



Editorial

¿Son importantes los dispositivos de inhalación en antibioterapia?

Are Inhalation Devices Important in Antibiotic Treatment?



La vía inhalada se ha considerado, desde hace años, un camino muy atractivo para hacer llegar distintas sustancias al pulmón, ya que permite que se alcancen concentraciones elevadas, con pocos efectos secundarios¹. De ella se ha desprendido la antibioterapia inhalada, con la que los neumólogos hemos conseguido controlar muchas infecciones respiratorias.

La efectividad de los medicamentos inhalados se apoya tanto en su formulación como en el dispositivo que garantiza las dosis adecuadas que se depositarán en el pulmón^{2,3}. Para conseguir inhalar antibióticos u otras sustancias, se cuenta con nebulizadores, inhaladores presurizados e inhaladores de polvo seco^{2,4,5}. Cuando hablamos de antibióticos inhalados, no podemos olvidar otros factores específicos, como son el tamaño molecular, la relación logP/lipofilia o el coeficiente que indica la facilidad de difundir por agua y la existencia de mecanismos de transporte mediados por receptores³⁻⁶.

En la actualidad, contamos con diferentes tipos de nebulizadores, con sus pros y contras, especialmente si queremos recomendarlos para aerosolizar antibióticos. Los ultrasónicos, aunque garantizan la nebulización de grandes cantidades de líquidos, desnaturalizan algunos fármacos, como los antimicrobianos, por lo que no se recomiendan. Los neumáticos o tipo *jet* (que se dividen en flujo continuo, con efecto Venturi, dosimétricos o de liberación adaptada) son muy empleados para la antibioterapia inhalada, sobre todo porque muchos se han diseñado para activarse en la inspiración y perder menos volumen al ambiente. Los de malla (estática o vibradora) son más recientes, silenciosos y rápidos, incluso algunos también de liberación adaptada^{5,7,8}. Un problema importante es la limpieza de estos dispositivos⁷, no siempre conseguida, lo que puede suponer una fuente de infecciones.

Sin embargo, no ha sido hasta hace poco tiempo cuando se ha entendido la gran variabilidad en la cantidad de fármaco administrado por el dispositivo empleado en la terapia inhalada². Muchos de los estudios con antibióticos inhalados se han realizado con nebulizadores tipo *jet*. No conocemos si las dosis conseguidas por los de malla son las mismas, por lo que deberíamos adaptarlas y no adoptarlas como hacemos en la práctica clínica. Por ello, cuando recomendamos un antibiótico inhalado, no solo deberemos plantearnos el espectro antimicrobiano y las características del medicamento a inhalar, sino también cuál es el mejor dispositivo para conseguir un depósito óptimo en el pulmón.

La investigación de antibióticos inhalados tiene un presente y un futuro esperanzadores, lo que permite y va a permitir cubrir muchas

de nuestras necesidades en el tratamiento de las infecciones pulmonares. Las nuevas formulaciones, además, se comercializan con un dispositivo específico, lo que nos obliga a conocer no solo las características del antibiótico elegido, sino también las del dispositivo que le acompaña. Esto podría complicar la vida del paciente, al forzarle a contar en su domicilio con diferentes instrumentos para aerosolizar sus fármacos. Está claro que todos queremos conseguir un mejor depósito pulmonar, pero nos tendríamos que plantear si no sería posible conseguirlo con un nebulizador/compresor universal, de forma que evitemos complicar la ya difícil vida de un enfermo con infecciones bronquiales.

Las nuevas tecnologías permiten la administración de antibióticos inhalados en polvo seco y es un claro futuro para estos tratamientos. Los inhaladores de polvo seco cuentan con el polvo diseñado específicamente para su uso, una cápsula dura con el medicamento y el dispositivo de inhalación específico². Existen varias técnicas para conseguir estas partículas, aunque el secado por pulverización se ha convertido en el método más avanzado². La llegada de la tecnología PulmoSphere[®] ha conseguido preparar partículas esféricas, porosas y uniformes. Al unísono, se han desarrollado diversos dispositivos que tienen baja resistencia al flujo aéreo, lo que facilita la dispersión y el depósito del polvo seco (Podhaler[®], Cyclops[®] y Orbital[®])^{2,6,9}. Hasta ahora, solo tenemos en cartera 2 antimicrobianos en polvo seco: la tobramicina (TIP-Podhaler[®]), que no ha conseguido financiación, y el colistimetato de sodio (Colobreathe[®]). Aunque claramente es el futuro para la antibioterapia inhalada, en la actualidad su uso se asocia a algunos contratiempos, que deberán subsanarse con el tiempo. Los primeros antibióticos en polvo seco necesitaban la inhalación de muchas cápsulas para conseguir la dosis adecuada, lo que precisaba que el paciente gastase tanto tiempo en el proceso como el que gastaría en su nebulización. Además, su inhalación provoca en muchos enfermos ataques de tos, lo que lleva a su abandono; para evitarlos se recomienda realizar inhalaciones lentas y repetidas, lo que también conlleva cierto tiempo para terminar la inhalación. En contraposición, suponen más facilidad de transporte, de administración y de limpieza del dispositivo.

