

Uso de antibióticos nebulizados en pacientes con neumonía asociada al respirador. Revisión de la literatura

ROSA REINA,* ANA LAURA GONZÁLEZ,* MÓNICA LARES**

* Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Interzonal de Agudos "General San Martín", La Plata, Buenos Aires

** Servicio de Infectología, Hospital Interzonal de Agudos "General San Martín", La Plata, Buenos Aires

Correspondencia:

Dra. Rosa Reina

rosireina@gmail.com

Palabras clave

- Antibióticos
- Neumonía asociada al respirador
- Antibióticos nebulizados

Key words

- Antibiotics
- Ventilator-associated pneumonia
- Aerosolized antibiotics

Resumen

El uso sistémico de antibióticos en pacientes con neumonía asociada al respirador se considera el tratamiento estándar. El uso de antibióticos nebulizados, como monoterapia o combinados con los antibióticos endovenosos, ha demostrado tener varios beneficios farmacológicos: a) los antibióticos nebulizados alcanzan el parénquima pulmonar sin cruzar la barrera alvéolo-capilar; b) los antibióticos nebulizados logran mayor eficacia antibacteriana al alcanzar altas concentraciones locales y c) los antibióticos nebulizados disminuyen la toxicidad sistémica. Estos beneficios son particularmente importantes para tratar las neumonías asociadas al respirador causadas por microorganismos multirresistentes. Aún los datos clínicos sobre los beneficios de los antibióticos nebulizados son limitados.

Abstract

In patients with ventilator-associated pneumonia, systemic use of antibiotics is the cornerstone of medical management. The use of aerosolized antibiotics as monotherapy or in combination with intravenous antibiotics has been shown to have the following pharmacologic benefits: a) aerosolized antibiotics reach the infected lung parenchyma without crossing the pulmonary alveolar capillary barrier; b) aerosolized antibiotics have higher anti-bacterial efficacy by reaching high local antibiotic concentrations; and 3) aerosolized antibiotics decrease systemic toxicity. These benefits may be particularly important to treat ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens. Yet clinical data on the benefits of aerosolized antibiotics are limited.

Introducción

La neumonía asociada al respirador (NAR) continúa siendo una de las principales causas de infección severa en las Unidades de Cuidados Intensivos, con alta morbilidad y mortalidad. La creciente incidencia de microorganismos multirresistentes (MMR) y el cada vez menor número de antibióticos disponibles para su tratamiento limitan el manejo terapéutico endovenoso adecuado de la NAR.¹⁻⁴ El proceso infeccioso puede producir vasoconstricción de la barrera alveolo-capilar y trombosis vascular regional, dificultando la llegada de los antibióticos utilizados por vía endovenosa para el tratamiento de la NAR, con alta probabilidad de lograr concentraciones intrapulmonares subterapéuticas por debajo de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno. Este riesgo sería aún mayor cuando la NAR es producida por MMR con CIM alta.

La creciente incidencia de MMR y particularmente las especies ESKAPE (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp) han disminuido el armamento de antibióticos disponibles, y llevaron a la necesidad de tratamiento combinado que requieren de algunos antibióticos con concentración pulmonar muy limitada cuando se administran por vía endovenosa, volviendo aún más complejo el manejo de la NAR causada por estos MMR.^{5,6}

En los últimos años, han resurgido artículos relevantes sobre la administración de antibióticos nebulizados para tratar la NAR. Estos estudios, en cierta manera, están en línea con las últimas guías de la American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America que sugieren considerar el uso de antibióticos nebulizados como terapia adyuvante del tratamiento antibiótico endovenoso para el manejo de los pacientes con NAR severa causada por MMR, y que no están respondiendo a la terapéutica sistémica sola.⁷

Los antibióticos nebulizados ofrecerían la ventaja de alcanzar altas concentraciones a nivel pulmonar, superando hasta 100 veces la CIM del patógeno, con escasa absorción a nivel sistémico; de esta forma, y como efecto terapéutico, serían más ventajosos que los administrados por vía endovenosa y con menor riesgo de toxicidad. Otra ventaja de los antibióticos nebulizados sería su acción bactericida sobre los gérmenes acantonados en el biofilm dentro del tubo orotraqueal, donde los antibióticos endovenosos tienen nula penetración. Este efecto es muy importante, ya que las bacterias en el biofilm son una de las causas de NAR y de su persistencia.⁸⁻¹²

