

Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria

S. Clemente Bautista, A. Fernández Polo, G. Gil Luján, M. J. Cabañas Poy, M. Oliveras Arenas,
E. Hidalgo Albert

Servicio de Farmacia. Área Materno-Infantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

Objetivo: Describir las dosis de los antiinfecciosos inhalados descritas en la literatura tanto en la población adulta como en la pediátrica. Para aquellos antiinfecciosos que no tienen la vía inhalatoria aprobada, proponer la forma óptima de preparación para conseguir una osmolaridad y un pH lo más cercano posible a los valores fisiológicos.

Método: Se realizó una búsqueda en PubMed (entre 1960 y 2005) con cada uno de los antiinfecciosos y las palabras "inhalation OR inhaled OR aerosol OR aerosolized OR nebulized". También se consultaron libros de texto, Micromedex y las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas. De los fármacos que se encontró información se prepararon las soluciones para nebulizar. Los fármacos con vía inhalada aprobada se prepararon según las recomendaciones del laboratorio fabricante. Para los antiinfecciosos que no tienen la vía inhalatoria aprobada se prepararon diluciones de la materia prima o de las presentaciones comerciales por vía intravenosa disponibles en nuestro hospital con solución salina fisiológica y/o agua para inyección hasta un volumen final de 4-5 ml. Se midió la osmolaridad y pH de todas las soluciones. Se consideró como forma óptima de preparación, la más próxima posible a una solución de una osmolaridad entre 150 y 550 mOsm/kg y a un pH de $7 \pm 0,5$.

Resultados: Se encontró información sobre dosificación por vía inhalatoria de 18 antiinfecciosos (12 antibióticos, 5 antifúngicos y 1 antivírico), de los cuales en 9 se describe la dosis pediátrica. Tres de los antiinfecciosos revisados tienen la vía inhalatoria aprobada en adultos y 4 en pediatría. De las 48 recomendaciones de dilución propuestas para la administración, dos tienen una

osmolaridad > 1.100 mOsm/kg y 5 una osmolaridad < 100 mOsm/kg. Dos diluciones tienen el pH > 8 y 14 un pH < 5 .

Conclusiones: La información bibliográfica sobre las dosificaciones de los antiinfecciosos por vía inhalatoria es escasa. La mayoría de antiinfecciosos no tienen aprobada la administración por vía inhalatoria. La dilución de la materia prima o de las especialidades por vía intravenosa con agua o solución salina fisiológica consigue soluciones con osmolaridad adecuada en la mayoría de los casos. Algunas de las soluciones tienen valores extremos de osmolaridad y/o pH con lo que cabe esperar un riesgo mayor de broncoespasmo.

Palabras clave: Antiinfecciosos. pH. Osmolaridad. Inhalar. Nebulizar. Aerosol.

Summary

Objective: To report the doses of inhaled anti-infective agents described in the literature for both the adult and paediatric population. In the case of anti-infective agents which were not approved for inhaled administration, to propose the optimum manner in which these should be prepared in order to achieve osmolality and pH values as similar as possible to physiological values.

Method: A search was carried out of Pubmed (between 1960 and 2005) for each of the anti-infective agents using the words "inhalation OR inhaled OR aerosol OR aerosolized OR nebulized". We also consulted text books, Micromedex and the technical specifications of the pharmaceutical products. Nebulised solutions were prepared using the drugs for which information was found. The drugs approved for inhaled administration were prepared according to the manufacturers' recommendations. For anti-infective agents which were not approved for inhaled administration, the raw materials and the branded drug products for intravenous administration available at our hospital were diluted using physiological saline solution and/or water for injection up to a final volume of 4-5 ml. The osmolality and pH values of all the solutions were measured. The optimum form of preparation was considered to be one with values as close as possible to between 150 and 550 mOsm/kg for osmolality and 7 ± 0.5 for pH.

Results: Information about doses of 18 inhaled anti-infective agents was found (12 antibiotics, 5 antifungals and 1 antiviral); paediatric doses were described in 9 of these. Three of the anti-

Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Hidalgo Albert E. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farm Hosp* 2007; 31: 112-119.

Recibido: 25-07-2006
Aceptado: 04-12-2006

Correspondencia: Susana Clemente Bautista. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. e-mail: sclemente@vhebron.net

infective agents reviewed were approved for inhaled use in adult patients and four in paediatric patients. Of the 48 recommendations for dilution suggested for administration, two had an osmolality > 1,100 mOsm/kg and 5 an osmolality of < 100 mOsm/kg. Two dilutions had a pH > 8 and 14 a pH < 5.

