



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION
PARA TITULACIÓN DE GRADO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

**APLICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS INHALADOS EN
NEUMOPATÍAS INFECCIOSAS**

AUTOR(ES)


Alvarez De La Rosa Laura Sofia
Boada Gutiérrez Anthony

TUTOR

Dr. Luis Alfredo Morales García

MANTA - MANABI - ECUADOR

DICIEMBRE - 2024

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

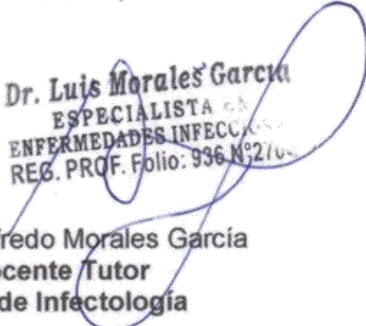
Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante **ALVAREZ DE LA ROSA LAURA SOFIA**, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2024(2) cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "APLICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS INHALADOS EN NEUMOPATÍAS INFECCIOSAS".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.


Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 19 de diciembre de 2024.

Lo certifico,


Dr. Luis Morales Garcia
 ESPECIALISTA en
 ENFERMEDADES INFECCIOSAS
 REG. PROF. Folio: 936 N°270

Dr. Luis Alfredo Morales Garcia
Docente Tutor
Área de Infectología

 Uleam <small>ELOY ALFARO DE MANABÍ</small>	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

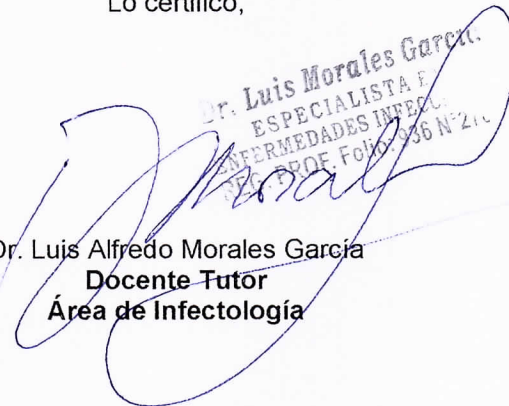
Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante Boada Gutierrez Anthony, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2024-2025(2) cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "APLICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS INHALADOS EN NEUMOPATÍAS INFECCIOSAS".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 19 de diciembre de 2024.

Lo certifico,


Dr. Luis Morales Garcia
ESPECIALISTA EN
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
REG. PROF. FOLIO 136 N° 211

Dr. Luis Alfredo Morales Garcia
Docente Tutor
Área de Infectología

Aplicación de los antibióticos inhalados en neumopatías infecciosas2



Nombre del documento: Aplicación de los antibióticos inhalados en neumopatías infecciosas2.docx ID del documento: 92d34dadbe6df8260dc6ecb0ebbb0bae4b0a5ac3 Tamaño del documento original: 1,02 MB Autores: []	Depositante: LUIS MORALES GARCIA Fecha de depósito: 23/12/2024 Tipo de carga: interface fecha de fin de análisis: 23/12/2024	Número de palabras: 10.051 Número de caracteres: 70.341
--	---	--



Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	www.elsevier.es Nuevos antibióticos inhalados y formas de administración Open... 9 fuentes similares	3%		Palabras idénticas: 3% (313 palabras)
2	www.doi.org 2 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (21 palabras)
3	www.archbronconeumol.org Documento de consenso sobre el diagnóstico y trata... 11 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (28 palabras)
4	es.slideshare.net antibioticos inhalados.pptx 1 fuente similar	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (27 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	www.elsevier.es Neumonía nosocomial y neumonía asociada a la ventilación mecá...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (40 palabras)
2	www.binasss.sa.cr	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (31 palabras)
3	revmie.sld.cu Antibióticos inhalados alternativa terapéutica para el tratamiento de ...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (31 palabras)
4	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov The efficacy and safety of inhaled antibiotics for pneum...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (24 palabras)
5	www.doi.org	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (15 palabras)

Fuente mencionada (sin similitudes detectadas) Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

1	https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.05.006
---	---

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Nosotros, Alvarez De La Rosa Laura Sofía con CC: 1758359424 y Boada Gutierrez Anthony con CC: 1312739053, declaramos ser autores del proyecto de investigación "Aplicación de los antibióticos inhalados en neumopatías infecciosas". De tal manera el contenido de este documento es resultado del trabajo personal y todos los efectos académicos y legales que se desprenden de la presente investigación serán de exclusiva responsabilidad de nosotros, como autores, liberando expresamente a la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales.

Confirmamos que se realizó una revisión exhaustiva de la literatura relacionada con el tema, y que todas las fuentes utilizadas, incluyendo libros, artículos académicos, informes y sitios web, han sido debidamente citadas y referenciadas de acuerdo con las normas académicas y los estándares éticos.

En virtud de esta declaración me hago responsable del contenido, veracidad y alcance científico del proyecto en mención.



Laura Sofía Alvarez De La Rosa

CC: 1758359424



Anthony Boada Gutiérrez

CC: 1312739053

DEDICATORIA

Después de este largo de camino, quiero dedicar esta investigación a mis padres, por ser mi inspiración para soñar en grande y brindarme las herramientas necesarias para culminar esta etapa de mi vida. Gracias por ser mi voz de aliento en los momentos de dificultad y la fuerza que me impulsa a construir un mejor futuro para mí y para ustedes. Le dedico este trabajo a mis hermanos, mis compañeros eternos, quienes me han enseñado el verdadero significado de la hermandad. A mi familia en Colombia que al igual que yo, soñaron con este momento, sin cada una de sus contribuciones no hubiera sido posible. Quiero agradecer a mi compañero de tesis, gran amigo y futuro colega por hacer de esta travesía una experiencia inolvidable. Mi agradecimiento infinito a los docentes que conforman esta honorable universidad y quienes con sus enseñanzas invaluable hicieron parte de mi formación académica y finalmente, dedico este trabajo a los familiares que ya no están, pero siguen vivos en mi memoria, este logro también es de ustedes.

Laura Sofia Alvarez De La Rosa

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación está dedicado a mi familia. A mis padres Bolívar Boada y Octaviana Gutiérrez, por su amor incondicional, su apoyo constante y por haber sido mi mayor fuente de fortaleza e inspiración en cada paso de este arduo camino. Este logro es tan suyo como mío, ya que sin su sacrificio y dedicación nada de esto hubiera sido posible.

A mis hermanos, Fabian y Shande, por su amor fraternal, su apoyo y por estar siempre a mi lado, brindándome fuerzas incluso en los momentos más difíciles. A mis sobrinos, quienes con su alegría y entusiasmo me han recordado que la vida siempre tiene un motivo para sonreír, y son ellos quienes me inspiran a ser mejor cada día. A mi abuela, Mercedes Cedeño, por su sabiduría, sus consejos y su ejemplo de perseverancia que han hecho de su presencia un pilar fundamental en mi formación como persona y ahora como futuro profesional.

A mi compañera de tesis, amiga y una maravillosa persona, Sofía Alvarez por su apoyo incondicional, colaboración, dedicación y por compartir este arduo pero hermoso viaje académico. Gracias por estar a mi lado en cada etapa de este proyecto siempre con optimismo y compromiso. A mis docentes y tutores quienes con su conocimiento, paciencia y dedicación han sido una pieza clave en mi formación académica. Gracias por compartir su sabiduría, experiencia y enseñanzas que han sido esenciales para llegar hasta aquí y me han permitido crecer como estudiante y como persona.

A todos ustedes mi más sincero agradecimiento. Este trabajo es el reflejo de su amor, apoyo, enseñanza y la inspiración que me brindan cada día.

Anthony Boada Gutierrez

RESUMEN

El uso de los antibióticos por vía inhalatoria comenzó en la década de 1940, sin embargo, al tratarse de formulaciones intravenosas diluidas con soluciones estériles presentaron efectos adversos en las vías respiratorias, con lo cual su uso fue limitado. Hoy en día se retomó su uso para tratar infecciones pulmonares crónicas en pacientes con inflamación bronquial persistente gracias a que las nuevas formulaciones y vía de administración permiten alcanzar concentraciones altas en el foco infeccioso, minimizando los efectos secundarios sistémicos, motivo por el cual su aplicación también se ha extendido a las infecciones nosocomiales agudas como la neumonía asociada a la ventilación mecánica debido a la alta resistencia antimicrobiana. Esta revisión sistemática tiene como objetivo definir la utilidad de la terapia con antibióticos inhalados en el tratamiento de las neumopatías asociadas a la ventilación mecánica. La metodología utilizada se basó en las guías prisma por medio de la revisión detallada de artículos científicos publicados en metabuscadores como Google Scholar, PubMed y Science Direct. Los resultados mostraron que la terapia con antibióticos inhalados como tratamiento coadyuvante a la terapia sistémica principalmente con polimixina E y amikacina, demostraron beneficios en términos de curación clínica y erradicación microbiológica, sin embargo, no se evidenció una disminución significativa de la mortalidad a los 30 días, del tiempo con ventilación mecánica y estancia en UCI. En conclusión, los antibióticos inhalados se sugieren como una alternativa para las neumopatías infecciosas, en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica por patógenos multirresistentes como tratamiento coadyuvante a la terapia sistémica convencional.

Palabras clave: antibióticos inhalados, infecciones nosocomiales, patógenos multirresistentes, tratamiento coadyuvante.

ABSTRACT

The use of antibiotics by inhalation began in the 1940s; however, since they were intravenous formulations diluted with sterile solutions, they had adverse effects on the respiratory tract and their use was limited. Nowadays, their use has been resumed to treat chronic pulmonary infections in patients with persistent bronchial inflammation thanks to the fact that the new formulations and route of administration allow reaching high concentrations in the infectious focus, minimizing systemic side effects, which is why their application has also been extended to acute nosocomial infections such as pneumonia associated with mechanical ventilation due to the high antimicrobial resistance. This systematic review aims to define the usefulness of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumopathies. The methodology used was based on prism guidelines by means of a detailed review of scientific articles published in meta-search engines such as Google Scholar, PubMed and Science Direct. The results showed that therapy with inhaled antibiotics as adjuvant treatment to systemic therapy, mainly with polymyxin E and amikacin, demonstrated benefits in terms of clinical cure and microbiological eradication; however, there was no evidence of a significant decrease in 30-day mortality, time on mechanical ventilation and ICU stay. In conclusion, inhaled antibiotics are suggested as an alternative for infectious pneumopathies in patients with ventilator-associated pneumonia due to multiresistant pathogens as an adjuvant treatment to conventional systemic therapy.

Key words: inhaled antibiotics, nosocomial infections, multidrug-resistant pathogens, adjuvant treatment.

