



## **El Manejo del Problema Infeccioso Respiratorio en el Paciente con Fibrosis Quística: Antibióticos Nebulizados**

*Dr. José Luis Lezana Fernández MA.*

*Encargado del Laboratorio de Fisiología Pulmonar y de la Clínica de Fibrosis Quística en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.*

### **INTRODUCCION.**

El nivel de salud de los mexicanos ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas como resultado de la mayor cobertura de servicios de salud, así como del avance en la tecnología médica. Sin embargo, estos logros en salud se han dado de manera desigual a lo largo del país, tanto entre los diferentes estratos de la población, como en los distintos padecimientos. En ese sentido, padecimientos crónicos respiratorios como fibrosis quística, que, si bien afecta a una minoría de la población pediátrica, su impacto es decisivo y permanente en el crecimiento, desarrollo y esperanza de vida del individuo, siendo capaz de generar discapacidad respiratoria en etapas tempranas de la niñez o en la adolescencia. Estos pacientes precisan de acciones de salud especializadas, la incorporación de nuevos tratamientos y la sustitución de viejos paradigmas de manejo. Estos cambios deben sucederse de manera dinámica, por lo que la condición de observador no existe, siendo entonces imperativo proyectar nuestro trabajo y pensamiento hacia un futuro donde los escenarios hagan frente a estos retos.

El mejoramiento continuo de la calidad significa una permanente renovación de estrategias y acciones que garanticen resultados satisfactorios, con esfuerzos integrales y coordinados por áreas específicas. Ofrecer una atención integral, continua, tanto individual como colectiva, además de regionalizar la atención y evitar duplicaciones. Es por lo tanto, utilizar de la mejor manera la capacidad instalada disponible y garantizar el acceso a todos los pacientes de los nuevos recursos terapéuticos.



## FIBROSIS QUÍSTICA (FQ)

### Antecedentes

Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad que refleja la evolución de la medicina a lo largo de las últimas décadas, desde un proceso letal en los primeros años de vida, a ser considerada actualmente como una enfermedad crónica con la esperanza de un tratamiento definitivo, gracias al mejor conocimiento de su fisiopatología y el desarrollo de nuevas terapéuticas. Es una enfermedad hereditaria, multisistémica, de carácter autosómico recesivo, originada como resultado de mutaciones en un gene ubicado en brazo largo del cromosoma 7, el cual codifica para una proteína conocida como Factor de Conductancia Transmembranal (CFTR) que actúa como un canal de cloro. La disfunción de esta proteína, provoca alteración del transporte iónico (cloro, sodio y agua) en la membrana apical de las células epiteliales en distintos órganos y tejidos.

Es una enfermedad compleja y extremadamente pleomórfica, donde el fenotipo clásico con enfermedad pulmonar obstructiva progresiva, insuficiencia pancreática exócrina y elevación de los niveles de cloro y sodio en sudor se presenta en el 90% de los pacientes, siendo la enfermedad pulmonar la principal causa de morbi-mortalidad en más del 98% de los pacientes que sobreviven al periodo neonatal.

La enfermedad pulmonar en FQ se caracteriza por una alteración del transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales, lo cual condiciona una alteración iónica con deshidratación del líquido periciliar, producción alterada de moco, obstrucción al flujo aéreo, enfermedad pulmonar obstructiva progresiva, infección endobronquial, migración masiva de polimorfonucleares con liberación de largas cadenas de ADN. Todo ello lleva a un daño progresivo e irreversible de la vía aérea con incapacidad respiratoria y muerte temprana. La infección endobronquial en FQ se caracteriza por colonización de la vía aérea con bacterias únicas que se adquieren en una secuencia dependiente de la edad, con *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* no tipificable en etapas tempranas de la vida y posteriormente *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*), con una prevalencia de 20 a 30% en lactantes menores de 24 meses, 40% en niños de 2 a 10 años de edad y de 60 a 80% en adolescentes y adultos. Los estudios con biomarcadores de inflamación ya sea en líquido de lavado broncoalveolar, en esputo inducido o serológicos, indican que el 97.5% de los pacientes con FQ tiene exposición a *Ps. aeruginosa* a la edad de 3 años. La secuencia de infección por *Ps. aeruginosa* es



diferente entre los distintos grupos etéreos, de esta forma en México la edad promedio para el primer cultivo positivo es de 61.09 meses (53.83 - 68.35). Esta adquisición temprana se asocia con un mayor grado de desnutrición (88% de los pacientes colonizados vs. 42.7%) y una disminución significativa en la supervivencia (197.6 meses), con respecto al grupo de pacientes no colonizados (230.1 meses), así como un mayor riesgo de muerte (OR, IC 95% de 7.25) (*Tesis; determinantes de mortalidad y supervivencia para fibrosis quística en México*).

