

## TRATAMIENTO DE LA COLONIZACION CRONICA EN LA FIBROSIS QUISTICA.

El pronóstico de los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) depende mayoritariamente de la infección e inflamación respiratoria crónica, el verdadero sello de identidad de esta enfermedad.

La *Pseudomonas aeruginosa* (P.a.), una bacteria gram negativa oportunista, continúa siendo el patógeno predominante causante de infección del aparato respiratorio en los paciente con FQ.

Los diferentes estadios de la infección por *Pseudomonas* en la FQ muestran que la infección por P.a. generalmente comienza con aislados intermitentes en las secreciones de las vías aéreas. Estos aislados son de naturaleza no mucoide y responden bien al tratamiento antibiótico. Con el tiempo, y debido a las condiciones únicas de la vía aérea del paciente con FQ, la P.a. se convierte en fenotipo mucoide, lo que establece la existencia de una infección crónica del tracto respiratorio inferior.

Una cuestión prioritaria a la hora de establecer el tratamiento de la infección bronquial crónica por P.a. es contestar a la cuestión: ¿Cómo definimos la infección bronquial crónica?

La infección bronquial crónica (IBC) se define como una infección persistente a pesar del tratamiento y de la respuesta inmune e inflamatoria del huésped.

Existen diferentes definiciones de la infección bronquial crónica, como son:

- 1) **Definición de Copenhague.** Presencia persistente de P.a. durante al menos 6 meses consecutivos, o cuando se combina con la presencia de precipitinas positivas frente a *Pseudomonas*.
- 2) **Criterios de Ballmann.** Establece 4 pasos en el curso hacia la colonización crónica: detección inicial de P.a.; colonización crónica por P.a.; detección primaria de P.a. mucoide y finalmente la colonización crónica por P.a. mucoide. Para establecer la existencia de infección bronquial crónica se exige más del 50% de los cultivos positivos para P.a. en un periodo de 12 meses.
- 3) **Criterios de Leeds.** Diferencian las distintas etapas de la colonización como: infección crónica: cuando más del 50% de los cultivos son positivos para P. a.; infección intermitente: cuando el 50% o menos de los cultivos en los meses en las que las muestras han sido tomadas el cultivo es positivo para P.a.; libre de infección: sin crecimiento de P.a. en los 12 meses anteriores habiendo sido previamente el cultivo positivo; nunca infectado: ningún cultivo previo positivo para P.a.

## LIMITACIONES DEL DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO:

La adquisición de P.a. puede ocurrir en una edad temprana pero puede no detectarse en función de la frecuencia y el lugar donde se tome la muestra.

El diagnóstico de la adquisición de P.a. se basa en el cultivo de esputo o aspirado nasofaríngeo en niños que no pueden expectorar. El valor predictivo negativo del aspirado puede ser tan alto como el 95%, pero con bajo valor predictivo positivo con tasas del 44%.

La determinación de anticuerpos IgG específicos frente a *Pseudomonas a.* tiene una alta sensibilidad cercana al 88 – 97% y una especificidad entre el 83 – 96%.

Ahora bien, conociendo las limitaciones que tiene el estudio microbiológico surge la siguiente cuestión: ¿Tenemos marcadores indirectos válidos para detectar infección bronquial crónica por P.a.?, la respuesta la da T. Pressler et al en su publicación del Journal Cystic Fibrosis del 2006; 5: 9-15 en la que nos dice que el fenotipo mucosid y el aumento del título de anticuerpos antipseudomonas, son claros marcadores del desarrollo de infección bronquial crónica por P. a.

La Sociedad Europea de FQ **recomienda** recoger un mínimo de 6 muestras de esputo en meses separados, u ocho muestras si se trata de aspirado nasofaríngeo, a lo largo de un año.

