



MESA 2

¿Son útiles en la fibrosis quística los macrólidos, el suero salino hipertónico o los corticoides inhalados? Evidencias

R.M. Girón Moreno

Servicio de Neumología, Unidad de Adultos de Fibrosis Quística, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Macrólidos

En una revisión realizada por Cochrane Library en 2004 sobre macrólidos y fibrosis quística (FQ) se seleccionaron 4 de 14 artículos identificados: el de Equi et al, del año 2002 (41 niños con FQ de entre 8 a 18 años que recibieron azitromicina 250 o 500 mg, según el peso, cada 24 h durante 6 meses, sólo 21 estaban colonizado por *P. aeruginosa*), el de Wolter et al, del año 2002 (60 pacientes con FQ de 18 a 44 años a los que se administró azitromicina 250 mg cada 24 h durante 3 meses, casi la totalidad de los enfermos tenía *P. aeruginosa*), el de Saiman et al, del año 2003 (es el estudio más amplio e incluyó 185 enfermos con niños mayores de 6 años y adultos, que recibieron azitromicina a una dosis que osciló entre 250 y 500 mg, 3 días en semana durante 6 meses, todos estaban colonizados por *P. aeruginosa*) y el de Cipolli et al, del año 2001 (10 pacientes con FQ en los que se compararon los resultados farmacocinéticos de la administración de 500 mg o 1 g durante 5 días). De forma global se incluyó a 296 pacientes con FQ, en 3 estudios se prescribió azitromicina *versus* placebo. Todos los estudios comunicaron una pequeña, pero significativa, mejoría de la función respiratoria. En el estudio de Saiman et al se observó, además, una mejoría de peso y de algunos parámetros de calidad de vida. En una publicación posterior, Saiman et al reanalizaron los resultados por subgrupos de pacientes, observando que, incluso aquellos que no mostraron mejoría de la función pulmonar presentaron una reducción de las exacerbaciones, hospitalizaciones y uso de antibióticos. Posteriormente, Clement et al realizaron un estudio doble ciego, multicéntrico, a 12 meses, en 82 pacientes con edad media de 11 años, administrando azitromicina a 40 enfermos con una dosis entre 250 y 500 mg, 3 veces en semana. No observó mejoría de la función pulmonar en el grupo tratado, pero sí que el período libre de

exacerbación. McCormack et al obtuvieron resultados similares con dosis de 250 mg diarios o 1.200 mg al día, una vez a la semana, pero con la particularidad de que los parámetros de talla y peso mejoraban más en los pacientes menores de 18 años con la administración diaria y que se observaron mayores efectos secundarios con la pauta semanal de 1.200 mg. Un inconveniente real, consecuencia del uso generalizado de los macrólidos, sería el incremento de resistencias en patógenos habituales como *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, o incluso las micobacterias ambientales. De hecho, en un trabajo reciente realizado por Tramper-Strander et al en 100 enfermos con FQ que recibían una dosis diaria de azitromicina durante 3 años consecutivos, describieron un incremento progresivo de las resistencias a macrólidos en las cepas de *S. aureus*, siendo éstas de un 10% antes del inicio de la terapia, incrementándose de forma progresiva a un 83, 97 y 100% al final del primer, segundo y tercer año de tratamiento, respectivamente.

Suero salino hipertónico

Cochrane Library, en una revisión reciente del año 2009, seleccionó los 19 trabajos de mayor calidad científica en referencia al empleo de suero hipertónico (SH) en los pacientes con FQ, estando en la actualidad 2 trabajos pendientes de su valoración. De estos estudios, finalmente se eligieron 12 que incluyeron un total de 442 participantes con edades comprendidas entre los 6 y 46 años; de éstos, 3 eran abstracts de congresos. El estudio más amplio y reciente realizado por Elkins con SH a una concentración del 7% no demostró una mejoría del FEV₁ frente a SI a las 48 semanas tras el inicio del tratamiento. Pero como resultados secundarios observó una disminución en las exacerbaciones

