



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Antibioterapia inhalada en otras enfermedades respiratorias

Félix Baranda*, Ainhoa Gómez y Beatriz Gómez

Servicio de Neumología, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Antibióticos inhalados
Enfermedades respiratorias
Neumonía asociada al ventilador
Infecciones fúngicas
Micobacterias no tuberculosas
Pneumocystis jiroveci

La administración de los antimicrobianos en aerosol se viene utilizando en la práctica clínica desde la década de los cincuenta del siglo pasado. La principal ventaja y el objetivo de esta vía de administración es el depósito del fármaco en el sitio de la infección en el pulmón. La consecución de este objetivo puede producir altas concentraciones en el lugar de la infección o colonización y reducir al mínimo la toxicidad sistémica. Los datos más convincentes para apoyar el uso de antimicrobianos en aerosol provienen de su uso para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con fibrosis quística. Además de su utilización en la fibrosis quística, el uso de los antimicrobianos en aerosol también se ha estudiado para el tratamiento o prevención de una serie de enfermedades adicionales, incluyendo las bronquiectasias no fibrosis quística, la neumonía asociada a la ventilación mecánica, la profilaxis contra las infecciones pulmonares por hongos, la infección pulmonar por micobacterias y, más recientemente, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Aunque las bases teóricas que hay detrás de la administración de antibióticos en aerosol parecen convincentes, los datos disponibles son limitados para apoyar el uso rutinario de esta modalidad terapéutica. Debido a las lagunas que aún hay acerca del uso rutinario de antibióticos en aerosol, se debe tener precaución cuando se contemple la administración de antimicrobianos a través de esta vía en situaciones que no respondan con claridad a las indicaciones establecidas, como el tratamiento de pacientes con fibrosis quística, las bronquiectasias o la neumonía por *Pneumocystis*.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Inhaled antibiotic therapy in other respiratory diseases

ABSTRACT

Keywords:

Inhaled antibiotics
Respiratory diseases
Ventilator-associated pneumonia
Fungal infections
Nontuberculous mycobacteria
Pneumocystis jiroveci

Aerosolized antimicrobial agents have been used in clinical practice since the 1950s. The main advantage and aim of using this route of administration is delivery of the drug to the site of infection in the lung. Achieving this aim may produce high concentrations in the site of infection or colonization and reduce systemic toxicity to a minimum. The most convincing data to support the use of aerosolized antimicrobials comes from their use as maintenance treatment in patients with cystic fibrosis. In addition to this indication, the use of aerosolized antimicrobials has also been studied in the treatment or prevention of a series of other diseases, including noncystic fibrosis bronchiectasis, ventilator-associated pneumonia, prophylaxis against fungal lung infections, mycobacterial lung infections and, more recently, in chronic obstructive pulmonary disease. Although the theoretical bases underlying aerosol antibiotic administration seem convincing, there is insufficient evidence to support its routine use. Due to the gaps in knowledge that persist in the routine use of aerosolized antibiotics, caution should be exercised in situations without clearly established indications for this modality, such as the treatment of patients with cystic fibrosis, bronchiectasis or *Pneumocystis pneumonia*.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felixbaranda@euskaltel.net (F. Baranda).

Introducción

Los antibióticos en aerosol se han utilizado durante décadas para tratar la infección pulmonar crónica en las bronquiectasias y en la fibrosis quística (FQ). Hay datos convincentes que demuestran que los aminoglucósidos en aerosol, como la tobramicina o la gentamicina y también la colistina en aerosol, son eficaces para reducir la carga bacteriana en las vías respiratorias, mejorar la función pulmonar y disminuir la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares^{1,2}.