La infección crónica por *Ps. aeruginosa* está claramente asociada con mayor morbilidad y mortalidad. En los primeros años de vida, las manifestaciones clínicas de colonización por *Ps. aeruginosa* son sutiles y variables, posteriormente se establece el impacto negativo de una colonización crónica. En los pacientes con aislamiento de *Ps. aeruginosa* durante los primeros 5 años de vida, el riesgo de muerte durante los siguientes 8 años de seguimiento es 2.6 veces mayor que aquellos pacientes en quienes no se aisló *Ps. aeruginosa* en etapas tempranas de la vida.

La esperanza promedio de vida del paciente con FQ en países industrializados alcanza en promedio los 40 años. En México la esperanza de vida de estos pacientes es significativamente menor, alcanzando en promedio los 211.0 meses (IC 95% de 201.6-220.7) (*Tesis; determinantes de mortalidad y supervivencia para fibrosis quística en México*). Siendo varios los factores que influyen de manera negativa en una menor esperanza de vida para nuestros pacientes, entre los más importantes están el diagnóstico tardío de la enfermedad con una media de 2.85 años (2.59-3.11), cuando ya existe un daño pulmonar irreversible, la desnutrición, la carencia y falta de acceso a servicios de salud especializados, el desconocimiento de nuevas formas de prevención y tratamiento del problema infeccioso respiratorio y las condiciones económicas persistentemente adversas de nuestra población.

Los efectos deletéreos de FQ en la función respiratoria y la morbimortalidad asociada con la infección por *Pseudomonas aeruginosa* han sido bien documentados, por lo que las terapias están dirigidas a mantener la salud pulmonar del paciente, retardar el deterioro funcional respiratorio, mejorar su calidad de vida y reducir la mortalidad generada por la enfermedad. De acuerdo a este criterio, las recomendaciones incluyen; 1) Broncodilatadores, 2) DNasa recombinante humana (dornasa-alfa, Pulmozyme®), 3) Solución Salina Hipertónica al 7% (SSH 7%), 4) Corticoides inhalados y 4) Antibióticos nebulizados; tobramicina en solución libre de preservativos.



## Antibióticos nebulizados

Antecedentes.

La enfermedad pulmonar crónica está presente en el 98% de los pacientes con FQ y más del 95% de ellos mueren por complicaciones relacionadas a la obstrucción progresiva de las vías aéreas, deterioro progresivo de la función pulmonar e infección endobronquial crónica, donde *Ps. aeruginosa* es el principal patógeno, en una secuencia dependiente de la edad (30% en lactantes hasta 80% en adolescentes y adultos) y con densidades de  $10^6$  a  $10^8$  UFC por gramo de esputo. La presencia de *Ps. aeruginosa* está claramente asociada con un incremento en el ritmo de deterioro de la función respiratoria como predictivo de mortalidad y edad de fallecimiento, contribuyendo además como causa primaria de hospitalización en más del 35% de los casos al menos una vez al año.

Existe suficiente evidencia que demuestra que la terapia temprana contra *Ps. aeruginosa* puede erradicar la bacteria de las vías respiratorias, mientras que los efectos negativos de la colonización crónica en el deterioro funcional respiratorio, están bien documentados. Los beneficios a largo plazo del tratamiento de la infección crónica en la función pulmonar son suficientes.

Por lo tanto, una parte fundamental del tratamiento del paciente con FQ es entonces el tratamiento para la infección inicial (erradicación) y el control de la colonización bacteriana crónica (tratamiento supresivo), una vez establecida la infección del tracto respiratorio, no es posible su erradicación. En este sentido, el tratamiento primario ha sido históricamente mediante la combinación de agentes antibacterianos sistémicos intravenosos. Sin embargo, la imposibilidad de estos para pasar eficientemente de la circulación al tejido pulmonar y secreciones, puede resultar en concentraciones subterapéuticas en el sitio de la infección. Como resultado de ello, se ha propuesto el uso de antibióticos nebulizados con el fin de asegurar que altas concentraciones de estos agentes alcancen el tejido pulmonar.

Los antibióticos antipseudomonas son piezas clave en los regímenes de tratamiento en FQ, tanto para erradicar la infección inicial como para combatir la infección crónica de la vía aérea. La administración sistémica resulta en una baja concentración en las secreciones respiratorias, por lo que la administración de antibióticos inhalados es actualmente piedra angular en el tratamiento. El concepto