- a) Define **la infección crónica por P.a.** cuando concurren 50% ó más de muestras positivas en los últimos 12 meses.
- b) **Colonización intermitente**, se establece en base tanto al resultado de los cultivos como a los niveles de anticuerpos antipseudomonas por debajo del nivel de corte establecido para la infección bronquial crónica.
- c) **Pacientes sin infección** por P.a. debe documentarse un mínimo de 6 esputos u 8 aspirados negativos para P. a. durante un año desde el diagnóstico, junto con niveles de anticuerpos específicos antipseudomonas por debajo del nivel de corte.

## TRATAMIENTO DE LA COLONIZACION CRONICA POR PSEUDOMONAS.

Es bien sabido que la colonización crónica de las vías aéreas en los pacientes con FQ se asocia con un rápido deterioro de la función pulmonar. ¿Por qué se produce la infección bronquial crónica? Hay dos circunstancias que la favorecen: una es inherente al paciente FQ y la otra al propio microorganismo la P.a. que con su crecimiento en biofilms le infiere una mayor tolerancia a los antibióticos, y la hace impermeable al sistema inmune dificultando su fagocitosis. Es precisamente por esta imposibilidad de erradicación que han surgido diferentes estrategias de tratamiento.

El consenso español del año 2.005 establece las pautas a seguir ante la infección bronquial crónica por P.a. (R. Cantón et al. Arch. Bronconeumol 2005).

Cuando se revisa la literatura médica sobre este tema en profundidad se percibe que al igual que ocurre con la definición de colonización e infección crónica, existe disparidad de alternativas terapéuticas para su abordaje.

**La estrategia Danesa.** Sin duda una de las estrategias más antiguas es la danesa, que practica “hospitalizaciones periódicas de limpieza”. Los pacientes colonizados crónicamente por P. a. reciben dos semanas de tratamiento antibiótico (betalactámico plus aminoglucósido) cada 3-4 meses y además colistina en aerosol. Resultando una mayor supervivencia comparada con la población histórica. En contraste J.S. Elborn comparaba en sus pacientes FQ un tratamiento antibiótico similar a la estrategia danesa de forma electiva cada 3 meses, o bien, cuando había deterioro clínico que lo aconsejase. No encuentra diferencias durante el primero, segundo y tercer año de seguimiento; aunque hay que señalar que los autores en la discusión comentan que la diferencia de los requerimientos de ciclos antibióticos i.v. en los 2 grupos fue de 4 ciclos en el grupo electivo vs 3 en el grupo de tratamiento sintomático.

Probablemente la estrategia del tratamiento más referenciada sea la de ciclos de **Tobramicina inhalada**. El estudio piloto fue realizado por Ramsey y colaboradores en el año 1.999. La metodología esta descrita en un total de 520 pacientes que recibieron tobramicina inhalada vs placebo. Los pacientes tratados con tobramicina muestran un crecimiento del 10% en FEV1, una disminución de la densidad de P.a. en el esputo; se redujo un 26% las hospitalizaciones respecto del grupo placebo y, además, obtuvieron una mejoría nutricional y menor tiempo de hospitalización.

**The EAGER Trial**, tenía como objetivo valorar la seguridad, eficacia y conveniencia de la tobramicina para inhalación en polvo seco (TIP) vs la tobramicina en solución (TIS) para el tratamiento de la infección bronquial crónica por P.a. en la FQ. Los resultados en cuanto a la función pulmonar y la disminución de la densidad bacteriana en el esputo son similares. La ventaja prioritaria es que el tiempo de aplicación fue significativamente menor con el TIP, 5,6 vs 19,7 minutos y la satisfacción global fue mayor.

Concluyen que el TIP tiene un perfil de seguridad y eficacia comparable al TIS y ofrece una acción terapéutica más conveniente para tratar la infección bronquial crónica por P.a. en la FQ.