La administración de fármacos por inhalación permite la llegada selectiva de altas concentraciones de antibióticos directamente a los pulmones y reduce al mínimo la toxicidad sistémica. Hasta hace pocos años, si un médico quería utilizar un antimicrobiano en aerosol, la única opción era aerosolizar un producto preparado para su administración sistémica. Es importante señalar que estos productos que no se formulan para la inhalación pueden causar efectos indeseables por esta vía de administración. Algunos antimicrobianos preparados para la vía intravenosa (i.v.) contienen conservantes y otros aditivos, como bisulfitos, fenol, etc. que producen en las vías respiratorias hiperreactivas, tos y broncoconstricción. Otros factores relacionados con la tolerancia en la vía aérea son el pH de los fármacos, la osmolaridad y la concentración de iones cloruro. La tos y la broncoconstricción se pueden producir cuando estos valores quedan fuera del rango convencional³. En la actualidad, los únicos antimicrobianos aprobados y que están específicamente formulados para la inhalación son la solución de tobramicina para inhalación, la colistina y, más recientemente, el aztreonam. Además de los aminoglucósidos, muchos otros antimicrobianos como ceftazidima, polimixina B, anfotericina B y pentamidina también han sido administrados a través de aerosol. Estos agentes han sido probados en una variedad de patologías, incluidos los pacientes con FQ y las bronquiectasias no FQ infectadas por *Pseudomonas aeruginosa*, la prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), la profilaxis contra las infecciones pulmonares fúngicas en los pacientes con trasplante de pulmón y la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Una preocupación creciente con la administración prolongada de antimicrobianos por cualquier vía es la aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos. Algunos estudios que evalúan el uso de tobramicina inhalada en pacientes con FQ y bronquiectasias no FQ, han demostrado un pequeño aumento de cepas resistentes de *P. aeruginosa*⁴.

Depósito pulmonar de los antimicrobianos

No cabe duda de que existen ventajas teóricas con la administración de antimicrobianos en aerosol en algunas patologías respiratorias. Contrariamente a los métodos de administración oral y parenteral de fármacos que requieren de la difusión en el sitio de la infección, la administración en aerosol de los antimicrobianos permite alcanzar directamente al sistema respiratorio. En consecuencia, la administración nebulizada de los antimicrobianos puede maximizar la eficacia y limitar la toxicidad sistémica⁵. Sin embargo, para que los regímenes de antibióticos en aerosol sean eficaces, la técnica de administración debe ser optimizada para alcanzar concentraciones terapéuticas en el lugar de la infección en las vías respiratorias⁶. Las diferencias en la técnica de administración pueden resultar en variaciones de más del 100% en el depósito de fármacos en el lugar deseado.

Dos conceptos clave relacionados con la administración directa de los antibióticos en las vías respiratorias son las características de las partículas de aerosol y los métodos de administración del aerosol. Las propiedades físicas de las formulaciones de los antimicrobianos pueden tener efectos significativos en la administración de fármacos, así como en la tolerabilidad del paciente. Lamentablemente, son pocos los tratamientos antiinfecciosos que han sido formulados específicamente para la administración de aerosoles y, como resultado, la preparación i.v. se administra a través de nebulización en muchos casos. Estas formulaciones no están optimizadas para la administración en

forma de aerosol y pueden tener propiedades físicas (p. ej., el tamaño, la viscosidad, la tensión superficial, la osmolaridad, la tonicidad y el pH) que impidan la deposición del fármaco o causar efectos adversos como tos y broncoconstricción.

Otra característica que es un determinante principal del depósito en las vías aéreas pequeñas y los alvéolos es el diámetro aerodinámico medio de las partículas de aerosol, que es el tamaño medio de partículas generadas por una combinación de fármacos-nebulizador. Las partículas que son $\leq 1 \mu$, es probable que se eliminen durante la exhalación, mientras que las partículas que son $\geq 5 \mu$ se depositan en la orofaringe y se degluten. Por lo tanto, el tamaño de entre 1 y 5 μ es óptimo para la administración de fármacos en aerosol. Una especial consideración debe hacerse durante la administración de medicamentos en aerosol a los pacientes con enfermedades pulmonares subyacentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Una irritación de la mucosa y broncospasmo pueden desarrollarse con soluciones hipertónicas o hipotónicas, o si tiene un pH alterado. Se puede administrar un broncodilatador antes que el aerosol con antibióticos para minimizar este efecto.

