6 años. La formulación contiene 75 mg de aztreonam y se administra 3 veces al día en ciclos alternos de 28 días [8].

Antimicrobiano y formulación	Indicación	Dosis, posología	Tiempo de administración	Sistema de inhalación
Aztreonam lisina, solución para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	75 mg 3 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	2-3 min	Sistema de nebulización eFlow® (Altera)
Colistimetato, polvo seco para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	1.662.500 U (125 mg de colistimetato) 2 veces al día, tratamiento continuo	1-2 min	Turbospin®
Colistimetato, solución para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ, niños y adultos	2.000.000 U 2 veces al día, tratamiento continuo	Variable, dependiendo del nebulizador	Sistema de nebulización eFlow® rapid, PARI LC PLUS®
	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ, niños y adultos	1.000.000 U 2 veces al día, tratamiento continuo	3,7 ± 2,3 min	I-neb AAD®
Levofloxacin, solución para inhalación por nebulizador	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes adultos con FQ	240 mg 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	5 min	Sistema de nebulización eFlow® (Zirela)
Tobramicina, polvo seco para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	112 mg 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	~ 6 min	Inhalador T-326
Tobramicina, solución para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	300 mg / 5 ml 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	Variable, dependiendo del nebulizador	Sistema de nebulización eFlow® rapid, PARI LC PLUS®
	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	300 mg / 4 ml 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	Variable, dependiendo del nebulizador	

Tabla 1. Esquema de los fármacos comercializados [3].

5.2. FÁRMACOS EN DESARROLLO.

Aunque anteriormente hemos hablado sobre los fármacos que están en el mercado, hay algunos que aún están en fases de desarrollo y entre ellos encontramos el ciprofloxacino, la amikacina liposomal, la vancomicina y la clofazima [3].

Los ensayos clínicos y estudios de antiinfecciosos por vía inhalatoria son escasos, ya que formular un antibiótico inhalado no es tarea fácil, se deben cumplir una serie de requisitos: la estabilidad físico-química, la osmolaridad y el pH deben ser lo más parecidos a los valores fisiológicos para que sean bien tolerados. Además, el volumen nebulizado debería ser de 4 o 5 mL, ya que si es menos aumenta la viscosidad y si es más aumenta el tiempo de nebulización [9].

- **Vancomicina en polvo seco (Aerovanc).**

La vancomicina administrada como polvo seco se encuentra en ensayos que evalúan su eficacia, su seguridad y su farmacocinética. En este estudio a los pacientes se les administró dos cápsulas de 32 mg de Aerovanc dos veces al día durante 28 días. Como resultado se logró disminuir las unidades formadoras de colonias de *Staphylococcus aureus*, es decir, se redujo la carga bacteriana y, además fue bien tolerada [3].

- **Ciprofloxacino.**

El ciprofloxacino lo podemos encontrar tanto en formulación en polvo seco como en liposomal. La dosis del polvo seco es de 32,5 mg cada 12h en ciclos alternos de 28 días y la dosis liposomal se administra una vez al día, 150 mg en 3mL. Los ensayos demuestran una buena tolerancia, ausencia tanto de broncoespasmos como de cambios en la función pulmonar y reduce en un 99% la viabilidad de *P. aeruginosa* [3].

- **Amikacina liposomal.**

El interés por este antibiótico es creciente, sobre todo como tratamiento en la fibrosis quística y en la infección bronquial crónica por micobacterias no tuberculosas. Contiene 590 mg y se administra una vez al día durante 10-14 min. Las formulaciones liposomales tienen una serie de ventajas: permiten que la absorción sea más lenta en la vía aérea, los liposomas penetran bien en las biopelículas de las bacterias y liberan las partículas de antibiótico lentamente [3].

- **Clofazimina.**

La suspensión de inhalación de clofazimina patentada (CIS) está siendo estudiada en ratones para el tratamiento de pacientes con micobacterias no tuberculosas. Sus componentes principales son cloruro de sodio, agua y polisorbato 80, además de 20mg/mL de principio activo. Los resultados sugirieron que la administración repetida de CIS era segura y bien tolerada. Además, se demostró la eliminación de micobacterias en los pulmones por el aumento de las concentraciones de fármaco en dicho órgano, sin aumentar la concentración en sangre. [10]

Por otro lado, la clofazimina en polvo seco tiene interés en el tratamiento por vía inhalatoria, ya que después de una serie de estudios se demostró que mejora los resultados y reduce la duración del tratamiento en general. Sin embargo, se ha demostrado que este antibiótico tiene una alta incidencia de eventos adversos, probablemente debidos a la acumulación en los órganos pudiendo prolongar el intervalo QT [11].