Conclusions: There is limited literature regarding the doses of anti-infective agents for inhaled administration. The majority of anti-infective agents are not approved for inhaled administration. The dilution of the raw material or proprietary drugs with water or physiological saline solution for intravenous administration achieved solutions with appropriate osmolality in the majority of cases. Some of the solutions have extreme osmolality and/or pH levels, implying that it is reasonable to expect a greater risk of bronchospasm.

Key words: Anti-infective agents. pH. Osmolality. Inhaler. Nebuliser. Aerosol.

INTRODUCCIÓN

La administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria se utiliza básicamente para prevenir o tratar infecciones del aparato respiratorio en pacientes con fibrosis quística (FQ), en pacientes con bronquiectasias no secundarias a una FQ y en inmunodeprimidos, así como para el tratamiento de traqueobronquitis y de neumonías en pacientes con ventilación mecánica¹⁻⁴.

La utilización de antiinfecciosos por vía inhalatoria ha sido controvertida debido a la falta de indicaciones claras para el inicio de la terapia, la falta de especialidades farmacéuticas formuladas para ser administradas por dicha vía, el desconocimiento de la posología a seguir, el temor a crear resistencias y la incomodidad y dificultad a la cual está asociada sobre todo en el paciente intubado¹⁻⁶. A pesar de ello, varios antiinfecciosos, incluyendo beta-lactámicos, polimixinas y aminoglicósidos han demostrado beneficios clínicos cuando son inhalados por pacientes con FQ^{7,8}.

La administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria tiene la ventaja de alcanzar concentraciones elevadas de fármaco en el lugar de la infección, reduciendo los efectos indeseables sistémicos. No obstante, el método de administración, las propiedades fisicoquímicas del fármaco (pH y osmolaridad), las dosis utilizadas y las características propias del paciente, pueden modificar su eficacia^{1-6,9,10}.

Para la administración de antiinfecciosos en solución por vía inhalatoria, cuando no existe una presentación comercial adecuada para administrar por dicha vía, se utiliza el fármaco como materia prima o en la especialidad comercial por vía intravenosa reconstituida o diluida con agua para inyección (API) o solución salina fisiológica (SSF) según la estabilidad físico-química del antiinfeccioso, osmolaridad y pH de la solución. Lo ideal es que la osmolaridad y el pH de las soluciones sean lo más parecidos a los valores fisiológicos (300-400 mOsm/kg, y $7 \pm 0,5$,

respectivamente) para que sean bien tolerados. La literatura sugiere que una solución ideal para nebulizar debería tener una osmolaridad entre 150 y 550 mOsm/kg. Determinados pacientes presentan tos o broncoconstricción durante la nebulización, hecho que se ha relacionado sobre todo con la utilización de soluciones con osmolaridades < 100 o > 1.100 mOsm/kg, pH extremos y con conservantes que forman parte de algunos de los preparados intravenosos de los cuales se parte. En estos casos, la utilización de un broncodilatador podría reducir la irritación bronquial y la frecuencia de broncoespasmos^{1,6,11,12}.

El volumen de la solución a nebulizar debería ser de 4-5 mL. Volúmenes menores suponen un aumento de la viscosidad de la solución, dificultando la nebulización, mientras que volúmenes mayores no mejoran el rendimiento y contrariamente aumentan el tiempo de nebulización, entorpeciendo la adherencia al tratamiento¹.

Los ensayos clínicos o estudios que avalan el uso de antiinfecciosos por vía inhalatoria son escasos. Sólo se dispone de recomendaciones en cuanto a posología, duración del tratamiento y forma de preparación de la solución para nebulizar de los antiinfecciosos que tienen aprobada la administración por vía inhalatoria. Para el resto de antiinfecciosos, los datos que aparecen en la literatura en cuanto a pautas de dosificación son poco homogéneas y su utilización es básicamente empírica.

El objetivo de este trabajo fue recoger las dosis de los antiinfecciosos inhalados descritos en la literatura tanto en la población adulta como en la pediátrica. Para aquellos antiinfecciosos que no tienen la vía inhalatoria aprobada, proponer la forma óptima de preparación para conseguir una osmolaridad y un pH lo más cercano posible a los valores fisiológicos.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistemática, secuencial y repetitiva en la base de datos PubMed entre los años 1960 y 2005 utilizando las palabras clave "*inhalation OR inhaled OR aerosol OR aerosolized OR nebulized*" seguidas de cada uno de los antiinfecciosos citados en la *Guía de antiinfecciosos en pediatría* (2003) de Barroso y Moraga¹³. Se escogió esta guía por ser una guía completa, al mismo tiempo que sencilla y práctica que presenta los antiinfecciosos por grupos, facilitando por tanto, una búsqueda sistemática y ordenada. Se revisaron los artículos y publicaciones relacionadas. También se consultó la base de datos Micromedex®, libros de texto¹³⁻¹⁸ y las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas¹⁹⁻³⁴. Del total de la información hallada, tan sólo se tuvo en cuenta la que aportaba información en cuanto a dosis, osmolaridad y pH. El resto quedó excluida.

