

Colección

Trabajos Clave

Serie

Tratamiento de las Infecciones Pulmonares

Tobramicina

Antibióticos Inhalados para el Tratamiento de la Infección Pulmonar en Pacientes con Fibrosis Quística

Anna Meyer Children's University Hospital, Florencia;
Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia,
y otros centros participantes

Antibiotics
10(3):1-16, Mar 2021



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Antibióticos Inhalados para el Tratamiento de la Infección Pulmonar en Pacientes con Fibrosis Quística

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives

de

Taccetti G, Francalanci M, Cipolli M y colaboradores

integrantes de

Anna Meyer Children's University Hospital, Florencia; Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia, y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por

Antibiotics

10(3):1-16, Mar 2021

Por su eficacia y seguridad en comparación con los antibióticos sistémicos, el uso de antibióticos inhalados podría tener un papel importante para el tratamiento de infecciones y en la prevención de exacerbaciones pulmonares de la fibrosis quística.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) se caracteriza por infección crónica, en particular por *Pseudomonas aeruginosa*, inflamación de las vías respiratorias y disminución progresiva de la función pulmonar. La terapia con antibióticos se utiliza para preservar o mejorar la función pulmonar y constituye un pilar de la terapia de la FQ. El desarrollo y la introducción de medicamentos inhalados han cambiado el paradigma de atención de esta afección. La formación de una biopelícula en las vías respiratorias no solo facilita la colonización por *P. aeruginosa*, sino que, además, contribuye con la patogénesis de las exacerbaciones pulmonares.

La penetración deficiente de los antimicrobianos a través de la biopelícula bacteriana es una de las causas más importantes para el fracaso de la terapia antipseudomonas. La microbiota de las vías respiratorias es compleja y el entendimiento de las interacciones huésped-patógeno es fundamental para mejorar el tratamiento de las infecciones pulmonares por FQ.

El objetivo de esta revisión fue analizar los antibióticos inhalados disponibles en la actualidad para el tratamiento de las infecciones pulmonares en pacientes con FQ, con un enfoque particular en la erradicación de la infección por *P. aeruginosa* y la prevención de las exacerbaciones pulmonares.

Justificación de los antibióticos inhalados en la fibrosis quística

La administración crónica de antibióticos inhalados disminuye en la concentración de *P. aeruginosa* en el esputo, alivia los síntomas respiratorios, y mejora la calidad de vida y la función pulmonar. En comparación con la administración oral o intravenosa, la aplicación de antibióticos en aerosol permite administrar niveles relativamente altos del fármaco directamente a la vía aérea, lo que mejora los índices farmacocinéticos/farmacodinámicos y reduce la toxicidad sistémica.

No obstante, hay pocas opciones de antibióticos inhalados. La colistina, la tobramicina, el aztreonam lisina y la levofloxacina son los antibióticos inhalados más utilizados para el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ. No obstante, no existen pautas para seleccionar el antibiótico inhalado más apropiado en función de las características del paciente y, de hecho, la decisión de cambiar el antibiótico se basa más en la evolución clínica que en la sensibilidad del patógeno. Además, existe preocupación acerca del uso a largo plazo y la resistencia a estos agentes.

Estado actual de los antibióticos inhalados en la fibrosis quística

La colistina es un polipéptido catiónico que altera la integridad de la membrana celular bacteriana. En su formulación para inhalar, reduce los síntomas clínicos y la inflamación y mejora la función pulmonar en paciente con FQ, pero se ha vinculado con efectos adversos. Y aunque ha sido utilizada durante décadas en esta patología, no se han realizado estudios aleatorios controlados con placebo. El polvo de colistina se asocia con tos, dolor orofaríngeo y alteración del gusto; sin embargo, estos efectos secundarios se han reducido con la mejora en las técnicas de inhalación. Un estudio reciente demostró que el perfil de seguridad de la colistina inhalada era similar al de otros antibióticos antipseudomonas inhalados.