- **Gentamicina.**

Se hizo un ensayo controlado y aleatorio de gentamicina nebulizada en pacientes con bronquiectasias. Se administraron 80mg del antibiótico dos veces al día, utilizando el nebulizador Porta-Neb ventstream. Al final del tratamiento, la densidad bacteriana se había reducido significativamente, los niveles séricos de gentamicina se mantuvieron dentro del margen terapéutico, por lo que no hay toxicidad, y no se observaron efectos adversos. Por lo que podemos concluir que se ha demostrado la eficacia de la gentamicina nebulizada en las bronquiectasias; sin embargo, no ha habido otros estudios y se desconoce la dosis y el régimen óptimos [12].

La conclusión a la que llegamos es que de las formulaciones anteriores, todas tienen buenos resultados y un futuro prometedor como antibióticos de primera línea, sin embargo, para asegurar una buena adherencia al tratamiento apostaría por el ciprofloxacino liposomal, ya que tiene una posología más fácil (3mL una vez al día) y cómoda para el paciente. Por el contrario, el antibiótico menos prometedor es la clofazimina, debido a sus efectos adversos y su necesidad de monitorización por parte del sanitario [11]. Además, la dosis que se debe utilizar es de miligramos, por encima de la capacidad de los inhaladores de polvo seco (DPI), lo que requiere una tecnología más costosa. [10]

5.3. ESTRATEGIAS FUTURAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS.

Los fármacos con mayor desarrollo son aquellos que se destinan a las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis sigue siendo una enfermedad con una alta morbimortalidad en el mundo [13]. Sus síntomas son tos, tos con sangre o mucosidad, debilidad o fatiga, pérdida de peso, fiebre y escalofríos, e incluso en los casos más graves puede ser mortal [14]. La razón inicial para desarrollar una terapia inhalada en el tratamiento contra la tuberculosis fue por la resistencia a los antibióticos de primera línea como la rifampicina [15] [16]. Éstas resistencias se deben a mutaciones en diferentes genes, especialmente en *katG*, *inhA*, *rpoB*, *rpsL*, *rrs* y *embB*, y por tanto, su estudio es un método de detección rápida de la infección [17].

A continuación, se exponen las diferentes alternativas en desarrollo que hay para tratar la enfermedad:

- **Estreptomicina.**

Uno de los primeros estudios usó la estreptomicina en aerosol para el tratamiento de tuberculosis en niños, ninguno de los pacientes mostró síntomas de toxicidad y algunos de esos niños mostraron una reducción en el tamaño o eliminación de las estructuras granulomatosas.

- **Capreomicina.**

La capreomicina actualmente está en desuso, solo se usa en la terapia de la tuberculosis vía intramuscular o intravenosa. Sin embargo, los estudios preclínicos en animales demostraron que la capreomicina en polvo seco redujo la carga bacteriana en los pulmones, que la administración inhalada es segura ya que no se observaron efectos adversos graves y que la tasa de eliminación es más baja comparada con la vía IV, lo que se traduce en un aumento de la vida media del fármaco [18].

- **Azitromicina.**

La azitromicina inhalada es uno de esos antibióticos con actividad en especies difíciles de tratar, pero su uso continuado se asocia con problemas gastrointestinales, alargamiento del intervalo QT y deterioro auditivo. Actualmente, se está trabajando en dos formulaciones de azitromicina inhalada: nebulizada y en polvo seco. Se demostró que la nebulizada produce partículas con el tamaño adecuado que maximiza la concentración en el pulmón.

Por otro lado, encontramos la primera formulación de nanovesículas inhalables de azitromicina llamada nanoarqeosoma-az. Tienen 180nm de diámetro y 0,28 p/p de principio activo, lo que permitió una concentración bactericida mínima y una mayor actividad frente a las biopelículas preformadas [19].

