



REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



MESA DE INFECCIONES

Presente y futuro de la antibioterapia inhalada

R.M. Girón Moreno, R.M. Gómez-Punter, J.A. García Romero de Tejada,
E. Vázquez y G. Fernandes

Servicio de Neumología, Instituto de Investigación de la Princesa, Madrid, España

Introducción

Hace más de 30 años que comenzaron a utilizarse los antibióticos inhalados para el control de la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes con fibrosis quística (FQ). Ello surgió de la idea de obtener altas concentraciones en el lugar de la infección con pocos efectos secundarios y con una forma más cómoda de administración alternativa a la vía parenteral. Al inicio se empleaban las preparaciones intravenosas de distintos antimicrobianos. Hoy se dispone de tres preparaciones ya comercializadas: colistimetato de sodio, tobramicina solución para inhalación y, más recientemente, aztreonam, dejando las formulaciones intravenosas para otras infecciones bronquiales que requieren otros antibióticos.

Sin embargo, en un futuro no muy lejano presenciaremos el lanzamiento de antibióticos ya conocidos (levofloxacino, ciprofloxacino, amikacina) y alguna combinación (tobramicina-fosfocina), pero específicos para inhalación en distintas preparaciones: liposomal, polvo seco, etc., y con indicaciones más amplias, aparte de la FQ. En este capítulo haremos un repaso sobre el presente y el futuro que se abre en el tratamiento de la infección bronquial con la aerosolterapia antibiótica.

Dispositivos

En la actualidad disponemos para la inhalación de antibióticos de *nebulizadores tipo jet con efecto Venturi activo*, mediante pieza bucal, siendo estos los más adecuados dentro de este tipo de nebulizadores. Son suministrados por las empresas vigentes de oxigenoterapia aunque ha de especificarse correctamente en el impreso de solicitud. Estos

nebulizadores tienen un diseño que permite que con la inspiración del paciente penetre aire ambiental en la cámara de nebulización, de modo que este flujo de aire extra se suma al generado por el compresor, incrementándose así la producción de aerosol durante la inspiración. Los nebulizadores Ventstream® (Respironics), Pari LC plus®, Pari LC sprint® y Pari LC star® (Pari) disponen, además, de un sistema de válvulas que hace que durante la espiración se cierre la válvula de salida de la cámara de nebulización, con lo que evita la pérdida de aerosol durante esta fase y que el aerosol espirado salga del nebulizador a través de una salida independiente, y así no se mezcla con el nuevo aerosol. Pari LCstar® produce un 78% de partículas respirables, a diferencia de Pari LC plus® y Pari LC sprint®, que producen un 65 y un 68%, respectivamente, con lo que se consigue una penetración más profunda del fármaco usado con este nebulizador. Estos nebulizadores precisan de un compresor para su funcionamiento, pero tienen la ventaja de poder funcionar con compresores menos potentes (como Portaneb® o Pari Turbo boy®), que son más baratos.

Pero los más novedosos son los *nebulizadores de malla o de membrana*, que han constituido una gran revolución en el campo de la aerosolterapia, por su reducido tamaño y la rapidez de nebulización, aunque son suministrados, solo en casos especiales, por las empresas de oxígeno porque suponen un coste y un mantenimiento superiores a los anteriores ya que se estropean con más facilidad. En los nebulizadores de malla el aerosol se genera al pasar el líquido a nebulizar por los agujeros de una malla. No necesitan compresor y son menos pesados y ruidosos que los jet. Además de funcionar con electricidad, pueden funcionar con pilas y con la batería del coche. Hay dos tipos principales de nebulizadores de malla: estática y vibratoria. En los de malla estática el aerosol se genera aplicando una presión en el líquido para que pase

a través de los agujeros de la malla. En los de malla vibratoria el líquido pasa por los agujeros gracias a la vibración de la malla. La eficacia de los nebulizadores de malla es superior a la de los jet, con un mayor depósito pulmonar. También son menos voluminosos, más silenciosos y más rápidos que los de tipo jet, lo que se traduce en un mejor cumplimiento por parte del paciente. Disponemos en España del sistema eFlow® Rapid (Pari) y el sistema I-neb® (Respironics) (fig. 1).