Se prepararon las soluciones para nebulizar de todos los fármacos de los que se encontró información (exceptuando zanamivir que se presenta como polvo para inhalación). Los fármacos con vía inhalada aprobada se pre-

pararon según las recomendaciones del laboratorio fabricante. Para los antiinfecciosos que no tienen aprobada la vía inhalatoria se prepararon diluciones de la materia prima o de las presentaciones comerciales por vía intravenosa reconstituyendo/diluyendo las dosis halladas en la literatura con API o/y SSF, siempre que por estabilidad físico-química fuera posible, hasta un volumen final de 4-5 mL. Se partió siempre de la presentación comercial disponible en ese momento en el servicio de farmacia de nuestro hospital, excepto con la nistatina que se partió de materia prima. También se tuvo en cuenta el contenido en metabisulfitos de las diferentes especialidades de aminoglicósidos, eligiendo las presentaciones con menor contenido.

Se midió la osmolaridad con un microosmómetro (modelo 3MO® Advanced Instruments, Inc. Medical Europa, S.A.) y el pH con un pHmetro portátil (PHM80® Radiometer Copenhagen) de todas las diluciones, excepto para caspofungina que se obtuvieron de las fuentes de información bibliográficas. En el caso de haber realizado más de una dilución, utilizando un diluyente diferente y/o realizando diferentes concentraciones, para una misma dosis de un fármaco, se consideró como forma óptima de preparación, la más próxima posible a una solución de una osmolaridad entre 150 y 550 mOsm/kg y a un pH de $7 \pm 0,5$.

RESULTADOS

Se describen en la literatura 18 agentes antiinfecciosos en solución para ser inhalados en la población adulta, de los cuales 12 son antibióticos (amikacina, amoxicilina, aztreonam, cefotaxima, ceftazidima, colistina, gentamicina, imipenem/cilastatina, ticarcilina, tobramicina, tobramicina sin sulfitos y vancomicina), 5 antifúngicos (anfotericina B convencional, anfotericina B liposomal, caspofungina, nistatina y pentamidina), y 1 antivírico (ribavirina).

Para la población pediátrica se han encontrado descritos 9 antiinfecciosos, de los cuales 7 son antibióticos (amikacina, colistina, gentamicina, ticarcilina, tobramicina, tobramicina sin sulfitos, vancomicina), 1 antifúngico (pentamidina) y 1 antivírico (ribavirina).

De los 18 antiinfecciosos descritos, tan sólo 3 tienen la vía inhalada aprobada en adultos: tobramicina sin sulfitos (Tobi®), colimicina (Colistimetato de Sodio GES®), y pentamidina (la especialidad Pentacarinat® y no Pentam® que es la que en la actualidad importa el Ministerio). En pediatría, de los 9 hallados, cuatro tienen la vía inhalada aprobada: los tres descritos anteriormente más ribavirina (Virazole®).

En la tabla I, se describen las dosis descritas en la bibliografía de los antiinfecciosos por vía inhalatoria tanto para la población adulta como para la pediátrica, la forma de preparación de cada una de las dosis encontradas, el pH y la osmolaridad de la solución correspondiente a

la dilución descrita, la aprobación o no aprobación de la vía inhalada y el grado de evidencia clínica de la literatura hallada. Las citas bibliográficas que aparecen en la casilla de dosis referencian a la dosis o intervalo de dosis descritos; y los valores de pH y osmolaridad corresponden a la forma de preparación referenciada. En esta tabla también se incluye meropenem, el cual a pesar de no haberse encontrado descrito en la literatura, ha sido utilizado por vía inhalatoria en nuestro hospital previa autorización de uso compasivo.

La escala que se utiliza para clasificar la calidad de la evidencia de cada antiinfeccioso por grupo de población es la que se emplea en nuestro hospital para elaborar las guías de práctica clínica y que básicamente es la adaptación del modelo escocés (Tabla II). Si para cada uno de los antiinfecciosos hay diferentes fuentes con diferentes calidades de evidencia, en la tabla I consta el grado de mayor evidencia encontrado.

Las especialidades farmacéuticas de tobramicina, gentamicina y amikacina contienen metabisulfito sódico como excipiente. Para hacer las diluciones de gentamicina y tobramicina se partió de la especialidad con menor contenido en metabisulfito sódico por miligramo (mg) de fármaco, excepto en la preparación de gentamicina de 20 mg en la que por volumen de solución se prefirió partir de la presentación de 80 mg/2 ml en vez de la de 240 mg/3 ml, siendo esta última la de menor contenido en bisulfitos. En el caso de la amikacina, la presentación fue indiferente ya que contienen la misma cantidad por mg de fármaco. En la tabla III se muestra el contenido en bisulfito de las diferentes presentaciones de estas especialidades.

