

Colección

Trabajos Clave

Serie

Tratamiento de las Bronquiectasias

Colistina Inhalada

Colistina Inhalada en Pacientes con Bronquiectasias Infectados por *Pseudomonas aeruginosa*

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona;
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España,
y otros centros participantes

Infection and Drug Resistance

15:7271-7292, Dic 2022



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Colistina Inhalada en Pacientes con Bronquiectasias Infeccionadas por *Pseudomonas aeruginosa*

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Inhaled Colistimethate Sodium in the Management of Patients with Bronchiectasis Infected by *Pseudomonas aeruginosa*: A Narrative Review of Current Evidence

de

de la Rosa-Carrillo D, Suárez-Cuartín G, Martínez-García M y colaboradores

integrantes de

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona;
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España, y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 22 páginas, fue editado por

Infection and Drug Resistance

15:7271-7292, Dic 2022

La colistina inhalada es uno de los pocos antibióticos que pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, y puede tener un papel clave en el abordaje de las bronquiectasias infectadas por esta bacteria.

Introducción

Los antibióticos inhalados están recomendados por diferentes guías para el abordaje de la fibrosis quística (FQ), dado que han demostrado ser eficaces y seguros. Estos agentes, en particular la colistina, también son usados por pacientes con bronquiectasias no vinculadas con la FQ que suelen estar infectadas por *Pseudomonas aeruginosa*, aunque no están indicados de forma específica. La infección bronquial crónica (IBC) por *P. aeruginosa* y otros microorganismos potencialmente patógenos (MPP) se asocia con complicaciones pulmonares y mayor riesgo de deterioro clínico. En este contexto, los antibióticos inhalados prestan mayor biodisponibilidad en el sitio de la infección y menor frecuencia de efectos secundarios sistémicos, en comparación con los antibióticos sistémicos. En la actualidad, la colistina inhalada es uno de los pilares del tratamiento de la FQ con infección por *P. aeruginosa* y, por extensión, se utiliza en pacientes con bronquiectasias.

El propósito de esta revisión fue analizar temas relacionados con el uso de colistina en bronquiectasias, como las consecuencias de la IBC, las recomendaciones de las sociedades científicas sobre el uso de antibióticos inhalados en bronquiectasias y las características farmacológicas de la colistina, así como su eficacia y seguridad.

Infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y exacerbaciones

La IBC tiene un papel clave en la patogénesis de la bronquiectasia y provoca mayor daño de las vías respiratorias. *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los MPP aislados con mayor frecuencia en las muestras de la vía aérea de pacientes con bronquiectasias y se ha asociado con numerosos efectos negativos y complicaciones pulmonares.

En consecuencia, la erradicación de *P. aeruginosa* es uno de los objetivos principales del tratamiento.

La IBC por *P. aeruginosa* es un marcador de la gravedad de la enfermedad y se vincula con exacerbaciones graves y frecuentes, hospitalizaciones, menor calidad de vida y mayor riesgo de muerte por bronquiectasias. Además, contribuye con la progresión de la enfermedad. Las exacerbaciones también tienen un papel clave en la patogénesis de la bronquiectasia y se asocian con peor pronóstico clínico. Por lo tanto, la prevención y el tratamiento oportuno de las exacerbaciones agudas son fundamentales para evitar la progresión de la enfermedad y reducir la mortalidad de los pacientes con bronquiectasias.

Las indicaciones para la administración de antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias varían entre las diferentes pautas de abordaje. La mayoría de las normativas recomiendan antibióticos inhalados para tratar la infección primaria, así como para la IBC por *P. aeruginosa* en pacientes con bronquiectasias, aunque con ligeras variaciones en el tipo de antibiótico y los protocolos a utilizar (Tabla 1).

Colistimetato de sodio inhalado

La colistina es un antibiótico del grupo de las polimixinas, compuesto principalmente por la colistina A (polimixina E1) y la colistina B (polimixina E2). El metanosulfonato de colistina es la formulación para inhalación. El colistimetato de sodio es un profármaco inactivo que se convierte en el fármaco activo colistina por hidrólisis.

Existen pocos estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos sobre la colistina o el colistimetato de sodio en seres humanos, lo que justifica investigación adicional. El colistimetato de sodio intravenoso se considera un fármaco subóptimo para tratar las infecciones del tracto respi-

Tabla 1. Indicación para el tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias e infección bronquial primaria (presentado en orden cronológico según su fecha de publicación).