ÍNDICE DEL CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	13
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.2	JUSTIFICACIÓN	15
1.3	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	17
1.3.1	Objetivo General	17
1.3.2	Objetivos Específicos	17
2	FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	18
2.1	Desarrollo de los antibióticos inhalados	18
2.2	Principios farmacocinéticos de los antibióticos inhalados	21
2.3	Ventajas de la vía inhalatoria	22
2.4	Deposición de aerosoles en el tracto respiratorio	23
2.5	Dispositivos inhalatorios	23
2.6	Neumopatías infecciosas asociadas a ventilación mecánica	25
2.7	Microorganismos implicados y cepas resistentes a múltiples fármacos	26
2.8	Indicaciones de los antibióticos inhalados en el tratamiento de las neumopatías infecciosas asociadas a ventilación mecánica	27
2.9	Antibióticos inhalados utilizados en neumonía asociada a la ventilación mecánica	29
2.9.1	Tobramicina	29
2.9.2	Amikacina liposomal	30
2.9.3	Colistina y polimixina B	30
3	METODOLOGÍA	32
3.1	TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	32
3.2	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	33
3.2.1	Criterios de inclusión	33
3.2.2	Criterios de exclusión	33
3.3	FUENTES DE INFORMACIÓN	34
3.4	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA	34
3.5	PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACIÓN DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS	35
3.6	ASPECTOS ÉTICOS	36
3.7	PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	37
4	DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS	40

4.1	DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS	40
5	<i>DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</i>	48
6	<i>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</i>	51
6.1	Conclusiones	51
6.2	Recomendaciones	52
7	<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	53

Título del Proyecto

APLICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS INHALADOS EN NEUMOPATÍAS
INFECCIOSAS

CAPÍTULO 1

1 INTRODUCCIÓN

Las primeras evidencias respecto al uso de los antibióticos por vía inhalatoria se remontan al año 1940, con el uso de formulaciones intravenosas diluidos en soluciones estériles con el fin de tratar infecciones crónicas del tracto respiratorio inferior, estas conllevaron a resultados adversos como irritación de las vías respiratorias y broncoespasmo debido a las características físicas y químicas incompatibles. En la actualidad, existen nuevas formulaciones específicas y dispositivos para su administración por esta vía, estableciendo a los antibióticos inhalados como una terapia comúnmente utilizada en pacientes con infecciones pulmonares crónicas asociadas a inflamación bronquial persistente.

La discusión hoy en día se ha centrado en la aplicación de los antibióticos inhalados en el tratamiento de las infecciones nosocomiales relacionadas a la ventilación mecánica, dado que la terapia sistémica convencional presenta limitaciones funcionales inducidas por la presencia del tubo endotraqueal y el creciente desarrollo de nuevos mecanismos de resistencia antimicrobiana. Entre las posibles ventajas que ofrecen estas formulaciones y vía de administración está que actúan directamente en el foco de infección alcanzando concentraciones intrapulmonares efectivas del fármaco, mientras se limita la absorción sistémica y, por lo tanto, se reducen los efectos secundarios asociados comúnmente a la administración intravenosa de antibióticos.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, se ha extendido el uso de antibióticos inhalados al tratamiento de infecciones nosocomiales en pacientes hospitalizados en áreas con elevadas tasas de resistencia a los antimicrobianos, particularmente en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), donde el riesgo de contraer infecciones asociadas a la atención hospitalaria se incrementa y según Szychowiak et al. (2022) hasta un 40% de los pacientes en estado crítico bajo ventilación mecánica

asistida durante más de 48 horas desarrollan neumonía asociada a la ventilación mecánica y por consiguiente, una estadía en UCI prolongada y aumento de la mortalidad.

Las guías internacionales para el manejo de la neumonía asociada a ventilación mecánica recomiendan el inicio temprano de antibióticos empíricos de amplio espectro por vía sistémica en espera de que los resultados del análisis microbiológico del aspirado traqueal permitan redirigir la terapia antibiótica, específicamente hacia el patógeno causal. Sin embargo, Sella et al. (2024) señalan que existe alta tasa de fracaso del tratamiento, aunque se acaten los protocolos establecidos. La mayor frecuencia de gérmenes resistentes a múltiples fármacos, los procesos irregulares de absorción plasmática y las bajas concentraciones intrapulmonares tras atravesar la barrera alveolo-capilar modificada son factores que contribuyen a los resultados negativos del tratamiento sistémico.

En este contexto, surge la necesidad de investigar alternativas de administración de antibióticos que optimicen la efectividad de la terapia antimicrobiana en dichas infecciones nosocomiales, especialmente en pacientes con opciones limitadas de tratamiento y un alto riesgo de mortalidad asociada, siendo en este aspecto, los antibióticos inhalados un medio potencial para este propósito.

Autores como Desgrouas et al. (2021) y Myrianthefs et al. (2023) destacan que el principal atractivo de la administración de antibióticos por vía inhalada radica no solo en su capacidad para lograr altas concentraciones del fármaco en el epitelio alveolar con un efecto terapéutico igual o superior a la administración sistémica y menor dosificación plasmática, sino que también destruye la biopelícula microbiana sobre la superficie del tubo endotraqueal y aumenta la actividad bactericida del antibiótico en sitios inalcanzables por vía endovenosa. Además, las altas concentraciones alcanzadas por los antibióticos inhalados en el líquido de revestimiento epitelial permiten superar en gran medida la concentración inhibitoria mínima de patógenos y favorecer la erradicación microbiológica efectiva, incluso en gérmenes con múltiples mecanismos de resistencia antimicrobiana.

En base a lo expuesto, la presente revisión sistemática busca definir la utilidad de la terapia con antibióticos inhalados en el tratamiento de las neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica, abordando la evidencia existente sobre la efectividad y seguridad demostrada en estudios previos.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Las neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica comprenden un grupo de complicaciones nosocomiales tan frecuentes como mortales en pacientes críticos. Según Ávila y Pineda (2021) la neumonía asociada a la ventilación mecánica destaca como la principal infección adquirida en la unidad de cuidados intensivos, con una incidencia reportada del 5 al 40% en los pacientes con requerimiento de ventilación mecánica.

Sella et al. (2024) señala que un estudio epidemiológico estadounidense realizado en aproximadamente ocho millones de pacientes en ventilación mecánica informan que la tasa de prevalencia promedio varía entre 1 y 2,5 personas por cada 1000 días de ventilación mecánica y por consiguiente los índices de mortalidad representan una tasa alarmante del 34%-44%. Por otro lado, la neumonía asociada a la ventilación mecánica también se ha relacionado con un aumento en la duración de la ventilación mecánica, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, incremento de los costos de atención sanitaria y así mismo, agrava las tasas de resistencia bacteriana debido al mayor consumo de antimicrobianos de amplio espectro.

A nivel local, la incidencia y las consecuencias de la neumonía asociada a la ventilación mecánica son comparables a las cifras globales. Según el Ministerio de Salud Pública de Ecuador (2020), se reporta una incidencia del 10 al 20% de neumonía asociada a la ventilación mecánica entre los pacientes ventilados, siendo dicha entidad clínica la principal causa de muerte entre las infecciones hospitalarias nosocomiales excediendo a aquellas atribuibles a infecciones relacionadas con vías centrales, sepsis severas u otras infecciones respiratorias del paciente sin asistencia respiratoria.

Ante la significativa mortalidad y morbilidad de la neumopatías infecciosas asociada a la ventilación mecánica en el paciente crítico con requerimiento ventilatorio sumado a la necesidad de disponer de herramientas terapéuticas eficientes y seguras frente a las limitaciones inherentes de la terapia con antibióticos sistémicos y la propagación de microorganismos con tasas de resistencia cada vez mayores, los antibióticos inhalados han surgido como una alternativa prometedora para el tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.

El presente estudio busca contribuir de manera teórica en la utilidad presentada de los antibióticos inhalados para el tratamiento de las neumopatías infecciosas asociadas a ventilación mecánica, desde la perspectiva de eficacia y seguridad, con la expectativa de que los resultados demostrados puedan impactar positivamente en el curso clínico de los pacientes críticos ventilados.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo General

Definir la utilidad de la terapia con antibióticos inhalados en el tratamiento de las neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Identificar los antibióticos administrados por vía inhalatoria para las neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica.
- Describir las ventajas potenciales de la administración de los antibióticos inhalados frente a los endovenosos en neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica.
- Revisar la eficacia y seguridad de los antibióticos inhalados como tratamiento coadyuvante a la terapia con antibióticos intravenosos en la neumonía asociada a la ventilación mecánica.

CAPÍTULO 2

2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1 Desarrollo de los antibióticos inhalados

La terapia inhalatoria se define como la administración de sustancias medicamentosas convertidas en aerosoles, de modo que puedan ser depositadas directamente en la vía aérea.

El principal interés del uso de antibióticos por vía inhalada como lo describe Carro et al. (2020) radicaba en su potencial para la administración de concentraciones más altas del antibiótico en el tracto respiratorio inferior mientras se limita la absorción y, por ende, la toxicidad de los efectos secundarios sistémicos. Durante los últimos 70 años, se han realizado estudios clínicos y ensayos aleatorizados con el objetivo de comprobar la efectividad de la terapia inhalada en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior como una opción segura que incrementa la respuesta terapéutica y disminuye la mortalidad, sin embargo, los resultados no han sido concluyentes totalmente y se ha avalado su aplicación solamente en determinadas patologías pulmonares.

El autor previamente mencionado, señala que los primeros registros del uso de antibióticos inhalados datan de la década de 1940, donde se intentó la aerosolización de antibióticos de formulación parenteral para el tratamiento de infecciones crónicas del tracto respiratorio inferior, sin embargo, la composición química no fisiológica del medicamento y la presencia de conservantes produjeron una grave irritación bronquial y broncoespasmo asociado a la terapia. Después de años en desuso, se reintrodujo esta vía de administración para evaluar la tobramicina nebulizada en pacientes con fibrosis quística asociada a colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, demostrando mejoras en la capacidad pulmonar y reducción de la aparición de nuevas exacerbaciones. Así fue como en 1997, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprueba oficialmente la terapia inhalada con tobramicina para pacientes con fibrosis quística.

Posteriormente, fueron apareciendo en el mercado nuevos antibióticos en solución específica para nebulización como la colistina, aztreonam y levofloxacino, e incluso formulaciones en polvo seco para dispositivos de inhalación con rangos terapéuticos y de seguridad similares como se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1.

Antibióticos nebulizables.