Antibióticos nebulizados, razón para su uso

La erradicación de un patógeno requiere que las concentraciones en el sitio de la infección excedan la

CIM de este, además de prevenir el surgimiento de resistencia, especialmente disminuyendo la concentración de poblaciones mutantes relevantes. La concentración de los antibióticos endovenosos puede ser más baja en los pulmones en relación con el plasma por varias razones que serán expuestas más adelante. Algunos antibióticos (aminoglucósidos, vancomicina, colistina) cruzan, con dificultad y en forma errática, la barrera alveolo-capilar, y muestran una concentración disminuida en las áreas consolidadas del pulmón; además, las modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos en el paciente crítico predisponen a una menor llegada y, por ende, a una menor concentración en los pulmones cuando se administran por vía endovenosa. La ventaja de los antibióticos nebulizados es que pueden alcanzar una mayor concentración local a nivel pulmonar que puede exceder entre 25 y 100 veces la CIM del patógeno, con mínima o nula toxicidad.⁸⁻¹² La llegada de concentraciones adecuadas del antibiótico nebulizado al pulmón depende de varios factores:^{10,11,13-16}

a. Dispositivo nebulizador: existen tres tipos: de jet, ultrasónico y de plato vibratorio. Los más eficaces son el ultrasónico y el de plato vibratorio, este último con mayor ventaja sobre el primero. El nebulizador debe ser colocado en la rama inspiratoria del circuito, entre 10 y 15 cm de la pieza en Y, y en forma paralela a la rama inspiratoria (evitar acodamientos o ángulos agudos en la conexión).

- **Tipo jet:** requiere entre 20 y 30 min de nebulización, logra un porcentaje bajo de entrega de la droga al pulmón, no superior al 15%, y no suele generar el tamaño adecuado de las partículas (considerado de 1 a 5 micras de diámetro), genera partículas de mayor tamaño (>5 micras) que quedan depositadas en el árbol traqueal y los bronquios proximales y las tubuladuras.
- **Tipo ultrasónico:** requiere entre 10 y 15 min de nebulización, genera partículas de tamaño variable, según la amplitud y la frecuencia de la vibración (el tamaño de la partícula es inversamente proporcional a la frecuencia de la vibración), y la droga suele ser expuesta a un calentamiento no deseable en la cámara, durante el procedimiento, con efectos farmacológicos impredecibles. Logra entregar al pulmón alrededor del 30-40% de la dosis inicial del antibiótico.
- **Tipo plato vibratorio:** de los tres, es el que tiene mejor capacidad para producir partículas homogéneas y de tamaño óptimo (de 1 a 5 micras de diámetro), asegurando un máximo depósito de la droga a nivel alveolar (60-70% de la dosis administrada); la temperatura de la solución antibiótica no se modifica durante la

nebulización; de esta forma, se evita la pérdida de la droga por evaporación.

- b. **Tamaño de las partículas:** deben tener entre 1 y 5 micras de diámetro para que alcancen los alvéolos; si son más pequeñas, pueden perderse con las siguientes espiraciones del respirador; si son más grandes, pueden quedar adheridas a las tubuladuras y la vía aérea proximal.
- c. **Condiciones del paciente:** debe estar adecuadamente adaptado al respirador, sin tos, ni broncospasmo, ni secreciones que dificulten la nebulización; si es necesario, administrar broncodilatadores antes de la nebulización del antibiótico; no deben tener parámetros que afecten el flujo de gas, como la presencia de presión positiva espiratoria final intrínseca (PEEPi). La sincronía del paciente con el respirador es de gran importancia para asegurar una óptima liberación de la droga.
- d. **Seteo del respirador:** la turbulencia en el flujo inspiratorio puede afectar, en forma adversa, el depósito de las partículas de antibióticos en el pulmón, favoreciendo el impacto de las partículas en las mangueras o en el tubo endotraqueal; deben minimizarse las conexiones en ángulo recto para evitar depósito del antibiótico en estos sitios. El siguiente *seteo* se ha asociado con una adecuada llegada de antibiótico al pulmón: la nebulización debe sincronizarse con la inspiración del respirador; deben apagarse o removerse los dispositivos de calor y humidificación de la vía aérea durante la nebulización para que no aumenten el tamaño de la partícula, y reinstaurarse luego de cada nebulización; el *seteo* preferible del respirador, si no hay contraindicación, es el modo controlado por volumen, volumen corriente de 8 ml/kg, relación inspiración:espiración 1:1, frecuencia respiratoria de 12/min, flujo inspiratorio constante >6 l/min, pausa final inspiratoria del 20% del ciclo respiratorio para permitir un tiempo adecuado para el depósito del antibiótico a nivel pulmonar. Como parte de la droga nebulizada tiende a quedar atrapada en el filtro espiratorio, chequear muy de cerca el flujo pico espiratorio durante la nebulización y reemplazar el filtro espiratorio luego de cada sesión.
- e. **Características del antibiótico:** deben ser antibióticos considerados de *alta solubilidad* y *baja permeabilidad o difusión* a nivel pulmonar. *Alta solubilidad* significa que logran altas concentraciones en el alvéolo, logran superar hasta 100 veces la CIM del patógeno involucrado; estas altas concentraciones serían imposibles de lograr con la administración endovenosa por el alto riesgo de efectos tóxicos. *Baja permeabilidad o difusión* significa que tiene escasa o nula absorción o pasaje desde el alvéolo hasta el torrente sanguíneo, permanece prácticamente dentro del parénquima pulmonar durante la mayor parte del tratamiento.