Se ha indicado la forma de preparación de 48 soluciones de antiinfecciosos para nebulizar. Algunas de ellas se apartan de los parámetros recomendados, 2 tienen una osmolaridad > 1.100 mOsm/kg y 5 < 100 mOsm/kg, y 2 tienen un pH > 8 y 14 un pH < 5 .

DISCUSIÓN

La terapia antiinfecciosa inhalada, a pesar de ser ampliamente utilizada, no goza de un buen respaldo bibliográfico. Tan sólo unos pocos medicamentos tienen legalmente reconocida la vía inhalatoria como forma de administración. La mayoría se utilizan empíricamente con la única evidencia, en muchos casos, de la descripción en la literatura de algún caso clínico u opinión de grupo de expertos.

En nuestro trabajo hemos intentado plasmar la situación actual de la antibioterapia inhalada, considerando los antiinfecciosos inhalados utilizados, y resaltando la descripción de las dosis utilizadas y la forma de administración de aquellos que no tienen la vía inhalada aceptada, con la intención de facilitar al clínico y al personal de enfermería la utilización de este tipo de terapia. La medida del pH y osmolaridad de las diluciones permite prever una posible intolerancia en la administración al no partir

Tabla I. Dosificación y preparación de antiinfecciosos por vía inhalatoria

Fármaco	Dosis	Forma de preparación	Osmolaridad mOs/kg	pH	Aprobada	Evidencia
Amikacina (AK)	Adulto					
	400 mg cada 8 h ³⁵	1,6 ml AK 500/2 ml + 2,4 ml API	331	4,6	No	IIb
	100 mg cada 12 h ^{1,36}	1,6 ml AK 125/2 ml + 2,4 ml SSF	254	4,1		
	500 mg cada 12 h ¹³	2 ml AK 500/2 ml + 2 ml API	412	4,6		
	Niños					
	< 12 años: 250 mg cada 12 h ¹³	1 ml AK 500/2 ml + 3 ml SSF	430	4,6	No	IV
Amoxicilina (AX)	Adulto					
	500 mg cada 12 h ^{13,37-40}	4 ml AX 1g/8 ml API	596	8,8	No	III
Anfotericina B (AB)	Adultos					
	5-6 mg cada 6-12 h ^{1,4,13,41}	5-6 ml de 50 mg AB/50 ml API	9	5,5	No	Ib
	10 mg cada 6-8 h ⁴²					
AB liposomal (ABL)	Adultos					
	24 mg	6 ml de 50 mg ABL/12 ml API	285	7,5	No	IIb
	24 mg tres veces/semana (1-2 mes post trasplante de pulmón) ⁴³					
	24 mg/semana (3-6 mes postrasplante de pulmón) ⁴³					
	24 mg/cada 2 semanas (después del 6 mes postrasplante) ⁴³					
Aztreonam (AZ)	Adultos					
	1.000 mg cada 12 h ¹³	1.000 mg AZ/4 ml API	1.134	4,9	No	IV
	500 mg cada 12 h ¹³	500 mg AZ/4 ml API	570	5		
Caspofungina (CP)	Adultos					
	50 mg ⁴⁴	50 mg CP/5 ml SSF	301	< 6,3	No	III
	150 mg ⁴⁴	150 mg CP/5 ml SSF	326	< 6,3		
Cefotaxima (CX)	Adulto					
	500 mg cada 6-12 h ^{1,4}	5 ml CX 1.000 mg/10 ml API	364	5,1	No	IV
	1.000 mg cada 12 h ¹	1.000 mg CX/5 ml API	706	5,4		
Ceftazidima (CZ)	Adulto					
	1.000 mg cada 12 h ^{1,6,13,45-47}	1.000 mg CZ/5 ml API	596	7,3	No	Ib
	500 mg cada 6-12 h ^{1,4,6,13}	5 ml CZ 1000 mg/10 ml API	335	7,5		
	250 mg cada 12 h ⁴⁸	2,5 ml CZ 1.000 mg/10 ml API + 2,5 ml SSF	352	7,6		
Colistina (CL)	Adulto					
	0,25 MU cada 6 h ⁴	1 ml CL 1 MU/4 ml + 4 ml API	20	8,5	Sí	Ib
	1 MU cada 8-12 h ^{1,33,49-51}	1 MU CL/4 ml API	77	7,9		
	2 MU cada 8-12 h ^{1,33,49}	2 MU CL/4 ml API	137	7,3		
	3 MU cada 12 h ^{1,49}	3 MU CL/4 ml API	183	7,5		
	Niños					
	< 2 años: 1-2 MU cada 8-12 h ³³	2 ml de CL 1 MU/4 ml API + 2 ml API	35	7,4	Sí	Ib
	< 6 años: 1-3 MU cada 12 h ⁴⁹					
	< 6 años: 0,5 MU cada 12 h ¹³					
	> 6 años: 1-2 MU cada 12 h ^{13,51}					
Gentamicina (GT)	Adultos					
	40 mg cada 6-12 h ^{4,52}	0,5 ml GT 240/3 ml + 3,5 ml SSF	293	4,4	No	Ib
	80 mg cada 8-12 h ^{1,53,54}	1 ml GT 240/3 ml + 3 ml SSF	296	4,4		
	160 mg cada 8-12 h ^{13,55}	2 ml GT 240/3 ml + 2 ml SSF	277	3,5		
	Niños					
	20 mg cada 12 h ⁵⁶	0,5 ml GT 80/2 ml + 3,5 ml SSF	282	4,1	No	IIb
	< 2 años: 40 mg cada 12 h ¹³					
	> 2 años: 80 mg cada 12 h ^{13,57,58}					
	< 1 año: 80 mg cada 12 h ⁵⁹					
	> 1 año: 120 mg cada 12 h ⁵⁹	1,5 ml GT 240/3 ml + 3 ml SSF	268	4,6		
	Adolescentes: 160 mg cada 12 h ¹³					