- **Isoniazida.**

En un estudio reciente se intentó formular isoniazida en polvo con pocos excipientes o sin ellos. Para la formulación sin excipientes los resultados no fueron buenos, ya que las partículas se aglomeran entre ellas y bloquean el inhalador. La solución a este problema fue añadir un lubricante como el estearato de magnesio que, en principio, reduciría los aumentos de temperatura y eliminaría las aglomeraciones permitiendo una distribución adecuada para la inhalación, sin embargo, este es un excipiente mal absorbido por el organismo. Por ello, se intentó con el excipiente L-leucina y los problemas anteriores se solucionaron, pero no se puede sacar al mercado, ya que la formulación con L-leucina es muy sensible a la humedad [20]. Además, algunas características de las lesiones tuberculosas dificultan la terapia nebulizada con isoniazida, ya que hay zonas poco aireadas y los microorganismos son capaces de generar biofilms [21].

Otra de las investigaciones consiste en la administración de micropartículas inhaladas de isoniazida en ratones. En este estudio se observó que las micropartículas eran capaces de penetrar en los macrófagos infectados por la bacteria y de mantener las concentraciones de fármaco durante 24 horas. El resultado que se obtuvo fue que las micropartículas pueden reducir la frecuencia de la dosis y mejorar el índice farmacológico en caso de combinación de fármacos [22].

Podemos concluir que, aunque actualmente no hay en el mercado formulaciones de antibióticos inhalados para el tratamiento de la tuberculosis, los diferentes ensayos en fases iniciales tienen un buen pronóstico. El candidato principal es la isoniazida, uno de los antituberculosos más potentes, que previene que la bacteria se quede latente en el organismo [20].

5.3.1 TERAPIA CON FAGOS.

Aunque no se trata de un antibiótico, otra de las alternativas que se están desarrollando para tratar la tuberculosis consiste en administrar aerosoles que contienen bacteriófagos o fagos. Éstos son la forma de vida más abundante del planeta y son capaces de transferir genes y generar mecanismos de adaptación y resistencia o incluso sintetizar toxinas, produciendo infección en las bacterias pero siendo totalmente inocuos para los humanos [23].

La terapia con fagos es una estrategia terapéutica que ha reaparecido en el contexto de la aparición de las multiresistencias que han generado algunas bacterias a los antibióticos. Existen varios ensayos clínicos y estudios para evaluar su eficacia y una de las vías de administración puede ser la nebulizada.

El ensayo más reciente incluye el bacteriófago D29. Se llevó a cabo en ratones, a los que se le administró grandes cantidades de aerosol bacteriófago activo D29, éste permaneció presente y activo en los pulmones durante al menos 90 minutos y disminuyó significativamente la carga de bacterias, por lo que este método podría ser útil para proporcionar protección adicional a las personas con tuberculosis [24].

5.4 DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACIÓN.

Para administrar los antibióticos antes mencionados hay varios tipos de dispositivos. La elección del dispositivo adecuado depende de la forma disponible del fármaco, de la capacidad del paciente y de la disponibilidad del propio dispositivo [25].

Si hablamos de inhalación o nebulización de antibióticos sólo se tienen en cuenta los dispositivos de polvo seco y los nebulizadores. En los últimos dos años se hizo una propuesta de metanálisis en red para evaluar la eficacia y la seguridad de ambos dispositivos. El conocimiento clínico sugiere que no solo los diferentes tipos de dispositivos, sino los diferentes modelos del mismo dispositivo, pueden marcar la diferencia en la eficacia de éstos. Sin embargo, el estudio halló que las diferencias no justifican una preferencia clara por un tipo de dispositivo, ambos pueden funcionar bien si los pacientes los usan adecuadamente, con pequeñas ventajas a favor de los DPI [26].

A continuación se describe cada uno de ellos, cuyas diferencias son el diseño, la construcción, las características de salida del fármaco y en el tamaño de las partículas [27].

1. **Nebulizadores.**

Contienen en su interior el fármaco líquido que sale en forma de gotas muy finas. En este caso las respiraciones del paciente deben ser lentas y profundas, respirando hasta que se haya agotado el líquido de la cámara.

Dentro de los nebulizadores hay dos tipos: nebulizadores jet y de malla vibradora. Los primeros son relativamente ineficientes y difíciles de manejar, consisten en un nebulizador y compresor adecuado o en un nebulizador combinado con aire comprimido u oxígeno. Los de malla vibradora son los más utilizados, tienen una membrana vibrante o fija con un elemento que tiene agujeros para generar el aerosol. Son eficientes en un 30-80%, rápidos, silenciosos, portátiles y funcionan con baterías recargables [25]. Para constatar estos datos recurrimos a la figura 2, donde hay imágenes de los pulmones captadas con una gamma-cámara, después de un estudio en pacientes con ventilación espontánea. Las imágenes de la izquierda pertenecen al tratamiento con malla vibratoria y las dos de la derecha al sistema jet. Se puede ver que el depósito pulmonar y la captación es hasta seis veces superior cuando se administra con la malla vibratoria, dejando claro que ésta es mucho más eficiente [28].