El sistema eFlow Rapid® (Pari) contiene una membrana de metal perfectamente perforada con 3.000 agujeros que vibra a una frecuencia de 116 kHz y origina un tamaño de 4,1 µm de partículas. Funciona de manera continua, aunque gracias a su cámara de retención minimiza la pérdida del fármaco durante la espiración, aunque se puede disminuir la contaminación ambiental colocando un filtro. Tiene un volumen inicial de 2 a 6 ml y un volumen residual de 1,2 ml. Puede nebulizar la mayoría de los fármacos como broncodilatadores, antibióticos, mucolíticos y soluciones hipertónicas, aunque en este último caso es necesario que la limpieza de la malla sea concienzuda para evitar la obstrucción de los orificios por la sal. En la actualidad se están investigando distintos antibióticos con el dispositivo eFlow (Pari). En el caso de aztreonam lysina se denomina eFlow Altera®; a diferencia del anterior, dispone de una cámara más pequeña con un volumen de llenado y residual más reducido y nebuliza el fármaco en aproximadamente 2-3 min, originando un tamaño de partícula de 3,6 microm ($\pm 0,15$).

El sistema I-neb® (Respironics) combina la tecnología de malla vibratoria con la tecnología de AAD. El sistema de nebulización I-neb® AAD ha sido diseñado para liberar aerosol según dos algoritmos de respiración diferentes: el modo de respiración corriente (Tidal Breathing Mode, TBM) y próximamente contaremos con el modo de inhalación por objetivos (Target Inhalation Mode, TIM). En el I-neb® AAD en modo TBM, que hemos tenido disponible en España hasta ahora, el paciente inhala espontáneamente durante la respiración corriente y el aerosol se libera en pulsos que ocupan el 50-80% de la inhalación. En la versión del I-neb® AAD en modo TIM, el paciente es guiado, mediante una vibración, para que realice una inhalación lenta y profunda hasta una duración máxima de 8 s, en la que el aerosol se libera durante 7 s, dejando 1 s para la deposición de las partículas en el pulmón antes de iniciar la exhalación. La boquilla que se utiliza para el I-neb en modo TIM limita el flujo inspiratorio a 20 l/min, lo que permite una mejor deposición pulmonar. Para el uso de ambos modos de inhalación del I-neb se utiliza el mismo cuerpo del I-neb. El I-neb® en modo TIM ha demostrado que



Figura 1 Nebulizadores de malla vibratoria. A) eFlow Rapid® (Pari). B) I-neb® (Respironics).

mejora significativamente la deposición pulmonar (73,3%) frente al I-neb en modo TBM (62,8%), así como el cumplimiento ya que consigue reducir el tiempo de la inhalación.

I-neb® funciona con batería recargable y precisa un microchip o disco, que permite solo usarse con un tipo de colistina, Promixin® (Praxis). Al combinar la tecnología AAD, permite reducir la dosis del fármaco a la mitad debido a su aprovechamiento y evita la contaminación ambiental. Asimismo, como funciona al detectar el impulso inspiratorio, el sistema avisa si el tratamiento no se ha completado. La inhalación se ha de realizar con el dispositivo totalmente horizontal y se completa en unos 2 min; en caso contrario se ha de sospechar que los volúmenes corrientes están reducidos o existe una mala técnica inhalatoria en el paciente u obstrucción de los orificios de la malla. Tiene un volumen de llenado de 1 ml y un volumen residual de 0,1 ml. Existe la posibilidad de incorporar un sistema de grabación del cumplimiento de las sesiones del tratamiento, así como un programa para mejorar la técnica inhalatoria. La empresa Respironics® tiene un servicio técnico que se encarga del mantenimiento y recambio de piezas sin coste añadido.