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido que inhibe la síntesis de proteínas. La inhalación de este agente mejora la función pulmonar y disminuye la concentración de *P. aeruginosa* en el esputo de pacientes con FQ, así como las tasas de hospitalización. Además, se ha demostrado que la terapia con aerosol de tobramicina a largo plazo es bien tolerada y no se asocia con eventos adversos inesperados. La formulación en polvo presenta un perfil de seguridad y eficacia comparable a la formulación para inhalación, pero con mayores tasas de satis-

Tabla 1. Antibióticos inhalados para el tratamiento de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

Antibióticos	Tipo de antibiótico	Mecanismo de acción	Formulaciones	Nombre comercial	Tiempo de nebulización	Dosificación	Frecuencia
Tobramicina	Aminoglucósido	Inhibición de la síntesis de proteínas	Solución para nebulización	Tobramicina®	15 minutos	300 mg/5 ml	Dos veces al día
				Tobi®	15 minutos	300 mg/5 ml	Dos veces al día
				Bramitob®	15 minutos	300 mg/4 ml	Dos veces al día
				Vantobra®	4 minutos	170 mg/1.7 ml	Dos veces al día
Aztreonam lisina	Monobactámico	Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana	Solución para nebulización	Causton®	2–3 minutos	75 mg/1 ml	Tres veces al día
Levofloxacina	Fluoroquinolona	ADN girasa y topoisomerasa IV	Solución para nebulización	Quinsair®	5 minutos	240 mg/3 ml	Dos veces al día
Colistimetato sódico*	Polimixina	Interrupción de la membrana celular bacteriana	Solución para nebulización	Promixin®	3 minutos	80 mg/3 ml	Dos/tres veces al día
				Colfinair®	3-4 minutos	80 mg/3 ml	Dos/tres veces al día

*Otros productos médicos a base de colistina pueden ser utilizados en otros países

facción y adhesión al tratamiento. La combinación de tobramicina inhalada y azitromicina es habitual, pero datos recientes informan que la azitromicina reduce la actividad antibacteriana de la tobramicina.

El aztreonam lisina es una formulación en aerosol del antibiótico aztreonam y lisina. La eficacia y seguridad del aztreonam lisina inhalado en el tratamiento de mantenimiento para la infección por *P. aeruginosa* se ha demostrado en un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Su uso alivia los síntomas respiratorios y mejora la función pulmonar, principalmente en pacientes con enfermedad moderada a grave; los efectos adversos tienden a ser leves o moderadores y más frecuentes en adultos que en niños. La tos es el efecto secundario más frecuente.

La levofloxacina es una fluoroquinolona de tercera generación, de amplio espectro. En pacientes con FQ, la administración de levofloxacina inhalada reduce la carga de *P. aeruginosa* en el esputo, mejora la función pulmonar, disminuye el uso de otros agentes antipseudomonas y reduce el riesgo de exacerbación pulmonar. Además, es segura y generalmente bien tolerada.

Estrategias antibióticas para erradicar *P. aeruginosa* y otros organismos patógenos

La terapia antibiótica para erradicar *P. aeruginosa* se considera el estándar de atención y debe iniciarse de forma temprana e inmediata después de la detección de esta bacteria en las vías aéreas de pacientes con FQ. No obstante, no suele ser eficaz en hasta el 40% de los pacientes y todavía no está claro cuál es el tratamiento con antibióticos inhalados más adecuado.

La erradicación de otros organismos patógenos, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y el complejo *Burkholderia cepacia* y otros patógenos emergentes, también se ha considerado para prevenir complicaciones en pacientes con FQ.

No obstante, no se pueden sacar conclusiones definitivas con respecto a las terapias para erradicar estos patógenos; si bien los estudios demuestran que esto es posible con antibióticos inhalados, se requieren investigaciones adicionales.

Terapia para la infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa*

La infección crónica por *P. aeruginosa* es uno de principales impulsores de la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ. El tratamiento con antibióticos inhalados mejora la función pulmonar y reduce la tasa de exacerbación pulmonar, pero hay datos limitados y se necesitan pruebas concluyentes. La estrategia tradicional de tratamiento intermitente de 28 días con antibióticos inhalados no parece ser tan beneficiosa como se creía anteriormente. La terapia antibiótica inhalada continua en la FQ es la más usada en la actualidad, y ha demostrado ser superior en eficacia y seguridad en comparación con el tratamiento intermitente. En este contexto, el uso diferentes combinaciones de antibióticos inhalados contra *P. aeruginosa* tiene actividad antibacteriana sinérgica y reduce la resistencia a los medicamentos.