Usos clínicos

Neumonía asociada a la ventilación mecánica

La neumonía adquirida en el hospital, que incluye la neumonía asociada al ventilador, es la más común y sería infección nosocomial en pacientes críticamente enfermos. Aunque el 60-75% de los pacientes con neumonía nosocomial responde al tratamiento con antibióticos sistémicos, algunos no responden a esta terapia sola. Además, los pacientes con microorganismos multirresistentes a los antibióticos (MMR) plantean nuevos retos dada la toxicidad sistémica de muchos de los agentes que se deben utilizar en estos casos. Por ello, el uso de antibióticos en aerosol para prevenir o tratar la neumonía nosocomial es teóricamente atractivo⁷.

La neumonía asociada al ventilador (NAV), que se produce al menos 48 h después de la intubación y al inicio de la ventilación mecánica, sigue siendo una preocupación importante entre los pacientes críticos. La NAV afecta al 8-28% de los pacientes que reciben ventilación mecánica. Los datos publicados de tasas de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para los pacientes afectados con NAV son variables y van del 24 al 76%. Además de la mortalidad, la NAV también prolonga la estancia en la UCI, la estancia hospitalaria y la duración de la ventilación mecánica. Estos elementos contribuyen a la importante carga financiera asociada con NAV⁸. Los patógenos causantes pueden variar y dependen de la población de pacientes, el tiempo de inicio de la NAV (inicio temprano frente a tardío) y la enfermedad subyacente. Sin embargo, los patógenos más comunes son las bacterias gramnegativas, como *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter* spp., y las bacterias grampositivas, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina⁹. El tratamiento se puede complicar por la frecuente aparición de resistencia generalizada entre muchos de estos patógenos. Como resultado, se han estudiado múltiples medidas de prevención para disminuir la NAV en esta población vulnerable. Diversos ensayos desarrollados a partir de la década de los setenta del pasado siglo han evaluado el uso endotraqueal de antimicrobianos en aerosol para la prevención de la neumonía en los pacientes de la UCI. Algunos de estos ensayos causaron gran preocupación cuando se observó un aumento de MMR¹⁰.

Efectos clínicos de los antibióticos en aerosol

Los antibióticos en aerosol se han utilizado en diferentes ensayos para prevenir la infección, así como en protocolos de tratamiento.

Profilaxis

El uso de antibióticos en aerosol como profilaxis para la NAV no está bien establecido. En un reciente metaanálisis, Falagas et al¹¹ revi-

saron la bibliografía desde 1950 hasta 2005. Se incluyó un total de 1.877 pacientes en el metaanálisis, que habían sido tratados profilácticamente con aerosoles de gentamicina, polimixina, tobramicina y ceftazidima. Los objetivos primarios fueron la incidencia de NAV y la mortalidad; un objetivo secundario fue la colonización por *P. aeruginosa*.

El análisis de los 5 ensayos aleatorios controlados incluidos demostró una reducción de la NAV en los pacientes tratados. Sin embargo, no hubo ningún efecto sobre la mortalidad y no hubo suficientes datos para evaluar el efecto sobre la colonización por *P. aeruginosa*. Aunque estos datos son de interés, las directrices actuales de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la American Thoracic Society (ATS) no recomiendan esta terapia¹².

Tratamiento

Ioannidou et al¹³, recientemente llevaron a cabo un metaanálisis de ensayos aleatorizados y controlados para el tratamiento de la NAV realizados desde 1950 hasta 2007 que comparaban la administración tópica (uso de aerosol o instilación), con o sin el uso simultáneo de antibióticos sistémicos, frente al tratamiento de control estándar. Se incluyeron 5 estudios bien diseñados en el metaanálisis. Los pacientes que recibieron antibióticos en aerosol tuvieron menos NAV (diagnóstico clínico) (*odds ratio*: 2,39; intervalo de confianza del 95%, 1,29-4,44). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes terapéuticos para la mortalidad, el éxito en la erradicación microbiológica o la toxicidad.

