



Editorial

Antibioterapia inhalada: pasado, presente y futuro

Inhaled antibiotics: present, past and future

Desde que en 1928 el Profesor Alexander Fleming descubriera la penicilina, se han desarrollado decenas de antibióticos, siendo probablemente los fármacos que más vidas han salvado en todo el mundo. Su administración tradicional, por vía sistémica (habitualmente oral o intravenosa), aún no exenta de efectos adversos, en ocasiones graves, ha sido enormemente efectiva en casi todo tipo de infecciones en humanos, tanto para su tratamiento como para su prevención. Sin embargo, conforme fueron requeridos regímenes terapéuticos más prolongados o dosis superiores, la frecuencia y gravedad de los efectos adversos obligaron más frecuentemente a la suspensión del antibiótico, con todas las implicaciones clínicas negativas derivadas de ello.

La necesidad de solventar este problema, en especial en el aparato respiratorio, órgano en el que se concentran la mayoría de las infecciones tanto bacterianas como víricas, trajo consigo la evolución de antibióticos que pudieran ser administrados por otras vías distintas a las tradicionales. Entre ellas, indudablemente, la vía inhalada se planteó como una estrategia teóricamente más adecuada para el tratamiento de las infecciones pulmonares. Pero hagamos un poco más de historia, porque la vía terapéutica inhalada no es tan novedosa. Las antiguas civilizaciones ya se beneficiaban de las terapias inhaladas con capacidad antibiótica, aunque probablemente desconocedores del verdadero mecanismo farmacológico. Así, el Papiro Ebers, redactado aproximadamente 1.540 años a.C., describía la aplicación terapéutica de colocar una mezcla amasada de resina, mirra y pulpa de dátiles sobre piedras calentadas al fuego, cuyos vapores debían inhalarse con una caña¹. Posteriormente Antilo, médico bizantino del siglo II d.C., manifestó que unas aspiraciones con azufre, fragmentos de cuerda de marinero, yemas de abetos y hojas de aristoloquia en un recipiente muy caliente, facilitaban la expulsión de mucosidades bronquiales. Mientras tanto en China ya se utilizaban los vahos de plantas medicinales para curar problemas respiratorios. A finales de la Edad Media, durante las epidemias de peste bubónica que asolaron Europa, se promulgaron unas ordenanzas que dictaban la incineración de grandes cantidades de incienso, mirra y flores de manzanilla en las plazas públicas. Esta medida se basaba en la creencia de que la enfermedad se propagaba por los «miasmas» putrefactos que emanaban los apestados. Hoy en día se conoce que todas estas mezclas de sustancias realmente poseían un poder antibiótico variable.

La primera investigación registrada sobre la administración de antibióticos nebulizados fue realizada por Bryson et al., en la Fundación Carnegie (EE.UU.), empleando penicilina a principios de la década de los cuarenta. Y su primer uso reglado data del 1944 para el tratamiento de casos de bronquitis crónica, asma, bronquiectasias

y abscesos pulmonares en la que se hallaban desde formas de bronquiectasias reversibles hasta bronquiectasias de tipo quístico. Un año después se empezó a administrar a pacientes con fibrosis quística (FQ), enfermedad en la que posteriormente se han seguido ensayando mayoritariamente este tipo de fármacos. El dispositivo primitivo de administración constaba de una mascarilla de goma con una bolsa de reinhalación, conectada a un nebulizador con un flujo de oxígeno.

No fue hasta 1987 cuando entramos en la era moderna del uso de antibióticos inhalados, realizándose el primer ensayo clínico con colimicina inhalada frente a placebo durante tres meses en pacientes con FQ infectados de forma crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), demostrando una mejoría clínica, funcional y de marcadores inflamatorios. Finalmente, en la década de los noventa, se empezaron a realizar ensayos controlados y aleatorizados para evaluar los nuevos tratamientos antibióticos inhalados, comparándolos con placebo, con la antibioterapia convencional sistémica o entre ellos, siendo la tobramicina inhalada el primero en ser ensayado².