Prevención de las exacerbaciones pulmonares

Las exacerbaciones pulmonares son frecuentes en personas con FQ, y sus manifestaciones clínicas son diferentes según la edad del paciente y la etapa de la enfermedad. Los antibióticos inhalados desempeñan un papel crucial en la prevención de las exacerbaciones agudas, sin embargo, la tasa de recurrencia es frecuente, incluso con terapia alternada continua. Esto destaca la necesidad de desarrollar tratamientos nuevos y más eficaces basados en antibióticos inhalados.

Un estudio reciente en pacientes adultos con FQ infectados por *P. aeruginosa* y con exacerbaciones pulmonares

agudas, demostró que la combinación de antibióticos inhalados e intravenosos mejoró la función pulmonar y la calidad de vida, en comparación con el uso de antibióticos intravenosos solos. No obstante, los datos son limitados. La administración de antibióticos inhalados dos o tres veces al día, en particular levofloxacina, parece ser la mejor estrategia terapéutica para prevenir las exacerbaciones pulmonares agudas. Sin embargo, la información disponible es escasa por lo que se justifican estudios adicionales.

Condiciones de las vías respiratorias y eficacia clínica de los antibióticos inhalados

La adhesión terapéutica es clave para la eficacia del tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con FQ, y varía de forma considerable entre diferentes grupos de edad. Además, se ha demostrado que se asocia con la complejidad de la terapia, el tiempo y la duración de la nebulización, la carga del tratamiento y la satisfacción del paciente.

Otro factor importante del efecto de los antibióticos inhalados es el entorno y las condiciones de las vías respiratorias. El moco de estas últimas de los pacientes con FQ es diferente del moco de los sujetos sanos. Tanto el moco como la biopelícula actúan como una barrera física protectora contra los antibióticos inhalados, en particular la tobramicina, y reducen los niveles del fármaco libre y, en consecuencia, su eficacia. En contraste, la eficacia de la colistina no parece verse afectada por la presencia de moco. Además, los efectos de los antibióticos nebulizados sobre las biopelículas son diferentes; por ejemplo, la levofloxacina tiene mayor actividad anti-biopelícula que los aminoglucósidos y el aztreonam. Las interacciones bacterianas también pueden alterar la capacidad de las terapias antimicrobianas para eliminar a *P. aeruginosa* de los pulmones de los pacientes con FQ, pero esto no se ha investigado en profundidad. El microbioma pulmonar de la FQ es una comunidad mixta compleja de microorganismos que influye en las condiciones clínicas del paciente y el resultado de la enfermedad.

Estudios recientes informan que los antibióticos inhalados pueden cambiar la composición de la microbiota

de las vías respiratorias inferiores en pacientes con FQ, y que estas comunidades bacterianas pueden influir en la respuesta al tratamiento.

En la actualidad no se recomienda el análisis del microbioma pulmonar en pacientes con FQ, pero esto podría proporcionar información clave para seleccionar el antibiótico inhalado y el enfoque terapéutico más adecuados.

Conclusiones

Los antibióticos inhalados tienen un papel importante en la FQ, en particular en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. Estos fármacos presentan ventajas, en términos de eficacia y seguridad, para el tratamiento de infecciones en personas con FQ en comparación con los antibióticos sistémicos, pero tienen como limitación la escasez de opciones disponibles en el mercado. La colistina, la tobramicina, el aztreonam lisina y, más recientemente, la levofloxacina, se han aprobado para pacientes con FQ, por lo que el uso continuo alternativo de antibióticos inhalados se ha vuelto cada vez más popular, en particular entre los pacientes infectados por *P. aeruginosa* con deterioro de la función pulmonar. Además, el uso de antibióticos inhalados podría desempeñar un papel fundamental en la prevención de exacerbaciones en pacientes con FQ.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siic.info/dato/resiic.php/173600