Antimicrobiano y formulación	Indicación			Dosis, posología	Tiempo de inhalación
Aztreonam lisina, solución para inhalación	Tratamiento de la infección por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	de	la crónica	75 mg 3 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	2-3 min
Colistimetato, polvo seco para inhalación	Tratamiento de la infección por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	de	la crónica	1.662.500 U (125 mg de colistimetato) 2 veces al día, tratamiento continuo	1-2 min
Colistimetato, solución para inhalación	Tratamiento de la infección por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ, niños y adultos	de	la crónica	2.000.000 U veces al día, tratamiento continuo	2 Variable, dependiendo del nebulizador
	Tratamiento de la infección por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ, niños y adultos	de	la crónica	1.000.000 U veces al día, tratamiento continuo	2 3,7 \pm 2,3 min

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
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
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, dependien do del nebulizado r
	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, dependien do del nebulizado r

Nota. De “Nuevos antibióticos inhalados y formas de administración” de L.

Carro y M. Blanco-Aparicio, 2020, *Open Respiratory Archives*, 2(3),251-264

<https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.05.006> CC-BY-NC.

El incremento de la prevalencia de bacterias multirresistentes en la neumonía asociada a ventilación mecánica ha reducido el número de antibióticos disponibles para tratarla, según la revisión de Reina et al. (2018). Como resultado, la administración inhalada de antibióticos ha resurgido como una potencial terapia adyuvante al tratamiento antibiótico intravenoso con el

objetivo de mejorar la respuesta terapéutica sistémica y disminuir el riesgo de toxicidad que aumentaría la dosis de antibiótico sistémico.

2.2 Principios farmacocinéticos de los antibióticos inhalados

En la actualidad se cuenta con dos modalidades para la administración de fármacos por vía inhalatoria. La primera utiliza como principio la nebulización que consiste en la conversión de soluciones líquidas en aerosoles, o partículas sólidas o líquidas de menor tamaño que se suspenden en un gas, como el oxígeno, permitiéndoles ser susceptibles a la inhalación. La segunda modalidad involucra a los inhaladores de polvo seco capaces de generar aerosoles sólidos mientras liberan el polvo micronizado hacia el flujo inspiratorio del paciente.

Antes de describir el proceso de deposición del aerosol que contine el fármaco en el tracto respiratorio es de utilidad describir una serie de factores que de acuerdo con ILAPHAR (2017), alteran la concentración efectiva del fármaco administrada al paciente:

Características de la formulación: se recomiendan soluciones con pH entre 4,5 -8,7 y osmolaridad de entre 150-550 mOsm/kg y concentraciones de cloro entre 31 y 300 ng, deben ser estériles, sin conservantes, y apirógenos.

Tamaño de la partícula: el tamaño ideal se sitúa entre 2-5 μm para garantizar su deposición por sedimentación en los bronquiolos respiratorios y el alvéolo. De ser más pequeñas, el depósito alveolar es prácticamente nulo y, por el contrario, partículas mayores terminan impactadas en las paredes de la vía respiratoria superior.

Patrón ventilatorio: la efectividad del tratamiento dependerá directamente del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria por tanto una respiración profunda y lenta con apnea al final de la inspiración de al menos 10 segundos, permite un mayor volumen inhalado y, así mismo, una mayor distribución periférica de los aerosoles.

Calibre de la vía aérea: las diferencias anatómicas pueden modificar el depósito del antibiótico, de modo que el diámetro de la vía aérea es directamente proporcional a la deposición distal de los aerosoles. A demás, la

presencia concomitante de broncoconstricción condiciona una menor sedimentación de las partículas y su perfil de absorción.

2.3 Ventajas de la vía inhalatoria

Para que una terapia antibiótica se considere eficaz para erradicar un patógeno es necesario que las concentraciones del antibiótico en el foco infeccioso excedan la concentración inhibitoria mínima (CIM), que en otras palabras representa la cantidad más baja de antibiótico capaz de impedir el crecimiento bacteriano in vitro. En el contexto de neumopatías infecciosas, para llegar a las vías respiratorias inferiores en concentraciones inhibitorias mínimas, es necesario administrar dosis elevadas de antibióticos por vía intravenosa con el consiguiente aumento de la toxicidad por sus efectos sistémicos o la aparición de resistencia bacteriana.

Por otro lado, la concentración del antibiótico en el árbol bronquial también se ve influenciada por la relación entre la exposición al fármaco en el revestimiento epitelial y el plasma. Con respecto a esta relación, según Gorhamn, Taccone, e Hites (2023) se ha demostrado que existe una penetración deficiente del fármaco en el revestimiento epitelial cuando se administra por vía intravenosa debido a la limitada permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar en áreas consolidadas del parénquima pulmonar y por factores relacionados con el huésped y el fármaco que, en resumen, impiden alcanzar concentraciones adecuadas del medicamento.

En consonancia, Pedroso (2023) respalda que, a diferencia de los antibióticos administrados por vía endovenosa, las formulaciones inhaladas no necesitan ser difundidas a través de la barrera alvéolo-capilar de modo que alcanzan directamente los espacios alveolares afectados y en concentraciones 28 a 35 veces superiores a las concentraciones obtenidas por medio de administración sistémica mientras los rangos terapéuticos mantienen mínima o nula toxicidad.

2.4 Deposición de aerosoles en el tracto respiratorio

Szychowiak et al. (2022) explica que, debido a la división ramificada del tracto respiratorio, la velocidad de depósito de los aerosoles disminuye progresivamente a medida que desciende por el árbol traqueobronquial mientras se producen sucesivamente fenómenos de impactación inercial, sedimentación y difusión. La impactación inercial consiste en la colisión de las partículas mayores $5\ \mu\text{m}$ en las paredes del tracto bronquial más proximal debido al cambio abrupto de la dirección del flujo del gas y su alta velocidad. La sedimentación es la deposición de partículas de tamaño intermedio entre 2 a $4\ \mu\text{m}$ en los conductos alveolares y bronquiolos respiratorios a consecuencia de la reducción de la velocidad del flujo de gas y finalmente, la difusión de las partículas menores a $1\ \mu\text{m}$ a través del revestimiento epitelial en la porción distal del alveolo respiratorio.

Como lo ha estado explicando Szychowiak et al. (2022) el tamaño de las partículas es directamente proporcional al volumen, sin embargo, la concentración del fármaco es constante para los diversos tamaños de la partícula, lo que se traduce en que la mayor cantidad de fármaco queda impactado en la vía aérea proximal en forma de partículas de mayor tamaño.

2.5 Dispositivos inhalatorios

En el contexto de la antibioticoterapia inhalada, Jover et al. (2015) encasilla los dispositivos inhalatorios en dos grandes grupos, nebulizadores e inhaladores en polvo seco. Los nebulizadores son dispositivos que generan aerosoles a partir de una solución acuosa con un tamaño adecuado para que puedan ser depositadas en el bronquiolo respiratorio. Tienen la ventaja de que para su utilización solo es necesario realizar respiraciones controladas sin necesidad de hacer gran esfuerzo inspiratorio.

ILAPHAR (2017) menciona que en el mercado están disponibles varios dispositivos de nebulización con características particulares. Los nebulizadores de chorro o tipo jet constan de 2 partes, la cámara de nebulización y el compresor que corresponde a la fuente de oxígeno o aire capaz de generar un

flujo activo de entre 8 a 12 L/min. Los nebulizadores tipo jet requieren entre 20 y 30 minutos de nebulización para entregar un porcentaje concentración del 15% del fármaco administrado.

Según el mismo autor, los nebulizadores de malla o membrana son preferibles a los de chorro o jet, ya que no necesitan compresor y producen aerosoles cuando el líquido fluye a través de los poros de una malla, además de ser más rápidos, silenciosos y portátiles. Están disponibles dos nebulizadores de malla, los de tipo malla estática y los de malla vibratoria, siendo los últimos aquellos con una capacidad mayor para generar partículas homogéneas y de tamaño apropiado, garantizando una entrega aproximada de 60-70% de concentración a partir de la dosis administrada a nivel alveolar.

Por otro lado, Magramane et al. (2023) menciona que los inhaladores de polvo seco contienen el principio activo en forma de polvo y los entrega en partículas micronizadas en un rango de 1 a 5 μm , lo cual les permite aprovechar el flujo inspiratorio del paciente como principal fuerza impulsora para descomponer y entregar las partículas respirables al bronquiolo respiratorio. Se caracterizan por necesitar un menor tiempo de inhalación con concentraciones de entrega similares a los dispositivos de nebulización.

Tabla 2.

Ventajas de los inhaladores en polvo seco frente a los nebulizadores.

Inhaladores de polvo seco	Nebulizadores
Menor tiempo de inhalación	Mayor tiempo de inhalación
Se precisa poco tiempo en su limpieza	Se precisa mucho tiempo en su limpieza
No necesitan conexión a la red eléctrica ni pilas	Necesitan conexión a la red eléctrica o pilas
Tamaño pequeño, poco pesados	Mayor tamaño, más pesados
Los antibióticos no necesitan refrigeración	Algunos antibióticos necesitan refrigeración
Depósito orofaríngeo alto	Depósito orofaríngeo bajo

Nota. De “Nuevos antibióticos inhalados y formas de administración” de L. Carro y M. Blanco-Aparicio, 2020, *Open Respiratory Archives*, 2(3),251-264 <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.05.006> CC-BY-NC.

2.6 Neumopatías infecciosas asociadas a ventilación mecánica

Las infecciones del tracto respiratorio inferior (LRTI) nosocomiales comprenden un grupo de entidades clínicas desarrolladas 48 horas después de la hospitalización. Según la Red Europea de infecciones respiratorias relacionadas con la UCI (2023) se clasifican como:

- Neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM): pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que desarrollan LRTI después de ≥ 48 horas de intubación endotraqueal/traqueostomía.
- Traqueo bronquitis asociada al ventilador (VAT): pacientes ingresados a UCI que desarrollan LRTI después de ≥ 48 horas de intubación endotraqueal/traqueostomía sin presencia radiológica de infiltrado pulmonar nuevo o progresivo.

- Neumonía intrahospitalaria en la UCI (UCI-HAP): infección del tracto respiratorio inferior adquirida ≥ 48 horas después del ingreso en la UCI que no requiere ventilación mecánica invasiva debido a la LRTI.

- Neumonía intrahospitalaria ventilada (VHAP): pacientes ingresados a hospitalización fuera de la UCI, que después de ≥ 48 horas desarrollan LRTI que requiere ventilación mecánica invasiva debido a la infección.

- Neumonía intrahospitalaria (HAP): LRTI adquirida fuera de la UCI después de ≥ 48 horas de hospitalización que no requiere ventilación mecánica invasiva.

En el estudio ENIRIS, realizado por Martin-Loeches et al. (2023) que incluía 1060 pacientes con infección del tracto respiratorio de origen nosocomial seleccionados de 28 unidades de cuidados intensivos de Europa y Latinoamérica, determinaban que la LRTI más frecuente fue la NAVM (52,5%), le seguían la VAT (15,1%), la HAP con (15,1%), la UCI-HAP (9,2%) y la VHAP (8,9%).

El desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica está particularmente vinculado con un aumento de la estancia en UCI y prolongación de la duración de la ventilación mecánica lo que induce de manera proporcional un incremento en la tasa mortalidad que alcanza cifras variables de hasta 50% en función de la presencia de comorbilidades y la gravedad de la enfermedad subyacente.

2.7 Microorganismos implicados y cepas resistentes a múltiples fármacos

La etiopatogenia de la neumonía asociada a ventilación mecánica es multifactorial y requiere la interacción de factores externos relacionados con la presencia del tubo endotraqueal y la alteración de los mecanismos fisiológicos de defensa inmunológica en la vía respiratoria, lo que finalmente promueve una respuesta inflamatoria local persistente que acentúa el riesgo de colonización de microorganismos, generalmente gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

y *Staphylococcus aureus* sensibles/resistentes a la meticilina como principal agente microbiológico grampositivo.

Por otro lado, Molina y Torres (2024) estiman que la prevalencia de la resistencia antimicrobiana está asociada con un aumento significativo en la aparición de infecciones causadas por patógenos gramnegativos con cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR) que incide directamente en la morbimortalidad de los pacientes graves con NAVM, especialmente cuando se aíslan microorganismos con resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación debido a la expresión de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y cepas productoras de carbapenemasas.

En la actualidad, la mitad de las cepas de *Acinetobacter baumannii* que causan NAVM son resistentes a los carbapenémicos. Esto pone de manifiesto la necesidad de encontrar nuevas estrategias para mejorar la eficacia de los antibióticos y garantizar la erradicación de patógenos, al tiempo que limitan la aparición de nuevas cepas resistentes.

2.8 Indicaciones de los antibióticos inhalados en el tratamiento de las neumopatías infecciosas asociadas a ventilación mecánica

En los últimos años, la terapia antibiótica inhalada ha surgido como una alternativa para el tratamiento de las NAVM, ya que, a comparación de los antibióticos endovenosos, actúan localmente en el tejido pulmonar alcanzando concentraciones altas del antibiótico en el líquido de revestimiento epitelial, al tiempo que presentan baja o nula penetración al torrente sanguíneo por lo que no alteran la función renal, ni la flora intestinal y están casi absueltos de reacciones adversas sistémicas.

Pedroso (2023) añade que los antibióticos inhalados tienen un beneficio adicional para el arsenal terapéutico de la NAVM, dado que, al administrar antibióticos por vía inhalatoria, las pequeñas partículas entran en contacto con el tubo endotraqueal, que son sitios que se encuentran colonizados y a donde sería imposible llegar con antibióticos endovenosos.

La función exacta de la terapia antibiótica inhalada en el tratamiento de la neumonía asociada al uso de ventilador en pacientes en estado crítico sigue

siendo objeto de controversia, a pesar de los posibles beneficios teóricos. Tulli et al. (2017) realizaron un metanálisis de ocho ensayos controlados que contrastaron la colistina intravenosa o inhalada con el tratamiento estándar para la neumonía vinculada al uso de ventilador. Los resultados demostraron que, en comparación con el tratamiento antibiótico habitual, la colistina inhalada no era menos eficaz que el tratamiento antibiótico sistémico.

En contraste, Luyt et al. (2018) establecen que los antibióticos inhalados no pueden ser considerados un reemplazo adecuado a la terapia con antibióticos sistémicos, dado que entre el 10 y 20% de los pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica muestran bacteriemia, además de que los resultados de los recientes estudios clínicos no son concluyentes a favor de la terapia inhalada sola.

De manera reciente, los antibióticos inhalados han sido considerados como tratamiento adyuvante a la terapia intravenosa, principalmente en la neumonía asociada a la ventilación mecánica que involucra microorganismos resistentes a múltiples fármacos. Dicho de otro modo, la terapia inhalada adyuvante consistiría en la administración de antibióticos inhalados conjuntamente con el tratamiento sistémico proporcionando un equilibrio entre menores niveles de exposición sistémica y altas concentraciones pulmonares locales.

134 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) causada por *Acinetobacter baumannii* sensible a la colistina sola recibieron colistina inhalada a dosis altas como adyuvante del tratamiento sistémico en un estudio observacional prospectivo por De Pascale et al. (2023). Los pacientes mostraron una eficacia y efectividad excelentes, con tasas de curación clínica del 60,4% y sin que se observaran efectos secundarios pulmonares. De igual manera, otro estudio realizado por Qin et al. (2021) que analizó 13 ensayos clínicos aleatorizados en los que se administró amikacina inhalatoria para la NAVM por microorganismos Gram-negativos reportó una mejoría clínica del 95% de los casos.

Finalmente, se ha estudiado la posibilidad de administrar antibióticos inhalados con el propósito de prevenir el desarrollo de neumonía asociada a la

ventilación mecánica y así, reducir la incidencia de esta patología en pacientes en estado crítico que requieren asistencia respiratoria prolongada, sin suponer un mayor riesgo de resistencia bacteriana y aparición de infecciones por microorganismos resistentes a múltiples fármacos después del uso de antibióticos inhalados profilácticos. Un metaanálisis realizado por Hsu et al. (2024) evaluó la eficacia de los antibióticos inhalados en la prevención de la NAVM en siete ensayos controlados aleatorizados, concluyendo que si bien los resultados mostraron una reducción en la incidencia de NAVM en el grupo que recibió antibióticos profilácticos, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad, duración de la estancia hospitalaria ni en el tiempo de ventilación mecánica en comparación con el grupo de control que recibió placebo.

2.9 Antibióticos inhalados utilizados en neumonía asociada a la ventilación mecánica

2.9.1 Tobramicina

La tobramicina pertenece al grupo de los aminoglucósidos, que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad 30S y 50S ribosomal impidiendo la transcripción, lo que le confiere una actividad bactericida. La Food and Drug Administration (FDA), las Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines y las European Consensus Guidelines han aprobado los aminoglucósidos, concretamente la tobramicina en polvo seco inhalada, para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística e infecciones bronquiales crónicas causadas por *Pseudomona aeruginosa* a una dosis de 112 mg (4 cápsulas) en ciclos de 28 días continuos y 28 días sin tratamiento tal como lo expresan Droege et al. (2022) y Carro et al. (2020). Sin embargo, debido al aumento de microorganismos multirresistentes, varias directrices apoyan su uso como terapia coadyuvante a la terapia intravenosa en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica.

Como lo establece Droege et al. (2022), la administración inhalada le permite al aminoglucósido alcanzar concentraciones elevadas en el tejido pulmonar, que debido al tamaño de la partícula resulta difícil en su presentación por vía intravenosa, erradicando así a los microorganismos

patógenos. Otras de las ventajas de la tobramicina inhalada es que se minimizan los efectos adversos más graves y frecuentes de esta familia farmacológica como lo son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad al limitar su exposición sistémica.

2.9.2 Amikacina liposomal

Pertenece al grupo de los aminoglucósidos, se unen a la subunidad 30S ribosomal e impide la transcripción del ADN de la bacteria. Como lo establece Bassetti et al. (2020), se ha desarrollado una fórmula de amikacina para la administración inhalada, que encapsula el principio activo en liposomas (compuestos de dipalmitoil fosfatidilcolina y colesterol similar al surfactante) de 300nm de diámetro, lo que facilita su propagación en el parénquima pulmonar, evidenciando altas concentraciones y con una semivida más larga en comparación a los antibióticos sin liposomas.

Si bien se ha aprobado su uso en pacientes con infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas y en infecciones crónicas asociadas a fibrosis quística, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) recomienda el uso de la amikacina liposomal para adultos con enfermedades pulmonares que no resuelven con la terapia convencional o que no cuentan con otras alternativas terapéuticas.

2.9.3 Colistina y polimixina B

Según Zhang et al. (2023), la colistina, también llamada polimixina E, es un polipéptido catiónico que se aisló del *Paenibacillus polymyxa*. Pertenece al grupo de las polimixinas y se une a los grupos fosfato de los lipopolisacáridos, desplazando los iones de calcio y magnesio. Esto altera las membranas bacterianas interna y externamente, aumentando la permeabilidad y permitiendo la entrada de colistina, que provoca la salida del contenido intracelular, causando la lisis del microorganismo.

Fue introducida en 1960, sin embargo, debido a su gran nefrotoxicidad y neurotoxicidad fue retirada y remplazada por nuevos antibióticos. En la actualidad se ha estudiado el uso de este fármaco en infecciones causadas por

bacterias gramnegativas multirresistentes como la *Pseudomona aeruginosa*, la cual muestra gran sensibilidad, por ende, el autor del estudio ya mencionado establece que entre las aplicaciones clínicas de la colistina se encuentra su presentación nebulizable, misma que se ha considerado como una opción en el tratamiento para los pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica por microorganismos gramnegativos.

Zhang et al (2023) establece que la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y enfermedades infecciosas no recomienda el uso de la colistina nebulizada en pacientes con ventilación mecánica, por otro lado, un consenso internacional de expertos, si recomiendan su uso como tratamiento coadyuvante para la neumonía asociada a ventilación mecánica debido a los beneficios potenciales que presenta dicho antibiótico.

La polimixina B, es un antibiótico polipeptídico, perteneciente a la misma familia de las polimixinas y aislado del mismo bacilo (*Paenibacillus polymyxa*), según lo establece Ding et al (2024), este fármaco presenta un estrecho índice terapéutico, es decir que con pequeñas cambios en las concentraciones tiene un mayor potencial de causar toxicidad, sin embargo, las pautas clínicas recomiendan la administración de polimixinas inhaladas como coadyuvante al antibiótico intravenoso para el tratamiento de neumonías graves.

CAPÍTULO 3

3 METODOLOGÍA

3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo de investigación consiste en una revisión sistemática exploratoria con base en la guía Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) con el propósito de “resumir y difundir hallazgos de la evidencia científica existente” para lo cual se plantea responder las siguientes interrogantes:

¿Cuál es la utilidad de la terapia con antibióticos inhalados en el tratamiento de las neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica?

¿Cuáles son los antibióticos que se pueden administrar por vía inhalatoria para el tratamiento de neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica?

¿Cuáles son las ventajas de los antibióticos inhalados frente a los endovenosos en neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica?

¿Cuál es la eficacia de los antibióticos inhalados como tratamiento coadyuvante a la terapia con antibióticos endovenosos en neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica?

En este sentido se realizó una exhaustiva búsqueda y recopilación de estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas con metaanálisis para garantizar la veracidad y confiabilidad de la fuente de investigación.

3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Con la finalidad de garantizar la coherencia y validez de los resultados de la presente investigación se establecieron criterios de inclusión y exclusión basados en parámetros específicos para la selección de la literatura.