Autor principal Sociedad Año	Recomendaciones	Protocolos	Antibióticos inhalados utilizados	Comentarios
Chang, AB Thoracic Society of Australia and New Zealand Guidelines 2015	Cuando se detecta <i>P. aeruginosa</i> por primera vez, considere la posibilidad de discutir con un especialista en este campo sobre la idoneidad del tratamiento de erradicación. No hay recomendaciones para otros MPP.	Sin protocolos.	No hay antibióticos en la lista.	Sin comentarios.
Polverino, E European Respiratory Society Guidelines 2017	A los pacientes con un nuevo aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> se les debe ofrecer tratamiento antibiótico de erradicación. No ofrecer tratamiento antibiótico de erradicación a pacientes después de un nuevo aislamiento de patógenos distintos de <i>P. aeruginosa</i> .	Tres vías de tratamiento de erradicación de <i>P. aeruginosa</i> posibles y alternativas basadas en la práctica clínica habitual.	Solución para inhalación de colistina o tobramicina o gentamicina*.	No hay pruebas claras para apoyar un régimen sobre otro. Después de cada paso, se recomienda repetir la toma de esputo y avanzar al siguiente paso si el cultivo sigue siendo positivo.
Al-Jahdali, H Saudi Thoracic Society Guidelines 2017	No hay recomendación.	Sin protocolos.	No hay antibióticos en la lista.	Se necesitan más estudios sobre la eficacia de la erradicación de <i>P. aeruginosa</i> .
Martínez-García, MA Spanish Respiratory Society Guidelines 2018	Se debe intentar erradicar <i>P. aeruginosa</i> . Se debe intentar erradicar SARM. Para otros MPP, la decisión de aplicar un tratamiento de erradicación en la infección inicial debe tomarse de forma individual, de acuerdo con los síntomas del paciente y los MPP en cuestión.	Varios protocolos para la erradicación de <i>P. aeruginosa</i> . Varios protocolos para la erradicación de SARM.	Aztreonam lisina solución para inhalación, colistina o tobramicina solución para inhalación. Uno incluye vancomicina inhalada*. Gentamicina* o cualquiera de los antibióticos inhalados utilizados en la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> .	Ningún protocolo de erradicación ha demostrado superioridad sobre otro.
Hill, AT British Thoracic Society Guidelines 2019	Ofrecer tratamiento antibiótico de erradicación a pacientes con deterioro clínico y un nuevo crecimiento de <i>P. aeruginosa</i> . No se recomienda con antibióticos inhalados para los MPP distintos de <i>P. aeruginosa</i> .	Varios protocolos para la erradicación de <i>P. aeruginosa</i> , según la situación clínica.	Solución para inhalación de colistina, gentamicina* o tobramicina*, o tobramicina.	Discutir con los pacientes los riesgos y beneficios potenciales de comenzar el tratamiento de erradicación frente a la observación clínica en el contexto de la bronquiectasia estable.
Pereira, MC Consenso Brasileño 2019	Inmediatamente después de la primera identificación de <i>P. aeruginosa</i> , el paciente debe ser tratado con un antibiótico antipseudomonas sistémico combinado con un antibiótico inhalado. Con respecto a otros MPP, no hay pruebas suficientes para justificar la adopción de protocolos de erradicación en este contexto.	Sugerir un régimen de 14 a 21 días de terapia antibiótica sistémica junto con un curso de más de 3 meses de antibiótico inhalado. No hay protocolos en la lista.	Colistina, gentamicina* o tobramicina (solución para inhalación). No hay antibióticos en la lista.	Si los antibióticos inhalados no están disponibles, el tratamiento debe consistir solo en antibióticos sistémicos. En casos seleccionados, caracterizados por deterioro funcional progresivo o exacerbación grave relacionada con la primera identificación de un MPP, se debe llevar a cabo la erradicación.

*Formulación intravenosa administrada por inhalación.

MPP, microorganismos potencialmente patógenos, SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

ratorio, debido a su baja penetración en los pulmones y a cuestiones de seguridad.

La colistina tiene actividad antibacteriana contra patógenos como *P. aeruginosa*, con efectos dependientes de la concentración y del tiempo. Algunos estudios han demostrado que la administración de colistimetato de

sodio inhalado alcanza niveles elevados de exposición en el pulmón, con mínima exposición sistémica. Esta vía de administración maximiza el efecto antibacteriano en el sistema respiratorio, minimiza la toxicidad sistémica y muestra mayor actividad antimicrobiana que la administración intravenosa.

