



PUNTO DE VISTA

Antibióticos nebulizados. ¿Una opción adecuada para el tratamiento de la infección respiratoria relacionada con la ventilación mecánica?



A. Rodríguez^{a,b,*} y F. Barcenilla^c

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

^c Unidad Funcional de Infección Nosocomial, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

PALABRAS CLAVE

Antibióticos nebulizados;
Traqueobronquitis;
Infección respiratoria

Resumen La traqueobronquitis asociada a la ventilación mecánica (TAVeM) es una complicación frecuente en los pacientes críticos. El 90% de quienes la desarrollan, reciben tratamiento antibiótico (ATB) de amplio espectro, sin que exista una fuerte evidencia de su impacto favorable. El uso de ATB nebulizados podría ser una opción válida de tratamiento, si se pretende disminuir el uso de ATB sistémico y la presión de selección sobre la flora local. Diferentes estudios sugieren, que con una técnica adecuada de nebulización, se pueden asegurar elevados niveles del ATB aún en áreas de consolidación pulmonar y obtener curación clínica y microbiológica. Nuevos estudios son necesarios para valorar adecuadamente el impacto del tratamiento con ATB nebulizados sobre la aparición de resistencias.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Nebulized antibiotics;
Tracheobronchitis;
Respiratory infections

Nebulized antibiotics. An adequate option for treating ventilator-associated respiratory infection?

Abstract Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) is a frequent complication in critical patients. The 90% of those who develop it receive broad-spectrum antibiotic (ATB) treatment, without any strong evidence of its favorable impact. The use of nebulized ATB could be a valid treatment option, to reduce the use of systemic ATB and the pressure of selection on the local flora. Several studies suggest that an adequate nebulization technique can ensure high levels of ATB even in areas of lung consolidation, and to obtain clinical and microbiological cure. New studies are needed to properly assess the impact of treatment with nebulized ATB on the emergence of resistance.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ahr1161@yahoo.es (A. Rodríguez).

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es una causa frecuente de morbimortalidad en pacientes críticos y es responsable del uso de más del 50% de los antibióticos (ATB) en las unidades de Medicina Intensiva (UCI)¹⁻³.

Según datos del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI vinculado al proyecto europeo Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (ENVIN/HELICS) del año 2013⁴, los pacientes que han adquirido alguna infección en la UCI han descendido paulatinamente con los años, desde el 15,5% de 2009 hasta un 10,6% en 2013. El informe destaca la marcada reducción de la tasa de NAV desde los 11,4 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica (VM) en 2009, hasta los 6,87 episodios por 1.000 días de VM en 2013. Analizando los sucesivos informes del ENVIN/HELICS se observa una disminución de los pacientes tratados con ATB para las infecciones adquiridas en las UCI desde el 25,78% en 2009 hasta el 20,88% en 2013. Sin embargo, el número total de pacientes con ATB se mantuvo estable durante estos años, con valores entre el 60 (2010) y el 63% (2013). Esta situación no parece responder a una realidad puramente local. De forma reciente, Wunderink⁵ alerta de que la aparente disminución en la incidencia de NAV no se asocia con la correspondiente reducción del uso de ATB ni de la mortalidad en EE. UU. La explicación de esta discrepancia podría hallarse en el uso de ATB para el tratamiento de entidades poco definidas y diferentes a la NAV. En este contexto, y si consideramos la nueva clasificación de vigilancia que proponen los Centers for Disease Control and Prevention para los eventos asociados a la VM⁶, la frecuencia de uso de ATB en la UCI podría ser aún superior. La traqueobronquitis asociada a la VM (TAVM) es considerada una entidad frecuente en los pacientes ventilados según los resultados de una reciente encuesta internacional⁷. Es interesante observar en dicha encuesta que el uso de carbapenémicos fue la terapia empírica inicial más frecuente en estos pacientes. Dichos resultados se ven reforzados por los hallazgos del programa ENVIN/HELICS. Según datos de 2013 se administraron 1.275 tratamientos antibióticos para tratar la TAVM, con una duración media de 7,77 días y un total de 9.912 días de ATB. Estas cifras son similares a las observadas para la NAV, donde se administraron 1.118 tratamientos antimicrobianos, con una duración media de 9,11 días y un total de 10.188 días de ATB⁴.

Teniendo en cuenta que los niveles de resistencia se relacionan directamente con la cantidad de ATB utilizados^{8,9}, y la más que probable existencia de un sobrediagnóstico de infecciones relacionadas con la VM, incluida la NAV¹⁰, el uso adecuado de antimicrobianos es un objetivo básico, si se intentan plantear estrategias para evitar la aparición de resistencias.