3.2.1 Criterios de inclusión

- Estudios publicados en inglés y español.
- Artículos publicados desde el año 2019 al 2024
- Estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, informe de casos, ensayos clínicos, estudios multicéntricos, ensayos controlados aleatorizados.
- Estudios que aborden la importancia de la administración de antibióticos para el tratamiento de neumonía infecciosa asociada a la ventilación mecánica.
- Estudios que evidencien la eficacia de los antibióticos inhalados para el tratamiento complementario en neumonía asociada a la ventilación mecánica.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Artículos de opinión.
- Artículos científicos que no incluyan antibióticos inhalados para el manejo complementario de las neumopatías infecciosas asociadas a ventilación mecánica.
- Artículos científicos que aborden los antibióticos inhalados en neumopatías crónicas.
- Artículos científicos o estudios experimentales realizados en animales.
- Ensayos clínicos o estudios observacionales realizados en población pediátrica.

3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

La búsqueda de artículos elegibles se realizó a través de metabuscadores como Google Scholar, PubMed y Science Direct y posteriormente se empleó una estrategia de búsqueda para recopilar los artículos que cumplían con los criterios de elegibilidad ya mencionados y resultaron relevantes para la investigación.

3.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

La presente investigación incluye artículos científicos obtenidos de Google Scholar, PubMed y Science Direct que describen la aplicación de los antibióticos inhalados para el tratamiento de las neumopatías infecciosas asociadas a ventilación mecánica principalmente la neumonía, publicados desde el año de 2019 al 2024. La búsqueda en español se limitó a los siguientes descriptores, “antibióticos inhalados”, “antibióticos nebulizables”, “neumonía asociada a ventilación mecánica”, “tratamiento” y para el idioma inglés, “Inhaled antibiotics”, “nebulized antibiotics”, “ventilator associated pneumonia”, “treatment”. El registro de búsqueda se delimitó mediante los operadores booleanos AND, OR y NOT. La información se filtró en función del tiempo de publicación, las publicaciones de cualquier idioma, con preferencia por las publicaciones en inglés, y la búsqueda por tipo de artículo. El algoritmo de búsqueda de cada metabuscador figura en la tabla siguiente.

Tabla 3

Metabuscadores utilizados para la recopilación de la información

1. Google Scholar

Inhaled antibiotics AND ventilator associated pneumonia AND treatment AND nebulized antibiotics, inhaled OR nebulized, -pediatric - animals -veterinary -nursing -cystic -fibrosis -bronchiectasis -EPOC.
Filtros utilizados: año de publicación desde el 2019 al 2024, idioma inglés y español.

2. Science Direct

(Inhaled antibiotics) AND (ventilator-associated pneumonia) Filtros: año de publicación: 2019-2024, Review articles, Research articles, Case reports, Practice guidelines, Others. Tipo de acceso: open Access.

3. Pubmed

(Inhaled antibiotics) AND (ventilator-associated pneumonia) Filtros: año de publicación: 2019-2024, Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review.

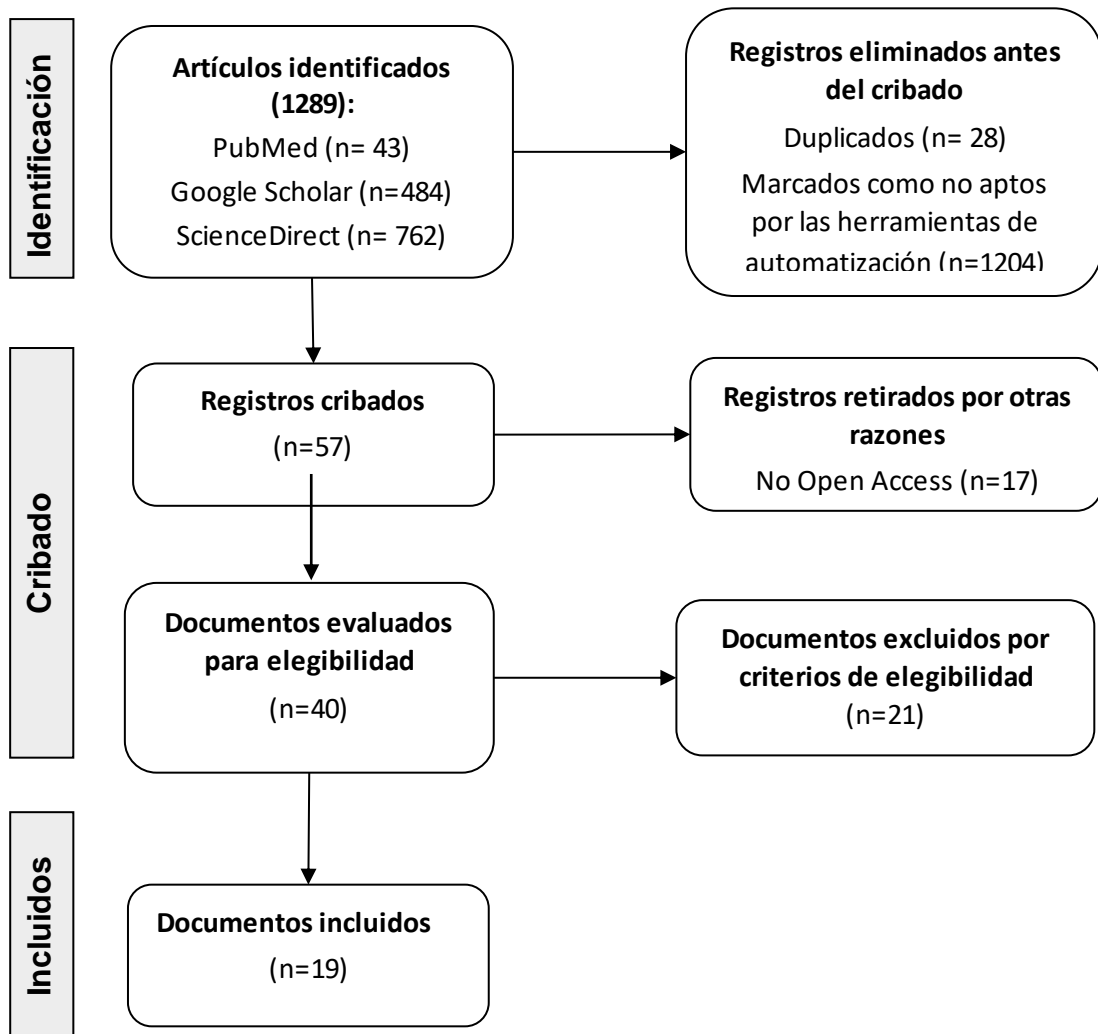
Elaborado por los autores

3.5 PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACIÓN DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS

La revisión inicial arrojó un total de 1289 resultados recopilados de las fuentes de datos aplicando las estrategias de búsqueda previamente establecidas.

Los autores procedieron a filtrar inicialmente los artículos comenzando con la lectura de los resúmenes y eliminación de los duplicados, seleccionando aquellos que se ajustaban a los objetivos de la investigación. Con este proceso se identificaron 57 artículos para el cribado inicial, de los cuales 17 fueron retirados de la base de datos por accesibilidad restringida (no disponibles en formato Open Access). Así se logró un total de 40 artículos seleccionados que fueron leídos minuciosamente, lo que conllevó a la exclusión de 21 que no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, resultando con 19 documentos incluidos en la presente investigación para sustentar los objetivos planteados.

Ilustración 1: diagrama de flujo de proceso de identificación de estudios



Elaborado por los autores

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

La participación directa de sujetos en la investigación no fue necesaria para esta revisión sistemática, ya que se trató de un análisis descriptivo cualitativo y exploratorio. Dado que no se realizó ninguna investigación observacional o experimental en seres humanos o animales, los autores siguieron todas las directrices bioéticas aplicables. Más bien, un análisis exhaustivo de los datos científicos existentes sirvió de base para el presente trabajo.

3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Al tratarse de una revisión sistemática de tipo exploratoria, no se utilizaron herramientas estadísticas para el análisis de los resultados. En su lugar, la información fue detallada en tablas que sintetizan los hallazgos más relevantes para sustentar los objetivos.

Tabla 4

Artículos seleccionados para responder los objetivos.

Autores (año)	Idioma	Título del artículo
Biagi et al. (2019)	Inglés	“A Breath of Fresh Air in the Fog of Antimicrobial Resistance: Inhaled Polymyxins for Gram-Negative Pneumonia”.
Wong et al. (2019)	Inglés	“Aerosolized antibiotics for treatment of pneumonia in mechanically ventilated subjects”.
Niederman et al. (2019)	Inglés	“Adjunctive nebulized antibiotics: What is their place in ICU infections?”.
Niederman et al. (2019)	Inglés	“Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial”.
Sweeney et al (2019)	Inglés	“Why don’t we have more inhaled antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia?”.
El Fawy et al. (2020)	Inglés	“A comparative study between effect of combined intravenous and nebulized amikacin versus intravenous amikacin alone in mechanically ventilated patients with ventilator-associated pneumonia (VAP)”.

Carro et al. (2020)	Español	“Nuevos antibióticos inhalados y formas de administración”.
Matijašević et al. (2020)	Inglés	“Inhalatory and intravenous colistin in treating ventilator-associated pneumonia due to Acinetobacter species: should we combine them?”.
Stokker et al. (2020)	Inglés	“Effect of adjunctive tobramycin inhalation versus placebo on early clinical response in the treatment of ventilator-associated pneumonia: the VAPORISE randomized-controlled trial”.
Almangour et al. (2021)	Inglés	“Aerosolized plus intravenous colistin vs intravenous colistin alone for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A retrospective cohort study”.
Qin JP et al. (2021)	Inglés	“Amikacin nebulization for the adjunctive therapy of gram-negative pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”.
Jung et al. (2022)	Inglés	“Aerosolized antibiotics in the treatment of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia”.
Szychowiak et al. (2022)	Inglés	“Inhaled antibiotics in critical care: State of the art and future perspectives”.
Zhang et al. (2023)	Inglés	“Nebulized colistin as the adjunctive treatment for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis”.
Angermair et al. (2023)	Inglés	“A prospective phase IIA multicenter double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tobramycin in patients with ventilator-associated pneumonia (iToVAP)”.

Buendía, J.A et al. (2024)	Inglés	“Efficacy of adjunctive inhaled colistin and tobramycin for ventilator-associated pneumonia: systematic review and meta-analysis”.
Zhang et al. (2024)	Inglés	“The efficacy and safety of inhaled antibiotics for pneumonia: A systematic review and meta-analysis”.
Ding et al. (2024)	Inglés	“Outcome of intravenous and inhaled polymyxin B treatment in patients with multidrug-resistant gram-negative bacterial pneumonia”.
Lee, J. et al. (2024)	Inglés	“Intrapulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Colistin Following Nebulization of Low-Dose Colistimethate Sodium in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii. Antibiotics”.

