

Serie

Antibióticos inhalados en bronquiectasias no debidas a fibrosis quística

Utilidad del Uso Prolongado de Antibióticos por Vía Inhalatoria en los Pacientes con Bronquiectasias no Asociadas con Fibrosis Quística

Clinical Respiratory Journal
Ene 2015

Comentario crítico
Dr. Fabián Caro



Utilidad del Uso Prolongado de Antibióticos por Vía Inhalatoria en los Pacientes con Bronquiectasias no Asociadas con Fibrosis Quística

En los enfermos con bronquiectasias no asociadas con fibrosis quística, el tratamiento prolongado con antibióticos por vía inhalatoria reduce la densidad bacteriana del esputo, aumenta la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa* y disminuye el riesgo de exacerbaciones agudas.

Introducción

La tos persistente, la expectoración crónica y las infecciones respiratorias recurrentes son las principales manifestaciones clínicas en los pacientes con bronquiectasias no asociadas con fibrosis quística (BNFQ), una enfermedad de diversa etiología que afecta considerablemente la calidad de vida. Las infecciones y la inflamación crónica de las vías aéreas se vinculan con daño bronquial irreversible y con dilatación de las paredes de los bronquios; la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*, entre otros microorganismos, contribuye indudablemente al proceso fisiopatológico de las BNFQ. Específicamente, la infección crónica por *P. aeruginosa* ocasiona exacerbaciones sintomáticas, declinación progresiva de la función respiratoria y deterioro de la calidad de vida. Las exacerbaciones recurrentes son una causa importante de mortalidad en estos pacientes.

El tratamiento antibacteriano tiene un papel decisivo en el abordaje de los enfermos con BNFQ; la terapia con antibióticos evita la colonización bacteriana crónica. Diversos trabajos demostraron que el uso prolongado de antibióticos por vía sistémica, especialmente macrólidos, reduce el índice de exacerbaciones y mejora la sintomatología. En este contexto, sin embargo, se requieren dosis altas de antibióticos durante períodos prolongados; estos esquemas se asocian con la aparición de gérmenes resistentes y con efectos adversos, tales como daño renal y ototoxicidad.

El uso de antibióticos por vía inhalatoria (AI) podría ser una alternativa útil, ya que de esta forma se logran concentraciones locales altas, sin el riesgo de toxicidad sistémica. No obstante, se han referido casos de irritación de las vías aéreas y obstrucción bronquial. Los resultados de los estudios al respecto, por el tamaño reducido de las muestras y por el diseño, son difíciles de interpretar. En el presente artículo, los autores realizaron una revisión sistemática y metanálisis de los ensayos disponibles con la finalidad de determinar la eficacia y la seguridad asociadas con el uso prolongado de AI en pacientes con BNFQ.

Pacientes y métodos

Los trabajos, publicados hasta 2014, se identificaron a partir de una búsqueda en Pubmed, Embase, *Web of Science* y *Cochrane Library*. Los pacientes debían tener diagnóstico confirmado de BNFQ por broncoscopia o tomografía computarizada de tórax, en tanto que los estudios debían ser prospectivos, de diseño aleatorizado y controlado y debían evaluar enfermos tratados con AI durante dos semanas o más, respecto de placebo o tratamiento sintomático. Sólo se consideraron los trabajos publicados en inglés. Se tuvo en cuenta la calidad metodológica de los estudios, la población analizada y la dosis y duración del tratamiento con AI.

En los ensayos se debía referir, como criterio principal de valoración, la reducción de la densidad bacteriana del esputo (\log_{10} unidades formadoras de colonias/g de esputo) o la erradicación de la infección por *P. aeruginosa*. La aparición de cepas de *P. aeruginosa* resistentes y de nuevas bacterias patógenas, el número de enfermos con exacerbaciones agudas durante el tratamiento, los cambios en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y en el *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) de calidad de vida y los efectos adversos fueron criterios secundarios de valoración. Las variables dicotómicas y continuas se consideraron como *odds ratio* (OR) y diferencias promedio ponderadas (DPP), respectivamente. La heterogeneidad entre los estudios se determinó con la prueba de *chi* al cuadrado de Cochrane y con el estadístico *I*². Cuando se comprobó una heterogeneidad importante (*I*² > 50%) se aplicaron modelos de efectos aleatorios; de lo contrario se utilizaron modelos de efectos fijos. Mediante análisis por subgrupos se intentó identificar las causas de la heterogeneidad. El sesgo de publicación se identificó con gráficos en embudo.

