



Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística

Miguel Ángel Martínez García*, Juan José Soler Cataluña y Pablo Catalán Serra

Unidad de Neumología, Hospital General de Requena, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Bronquiectasias
Antibióticos inhalados
Pseudomonas aeruginosa
Tobramicina
Colistimetato de sodio
Colonización crónica

La utilización de antibióticos por vía inhalada en pacientes con bronquiectasias (BQ) no debidas a fibrosis quística (FQ) es una práctica cada vez más habitual. Si bien todavía no hay una indicación formal para su uso en este tipo de pacientes (actualmente sólo existe indicación para pacientes con FQ, y por lo tanto su utilización sigue siendo de uso compasivo en nuestro país para pacientes con BQ no debidas a FQ hasta la llegada de evidencias científicas desde los ensayos clínicos puestos en marcha), los estudios realizados hasta el momento han demostrado diferentes efectos positivos sobre algunos parámetros clave como la reducción en el número de colonias, la disminución de la cantidad y purulencia del esputo, la mejoría de la calidad de vida del paciente y una reducción en el número de agudizaciones, si bien presentan un escaso impacto sobre la pérdida acelerada de la función pulmonar y un porcentaje variable de erradicaciones con escasa inducción de resistencias. Probablemente la situación más clara para la utilización de antibióticos inhalados en pacientes con BQ no debidas a FQ sea la colonización y, sobre todo, la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. La gravedad de los efectos adversos suele ser escasa y relacionada con efectos locales irritantes de la vía aérea, si bien su frecuencia es mayor que la observada en los pacientes con FQ. Actualmente se están llevando a cabo diferentes estudios cuyo objetivo será sentar definitivamente las bases de la indicación de la antibioterapia inhalada en estos pacientes. Debido a las especiales características de esta forma de tratamiento (altas concentraciones locales del fármaco con escasos efectos adversos sistémicos), no cabe duda de que los antibióticos inhalados se presentan como una terapia con un excelente futuro para el manejo ya no sólo de las bronquiectasias, sino también de muchas de las enfermedades de la vía aérea.

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

Inhaled antibiotics in the treatment of noncystic fibrosis bronchiectasis

ABSTRACT

Keywords:

Bronchiectasis
Inhaled antibiotics
Pseudomonas aeruginosa
Tobramycin
Sodium colistimethate
Chronic colonization

Inhaled antibiotics are increasingly used in patients with non-cystic fibrosis (CF) bronchiectasis. Currently, there is no formal indication for the use of this therapy in these patients as inhaled antibiotics are currently only indicated in patients with CF. Therefore, prescription in patients with non-CF bronchiectasis will continue to be based on compassionate use until scientific evidence from ongoing clinical trials becomes available. However, the studies performed to date have shown several positive effects on some key parameters such as a reduction in the number of colonies and the quantity and purulence of sputum, improved quality of life and fewer exacerbations, although this therapy has little impact on accelerated loss of pulmonary function. The percentage of eradication varies, with a low rate of resistance. The clearest use of inhaled antibiotics in patients with non-CF bronchiectasis is probably colonization, especially chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Adverse effects are usually mild and consist of local irritation of the airway, although their frequency is greater than that in patients with CF. Currently, various clinical trials are being carried out that aim to establish the indications for inhaled antibiotic therapy in these patients. Due to its special characteristics (high local concentrations of the drug with scarce systemic adverse effects), inhaled antibiotic therapy will undoubtedly be an excellent future option for the management of bronchiectasis, as well as of many other diseases of the airways.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m.a.martinez@saludalia.com (M.A. Martínez García).

Introducción

La administración de fármacos por vía inhalada ofrece indudables ventajas, ya que permite la actuación directa sobre el órgano diana, la posibilidad de administrar dosis más reducidas del fármaco alcanzando una concentración elevada en la zona de infección, un menor tiempo de latencia entre la toma y el efecto terapéutico y una menor cantidad e intensidad de efectos adversos sistémicos, si bien para su utilización es necesario que la fórmula mantenga las cualidades físico-químicas adecuadas para ser inhalada y se precisa de algún sistema de inhalación adecuado que debe ser aprendido tanto por el paciente como por el personal sanitario¹. Aunque esta forma de tratamiento no está exenta de efectos adversos, habitualmente leves y locales, no cabe duda de que, en la mayoría de las ocasiones, las ventajas superan a los inconvenientes y desde hace décadas nadie duda de que el tratamiento inhalado es de elección en enfermedades de la vía aérea como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en forma generalmente de esteroides o broncodilatadores.