Varios estudios recientes se han centrado en 2 de los microorganismos más resistentes en la UCI, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* multirresistentes¹⁴. Estas bacterias producen tanto betalactamasas como metalolactamasas de espectro extendido. *Acinetobacter* es a menudo sensible únicamente a la polimixina E. La creciente prevalencia de estos organismos altamente resistentes ha dado lugar a la reintroducción de este antibiótico en forma de aerosol, como colistina, así como en su forma i.v. Kwa et al¹⁵ trataron 21 pacientes con infección del tracto respiratorio por especies de *Acinetobacter* y *Pseudomonas*. Los pacientes que recibieron antibióticos sistémicos y colistina en aerosol tuvieron una buena respuesta clínica con una reducción en los signos y síntomas de infección. Hamer¹⁶ trató una serie de pacientes infectados por *Pseudomonas* multirresistentes con colistina en aerosol en una pequeña serie de pacientes con ventilación mecánica y NAV que mostraron una mejoría en los signos de infección.

En otro estudio prospectivo, Michalopoulos et al¹⁴ trataron 60 pacientes críticamente enfermos con colistina en aerosol para el tratamiento de la NAV producida por agentes patógenos multirresistentes. *Acinetobacter baumannii* estaba presente en 37 de 60 pacientes, *P. aeruginosa* en 12 y *Klebsiella pneumoniae* en 11 de los 60 casos. La mitad de estos patógenos fue sensible sólo a la colistina. Cincuenta y siete pacientes recibieron tratamiento concomitante con colistina i.v. u otros agentes antimicrobianos. La respuesta bacteriológica y clínica de NAV se observó en el 83% de sus pacientes. Sus datos están limitados por no tener grupo control, pero son prometedores. Palmer et al¹⁷, en un ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo, incluyeron 43 pacientes intubados en estado crítico con traqueobronquitis asociada al ventilador que recibieron tratamiento antibiótico en aerosol en función de la tinción de Gram (gentamicina 80 mg cada 8 h para gram negativos y vancomicina 120 mg cada 8 h para gram positivos) o placebo en el momento de la aleatorización. Los antibióticos sistémicos fueron administrados por el médico responsable del paciente. Ambos grupos de tratamiento con placebo y activo en la asignación al azar recibieron una cantidad similar de los antibióticos sistémicos apropiados. El tratamiento con antibióticos en aerosol resultó en una resolución más rápida de los signos clínicos de neumonía frente al placebo, menor número de episodios de NAV, menos resistencias bacterianas, facilitó el destete y la reducción en el uso de antibióticos sistémicos, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Esta investigación también proporcionó los primeros datos

prometedores para el tratamiento de *S. aureus* resistente a metilina (SARM) por medio de la vancomicina en aerosol en pacientes ventilados. En otro estudio aleatorizado y controlado con placebo realizado por este mismo grupo¹⁸, 4 de 5 pacientes con SARM como agente causal de VAT consiguieron la erradicación del microorganismo con el uso de la vancomicina en aerosol. Aunque estos números son pequeños, y necesitan ser confirmados en ensayos mucho más grandes, sugieren que la terapia en aerosol frente al SARM puede ser útil.

Conclusión

Hay un creciente conjunto de datos que sugieren que los antibióticos en aerosol pueden tener un papel en el tratamiento de las infecciones respiratorias en pacientes con ventilación mecánica en la UCI. Estudios recientes han demostrado resultados clínicos positivos con la reducción en la puntuación de severidad clínica, facilitando el destete y/o una reducción en el uso de antibióticos sistémicos, cuando se utilizan los antibióticos en aerosol como terapia adyuvante para la NAV. Además, los pacientes que recibieron tratamiento activo tuvieron una disminución en la aparición de resistencia microbiana en comparación con el placebo. Debido a la falta de opciones de tratamiento, la adición de antibióticos en aerosol a los antibióticos sistémicos puede ser considerada en las siguientes situaciones: tratamiento de los pacientes que no responden a los antibióticos sistémicos o sufren de NAV recurrentes, o para el tratamiento de pacientes con NAV por microorganismos multirresistentes.

