



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



El futuro de la antibioterapia inhalada. Nuevos productos

Montserrat Vendrell Relat^{a,*}, Gerard Muñoz Castro^a, Gladis Sabater Talaverano^a y Javier de Gracia Roldán^b

^aServicio de Neumología, Hospital Josep Trueta, Girona, España

^bServicio de Neumología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Infección bronquial

Nebulizador

Antibiótico inhalado

Bacterias multiresistentes

Pseudomonas

Los antibióticos inhalados están siendo utilizados desde hace más de 30 años para tratar la colonización o la infección bronquial, especialmente en pacientes con fibrosis quística e infección bronquial crónica por *Pseudomonas*. No ha sido hasta los últimos 10 años cuando más se ha avanzado en este campo: se han confirmado los efectos beneficiosos en esta indicación con la evidencia científica, los ensayos clínicos se han incrementado de forma considerable, han aparecido formulaciones de antibióticos para vía inhalada, han mejorado los sistemas de administración y se ha extendido su uso en otras infecciones. La velocidad de la investigación nos hace suponer que en los próximos 10 años habrá importantes avances en las indicaciones, en el arsenal de antibióticos disponibles por esta vía y en la eficacia de los sistemas de administración.

El futuro inmediato de la investigación en este campo sería deseable que fuese dirigido a demostrar la eficacia de los antibióticos inhalados en el tratamiento de cualquier infección bronquial crónica, sea cual sea el microorganismo causante y la patología de base, incluso sin la presencia todavía de bronquiectasias. El efecto del antibiótico está en relación con la concentración que se alcanza en la zona de la infección. La administración de antibióticos por vía inhalada está sujeta a muchas variables: dosis administrada, dosis que llega a la zona de la infección, tipo de nebulizador usado y las características del paciente. Todavía desconocemos muchos aspectos de su farmacocinética, y su complejidad hace aconsejable que sea indicada y controlada por facultativos especializados para evitar infradosificaciones que induzcan resistencias bacterianas.

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

The future of inhaled antibiotic therapy. New products

ABSTRACT

Keywords:

Bronchial infection

Nebulizer

Inhaled antibiotic

Multidrug resistant bacteria

Pseudomonas

Inhaled antibiotics have been used for more than 30 years to treat bronchial colonization or infection, especially in patients with cystic fibrosis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas*. However, major progress in this field has only been made in the last 10 years: the beneficial effects in this indication have been confirmed by scientific evidence, the number of clinical trials has considerably increased, inhaled antibiotic formulations have appeared, administration systems have improved and their use has been broadened to include other infections. The speed of research indicates that major advances will be made in the indications and arsenal of inhaled antibiotics, as well as in the effectiveness of administration systems in the next 10 years. A desirable aim in the immediate future would be to demonstrate the efficacy of inhaled antibiotics in the treatment of any chronic bronchial infection, irrespective of the causative microorganism or the underlying disease and even in the absence of bronchiectasis. The antibiotic effect is related to the concentration achieved in the site of infection. Antibiotic administration through the inhaled route is subject to many variables: the dose administered, the dose that reaches the site of infection, the type of nebulizer used and the patient's characteristics. Many features of the pharmacokinetics of this route remain unknown and, because of its complexity, it should be prescribed and monitored by specialist physicians to avoid underdosing, which could lead to bacterial resistance.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvendrell.girona.ics@gencat.cat (M. Vendrell Relat).

Introducción

Los antibióticos inhalados están siendo utilizados desde hace más de 30 años para tratar la colonización o la infección bronquial, especialmente en pacientes con fibrosis quística (FQ) con infección bronquial crónica por *Pseudomonas*. No ha sido hasta los últimos 10 años cuando más se ha avanzado en este campo: se han confirmado los efectos beneficiosos en esta indicación con la evidencia científica¹, los ensayos clínicos se han incrementado de forma considerable, han aparecido formulaciones de antibióticos para vía inhalada, han mejorado los sistemas de administración y se ha extendido su uso en otras infecciones. La velocidad de la investigación nos hace suponer que en los próximos 10 años habrá importantes avances en las indicaciones, en el arsenal de antibióticos disponibles por esta vía y en la eficacia de los sistemas de administración.

