

Colistin inhalado en pacientes con bronquiectasias e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

Comenta:

Vanesa Cordero*

* Hospital Enfermeros Argentinos. Gral. Alvear, Mendoza. Argentina

ORIGINAL ARTICLE



Inhaled Colistin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection

Charles S. Haworth¹, Juliet E. Foweraker², Peter Wilkinson³, Robert F. Kenyon⁴, and Diana Bilton⁵

¹Cambridge Centre for Lung Infection and ²Department of Microbiology, Papworth Hospital, Cambridge, United Kingdom; ³Wilkinson Associates, Radnage, Bucks, United Kingdom; ⁴Profile Pharma Ltd., Tangmere, Chichester, West Sussex, United Kingdom; and ⁵Hos Defence Unit, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom

Am J Respir Crit Care Med. 2014 15;189(8): 975–982.



Introducción

La infección crónica por *P. aeruginosa* está asociada al incremento en la frecuencia de exacerbaciones, rápida declinación en la función pulmonar y aumento de la mortalidad en pacientes con bronquiectasias.

Objetivos

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado, para evaluar la eficacia y seguridad del colistin inhalado en pacientes con bronquiectasias e infección crónica por *P. aeruginosa*.

Métodos

Se reclutaron pacientes mayores de 18 años con bronquiectasias confirmadas por tomografía computada e infección crónica por *P. aeruginosa* o que luego de una exacerbación por *P. aeruginosa*, completaron 21 días de tratamiento antiseudomónico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir colistin (1 millón UI n=73) o placebo (0,45% solución salina n=71) 2 veces al día por 6 meses, vía I-neb (dispositivo que supervisa el tiempo y el flujo

pico de las primeras tres respiraciones y luego produce pulsos de la medicación al inicio de la fase inspiratoria para optimizar la administración del fármaco). Las visitas se programaron en las semanas 4, 12 y 26, o antes si el paciente desarrollaba exacerbación.

Resultados

Objetivo primario: tiempo de exacerbación.

Objetivos secundarios: tiempo de primera exacerbación basada en adherencia al tratamiento, obtenido de los registros del nebulizador I-Neb, carga bacteriana de *P. aeruginosa* y calidad de vida; y parámetros de seguridad del fármaco. Todos los análisis están basados en intención de población a tratar. El tiempo medio de exacerbación fue de 165 días en el grupo colistin, comparado con 111 días en el grupo placebo ($p=0,11$). En pacientes adherentes, la media del tiempo de exacerbación fue 168 (65) días comparado con 103 (37) días en grupo colistin y placebo respectivamente ($p=0,038$). La densidad de *P. aeruginosa* se redujo luego de 4 ($p=0,001$) y 12 semanas ($p=0,008$). El resultado total del cuestionario de calidad de vida de Saint George mejoró después de 26

semanas ($p=0,006$) en los pacientes con colistin comparado con placebo. Con respecto a los parámetros de seguridad, cinco pacientes (7%) del grupo colistin presentaron broncoconstricción. Otros efectos adversos menores se registraron en 47 pacientes (64%) del grupo colistin, y en 38 pacientes (54%) en el grupo placebo ($p=0,25$). Una muerte (por fallo cardiovascular) en el grupo colistin y dos muertes (una por fallo respiratorio y otra por síndrome coronario agudo) en el grupo placebo. No se observó caída significativa del FEV₁ luego de la administración del fármaco ni resistencia microbiológica.

Conclusión

Aunque el objetivo primario no fue alcanzado, este estudio mostró que el tratamiento con colistin inhalado es seguro y efectivo en pacientes adherentes con bronquiectasias e infección crónica por *P. aeruginosa*.

Comentarios del editor

La infección crónica por *P. aeruginosa* afecta entre el 12–27% de los adultos con bronquiectasias, asociado al aumento en el número de exacerbaciones, declinación en el FEV₁ y al incremento en la mortalidad⁽³⁾. Existen varias guías que indican colistin y tobramicina inhalada a largo plazo, aunque falta evidencia que avalen su uso. En este estudio se intentó demostrar la eficacia del colistin inhalado en relación con el tiempo libre de exacerbación. Los resultados primarios no fueron estadísticamente significativos, pero cuando se realizó un subanálisis con los pacientes que habían sido adherentes al tratamiento con colistin inhalado, se pudo observar aumento en el tiempo de aparición de una exacerbación. Cabe destacar que no aclara si los pacientes que se exacerbaron eran reagudizadores frecuentes previamente, o si tenían antecedentes de FQ, ya que el comportamiento clínico de estos últimos es diferente. Otro de los puntos evaluados fue

la reducción en la carga bacteriana, mostrando resultados significativos a partir de la 4^{ta} y 12^{da} semana. Sin embargo, cuando se comparan los resultados de este estudio con los datos arrojados en ORBIT–2, el cual evaluó el uso de ciprofloxacina liposomal inhalada; éste demuestra una marcada reducción en forma más temprana.⁽¹⁾ Con respecto a los efectos adversos, el más frecuente fue broncoespasmo inducido por hipersensibilidad al fármaco pero fueron poco casos, comparado con otros estudios donde se usó tobramicina.^(2,4,5) Un punto importante es que no se observó diferencia en el FEV₁ en ambos grupos, a pesar de una mejoría en el cuestionario de la calidad de vida a partir de la semana 26. Finalmente podemos decir que frente a un paciente con bronquiectasias debemos valorar su etiología, comportamiento clínico y función respiratoria; y si los beneficios que le aporta el tratamiento inhalado, teniendo en cuenta la población de pacientes necesaria a tratar de para prevenir una exacerbación, justifican los efectos adversos a los que se expone el paciente y el costo que implica el tratamiento. Se requieren más evidencias de estudios comparativos que demuestren que colistin sea superior frente a otras terapias antibióticas inhaladas.

Bibliografía

1. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT–2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. David J Serisier, John Kolbe, Diana Bilton, Hugh W Greville, the ORBIT–2 investigators. Anthony De Souza, David Cipolla, Philip J Thompson, Paul Bruinenberg, Igor Gonda, Thorax 2013; Vol. 68 (9): 812–817.
2. Induced Tolerance to Nebulized Colistin After Severe Reaction to the Drug. J Domínguez–Ortega, E Manteiga, C Abad–Schilling, 1MA Juretzke, J Sánchez–Rubio, C Kindelan J Invest Allergol Clin Immunol 2007; Vol. 17(1): 59–61
3. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. Alessandra Monteiro Brodt, Elizabeth Stovold and Linjie Zhang 1. ERJ J 2014 Vol 44(2):382–93
4. Tratamiento inhalado con colistina a largo plazo en pacientes ancianos con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y bronquiectasias. Eva Taberner Huguet, Pilar Gil Alana, Ramón Alkiza Basanez, Anibal Hernández Gil, Javier Garros Garay y Juan Luis Artola Igarza. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015; Vol. 50 (03): 1–5
5. Aerosolized Antibiotics for Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. Bruce K. Rubin, M.Eng., M.D., M.B.A., F.R.C.P.C. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery 2008; Vol. 21 (1): 71–76