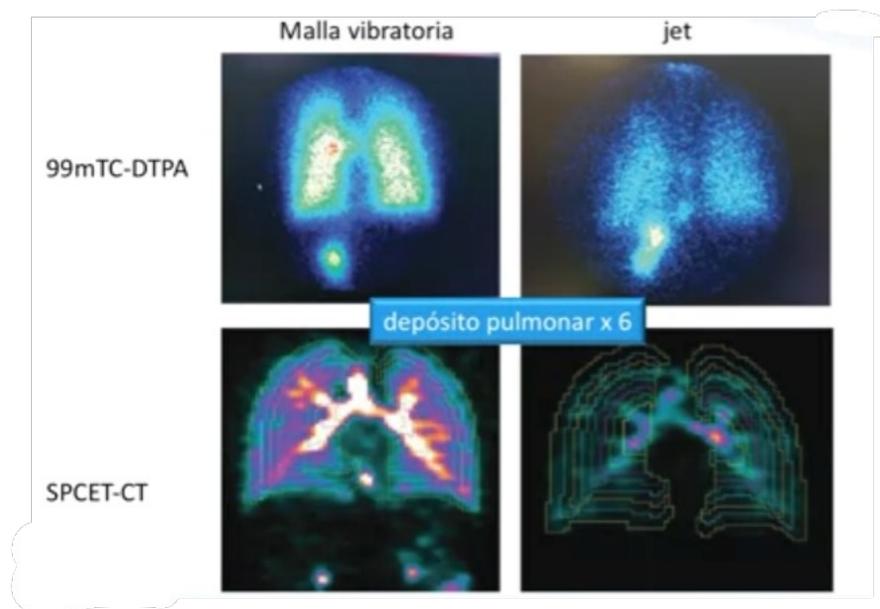


Figura 2. Comparación de los nebulizadores de malla vibratoria y los nebulizadores tipo jet.

2. Inhaladores de polvo seco (DPI).

Los DPI contienen el medicamento en forma de polvo y el paciente solo tiene que inspirar profundamente para inhalar el fármaco [25]. En España hay dos comercializados: TOBI podhaler y Colobreathe.

Este tipo de dispositivos ofrece una mayor comodidad y es beneficioso para la adherencia del tratamiento y el control de la enfermedad. Son portátiles, más sencillos, más rápidos de preparar e incluso tienen una mayor rentabilidad [26].

Dispositivo	Antibiótico	Características
T-326 o Podhaler®	Tobramicina en polvo seco	Inhalación de cápsulas duras Baja resistencia al flujo aéreo Tiempo de nebulización 5 min
Turbospin®	Colistimetato de sodio en polvo seco	Inhalación de cápsulas duras Baja resistencia al flujo aéreo Tiempo de nebulización 3 min
Nebulizadores jet con débito constante	No específicos para ningún antibiótico	Volumen de llenado de 6 ml, volumen residual ~ 1 ml, producción de aerosol continua, tiempo de nebulización de 10-15 min Flujo de aerosol continuo Deben emplearse con compresores de alto flujo
Nebulizadores jet con efecto Venturi activo durante la inspiración (Ventstream, PARI LC PLUS)	No específicos para ningún antibiótico	Volumen de llenado de 6 ml, volumen residual ~ 1 ml, producción de aerosol durante la inspiración, tiempo de nebulización de 5-10 min Poseen un sistema de válvulas que se abren en inspiración y se cierran en espiración, minimizando la pérdida del aerosol en el ambiente Deben emplearse con compresores de alto flujo
Nebulizador de malla vibratoria eFlow rapid	No específico para ningún antibiótico	Volumen de llenado de 6 ml, volumen residual ~ 1 ml, producción de aerosol continua, tiempo de nebulización de 5-10 min
Nebulizador de malla vibratoria eFlow Altera	Aztreonam lisina para inhalación	Volumen de llenado de 1 ml, volumen residual 0,1-0,2 ml, producción de aerosol continua, tiempo de nebulización de 2-3 min
Nebulizador de malla vibratoria I-neb	Colistimetato de sodio inhalado (Promixin)	Volumen de llenado de 1 ml, volumen residual 0,1-0,2 ml, sistema de liberación adaptada de aerosol (AAD), tiempo de nebulización < 10 min Posee un sistema de entrenamiento y grabación de cumplimiento de las sesiones de tratamiento (I-neb Insight®)

Tabla 2. Características principales de los diferentes tipos de dispositivos empleados con antibióticos inhalados [3].