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla I. Dosificación y preparación de antiinfecciosos por vía inhalatoria (continuación)

Fármaco	Dosis	Forma de preparación	Osmolaridad mOs/kg	pH	Aprobada	Evidencia
<i>Imipenem-cilastatina (IC)</i>	<i>Adultos</i>					
	500 mg cada 8 h ¹⁰	500 mg IC/10 ml SSF	651	7,4	No	Ib
<i>Meropenem (MP)</i>	<i>Adultos</i>					
	500 mg cada 12 h	500 mg MP/10 ml API	350	7,9	No	IV
	1.000 mg cada 12 h	1.000 mg MP/10 ml API	663	8		
<i>Nistatina (N)</i>	<i>Adultos</i>					
	50.000-500.000 UI cada 4-12 h ^{60,61}	50.000 UI N/5 ml SSF	303	6,9	No	IV
		100.000 UI N/5 ml SSF	296	6,9		
		250.000 UI N/5 ml SSF	296	6,9		
		500.000 UI N + 5 ml SSF	296	6,9		
<i>Pentamidina (P)</i>	<i>Adulto</i>					
	300 mg/mes ^{1,14,17,18,21,62-68}	300 mg P/5 ml API	193	5,7	Sí	Ib
	150-300 mg/14-28 días ^{62-65,69-70}	300 mg: 300 mg P/6 ml API	167	6,1		
	<i>Niños</i>					
	< 4 años: 150 mg/mes ⁶⁹	5 ml de 300 mg P/10 ml API	119	6	Sí	III
	< 5 años: 8 mg/kg ¹⁴					
	> 4-5 años: 300 mg/mes ^{14,65,69}					
	120 mg/28 días, 60 mg/14 días ⁷¹					
<i>Ribavirina (R)</i>	<i>Adultos</i>					
	6 g/día ^{14,20,72}	6 g R/100 ml de API (3 tandas de 2 h)	225	4	No	III
		6 g R/300 ml API (durante 12-18 h/día)	96	4,9		
	<i>Niños</i>					
	6 g/día ^{14,20,72,73}				Sí	Ib
<i>Ticarclina (TC)</i>	<i>Adultos</i>					
	1.000 mg cada 12 h ¹	1.000 mg TC/4 ml API	2.156	6,2	No	III
	<i>Niños</i>					
	1.000 mg cada 12 h ¹²				No	III
<i>Tobramicina (TB)</i>	<i>Adultos</i>					
	40 mg cada 6 h ⁴	0,8 ml TB 100/2 ml + 3,2 ml SSF	270	5,7	No	Ib
	60-80 mg cada 8 h ¹⁴	80 mg: 1,6 ml TB 100/2 ml + 2,4 ml SSF	243	5,6		
	100 mg cada 8-12 h ^{1,13,46,74}	2 ml TB 100/2 ml + 2 ml SSF	230	5,5		
	200 mg cada 12 h ^{1,10,13}	4 ml TB 100/2 ml	165	5,6		
	300 mg cada 12 h ⁷⁵	6 ml TB 100/2 ml	165	5,6		
	<i>Niños</i>					
	40-80 mg/8-12 h ^{14,49,76}	50 mg: 1 ml TB 100/2 + 3 ml SFF	263	5,6	No	Ib
<i>TB sin sulfitos (TBss)</i>	<i>Adultos</i>					
	300 mg cada 12 h ^{14,29,49,51,77,78}	5 ml de TBss	173	6,1	Sí	Ib
	<i>Niños</i>					
	> 6 años: 300 mg cada 12 h ^{14,29,49,51,77,78}				Sí	Ib
<i>Vancomicina (V)</i>	<i>Adultos</i>					
	120 mg cada 6 h ⁷⁹	2,5 ml de 500 mg V/10 ml SSF + 2,5 ml SSF	304	3,7	No	IV
	250 mg cada 6-12 h ^{4,80}	5 ml de 500 mg V/10 ml SSF	320	3,5		
	<i>Niños</i>					
	4 mg/kg/6 h ^{81,82}				No	III