Elaborado por los autores

CAPÍTULO 4

4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS

4.1.1 Resultados del Objetivo Específico 1: Identificar los antibióticos administrados por vía inhalatoria para las neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica

Tabla 5

Antibióticos inhalados administrados en neumonía asociada a ventilación mecánica.

Autores (año)	Antibiótico, dosis y duración	Análisis de los resultados
Niederman (2019)	Amikacina (400mg/2 veces al día) por 7-14 días	En un estudio realizado en 133 pacientes con neumonía nosocomial por patógenos gramnegativos multirresistentes a los cuales se les administró piperacilina/tazobactam intravenoso y de manera aleatoria amikacina inhalada como coadyuvante. Se demostró que los pacientes nebulizados tuvieron una curación clínica más rápida, menor tiempo en ventilación mecánica, una duración del tratamiento más corto y asociado a menores efectos adversos nefrotóxicos en relación a los tratados con amikacina sistémica.
Carro et al. (2020)	Tobramicina (300mg/2 veces al día) por 15 días <hr/> Amikacina (400mg/2	Estableció una serie de estudios con nuevos antibióticos inhalados como la tobramicina, colistina y amikacina, si bien, la indicación de todos ellos es para pacientes con fibrosis quística e infección bronquial crónica colonizados con P. aeruginosa, también han demostrado buena

	veces al día) por 10 días	eficacia para el tratamiento coadyuvante en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica.
	Colistina (2 millones de UI 2 veces al día) por 10 días	
	Tobramicina (300mg/2 veces al día)	Basándose en múltiples estudios in vitro, in vivo y ECA, los aminoglucósidos inhalados utilizados en la terapia coadyuvante en la neumonía asociada al ventilador, alcanzan concentraciones más altas en el líquido del espacio intersticial pulmonar y de revestimiento epitelial medio junto con una menor incidencia de toxicidad sistémica y menores cultivos positivos en los días posteriores al inicio de la terapia, a diferencia de los aminoglucósidos intravenosos que suelen ser subdosificados con lo que sus concentraciones pulmonares son insuficientes. Sin embargo, no se observaron mejorías en la supervivencia a los 28-32 días, ni reducción de la mortalidad, ni la estancia en UCI en los pacientes tratados con amikacina inhalada, Jung les atribuye estos fracasos a los nebulizadores de chorro o ultrasónicos utilizados en esos ECA que no distribuyen de manera eficiente o sobrecalientan la solución nebulizada.
Jung et al. (2022)	Amikacina liposomal (590mg/día)	
	Amikacina (400mg/2 veces al día) por 10 días	
Ding et al. (2024)	Polimixina B (25mg/2 veces al día) por 7-18 días	En su estudio realizado a 7 pacientes con neumonía por bacterias gramnegativas multirresistentes tratados en UCI con polimixina B intravenosa más inhalada a con nebulizador de malla vibratoria, demostró que más de la mitad

de los pacientes tuvieron una mejoría clínica significativa y resultados bacteriológicos favorables. Además, ninguno desarrolló reacciones adversas neurológicas, renales, alergias y solo uno desarrolló broncoespasmo.

Elaborado por los autores

4.1.2 Resultados del Objetivo Específico 2: Describir las ventajas potenciales de la administración de los antibióticos inhalados frente a los endovenosos en neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica.

Tabla 6

Ventajas de los antibióticos inhalados en neumopatías infecciosas asociadas a ventilación mecánica

Autores (año)	Análisis de los resultados
Biagi et al. (2019)	La administración de polimixinas inhalada previene la aparición de resistencia bacteriana ya que logra concentraciones más altas del fármaco que superan la concentración inhibitoria mínima y la concentración de prevención de mutantes en el espacio alveolar en comparación con los antibióticos endovenosos.
Wong et al. (2019)	Los antibióticos administrados por vía inhalatoria permiten una mayor erradicación de microorganismos multirresistentes dado que entran en contacto directo con el tubo endotraqueal y logran concentraciones alveolares del fármaco que superan la concentración inhibitoria mínima, previniendo la aparición de cepas resistentes.
Jung et al. (2022)	La terapia antibiótica con amikacina inhalada demostró menor nefrotoxicidad en comparación con la administración sistémica

	en pacientes con NAVM, sin embargo, la absorción sistémica se puede incrementar en pacientes con disfunción renal previa.
Lee et al. (2024)	La administración de Colistina inhalada a dosis bajas en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica causada por microorganismos multidrogosresistentes alcanza concentraciones medidas en el líquido de revestimiento epitelial 605 veces más altas que en el plasma una hora después de la dosificación.

Elaborado por los autores

4.1.3 Resultados del Objetivo Específico 3: Revisar la eficacia de los antibióticos inhalados como tratamiento coadyuvante a la terapia con antibióticos intravenosos en la neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Tabla 7

Eficacia de los antibióticos en base a la tasa de curación clínica, tiempo de ventilación mecánica, tiempo en UCI y mortalidad.

Autores (año)	Análisis de los resultados
Biagi et al. (2019)	La administración de colistina inhalada como terapia coadyuvante a la colistina IV para el tratamiento de NAVM por microorganismos gramnegativos multirresistentes (A. baumannii y P. aeruginosa) en múltiples estudios demuestran su eficacia mejorando el curso clínico de la enfermedad, menor riesgo de nefrotoxicidad, broncoespasmos, menor tiempo de erradicación bacteriológica, de ventilación, sin embargo, no se evidenció mejorías en la mortalidad a los 30 días.
El Fawy et al. (2020)	Describe un estudio en el que se comparó la eficacia de la amikacina IV más nebulizada como tratamiento coadyuvante (Grupo A: 32 pacientes) vs amikacina IV sola (Grupo B: 32 pacientes), en la NAVM por microorganismos multirresistentes (P.aeruginosa, Klebsiella y Acinetobacter) y demostró que los

	<p>pacientes del grupo A tuvieron una mejoría en la oxigenación, disminuyeron los días de ventilación mecánica y se observó menor afectación renal. Además, evidenció la eliminación de los microorganismos en un 84,4% vs un 25% y una menor tasa de mortalidad en UCI del 60% vs 80% en el grupo A y el grupo B respectivamente</p>
<p>Matijašević et al. (2020)</p>	<p>Se realizó un estudio en 69 pacientes para comparar la eficacia de la colistina IV sola (42) vs colistina IV más nebulizada (27) en el tratamiento de la NAVM por Acinetobacter, se demostró que no hubo una diferencia significativa en la duración de la estancia hospitalaria, sin embargo, los 27 pacientes con terapia combinada tuvieron un menor riesgo de muerte a los 28 días.</p>
<p>Stokker et al. (2020)</p>	<p>En un estudio realizado en 84 pacientes con NAVM, separados en un grupo a quien se le administró tobramicina inhalada (300mg/12h) más antibioticoterapia IV empírica y otro grupo con antibióticos IV empíricos más placebo por 8 días. El resultado a los 4 días no mostró ninguna mejoría clínica en ningún grupo. Sin embargo, al final del estudio se obtuvo una diferencia en la tasa de curación entre ambos tratamientos del 32% a favor de la terapia inhalada, pero no redujo la mortalidad a los 30 días en 4 pacientes.</p>
<p>Almangour et al. (2021)</p>	<p>El estudio, en el que participaron 135 pacientes de la unidad de cuidados intensivos, descubrió que el 65% de los pacientes que recibieron colistina nebulizada más IV (2 millones de UI + 10 millones de UI) y el 70% que recibieron colistina IV sola (10 millones de UI) tuvieron una tasa de curación clínica del 65%, que el 42% de los pacientes que recibieron colistina nebulizada tuvieron resultados microbiológicos favorables y que hubo una disminución de la mortalidad en la UCI, aunque no estadísticamente significativa, en comparación con los pacientes que recibieron colistina IV sola. Además, hubo una frecuencia comparable de daño renal en ambos grupos.</p>

Qin J, P. et al. (2021)	<p>Un metaanálisis que incluyó a 1733 pacientes de 13 ECA para evaluar la amikacina nebulizada como tratamiento complementario en NAVM por bacterias gramnegativas, demostró una mejor erradicación microbiológica, mejoría clínica y menor lesión renal, sin embargo, la mortalidad, estadía en UCI no se vieron modificadas.</p>
Angermair et al. (2023)	<p>El estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia de la tobramicina inhalada (300mg/12h) como coadyuvante en 14 pacientes frente al tratamiento sistémico estándar en 12 pacientes con la neumonía causada por bacterias gramnegativas multirresistentes en UCI. Los resultados mostraron mayor erradicación microbiológica, mejoría clínica y menor tasa de reinfección en el grupo con el antibiótico inhalado, sin embargo, esto no se asoció a un aumento en la supervivencia de los pacientes en relación al grupo con tratamiento estándar, ni a menor tiempo con ventilación mecánica.</p>
Buendía, J.A et al. (2024)	<p>La revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 7 ECA sugiere que el uso de la tobramicina y colistina inhalada como tratamiento complementario en la NAVM por bacterias gramnegativas tiene una mayor probabilidad de curación clínica y microbiológica a comparación con el tratamiento convencional. Sin embargo, no se encontró diferencias significativas en cuanto al riesgo de efectos adversos y en la mortalidad.</p>
Ding et al. (2024)	<p>El estudio incluyó a 7 pacientes quienes fueron sometidos a tratamiento combinado de polimixina B IV e inhalada por más 3 días para el tratamiento de la neumonía inducida por bacterias gramnegativas (<i>P.aeruginosa</i>, <i>Klebsiella</i> y <i>Acinetobacter</i>) mostrando gran efectividad en la erradicación de los microorganismos, con una curación clínica del 71% de los pacientes y sin casos de neurotoxicidad, nefrotoxicidad o alergias. Sin embargo, no se demostró disminución de la</p>

mortalidad, y al contrario de lo esperado los días de hospitalización de estancia en UCI fueron prolongados.

Elaborado por los autores

4.1.4 Resultado Global del proyecto según el Objetivo General: Definir la utilidad de la terapia con antibióticos inhalados en el tratamiento de las neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica.

Tabla 8

Utilidad de la terapia con antibióticos inhalados en el tratamiento de las neumopatías infecciosas asociadas a la ventilación mecánica.