de antibiótico inhalado en FQ fue introducido por vez primera por di Sant'Agnese y Anderson en 1946, siendo varios los antibióticos de uso parenteral que han sido utilizados en forma nebulizada en pacientes con FQ. Estos incluyen amikacina, carbenicilina, gentamicina, etc. Sin embargo, los estudios realizados con estos antibióticos han sido limitados, sin aleatorización y con un bajo poder estadístico, no concluyeron la dosis óptima, ni la concentración alcanzada en la vía aérea, su actividad en esputo ni su seguridad. Además estas formulaciones para uso intravenoso tienen una osmolaridad alta, un ph ácido ( $< 4.0$ ), contienen cloro y otros preservativos, que se asocian con tos y broncoespasmo, por lo que la evidencia escrita disponible es insuficiente para recomendar el uso de antibióticos en formulación intravenosa, como terapia nebulizada en pacientes con FQ, siendo por lo tanto empírica su indicación. Vaudaux y Waldvogel demostraron que debido a su unión con macromoléculas (ADN), los aminoglucósidos son biológicamente inactivos en exudados purulentos. La actividad del aminoglucósido administrado por vía parenteral es completamente inhibida, permitiendo el crecimiento bacteriano incluso cuando la concentración del antibiótico es 10 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI), de manera que al elevar la concentración del aminoglucósido podría obtenerse un efecto antibacteriano. Fue hasta la década de 1990 cuando se introdujo el primer antibiótico aminoglucósido especialmente formulado para uso nebulizado.

La administración de antibióticos nebulizados representa un método único en manejo del paciente con FQ, permite liberar el antibiótico directamente en el sitio de infección en altas concentraciones, limitando su absorción a la circulación sistémica, con lo cual se reducen los riesgos de toxicidad. Cuando se administra tobramicina intravenosa a dosis habitual de 6 a 10.8 mg/kg/día las concentraciones séricas promedio ( $C_{max}$ ) alcanzadas son de 7.5 mcgr/ml, con una concentración promedio en esputo de 100 mcgr/gr. Mientras que la administración de tobramicina nebulizada a dosis de 300 mg dos veces al día alcanza una concentración en esputo de 1,200 mcgr/gr, con una concentración sérica de solamente 1 mcgr/ml. Esta importante diferencia, con una alta concentración en esputo y bajos niveles séricos, permite una mejor acción bactericida en la vía aérea (sitio de la infección), con un muy bajo riesgo de toxicidad renal. Obtener altas concentraciones de tobramicina en pulmones es particularmente importante para lograr una óptima actividad antibacteriana, considerando que el efecto bactericida de los aminoglucósidos es dependiente de la concentración. El 2% de la droga se une a mucinas, convirtiéndose en una forma inactiva, por lo que la concentración en esputo debe ser



25 veces mayor que la lograda con la administración parenteral para lograr una adecuada actividad antibacteriana contra *Ps. aeruginosa*. Actualmente la tobramicina en solución libre de preservativos para uso nebulizado es el único antibiótico disponible en México, para uso nebulizado aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) indicado como tratamiento de erradicación al primer cultivo positivo de *Ps. aeruginosa* y como tratamiento cíclico supresivo una vez que esta se ha establecido la colonización crónica por este germen.

La Tobramicina se presenta en una solución acuosa estéril libre de pirógenos, formulada con un ph de 6.0 y osmolaridad de 158 – 183 mOsMm/L, lo cual minimiza el riesgo de hiperreactividad y broncoconstricción cuando es administrada por vía inhalada con micronebulizador reutilizable tipo jet, con una distribución homogénea en tejido pulmonar. La solución es disponible en ampulas de plástico de 5 ml para uso único, conteniendo 300 mgr/dosis de tobramicina. De esta forma se liberan altas dosis de antibiótico directamente en el espacio endobronquial, minimizando los riesgos de oto y nefrotoxicidad. El producto es estable por 2 años en refrigeración (2 - 8°C) y por 28 días a temperatura ambiente.

#### Farmacocinética Pulmonar.

Se ha demostrado una marcada variabilidad en la actividad antagonista del esputo en contra de los aminoglucósidos y para superar esta actividad inhibitoria en el 100% de los pacientes, la concentración pico de Tobramicina en esputo tendría que ser 100 veces la CMI a fin de asegurar la eliminación de *Ps. aeruginosa*, lo que representaría un pico de 400 mcg de tobramicina/gramo de esputo. Posterior a una dosis de 300 mgr de Tobramicina solución para nebulización, la concentración media de Tobramicina en esputo es de 1,237 mcg/g (mediana de 959 mcg/g), manteniendo concentraciones séricas por debajo de los 2 mcg/ml, a los 60 minutos de su administración. Estudios realizados en pacientes con FQ menores de 6 años a los que se les administra la dosis estándar recomendada de Tobramicina han mostrado resultados similares, obteniéndose concentraciones séricas máximas de 0.6 mcg/ml y una concentración de Tobramicina en líquido periciliar, 10 veces mayor a la CMI para *Ps. aeruginosa*. Los estudios iniciales utilizaron en promedio 660 mg. de tobramicina nebulizada con lo cual se alcanzaron picos de 400 a 1,200 mcg/gr., administrándose cada 8 horas en 22 pacientes durante 3 meses, sin documentarse oto o nefrotoxicidad, se demostró una reducción significativa en las unidades formadoras de colonias de *Ps. aeruginosa* y un dramático incremento en la función pulmonar en las primeras 2 semanas de administración.