Amikacina: Amikacina Normon®; Amoxicilina: Amoxi Gobens®; Anfotericina B desoxicolato: Fungizona®; Anfotericina B liposomal: Ambisome®; Aztreonam: Azactam®; Cefotaxima: Claforan®; Ceftazidima: Kefamin®; Colistina: Colistimetato GES®; Gentamicina: Genta-Gobens®; Imipenem-cilastatina: Tienam®; Meropenem: Meronem®; Nistatina: materia prima; Pentamidina: Pentam®; Ribavirina: Virazole®; Ticarcilina: Ticarpen®; Tobramicina sin sulfitos: Tobi®; Tobramicina: Tobra-Gobens®; Vancomicina: Vancomicina Normon®.

Tabla II. Escala para clasificar la calidad de la evidencia
(niveles I a IV)

Nivel	Tipo de evidencia
Ia	Ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, sin ninguna limitación metodológica (en cuanto a desviaciones, precisión y heterogenicidad de los resultados)
Ib	Ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, con alguna limitación metodológica
IIa	Estudios casi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos-control, con ninguna limitación metodológica (en cuanto a desviaciones y factores de confusión)
IIb	Estudios casi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos-control, con alguna limitación metodológica (en cuanto a desviaciones y factores de confusión)
III	Estudios descriptivos (longitudinales o de seguimiento, transversales, de correlación ecológica y otros). Series temporales. Registros y bases de datos
IV	Informes de comités de expertos. Opiniones basadas en la experiencia clínica. Informes de casos

Tabla III. Contenido en bisulfito sódico

Especialidades farmacéuticas	mg de bisulfito sódico/mg de antibiótico
Amikacina Normon® 125 mg/2 ml	0,0264 mg
Amikacina Normon® 500 mg/2 ml	0,0264 mg
Genta-Gobens® 40 mg/2 ml	0,16 mg
Genta-Gobens® 80 mg/2 ml	0,08 mg
Genta-Gobens® 240 mg/3 ml	0,04 mg
Tobra-Gobens® 50 mg/2 ml	0,056 mg
Tobra-Gobens® 100 mg/2 ml	0,028 mg

de una especialidad diseñada para ser administrada por vía inhalatoria.

Una limitación de nuestro estudio es que sólo se indica la forma de preparación a partir de las especialidades (marcas comerciales y presentaciones) disponibles en nuestro hospital, por lo que en muchas ocasiones sólo servirá como orientación cuando se tenga que partir de otras especialidades, ya que pH y osmolaridad podrían oscilar.

La realización de ensayos clínicos podría establecer dosis, frecuencia y duración de tratamiento, así como, demostrar su eficacia y seguridad.