En este contexto, los ATB nebulizados podrían ofrecer una opción terapéutica válida para el tratamiento de las complicaciones infecciosas relacionada con la VM, como la TAVM o aun la NAV⁶. La posible utilización de este tipo de terapia ATB se basa en que, con una adecuada técnica de nebulización, el ATB puede ser liberado directamente en el sitio de la infección y alcanzar concentraciones muy elevadas, minimizando la toxicidad sistémica y la acción sobre la flora intestinal, contribuyendo a disminuir la aparición de resistencias¹¹⁻¹³. Hasta el presente, las guías internacionales¹ solo evidencian la utilización de aminoglucósidos o polimixina nebulizada como terapia coadyuvante

en neumonía por bacilos gramnegativos multirresistentes que no responden adecuadamente a la terapia sistémica. Ante esta situación, deberíamos preguntarnos si este es el único escenario propicio para utilizar ATB nebulizados, o bien si existen otras situaciones clínicas que puedan justificar su empleo, a pesar de que no exista una evidencia científica sólida.

En pacientes con fibrosis quística, con una infección/colonización crónica de la vía aérea, la utilización de ATB nebulizados se ha asociado con una disminución de los episodios de hospitalización por reagudizaciones y con una mejoría de la función pulmonar¹⁴⁻¹⁷. Con base en estos hallazgos, los ATB utilizados en nebulización (tobramicina, colistina y aztreonam) han sido aprobados por las diferentes autoridades sanitarias solo para uso en este grupo especial de pacientes. Sin embargo, las características de la vía aérea de los pacientes ventilados que desarrollan una infección/colonización del árbol traqueobronquial (como, por ejemplo, en la TAVM) son similares a las de los pacientes con fibrosis quística. Ambos grupos de pacientes evidencian un epitelio respiratorio alterado e inflamado, con diferente grado de colonización/infección. Además, se reconoce actualmente que el desarrollo de biofilm en el tubo endotraqueal podría ser similar al observado en la vía aérea de los pacientes con fibrosis quística^{18,19}. Esta situación favorece la resistencia al tratamiento ATB de ciertos microorganismos, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*, principales responsables de infecciones respiratorias en ambos grupos de pacientes^{11,20-22}.

Sin embargo, el empleo de ATB nebulizados para el tratamiento de complicaciones infecciosas relacionadas con la VM continúa siendo a modo de «uso compasivo». Los primeros estudios realizados en la década de los 70^{23,24} con polimixina B en instilación y atomizador observaron un incremento de la NAV por microorganismos resistentes a la polimixina. Aunque los mismos investigadores demostraron que esta complicación podría estar relacionada con el uso prolongado de polimixina B, estos hallazgos han condicionado una gran incertidumbre en el colectivo médico y que no se llevarán adelante nuevos estudios en los siguientes 30 años. La instilación de ATB, si bien consigue una elevada concentración del mismo en la secreción traqueal²⁵, presenta una distribución no homogénea y la cantidad que se distribuye en los alvéolos es desconocida²⁶. En contrapartida, la nebulización, al conseguir partículas de menor tamaño, ofrece una ventaja teórica, relacionada con una distribución más homogénea en toda la vía aérea inferior. Los resultados en estudios animales^{27,28} evidencian elevadas concentraciones del ATB en el tejido pulmonar, en la vía aérea distal y en el alvéolo. Un reciente estudio²⁹ en 69 pacientes ventilados con NAV por bacilos gramnegativos evidenció que la amikacina nebulizada se distribuyó adecuadamente en el parénquima pulmonar, con elevadas concentraciones a nivel traqueal, que llegaron a 16,2 mg/mL cuando se administraron 400 mg cada 12 h.

A pesar de estos resultados, la principal inquietud de los intensivistas con el uso de ATB nebulizados se relaciona con la penetración de estos en el parénquima pulmonar. Aunque en voluntarios sanos la penetración tisular es buena³⁰, en pacientes con consolidación pulmonar es incierta. Modelos animales²³ evidencian una buena concentración de amikacina nebulizada incluso en áreas pobremente ventiladas.