El trabajo más importante sobre farmacocinética pulmonar de Tobramicina en solución para nebulizar, es el desarrollado por Geller DE y cols., quienes estudiaron 258 pacientes con FQ de 6 a 48 años de edad a quienes administraron 300 mg de tobramicina nebulizada cada 12 horas en 3 ciclos de 28 días de tratamiento por 28 de descanso cada uno. El producto fue administrado mediante un equipo Pulmo Aide (DeVilbiss) con nebulizador PARI LC PLS (Pari Respiratory). Los resultados demostraron concentraciones de Tobramicina de 1,237 mcg/gr. de esputo (hasta 8 mg/gr.) con una mediana de 959 mcg/gr. de esputo después de administrar la primera dosis y de 1,154 mcg/gr. de esputo a la semana 20. La CMI para *Ps. aeruginosa* en 95% de los pacientes fue  $\geq 24$  veces la CMI y 97.5% de los pacientes alcanzaron  $> 10$  veces la CMI, lo cual representa 10 veces más el efecto bacteriostático y 25 veces más la CMI para efecto bactericida, sin incremento acumulativo y con niveles séricos de 0.95 mcg/ml.

#### Actividad Antibacteriana y Respuesta Microbiológica.

El efecto antimicrobiano de la Tobramicina es resultado de la inhibición en la síntesis de proteínas. La Tobramicina es activamente transportada al interior de la bacteria y se une a la subunidad ribosomal 30S, produce una mala lectura del RNA mensajero y altera la permeabilidad celular con la consecuente destrucción de la célula.

La respuesta clínica a la terapia con Tobramicina nebulizada no puede ser predicha por la susceptibilidad a *Ps. aeruginosa*. El cambio relativo en los valores del VEF1 medidos por espirometría, parecerían ser independientes de la CMI para Tobramicina. Estos hallazgos sugieren que la definición convencional de resistencia y sensibilidad a la Tobramicina ( $\geq 32$  mcg/ml y  $\leq 8$  mcg/ml) administrada por vía parenteral, no aplica cuando se utiliza en altas dosis por la vía nebulizada.

La Tobramicina nebulizada ha sido evaluada sobre su efecto en la densidad bacteriana de *Ps. aeruginosa* y el porcentaje de erradicación cuando se utiliza en forma temprana en niños con FQ. Gibson RL y cols., realizaron un estudio doble ciego, placebo controlado, multicéntrico y aleatorizado, para probar la hipótesis de que 300 mg de Tobramicina en solución para inhalación administrada dos veces al día por 28 días, disminuye drásticamente la densidad de colonias bacterianas de *Ps. aeruginosa* medidas en lavado bronquioalveolar en niños con FQ menores de 6 años. Se aleatorizaron 98 sujetos, sin embargo el estudio fue suspendido debido a la evidencia contundente sobre efecto microbiológico del tratamiento, con una reducción promedio en la densidad bacteriana al día 28 de tratamiento fue  $5.25 \log_{10}$



UFC/ml, mientras que el grupo placebo tuvo un incremento promedio en la densidad de  $0.30 \log_{10}$  UFC/ml, para una diferencia observada entre ambos grupos de  $5.55 \log_{10}$  UFC/ml (valor ajustado  $5.36 \log_{10}$  UFC/ml, IC 95% 3.52 a 7.54  $p = 0.0001$ ), lográndose la erradicación en el 100% de los pacientes tratados.

Un estudio multicéntrico desarrollado en Centros de FQ de los Estados Unidos en pacientes con FQ mayores de 6 meses y menores de 6 años, demostró una erradicación de la primera infección por *Ps. aeruginosa* de la vía aérea en el 63 al 82% (media de 75%) de los casos al término de 28 días de tratamiento con 300 mgrs. de Tobramicina administrada cada 12 horas en forma nebulizada, persistiendo libres de colonización durante más de 3 meses después de terminado el tratamiento. Este efecto microbiológico se asoció además a una reducción en el número de neutrófilos en la vía aérea.

#### Eficacia Clínica y Seguridad.

El uso de cualquier antibiótico (oral, intravenoso o nebulizado) está asociado con selección de patógenos, los cuales pueden mostrar una mayor resistencia in vitro por pruebas estándar. Sin embargo, pacientes con patógenos altamente resistentes detectados en cultivos de expectoración pueden tener beneficios clínicos al utilizar Tobramicina nebulizada libre de preservativos. Debido principalmente a los beneficios farmacodinámicos sustanciales de los antibióticos nebulizados; altas concentraciones en el sitio de la infección con bajo riesgo de toxicidad sistémica.