El efecto del antibiótico está en relación con la concentración que se alcanza en la zona de la infección. La administración de antibióticos por vía inhalada está sujeta a muchas variables: dosis administrada, dosis que llega a la zona de la infección, tipo de nebulizador usado y las características del paciente. Todavía desconocemos muchos aspectos de farmacocinética, y su complejidad hace aconsejable que sea indicada y controlada por facultativos especializados para evitar infradosificaciones que induzcan resistencias bacterianas.

Indicaciones

La idea de utilizar los antibióticos por vía inhalada surgió por la imposibilidad de poder controlar la infección bronquial crónica por las concentraciones subóptimas del antibiótico en la zona de la infección y por la falta de disponibilidad de antibióticos eficaces para *Pseudomonas* por vía oral. Históricamente se ha restringido su indicación a la infección bronquial crónica por *Pseudomonas* en pacientes con FQ, probablemente porque se conocen desde hace años sus efectos nocivos en el deterioro rápido de la afectación pulmonar en esta enfermedad, todo ello sin apenas conocimientos de su farmacocinética y sin preparaciones diseñadas para esta indicación, pero con beneficios clínicos. Posteriormente, esto ha venido avalado por los ensayos clínicos que han demostrado sus beneficios, especialmente con tobramicina¹. A pesar de la evidencia científica de los beneficios de este antibiótico por vía inhalada en la infección bronquial crónica por *Pseudomonas* en pacientes con FQ, y de la pérdida de función pulmonar en los que reciben placebo¹, llama la atención que todavía se realicen ensayos clínicos comparando una nueva preparación de antibiótico con placebo². Probablemente, ya no parece ético dejar sin tratamiento la infección bronquial crónica por *Pseudomonas* en estos pacientes.

Por otra parte, la infección bronquial crónica por *Pseudomonas* en pacientes con FQ se ha conseguido controlar en muchos casos con los antibióticos por vía inhalada, pero de ningún modo eliminar. En la actualidad se está investigando si las combinaciones de antibióticos consiguen mejorar la actividad bactericida, especialmente en el interior de las biopelículas. Dos combinaciones están en investigación: fosfomicina-tobramicina³ y colistina-tobramicina⁴.

A la infección bronquial crónica por *Pseudomonas* en bronquiectasias secundarias a otras etiologías, no se le ha dado tanta importancia, probablemente porque la progresión no es tan rápida. Todavía está en discusión si debe tratarse o no y si debe utilizarse la vía inhalada para su control. Todo ello viene potenciado por la falta de estudios clínicos que demuestren sus beneficios. Por suerte, un ensayo clínico que demuestra los beneficios de gentamicina nebulizada en estos pacientes está a punto de publicarse⁵.

La infección bronquial crónica no deja de ser una infección y, por tanto, como tal tributaria de tratamiento antibiótico independientemente de otros factores, como pueden ser la función pulmonar y el número de agudizaciones. Al ser crónica, y dado que los microorganismos desarrollan mecanismos de defensa que dificultan su elimina-

ción, como la formación de biopelículas, requiere un tratamiento prolongado en el tiempo. La ventajas de la administración del antibiótico por vía inhalada (menor dosis requerida, liberación en la zona de la infección con mayor concentración del antibiótico en esta zona y menores efectos secundarios sistémicos) hacen posible esta administración prolongada. El futuro inmediato de la investigación en este campo sería deseable que fuese dirigido a demostrar la eficacia de los antibióticos inhalados en el tratamiento de cualquier infección bronquial crónica, sea cual sea el microorganismo causante y la patología de base, incluso sin la presencia todavía de bronquiectasias.

En este sentido se está investigando el tratamiento de infecciones diferentes a *Pseudomonas*, especialmente por bacterias multirresistentes, y varios ensayos clínicos están ya investigando su eficacia en otras patologías, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)².

La patología infecciosa crónica rinosinusal es otro de los campos futuros de utilización del antibiótico por vía inhalada. Están en marcha estudios en fase II en pacientes con FQ e infección crónica de vías respiratorias altas por *Pseudomonas*².

Respecto al tratamiento de la infección aguda pulmonar están en marcha varios ensayos clínicos con antibióticos por vía inhalada en pacientes ventilados mecánicamente. Estos pacientes tienen una elevada incidencia de infección por microorganismos multirresistentes y los ensayos abarcan desde la prevención de la neumonía asociada al ventilador, al tratamiento adyuvante del tratamiento intravenoso de la neumonía por bacterias gramnegativas, y al tratamiento de la neumonía por *Pseudomonas*². Dada la gravedad de esta situación clínica es importante disponer de ensayos clínicos bien diseñados que permitan identificar en qué situaciones es beneficiosa la administración del antibiótico por esta vía.