A pesar de estos avances en la reducción del tiempo de administración, la nebulización sigue presentando el inconveniente del tiempo invertido en la preparación y posterior limpieza del dispositivo, por lo que se han desarrollado dos dispositivos: Inhalador T-326® y Turbospin® (fig. 2), que permitirán la administración de antibióticos en polvo seco me-



Figura 2 Administración en polvo seco para antibióticos. Dispositivos: A) Turbospin® (PH&T). B) Inhalador T-326 inhaler (Novartis). C) PulmoSphere™.

dian las llamadas PulmoSpheras™, partículas porosas, esféricas y huecas en las que insertan las moléculas de antibiótico. Con estos dispositivos, que son de pequeño tamaño, se va a reducir enormemente el tiempo empleado en la inhalación, por lo que se prevé que se favorezca el cumplimiento. Aprovechando esta tecnología se va a lanzar en los próximos meses tobramicina en polvo seco (TIP), y en investigación están colistimetato de sodio y ciprofloxacino.

Antibióticos

Tobramicina solución para inhalación (TSI)

Disponemos en la actualidad de dos presentaciones de TSI: TOBI® Novartis AG (300 mg/5 ml), realizados los estudios con el nebulizador Pari LC PLUS™ y el compresor 4-6 l/min PulmoAide (DeVilbiss), y Bramitob® Chiesi Farmaceutici (300 mg/4 ml), con el nebulizador Pari LC PLUS™ y el compresor Pari Turbo Boy™. Se han diseñado trabajos con este antibiótico con nebulizadores más rápidos como Pari eFlow® rapid, demostrando, además de la reducción del tiempo de inhalación, una mayor penetración pulmonar. Ambas formulaciones se prescriben en pautas de 28 días seguidos de 28 días de descanso (pauta “on-off”), para evitar la inducción de resistencias, dada la alta dosis usada. La tobramicina es un antibiótico bactericida con buena tolerabilidad, activo principalmente frente a bacilos gram negativos, aunque no frente a *B. cepacia* ni *S. maltophilia*, y algunos gram positivos como *S. aureus* y *Enterococcus*. Es el primer antibiótico que constató su eficacia, frente a placebo, en los pacientes con FQ colonizados por *Pseudomonas*, hace ya más de 10 años, y en estudios más actuales en la erradicación de la primoinfección. No se ha detectado en ensayos clínicos ni toxicidad renal ni pérdida de audición, aunque sí pueden ocurrir acúfenos leves o moderados y transitorios. Ocasionalmente puede acontecer broncoconstricción tras su inhalación, por lo que es importante que la primera dosis del fármaco sea nebulizada en el centro asistencial para valorar la necesidad de broncodilatadores previos a la inhalación del mismo.

Tobramicina inhalación en polvo seco (TIP)

Próximamente se presentará en el mercado TIP, tobramicina administrada mediante la tecnología de PulmoSpheras™, con el dispositivo de polvo seco T-326®, a una dosis de 112 mg, 4 inhalaciones de 28 mg, también en períodos “on-off” de 28 días. Se han realizado diversos estudios con TIP en pacientes con FQ colonizados por *Pseudomonas* para establecer dosis idónea, eficacia y seguridad comparado con placebo, durante 28 días (estudio Evolve) y con TSI durante 3 ciclos (estudio Eager), concluyendo que TIP es efectivo, bien tolerado, mejora la función pulmonar, disminuye la densidad de *Pseudomonas* en esputo, reduce el número de hospitalizaciones y uso de antibióticos, de forma similar a TSI, aunque presenta una incidencia algo mayor de tos y disfonía. Pero la principal ventaja que presenta TIP es la facilidad de su administración, por lo que simplifica el tiempo invertido y aumenta la disponibilidad de realizar la inhalación, lo que se traducirá en un mejor cumplimiento.