Infecciones por hongos

Las infecciones por hongos son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. La función pulmonar deficiente y la inmunosupresión tras un trasplante de órgano sólido o de médula ósea, la leucemia o la quimioterapia pueden predisponer a los pacientes a infecciones agresivas causadas por hongos, tales como especies de *Aspergillus*¹⁹. La administración de fármacos en aerosol es una opción atractiva para tratar o prevenir estas infecciones, debido a las dificultades asociadas con la administración sistémica de muchos de los agentes antifúngicos disponibles. Entre los pacientes severamente inmunocomprometidos, pocos patógenos son más temidos y plantean más obstáculos para el éxito del tratamiento que la infección por estos hongos. Aunque una variedad de mohos se ha asociado con la enfermedad en humanos, los *Aspergillus* spp. representan un número desproporcionadamente grande de casos²⁰. La incidencia de la aspergilosis invasiva es de 4,8 casos por 1.000 pacientes/año en los pacientes trasplantados²¹. Sin embargo, la frecuencia de la aspergilosis invasiva es aún mayor si se tiene en cuenta grupos de alto riesgo, como el trasplante de pulmón (3-14%) y pacientes con trasplante de médula ósea (2-26%). A pesar de la introducción de nuevos agentes antifúngicos con una mejor actividad in vitro frente a *Aspergillus* spp., la mortalidad asociada a la aspergilosis invasiva sigue siendo inaceptablemente alta²². Hasta hace poco, las opciones farmacológicas para la profilaxis y el tratamiento de la aspergilosis se limitaban principalmente a la anfotericina B y el itraconazol. Más recientemente, posaconazol, voriconazol y caspofungina se han añadido al arsenal anti-*Aspergillus*.

Eficacia clínica

El uso clínico de inhalaciones de desoxicolato de anfotericina B para la profilaxis en pacientes con riesgo de aspergilosis invasiva ha sido evaluado por diversos investigadores.

El estudio más grande que evalúa el uso de anfotericina B en aerosol fue realizado por Schwartz et al²³; participaron 382 pacientes que estaban recibiendo quimioterapia intensiva o se habían sometido a un trasplante de médula ósea autóloga. En este estudio, los pacientes se asignaron al azar para recibir anfotericina B en aerosol o placebo. No hubo diferencia con significación estadística en el número de pacientes que desarrollaron infecciones por *Aspergillus* entre los grupos de

tratamiento y control (4% de incidencia en el grupo de tratamiento y 7% de incidencia entre los controles; $p = 0,37$).

Un segundo estudio controlado con placebo por Behre et al, documentó que hubo una reducción en la incidencia de aspergilosis pulmonar en los pacientes neutropénicos que recibieron profilaxis de anfotericina B en aerosol²⁴.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio que examinó el uso de voriconazol ($n = 65$) o itraconazol \pm anfotericina B inhalada ($n = 30$) para la profilaxis entre los receptores de trasplante de pulmón²⁵. En esta cohorte, la tasa de aspergilosis invasiva fue del 1,5% en los tratados con voriconazol, frente al 23% ($p = 0,001$) de los tratados con itraconazol \pm anfotericina B inhalada.

A pesar de algunos resultados decepcionantes, otros estudios han demostrado una reducción significativa en la incidencia de infecciones pulmonares invasivas por hongos, en particular los causados por *Aspergillus* spp., a raíz de la profilaxis con aerosoles de anfotericina B. En contraste con el hallazgo de una incidencia del 14% entre los pacientes neutropénicos durante un período de seguimiento de 2 años, no se había documentado ningún caso de aspergilosis invasiva durante el año siguiente en los pacientes que recibieron profilaxis con desoxicolato de anfotericina B inhalado²⁶. Además, en una evaluación de 303 receptores de un trasplante de médula ósea que recibieron anfotericina B en aerosol, se informó de su eficacia en la prevención de la aspergilosis invasiva en todos, excepto 6, pacientes neutropénicos²⁷. Las diferencias observadas en eficacia tras la administración de anfotericina B en aerosol, son probablemente el resultado de una falta de normalización respecto de la dosificación, el tiempo de administración y la técnica, y las muy diversas poblaciones de pacientes estudiados.

Conclusión

Debido a su toxicidad tras la administración sistémica y a su perfil farmacodinámico, la anfotericina B parece ser un fármaco atractivo para su administración nebulizada. El hecho de que este fármaco presente una pobre distribución pulmonar siguiendo su administración parenteral apoya aún más la investigación en la forma de presentación nebulizada. El uso profiláctico de las formulaciones de anfotericina B nebulizada para prevenir la aspergilosis invasiva se ha evaluado en pacientes con neoplasias hematológicas y en los trasplantes de pulmón. Basándose en los resultados de estudios aleatorizados, el uso rutinario de la anfotericina B nebulizada no se puede recomendar. Se necesitan más ensayos clínicos, en particular para la prevención de la aspergilosis en los receptores de trasplante de pulmón.

