



Editorial

## Tratamiento antibiótico nebulizado

### Nebulized antibiotic therapy

Miguel Ángel Martínez-García

Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Bunyoles, España



Probablemente el ejercicio de la medicina se basa en 3 pilares fundamentales: el arte del médico, la evidencia científica y el sentido común. El primero se sustenta en la experiencia, el talento y la pasión del profesional; el segundo en los datos que la naturaleza nos ofrece y de los que somos capaces, tras analizarlos, de sacar conclusiones válidas para la mayoría de los individuos; y el tercero en la capacidad de raciocinio que la evolución ha otorgado al ser humano, y que se torna especialmente importante en situaciones en las que el arte y la evidencia científica no son suficientes, pero hay que tomar decisiones.

El sentido común nos dicta que el tratamiento más eficaz para manejar una afección de la vía aérea debería de ser la inhalación o nebulización. Con esta premisa la llegada de los broncodilatadores y corticosteroides inhalados supusieron una revolución en el tratamiento del asma y de la EPOC, cambiando para siempre su historia y la vida de los individuos que las padecían. Sin embargo, salvo estas excepciones no se ha conseguido un avance tan contundente con otros productos, lo cual no deja de sorprender.

Los antibióticos para el tratamiento de las infecciones respiratorias son una de las terapias más utilizadas actualmente. Clásicamente, y a pesar del contexto local de la infección, se han venido utilizando por vía sistémica. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento coinciden en señalar que la inhalación o nebulización de antibióticos supone un incremento de la concentración del mismo en la zona de infección con un descenso consiguiente en los efectos adversos sistémicos<sup>1,2</sup>. Ello hizo que fueran apareciendo en el mercado algunos antibióticos específicamente preparados para su utilización nebulizada como la colistina, la tobramicina o el aztreonam, con la indicación de la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) en pacientes con fibrosis quística (FQ).

Aunque desde el punto de vista de la evidencia científica, en especial en el mundo de las bronquiectasias no debidas a FQ, aún queda mucho camino por recorrer, el sentir general es que en la mayoría de ocasiones cuando la selección del paciente a tratar es la adecuada estos productos son eficaces y en la misma dirección

parecen apuntar los estudios realizados<sup>3,4</sup>. Han pasado bastantes años hasta que por fin, el mayor número de diagnósticos de bronquiectasias realizados ha hecho que se fueran poniendo en marcha ensayos clínicos suficientemente importantes como para ofrecer un mayor grado de evidencia científica. Así, durante 2013, en los estudios AIR-BX1 y AIR BX2<sup>5</sup> fue evaluada la eficacia de aztreonam lisina inhalado frente a placebo en pacientes con bronquiectasias e infección bronquial crónica por cualquier gramnegativo a excepción de *Haemophilus influenzae*. La conclusión del estudio fue la no superioridad de aztreonam ni en la variable primaria (cambios en la calidad de vida) ni en la mayoría de variables secundarias. Por otro lado, en el grupo activo se observó un mayor número de efectos adversos. Por su parte, en el ensayo clínico PROMIS<sup>6</sup> se valoró la eficacia del colistimetato de sodio administrado mediante el dispositivo I-neb<sup>®</sup> en 144 pacientes con bronquiectasias e infección bronquial crónica por PA. Los resultados de este estudio no consiguieron alcanzar la significación estadística en el análisis por intención de tratar en la variable principal (tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación), si bien la diferencia entre ambos grupos fue de 54 días. Sin embargo, sí se observó una mejoría tanto de los parámetros de calidad de vida como un descenso en la densidad de colonias de PA. Además, al analizar el subgrupo de pacientes con buena adherencia al tratamiento, el efecto del producto activo sobre la variable principal pasaba a ser estadística significativa (168 vs. 103 días;  $p = 0,028$ ) sin un incremento de efectos adversos.