Los primeros estudios con Tobramicina nebulizada publicados por Ramsey y Burns, incluyeron un total de 520 pacientes aleatorizados,  $\geq 6$  años de edad y que recibieron 300 mgr dos veces al día de Tobramicina en forma nebulizada con sistema jet, en ciclos de 28 días de tratamiento por 28 de descanso. Después de 20 semanas la diferencia promedio en el VEF1 medido por espirometría entre el grupo de tratamiento y el grupo con placebo, fue de 11.9% ( $p < 0.001$ ). Por otro lado, el estudio de Bowman en 262 pacientes con FQ aleatorizados a recibir Tobramicina nebulizada a dosis de 300 mg cada 12 horas en ciclos de 28 días de tratamiento por 28 de descanso, demostró que al tercer ciclo de tratamiento, el VEF1 medido por espirometría mejoró un 10.1% en el grupo tratado con Tobramicina, en comparación con el grupo placebo (VEF1 – 1.8%). En el mismo estudio, al término de 12 ciclos con Tobramicina nebulizada (96 semanas), la mejoría en el VEF1 medido por espirometría fue de 4.7% en promedio con respecto al placebo, siendo el grupo de 13 a 17 años de edad, el que presentó una mejoría más significativa en el VEF1





(14.3% promedio con respecto al grupo placebo). Resultados similares que demuestran la eficacia y seguridad de Tobramicina nebulizada en el largo plazo, han sido reportados por otros autores.

Murphy TD y cols., diseñaron un estudio para determinar el ritmo de deterioro respiratorio en sujetos con FQ, infección endobronquial crónica por *Ps. aeruginosa* y signos tempranos de enfermedad pulmonar medidos por el VEF1, en un estudio abierto, aleatorizado uno a uno (estratificado por sexo y edad), en grupos paralelos, multicéntrico (50 centros). El estudio contempló 56 semanas, enrolando a 181 pacientes, 91 tratados con Tobramicina nebulizada y 90 en un grupo control que recibió tratamiento convencional. Las conclusiones son interesantes, el grupo tratado con Tobramicina tuvo 32.26% menos de hospitalizaciones, el riesgo relativo para la primera hospitalización por problema respiratorio fue 41.3% con respecto al grupo placebo. Los pacientes que utilizaron Tobramicina tuvieron un 25% menos de requerimientos de antibióticos intravenosos y un 33% menos en la necesidad de quinolonas orales. Finalmente, el riesgo de exacerbación respiratoria fue 2.42 veces mayor en el grupo placebo con respecto a los que recibieron Tobramicina nebulizada. La mejoría en la función pulmonar, medida por el VEF1 fue de 11.9% después de las primeras 20 semanas de tratamiento en el grupo tratado con Tobramicina comparado con placebo. Al término de la fase abierta, los pacientes tratados con placebo originalmente, también mejoraron su función pulmonar, lo cual demuestra una clara mejoría en el uso de Tobramicina nebulizada en el largo plazo. Los principales efectos secundarios fueron similares a los descritos por otros autores; alteración de la voz en el 9.1% al inicio del tratamiento y de 3.9% al final del mismo, tinitus en el 3.5% y sin cambios significativos en la función renal medida por creatinina.

La revisión sistemática de la literatura de estudios multicéntricos y aleatorizados, indica de manera consistente que el 91.2% de los pacientes con FQ, colonizados por *Ps. aeruginosa* tienen una mejoría estadísticamente significativa en el VEF1 medido por espirometría cuando utilizan Tobramicina nebulizada comparado con placebo o con tratamiento estándar, con un beneficio neto de 7.8 a 12% en la función pulmonar, una reducción en el número de exacerbaciones y hospitalizaciones por recaídas infecciosas respiratorias asociadas a *Ps. aeruginosa*, así como en el uso de antibióticos antipseudomonas intravenosos en el grupo de pacientes que utiliza Tobramicina comparado con placebo, con una baja tasa de efectos adversos. La revisión de Cochrane de 2006, concluye que la Tobramicina nebulizada libre de



preservativos, mejora la función pulmonar con una baja tasa de resistencia, siendo por lo tanto la mejor alternativa terapéutica para el manejo del paciente con FQ, ya sea con infección inicial por *Ps. aeruginosa* o colonizado en forma crónica y enfermedad pulmonar leve, moderada o grave.