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ) es una infección oportunista que ha experimentado una disminución significativa en su incidencia después de la introducción rutinaria de la profilaxis. En la actualidad, varias poblaciones de pacientes, incluyendo aquellos con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los receptores de trasplante de órganos sólidos y los pacientes con neoplasias hematológicas, son las candidatas consideradas para la profilaxis de la NPJ. Aunque ya no se considera el fármaco principal para la prevención de la enfermedad, la pentamidina en aerosol sigue siendo uno de los pocos agentes antiinfecciosos en aerosol aprobados por la Food and Drug Administration²⁸.

Las directrices actuales de las distintas sociedades científicas apoyan el uso de pentamidina en aerosol como una alternativa al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) en la prevención primaria y secundaria de la NPJ en pacientes con infección por el VIH²⁹. Por otra parte, en gran medida como una extensión de los datos de la infección por el VIH, en las pautas para la prevención de la NPJ en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas también se recomienda pentamidina en aerosol como una alternativa al TMP-SMX.

Prevención

El uso de pentamidina en aerosol para la prevención de NPJ en pacientes con el VIH ha sido bien estudiado. Diversos ensayos aleatorios y controlados se han realizado para comparar este fármaco con TMP-SMX, dapsona con o sin pirimetamina, y la suspensión de atovacuona para la profilaxis primaria y secundaria. En comparación con TMP-SMX, la pentamidina en aerosol ha demostrado una eficacia ligeramente inferior en la prevención de episodios de NPJ, pero con una mejor tolerancia y con una necesidad significativamente menor de reducir o suspender su administración³⁰.

La pentamidina en aerosol se ha comparado con otras alternativas al TMP-SMX. A partir de estos grandes ensayos clínicos, pentamidina en aerosol parece ser comparable a la dapsona más pirimetamina y a la atovacuona para la prevención primaria de la NPJ³¹. Sin embargo, como se observa en los estudios que comparan el TMP-SMX, la pentamidina en aerosol causó menos interrupciones o suspensiones del tratamiento por toxicidad que la dapsona-pirimetamina (debido a leucopenia) y la atovacuona (debido a la erupción cutánea, náuseas, vómitos y diarrea).

Podemos concluir que la pentamidina en aerosol es una alternativa relativamente bien tolerada a los agentes orales para la profilaxis primaria y secundaria de la NPJ en pacientes apropiados con infección por el VIH o pacientes con enfermedades inmunosupresoras, como los últimos receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas.

Infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas

Las infecciones pulmonares causadas por micobacterias no tuberculosas (MNT) se asocian con importante morbilidad y mortalidad. La mayoría de las infecciones pulmonares producidas por estas MNT son causadas por el complejo *M. avium*, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium abscessus*. La terapia antimicrobiana varía considerablemente debido a las diferencias en la susceptibilidad entre las diferentes micobacterias. La guía de la ATS recomienda sólo la administración de fármacos sistémicos para infecciones por MNT³². Sin embargo, ha habido un considerable interés clínico en explorar el papel de los antibióticos en aerosol para el tratamiento de las infecciones pulmonares por MNT, sobre todo como terapia coadyuvante a los antibióticos sistémicos o como alternativa en pacientes que no toleran los agentes sistémicos durante un período de tratamiento tan prolongado.