La necesidad de un tratamiento antibiótico prolongado en algunos pacientes evitando los efectos adversos de la vía sistémica hizo que en la década de los cincuenta del siglo pasado se utilizaran por primera vez preparados de antibióticos inhalados en forma de penicilina y estreptomina para el tratamiento de las infecciones bronquiales². Estos primeros intentos dieron paso a la utilización de una mayor gama de antibióticos inhalados, acondicionados desde su preparación intravenosa (i.v.), y aprovechando el desarrollo de nuevos nebulizadores más eficientes para su uso en pacientes con fibrosis quística (FQ), donde han alcanzado una gran efectividad sobre algunos parámetros clinicofuncionales, habitualmente para el tratamiento de la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*³. Todo ello impulsó la comercialización de algunos preparados antibióticos específicos para ser inhalados y la puesta en marcha de ensayos clínicos sobre otros⁴. Por último, este efecto positivo animó a algunos autores a la realización de diversos estudios sobre el efecto de diferentes antibióticos inhalados sobre los pacientes con bronquiectasias (BQ) no debidas a FQ, un tipo de enfermedad de la vía aérea cuyo diagnóstico se hacía cada vez más frecuente gracias a la utilización de rutina de los algoritmos de alta resolución de las tomografías computarizadas⁵⁻¹⁵. En la presente revisión se repasarán cuáles son los antibióticos inhalados disponibles en el mercado actualmente y cuál es la evidencia actual sobre su utilización en pacientes con BQ no debidas a FQ.

Primeros estudios

Hasta mitad de la década de los ochenta, los estudios sobre el efecto de los antibióticos en pacientes con BQ no debidas a FQ se habían centrado en su utilización prolongada por vía oral (especialmente betalactámicos y tetraciclinas), consiguiéndose una reducción de la inflamación bronquial y cierta mejoría clínica pero escaso impacto funcional o sobre las agudizaciones^{16,17}. En 1985 se publica el primer estudio importante (aunque no controlado con placebo) sobre el efecto de los antibióticos inhalados (amoxicilina nebulizada) durante 4 meses en pacientes con BQ que no habían conseguido mejoría con el tratamiento con amoxicilina oral, observándose una disminución tanto de la cantidad como de la purulencia del esputo, así como una mejoría del pico flujo espiratorio matutino⁵. Posteriormente, en 1997, se utilizó gentamicina inhalada durante 3 días en el primer estudio controlado con placebo sobre antibioterapia inhalada en pacientes con BQ no debidas a FQ, observándose una disminución en los parámetros de inflamación, de la carga bacteriana, de algunos parámetros clínicos como la disnea o la cantidad de esputo diario producido, y una mejoría funcional tanto en el pico flujo espiratorio como en la prueba de la marcha de los 6 min⁷.

La creciente preocupación por la presencia de *P. aeruginosa* en las muestras respiratorias también de pacientes con BQ no debidas a FQ (al igual que en los pacientes con FQ), con una relación más estrecha

con formas más graves de la enfermedad, peor calidad de vida, más agudizaciones y mayor mortalidad, ha hecho que en los últimos años se hayan desarrollado algunos antibióticos antipseudomónicos inhalados y que aparecieran en el mercado 2 antibióticos eficaces frente a este microorganismo específicamente preparados para su inhalación: la tobramicina libre de aditivos¹⁸ y el colistimetato de sodio¹⁹.

Tobramicina inhalada en bronquiectasias no debidas a fibrosis quística

Con la entrada del siglo XXI, se han publicado diversos estudios acerca del efecto del tratamiento con tobramicina por vía inhalada sobre diferentes parámetros en pacientes con BQ no debidas a FQ y colonización crónica por *P. aeruginosa*^{9-12,15} y que se exponen en la tabla 1. En resumen, los estudios parecen indicar un efecto positivo sobre algunos parámetros clínicos (en especial la cantidad y purulencia del esputo), la calidad de vida y la disminución de la densidad de colonias de *P. aeruginosa* con tasas de erradicación variables (0-35%), así como una disminución en algunos estudios del número de agudizaciones que precisaban hospitalización. La aparición de resistencias fue variable (0-14%) y no se observaron mejorías en ninguno de los estudios sobre los parámetros funcionales, siendo frecuente la aparición de efectos adversos, habitualmente leves.