5.5. FACTORES QUE AFECTAN A LA EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN.

Desde que nacemos inhalamos aire que contiene todo tipo de partículas, incluyendo microorganismos. Las vías respiratorias son eficaces para atrapar las partículas y transportarlas fuera de los pulmones a través de diferentes mecanismos. Por ello es importante tener en cuenta los factores que afectan a la administración de aerosoles como tratamiento eficiente.

- **La tecnología del dispositivo empleado.**

En los últimos años se han administrado por vía inhalatoria muchos fármacos que tienen poca potencia, para solventar eso las dosis de polvo deben ser demasiado altas. Para lograr dicho objetivo el diseño del inhalador debe adaptarse y ser compatible tanto con la formulación como con el dispositivo.

Debe tener la capacidad de dispersar grandes cantidades de polvo en un periodo corto y debe ser simple en su uso, para que cualquier paciente sea capaz de utilizarlo correctamente, debe ser rentable y constante en su rendimiento, es decir, depositar siempre la misma cantidad de dosis [29].

- **La calidad de la maniobra de inhalación.**

Los medicamentos utilizados por vía inhalatoria constituyen el tratamiento ideal de esta enfermedad, sin embargo, es frecuente el uso inadecuado. Es importante una administración correcta, ya que de ella depende la efectividad y la disminución de los efectos colaterales. La calidad de la maniobra depende de la edad y la capacidad física del paciente, del grado de enfermedad de las vías respiratorias y de la función pulmonar.

Varios estudios demuestran que la mayoría de los pacientes no saben utilizar los inhaladores y es recomendable diseñar estrategias para detectar los errores en la técnica de inhalación y elaborar programas o cursos dirigidos a corregir esos errores.

Además de errores en el uso, puede haber lo que se denomina mala adherencia, ésta puede darse por olvido, por la falta de comprensión o por una falsa sensación de no necesitar el fármaco (‘‘ya estoy bien, no necesito tomarlo’’); y los errores en la preparación de la dosis, que está relacionado con la complejidad de los pasos necesarios para preparar la dosis a inhalar, son errores dependientes del dispositivo utilizado [2].

- **La aerodinámica del aerosol.**

El parámetro más importante es el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) que es el diámetro alrededor del cual la masa total del aerosol está igualmente distribuida.

Las partículas menores de $5\ \mu\text{m}$ se describen como partículas respirables, esto significa que tienen una probabilidad alta de evitar las vías superiores y acabar en las vías inferiores. Sin embargo, cuanto menor sea el MMAD mejores son las posibilidades de la deposición pulmonar: es decir, las partículas con un tamaño de $2\text{-}5\ \mu\text{m}$ tienen una probabilidad menor de llegar a las vías respiratorias inferiores que las partículas de $1\text{-}2\ \mu\text{m}$ [29]. Esto se ve reflejado en la [figura 4](#), donde se puede observar una vía respiratoria adulta sana (a), una vía respiratoria sana de un niño (b) y una vía respiratoria enferma (c) cuyas paredes se engrosan debido a la inflamación y mucosidad y el diámetro se vuelve aún más pequeño, por lo que las partículas de menor tamaño son las que lograrán llegar a las vías inferiores.

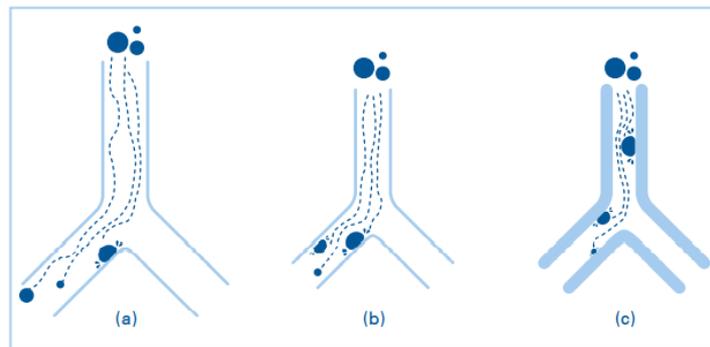


Figura 4. Tres tipos de vías respiratorias.