En los últimos años, las soluciones para nebulización han evolucionado, añadiéndose surfactante a las soluciones, lo que permite mejorar el depósito pulmonar y la eficacia antimicrobiana⁶. Con las formulaciones liposomales o encapsuladas se han desarrollado partículas de liberación controlada y mantenida, mejorando su penetración en las biopelículas^{2,6,7,10}.

En este sentido, para anular la gruesa capa de moco que limita la difusión de antibióticos para alcanzar las colonias bacterianas localizadas en el pulmón, las nanopartículas son una estrategia prometedora, al poder penetrar a través de los poros acuosos del moco^{11–13}. Algunos grupos, además, están desarrollando formulaciones alternativas de nanopartículas de antibióticos llamadas nanopartículas complex (nanoplex) o nanopartículas poliméricas^{2,11}. A pesar del pequeño tamaño de las nanopartículas, pueden depositarse en el espacio alveolar por sedimentación, debido a su acúmulo en el pulmón. Las nanopartículas poliméricas, además, pueden permanecer en las secreciones traqueobronquiales durante largos periodos de tiempo, lo que es muy recomendable en el caso de las formulaciones antibióticas². Si comparamos sus propiedades con las de los antibióticos liposomales, encontramos que los liposomas son levemente más permeables, aunque las nanoplex tienen una disolución más rápida y mayor carga farmacológica útil, por lo que se necesita menos dosis para obtener los mismos resultados; si bien tienen una actividad antimicrobiana similar, son especialmente susceptibles al aclaramiento mucociliar y la fagocitosis^{2,11,12}.

El futuro nos va a permitir contar con nuevos antibióticos inhalados, combinaciones farmacológicas y formulaciones de liberación prolongada con los que controlaremos infecciones multirresistentes, incluida la tuberculosis, y evitaremos efectos secundarios^{9,14}. Habrá que esperar para conocer los efectos nocivos que puede producir en los pacientes la persistencia prolongada de estas moléculas en los tejidos pulmonares.

Conflicto de intereses

Hemos recibido ayudas para congresos o cursos financiados por: Teva, Chiesi, Zambon y Vertex.

Bibliografía

- Máiz L, Wagner C. Beneficios de la terapia nebulizada: conceptos básicos. Arch Bronconeumol. 2011;47 Supl 6:2–7.
- Tran TT, Yu H, Vidaillac C, Lim AYH, Abisheganaden JA, Chotirmall SH, et al. An evaluation of inhaled antibiotic liposome versus antibiotic nanoplex in controlling infection in bronchiectasis. Int J Pharm. 2019;559:382–92.
- Mansour HM, Rhee YS, Wu X. Nanomedicine in pulmonary delivery. Int J Nanomedicine. 2009;4:299–319.
- Solé A, Girón RM. Antibioterapia inhalada y dispositivos de inhalación en patología infecciosa pulmonar. Rev Esp Quimioter. 2015;28 Supl 1:19–24.
- Olveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. Arch Bronconeumol. 2014;50:535–45.
- Woods A, Rahman KM. Antimicrobial molecules in the lung: Formulation challenges and future directions for innovation. Future Med Chem. 2018;10:575–604.
- Riquena B, de Freitas Velloso Monte L, Lopes AJ, Ribeiro Ferreira da Silva-Filho LV, Damaceno N, da Silva Aquino E, et al. Microbiological contamination of nebulizers used by cystic fibrosis patients: An underestimated problem. J Bras Pneumol. 2019;45:e20170351.
- Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: Developments in device design and clinical use. Lancet. 2011;377:1032–45.
- Weers JG, Miller DP, Tarara TE. Spray-dried PulmoSphere™ formulations for inhalation comprising crystalline drug particles. AAPS PharmSciTech. 2019;20:103, <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-018-1280-0>.
- Meers P, Neville M, Malinin V, Scott AW, Sardaryan G, Kurumunda R, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. J Antimicrob Chemother. 2008;61:859–68.
- Tran TT, Yu H, Vidaillac C, Lim AYH, Abisheganaden JA, Chotirmall SH, et al. An evaluation of inhaled antibiotic liposome versus antibiotic nanoplex in controlling infection in bronchiectasis. Int J Pharm. 2019;559:382–92.
- Zhou QT, Leung SS, Tang P, Parumasivam T, Loh ZH, Chan HK. Inhaled formulations and pulmonary drug delivery systems for respiratory infections. Adv Drug Deliv Rev. 2015;85:83–99.
- Li X, Vogt FG, Hayes D Jr, Mansour HM. Physicochemical characterization and aerosol dispersion performance of organic solution advanced spray-dried microparticulate/nanoparticulate antibiotic dry powders of tobramycin and azithromycin for pulmonary inhalation aerosol delivery. Eur J Pharm Sci. 2014;52:191–205.
- Banaschewski B, Hofmann T. Inhaled antibiotics for mycobacterial lung disease. Pharmaceutics. 2019;11:352, <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics11070352>.

Concepción Prados Sánchez^{a,*}, Luis Máiz Carro^b,
Ester Zamarrón de Lucas^a y Rodolfo Álvarez-Sala Walther^a

^a Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias, Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Unidad de Fibrosis Quística, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mconcepcion.prados@salud.madrid.org
(C. Prados Sánchez).