¿Qué conclusiones se pueden extraer de los resultados obtenidos de estos 2 estudios? En los estudios AIR-BX1 y AIR-BX2 quizá la inclusión de pacientes con infección bronquial crónica por otros gramnegativos diferentes a PA haya hecho que los resultados fueran más negativos de lo esperado, habida cuenta de la especial virulencia de este microorganismo<sup>7,8</sup>. En este sentido, el análisis del subgrupo de pacientes con infección bronquial crónica por PA podría ofrecer resultados más prometedores, y ser la base para la realización de otros ensayos clínicos. En cuanto al estudio PROMISE, existe una elevada probabilidad de que el tamaño muestral incluido haya sido lo suficientemente escaso como para no poder demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la variable principal, a pesar de que 54 días sea una diferencia clínicamente significativa. Estos resultados deberían de refrendarse con un ensayo clínico con un mayor número de sujetos para averiguar el

Correo electrónico: mianmartinezgarcia@gmail.com

verdadero potencial de colistina en el tratamiento de estos pacientes. Por último, este último ensayo clínico muestra con claridad la necesidad de una monitorización de la adherencia al tratamiento con antibióticos inhalados.

Por lo tanto, y a pesar de los resultados dispares y metodologías discutibles en los estudios ya finalizados, los antibióticos inhalados deberían de repararnos agradables sorpresas en un futuro cercano. Así, ya son muchas las empresas farmacéuticas que se han lanzado a realizar ensayos clínicos aleatorizados en fase III con diferentes antibióticos nebulizados o inhalados (colistimetato de sodio, tobramicina, aztreonam lisina, ciprofloxacino, levofloxacino, vancomicina y amikacina entre otros). Estos productos en la mayoría de los casos ya han superado con éxito las fases preclínicas de seguridad, eficacia y establecimiento de la dosis óptima. Un aspecto adicional muy atrayente es el estudio del efecto de los antibióticos inhalados en otras infecciones agudas o crónicas de la vía aérea como en la EPOC con infección bronquial crónica, sinusitis o la neumonía. Por ello no debemos desanimarnos porque todo hace indicar que, como en otras muchas ocasiones en medicina, la lógica y el sentido común se han adelantado una vez más a la evidencia científica, y esta finalmente ha tenido que reconocer que como decía Albert Einstein, «si la razón y los datos no coinciden, debes de revisar tus datos». Es momento pues de revisar los datos y los métodos utilizados, generar otros nuevos y esperar que con la nebulización o inhalación de antibióticos podamos ofrecer a nuestros pacientes con infecciones de la vía aérea una oportunidad de mejorar su

dolencia y con ello su calidad de vida. Ojalá podamos vivir la vuelta a los años 70 cuando broncodilatadores y corticoides inhalados cambiaron la vida de los pacientes con asma y EPOC para siempre. Hasta entonces, y volviendo al inicio de la editorial, al menos en el mundo de las bronquiectasias, todavía el arte del médico y el sentido común se imponen a la evidencia científica.

## Bibliografía

1. Rubin BK. Aerosolized antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21:71-6.
2. Maiz L, Wagner C. Beneficios de la terapia nebulizada: conceptos básicos. *Arch Bronconeumol.* 2011;47 Supl 6:S2-7.
3. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:629-40.
4. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010;65 Suppl 1:i1-58.
5. Barker A, O'Donnell A, Thompson PJ, Flume P, Ruzi J, de Gracia J, et al. Two phase 3 placebo-controlled trials of aztreonam lysine for inhalation (AZLI) for non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB). *Eur Respir J.* 2013;42:P4136.
6. Haworth C, Foweraker J, Wilkinson P, Kenyon R, Bilton D. Multicenter randomized double blind placebo controlled trial of Promixin (colistin) delivered through the I-neb in patients with non-CF bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am Respir J Crit Care Med.* 2013:A3511.
7. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007;132:1565-72.
8. Martínez-García MA, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón R, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis. The FACED score. *Eur Respir J.* 2014;43:1357-67.