respiratorias y en los días de absentismo laboral y escolar. También mejoraba algunos aspectos en la calidad de vida, aunque no en niños a las 48 semanas de tratamiento. El resto de los trabajos, en general, valoró un número reducido de enfermos con una duración insuficiente. Sí es cierto que el SH ha mostrado en algunos trabajos un efecto sobre el aclaramiento mucociliar superior al suero isotónico al 0,9% (SI). A su vez, se demostró mejor resultado cuando la concentración de suero era del 7% que del 3%, no se obtuvo mayor respuesta al incrementar la concentración al 12% o al añadir amiloride. Seis de los estudios que compararon el SH frente a SI observaron una mejoría similar del FEV₁ a las 2 semanas. Weller et al tampoco encontraron mejoría del FEV₁ cuando emplearon una dosis de 5ml de SH al compararlo con Mesna. Suri et al compararon SH al 7% (5 ml/12 h) con una pauta alternativa o diaria de rhDNasa, demostrando con el SH una mejoría más discreta que con rhDNasa. Un dato a tener en cuenta es la respuesta heterogénea de los enfermos a las distintas terapias. En esta revisión sistemática se reflexiona que el volumen puede también ser un aspecto decisivo a la hora de obtener una mejoría de la función pulmonar. Ninguno de los trabajos tenía la suficiente duración en tamaño para evaluar mortalidad ni supervivencia. La mejoría clínica de los síntomas fue evaluada por Robinson y Eng usando una simple escala analógica visual (EVA). Ambos hallaron una mejora en la sensación de eliminación de secreciones, tolerancia al ejercicio y calidad de sueño con el SH. Suri et al no hallaron diferencias entre SH y rhDNasa a las 12 semanas de tratamiento, en términos de tolerancia al ejercicio, disnea, saturación de oxígeno con el ejercicio y en las puntuaciones de síntomas. El tiempo de nebulización fue superior con el SH que con rhDNasa, y este aspecto hay que tenerlo en cuenta ya que podría influir en el cumplimiento terapéutico. En cuanto a los costes, el SH fue más barato que rhDNasa. Los efectos adversos se analizaron en 4 trabajos. El broncoespasmo fue el principal efecto adverso, a pesar de la premedicación con broncodilatadores, obligando en algunos pacientes a la suspensión de SH por una caída del FEV₁ superior al 15%. La tos y la irritación faríngea fueron los efectos secundarios más frecuentes comparados con los controles. Las conclusiones prácticas que se derivan de los trabajos son: primero, que tanto la rhDNasa como el SH no puede apuntarse que consigan una mejoría de la función pulmonar a largo plazo. Con el SH se ha observado, en sólo un estudio, una leve mejoría de la función pulmonar a las 4 semanas que no se mantuvo a las 48 semanas. Segundo, que el SH reduce las exacerbaciones respiratorias, mejora el aclaramiento mucociliar y consigue una leve mejoría en la calidad de vida en adultos y, por último, cuando el SH se administra tras un broncodilatador es seguro y, además, económico para los pacientes con FQ, por lo que los autores recomiendan el uso de SH en los pacientes con FQ y no debería ser usado en preferencia sobre la rhDNasa; su empleo está justificado porque parece que reduce la frecuencia de las exacerbaciones respiratorias, aunque no existe evidencia clara en pacientes con muchas exacerbaciones. La respuesta heterogénea a las distintas terapias (DNasa/SH) cabe que unos individuos mejoren más con una que con otra; el SH podría ser una terapia alternativa en aquellos que no responden a rhDNasa; desgraciadamente no existen estudios con ambas terapias.