Los antibióticos por vía inhalada (y se hará referencia solo a aquellos relacionados con infecciones bacterianas de la vía aérea) presentan indudables ventajas frente al tratamiento antibiótico sistémico. Por un lado, los efectos adversos, excepto la infrecuente anafilaxia frente al producto en cuestión, se reducen a problemas locales que incluyen irritación faríngea, disnea y broncoespasmo. Estos efectos indeseados pueden reducirse con la utilización previa de un broncodilatador o la fisioterapia respiratoria para facilitar la expulsión de las secreciones pulmonares. Por lo tanto, son verdaderamente poco frecuentes los efectos sistémicos. Un claro ejemplo de esta circunstancia se constata al comparar los graves efectos adversos renales asociados con la administración intravenosa de antibióticos como la colistina, frente a los escasos efectos adversos asociados cuando esta misma sustancia es administrada por vía inhalada. Resulta destacable que la colistina o colistimetato de sodio constituye el antibiótico inhalado más empleado en España (70% de los casos). Por otra parte, la concentración inhibitoria mínima alcanzada en el árbol bronquial por los antibióticos inhalados es muy superior a la alcanzada por los antibióticos sistémicos, con la consecuente reducción en la aparición de resistencias bacterianas, ya que se logra una disminución de la densidad bacteriana en las vías aéreas incrementando a la vez su eficacia terapéutica. Este hecho es especialmente importante en la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* observada en pacientes con FQ, en las bronquiectasias, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la rinosinusitis purulenta o la neumonía asociada al ventilador, enfermedades en las que los antibióticos inhalados han sido

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2025.107241>

0025-7753/© 2025 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

utilizados principalmente³. Por último, gracias a la casi ausencia de efectos adversos sistémicos, el tiempo de tratamiento puede prolongarse mucho más sin ocasionar un deterioro del paciente ni favorecer la aparición de resistencias bacterianas, si bien pueden tener excipientes diferentes⁴. Todo ello ha incentivado en estas últimas décadas la apuesta firme de muchas empresas farmacéuticas por el desarrollo de nuevas moléculas antibióticas específicamente diseñadas, en cuanto a su osmolaridad y pH, para ser inhalados con una cantidad mínima de efectos adversos. Así, actualmente existen diversos antibióticos inhalados aprobados, como la colistina, la tobramicina, el aztreonam, el levofloxacino quedando a expensas de su aprobación la amikacina. La mayoría de ellos han entrado al mercado por vía de ensayos clínicos realizados en pacientes con FQ e infección bronquial por *P. aeruginosa*, lo que explica que su principal indicación resida en esta enfermedad. Además, algunos de ellos, como la amikacina liposomal, han sido probados con éxito en el tratamiento de micobacterias no tuberculosas⁵. En cualquier caso, la experiencia clínica de grupos con más de 20 años de experiencia confirma que la eficacia de los antibióticos inhalados va más allá de su eficacia en la FQ, extendiéndose su recomendación de empleo a otras enfermedades respiratorias de la vía aérea como las bronquiectasias no debidas a FQ, la EPOC u otras enfermedades con una infección bronquial crónica por bacterias patógenas, particularmente la *P. aeruginosa*, como ya indican todas las guías nacionales e internacionales al respecto^{1,6,7}. En este punto cabe recordar, sin embargo, que a pesar de su eficacia clínica en estas enfermedades, las agencias nacionales e internacionales reguladoras de fármacos solo reconocen a los antibióticos inhalados como indicación formal en la FQ, por lo que en el resto de las enfermedades nombradas debe solicitarse como tratamiento compasivo hasta que nuevos ensayos clínicos, algunos en marcha, demuestren lo que ya la práctica clínica pone en evidencia, que es su excelente eficacia cuando la selección del paciente es la idónea.

A falta de otros antibióticos inhalados y ante la presencia de bacterias multirresistentes, algunos centros realizan fórmulas magistrales desde preparados intravenosos con fármacos como gentamicina, ceftazidima, meropenem, imipenem y ciprofloxacino (todos ellos fármacos antipseudomónicos), así como vancomicina y linezolid (para el tratamiento sobre todo del *Staphylococcus aureus* meticilín resistente). En este punto es necesario subrayar que, aunque esta práctica puede resultar útil en situaciones extremas de multirresistencia, se recomienda priorizar aquellos fármacos comercializados siempre que sea posible, debido a su mejor perfil de seguridad, a pesar de su mayor coste económico.