Autores (año)	Análisis de resultados
Niederman et al. (2019)	Este estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado incluyó 725 pacientes con NAVM causada por patógenos gramnegativos multidrogosresistentes. Su objetivo fue evaluar la superioridad de la terapia con amikacina inhalada como tratamiento complementario a los antibióticos endovenosos, en comparación con el uso de un placebo en aerosol junto con el tratamiento endovenoso estándar. Los resultados no mostraron diferencias en la supervivencia entre los grupos de amikacina inhalada y placebo (75% y 77% respectivamente).
Sweeney y Kalil (2019)	Un metaanálisis de nueve estudios realizado por el Comité de Directrices sobre Neumonía Adquirida en el Hospital de la IDSA/ATS en el 2016 recomendó el uso de terapia antibiótica inhalada como tratamiento coadyuvante junto con antibióticos intravenosos en pacientes con NAVM causada por bacilos gramnegativos altamente resistentes y con sensibilidad solo a aminoglucósidos o colistina, dado que la terapia inhalada combinada demostró mayores beneficios en la tasa de curación

	<p>clínica en comparación con la terapia intravenosa aislada en esta población de pacientes.</p>
Szychowiak et al. (2022)	<p>La utilidad de los antibióticos inhalados como terapia adyuvante en el tratamiento de la NAVM continúa siendo controvertida y no se recomienda la aplicación sistemática de antibióticos inhalados al estándar de tratamiento, sin embargo, se consideran una medida terapéutica adecuada en caso de NAVM que involucra patógenos multirresistentes sensibles solo a polimixinas y aminoglucósidos o como último arsenal terapéutico en caso de fracaso de los antibióticos intravenosos.</p>
Zhang et al. (2023)	<p>Describe un estudio retrospectivo de 86 pacientes con Neumonía nosocomial causada por bacterias gramnegativas con resistencia a múltiples fármacos que recibieron colistina inhalada como terapia complementaria a los antibióticos intravenosos entre el 2015 y 2019. Se obtuvo una tasa de curación clínica del 59% y una tasa de erradicación microbiológica de 34%. Además, se observó incidencia de lesión renal aguda en el 22% de pacientes, todos ellos tratados con colistina inhalada en combinación con colistina sistémica.</p>
Zhang et al. (2024)	<p>Describe una revisión sistemática y metaanálisis que incluía un total de 12 ensayos clínicos aleatorizados y 18 estudios observacionales que evaluaban la efectividad y seguridad de los antibióticos inhalados entre pacientes con NAVM cuyos resultados en los estudios observacionales sugieren una mejora significativa en la reducción de la mortalidad, especialmente cuando se emplean antibióticos inhalados en combinación con intravenosos, además de tasas de curación clínica mayores en contraste con la administración intravenosa sola.</p>

Elaborado por los autores

CAPÍTULO 5

5 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados de la investigación han permitido obtener una perspectiva más amplia sobre la aplicación de antibióticos inhalados en el tratamiento de neumonías asociadas a la ventilación mecánica. Dos grandes ensayos controlados aleatorizados, Jung et al. (2020) y Niederman et al. (2019), concuerdan que la inhalación de amikacina como tratamiento complementario a la terapia endovenosa permite alcanzar una mayor concentración del medicamento en el líquido de revestimiento epitelial, una mayor tasa de erradicación microbiológica junto con una menor incidencia de efectos sistémicos tóxicos, sin embargo, determinaron que no existieron reducciones significativas en la mortalidad y supervivencia a los 28 y 30 días.

Contrario al estudio anterior, Fawy et al. (2020) demostraron que la amikacina inhalada junto con el tratamiento sistémico estándar para la neumonía asociada a ventilación mecánica, causada específicamente por bacterias con alta resistencia a los antibióticos (*P. aeruginosa*, *Klebsiella* y *Acinetobacter*), tenía resultados positivos en comparación con el tratamiento sistémico solo. Entre ellos se incluyen una mejor oxigenación del paciente, una mayor tasa de eliminación de microorganismos patógenos, menos días de ventilación mecánica y una menor tasa de mortalidad.

Los autores se sustentan con estudio realizado por Fawy et al. (2020) y sugieren que la aplicación de la amikacina inhalada como tratamiento coadyuvante a la terapia intravenosa puede ser beneficiosa en las neumonías asociadas al ventilador, particularmente en aquellas cuyo microorganismo causante es gramnegativo multirresistente sensible a aminoglucósidos y colistina, resaltando la importancia de realizar una cuidadosa selección de los pacientes para obtener los beneficios de la terapia en cuestión.

En el estudio VAPORISE realizado por Stokker et al. (2020) se documentó un fracaso del tratamiento con tobramicina inhalada en los 4 primeros días, sin embargo, al final del tratamiento a los 8 días se mostró una diferencia en la curación clínica entre el grupo con tobramicina inhalada frente

al placebo del 32%, pero no una reducción de los días de ventilación mecánica ni en la mortalidad a los 30 días. Por otro lado, en el estudio iToVAP realizado por Angermair et al. (2023), se evidenció una erradicación del 100% en el grupo con tobramicina inhalada, sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la mejoría clínica, en la duración de la ventilación invasiva, la duración en UCI, ni en la reducción de la mortalidad.

A pesar que ambos estudios (VAPORISE e iToVAP) utilizaron el mismo esquema de tobramicina inhalada 300mg/2 veces al día frente al placebo inhalado 2 veces al día para evaluar la eficacia de la tobramicina en la neumonía asociada a la ventilación mecánica, los autores de la presente revisión sugieren que la tobramicina inhalada como tratamiento coadyuvante puede tener un efecto positivo en la erradicación microbiológica y reduciendo la respuesta inflamatoria, pero no parece impactar de manera significativa en mejoría clínica, ni en la reducción la estancia en UCI, la duración de la ventilación mecánica o la mortalidad.

Matijašević et al. (2020) en su estudio comparó 2 grupos de pacientes con colistina inhalada más intravenosa frente a colistina intravenosa sola como tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación mecánica causada por *Acinetobacter*. Los resultados evidenciaron que el grupo de terapia combinada redujo la mortalidad a los 28 días a un 25,9% con un incremento de la estancia hospitalaria de 35 días frente a un 61,9 % y 27 días que obtuvo el grupo con terapia intravenosa sola respectivamente.

El siguiente año Almangour et al. (2021) realizó otro estudio similar comparando la terapia con colistina inhalada más intravenosa frente a colistina intravenosa sola para bacterias gramnegativas multirresistentes en neumonía asociada al ventilador, reforzando el trabajo anterior. Sus resultados demostraron que el tratamiento combinado logró la curación clínica del 65% (37% colistina IV sola), con una erradicación microbiológica del 42% (17% colistina IV sola) y una reducción de la mortalidad hospitalaria del 19% (31% colistina IV sola), además que la tasa de lesión renal fue similar en ambos grupos 31-41%.

Los autores concuerdan con Matijašević et al. (2020) y Almangour et al. (2021) que la colistina inhalada como tratamiento coadyuvante en neumonía asociada a la ventilación mecánica por microorganismos gramnegativos multirresistentes, ofrece beneficios significativos en la curación clínica, la erradicación del microorganismo y la mortalidad, asociado a una tasa de afectación renal similar a la demostrada en los pacientes con colistina intravenosa sola, por lo cual surge como una opción de terapia eficaz y relativamente segura, aun así, destaca la necesidad de considerar un ajuste de dosis para maximizar sus beneficios y minimizar sus efectos adversos.

CAPÍTULO 6

6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

La terapia antibiótica inhalada surgió desde 1940 como una alternativa para el tratamiento de infecciones bronquiales crónicas en pacientes con fibrosis quística, EPOC y bronquitis crónica. Durante las últimas décadas se desarrollaron formulaciones específicas para esta vía de administración, siendo aprobadas por la FDA la tobramicina, colistina, levofloxacina y aztreonam. Debido al incremento en la incidencia de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica y el creciente aumento de la resistencia bacteriana, se ha extendido el uso de estos antibióticos, sin embargo, solo la amikacina, la colistina y la tobramicina demostraron en los múltiples estudios ser beneficiosos como terapia coadyuvante a los antibióticos sistémicos.

A pesar de que los primeros antibióticos utilizados por vía inhalatoria resultaron problemáticos por sus efectos adversos, las nuevas formulaciones de tobramicina, colistina y amikacina evidenciaron ventajas claves en la neumonía asociada a la ventilación mecánica como la capacidad de alcanzar concentraciones entre 28 a 35 veces más altas en el tejido pulmonar y disminuyendo la absorción sistémica gracias a sus características farmacocinéticas como el tamaño de las partículas, el pH y la osmolaridad, lo que permite mejorar la eficacia y seguridad en su administración, reduciendo los efectos adversos. Además al alcanzar grandes concentraciones del principio activo en el líquido de revestimiento epitelial alveolar, los antibióticos inhalados no solo consiguen alcanzar concentraciones inhibitorias mínimas superiores, sino que también reducen el riesgo de desarrollar nuevos mecanismos de resistencia antimicrobiana.

Aunque los resultados obtenidos en los estudios clínicos fueron prometedores, la evidencia actual no justifica el uso de los antibióticos inhalados como remplazo de la terapia intravenosa, si no como tratamiento coadyuvante, ya que, ha demostrado ser beneficioso especialmente en infecciones nosocomiales graves por patógenos gramnegativos

multirresistentes como *P.aeruginosa*, *Klebsiella* y *Acinetobacter*, mejorando el curso clínico de la enfermedad, aumentando la erradicación microbiológica y reduciendo los efectos adversos sistémicos, no obstante no evidenció una reducción de la ventilación mecánica, de la mortalidad o la estancia en UCI.

En conclusión, los antibióticos inhalados representan una herramienta valiosa para las neumopatías infecciosas, específicamente en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica por microorganismos gramnegativos multirresistentes como tratamiento coadyuvante a la terapia sistémica convencional, sin embargo, los resultados de la presente revisión destacan la importancia de realizar una selección cuidadosa de los pacientes y la necesidad de estudios adicionales para evidenciar mejores resultados en el pronóstico a largo plazo de los pacientes en estado crítico.

6.2 Recomendaciones

En Ecuador la prevalencia de la neumonía asociada a la ventilación mecánica es alta y la resistencia bacteriana a los antibióticos sistémicos está en aumento, por este motivo, los autores recomiendan realizar más estudios en el país sobre a efectividad y seguridad de los antibióticos inhalados en NAVM como tratamiento complementario a la terapia sistémica en pacientes críticos, previo a un diagnóstico microbiológico y un antibiograma temprano, con la monitorización periódica de las concentraciones pulmonares y respuesta clínica. Los principales inconvenientes encontrados por los autores en la presente revisión sistemática fueron que gran parte de los estudios sobre la aplicación y eficacia de los antibióticos inhalados en NAVM no enfatizaban en la importancia del uso estandarizado del dispositivo de inhalación, los patrones de ventilación mecánica, la estadificación de los pacientes de acuerdo a sus comorbilidades, con el fin de obtener resultados acordes a la realidad.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almangour, T. A., Alruwaili, A., Almutairi, R., Alrasheed, A., Alhifany, A. A., Eljaaly, K., Alkofide, H., Alhammad, A. M., Ghonem, L., & Alsharidi, A. (2021). Aerosolized plus intravenous colistin vs intravenous colistin alone for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A retrospective cohort study. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 108, 406–412.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.06.007>

Angermair, S., Deja, M., Thronicke, A., Grehn, C., Akbari, N., Uhrig, A., Asgarpur, G., Spies, C., Treskatsch, S., & Schwarz, C. (2023). A prospective phase IIA multicenter double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tobramycin in patients with ventilator-associated pneumonia (iToVAP). *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, 42(5), 101249.