Corticoides inhalados

Cochrane Library, en una revisión reciente de enero de 2009 sobre el uso de los corticoides inhalados (CI) en los pacientes con FQ, seleccionó 13 trabajos en los que, debido a diversidad de dosis, número reducido de pacientes e inadecuado planteamiento de los estudios, sobre todo en los más antiguos, fue difícil obtener unas conclusiones claras. En la tabla I se muestran algunos de los trabajos. Los 13 ensayos seleccionados englobaron un total de 506 pacientes de edades comprendidas entre 6 a 55 años. Además, los ensayos eran heterogéneos con respecto a los criterios de inclusión de enfermos, edad, gravedad de la enfermedad, diagnóstico clínico concomitante de asma e infección por *P. aeruginosa*. La evaluación del tratamiento se realizaba en un corto período de tiempo, sólo en un estudio paralelo se prolongó hasta los 2 años aunque el seguimiento de los pacientes fue incompleto. No obstante, la mayoría de los trabajos abordaba la función pulmonar pero con datos truncados y diferencias metodológicas. En cuanto al análisis de la evolución de los marcadores inflamatorios con los CI, los resultados obtenidos fueron inciertos aunque es probable que existiese cierto efecto beneficioso. En un trabajo de Wojczak et al se demostró un descenso de los neutrófilos en el lavado broncoalveolar realizado en niños de 13 años tratados con beclometasona durante 2 meses, aunque no hubo cambios en los niveles de interleucina 8. En otros aspectos valorados, como la calidad de vida o el estado nutricional, los CI no mostraron resultados beneficiosos. Los síntomas clínicos se evaluaron en 3 ensayos y sólo en uno de ellos se obtuvo un pequeño beneficio en las puntuaciones de la disnea y de la tos. En un estudio observacional multicéntrico realizado en EE.UU. y Canadá (ESCF: Epidemiological Study of Cystic Fibrosis), que incluyó a unos 18.000 enfermos, eligiendo aquellas terapias que proporcionaban una mejoría funcional respiratoria, los CI no se seleccionaron. Los efectos adversos de los CI tampoco pudieron evaluarse adecuadamente; además, en la mayoría de los ensayos se empleó una dosis en el umbral de la supresión adrenal. La sequedad de boca y la candidiasis oral aumentaban en los pacientes con CI. Aunque el ensayo canadiense finalizó prematuramente por el hallazgo de aislamientos de *P. aeruginosa*, este dato no se ha confirmado con posterioridad. Un estudio retrospectivo en 83 participantes (Minicucci, 2003) no halló efecto adversos significativo, ni incluso en los enfermos con dosis altas de CI. El ensayo de Bélgica mostró que dosis altas de fluticasona empleadas en niños repercutieron en el crecimiento y éste no pudo ser recuperado al año siguiente de la suspensión de los CI. En el trabajo de Wise CF, que es el más amplio ejecutado en niños y adultos con FQ, mostró que durante los primeros 6 meses de la suspensión de los CI, no hubo aparente impacto en el número de exacerbaciones, declinar de función pulmonar, cambios en la prescripción de antibióticos o uso de broncodilatadores de rescate. La sustitución de CI por placebo, por lo tanto, fue segura y no incrementaba la necesidad de corticoides orales.

Versiones previas a esta revisión sistemática de la Cochrane Library concluyeron que la evidencia científica es insuficiente para indicar que los CI tienen un beneficio o perjuicio en los pacientes con FQ. La balanza riesgo/beneficio sobre el empleo de CI se ha inclinado más hacia "el riesgo" después del estudio WISE CF y el belga. Lo que no está probado