Colistimetato de sodio

En el momento actual existen dos presentaciones: Promixin® Praxis (1 millón UI/vial), utilizado con sistema de aerosol denominado I-neb® ADD® Philips Respironic, y colistimetato de sodio GES® (1 MUI/1 vial/4 ml), utilizado con los dispositivos Pari LC Plus o Pari e-flow® rapid. El colistimetato de sodio es un antibiótico polipéptido que pertenece al grupo de la polimixina; debido a su naturaleza catiónica puede dañar la membrana celular y ser bactericida frente a bacterias gram negativas aeróbicas enterobacterias, excepto *Proteus*, *Providencia* y más del 50% de *Serratia*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Son resistentes más del 50% de *Stenotrophomonas maltophilia*, *Neisseria*, *Brucella* y *Burkholderia cepacia*. En general, es bien tolerado y con mayor frecuencia que tobramicina produce broncoconstricción, sobre todo en pacientes con hiperreactividad de la vía aérea. Existe en Europa una gran experiencia en su uso en los pacientes con FQ, BQ no FQ y colonización crónica por *Pseudomonas*, aunque con escaso respaldo científico. En la actualidad, pendiente de resultados de un ensayo clínico doble ciego con Promixin® 1 millón cada 12 h en pacientes con BQ no FQ colonizados por *Pseudomonas*.

Se ha desarrollado colistimetato de sodio en polvo seco (Colobreathe) y se han realizado estudios en fase III aunque hasta la fecha no hay publicaciones al respecto de sus resultados.

Aztreonam lysina (AZLI)

Aztreonam es un antibiótico betalactámico monobactámico con amplia actividad frente a gram negativos aerobios: *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Achromobacter*, *Acinetobacter* (no actividad frente a gram positivos ni anaerobios). Inhibe la síntesis de la pared bacteriana y su actividad es “tiempo dependiente”, al contrario que tobramicina, que es “concentración dependiente”, en la que el pico es lo más relevante.

AZLI (Cayston® Gilead) contiene 75 mg de aztreonam y 46,7 mg de lisina diluidos en 1 ml de suero salino al 0,17%, nebulizándose con Altera®. Se administra en pautas “on-off” de 28 días y en un intervalo de 8 h para conseguir una mayor eficacia bactericida. Se han diseñado 3 estudios en fase III en los pacientes con FQ y colonización por *P. aeruginosa*: AIR CF1: AZLI 75 mg cada 8 h frente a placebo durante 28 días; AIRCF2: AZLI 75 mg cada 12 u 8 h, frente a placebo durante 28 días, en la que todos los pacientes recibían 28 días de TIS (300 mg/12 h) en el período de inclusión, y AIRCF3: 18 meses de seguimiento (9 ciclos “on” “off”) de los enfermos participante de AIR CF1 y AIR CF2. En este último estudio se incluyó a 274 pacientes de 29 años de edad (8-74 años) con un FEV₁ de 56%. Los pacientes recibían la misma dosis asignada en el estudio anterior (AIR CF1 o AIR CF2). Se observó una tasa baja de hospitalizaciones durante los 18 meses del estudio y los efectos adversos se relacionaron con la propia enfermedad. Durante los 9 ciclos de 28 días de AZLI subió el FEV₁ en aproximadamente un 6,01% y en 4,2 puntos mejoró la calidad de vida medida por el cuestionario específico de calidad de vida (CFQR). La densidad de *Pseudomonas* disminuía, retornando a los valores de los 28 días off (-0,6 log10). Los pacientes ganaban 1,6 kg. No se evidenció desarrollo de resistencias o emergencias de otros patógenos. La adheren-

cia fue del 90%, a pesar de las 3 administraciones al día, y se mantuvo así durante los 18 meses del estudio. Recientemente se han informado los resultados de un estudio comparativo de 24 semanas (3 ciclos *on* y 3 ciclos *off*), AZLI (136 pacientes) frente a TSI (132 pacientes), aunque el 85% de los enfermos de ambos grupos ya recibía TSI. Se obtuvo una mejoría del FEV₁ (2,7%), reducción del número de exacerbaciones, menos hospitalizaciones, menos eventos que requirieron el empleo de antibióticos antipseudomónicos intravenosos o inhalados, mayor tiempo hasta necesitar antibióticos, mejoría en las puntuaciones de calidad de vida, con unos efectos secundarios similares. Estos resultados son muy llamativos durante el primer ciclo, disminuyendo de forma progresiva en los siguientes, por lo que habría que valorar qué sucede a más largo plazo y plantear la importancia de la rotación antibiótica.