- **Desviación geométrica estándar (GSD).**

Es una medida de la propagación de una distribución aerodinámica del tamaño de las partículas [29]. Describe cuán dispersos están un conjunto de números cuyo promedio preferido es la media geométrica.

5.6 EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS INHALADORES.

Aunque hemos hablado de que esta vía de administración reduce los efectos sistémicos del tratamiento, el uso continuado de los inhaladores puede provocar alteraciones a nivel oral.

Se pueden generar caries debido al contenido rico en azúcares y carbohidratos que tienen los inhaladores para mejorar las características organolépticas de los medicamentos, puede aparecer gingivitis causada por la sequedad de la mucosa al respirar por la boca, candidiasis y halitosis debida a que la producción de saliva está disminuida y las bacterias no son tragadas como pasa en casos normales [30].

5.7 ACTUALIDAD.

En la actualidad, el SARS-CoV-2 (Síndrome Agudo de Dificultad Respiratoria, causada por Coronavirus-2) es la enfermedad respiratoria que más emergencia sanitaria está causando. Los síntomas de este virus son inespecíficos: los pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentar fiebre, tos seca, malestar general e incluso vómitos y diarrea. En los casos más graves se puede dar disnea, sepsis, shock anafiláctico o fallo multiorgánico.

El tratamiento principal es la oxigenoterapia, es decir, la administración de oxígeno a diferentes concentraciones. Y el siguiente paso es la terapia inhalada, sin embargo, la administración de agentes nebulizados como el salbutamol en pacientes con covid no está recomendado porque los nebulizadores generan partículas de aerosol que pueden transportar el virus y supone un alto riesgo de transmisión. En caso de requerir medicamentos nebulizados, se recomienda el nebulizador de malla vibradora ya que son los más eficientes y generan una mínima dispersión de partículas [31].

Al igual que el coronavirus, la tuberculosis también ha involucrado a millones de personas en todo el mundo [32]. Como ambas enfermedades alteran el aparato respiratorio nos encontramos con que los primeros signos y síntomas se solapan, lo que hace aún más difícil el diagnóstico. Debido a esto en los dos últimos años se ha realizado un estudio que evalúa ambas enfermedades a la vez. Éste comenzó con aquellos pacientes enfermos de covid que después de recibir el alta seguían con síntomas persistentes [33]. Según el mecanismo inmunológico, se ha encontrado una desregulación en las respuestas del organismo frente a las enfermedades, lo que empeora la gravedad del covid y favorece la progresión de la tuberculosis.

Lo que se sabe hasta el momento es que ocurren de manera independiente pero se está investigando si el covid puede reactivar a *Mycobacterium tuberculosis*. Por tanto, hasta que no se tengan más datos se requiere precaución a la hora de prescribir medicamentos [34].

6. CONCLUSIONES.

Tal y como se ha podido ver en este trabajo hay muy poca información y falta de indicaciones claras en cuanto al inicio y final del tratamiento, mucho desconocimiento, mala técnica por parte del paciente y muchos fármacos aún en desarrollo porque no es fácil reunir las condiciones adecuadas.

Sin embargo, podemos concluir que los antibióticos inhalados representan un enfoque atractivo, son capaces de conseguir altas dosis en el sitio de la infección y, al mismo tiempo, minimizar la absorción sistémica y los posibles efectos secundarios. Con todo esto se disminuyen los ingresos y las complicaciones y ayuda a controlar mejor la infección bronquial. Debido a todo esto, hoy en día cada vez se investiga más sobre esta vía.

7. BIBLIOGRAFÍA.

[1] Agefec.org. [citado el 16 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.agefec.org/web/wp-content/uploads/2013/03/INFORMACI%C3%93N-ESCRITA-TALLER.pdf>

[2] Weers J. Inhaled antimicrobial therapy - barriers to effective treatment. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2015;85:24–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.08.013>

[3] Máiz Carro L, Blanco-Aparicio M. Nuevos antibióticos inhalados y formas de administración. *Open Respiratory Archives* [Internet]. 2020;2(3):251–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.05.006>

[4] Restrepo-Gualteros SM, Navarro SM, Muñoz AM, Quevedo JP. Complicaciones pulmonares en fibrosis quística. *Rev repert med cir* [Internet]. 2016;25(1):22–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reper.2015.06.001>