Tabla I Algunos de los estudios realizados con corticoides inhalados en pacientes con fibrosis quística					
Estudio	Método	Participantes	Intervención	Análisis	Resultados relevantes
Begial Trial 2007	Aleatorizado, doble ciego, caso-control, multicéntrico	29 prepúberes estables, FEV ₁ ≥ 60%, No Corticoides inhalados > 2 semana en 6 m o nasales en 4 semana previas o diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica	Fluticasona 500 µg en polvo seco/ 12 h frente a placebo	% de cambio de FEV ₁ 20 minutos después inhalación 400 µg salbutamol con cámara, IgG, Puntuación Brasfield, N.º exacerbaciones, talla, cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i>	No cambios significativos en FEV ₁ ni días de exacerbación ni tratamiento intravenosos. Diferencias en crecimiento con CI de 1,53 cm (12 m) y 2,4 cm (24 m)
Canadian Trial 1997	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos	17(9H), 6-17 años 7,5 años fluticasona, 9,2 años en placebo	Fluticasona 500 µg/12 h con cámara. 1 año de duración	Se cerró prematuramente por aumento frecuente de colonización <i>P. aeruginosa</i> . 1 abstract	No diferencias en FEV ₁ ni en días exacerbación ni tratamiento iv
CF WISE 2006	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 8 meses duración	171 (86H) 6-53 años. Fluticasona: 14 años, Placebo: 15,8, FEV ₁ ≥ 40% Exclusión l si CI	Fluticasona con cámara en dosis equivalentes al CI previo antes de la inclusión/ placebo	Tiempo hasta la primera exacerbación, FEV ₁ , FVC, BD de rescate, curso de antibióticos iv. Analiza distintos subgrupos: atopia, grado de FEV ₁ ...	No diferencia en FEV ₁ , días de exacerbación antibióticos. intravenosos ni crecimiento. CI relacionó con candidiasis
Danish Trial 1997	Aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, grupos paralelos	55 FQ, 29 años, <i>P. aeruginosa</i> > 6 meses o aumento precipitinas. Criterios exclusión: embarazo, ABPA, ICC, l renal y hepática, uso CO en 2 meses previos	Budesonida 800 µg polvo seco/12 h 2 periodos consecutivos cada 3 meses con 2 semanas de tratamiento antibiótico iv	PFR, hiperreactividad bronquial, marcadores inflamatorios en esputo y suero. Valoraba efectos adversos: disfonía, hemoptisis, hemotórax, dolor torácico, faringitis, neumonía o infección	FEV ₁ CI: 3 m (-32 m) y 6m (-9 ml) FEV ₁ Placebo 3 m (-187 ml) y 6 m (-98 ml). Sequedad boca y candidiasis con CI
Dutch Trial 1995	Doble ciego, controlado con placebo, cruzado.	16 FQ, FEV ₁ > 25%, estables 6 semanas previas. Excluye embarazadas, orales, comorbilidad grave, no antihistamínicos, teofilinas ni cromoglicatos	Budesonida 200 µg (4 puff)/ 12 h/placebo	Espirometría (PFR), hiperreactividad, ingresos hospitalarios, por exacerbación síntomas diarios, uso antibióticos	No diferencias significativa FEV ₁ a las 6 semanas. Mejoría clínica en la tos y disnea con CI (p < 0,05)
Swiss Trial 1996	Aleatorizado con grupos paralelos	50 FQ adultos y niños (19,8 años), hospitalizados por al menos 30 días en Centro, FEV ₁ < 55%, no CI ni CO 3 meses previos	Beclometasona 1.500 µg/día/ 30 días	PFR, pletismografía	Mejoría no significativa en grupo tratado
UK Trial 1996 (no completa información)	Aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, grupos paralelos	36 FQ, 16-41 años, estables	Fluticasona 500 µg/12h por cámara o MDI/2 años	Diario de síntomas PFR domiciliario	Mejoría no significativa en grupo tratado a los 6 meses y NS a los 24 m

es si los CI pueden reducir o no la inflamación pulmonar, aspecto importante ya que si enlentecieran la progresión del daño pulmonar se mejoraría la morbimortalidad de la enfermedad. De momento, los CI deberían usarse para pacientes con FQ con sibilancias recurrentes que no mejoran con los broncodilatadores. El empleo de los CI debería estar justificado, reevaluando con posterioridad si se consigue o no un efecto clínico sobre la tos o las sibilancias y tener en mente reducir su dosis, o incluso suspenderlos en cuanto sea posible. Con este planteamiento terapéutico los pacientes con FQ recibirían los CI, tanto en dosis como en tiempo lo justo y necesario. En el consenso americano, en los pacientes mayores de 6 años con FQ sin asma o sin aspergilosis broncopulmonar alérgica no se recomienda el empleo de CI. El consenso europeo sostiene la misma idea en el documento que se está elaborando.

Bibliografía

1. Southerm K, Barrer P, Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002203.
2. Saiman L. The use of macrolides antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10:515-23.
3. MacCormack J, Bell S, Senini S, Walmsley K, Patel K, Wainwright C, et al. Daily versus weekly azitromycin in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2007;30:487-95.
4. Tramper-Strander G, Wolfs T, Fler A, Kimpen J, van der Ent C. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis. Long-term outcomes related to macrolide resistances and pulmonary function. *Pediatr Infect Dis.* 2007;26:8-12.
5. Wark P, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, issue2, CD001506.
6. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006;354(3):229-40.
7. Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, et al. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1503-9.
8. Suri R, Metcalfe C, Lees B, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9290):1316-21.
9. Balfour-Lynn L, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009 Issue 1. CD001915.
10. Belgian 2007. De Boeck K, De Baets F, Malfroot A, Desager K, Mouchet F, Proesmans M. Do inhaled corticosteroids impair long-term growth in prepubertal cystic fibrosis patients? *Eur J Pediatr.* 2007;166:23-8.
11. CF WISE: Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, et al. Multicentre randomised controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroid in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1356-62.