En 2006 Bilton et al utilizaron tobramicina inhalada añadida a ciprofloxacino sistémico para el tratamiento de las agudizaciones en BQ, no observando ningún beneficio clínico pero sí un aumento de los efectos adversos, en especial del broncospasmo. Este estudio estableció que actualmente el tratamiento antibiótico inhalado no es una indicación para el manejo de las agudizaciones en pacientes con BQ no debidas a FQ²⁰.

Por último, en 2009 MacLeod et al realizaron un estudio sobre la combinación de 2 antibióticos por vía inhalada (tobramicina y fosfomicina) en un grupo de pacientes con BQ, tanto debidas como no debidas a FQ, para cubrir las infecciones polimicrobianas compuestas por un grampositivo y un gramnegativo, observando que esta combinación es más efectiva que el tratamiento de sus componentes por separado²¹.

Hay 2 presentaciones en el mercado de tobramicina libre de aditivos preparada para inhalación: TOBI® Novartis AG (300 mg/5 ml), 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™. La prescripción más habitual es la de 300 mg/12 h en ciclos de 28 días de tratamiento (ciclo on) seguidos de 28 días de descanso (ciclo off) para minimizar la aparición de resistencias. La utilización de tobramicina con nebulizadores de malla o electrónicos (Pari eFlow® rapid) ha demostrado, además de la reducción del tiempo de inhalación, una mayor penetración pulmonar.

Colistimetato de sodio en bronquiectasias no debidas a fibrosis quística

El colistimetato de sodio (colistina, colimicina) ha sido menos estudiado en pacientes con BQ no debidas a FQ; sin embargo, la amplia experiencia acumulada en pacientes con FQ²² en los que se muestra efectivo y la baja tasa de resistencias que genera frente a *P. aeruginosa* a pesar de su utilización prolongada han hecho que sea ampliamente utilizado también en estos pacientes^{14,15,23} (tabla 1). En 2007, Steinfert et al¹³ observaron que el tratamiento con colistina inhalada consiguió una disminución de la pérdida de función pulmonar (44 frente a 110 ml/año; p = 0,035), situación conseguida por primera vez con un antibiótico inhalado en 14 pacientes con BQ idiopáticas y 4 EPOC graves con colonización crónica por gramnegativos (especialmente *P. aeruginosa*), así como una mejoría de la calidad de vida, sin generar ninguna resistencia ni efectos adversos durante una me-

Tabla 1Estudios realizados con antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística y predominio de colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

Autor y año	Método	N	Antibiótico inhalado	Duración	Micro	Resultados	Resistencias	Efectos adversos
Orriols (1999)	Aleatorizado No placebo	15	Ceftacidima (1.000 mg/12 h) + tobramicina (100 mg/12 h)	1 año	100% PA	↓ número y longitud de hospitalizaciones (0% erradicación)	14% (tobramicina)	No alteración renal ni auditiva
Barker (2000)	Aleatorizado Placebo	74	Tobramicina* 300 mg/12 h	4 semanas "on" + 2 semanas "off"	100% PA	↓ número colonias (35% erradicación). Mejoría clínica (62%)	11%	Tos, broncospasma, disnea, dolor torácico
Couch (2001)	Aleatorizado Placebo	74	Tobramicina* 300 mg/12 h	4 semanas	100% PA	↓ número colonias (35% erradicación). Mejoría clínica (62%)	8%	Disnea, sibilancias y molestias torácicas
Drobnic (2005)	Aleatorizado Placebo	30	Tobramicina 300 mg/12 h	6 meses 2 ciclos (cross over)	100% PA	↓ número y longitud de hospitalizaciones ↓ número colonias	0%	Broncospasma (10%), hemoptisis (81 pacientes); tinnitus (1 paciente)
Scheinberg (2005)	No aleatorizado	41	Tobramicina* 300 mg/12 h	3 ciclos "on" y 3 ciclos "off" de 14 días	100% PA	Mejoría clínica y CVRS 22% erradicación PA	5%	Tos, sibilancias y disnea; 22% fueron excluidos
Steinfors (2007)	No aleatorizado	18	Colistina 30 mg	41 meses	78% PA	Mejoría CVRS ↓ pérdida función pulmonar	0%	No
Dhar (2010)	No aleatorizado (retrospectivo)	19	Colistina 1-2 millones de UI/12 h	23,6 meses	100% PA	↓ volumen esputo ↓ número colonias (16% erradicación) ↓ exacerbaciones y hospitalizaciones	No información	No información