[5] Manejo de las Infecciones por Organismos Multirresistentes [Internet]. Org.ar. [citado el 19 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sati.org.ar/images/comites/infectologia/2009-Infecciones-por-P-aeruginosa-en-UTI-%20Revision.pdf>

[6] Universidad de La Laguna - CAS – Central Authentication Service [Internet]. Ull.es. [citado el 19 de abril de 2022]. Disponible en: <https://doi-org.accedys2.bbt.ull.es/10.1016/j.reper.2015.06.001>

[7] Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH, Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* [Internet]. 2013; 68(4):344–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202059>

- [8] Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. Arch Bronconeumol [Internet]. 2018;54(2):88–98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.016>
- [9] Edu.gt. [citado el 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/post/2015/073.pdf>
- [10] Banaschewski B, Verma D, Pennings LJ, Zimmerman M, Ye Q, Gadawa J, et al. Clofazimine inhalation suspension for the aerosol treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. J Cyst Fibros [Internet]. 2019;18(5):714–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.013>
- [11] Shulha JA, Escalante P, Wilson JW. Pharmacotherapy approaches in nontuberculous mycobacteria infections. Mayo Clin Proc [Internet]. 2019;94(8):1567–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.12.011>
- [12] Murray MP, Govan JRW, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2011;183(4):491–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201005-0756OC>
- [13] Bermejo MC, Clavera I, Michel de la Rosa FJ, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2007 [citado el 11 de mayo de 2022];30:07–19. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272007000400002&script=sci_arttext&tlng=pt
- [14] Tuberculosis. Infections [Internet]. 2002 [citado el 28 de febrero de 2022]; Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/tuberculosis.html>

[15] Rabanal J, Zimic M. Statistical analysis of 484 Mycobacterium tuberculosis genomes reveals an association between single nucleotide polymorphisms on ponA1 gene and LAM and Haarlem lineages. Infectio [Internet]. 2022 [citado el 25 de abril de 2022];26(2):168–71. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922022000200168&lang=pt

[16] Banaschewski B, Hofmann T. Inhaled antibiotics for Mycobacterial lung disease. Pharmaceutics [Internet]. 2019;11(7):352. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070352>

[17] Chun ZM, Jun JQ. Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from new and previously treated TB patients in China, 2017-2019. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2021;54:e0728-2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0728-2020>

[18] Garcia-Contreras L, Muttill P, Fallon JK, Kabadi M, Gerety R, Hickey AJ. Pharmacokinetics of sequential doses of capreomycin powder for inhalation in guinea pigs. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2012;56(5):2612–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.06145-11>

[19] Altube MJ, Martínez MMB, Malheiros B, Maffía PC, Barbosa LRS, Morilla MJ, et al. Fast biofilm penetration and anti-PAO1 activity of nebulized azithromycin in nanoarchaeosomes. Mol Pharm [Internet]. 2020;17(1):70–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00721>

[20] Sibum I, Hagedoorn P, Frijlink HW, Grasmeijer F. Characterization and formulation of isoniazid for high-dose dry powder inhalation. Pharmaceutics [Internet]. 2019;11(5):233. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics11050233>

[21] Olveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. Arch Bronconeumol [Internet]. 2014;50(12):535–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.05.003>

[22] Verma RK, Kaur J, Kumar K, Yadav AB, Misra A. Intracellular time course, pharmacokinetics, and biodistribution of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to mice. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2008;52(9):3195–201. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00153-08>

[23] Lima-Junior JD, Viana-Niero C, Conde Oliveira DV, Machado GE, Rabello MC da S, Martins-Junior J, et al. Characterization of mycobacteria and mycobacteriophages isolated from compost at the São Paulo Zoo Park Foundation in Brazil and creation of the new mycobacteriophage Cluster U. BMC Microbiol [Internet]. 2016;16(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12866-016-0734-3>

[24] Carrigy NB, Larsen SE, Harrison M, Kuehl P, Hatfull G, Sauvageau D, et al. Exploring inhalation of nebulized bacteriophage D29 to provide prophylactic protection against Mycobacterium tuberculosis aerosol in a preclinical mouse model [Internet]. Ualberta.ca. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00871-19>

[25] Comunidad.madrid. [citado el 23 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/henares/file/2606/download?token=vqYFde43>