<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2023.101249>

Ávila-Chóez, A, Pineda R. Relación entre mortalidad y neumonía asociada al ventilador en la unidad de terapia intensiva. *Rev Cien Ec.* 2021;3(1); Pág. 1-6. doi: 10.23936/rce.v3i1.26

Bassetti, M., Vena, A., Russo, A., & Peghin, M. (2020). Inhaled liposomal antimicrobial delivery in lung infections. *Drugs*, 80(13), 1309–1318.

<https://doi.org/10.1007/s40265-020-01359-z>

Biagi, M., Butler, D., Tan, X., Qasmieh, S., & Wenzler, E. (2019). A breath of fresh air in the fog of antimicrobial resistance: Inhaled polymyxins for

Gram-negative pneumonia. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 8(1), 27.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics8010027>

Buendía, J. A., Guerrero Patiño, D., & Zuluaga Salazar, A. F. (2024). Efficacy of adjunctive inhaled colistin and tobramycin for ventilator-associated pneumonia: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03032-7>

Carro, L. M., & Aparicio, M. B. (2020). Nuevas antibióticos inhalados y formas de administración. *Open Respiratory Archive*, 2(3): 251-264
<https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.05.006>

De Pascale, G., Pintaudi, G., Lisi, L., De Maio, F., Cutuli, S. L., Tanzarella, E. S., Carelli, S., Lombardi, G., Cesarano, M., Gennenzi, V., Ciotti, G. M. P., Grieco, D. L., Posteraro, B., Sanguinetti, M., Navarra, P., & Antonelli, M. (2023). Use of high-dose nebulized colistimethate in patients with colistin-only susceptible *Acinetobacter baumannii* VAP: Clinical, pharmacokinetic and microbiome features. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(1), 125. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010125>

Desgrouas, M., & Ehrmann, S. (2021). Inhaled antibiotics during mechanical ventilation—why it will work. *Annals Of Translational Medicine*, 9(7), 598.
<https://doi.org/10.21037/atm-20-3686>

Ding, P., Li, H., Nan, Y., Liu, C., Wang, G., Cai, H., & Yu, W. (2024). Outcome of intravenous and inhaled polymyxin B treatment in patients with multidrug-resistant gram-negative bacterial pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 64(4), 107293.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107293>

- Droege, C. A., Ernst, N. E., Foertsch, M. J., Bradshaw, P. G., Globke, A. E., Gomaa, D., Tsuei, B. J., & Mueller, E. W. (2022). Assessment of detectable serum tobramycin concentrations in patients receiving inhaled tobramycin for ventilator-associated pneumonia. *Respiratory Care*, 67(1), 16–23. <https://doi.org/10.4187/respcare.09412>
- El Fawy, D. M., Ibrahim, A. Y., Abdulmageed, A. M. M., & El Seddek, E. A. B. (2020). A comparative study between effect of combined intravenous and nebulized amikacin versus intravenous amikacin alone in mechanically ventilated patients with ventilator-associated pneumonia (VAP). *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s42077-020-00098-3>
- Gorham, J., Taccone, F. S., & Hites, M. (2023). How to Use Nebulized Antibiotics in Severe Respiratory Infections. *Antibiotics*, 12(2), 267. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020267>
- Hsu, W., Wu, J., Shiau, B., Huang, P., Chuang, M., Tsai, Y., Liu, T., Tang, H., & Lai, C. (2024). The preventive effect of inhaled antibiotic against ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 64(5), 107324. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107324>
- ILAPHAR, Revista de la OFIL. (2017, 21 febrero). *Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria*. <https://www.ilaphar.org/dispositivos-guia-administracion-via-inhalatoria/>

Jover, A. S., & Moreno, R. M. G. (2015a). *Antibioterapia inhalada y dispositivos de inhalación en patología infecciosa pulmonar.*

Dialnet. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6298740>

Jung, Y. J., Kim, E. J., & Choi, Y. H. (2022). Aerosolized antibiotics in the treatment of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 37(1), 1–12.

<https://doi.org/10.3904/kjim.2021.277>

Lee, D., Kim, S., Kim, Y., Jung, S., Jang, J., Jang, H., & Lee, J. (2024).

Intrapulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Colistin Following Nebulization of Low-Dose Colistimethate Sodium in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics*, 13(3), 258.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics13030258>

Luyt, C.-E., Hékimian, G., Bréchet, N., & Chastre, J. (2018). Aerosol therapy for pneumonia in the intensive care unit. *Clinics in Chest Medicine*, 39(4),

823–836. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.08.005>

Máiz Carro, L., & Blanco-Aparicio, M. (2020). Nuevos antibióticos inhalados y formas de administración. *Open Respiratory Archives*, 2(3), 251–264.

<https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.05.006>

Magramane, S., Vlahovic, K., Gordon, P., Kállai-Szabó, N., Zeiko, R., Antal, I., & Farkas, D. (2023). Inhalation Dosage Forms: A Focus on Dry Powder Inhalers and Their Advancements. *Pharmaceuticals*, 16(12) 1658

<https://doi.org/10.3390/ph16121658>

Martin-Loeches, I., Reyes, L. F., Nseir, S., Ranzani, O., Povoas, P., Diaz, E., Schultz, M. J., Rodríguez, A. H., Serrano-Mayorga, C. C., De Pascale, G., Navalesi, P., Panigada, M., Coelho, L. M., Skoczynski, S., Esperatti, M., Cortegiani, A., Aliberti, S., Caricato, A., Salzer, H. J. F., . . . Torres, A. (2023). European Network for ICU-Related Respiratory Infections (ENIRRI): a multinational, prospective, cohort study of nosocomial LRTI. *Intensive Care Medicine*, 49(10), 1212-1222.

<https://doi.org/10.1007/s00134-023-07210-9>

Matijasevic, J., Gavrilovic, S., Andrijevic, I., Andrijevic, A., Milic, S., & Vukoja, M. (2020). Inhalatory and intravenous colistin in treating ventilator-associated pneumonia due to acinetobacter species: Should we combine them? *Vojnosanitetski Pregled. Military-Medical and Pharmaceutical Review*, 77(8), 832–838. <https://doi.org/10.2298/vsp180910161m>

Ministerio de Salud Pública de Ecuador. (2020). Lineamientos para prevención y control de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS). Infección asociada a ventilación mecánica (VM): impacto, patogenia, criterios de vigilancia epidemiológica y recomendaciones. Versión 0.1. Dirección Nacional de Calidad de los Servicios de Salud.

<https://hvcm.gob.ec/descargas/IAAS/2.pdf>

Molina, F. J., & Torres, A. (2024). Neumonía nosocomial y neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2024.08.004> Niederman, M. S. (2019). Adjunctive nebulized antibiotics: What is their place in ICU infections? *Frontiers in medicine*, 6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00099>

Myrianthefs, P., Zakyntinos, G. E., Tsolaki, V., & Makris, D. (2023).

Aerosolized Antibiotics to Manage Ventilator-Associated Infections: A Comprehensive Review. *Antibiotics*, 12(5), 801.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics12050801>

Niederman, M. S., Alder, J., Bassetti, M., Boateng, F., Cao, B., Corkery, K., Dhand, R., Kaye, K. S., Lawatscheck, R., McLeroth, P., Nicolau, D. P., Wang, C., Wood, G. C., Wunderink, R. G., & Chastre, J. (2019). Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(3), 330-340.

[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30574-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30574-2)

Niederman, M. S. (2019). Adjunctive nebulized antibiotics: What is their place in ICU infections? *Frontiers in medicine*, 6.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00099>

Pedroso, R. M. (16 de Junio de 2023). Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencia. Obtenido de

<https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/970/pdf>

Qin, J.-P., Huang, H.-B., Zhou, H., Zhu, Y., Xu, Y., & Du, B. (2021). Amikacin nebulization for the adjunctive therapy of gram-negative pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*, 11(1), 1–9.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-86342-8>

- Reina, R., González, A., & Lares, M. (2018). Uso de antibióticos nebulizados en pacientes con neumonía asociada al respirador. Revisión de la literatura. *Revista Argentina de Terapia Intensiva*, 35(3), 17–23. <https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/502>
- Sella, N., Pettenuzzo, T., De Cassai, A., Zarantonello, F., Congedi, S., Bruni, A., Garofalo, E., Ocagli, H., Gregori, D., Longhini, F., Navalesi, P., Boscolo, A., Bertoncetto, C. A., Franchetti, N., Schiavolin, C., Carofiglio, G., Guidotto, C., De Lorenzi, G., Legnaro, C., . . . Pacchiarini, G. (2024). Inhaled antibiotics for treating pneumonia in invasively ventilated patients in intensive care unit: a meta-analysis of randomized clinical trials with trial sequential analysis. *Critical Care*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05159-9>
- Stokker, J., Karami, M., Hoek, R., Gommers, D., & van der Eerden, M. (2020). Effect of adjunctive tobramycin inhalation versus placebo on early clinical response in the treatment of ventilator-associated pneumonia: the VAPORISE randomized-controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 46(3), 546–548. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05914-5>
- Sweeney, D., & Kalil, A. (2019). Why don't we have more inhaled antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia? *Clinical Microbiology And Infection*, 25(10), 1195-1199. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.018>
- Szychowiak, P., Desgrouas, M., & Ehrmann, S. (2022). Inhaled antibiotics in critical care: State of the art and future perspectives. *Infectious Diseases Now*, 52(6), 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.05.003>

- Tulli, G., Messori A., Trippoli, S., Marinai, C. (2017). No inferioridad de la colistina en comparación con la atención estándar para el tratamiento de la neumonía asociada al respirador. *Revista internacional de agentes antimicrobianos* <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.01.013>
- Wong, F. J., Dudney, T., & Dhand, R. (2019). Aerosolized antibiotics for treatment of pneumonia in mechanically ventilated subjects. *Respiratory Care*, 64(8), 962–979. <https://doi.org/10.4187/respcare.07024>
- Zhang, X., Cui, X., Jiang, M., Huang, S., & Yang, M. (2023). Nebulized colistin as the adjunctive treatment for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*, 77(154315), 154315. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154315>
- Zhang, Z., Li, H., Hu, Y., Sun, B., Ke, T., Wu, Q., Lian, X., & Yu, W. (2024). The efficacy and safety of inhaled antibiotics for pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 86(102315), 102315. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2024.102315>