PA: *Pseudomonas aeruginosa*; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

*TSI: solución de tobramicina para inhalación.

dia de 41 meses de utilización, si bien nuevamente se trataba de un estudio no controlado. En un estudio posterior, en 2010, Dhar et al¹⁴, en un trabajo no controlado, observaron que la utilización de colistina inhalada durante un período de alrededor de 2 años de mediana conseguía una reducción de las exacerbaciones, de las hospitalizaciones, del volumen del esputo y de la tasa de erradicación de *P. aeruginosa* en 19 pacientes con BQ no debidas a FQ y colonización crónica por *P. aeruginosa*. Actualmente se están llevando a cabo algunos estudios internacionales que establecerán de una forma definitiva cuál es el papel de la colistina inhalada en el tratamiento de los pacientes con BQ no debidas a FQ

Actualmente hay 2 presentaciones en el mercado de colistimetato de sodio: Promixin® Praxis Pharmaceutical (1 millón de UI por vial), utilizado con sistema de aerosol denominado I-neb® ADD® Philips-Respironics, y colistimetato de sodio GES® (1 millón de UI por 1 vial), utilizado con Pari LC Plus o Pari e-flow® rapid. La dosis habitual es de 1-2 millones de UI/12 h (algunos autores la han utilizado incluso cada 8 h). La utilización del sistema I-neb consigue reducir a la mitad la dosis de colistimetato de sodio inhalado (dosis habitual con I-neb: 1 millón de UI/12 h) debido a que su activación sólo se produce durante la inspiración, con lo que se evita la pérdida del fármaco al medio ambiente durante la espiración

Indicaciones actuales de la antibioterapia inhalada en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística

Actualmente hay 2 normativas publicadas que coinciden en lo sustancial sobre cuáles deben de ser las indicaciones del tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con BQ no debidas a FQ. En este sentido, serán comentadas de forma preferente las indicaciones expuestas en la normativa para el diagnóstico y tratamiento de las BQ de la SEPAR²³ con algunos comentarios extraídos de la normativa británica (*British Thoracic Society [BTS] guideline for non-CF bronchiectasis*)²⁴ más reciente.

En términos generales, el tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con BQ no debidas a FQ se reserva para las situaciones de colonización inicial, intermitente o crónica, así como para la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*. Para la colonización o infección bronquial crónica por otros microorganismos no hay evidencia científica que apoye su uso, por lo que debe individualizarse la decisión.

Profilaxis antibiótica

Actualmente no hay indicación para el tratamiento antibiótico inhalado profiláctico en pacientes con BQ no debidas a FQ y elevado riesgo de colonización por microorganismos potencialmente patógenos (MPP), incluida *P. aeruginosa*, si bien hacen falta estudios que determinen la rentabilidad de este tipo de tratamiento.

Colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*

Se trata de la situación en la que *P. aeruginosa* aparece por primera vez en una muestra respiratoria. Si bien esta situación no siempre significa que el microorganismo sea de reciente aparición en la mucosa bronquial, se considera que el tratamiento debe ser agresivo y el objetivo debe ser su erradicación de la mucosa bronquial, dado que en esta fase inicial es mucho más probable que en situaciones de colonización o infección bronquial crónica, en las que, a pesar de la erradicación temporal, la recidiva es casi universal al dejar el tratamiento antibiótico. La posición en este caso del tratamiento antibiótico inhalado, ya sea una u otra de las preparaciones comercializadas, es la de prescribirse en el caso de que un tratamiento erradicador con ciprofloxacino (750 mg/12 h durante 3 [SEPAR] o 2 [BTS] semanas u otro antibiótico antipseudomónico por vía sistémica con las dosis y duración adecuadas) no sea efectivo. En este caso, la duración del tratamiento inhalado se establece entre 3-12 meses (junto o sin una nueva tanda de antibiótico sistémico), según los controles de cultivo de esputo establecidos y la aparición de efectos adversos o resistencias. Las

normativas de la BTS plantean también como aconsejable la erradicación de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente en su colonización inicial con la utilización de antibióticos según antibiograma, si bien el porcentaje de pacientes con BQ no debidas a FQ con este MPP es mucho más reducido que en FQ.