Bibliografía

- Vendrell Pelat M, de Gracia Roldán J. Antibioterapia inhalada. Arch Bronconeumol 1997; 33: 41-8.
- Smaldone GC. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients. Respir Care 2004; 49: 635-9.
- Brown EM. Empirical antimicrobial therapy of mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. Journal Antimicrob Chemother 1997; 40: 463-8.
- Kolak J, van Saene H, de la Cal MA, Silvestre L, Peric M. Control of bacterial pneumonia during mechanical ventilation. Croat Med J 2005; 46: 183-96.
- Drugdex® Editorial Staff. Antibiotic aerosol therapy review. En: Drugdex Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff 2003; vol 115.
- Weber A, Morlin G, Cohen M, Williams-Warren J, Ramsey B, Smith A. Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance. Pediatr Pulmonol 1997; 23: 249-60.
- Smith AL, Ramsey B. Aerosol administration of antibiotics. Respiration 1995; 62 (Supl. 1): 19-24.
- Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Databas Syst Rev 2003; (3): CD001021.
- Crowther Labiris NR, Holbrook AM, Chrystyn H, Macleod SM, Newhouse MT. Dry powder versus intravenous and nebulized gentamicin in cystic fibrosis and bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1711-6.
- Badia JR, Soy D, Adrover M, Ferrer M, Sarasa M, Alarcon A, et al. Disposition of instilled versus nebulized tobramycin and imipenem in ventilated intensive care unit (ICU) patients. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 508-14.
- Portel L, Tunon de Lara JM, Vernejoux JM, Weiss I, Taytard A. Osmolarité des solutions utilises en nébulisation. Rev Mal Respir 1998; 15: 191-5.
- Chua HL, Collis GG, Le Souef PN. Bronchial response to nebulized antibiotics in children with cystic fibrosis. Eur Respir J 1990; 3: 1114-6.
- Barroso C, Moraga F, editores. Guía de antiinfecciosos en pediatría 2003. 6ª ed. Barcelona: Prous Science; 2003.
- Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM, editors. Pediatric dosage handbook. 10ª rev ed. Hudson, OH: Lexi-Comp's; 2003-2004.
- Isada CM, Kasten BL, Goldman MP, Gray LD, Aberg JA, editors. Infectious Diseases Handbook. 3rd ed. Hudson, OH: Lexi-Comp's; 1999.
- Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J, editors. The use of antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs. 5th rev ed. Oxford: Bath Press, 1997.
- Mensa J, Gatell JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT, et al., editores. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 15ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
- Sweetman SC, editor. Martindale. The complete drug reference. 33th ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
- Amikacina Normon®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Normon®. Marzo; 2002.
- Virazole®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Valeant Pharmaceuticals Iberica.
- Pentam®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. American Pharmaceutical Partners. Noviembre; 2002.
- Amoxi Gobens®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Normon.
- Azactam®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Bristol-Myers Squibb. Enero; 1996.
- Claforan®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Aventis Pharma. Abril; 1996
- Kefamin®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Biomed.
- Genta-Gobens®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Normon. Enero; 1994.
- Vancomicina Normon®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Normon. Junio; 1999.