Otro aspecto de suma importancia en el uso de antibióticos inhalados es su dispositivo de inhalación o nebulización. Hoy en día existen cuatro tipos de dispositivos: por una parte, está el dispositivo de nebulización convencional, ya sea mediante mascarilla o pipeta bucal, como el empleado para el tratamiento broncodilatador nebulizado. Este dispositivo no se recomienda porque el antibiótico es expulsado al medio ambiente durante la fase espiratoria del ciclo respiratorio, pudiendo favorecer el desarrollo de resistencias ambientales y a la estabilidad del fármaco. Por otro lado, están los dispositivos ultrasónicos, que consiguen un tamaño de partícula óptimo, a pesar de lo cual están contraindicados para el uso de los antibióticos inhalados porque puede desnaturalizar el contenido proteico de los mismos. Los más utilizados hoy en día para la nebulización de antibióticos inhalados son los dispositivos electrónicos o de malla. Estos dispositivos consiguen un tamaño de partícula ideal (entre 1-5 micras de diámetro) para su depósito pulmonar mediante el paso de las partículas a través de unas mallas vibratorias. Además, cuenta con otras bondades, como el ser portátiles, su facilidad de uso, un tiempo de nebulización que no suele sobrepasar los 5 minutos, y la medición objetiva de la adherencia al tratamiento. Los más conocidos y utilizados son el *e-flow* (y sus formas modificadas) y el I-neb, este último con la ventaja de contar con un mecanismo que se adapta al ciclo respiratorio del paciente emitiendo el antibiótico únicamente en la fase espiratoria, lo que hace que la cantidad de antibiótico a

utilizar sea la mitad⁸. Finalmente, un avance importante en el desarrollo de los dispositivos para la administración de los antibióticos inhalados han sido los dispositivos en polvo seco, preparados actualmente solo para la administración de tobramicina y colistina. Estos dispositivos, muy semejantes a los utilizados para el tratamiento en EPOC y asma para la administración de broncodilatadores o glucocorticoides inhalados, presentan importantes ventajas: su pequeño tamaño, la ausencia de requerimientos higiénicos especiales al ser reemplazados periódicamente, y especialmente una mayor aceptación por parte de los pacientes, más familiarizados con este tipo de dispositivos. Sin embargo, su principal problema es que presenta como efecto adverso más frecuente la tos (que puede obligar al abandono del tratamiento), sobre todo en aquellos pacientes con un mayor grado de obstrucción al flujo aéreo, por lo que se recomienda realizar una educación al paciente, dirigida a optimizar la técnica de inhalación del producto y con ello reducir su frecuencia de aparición⁸⁻¹⁰.

A pesar de todos estos importantes avances en la antibioterapia inhalada, sigue siendo crítica la disponibilidad de nuevos y mejores opciones terapéuticas que permitan mejorar las limitaciones de las formulaciones actualmente disponibles. Por otro lado, no puede olvidarse que la disponibilidad limitada de estos fármacos en muchos centros, la posibilidad de mala adherencia al dispositivo de inhalación o nebulización, el elevado coste, la escasa validación de estos fármacos en algunas enfermedades en las que se utiliza, y la falta de una indicación formal por las agencias reguladoras para su uso en bronquiectasias, siguen siendo algunos escollos a superar en la utilización de la antibioterapia inhalada. Actualmente están en marcha distintos ensayos clínicos que permitirán aumentar el arsenal terapéutico con antibióticos inhalados y otros productos como la murepavadin (RIN-PF-303), el ciprofloxacino (NCT01764841 y NCT00930982), la fosfomicina (NCT00794586) o la vancomicina (NCT01746095, NCT03181932), y con nuevas formulaciones como la de liberación liposomal, que consigue una liberación prolongada del fármaco en los pulmones, una mejor tolerancia, una posología más sencilla y una mayor penetración en el biofilm bacteriano (www.clinicaltrials.gov)¹¹. Adicionalmente, otras terapias novedosas complementarias siguen desarrollándose para el tratamiento de enfermedades de la vía aérea (especialmente EPOC y bronquiectasias), como la futura administración de los presentes y nuevos moduladores o reguladores de la conductancia transmembrana de la FQ, que resultados tan impresionantes han producido en la propia FQ¹². Para ello, resulta crítico identificar mejor aquellos biomarcadores, fenotipos y comorbilidades que nos permitan optimizar el empleo de todas estas terapias en cada perfil de paciente, dirigiéndonos así hacia una verdadera medicina de precisión¹³⁻²⁰.