Colonización bronquial intermitente

Se refiere a la situación de cultivos positivos y negativos de forma intermitente para un mismo MPP, con al menos 1 mes de diferencia entre ellos en pacientes que no estén recibiendo antibiótico contra éste. En general refleja una situación de colonización crónica con escaso número de colonias, no siempre detectables en el esputo, por lo que su tratamiento se realiza de la misma forma que para esta situación que se expone a continuación.

Colonización bronquial crónica

Describe la situación en la que el paciente presenta un cultivo positivo repetido (más de 3 veces consecutivas separadas al menos durante 1 mes en un período de 6 meses) para el mismo MPP. Si bien no se puede asegurar que se trate de un mismo serotipo, se considera a modo funcional la definición anterior. Se puede considerar el tratamiento antibiótico prolongado, entre ellos por vía inhalada, ante cualquiera de las siguientes situaciones: agudizaciones repetidas (según las normativas de la BTS al menos 3 agudizaciones al año con necesidad de tratamiento antibiótico sistémico), recaídas tempranas, ingresos hospitalarios, deterioro rápido de la función pulmonar o colonización crónica por *P. aeruginosa*. En este último caso, el objetivo fundamental no va a ser la erradicación de *P. aeruginosa*, situación improbable y en cualquier caso transitoria, sino la disminución del número de colonias al mínimo en un intento por enlentecer la progresión de la enfermedad, mejorar la clínica y disminuir el número de exacerbaciones y, en definitiva, romper el círculo vicioso patogénico de formación y progresión de las BQ. La pauta a seguir será la misma que para la infección bronquial crónica.

Infección bronquial crónica

Siguiendo los mismos objetivos que para la colonización, esta situación describe la colonización bronquial crónica en la que el paciente presenta síntomas como consecuencia de la misma, especialmente una expectoración crónica abundante y purulenta debido a una mayor invasión del MPP de la mucosa bronquial, una mayor carga bacteriana o una mayor reacción inflamatoria en la vía aérea. En este sentido, cuando la colonización/infección bronquial crónica se establece, el tratamiento con antibioterapia prolongada es necesario si el microorganismo es *P. aeruginosa*, pudiendo elegir entre 3 posibilidades: tratamiento oral antipseudomónico (habitualmente fluoroquinolonas del tipo ciprofloxacino o levofloxacino); tratamiento i.v. (ceftacídima, piperacilina-tazobactam, imipenem, aminoglucósidos o aztreonam), o bien tratamiento antibiótico inhalado prolongado (tobramicina o colistina). Una cuarta opción en pacientes más graves es la combinación de 2 de las 3 opciones anteriores, habitualmente antibióticos inhalados más antibióticos sistémicos (orales o i.v.). Si bien no existe una clara evidencia científica sobre cuál debe ser la elección, como ya ha sido comentado, los antibióticos inhalados ofrecen ciertas ventajas que hacen que muchos profesionales los escojan como primera opción de tratamiento: mayor concentración en las vías aéreas, menos efectos adversos sistémicos, menor dosis de antibiótico necesaria y menor génesis de resistencias. Un aspecto clave de los mismos es la utilización de inhaladores, que deben ser específicos para este fin, a los que se dedica un artículo específico en la presente monografía. Por último, si bien es una idea puesta en marcha en algunas unidades de cuidados intensivos para evitar la aparición de resistencias, no existe ningún estudio que determine la

eficacia de la rotación de antibióticos inhalados (ni sistémicos) en pacientes con BQ no debidas a FQ. En el caso de decidirse por este tratamiento, la combinación más lógica sería la de utilizar colistina en los meses *off* (de descanso) de tobramicina en los pacientes más graves o en los que el control de la enfermedad con el tratamiento no sea óptimo. Por este motivo las normativas de la BTS no aconsejan llevar a cabo esta práctica.