Antibióticos nebulizados, cuáles utilizar y en qué dosis

Diferentes antibióticos pueden ser nebulizados: vancomicina, aminoglucósidos (tobramicina, amikacina, gentamicina), betalactámicos (ceftazidima, cefepima, aztreonam), colistina, fosfomicina, entre otros. Desde hace muchos años, se ha demostrado la eficacia de los antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, la información sobre la eficacia en pacientes críticos que reciben asistencia respiratoria mecánica (ARM) ha sido escasa hasta hace poco tiempo, cuando comenzaron a publicarse artículos sobre este tema. Los pacientes con fibrosis quística y los pacientes críticos en ARM comparten muchas características, como la formación de biofilm a nivel del tubo endotraqueal y la infección por MMR, lo que permite asumir las posibles ventajas de los antibióticos nebulizados en los pacientes críticos en ARM.^{8-10,16,17}

En la Tabla, se detallan los antibióticos más utilizados –que serán explicados con más detalle a continuación– y las dosis sugeridas.

Colistina (Polimixina E)

La fórmula comercial disponible es la colistina metanosulfonato, una prodroga inactiva que es hidrolizada a colistina base, la droga activa, en el organismo. La conversión recomendada es: 2,7 mg o 30.000 UI de colistina metanosulfonato corresponde a 1 mg de colistina base.^{18,19} Actualmente, como sólo existen formulaciones para pacientes con fibrosis quística y no hay formulaciones de colistina aerosolizada para nebulizar a pacientes en ARM, el intensivista utiliza *off-label* la fórmula de colistina endovenosa o la disponible para pacientes con fibrosis quística. Es importante nebulizar la droga inmediatamente después de preparada para evitar *ex vivo* la hidrólisis de la colistina metanosulfonato a colistina; la administración de colistina ya formada es tóxica para el pulmón.^{20,21}

La colistina metanosulfonato nebulizada logra concentraciones de colistina en el pulmón de 100 a 1000 veces las concentraciones séricas, superando ampliamente la CIM de los patógenos, aun los MMR; se considera un antibiótico de alta solubilidad y baja difusión, que minimizan la posibilidad de sus efectos tóxicos.²²⁻²⁴

Valachis et al publicaron un metanálisis sobre la efectividad y seguridad de la colistina nebulizada, fundamentalmente como una terapéutica adyuvante al tratamiento antibiótico endovenoso en pacientes con NAR. Aunque el nivel de evidencia fue bajo, los autores concluyeron en que la adición de colistina nebulizada llevó a una respuesta clínica más rápida, mejor erradicación microbiológica y menor mortalidad relacionada con la infección.²⁵

TABLA
Antibióticos nebulizados y dosis sugeridas

Antibiótico	Dosis sugeridas
Colistina (Polimixina E)	300-900 mg, repartidos cada 8 o 12 horas
Amikacina	500-1000 mg en una dosis diaria (preferible) o repartida cada 8 o 12 horas
Tobramicina	150-300 mg en una dosis diaria (preferible) o repartida cada 12 horas
Gentamicina	300 mg en una dosis diaria (preferible) o repartida cada 8 horas
Aztreonam	75 mg, cada 8 horas
Ciprofloxacina	400 mg, cada 12 horas
Ceftazidima / Cefotaxima	15 mg/kg, cada 3 o 4 horas
Vancomicina	250-500 mg, cada 12 horas
Anfotericina B desoxicolato	50 mg/día, por 2 días consecutivos cada semana
Anfotericina B liposomal	12,5 mg/día, por 2 días consecutivos cada semana