En la prevención de la aspergilosis invasiva en pacientes trasplantados, especialmente de pulmón, los ensayos clínicos se centran en valorar la seguridad y eficacia de un nuevo preparado de anfotericina, la anfotericina liposomal, con mejor tolerancia y un intervalo de administración más largo⁶.

Antibióticos

Durante décadas se han estado utilizando las preparaciones intravenosas de diferentes antibióticos por vía inhalada para el control de la infección bronquial crónica, tanto en pacientes con FQ como en bronquiectasias de otras etiologías, por necesidad de los clínicos de frenar la evolución de la enfermedad. Hoy disponemos de 2 preparaciones en nuestro país: colistimetato de sodio y tobramicina libre de aditivos.

Como en todas las infecciones, pero especialmente en la infección bronquial crónica, donde son más frecuentes las cepas multirresistentes, especialmente *Pseudomonas*, se necesitan más antibióticos. A pesar de que el número de nuevos antibióticos en desarrollo es escaso, en un futuro próximo dispondremos de nuevos preparados de antibióticos ya conocidos para la vía inhalada. Del que próximamente dispondremos será aztreonam (75 mg/8 h en períodos de 28 días), que ya ha demostrado su eficacia en estudios en pacientes con FQ respecto a placebo⁷.

Nuevas fórmulas de otros antibióticos para administrar por vía inhalada están ya incluidas en ensayos clínicos, como levofloxacino⁸, tanto en pacientes con FQ como en pacientes con EPOC, y amikacina². Los preparados liposomales que permiten liberar el fármaco de forma sostenida en la zona de la infección son otro campo de investigación⁹.

Dos de los inconvenientes de la administración de antibióticos por vía nebulizada son el tiempo de administración prolongado (comprende la preparación, administración y posterior limpieza del nebulizador), y la manipulación del antibiótico y del sistema por parte del paciente con el riesgo de error en la dosificación y de infección. En un futuro próximo dispondremos de un preparado en polvo de tobrami-

cina¹⁰ y probablemente también de otros antibióticos¹¹ que facilitarán su administración.

El futuro de la antibioterapia inhalada se extiende a la investigación de las combinaciones de antibióticos con péptidos antimicrobianos, como la lactoferrina, para incrementar su efecto en infecciones por bacterias multirresistentes^{12,13}.

Posología

No se conoce con exactitud qué cantidad de antibiótico se alcanza en todas las zonas de la infección, aspecto muy importante para evitar la aparición de resistencias. Las dosis óptimas, intervalos de administración y la duración del tratamiento todavía tienen que ser bien establecidos.

Además, los laboratorios de microbiología deberán adaptarse a estas nuevas formas de administrar el antibiótico. Los criterios de interpretación del antibiograma deberán adecuarse al hecho de que con esta vía de administración se alcanzan concentraciones de antibiótico en la mucosa bronquial mucho más elevadas. En la actualidad no disponemos de definiciones de resistencias in vitro con el uso de antibióticos inhalados¹³⁻¹⁵.

Sistemas de administración

La eficacia de los antibióticos por vía inhalada depende, en gran parte, del nebulizador utilizado. En los últimos años ha habido un avance importante en los sistemas de administración, con una mejora de su eficacia, reducción de la pérdida de aerosol y una reducción en el tiempo de nebulización. En los próximos años dispondremos de los dispositivos de liberación del antibiótico en polvo.

La reducción del tiempo de nebulización es fundamental para mejorar el cumplimiento. Todavía desconocemos, sin embargo, la dosis exacta de antibiótico que se libera en todas las zonas del pulmón y, además, la distribución es muy heterogénea, probablemente inferior en las zonas con mayor infección. Este hecho es muy importante no sólo para conseguir mayor efecto, sino también para no inducir resistencias bacterianas por la exposición repetida de dosis subóptimas.

Un buen sistema de administración futuro de antibióticos por vía inhalada debería ser el que libere una dosis exacta conocida de antibiótico al pulmón de la forma más homogénea posible, en el menor tiempo posible, de la forma más fácil posible, que requiera una menor manipulación del antibiótico y del sistema para evitar contaminación, menor requerimiento de limpieza, sea portable, pequeño, ligero, silencioso, económico y no libere medicación al exterior para evitar pérdidas y minimizar la contaminación ambiental.