En definitiva, la administración natural de los fármacos para las afecciones de la vía aérea es la inhalada, por lo que el desarrollo de una mayor gama de antibióticos nebulizados o inhalados debe de ser prioritaria para un mejor tratamiento de las infecciones respiratorias. Todo ello, junto a una buena educación al paciente sobre el uso de los diferentes dispositivos de nebulización e inhalación que van apareciendo en el mercado, y la realización de ensayos clínicos en diferentes ámbitos, hará que no solo la FQ sea la única indicación formal existente en la actualidad, sino que otras enfermedades que cursen con infección bacteriana crónica como la sinusitis crónica, la neumonía asociada al ventilador, y otras enfermedades de la vía aérea como las ya nombradas bronquiectasias, EPOC o asma puedan ser tratadas con suficiente evidencia científica, no solo en el ámbito hospitalario sino también domiciliario, gracias, entre otras cosas a unidades como las de hospitalización a domicilio o enfermería especializada.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50:1700629.
2. Sauret J. *Historia de la terapia inhalatoria*. 1ª edición. Madrid: Ergon; 2007.
3. Islam N, Reid D. Inhaled antibiotics: A promising drug delivery strategies for efficient treatment of lower respiratory tract infections (LRTIs) associated with antibiotic resistant biofilm-dwelling and intracellular bacterial pathogens. *Respir Med*. 2024;227:107661.
4. MacLusky IB, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7:42–48.
5. Riveiro V, Casal A, Abelleira R, Valdés L. Advances in inhaled antibiotics for management of respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med*. 2023;29:160–167.
6. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018;54:88–98.
7. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1–69.
8. Dhand R. Intelligent nebulizers in the age of the Internet: The I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) system. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23(Suppl 1):iii–v.
9. Tejada S, Ramírez-Estrada S, Forero CG, et al. Safety and Efficacy of Devices Delivering Inhaled Antibiotics among Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11:275.
10. Geller DE, Weers J, Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011;2:175–182.
11. Bassetti M, Vena A, Russo A, Peghin M. Inhaled Liposomal Antimicrobial Delivery in Lung Infections. *Drugs*. 2020;80:1309–1318, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01359-z>.
12. Meng X, Clews J, Kargas V, Wang X, Ford RC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and its stability. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74:23–38.
13. José RJ, Loebinger MR. Clinical and Radiological Phenotypes and Endotypes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:549–555.
14. Martins M, Keir HR, Chalmers JD. Endotypes in bronchiectasis: moving towards precision medicine. A narrative review. *Pulmonology*. 2023;29:505–517.
15. Choi H, Gao YH. Phenotypes and endotypes in bronchiectasis: a narrative review of progress toward precision medicine. *J Thorac Dis*. 2025;17:2640–2654.
16. Johnson E, Long MB, Chalmers JD. Biomarkers in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024;33:230234.
17. Pembroke T, Chalmers JD. Precision medicine in bronchiectasis. *Breathe (Sheff)*. 2021;17:210119.
18. Martínez-García MA, Oliveira C, Máiz L, et al. Bronchiectasis: A Complex, Heterogeneous Disease. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55:427–433.
19. Chotirmall SH, Chalmers JD. The Precision Medicine Era of Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210:24–34.
20. Oscullo G, de la Rosa D, García Clemente M, et al. The role of precision medicine in bronchiectasis: emerging data and clinical implications. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17:279–293.

Alberto García-Ortega^{a,b} y Miguel Ángel Martínez-García^{c,d,*}

^a Respiratory Department, Doctor Peset University Hospital, Valencia, España

^b Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research in the Valencian Region (FISABIO), Valencia, España

^c Servicio de Neumología e Instituto de Investigación La Fe (IISLAFE), Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mianmartinezgarcia@gmail.com
(M.Á. Martínez-García).