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo de 100 pacientes, aquellos tratados con colistina nebulizada tuvieron una evolución microbiológica significativamente mejor (60,9% en el grupo colistina y 38,2% en el grupo placebo; $p=0,03$), y la toxicidad renal fue similar (25,5% en el grupo colistina y 22,4% en el grupo placebo; $p=0,82$).²²

Los pocos estudios publicados sobre el uso de colistina nebulizada, sea como monoterapia o como adyuvante a la colistina endovenosa, sugieren una potencial ventaja de la colistina nebulizada sobre la colistina endovenosa como monoterapia en pacientes con NAR causada por MMR, especialmente cuando la evolución es tórpida.^{21,26,27}

Aminoglucósidos

Estos antibióticos son una opción para tratar las NAR por bacilos gramnegativos multirresistentes, debido a la mala penetración pulmonar cuando se administran por vía endovenosa, además del riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. La administración directa dentro del parénquima pulmonar permite alcanzar concentraciones terapéuticas muy por encima de la CIM de los MMR, con mínimos efectos tóxicos sistémicos. Se consideran antibióticos de alta solubilidad y baja difusión.⁸⁻¹⁰

Luyt et al²⁸ realizaron un estudio farmacocinético para evaluar la penetración y concentración de amikacina en el líquido alveolar de pacientes con NAR por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp; la dosis de amikacina nebulizada fue de 400 mg, cada 12 horas, adicionada a amikacina endovenosa; las concentraciones pulmonares alcanzadas con la amikacina nebulizada fueron más de 10 veces la CIM₉₀, mientras que las concentraciones plasmáticas valle estuvieron por debajo del nivel de nefrotoxicidad. Aunque la bibliografía sobre el uso de aminoglucósidos nebulizados en pacientes con ARM aún es escasa, en varios estudios

de pacientes con NAR por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp, que evaluaron la respuesta al tratamiento con aminoglucósidos nebulizados como monoterapia o combinados con aminoglucósidos o betalactámicos endovenosos, los aminoglucósidos nebulizados (monoterapia o combinados) alcanzaron concentraciones en el pulmón mucho más altas que los administrados por vía endovenosa, que superaron ampliamente la CIM de los patógenos, y lograron una mayor curación clínica, aunque no todos demostraron mejoría en la supervivencia.²⁹⁻³²

Niedermaier et al³² lograron concentraciones bactericidas de amikacina a nivel traqueal mientras se mantenían concentraciones máximas de amikacina en suero por debajo de los valores valle recomendados para la administración endovenosa sistémica, y consideraron a la amikacina nebulizada como una muy buena opción terapéutica.

Vancomicina

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo exploró la eficacia de la vancomicina nebulizada, con aminoglucósidos o sin ellos, en pacientes con NAR microbiológicamente documentada; la necesidad de antibióticos sistémicos dependió de la situación clínica y de los cultivos disponibles. Comparado con el grupo placebo, el grupo de antibióticos nebulizados presentó, en forma significativa, mejoría clínica y microbiológica y menor requerimiento de antibióticos sistémicos; en el grupo placebo, la resistencia a los antibióticos sistémicos fue significativamente mayor. Sin embargo, la mortalidad no fue diferente entre los dos grupos.³³

En un modelo de pulmón aislado, de Jesús Valle et al³⁴ demostraron que la vancomicina nebulizada alcanzó concentraciones pulmonares mucho más altas que la administrada por vía endovenosa.

La administración de vancomicina nebulizada parece ser una alternativa válida para el tratamiento de la infección pulmonar por *S. aureus* resistente a la meticilina, debido a que permite alcanzar niveles altos de la droga en el tejido pulmonar sin necesidad de sostener niveles séricos en rangos que incrementen la incidencia de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Betalactámicos

En modelos animales con neumonía por *P. aeruginosa* con sensibilidad disminuida a la ceftazidima, se ha demostrado que la administración de ceftazidima nebulizada comparada con la infusión continua logró concentraciones pulmonares más altas (24,8 µg/g vs. 6,1 µg/g; $p < 0,001$) y un efecto superior de muerte bacteriana (83% de segmento pulmonar con recuento bacteriano $< 10^2$ ufc/g vs. sólo el 30%; $p < 0,001$).³⁵