Recientemente se publicaron los resultados del estudio ELITE, el cual fue realizado en 21 Centros de FQ y donde se incluyeron pacientes con edades desde los 6 meses a los 18 años con diagnóstico de FQ. Un total de 123 fueron reclutados, 88 aleatorizados a 28 y 56 días para recibir Tobramicina a dosis habitual de 300 mgrs. nebulizados cada 12 horas para tratamiento al cultivo positivo para *Ps. aeruginosa*. El tiempo promedio de recurrencia fue de 26.12 y 25.82 meses respectivamente (28 y 56 días). El 93% de los pacientes estuvo libre de infección un mes después de terminado el tratamiento. El estudio ELITE muestra que el tratamiento con Tobramicina nebulizada durante 28 días es efectivo para el tratamiento de la infección inicial por *Ps. aeruginosa* y extenderlo a 56 días no representa una ventaja. Además, el 90% de los pacientes aleatorizados tanto en el grupo de 28 días, como en el de 56, tuvieron cultivos negativos un mes después de terminado el tratamiento y la mayoría de estos pacientes (66% y 69%) permanecieron libres de infección por más de 27 meses.

En base a la evidencia acumulada, la Tobramicina nebulizada libre de preservativos tendría, conforme a lo recomendado por FDA, 2 indicaciones básicas para pacientes mayores de 3 años con FQ y enfermedad pulmonar leve, moderada o grave: 1) Como tratamiento de erradicación durante 28 días al primer cultivo positivo de *Ps. aeruginosa*, 2) Como terapia supresiva en el paciente crónicamente infectado por *Ps. aeruginosa*, en ciclos de 28 días de tratamiento por 28 de descanso. Sin embargo, hay estudios que demuestran que Tobramicina nebulizada disminuye significativamente la densidad bacteriana de *Ps. aeruginosa* en pacientes con FQ menores de 3 años de edad, además de un buen perfil de seguridad en este grupo etéreo, por lo que su uso en este grupo queda a criterio del médico tratante.

En un estudio aleatorizado, se comparó Tobramicina a dosis de 300 mg nebulizados con colomicina a dosis de 1 millón de unidades nebulizadas, ambos administrados cada 12 horas durante 2 ciclos de 28 días de tratamiento cada uno. Aunque en ambos grupos se documentó una reducción en el número de UFC de *Ps. aeruginosa*, el grupo tratado con Tobramicina tuvo una mejoría del 6.7% en la función pulmonar medida por el VEF1 en comparación con el grupo que recibió colomicina.



Una interrogante poco estudiada por su complejidad e implicaciones éticas, ha sido el demostrar si la administración de Tobramicina nebulizada en el largo plazo, mejora la sobrevida del paciente con FQ. En este sentido, Sawicki GC y cols., publicaron los resultados de un análisis realizado en 11,151 pacientes incluidos entre 1996 y 2008 en el Registro de Pacientes de la Cystic Fibrosis Foundation. Demostraron, después de ajustar por estado clínico y tratamientos concomitantes, que el uso de Tobramicina nebulizada en pacientes  $\geq 6$  años de edad colonizados por *Ps. aeruginosa*, reduce el riesgo relativo anual de fallecimiento en un 15%. Este estudio demuestra de una manera contundente como el uso del Tobramicina en el largo plazo reduce en forma significativa la mortalidad del paciente con FQ.

### Resistencia

Las cepas mucoides de *Ps. aeruginosa* generalmente expresan resistencia a los aminoglucósidos, principalmente por alteraciones en la permeabilidad de la pared celular (89.5% de los aislamientos con resistencia). Debido a la necesidad del paciente con FQ de recibir múltiples esquemas antimicrobianos en forma crónica, la potencial emergencia de patógenos resistentes representa un riesgo. Si bien la administración intermitente de tobramicina nebulizada, incrementa el porcentaje de resistencia alrededor de la semana 20 (después de 3 ciclos de tratamiento) de 13 a 23%, el aumento en la función pulmonar (10% medido por VEF1 contra una caída del 2% en el grupo tratado con placebo), así como la disminución en el número de hospitalizaciones y la necesidad de tratamiento intravenoso, sugieren que este incremento en la resistencia no representa un impacto negativo en el objetivo primario del tratamiento del paciente con FQ. Aunado a ello, el porcentaje de resistencia disminuye en aproximadamente 30% durante la etapa de 28 días en la que no se administra el tratamiento con Tobramicina.

No se han documentado un incremento lo suficientemente alto de resistencia a la Tobramicina nebulizada, que pudieran afectar adversamente su eficacia, ya que cabe señalar, que los límites actuales (ya sea terapéuticos o de resistencia) en la CMI considerados para la administración parenteral de tobramicina, no son apropiados para definir resistencia del antibiótico nebulizado. En el trabajo de Moss RB, la resistencia después de 96 semanas de administración de Tobramicina nebulizada en forma cíclica (12 ciclos) incrementó de 5 a 19%, disminuyendo 35% al discontinuar su uso.