Resultados

Inicialmente, se identificaron 370 artículos, ocho de ellos aptos para el presente metanálisis, con la inclusión de 539 enfermos en total. Los estudios fueron publicados entre 1999 y 2014. En cinco de ellos se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con aminoglucósidos (tobramicina o gentamicina) por vía inhalatoria, en dos trabajos se analizaron los efectos del tratamiento con ciprofloxacina por vía inhalatoria y en el último ensayo se evaluó la terapia inhalatoria con colistina. En una investigación, los enfermos fueron tratados con tobramicina y ceftazidima por vía inhalatoria o con terapia sintomática. En los restantes, los enfermos del grupo control utilizaron placebo. Los tratamientos se extendieron durante dos semanas a un año.

Los resultados globales revelaron reducciones significativas en la densidad bacteriana del esputo, luego de la terapia con AI (DPP = 2.85; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.6 a 4.09; *p* < 0.00001). Los análisis por subgrupos mostraron que la terapia con tobramicina inhalatoria (DPP = 3.03; IC 95%: 1.66 a 4.40; *p* < 0.0001) o ciprofloxacina por vía inhalatoria (DPP = 3.57; IC 95%: 2.29 a 4.85; *p* < 0.00001) disminuyó, de manera significativa, la densidad bacteriana del esputo, respecto del grupo control. El tratamiento con AI también se asoció con índices más altos de erradicación de *P. aeruginosa* (OR = 6.6; IC 95%: 2.93 a 14.86; *p* < 0.00001).

Los resultados no sugirieron un incremento del riesgo de aparición de *P. aeruginosa* resistente, luego de la terapia con AI (OR = 1.6; IC 95%: 0.63 a 4.68; *p* = 0.32). La aparición de nuevas bacterias patógenas fue baja, y similar, en los grupos de tratamientos activos y control. No obstante, en los análisis por

Tabla 1.

Evento adverso	Total de estudios	Eventos totales		Magnitud del evento		Heterogeneidad	
		Macrórido	Control	OR (IC 95%)	p	I ² (%)	p
Cualquiera	5	165/216	169/221	1.02 (0.65 a 1.61)	0.93	25	0.26
Tos	3	26/123	24/28	1.11 (0.33 a 3.69)	0.87	54	0.11
Disnea	3	20/83	13/84	1.96 (0.38 a 10.20)	0.42	65	0.06
Fatiga	3	12/83	12/86	1.03 (0.44 a 2.44)	0.94	0	0.72
Cefalea	3	11/106	12/113	0.97 (0.41 a 2.31)	0.95	31	0.24
Hemoptisis	3	7/117	6/121	1.20 (0.39 a 3.74)	0.75	0	0.70
Náuseas	2	8/46	2/49	4.12 (0.95 a 17.78)	0.06	0	0.33
Sibilancias	3	20/83	4/84	6.74 (2.22 a 20.52)	0.0008	0	0.75
Broncospasmo	4	16/173	6/177	2.84 (1.11 a 7.25)	0.03*	0	0.59
Disgeusia	3	15/107	7/116	2.34 (0.96 a 5.69)	0.06	37	0.20
Todos	5	135/921	86/958	1.77 (1.32 a 2.36)	0.0001 *	15	0.24

(*) p < 0.05; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

subgrupos, el riesgo de infección por *H. influenzae* fue significativamente inferior en el grupo de pacientes tratados con AI (OR = 0.12; IC 95%: 0.02 a 0.69; p = 0.02).