Tabla 1 Características «ideales» que se deben cumplir para nebulizar adecuadamente antibióticos y evitar complicaciones

Propiedades físicas del ATB a nebulizar	Característica de la partícula	Método de liberación del aerosol
Soluciones en lugar de suspensiones	MMAD de 1,0 a 5,0 µm	Nebulizador ultrasónico mejor que por jet
Osmolaridad de 150-1.200 mOsm/Kg	Diámetro de la partícula de 1-5 µm	Asegurar un volumen residual mínimo
Contenido de sodio de 77-154 mEq/L		Poco cambio de liberación con el flujo
pH de 2,6 a 10		Utilice un flujo superior a 6 L/min
Utilice un volumen similar a la capacidad total del nebulizador		Liberación solo en el tiempo inspiratorio
		No calentar la solución nebulizada
		Nebulizador en la rama inspiratoria a 30-45 cm de la conexión con el tubo
		Retire filtro o intercambiador de humedad
		Disminuir al mínimo la humidificación del sistema

ATB: antibiótico; MMAD: diámetro medio de masa aerodinámica (promedio del diámetro de las partículas que genera un nebulizador).

Fuente: Boe et al.³² y Le et al.³³.

Luyt et al.³¹ evidenciaron una elevada concentración de amikacina en zonas de consolidación pulmonar en pacientes con NAV por bacilos gramnegativos. Si bien en la mayoría de los casos la concentración obtenida en el fluido alveolar se encuentra muy por encima de la concentración mínima inhibitoria de los principales patógenos responsables de NAV, esta parece estar en estrecha relación con la calidad de la nebulización y el tipo de nebulizador^{32,33}. Estas condiciones «ideales» y de «seguridad», que se enumeran en la tabla 1, parecen ser fáciles de alcanzar con la utilización de los modernos dispositivos para nebulizar, de forma especial con los nebulizadores de vibración (ultrasonido)^{32,33}. El cumplimiento de estas condiciones es vital si se pretende lograr no solo el objetivo terapéutico, sino evitar complicaciones graves como el broncoespasmo severo, ocasionado por la nebulización de sustancias no aptas para esta vía de administración. Por su parte, Lu et al.³⁴ observaron, en un ensayo clínico fase II, que el tratamiento con amikacina y ceftazidima, administrado de forma intravenosa o en nebulización, presenta una eficiencia similar, en términos de curación clínica y radiológica, en pacientes con NAV por *Pseudomonas aeruginosa* sensible. Llamativamente, y aunque el fracaso clínico fue similar entre los grupos, la persistencia en la colonización o la recurrencia por microorganismos resistentes solo fue observada en el grupo de tratamiento intravenoso.

Diferentes estudios en pacientes críticos³⁵⁻³⁸ muestran que los ATB nebulizados pueden ser una opción adecuada como tratamiento coadyuvante en la NAV por bacilos multirresistentes. Especialmente interesantes son los resultados de Kwa et al.³⁸, los cuales evidencian una respuesta clínica favorable en el 85,7% de los pacientes con NAV por bacilos multirresistentes que recibieron colistina nebulizada como único tratamiento ATB.

Reconociendo que aún se pueda considerar escasa la evidencia disponible sobre el tratamiento de la NAV con ATB nebulizados, con base en la adecuada o no penetración del ATB nebulizado en el parénquima pulmonar consolidado, otra complicación frecuente de la VM, como la TAVM (una infección limitada a la vía aérea), podría ser un objetivo claro de tratamiento con ATB nebulizado que se asocia con una buena resolución clínica³⁹⁻⁴¹. Esta política de tratamiento posibilitaría disminuir significativamente el uso de ATB de amplio espectro por vía sistémica para esta entidad (más de 9.900 días de tratamiento ATB según datos del ENVIN-HELICS), los cuales, más allá de los bajos niveles alcanzados en el fluido alveolar, condicionan una fuerte presión sobre la flora local con aparición de multirresistencia.

Finalmente, no hay duda de que hacen falta estudios bien diseñados para poder confirmar las consideraciones aquí presentadas. Nuestra opinión es que tomando en cuenta la evidencia actual, el tratamiento de la TAVM con ATB nebulizados puede reducir el desarrollo de NAV y el uso de ATB sistémicos. Sin embargo, el impacto de esta estrategia sobre la disminución en la multirresistencia aún es una asignatura pendiente que debería ser evaluada en futuros estudios.

Financiación

Financiado en parte por FIS PI13/02011 y AGAUR 2014/SGR926.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar en relación con el presente manuscrito.

AR ha recibido honorarios por conferencias de Pfizer, Gilead, Astellas, Novartis, Thermo-Fisher Roche y MSD.

FB ha recibido honorarios por conferencias de Pfizer, Astellas, Novartis y MSD.