En Europa, AZLI está aprobado para su uso en pacientes con FQ mayores de 18 años, por lo que se están realizando estudios en pacientes ≤ 6 años y con afectación pulmonar más leve (AIR CF4). También se está realizando un ensayo en pacientes con FQ colonizados por *Burkholderia cepacia* con unos resultados preliminares no tan esperanzadores y pendientes de publicación. Asimismo, se están reclutando enfermos para los ensayos en fase III en pacientes con bronquiectasias (BQ) no FQ (AIR BX1, AIRBX2) para demostrar su beneficio también en esta población.

Otros antibióticos

Durante muchos años se ha estado empleado en aerosol formulaciones intravenosas de otros antibióticos, como vancomicina (250 mg/12 h), ceftazidima (500 mg-1 g/12 h), ampicilina (500 mg-1 g/12 h) o amikacina (250-500 mg/12 h), que en la actualidad son utilizados solo puntualmente para indicaciones muy precisas. Llama la atención que recientemente se haya publicado un estudio randomizado, controlado con placebo de 1 año de duración con una formulación intravenosa, gentamicina (80 mg cada 12 h), en pacientes con BQ colonizados por distintas bacterias. El trabajo concluye que se observa una disminución en la densidad bacteriana del esputo, mayor erradicación bacteriana, mejoría en la capacidad de ejercicio y en los cuestionarios de tos y calidad de vida, y una disminución en las exacerbaciones y purulencia del esputo. No se observaron cambios en el volumen total del esputo ni en la función pulmonar.

Se han desarrollado distintas formulaciones antibióticas específicas para aerosol que están en distintas fases clínicas de estudio, más avanzados los ensayos en pacientes con FQ pero también en desarrollo en enfermos con BQ no FQ y en pacientes con EPOC. Alguna de estas formulaciones es en presentación liposomal, con la ventaja de administrarse solo una vez al día por su liberación retardada, y otras en polvo seco. Entre éstas tenemos amikacina liposomal (Arika-

ceTM) a una dosis 280-560 mg una sola vez al día; levofloxacino o MP-376 (Aeroquin[®] Mpx Pharmaceuticals) a una dosis de 120-240 mg cada 12 h; ciprofloxacino liposomal (ARD 3100) a 150 mg cada 24 h; ciprofloxacino en polvo seco con PulmoSpherasTM (BAY Q3939) a 75 mg cada 12 h, y la asociación de fosfomicina (80-160 mg) con tobramicina nebulizada (20-40 mg) (GS 9310/11), esta última con un espectro más amplio para infecciones concomitantes por gram negativos y positivos. Asimismo, se están desarrollando trabajos comparativos de antibióticos en aerosol frente a la vía parenteral para el tratamiento de las neumonías asociadas al ventilador.

Nos espera un futuro muy prometedor para el tratamiento de nuestros pacientes con infección bronquial crónica, con más evidencias científicas, con más diversidad de antibióticos, con administraciones más cómodas y fáciles de cumplir, que nos ampliará las perspectivas terapéuticas.

Bibliografía recomendada

- Antibioterapia inhalada. Arch Bronconeumol. 2001;47:1-32.
- Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ; Mpx 204 Study Group. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:1510-6.
- Geller DE. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. Respir Care. 2009;54:658-70.
- Girón M, Antelo C. Terapia Inhalada. En Tratado de Fibrosis Quística, Salcedo A, Gartner S, Girón R, García MD editores. Editorial Justim SL; 2012. p. 231-41.
- Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. J Cyst Fibros. 2011;10:54-61.
- Konstan MW, Geller DE, Minić P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. Pediatr Pulmonol. 2010;46:230-8.
- Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:491-9.
- Parkins MD, Elborn JS. Aztreonam lysine: a novel inhalational antibiotic for cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2010;4:435-44.
- Plosker GL. Aztreonam lysine for inhalation solution: in cystic fibrosis. Drugs. 2010;70:1843-55.
- Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *pseudomonas* in cystic fibrosis. Chest. 2009;135:1223-32.
- Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, Rolfe MW, Rosen JM, McKevitt M, et al; for the phase 2 FTI study group. Fosfomicin/tobramycin for inhalation in cystic fibrosis patients with *pseudomonas* airway infection. Am J Respir Crit. Care Med. 2011.