Un viejo antibiótico se ha incorporado en su forma inhalada para tratar pacientes FQ colonizados crónicamente por P.a., es un betalactámico con actividad anti *Pseudomonas*, el **Aztreonam**. En el estudio de KS Mocoy donde se compara la actividad del Aztreonam vs placebo en pacientes infectados crónicamente por P.a., evalúan un total de 211 pacientes tras recibir Aztreonam lisina inhalada 75 mg. 2-3 veces al día vs placebo con los resultados siguientes: los paciente tratados con Aztreonam tienen un tiempo más alargado de precisar tratamiento antibiótico de 92 días frente a los 71 días del grupo placebo y también obtienen una mejor puntuación de síntomas, mejor FEV1 y menor densidad de P.a. en el esputo. En otro estudio abierto

de Oermann y colaboradores, 271 pacientes fueron tratados con Aztreonam nebulizado 2 ó 3 veces al día; se obtuvo mejor resultado en el VEMS y en la puntuación de síntomas en los que recibieron 3 dosis al día. Por ello recomiendan el uso de Aztreonam 3 veces al día mediante un sistema de nebulizador eflow altera que libera la dosis en un tiempo medio de 3 minutos.

En Europa el antibiótico nebulizado que se ha utilizado tradicionalmente para tratar la colonización crónica por *Pseudomonas* en la FQ ha sido la **Colistina**, que se viene utilizando desde la década de los 80. En estudios no controlados, demuestra mejor puntuación de síntomas y función pulmonar respecto del suero salino.

Un estudio randomizado de un mes de tratamiento liderado por la Dra. Hodson, comparando colistina vs tobramicina, demostró que ambos antibióticos obtuvieron beneficio en disminuir la carga bacteriana, pero únicamente el grupo tratado con tobramicina consiguió mejorar la función pulmonar. Un hecho relevante en el tratamiento con Colistina inhalada es que las tasas de resistencias en seguimientos a largo plazo son inferiores al 2%.

Una novedad en el tratamiento de los pacientes FQ colonizados por P.a. es el **tratamiento antibiótico inhalado combinado**. Se muestra el estudio de Herrtmann y colaboradores cuyo objetivo era evaluar la capacidad bactericida de la colistina y la tobramicina en combinación frente a la P.a. mucoide. Se trata de un estudio piloto en 5 pacientes con FQ con los resultados siguientes: la terapia de combinación de colistina más tobramicina reduce significativamente el número de colonias mucoides de P.a. en modelos in vitro. En los pacientes FQ este tratamiento fue bien tolerado y redujo el recuento de *Pseudomonas* en el esputo. El FEV1 no mostró diferencias significativas. Concluyen que la combinación de colistina y tobramicina inhalada es más eficiente que los respectivos antibióticos solos en su acción bactericida frente a P.a. mucoide tanto en modelos animales como en pacientes con FQ.

Muy recientemente la Cystic Fibrosis Foundation a propuesta de un panel de expertos recomienda la siguiente pauta de tratamiento en la colonización crónica por *P. aeruginosa*:

- 1) Tobramicina ,300 mg, 2 veces al día en ciclos on/off de 28 días
- 2) Aztreonam a dosis de 75 mg, 3 veces al día a meses alternos, en las siguientes circunstancias: mala tolerancia a la tobramicina, deterioro del paciente con la tobramicina, sospecha de una pobre adherencia para disminuir el tiempo de inhalación, durante el embarazo por la contraindicación de los aminoglucósidos.
- 3) La terapia combinada a meses alternos aztreonam / tobramicina, puede ofrecerse a los paciente con grave deterioro pulmonar y/o exacerbaciones recurrentes.
- 4) La Colistina, se administra si el paciente no tiene buena respuesta con la tobramicina o aztreonam, o bien, no las tolera.

## **CONCLUSIONES:**

Afortunadamente el arsenal terapéutico frente a la colonización crónica por *P. aeruginosa* ha experimentado un avance muy importante.

Además de los antimicrobianos, disponemos de otras medidas terapéuticas que han demostrado prevenir la colonización / infección crónica como son: el asilamiento de los paciente con FQ no colonizados de aquellos que lo están; el tratamiento precoz ante un primer aislamiento de la P.a. y la aplicación de medidas como el tratamiento con azitromicina, el suero salino hipertónico y la administración de DNAsa.

Dr. Félix Baranda.  
Servicio de Neumología.  
Unidad de FQ  
Hospital Universitario de Cruces. Bizkaia