[26] Tejada S, Ramírez-Estrada S, Forero CG, Gallego M, Soriano JB, Cardinal-Fernández PA, et al. Safety and efficacy of devices delivering inhaled antibiotics among adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and a network meta-analysis. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2022;11(2):275. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020275>

[27] Rosas- Vargas M, del Rio- Chivardi J, Castro- Hidalgo E, del Rio-Navarro BE, Sienna- Monge JLL. Tipos y características de los inhaladores para el manejo de asma. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2005 [citado el 5 de mayo de 2022];62(4):273–86. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462005000400007

[28] Terapia inhalada en el paciente crítico COVID-19 - Unidad 06- Medidas de soporte respiratorio [Internet]. Coursera. [citado el 14 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://es.coursera.org/lecture/covid-19-esp/terapia-inhalada-en-el-paciente-critico-covid-19-xOoOg>

[29] Bentley S, Castellani C, Peckham D, Shaw N. Optimizing pharmaceutical care in cystic fibrosis [Internet]. React-profile.org. 2020. 121-139 [citado el 23 de febrero de 2022]. Disponible en: http://react-profile.org/ebook/ECFS_Book_2020/120/

[30] C. Efectos de los inhaladores en la cavidad oral – World’s Hygienist [Internet]. Colegiohigienistasmadrid.org. 2019 [citado el 28 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://colegiohigienistasmadrid.org/blog/?p=482>

[31] Polania S. Oxigenoterapia, aerosolterapia e inhaloterapia en pacientes neonatales y pediátricos con COVID -19 [Internet]. Distribuna.com. [citado el 14 de marzo de 2022]. Disponible en: https://distribuna.com/wp-content/uploads/2020/05/Cap3_Oxigenoterapia-aerosolterapia_12-V-2020.pdf

[32] Mishra A, George AA, Sahu KK, Lal A, Abraham G. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: An updated review. Acta Biomed [Internet]. 2020;92(1):e2021025. Disponible en: <https://doi.org/10.23750/abm.v92i1.10738>

[33] Mançano AD, Zanetti G, Marchiori E. Concomitant COVID-19 and pulmonary tuberculosis: computed tomography aspects. Radiol Bras [Internet]. 2022;55(1):1–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2021.0070>

[34] Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. Pulmonology [Internet]. 2021;27(2):151–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>

[35] Arnáez B, Rodríguez C, Santolaria C. Dispensación informada de antibióticos en infecciones respiratorias. Farm prof (Internet) [Internet]. 2007 [citado el 23 de febrero de 2022];21(8):38–43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-dispensacion-informada-antibioticos-infecciones-respiratorias-13109789>

[36] P. PB, F. FH, S. SW. Asma severa en adultos: enfoque diagnóstico y tratamiento. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2015;26(3):267–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.06.003>

[37] Rey chler G, Vecellio L, Dubus JC. Aerosolterapia. EMC - Tratado Med [Internet]. 2020;24(2):1–6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)43747-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(20)43747-X)

[38] Carrión Valero F, Maya Martínez M, Fontana Sanchis I, Díaz López J, Marín Pardo J. Técnica de inhalación en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Arch Bronconeumol [Internet]. 2000;36(5):236–40. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(15\)30163-0](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(15)30163-0)

[39] Arnáez B, Rodríguez C, Santolaria C. Dispensación informada de antibióticos en infecciones respiratorias. Farm prof (Internet) [Internet]. 2007 [citado el 11 de mayo de 2022];21(8):38–43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-dispensacion-informada-antibioticos-infecciones-respiratorias-13109789>

- [40] Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. Arch Bronconeumol [Internet]. 2018;54(2):88–98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.016>
- [41] Carrión Valero F, Maya Martínez M, Fontana Sanchis I, Díaz López J, Marín Pardo J. Técnica de inhalación en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Arch Bronconeumol [Internet]. 2000;36(5):236–40. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(15\)30163-0](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(15)30163-0)
- [42] Karampitsakos T, Papaioannou O, Kaponi M, Kozanidou A, Hillas G, Stavropoulou E, et al. Low penetrance of antibiotics in the epithelial lining fluid. The role of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis. Pulm Pharmacol Ther [Internet]. 2020;60(101885):101885. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101885>
- [43] Prados Sánchez C, Máiz Carro L, Zamarrón de Lucas E, Álvarez-Sala Walther R. ¿Son importantes los dispositivos de inhalación en antibioterapia? Arch Bronconeumol [Internet]. 2020;56(12):771–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.013>