Agudizaciones

La evidencia actual invita a pensar que los antibióticos inhalados no son un tratamiento de las agudizaciones, dado que aportan poco al tratamiento sistémico y aumentan el número de efectos adversos como consecuencia de la mayor broncoconstricción basal que presenta el paciente, si bien tan sólo hay 1 estudio²⁰ que analiza esta situación. Un problema práctico se plantea en el paciente que utiliza antibióticos inhalados de forma prolongada y padece una agudización. No hay ninguna pauta en este sentido, por lo que cada clínico realiza lo que cree más óptimo, si bien en el caso de decidir mantener el antibiótico inhalado se deben extremar las precauciones para retirarlo en el caso de aparición de un mayor deterioro de la función pulmonar que el propio producido por la agudización.

Efectos adversos^{18,19,23-25}

Los efectos adversos más frecuentemente encontrados en el tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con BQ no debidas a FQ suelen ser de poca importancia y transitorios, y rara vez obligan a la retirada del fármaco, si bien es necesario hacer una serie de consideraciones prácticas:

- Los efectos adversos más frecuentes son locales: tos irritativa, mal sabor de boca, broncoconstricción, disfonía, disnea o molestias torácicas. Son muy raros los efectos graves o sistémicos aunque se han descrito casos excepcionales de ototoxicidad, nefrotoxicidad o problemas neuromusculares, por lo que en estos pacientes se debe ser cuidadoso a la hora de la indicación.
- Dado que ya existen preparados específicamente comercializados para ser utilizados por vía inhalada, se debe evitar la utilización de preparados intravenosos por vía inhalada debido a que como consecuencia de no poseer las propiedades fisicoquímicas adecuadas (especialmente referidas al pH, la osmolaridad e irritantes como el fenol y metasulfitos), la prevalencia de efectos adversos, en especial la broncoconstricción, es más elevada.
- La administración de un broncodilatador de acción rápida previa a la toma del antibiótico inhalado reduce el número e intensidad de los efectos adversos.
- La primera toma del antibiótico inhalado debería controlarse en el centro hospitalario con la realización de una espirometría previa a la toma del antibiótico y a los 15 y 30 min posteriores al tratamiento. Descensos en el FEV₁ > 15-20% a pesar de la administración previa de broncodilatadores debe hacernos valorar la suspensión del tratamiento. Una alternativa a la medición del FEV₁ podría ser la medición del PFE (pico flujo espiratorio).
- Suele ser más frecuente el número de efectos adversos observado en pacientes con BQ no debidas a FQ que en los pacientes con FQ. Aunque no se conoce con certeza, probablemente esta circunstancia se deba a varios factores: la mayor edad de los pacientes sin FQ, una mayor hiperreactividad bronquial o la falta de mejoría de la función pulmonar.
- No debe administrarse el tratamiento antibiótico inhalado en caso de hemoptisis significativa.

Se ha propuesto que el tratamiento con antibióticos inhalados podría tener algunos inconvenientes como la selección de MPP resistentes o la colonización por otros microorganismos, lo cual resulta excep-

cional dado que es muy baja la aparición de resistencias de alto grado persistentes. En este sentido, en cualquier caso la BTS desaconseja la utilización a largo plazo de ciprofloxacino sistémico como consecuencia de una mayor facilidad para crear resistencias en especial para *P. aeruginosa*. No se conoce en qué sentido responderá el ciprofloxacino inhalado, si bien algunos estudios preliminares observan que no aparecen resistencias significativas frente a *P. aeruginosa* gracias a la elevada concentración que alcanza el antibiótico en la mucosa bronquial, capaz de vencer incluso a las cepas más resistentes^{25,26}. Aun con ello es conocido que la resistencia in vitro a un microorganismo no siempre se acompaña de la resistencia in vivo, por lo que las normativas aconsejan el cambio de antibiótico tan sólo en la situación en la que el paciente no presente una respuesta clínica óptima. Otro aspecto crítico que se ha postulado sería el menor depósito del antibiótico en zonas más obstruidas, lo cual es un inconveniente generalizado de los tratamientos inhalados de cualquier tipo. Para evitar esta circunstancia se recomienda la broncodilatación y fisioterapia respiratoria previa, y la utilización de nebulizadores de malla con producción de micropartículas. La contaminación ambiental por la propia salida del antibiótico en nebulización al medio ambiente puede subsanarse con la utilización de nebulizadores de malla que se activan sólo en la fase inspiratoria como el Ineb o filtros adecuados. En cualquier caso, según las normativas de la BTS, un aumento de las resistencias de MPP en la comunidad en general como consecuencia de esta práctica es difícil, y se aconseja que los esfuerzos vayan encaminados sobre todo a evitar la exposición al antibiótico del personal cercano al paciente, por la posible aparición de resistencias locales o efectos adversos, asimismo solucionables con la colocación de filtros o la utilización de nebulizadores que se activan tan sólo en la fase inspiratoria. Otros aspectos hacen referencia al coste elevado del tratamiento, que se va reduciendo progresivamente con el tiempo; hay que tener un cuidado especial en su mantenimiento con la contaminación del equipo de nebulización y, por último, la duración excesiva del tratamiento, tiempo que se ha reducido considerablemente con la utilización de los nebulizadores de malla o electrónicos.