El tratamiento prolongado con AI redujo el riesgo de exacerbaciones (OR = 0.46; IC 95%: 0.21 a 1; p = 0.05; I² = 68%). La heterogeneidad fue atribuible a las diferencias en la edad de los enfermos, en las condiciones clínicas basales, en los fármacos utilizados y en los esquemas antibacterianos aplicados. Un menor número de enfermos con exacerbaciones agudas, asignados a AI, requirieron tratamiento antibacteriano por vía sistémica (OR = 0.6; IC 95%: 0.37 a 0.97; p = 0.04). El VEF₁ y los puntajes del SGRQ no se modificaron en forma considerable. No se observaron diferencias importantes entre los grupos en la frecuencia de efectos adversos. Sin embargo, la incidencia de sibilancias (OR = 6.74; IC 95%: 2.22 a 20.52; p = 0.0008) y de espasmo bronquial

(OR = 2.84; IC 95%: 1.11 a 7.25; p = 0.03) fue más alta entre los enfermos tratados con AI, en comparación con los pacientes de los grupos control. La frecuencia de interrupciones prematuras de los protocolos por efectos adversos fue similar en ambos grupos, un fenómeno que demuestra que los antibióticos en nebulización se toleran bien.

Discusión

La colonización bacteriana de las vías respiratorias es habitual entre los pacientes con BNFQ y se asocia con exacerbaciones recurrentes y pronóstico desfavorable. La terapia con AI permite lograr concentraciones adecuadas de los fármacos en las vías aéreas inflamadas y dañadas e inhibir, así, la colonización microbiana. El presente metanálisis confirma la superioridad del tratamiento con AI, en términos de la reducción de la densidad bacteriana del esputo. La administración local de tobramicina

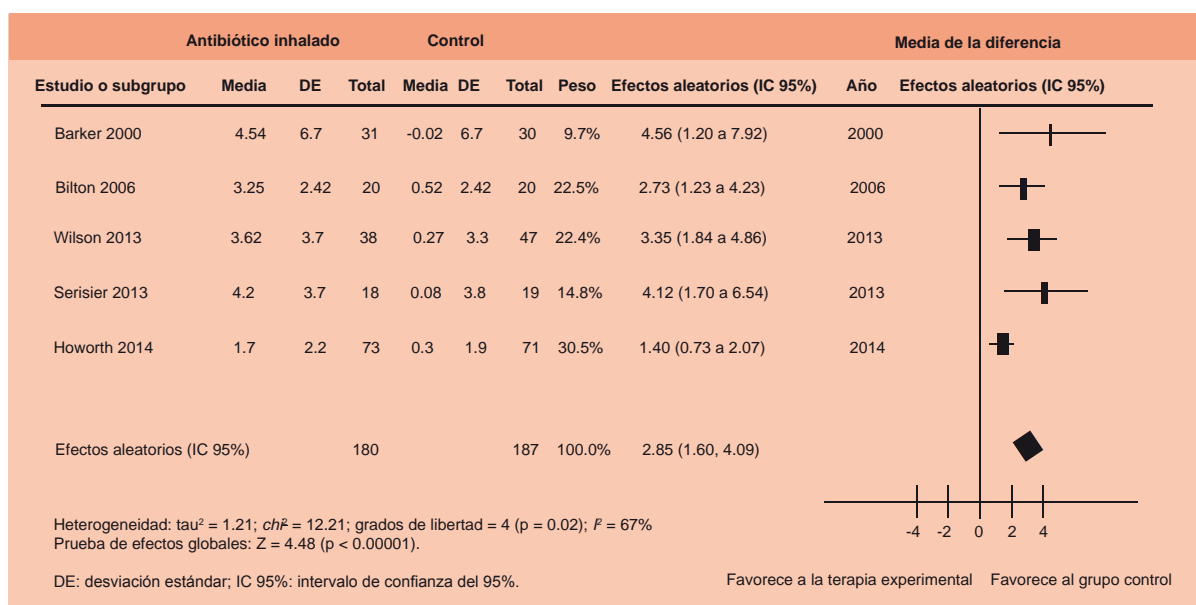


Figura 1.

y ciprofloxacina se asoció con beneficios similares, y si bien se dispuso de un único trabajo con colistina, en éste también se comprobó una disminución significativa de la densidad de *P. aeruginosa* en esputo después de cuatro y doce semanas de tratamiento. No se encontraron indicios de aumento de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a los antibióticos utilizados, de modo que la terapia por vía inhalatoria podría ser una excelente alternativa terapéutica en los enfermos con BNFQ.

La infección por *H. influenzae* fue menos común en los enfermos que recibieron AI; sin embargo, la aparición de nuevas bacterias patógenas fue similar en los dos grupos.