Bibliografía

1. American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and health care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;17:388-416.
2. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:5-34.
3. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006;130:308.
4. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC); Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Informe ENVIN/HELICS 2013. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. Disponible en: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/envin-uci_infome13.0.pdf
5. Wunderink RG. Ventilator-associated tracheobronchitis: Public-reporting scam or important clinical infection. *Chest.* 2011;139:485-8.

6. Klompas M. Complications of mechanical ventilation. The CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med.* 2013;368:1742–75.
7. Rodríguez A, Póvoa P, Nseir S, Salluh J, Curcio D, Martín-Loeches I. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) in the intensive care unit: An international online survey. *Crit Care.* 2014;18:R32.
8. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: Implications for fluoroquinolone use. *JAMA.* 2003;289:885–8.
9. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—A clinical super-challenge. *N Engl J Med.* 2009;360:439–43.
10. Nussenblatt V, Avdic E, Berenholtz S, Daugherty E, Hadhazy E, Lipsett PA, et al. Ventilator-associated pneumonia: Overdiagnosis and treatment are common in medical and surgical intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:278–84.
11. Palmer L. Aerosolized antibiotic in critically ill ventilated patients. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:413–8.
12. Klepser ME. Role of nebulized antibiotic for the treatment of respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:109–12.
13. Palmer LB. Aerosolized antibiotics in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med.* 2011;32:559–74.
14. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1993;328:1740–6.
15. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:23–30.
16. Geller DE, Pittlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest.* 2002;122:219–26.
17. Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Oermann C, Milla C, Pilewski J, Daines C, et al. Microbiology, safety, and pharmacokinetics of aztreonam lysinate for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:656–65.
18. Singh PK, Schaefer AL, Parsek MR, Moninger TO, Welsh MJ, Greenberg EP. Quorum-sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms. *Nature.* 2000;407:762–4.
19. Inglis TJ, Lim TM, Ng ML, Tang EK, Hui KP. Structural features of tracheal tube biofilm formed during prolonged mechanical ventilation. *Chest.* 1995;108:1049–52.
20. Prince A. Biofilms and antibiotic resistance. *N Engl J Med.* 2002;347:1110–1.
21. Marr AK, Overhage J, Bains M, Hancock RE. The Lon protease of *Pseudomonas aeruginosa* is induced by aminoglycosides and is involved in biofilm formation and mortality. *Microbiology.* 2007;153 Pt 2:474–82.
22. Musafir HK, Kuchma SL, Naimie AA, Schwartzman JD, Al-Mathkhury HJ, O'Toole GA. Investigating the link between imipenem resistance and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Ecol.* 2014;68:111–20.
23. Klick JM, du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Teres D, Bushnell LS, Feingold DS. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *J Clin Invest.* 1975;55:514–9.
24. Feeley TW, du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Bushnell LS, Gilbert JP, Feingold DS. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med.* 1975;293:471–5.
25. Badia JR, Soy D, Adrover M, Ferrer M, Sarasa M, Alarcón A, et al. Disposition of instilled versus nebulized tobramycin and imipenem in ventilated intensive care unit (ICU) patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:508–14.
26. Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, Trouillet JL, Chastre J. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:154–8.
27. Goldstein I, Wallez F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1375–81.
28. Goldstein I, Wallez F, Becquemin MH, Marquette CH, Rouby JJ. Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:171–5.
29. Niederman MS, Sanchez M, Corkey K, Guntapalli K, Luyt CE, Chastre J. Amikacin aerosol achieves high tracheal aspirate concentrations in intubated mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia: A pharmacokinetic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:A326.
30. Ehrmann S, Mercier E, Vecellio L, Ternant D, Paintaud G, Dequin PF. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects. *Intensive Care Med.* 2008;34:755–62.
31. Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, Johanninman J, Kennedy JI, Wood C, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care.* 2009;13:R200.
32. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al., European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines in the use of nebulizers. *Eur Respir J.* 2001;18:228–42.
33. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, et al., Society of Infectious Diseases Pharmacists Aerosolized Antimicrobials Task Force. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: Application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Disease Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2010;30:562–84.
34. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aumard G, Rouby JJ, The Nebulized Antibiotic Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:106–15.
35. Le Conte P, Potel G, Clémenti E, Legras A, Villers D, Bironneau E, et al. Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: A preliminary study. *Presse Med.* 2000;29:76–8 [French].
36. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, Pancholi P, Della-Latta P, Hammer SM, et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:566–9.
37. Michalopoulos AM, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care.* 2005;9:R53–9.
38. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2005;41:754–7.
39. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36:2008–13.
40. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, Decamps F, Dewavrin F, Brunin G, et al., VAT Study Group. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: A randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care.* 2008;12:R62.
41. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1225–33.