Otros antibióticos inhalados

Si bien los nuevos antibióticos inhalados para su uso en pacientes con BQ no debidas a FQ son motivo de otro capítulo, algunos preparados como ciprofloxacino, levofloxacino, aztreonam, ceftacídima, amikacina liposomal o gentamicina, y otras formulaciones de los ya existentes, como el polvo seco, están siendo estudiados actualmente en estos pacientes, también para otras indicaciones como la EPOC, algunas infecciones pulmonares y, fundamentalmente, la FQ, con resultados prometedores^{4,26}.

Conflicto de intereses

El Dr. M.A. Martínez García declara haber dado charlas remuneradas por Praxis Pharmaceutical, S.A. y Novartis. El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Girón RM, Valenzuela C, Pinedo C, Cisneros C. Tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. Rev Patol Respir. 2008;11 Supl 2:93-8.
- Farber JE, Ross J. The use of aerosol penicillin and streptomycin in bronchopulmonary infection. Calif Med. 1950;73:214-7.
- 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.
- Clinical trials.gov [consultado 13-2-2011]. www.clinicaltrials.gov
- Hill SL, Morrison HM, Burnett D, Stockley RA. Short term response of patients with bronchiectasis with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation. Thorax. 1986;41:559-65.
- Tageldin MA, Palmer LB, El Tayeb MN, et al. Nebulizer therapy with antibiotics in chronic suppurative lung disease. J Aerosol Med. 1994;7:345-50.
- Lin HC, Cheng HF, Wang CH, Liu CY, Yu CT, Kuo HP. Inhaled gentamicin reduces airway neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:2024-9.
- Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. Clin Ther. 1985;7:593-9.
- Drobnic ME, Sune P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Ann Pharmacother. 2005;39:39-44.
- Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, et al. Inhaled antibiotic therapy in noncystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. Respir Med. 1999;93:476-80.
- Couch LA. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. Chest. 2001;120:1145-75.
- Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:481-5.
- Steinfors DP, Steinfors 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.
- Dhar R, Anwar GA, Bourke SC, Doherty L, Middleton P, Ward C, et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *Pseudomonas aeruginosa*. Thorax. 2010;65:553.
- 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.
- Medical Research Council. Prolonged antibiotic treatment of severe bronchiectasis; a report by a subcommittee of the Antibiotics Clinical Trials (non-tuberculous) Committee of the medical Research Council. BMJ. 1957;2:255-9.
- Currie DC, Garbett ND, Chan KL, Higgs E, Todd H, Chadwick MV, et al. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. Q J Med. 1990;76:799-816.
- LoBue PA. Inhaled tobramycin: not just for cystic fibrosis anymore? Chest. 2005;127:1098-101.
- Michalopoulos A, Paradakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. Infection. 2010;38:81-8.
- Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. Chest. 2006;130:1503-10.
- MacLeod DL, Barker LM, Sutherland JL, Moss SC, Gurgeel JL, Kenney TF, et al. Antibacterial activities of a fosfomicin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. J Antimicrob Chem. 2009;64:829-36.
- Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. Lancet. 1985;1:865.
- Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez-García MA, Girón R, Máz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008;11:629-40.
- Pasteur MC, Milton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax. 2010;65:11-58.
- Clemente S, Fernández-Polo A, Gil G, Cabañas MJ, Oliveras M, Hidalgo E. Administration of anti-infective agents through the inhaled route. Farm Hosp. 2007;31:112-9.
- Milton D, Bruinenberg P, Otuna B, Morishige R, Blanchard J, DeSoyza A, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin hydrochloride significantly reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in CF and non-CF bronchiectasias. Am Respir J Crit Care Med. 2009;179:A3214.