## Costo Beneficio y Calidad de Vida.

Se han realizado estudios que comparan la utilización de recursos de salud específicos en pacientes con FQ colonizados por *Ps. aeruginosa* y tratamiento habitual, un año antes de la utilización de la Tobramicina nebulizada y un año posterior a la utilización del mismo. Los resultados del estudio de Baumann U y cols., demuestran que el costo anual de un paciente con FQ infectado por *Ps. aeruginosa* es 3 veces mayor que el del paciente no colonizado. Los pacientes crónicamente colonizados, que utilizan Tobramicina en forma regular cíclica, tuvieron un reducción del 24% en el número de días de hospitalización y de 30% en el número de días de tratamiento intravenoso con respecto a los controles. El número de visitas clínicas al Centro de FQ se redujo en un 10% y en un 28% el número de admisiones en los pacientes tratados con Tobramicina nebulizada, para un ahorro de hasta £ 6,292.00 por paciente por año.

Por otro lado, LeLorier J y cols., desarrollaron un estudio similar en Centros de FQ en Canadá, en el cual reportan con el uso de Tobramicina nebulizada en forma regular y cíclica durante 24 semanas, una disminución del 26% en el número anual de hospitalizaciones y un ahorro en gastos directos que oscila entre \$4,055 y \$4,916 dólares, debiendo agregar el ahorro por otros gastos indirectos (traslado del paciente, pérdida de días de trabajo o escuela, etc.).

La esperanza promedio de vida del paciente con FQ ha incrementado a más de 40 años en países industrializados, debido principalmente a un mejor cuidado clínico (centros de FQ con manejo multidisciplinario), así como al desarrollo de nuevas terapias y agentes antibacterianos más efectivos para el tratamiento de la infección respiratoria. Aunado a una mejor tasa de sobrevivencia, el incremento en la calidad de la misma ha ido de la mano con un mejor control de la infección respiratoria crónica, como lo demuestra el trabajo de Quittner AL y cols., donde hacen énfasis a que una mejor calidad de vida, necesariamente va de la mano con sobrevivencias más largas.

*Recomendación: En base a la evidencia acumulada, el uso de Tobramicina nebulizada libre de preservativos en ampollitas de 300 mg., para utilizarse en forma nebulizada cada 12 horas con un compresor Proneb o De Vilbiss y micronebulizador Pari LC Plus, tiene 2 indicaciones básicas para pacientes con FQ, mayores de 3 años y enfermedad pulmonar leve, moderada o grave: 1) Como tratamiento de erradicación durante 28 días al primer cultivo positivo de *Ps. aeruginosa*, 2) Como terapia supresiva en el paciente con FQ crónicamente infectado por *Ps. aeruginosa*, en ciclos de 28 días de tratamiento por 28 de descanso.*



*Sin embargo, hay estudios que demuestran que Tobramicina nebulizada disminuye significativamente la densidad bacteriana de *Ps. aeruginosa* en pacientes con FQ menores de 3 años de edad, además de un buen perfil de seguridad en este grupo etáreo, por lo que su uso en este grupo de edad, queda a criterio de su médico tratante.*

## **CONCLUSIONES.**

El acceso del paciente con FQ a nuevas terapias ha permitido incrementar año con año la esperanza y calidad de estos pacientes. En este sentido, un importante factor predictivo del pronóstico en pacientes con FQ es la condición socioeconómica, la cual va en relación directa con un peor pronóstico de la enfermedad. Esta es la población más vulnerable del país y cuyo ingreso promedio mensual es menor a 3 salarios mínimos.

Es un hecho que FQ limita la esperanza de vida de un niño a México, cuando en países industrializados, la esperanza promedio de vida de un paciente con FQ es de casi 40 años.

El Seguro Popular Siglo XXI debe ser un instrumento de elemental justicia social para promover la salud y evitar el quebranto económico de las familias que enfrentan uno o más hijos enfermos, si esto no se cumpliera, no tendría sentido ningún esquema económico ni modelo financiero, solo sería retórica. Es por lo tanto prioritario no solamente reconocer la enfermedad, sino también proporcionar el tratamiento específico, de esta forma no solo evitaremos que FQ sea la causa del quebranto económico de las familias, sino que además podremos dar al paciente una mejor expectativa de vida.

El costo del tratamiento para el problema respiratorio en FQ, basado en los esquemas sugeridos internacionales y que se resumen en el presente documento, permitiría un ahorro en hospitalizaciones, en el uso de antibióticos orales e intravenosos, menor número de complicaciones por la enfermedad, una integración del individuo a su entorno social, disminución en el deterioro funcional respiratorio y por lo tanto en el número de pacientes con discapacidad respiratoria, disminución del ausentismo escolar y disminución en la mortalidad generada por este padecimiento.