28. Tobra-Gobens®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Normon. Febrero; 1996.
29. Tobí®. Ficha técnica de la especialidad. Lab Chiro Corporation Limited. Abril; 2002.
30. Fungizona®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Bristol Myers Squibb: Noviembre; 2001.
31. Ambisome®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Gilead Sciences. Febrero; 2002.
32. Tienam®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. MSD. Mayo; 1999.
33. Colistimetato GES®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. GES. Agosto; 2004.
34. Meronem®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Astrazeneca; 1999.
35. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 1998; 26: 31-9.
36. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Suter S, Kraemer R. Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (cef-tazidime and amikacin) in cysti fibrosis. *J Pediatr* 1987; 111: 599-605.
37. Amoxicilin (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System, Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2005.
38. Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. *Clin Ther* 1985; 7: 593-9.
39. Núñez S, Mena MD. Guía farmacológica de los distintos antibióticos, mucolíticos y proteolíticos utilizados por vía inhalatoria. Disponible en: [www.faes.es/cursos/inalair/curso/modulo3/desarrollo/4/centro.lasso-17k-\(consulta: 25/10/2005\)](http://www.faes.es/cursos/inalair/curso/modulo3/desarrollo/4/centro.lasso-17k-(consulta: 25/10/2005)).
40. Hill SL, Morrison HM, Burnett D, Stockley RA. Short term response of patients with bronchiectasis to treatment with amoxycillin given in standard or high doses orally or by inhalation. *Thorax* 1986; 4: 559-65.
41. Conneally E, Cafferkey MT, Daly PA, Keane CT, McCann SR. Nebulized amphotericin B as prophylaxis against invasive aspergillo-sis in granulotopenic patients. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 403-6.
42. Amphotericin B (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System, Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2005.
43. Monforte V, Gavalda J, Roman A, Lopez R, Bravo C, Pou L, et al. Pharmacokinetics and efficacy of nebulized Ambisome (n-Amb) in lung trasplantation. *Heart Lung Trasplant (Supl.)* 2005; 24 (2S).
44. Wong-Beringer A. Suitability of caspofungin for aerosol delivery. *Chest* 2005; 128; 3711-6.
45. Bressolle F, de la Coussaye JE, Ayoub R, Fabre D, Gomeni R, Saissi G, et al. Endotracheal and aerosol administrations of ceftazidime in patients with nosocomial pneumonia: pharmacokinetics and absolute bioavailability. *Antimicrob Agents and Chemother* 1992; 36: 1404-11.
46. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiecta-sis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Resp Med* 1999; 93: 476-80.
47. Ceftazidima. (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System, Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2005.
48. Wood GD, Boucher BA, Croce MA, Hanes SD, Herring VL, Fabian TC. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 972-82.
49. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 690-703.
50. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 831-8.
51. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658-64.
52. Lin HC, Cheng HF, Wang CH, Liu CY, Yu CT, Kuo HP. Inhaled gentamicin reduces airway neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2024-9.
53. Adair CG, Gorman SP, Byers LM, Jones DS, Feron B, Crowe M, et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin. *Intensive Care Med* 2002; 28: 426-31.
54. de Lima LS, Bogossian M. Clinical response to inhalation and oral antibiotics in patients with bronchiectasis. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45: 229-36.
55. Goldman JM, Bayston SM, O'Connor S, Meigh RE. Inhaled microni-sed gentamicin powder: A new delivery system. *Thorax* 1990; 45: 939-40.
56. Kun P, Landau LI, Phelan PD. Nebulized gentamicin in children and adolescents with cystic fibrosis. *Aust Paediatr J* 1984; 20: 43-5.
57. Twiss J, Byrnes C, Johnson R, Holland D. Nebulised gentamicin-sui-table for childhood bronchiectasis. *Int J Pharm* 2005; 295: 113-9.
58. Battistini A, Grzincich GL, Grandi F, Ferrara D, Carchesio I, Pistoc-chi S. Aerosol administration in antibiotic therapy of cystic fibrosis. *Pediatr Med Chir* 1983; 5: 161-9.
59. Heinzl B, Eber E, Oberwaldner B, Haas G, Zach MS. Effects of inha-led gentamicin prophylaxis on acquisition of *Pseudomonas aerugino-sa* in children with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 32-7.
60. Muller M. Pulmonary aspergillosis in an immunocompetent female patient. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 760-5.
61. Nystatin (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System, Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2005.
62. Marras TK, Sanders K, Lipton JH, Messner HA, Conly J, Chan CH. Aerosolized pentamidine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumo-nia after allogeneic marrow transplantation. *Transpl Infect Disease* 2002; 4: 66-74.
63. Rizzardi GP, Lazzarin A, Musicco M, Frigerio D, Maillard M, Lucchini M, et al. Better efficacy of twice-monthly than monthly aerosolised pen-tamidine or secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. An Italian multicentric randomised controlled trial. The Italian PCP Study Group. *J Infect* 1995; 31: 99-105.
64. Obaji J, Lee-Pack LR, Gutierrez C, Chan C. The pulmonary effects of long-term exposure to aerosol pentamidine: A 5-year surveillance study in HIV-infected patients. *Chest* 2003; 123: 1983-7.
65. Pentamidine (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System, Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2005.
66. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aro-solized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis cari-nii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syn-drome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N Engl J Med* 1992; 327: 1842-8.
67. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftink Schattenkerk JK, Nielsen TL, van der Graaf Y, Frissen JP, et al. A controlled trial of aerosoli-zed pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treat-ment Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1836-41.
68. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He E et al. *N Engl J Med* 1995; 332: 693-9.
69. Weinthal J, Frost JD, Briones G, Cairo MS. Successful *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis using aerosolized pentamidine in chil-dren with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1994; 12: 136-40.
70. Nebulized pentamidine. Healthline aerosol medicine. Disponible en: www.healthlinemed.com/Word/Nebulized_Pentamidine.DOC (con-sulta: 25/10/2005).
71. Principi N, Marchisio P, Honorato J, Gabiano C, Galli L, Caselli D, et al. Long-term administration of aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in infants and children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. The Italian Pediatric Collaborative Study Group on Pentamidine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12: 158-63.
72. Ribavirin. (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System, Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2005.
73. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory sycytial virus bronchiolitis. A ran-domized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 829-34.

74. McCall CY, Spruill WJ, Wade WE. The use of aerosolized tobramycin in the treatment of a resistant pseudomonal pneumonitis. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 692-5.
75. Drobnic ME, Suñe P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 39-44.
76. Tobramycin (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System, Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2005.
77. Graff GR, Burns JL. Factors affecting the incidence of *Stenotrophomonas maltophilia* isolation in cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 1754-60.
78. Sermet-Gaudelus I, Le Cocguic Y, Ferroni A, Clairicia M, Barthe J, Delaunay JP, et al. Nebulized antibiotics in cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 455-67.
79. Gradon JD, Wu EH, Lutwick LI. Aerosolized vancomycin therapy facilitating nursing home placement. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 209-10.
80. Maiz L, Cantón R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 287-9.
81. Solís A, Brown D, Hughes J, Van Saene HK, Heaf DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol* 2003; 38: 189-95.
82. Weathers L, Riggs D, Santeiro M, Weibley RE. Aerosolized vancomycin for treatment of airway colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 220-1.