El papel de la amikacina en aerosol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar por MNT no ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos. Debido a los retos del tratamiento de la infección pulmonar por estas micobacterias, la administración de amikacina en aerosol ha sido empleada en combinación con otros antimicrobianos. La mayor utilidad de la amikacina en aerosol se observa en el tratamiento de la enfermedad pulmonar causada por *M. abscessus*. Varios informes de casos han descrito la utilización de amikacina en aerosol en pacientes con FQ que padecen enfermedad pulmonar por *M. abscessus*³³. En una serie de 6 pacientes sintomáticos con infección pulmonar por *M. avium complex*, que eran refractarios o intolerantes a los tratamientos orales a base de macrólidos, se observó un modesto éxito en la erradicación de *M. avium complex* con este aminoglucósido en aerosol³⁴; 4 pacientes negativizaron los cultivos de esputo después de 6 meses de tratamiento, aunque recidivaron en un período de entre 7 y 21 meses. Este estudio sitúa a la amikacina en aerosol como un tratamiento prometedor como adyuvante a la terapia estándar en la infección por MNT.

El interferón-gamma (IFN gamma) es una citocina que tiene la capacidad de activar selectivamente a los macrófagos alveolares y potenciar su acción antimicrobiana. Por este motivo, el IFN gamma en aerosol ha sido evaluado para el tratamiento de las MNT. Aunque la administración subcutánea de IFN gamma para el tratamiento de las MNT parece ser eficaz en la obtención de cultivos pulmonares negativos, sólo el 20% de los pacientes mantiene una respuesta per-

sistente debido a la toxicidad asociada a la exposición sistémica. La administración prolongada de aerosoles de IFN gamma parece suprimir el crecimiento bacteriano e inducir una respuesta radiológica, aunque no así la negativización de los cultivos microbiológicos³⁵. Concluimos, por tanto, que la amikacina en aerosol no debe usarse de forma rutinaria para el tratamiento de las infecciones pulmonares por MNT, debido a la falta de datos acerca de su eficacia y seguridad. Cuando se considere su uso, en particular para la infección pulmonar por *M. abscessus*, la amikacina nebulizada debe servir sólo como terapia coadyuvante y combinarse con antibióticos sistémicos.

Antibióticos nebulizados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Algunos pacientes con bronquitis crónica también sufren de infección pulmonar persistente, y aquellos con exacerbaciones permanentes e infección por *Pseudomonas* están en riesgo elevado de desarrollar bronquiectasias. Es posible que las exacerbaciones infecciosas de la bronquitis crónica pudieran ser tratadas más eficazmente por medio del uso combinado de antibióticos vía sistémica y en aerosol³⁶. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el efecto de los antibióticos nebulizados en la EPOC. El estudio de Dal Negro et al³⁷, investiga el efecto de la tobramicina inhalada sobre los marcadores inflamatorios en las secreciones bronquiales en pacientes con EPOC severa colonizadas por *P. aeruginosa* multirresistentes. En este estudio efectuado sobre un grupo de 13 pacientes, sin la presencia de grupo control, con un FEV₁ medio < 35% del predicho, los pacientes recibieron un tratamiento con 300 mg de tobramicina inhalada 2 veces al día durante 14 días. Tras las 2 semanas de tratamiento se consiguió una reducción significativa de los valores de mediadores quimiotácticos proinflamatorios IL-1B, IL-8 y eosinófilos en las secreciones bronquiales. Durante el período de seguimiento de 6 meses, se consiguió la erradicación de *P. aeruginosa* en 2 pacientes y también una reducción de la densidad bacteriológica; las exacerbaciones agudas severas se redujeron en un 42%. Concluye el estudio afirmando que la acción antibacteriana y antiinflamatoria de la solución de tobramicina inhalada puede derivar en una reducción de los ingresos hospitalarios por parte de estos pacientes. En otro estudio, Steinfort et al³⁸ evalúan de forma prospectiva durante 18 meses el efecto de la colistina nebulizada en 18 pacientes (14 con bronquiectasias y 4 EPOC severas) infectados crónicamente por bacterias gramnegativas multirresistentes. Los resultados muestran una disminución en el declinar tanto del FEV₁ como en la FVC, así como una mejoría en los tests que evalúan su calidad de vida. No encuentra efectos adversos reseñables y tampoco aparición de aislados microbiológicos resistentes a la colimicina. Concluyen que la colistina en aerosol en este grupo de pacientes afectados de bronquiectasias o EPOC con infecciones recurrentes por microorganismos gramnegativos, es segura y puede enlentecer el declinar de la función pulmonar y mejorar su calidad de vida. Recientemente se han puesto en marcha diversos ensayos en fases 1 y 2 con formulaciones para uso inhalado de levofloxacino y ciprofloxacino en pacientes con EPOC para evaluar su seguridad, tolerancia y farmacocinética, así como su efecto en la prevención de las exacerbaciones agudas en estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Dña. María Asunción García Martín, directora del servicio de biblioteca y documentación, y a Dña. Mónica de Miguel Cascón, farmacéutica hospitalaria, su inestimable ayuda en la elaboración de este manuscrito.