En dos estudios aleatorizados, controlados con placebo,^{36,37} se investigó el rol de la ceftazidima nebulizada en pacientes con NAR. Wood et al³⁶ comunicaron una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de NAR en el grupo de ceftazidima nebulizada. En cambio, Claridge et al³⁷ no encontraron diferencias significativas. Las discrepancias entre ambos estudios podrían obedecer a las diferentes poblaciones estudiadas, debido a la inclusión de pacientes con inmunosupresión o cáncer en el estudio de Claridge et al.³⁷

Badia et al³⁸, en un estudio aleatorizado abierto, evaluaron 18 pacientes que recibieron dos dosis de imipenem/cilastatina (1000/500 mg), cada 8 horas o dos dosis de tobramicina (200 mg), cada 12 horas, en forma nebulizada; se tomaron muestras respiratorias y séricas para determinar el nivel alcanzado. Ambos esquemas mostraron altas concentraciones pulmonares sin acumulación plasmática significativa en pacientes con insuficiencia renal. Los autores concluyeron en que las nebulizaciones con estos antibióticos son efectivas para alcanzar altas concentraciones en las secreciones respiratorias.

En otro estudio controlado con placebo, no ciego, Horianopoulou et al³⁹ asignaron en forma aleatorizada, a pacientes con infección por *A. baumannii* para recibir ampicilina-sulbactam por vía endovenosa sola o combinada con nebulizada; el recuento bacteriano se redujo con el tratamiento combinado.

En un importante estudio que contribuyó a entender la eficacia de los antibióticos nebulizados en los pacientes con NAR, Lu et al¹⁵ evaluaron la eficacia y la seguridad de la ceftazidima y la amikacina nebulizadas para la NAR por *P. aeruginosa*. Veintitrés pacientes que recibieron nebulizaciones de ceftazidima durante 8 días y amikacina o ciprofloxacina durante 3 días fueron comparados con 17 pacientes infectados por cepas sensibles, tratados con ceftazidima y amikacina endovenosa. Observaron una diferencia no estadísticamente significativa en la eficacia a favor

de la combinación ceftazidima y amikacina nebulizadas comparada con la misma combinación por vía endovenosa.

Fosfomicina

Debido a su buena actividad contra bacilos gram-negativos multirresistentes y extremadamente resistentes, la fosfomicina es considerada una importante opción terapéutica en la era actual de resistencia antimicrobiana creciente. Sin embargo, su uso como monoterapia puede seleccionar rápidamente resistencia.⁴⁰ Aparte de los estudios en pacientes con fibrosis quística,⁴¹ se conoce poco sobre la eficacia y las dosis óptimas de la fosfomicina nebulizada en pacientes con NAR. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego evaluó la combinación de amikacina y fosfomicina nebulizada;⁴² cada una de las tres cohortes de pacientes recibieron dosis crecientes de una combinación de 50 mg/ml de amikacina y 20 mg/ml de fosfomicina separadas por un período de 24 horas. La fosfomicina fue rápidamente absorbida luego de su administración, aunque los niveles plasmáticos rápidamente se normalizaron dentro de las siguientes 24 horas. Debido a que la actividad bactericida de la fosfomicina es dependiente del tiempo por encima de la CIM del patógeno, se considera apropiado administrar las dosis dos veces al día para proveer una adecuada cobertura durante 24 horas, porque se ha demostrado que los niveles de la droga no exceden la CIM por más de 6-8 horas luego de su administración; no se reportaron eventos adversos con este esquema.⁴² Debido a estudios *in vitro* sobre selección de resistencias, una relación de 5:2 de amikacina:fosfomicina combinada nebulizada estuvo asociada con menor tasa de resistencia comparada con la administración de dosis simples de ambas.⁴³ Los estudios de muerte bacteriana han demostrado buena sinergia *in vitro* de amikacina-fosfomicina combinada con cefepima, aztreonam, daptomicina y azitromicina contra varios posibles patógenos de NAR.⁴³

Conclusiones

Actualmente, y a pesar de una evidencia débil y de baja calidad, se sigue considerando el uso de antibióticos nebulizados como una opción segura que incrementa la respuesta terapéutica y la curación clínica, y que disminuye la mortalidad. El tratamiento de la NAR con antibióticos nebulizados combinados con antibióticos sistémicos muestra ventajas bactericidas sobre el tratamiento convencional de antibióticos sistémicos solos, especialmente en la NAR por MMR. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios, estos claros efectos necesitan ser evaluados en estudios con mayor número de pacientes y de mejor calidad.