El nebulizador portátil I-neb®, con la tecnología de administración adaptable por aerosol, ha supuesto un gran avance en el sistema de nebulización. Sólo administra aerosol durante la inspiración, se adapta al tipo de respiración de cada paciente, pero sólo está disponible para administrar el colistimetato de sodio. En un futuro sería deseable que se dispusiera de más antibióticos que pudieran usarse con este nebulizador.

De todos los ensayos clínicos realizados o diseñados en los últimos 3 años sólo nos constan 2 que se han centrado en la investigación de los sistemas de nebulización. En uno de ellos se demuestra la considerable reducción del tiempo de nebulización de la tobramicina libre de aditivos con el nebulizador eFlow® respecto al Pari LC Plus®, con una concentración en esputo del antibiótico y valores séricos similares¹⁶. En el otro se demuestra que en sujetos sanos el depósito pulmonar de tobramicina administrada con el nebulizador eFlow® y con el nebulizador Pari LC Plus® es similar, y que el depósito mayor se produce en

las regiones pulmonares más centrales¹⁷. Se necesitan más estudios en este campo para comparar la eficacia de los diferentes nebulizadores disponibles y para mejorar el depósito del antibiótico en las zonas más periféricas del pulmón, que es donde se establece la infección bronquial crónica. La utilización de soluciones que mejoren la distribución del aerosol, como soluciones con surfactante, también están en investigación².

Otro campo en el que en el futuro deberá investigarse es en la mejora de los sistemas de nebulización en pacientes ventilados mecánicamente, donde el depósito del aerosol es más complejo y los conocimientos de farmacocinética son inferiores.

Conflicto de intereses

M. Vendrell Relat y J. de Gracia Roldán declaran haber dado charlas remuneradas por Praxis Pharmaceutical, S.A. y Novartis. El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999;340:23-30.
- Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>
- MacLeod DL, Barker LM, Sutherland JL, Moss SC, Gurgel JL, Kenney TF, et al. Antibacterial activities of a fosfomicin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:829-36.
- Herrmann G, Yang L, Wu H, Song Z, Wang H, Hoiby N, et al. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*. 2010;202:1585-92.
- Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomised controlled trial of nebulised gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. En prensa 2011.
- Husain S, Capitano B, Corcoran T, Studer SM, Crespo M, Johnson B, et al. Intrapulmonary disposition of amphotericin B after aerosolized delivery of amphotericin B lipid complex (Abelcet; ABLC) in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2010;90:1215-9.
- Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:1121-34.
- Sabet M, Miller CE, Nolan TG, Senekeo-Effenberger K, Dudley MN, Griffith DC. Efficacy of aerosol MP-376, a levofloxacin inhalation solution, in models of mouse lung infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:3923-8.
- Okusanya OO, Bhavnani SM, Hammel J, Minic P, Dupont LJ, Forrest A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of liposomal amikacin for inhalation in cystic fibrosis patients with chronic pseudomonas infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:3847-54.
- 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.
- Westerman EM, De Boer AH, Le Brun PP, Touw DJ, Roldaan AC, Frijlink HW, et al. Dry powder inhalation of colistin in cystic fibrosis patients: a single dose pilot study. *J Cyst Fibros*. 2007;6:284-92.
- Caraher EM, Gumulapurapu K, Taggart CC, Murphy P, McClean S, Callaghan M. The effect of recombinant human lactoferrin on growth and the antibiotic susceptibility of the cystic fibrosis pathogen *Burkholderia cepacia* complex when cultured planktonically or as biofilms. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:546-54.
- Van Westreenen M, Tiddens HA. New antimicrobial strategies in cystic fibrosis. *Paediatr Drugs*. 2010;12:343-52.
- Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:629-40.
- Morosini MI, García-Castillo M, Loza E, Pérez-Vázquez M, Baquero F, Cantón R. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4480-5.
- Hubert D, Leroy S, Nove-Josserand R, Murriss-Espin M, Mely L, Dominique S, et al. Pharmacokinetics and safety of tobramycin administered by the PARI eFlow rapid nebulizer in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8:332-7.
- Lenney W, Edenborough F, Kho P, Kovarik JM. Lung deposition of inhaled tobramycin with eFlow rapid/LC Plus jet nebuliser in healthy and cystic fibrosis subjects. *J Cyst Fibros*. 2011;10:9-14.