La disminución de la colonización bacteriana contribuiría a reducir la inflamación de las vías aéreas y el riesgo de exacerbaciones y a mejorar la evolución clínica. En dos estudios, la terapia prolongada con AI atenuó la gravedad de la enfermedad y disminuyó el número de internaciones y la duración de éstas. Por el tamaño reducido de las muestras y por la diversidad de los parámetros analizados, en el presente metanálisis, estos aspectos no pudieron ser evaluados.

La terapia con AI no se asoció con mejoras de la función pulmonar ni de la calidad de vida. La infección bacteriana crónica, añaden los autores, podría motivar enfermedad grave e irreversible de las vías aéreas, motivo por el cual la obstrucción bron-

quial no mejoraría luego de la terapia con AI. En dos estudios controlados, sin embargo, se comprobó mejoría del SGRQ.

La incidencia de sibilancias y broncoespasmo fue más alta en los enfermos que recibieron AI; la frecuencia de efectos adversos en general también fue mayor en los grupos de tratamientos activos. Incluso así, la administración de AI se toleró bien, los índices de interrupciones prematuras del tratamiento fueron similares en los grupos de tratamientos activos y de control.

Conclusión

En los pacientes con BNFQ, el tratamiento prolongado con AI se asocia con una reducción muy importante de la densidad bacteriana del esputo y con mayor probabilidad de erradicación de *P. aeruginosa* en esputo. No se encontraron indicios de que esta forma de tratamiento incremente el riesgo de *P. aeruginosa* resistente o de sobrecrecimiento de otras bacterias. La administración de antibióticos por nebulización redujo considerablemente el riesgo de exacerbaciones; sin embargo, no se vinculó con beneficios importantes sobre el VEF₁ o el SGRQ. Los riesgos y beneficios de esta forma de terapia, por lo tanto, deben ser meticulosamente evaluados. Es de esperar que las investigaciones futuras ayuden a establecer los esquemas óptimos de tratamiento con AI, en los enfermos con BNFQ.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicosalud.com

Título original: Efficacy and Safety of Long-Term Inhaled Antibiotic for Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Meta-Analysis

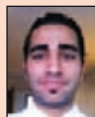
Traducción textual: Utilidad del Uso Prolongado de Antibióticos por Vía Inhalatoria en los Pacientes con Bronquiectasias no Asociadas con Fibrosis Quística

Autores: Yang J, Fan L, Xu J y colaboradores

Fuente: Clinical Respiratory Journal, Ene 2015

Comentario crítico

Tratamiento Antibiótico Inhalatorio de las Bronquiectasias no Asociadas con Fibrosis Quísticas



Dr. Fabián Caro

Médico Neumólogo de planta;
Coordinador del Consultorio de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID), Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Las bronquiectasias representan en la actualidad un desafío frecuente para el médico neumólogo, posiblemente relacionado con las nuevas técnicas tomográficas de alta resolución que son una herramienta común en la práctica diaria.

En la historia natural del paciente con bronquiectasias existe un fenómeno que suele marcar un "punto sin retorno": la colonización, la infección, o ambas, de la mucosa bronquial por un microorganismo potencialmente patógeno (MPP), sobre todo *Pseudomonas aeruginosa*, debido a su especial virulencia y predilección por el microambiente que generan las bronquiectasias.

Existe suficiente consenso para pensar que el aislamiento en esputo de *P. aeruginosa* pronostica una mala evolución, se asocia con mayor número y gravedad de las reagudizaciones, deterioro de la calidad de vida, mayor volumen y purulencia del esputo y deterioro funcional acelerado.

Se considera que el paciente está crónicamente colonizado cuando se aísla en esputo el mismo MPP 3 veces o más de forma consecutiva, separadas entre sí por un mes, durante un período de 6 meses.

Por su parte, se establece la presencia de infección bronquial crónica cuando la colonización bronquial por un MPP genera una respuesta inflamatoria con la aparición de síntomas, como expectoración purulenta crónica. Suele acompañarse de un aumento en el número de las reagudizaciones.

Las normas internacionales coinciden en que la presencia de *P. aeruginosa* en esputo debe tratarse precozmente de forma intensiva mediante terapia antibiótica, muchas veces de forma prolongada, ya que generalmente los pacientes manifiestan infección bronquial crónica.