Bibliografía

- Guillamet CV, Kollef MH. Ventilator associated pneumonia in the ICU: where has it gone? *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 226-231.
- Guillamet CV, Kollef MH. Update on ventilator associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 430-438.
- Bassetti M, Taramasso L, Giacobbe DR, Pelosi P. Management of ventilator-associated pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 585-596.
- Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, et al. Outcome Study Group. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1133-1139.
- Boucher H, Talbot G, Bradley J, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12.
- Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med* 2015; 41: 776-795.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61-e111.
- Poulakou G, Siakallis G, Tsiodras S, et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(3): 211-229.
- Rodvold K, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 637-664.
- Palmer LB. Ventilator-associated infection: the role for inhaled antibiotics. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 239-249.
- Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Consensus Summary of Aerosolized Antimicrobial Agents: Application of Guideline Criteria: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 562-584.
- Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 681-688.
- Rouby JJ, Goldstein I, Lu Q. Inhaled antibiotic therapy En: Tobin MJ. *Principles and practice of mechanical ventilation*, 2nd ed, New York: McGraw-Hill Companies; 2006: 1311-1321.
- Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, et al. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 154-158.
- Lu Q, Yang J, Liu Z, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 106-115.
- Mojoli F, Iotti GA, Imberti R, et al. The importance of protecting the mechanical ventilator during colistin methanesulfonate nebulization. *Intensive Care Med* 2013; 39: 535-536.
- Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2007; 52: 866-884.
- Kassamali Z, Rotschafer JC, Jones RN, et al. Polymyxins: wisdom does not always come with age. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 877-883.
- Shalini WS, Yapa JL, Kashyap P, et al. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2570-2579.
- Imberti R, Cusato M, Villani P, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest* 2010; 138: 1333-1339.
- Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1779-1786.
- Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, et al. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2645-2649.
- Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1238-1244.
- Berlana D, Llop JM, Fort E, et al. Use of colistin in the treatment of multiple drug resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 39-47.
- Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015; 43: 527-533.
- Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 7331-7339.
- Tumbarello M, De Pascale G, Trearichi EM, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest* 2013; 144: 1768-1775.
- Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NK-TR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Critical Care* 2009; 13: R200.
- Czosnowski QA, Wood GC, Magnotti LJ, et al. Adjunctive aerosolized antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1054-1060.
- Hallal A, Cohn SM, Namias N, et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8: 73-82.
- Ghannam DE, Rodriguez GH, Raad II, et al. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated gram negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 253-259.
- Niederman MS, Chastre J, Corkery K, et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med* 2012; 38: 263-271.
- Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1225-1233.
- de Jesús Valle MJ, González López F, Domínguez-Gil Hurlé A, et al. Pulmonary versus systemic delivery of antibiotics: comparison of vancomycin dispositions in the isolated rat lung. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3771-3774.
- Ferrari F, Lu Q, Girardi C, et al. Nebulized ceftazidime in experimental pneumonia caused by partially resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1792-1800.
- Wood GC, Boucher BA, Croce MA, et al. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 972-982.
- Claridge JA, Edwards NM, Swanson J, et al. Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneu-

■ Uso de antibióticos nebulizados en pacientes con neumonía asociada al respirador. Revisión de la literatura

- monia in high risk trauma patients: results of a double-blind randomized study. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8: 83-90.
38. Badia JR, Soy D, Adrover M, et al. Disposition of instilled versus nebulized tobramycin and imipenem in ventilated intensive care unit (ICU) patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 508-514.
 39. Horianopoulou M, Kanellopoulou M, Paraskevopoulos I, et al. Use of inhaled ampicillin-sulbactam against multi-resistant *Acinetobacter baumannii* in bronchial secretions of intensive care unit patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 85-86.
 40. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH, et al. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gramnegative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 255-268.
 41. Trapnell BC, McColley SA, et al. Fosfomycin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas* airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 171-178.
 42. Montgomery AB, Vallance S, Abuan T, et al. A randomized double-blind placebo-controlled dose-escalation phase I study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI investigational eFlow inline nebulizer system in mechanically ventilated patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2004; 27: 441-448.
 43. Montgomery AB, Rhomberg PR, Abuan T, et al. Amikacin-fosfomycin at a five-to two ratio: characterization of mutation rates in microbial strains causing ventilator-associated pneumonia and interactions with commonly used antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3708-3713.
-