Bibliografía

- Hagerman JK, Hancock KE, Klepser ME. Aerosolised antibiotics: a critical appraisal of their use. *Expert Opin Drug Deliv*. 2006;3:71-86.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al; Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999;340:23-30.
- Cole PJ. The role of nebulized antibiotics in treating serious respiratory infections. *J Chemother*. 2001;13:354-62.
- Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest*. 2005;127:1420-6.
- Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK Jr, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. *Transplantation*. 2004;7:232-7.
- Flume P, Klepser ME. The rationale for aerosolized antibiotics. *Pharmacotherapy*. 2002;22:S71-9.
- Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, et al. Consensus Summary of Aerosolized Antimicrobial Agents: application of Guideline Criteria: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010;30:562-84.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122:2115-21.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867-903.
- Feeley TW, Du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Bushnell LS, Gilbert JP, Feingold DS. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med*. 1975;293:471-5.
- Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Michalopoulos A. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Crit Care*. 2006;10:R123.
- American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416.
- Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *JAC*. 2007;60:1216-26.
- Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med*. 2008;102:407-12.
- Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2005;41:754-7.
- Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:328-30.
- Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36:2008-13.
- Palmer LB, Baram D, Smaldone GC. Aerosolized antibiotics; effect on bacterial resistance in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:A5950.
- Mohammad RA, Klein KC. Inhaled amphotericin B for prophylaxis against invasive *Aspergillus* infections. *Ann Pharmacother*. 2006;40:2148-54.
- Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis*. 2006;43:S3-4.
- Minari A, Husni R, Avery RK, Longworth DL, DeCamp M, Bertin M, et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis*. 2002;4:195-200.
- Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:44-69.
- Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood*. 1999;93:3654-61.
- Behre GF, Schwartz S, Lenz K, Ludwig WD, Wandt H, Schilling E, et al. Aerosol amphotericin B inhalations for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic cancer patients. *Ann Hematol*. 1995;71:287-91.
- Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6:3008-16.
- Conneally E, Cafferkey MT, Daly PA, Keane CT, McCann SR. Nebulized amphotericin B as prophylaxis against invasive aspergillosis in granulocytopenic patients. *Bone Marrow Transplant*. 1990;5:403-6.
- Hertenstein B, Kern WV, Schmeiser T, Stefanic M, Bunjes D, Wiesneth M, et al. Low incidence of invasive fungal infections after bone marrow transplantation in patients receiving amphotericin B inhalations during neutropenia. *Ann Hematol*. 1994;68:21-6.
- American Pharmaceutical Partners, Inc. NebuPent (pentamidine for inhalation) product information. Schaumburg, IL; 2002.
- Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002: recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-8):1-52.
- Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al, for the NIAID AIDS Clinical Trials Group. A randomized trial of three antipneumo-

- cystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1995; 332:693-9.
31. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, Morey G, Dohn M, McIvor RA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis.* 1999;180:369-76.
 32. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416.
 33. Cullen AR, Cannon CL, Mark EJ, Colin AA. *Mycobacterium abscessus* infection in cystic fibrosis. Colonization or infection? *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:641-5.
 34. Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ. Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* infections: an observational case series [online exclusive article]. *BMC Pulm Med.* 2007;7:2. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/7/2>
 35. Chatte G, Panteix G, Perrin-Fayolle M, Pacheco Y. Aerosolized interferon gamma for *Mycobacterium avium complex* lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:1094-6.
 36. Rubin BK. Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir Care.* 2010;55:911-21.
 37. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C. Tobramycin nebulizer solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: effects on bronchial inflammation. *Adv Ther.* 2008;25:1019-30.
 38. Steinfurt DP, Steinfurt C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J.* 2007; 37:495-8.