No debe olvidarse que, aunque el pilar de tratamiento sean los antibióticos, se debe actuar de forma integral y multidisciplinaria al igual que en las bronquiectasias debidas a fibrosis quística (FQ), tratando de atacar la inflamación (antiinflamatorios, macrólidos), la obstrucción bronquial (broncodilatadores), las secreciones (mucolíticos, kinesioterapia respiratoria) y contemplar el estado general del paciente (rehabilitación pulmonar, nutrición y psicología).

Existe información que hace pensar en el uso de tratamiento antibiótico de forma prolongada en ciertas situaciones asociadas con colonización crónica por *P. aeruginosa*:

- Reagudizaciones repetidas (≥ 3 en un período de 12 meses)
- Recaídas tempranas
- Declinación acelerada del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, expresado como VEF₁%.

Aunque se describen diferentes esquemas que incluyen antibióticos por vía oral o intravenosa con actividad antiseudomónica, los antibióticos de forma inhalatoria ofrecen una mayor concentración en la vía aérea y menos efectos adversos sistémicos.

Sin embargo, son tratamientos costosos, que requieren un control estrecho de los efectos adversos locales como la irritación o la obstrucción bronquial.

En la Argentina disponemos de dos antibióticos para uso inhalatorio, tobramicina (polvo seco y solución para nebulizar) y colistimetato de sodio (solución para nebulizar). En ambos casos, la solución para nebulizar debe administrarse mediante nebulizadores especiales (*jet* o electrónicos con malla estática o dinámica). Las presentaciones intravenosas no son aptas para su uso de forma inhalatoria.

Los estudios sobre la efectividad de los antibióticos inhalatorios en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ son escasos, con una reducida cantidad de participantes y poblaciones heterogéneas, difíciles de interpretar o comparar.

Es por ello que resulta muy importante la revisión de este reciente metanálisis, que analiza los 8 ensayos clínicos más importantes controlados con placebo sobre antibióticos inhalatorios en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ (5 con tobramicina y 1 con colistina) e intenta determinar la eficacia y la seguridad asociadas con su uso prolongado en estos enfermos. Con respecto a la eficacia, los resultados mostraron que el tratamiento prolongado con el antibiótico inhalatorio redujeron el riesgo de exacerbaciones (*odds ratio* [OR] = 0.46; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.21 a 1; $p = 0.05$; $I^2 = 68\%$). En lo que respecta a la seguridad, no se observaron diferencias importantes en la frecuencia de efectos adversos. Sin embargo, la incidencia de sibilancias (OR = 6.74; IC 95%: 2.22 a 20.52; $p = 0.0008$) y de obstrucción bronquial (OR = 2.84; IC 95%: 1.11 a 7.25; $p = 0.03$) fue más alta entre los pacientes tratados con antibióticos inhalatorios, en comparación con los participantes de los grupos control. No obstante, la frecuencia de interrupciones permanentes y prematuras por efectos adversos fue similar en ambos grupos, lo que demuestra que los antibióticos nebulizados son bien tolerados.

En conclusión, la colonización crónica de bronquiectasias no debidas a FQ es un problema muy importante, tanto para el paciente que presenta una evolución acompañada de reagudizaciones como para el médico, que no dispone de suficiente información como para indicar un tratamiento sobre otro y requiere transcribir muchas veces los datos que surgen de pacientes con bronquiectasias debidas a FQ.

En este sombrío escenario se publica este reciente metanálisis, de mucha utilidad en la práctica para sostener la indicación de antibióticos nebulizados en este grupo de enfermos.

Sin embargo, aún se requiere de más información, obtenida de estudios controlados a largo plazo, que permita estandarizar y generalizar la indicación de los antibióticos inhalatorios de uso prolongado en este grupo de pacientes. Hasta entonces, la decisión de iniciar este tipo de tratamiento deberá ser personalizada, sobre la base de cada caso individual y de la relación riesgo/beneficio.

Bibliografía sugerida

- Evans SA, Turner SM, Bosch BJ. Lung function in bronchiectasis: The influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 9:1601-1604, 1996.
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society Guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 65(Suppl 1):1-58, 2010.
- Vendrell M, De Garcia J, Oliveira C, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 44:629-640, 2008.