La colistina es activa contra patógenos gramnegativos aeróbicos como *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. Su blanco principal es el lipopolisacárido en la membrana externa de la pared celular de las bacterias gramnegativas. Además, se cree que tiene otros efectos antibacterianos directos e indirectos adicionales.

La colistina es uno de los pocos antibióticos que aún pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes, como *A. baumannii* y *P. aeruginosa*; asimismo, la tasa de resistencia a la colistina entre patógenos gramnegativos es menor que a otras clases de antibióticos. Los mecanismos de resistencia de la colistina son bastante raros y están codificados de forma cromosómica, lo que dificulta la transferencia. Sin embargo, el uso de antibióticos inhalados en dosis bajas o subóptimas genera preocupación, ya que está implicado en la resistencia a los antibióticos.

Eficacia y seguridad de la colistina en pacientes con bronquiectasias

Los estudios observacionales han comprobado la eficacia y la seguridad de la colistina inhalada en pacientes con bronquiectasias infectadas por MPP, para mejorar la función respiratoria y la calidad de vida, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, el número de hospitalizaciones y la mortalidad, y lograr la erradicación de *P. aeruginosa*. Se ha informado que el uso combinado de colistina y tobramicina se asocia con menos días de hospitalización y duración más corta del tratamiento con antibióticos. La utilidad y seguridad de la terapia antibiótica inhalada en personas de edad avanzada es un tema controvertido y se necesitan estudios adicionales para identificar factores o subgrupos de pacientes de esta franja etaria que podrían estar asociados con una respuesta clínica favorable al tratamiento a largo plazo con colistina inhalada. La eficacia y la seguridad de la colistina inhalada también se han comprobado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con IBC por *P. aeruginosa*, independientemente de la presencia de bronquiectasias.

En el análisis de los ensayos controlados aleatorizados no se ha comprobado una superioridad clara de la colistina inhalada frente a otros antibióticos inhalados. No obstante, los resultados de los estudios son contradictorios. Además, no se ha aprobado ningún antibiótico inhalado para uso en pacientes con bronquiectasias.

Los resultados del estudio PROMIS indicaron que la colistina podía ser un antibiótico inhalado bien tolerado y eficaz para individuos con bronquiectasias e IBC por *P. aeruginosa*, por lo que justificaron la realización de investigaciones adicionales con diseños idénticos, los estudios PROMIS I y PROMIS II, con mayor número de

pacientes. El primero informó que la colistina inhalada redujo la incidencia y la gravedad de las exacerbaciones y la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo, y mejoró la calidad de vida de los enfermos, en comparación con placebo; el segundo estudio está actualmente en curso. Se esperan con ansias los resultados finales de esta investigación.

Seguridad de la colistina inhalada

En los estudios observacionales, la tasa de efectos secundarios de la colistina inhalada varía del 0% al 40%. En general son leves, y los más frecuentes son la tos, el broncoespasmo y la disnea. El número de efectos adversos es mayor en los inhaladores de colistina en polvo seco (54.2%). Los factores de riesgo para los efectos adversos son bronquiectasias graves, mayor tiempo de síntomas, tos previa, dificultad para manipular el dispositivo y menor educación sobre el uso del dispositivo. Los casos de resistencia a la colistina son raros y no se han informado reacciones adversas graves inesperadas ni presencia de cepas de *P. aeruginosa* u otros patógenos resistentes a este antibiótico.

Conclusiones

El colistimetato sódico nebulizado es una herramienta terapéutica que permite mejorar el control clínico de las infecciones respiratorias por MPP, particularmente en casos de resistencia o multirresistencia a los antibióticos sistémicos. Se ha comprobado que la IBC por MPP tiene consecuencias negativas en pacientes con bronquiectasias, y en este contexto el uso de colistimetato de sodio nebulizado se ha ampliado considerablemente. Esto ha permitido la acumulación de pruebas que confirman su eficacia y seguridad. No obstante, es importante resaltar que, si bien la colistina nebulizada está recomendada por las guías, pero para lograr un mejor conocimiento y recomendaciones clínicas más precisas, se requerirán, a futuro, mayores datos concluyentes provenientes de ensayos clínicos aleatorizados.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siic.info/dato/resic.php/173595	