## REFERENCIAS.

- Kerem BS, Romens JM, Buchanan JA, y cols. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245: 1073-1086.
- Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited diseases, 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001:5121-5188.
- Boucher RC. New concepts of the patogénesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2004;23:146-158.
- Ratjan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Sem Respir Infect* 2003;17:47-56.
- Donaldson SH, Boucher RC. Update on pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:486-491.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91-100.
- Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, Grimwood K. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;138:699-704.
- Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. *Pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:492-498.
- Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, y cols. Acceleration of lung disease in children with c ystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:276-280).
- Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry 2015 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation 2016.
- Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, Bujan J, y cols. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-969.
- Ratjan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Sem Respir Infect* 2003;17:47-56.
- Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *P aeruginosa* colonization on lung function and anthropomorphic variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:10-15.
- Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Muroid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:158-161.
- Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, Collins J, Rock MJ, Splaingard ML. Longitudinal development of muroid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005;293:581-588.
- Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, Grimwood K. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;138:699-704.
- Ratjen F. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:428-432.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-951.



- Klastersky J, Thys JP, Mombelli G. Comparative studies of intermittent and continuous administration of aminoglycosides in the treatment of bronchopulmonary infections due to gram negative bacteria. *Rev Infect Dis* 1981;3:74-83.
- Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Suter S, Kraemer R. Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987;111:599-605.
- Hodson ME, Penketh AR, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 1981;2:1137-1139.
- Wall MA, Terry AB, Eisenberg J, McNamara M, Cohen R. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. *Lancet* 1983;1:1325-1329.
- Heinzi B, Eber E, Oberwaldner B, Haas G, Zach M. Effects of inhaled gentamicin prophylaxis on acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2002;33(1):32-37.
- Otead RJ, Hodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Br J Dis Chest* 1987;81:272-279.
- Vaudaux P, Waldvogel FA. Gentamicin inactivation in purulent exudates: role of cell lysis. *J Infect Dis* 1980;142:586-593.
- Mendelman PM, Smith AL, Levy J, et al. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:761-765.
- Le Conte P, Potel G, Peltier P, y cols. Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1279 – 1282.
- Hagerman JK, Knechtel SA, Klepser ME. Tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis patients: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(4):467- 475.
- Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin: A review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003;63(22): 2501-2520.
- Rosenfeld M, Gibson R, McNamara S, y cols. Serum and lower respiratory tract drug concentration after tobramycin inhalation in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;139(4):572-577.
- Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, Hack B, Williams-Warren J, Weber y cols. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 1989;7:331-339.
- Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest* 2002;122:219-226.
- Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, y cols. Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network Study Group. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:841-849
- Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, Burns JL, McNamara S, Accurso F, Constan MW, Chatfield BA, Retsch-Bogart G, Waltz DA, Acton J, Zeitlin P, Hiatt P, Moss R, Williams J, Ramsey BW, for the Inhaled Tobramycin in Young Children Study Group and the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:610-623.
- Lipworth BJ. Pharmacokinetics of inhaled drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:697-705.



- LiPuma JJ. Microbiological and immunologic considerations with aerosolized drug delivery. *Chest* 2001;120:118S-123S.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, y cols. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(1):23-30.
- Burns JL, Van Daltsen JM, Shawar RM, y cols. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999; 179(5):1190-1196.
- Bowman CM. The long-term use of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibr* 2002(1);S194-S198.
- Moss R. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002;121:55-63.
- Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, Colin AA. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:314-320.
- Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. [www.cochrane.org/reviews/clinbintro.org.htm](http://www.cochrane.org/reviews/clinbintro.org.htm).
- Ratjen F, Munck A, Kho P, Anglyalosi G, for the ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010;65:286-291.
- Gibson MRL, Emerson J, Pai VB, Nahata MC. Efficacy and safety of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:314-327.
- Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. New clinical evidence from the European tobramycin trial in cystic fibrosis. A randomized clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;20(3):658-664.
- Sawicki GC, Signorovitch J, Latremouille-Viau D, von Wartburg M, Wu E, Zhang J, Shi L. Use of inhaled tobramycin is associated with reduced mortality in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl. XXIV North American Cystic Fibrosis Conference, October 2010, Baltimore MA. Abstract 402.*
- Dennis JH, CA Pieron. Inhaled antibiotic therapy in evidence: what delivery device ?. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002;1:S209-S214.
- Tonelli MR, Aitken ML. New and emerging therapies for pulmonary complications of cystic fibrosis. *Drugs* 2001;61(10):1379-1385.
- Baumann U, Stocklossa C, Greiner W, Graf von der Schulenburg JM, bvon der Hardt H. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cysti Fibr* 2003(2);84-90.
- LeLorier J, Perreault S, Birnbaum H, Greenberg P, Sheehy O. Savings in direct medical costs from the use of tobramycin solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Clin Ther* 2000;22:140-151.
- Quittner AL, Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr Pulmonol* 2002;33(4):269-276.
- O'Connor GT, Quinton HB, Kneeland T, Kahn R, Lever T, Maddock J y cols. Median household income and mortality rate in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;111:e333-e339