



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Antibioterapia inhalada en la fibrosis quística

Rosa M. Girón Moreno^{a,*}, Antonio Salcedo Posadas^b y Rosa Mar Gómez-Punter^a

^aUnidad de Fibrosis Quística, Servicio de Neumología, Instituto de Investigación, Hospital de la Princesa, Madrid, España

^bServicio de Neumología, Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Fibrosis quística
Pseudomonas aeruginosa
Tobramicina
Colistimetato de sodio

La fibrosis quística es la enfermedad genética letal más frecuente en la población caucásica. La infección bronquial crónica, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*, es la principal causa de morbimortalidad de esta patología. El tratamiento antibiótico por aerosol alcanza altas concentraciones en la vía aérea con baja toxicidad, por lo que permite el empleo crónico. En la actualidad hay 2 antibióticos aprobados para su uso inhalatorio, la tobramicina en solución para inhalación y el colistimetato de sodio, existiendo con este último menos evidencias en estudios clínicos. La indicación fundamental es la colonización bronquial crónica por *P. aeruginosa*, aunque cada vez se demuestra más relevancia en la primoinfección por esta bacteria, acompañada o no de antibióticos por vía oral o intravenosa. Más controvertido es el uso de la aerosolterapia antibiótica en la profilaxis bacteriana o en la exacerbación respiratoria. Durante muchos años se han estado empleando formulaciones intravenosas de distintos antibióticos en aerosol, las cuales están en distintas fases de investigación para su lanzamiento como presentación por vía nebulizada. Además de su indicación en el tratamiento de la infección por *P. aeruginosa* se han empleado otros antibióticos en aerosol para otros patógenos como *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina, *Mycobacterium abscessus* o *Aspergillus fumigatus*.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Inhaled antibiotic therapy in cystic fibrosis

ABSTRACT

Keywords:

Cystic fibrosis
Pseudomonas aeruginosa
Tobramycin
Sodium colistimethate

Cystic fibrosis is the most frequent fatal genetically-transmitted disease among Caucasians. Chronic bronchial infection, especially by *Pseudomonas aeruginosa*, is the main cause of morbidity and mortality in this disease. Aerosolized antibiotic therapy achieves high drug concentrations in the airway with low toxicity, allowing chronic use. Currently, two antibiotics have been approved for inhalation therapy, tobramycin inhalation solution and colistimethate sodium aerosol. There is less evidence from clinical trials for the latter. The main indication for these drugs is chronic bronchial colonization by *P. aeruginosa*, although there is increasing evidence of the importance of the primary infection by this bacterium, whether treated by oral or intravenous antibiotics or not. More controversial is the use of aerosolized antibiotic therapy in bacterial prophylaxis or respiratory exacerbations. For many years, intravenous formulations of distinct antibiotics for aerosolized use have been employed, which are in distinct phases of research for use in nebulizer therapy. In addition to being used to treat *P. aeruginosa* infection, aerosolized antibiotics have been used to treat other pathogens such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium abscessus* and *Aspergillus fumigatus*.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rmgiron@gmail.com (R.M. Girón Moreno).

Tabla 1

Antibióticos usados en fibrosis quística en aerosol

Antibióticos nebulizados	Dosis cada 12 h	Preparación
Colistimetato de sodio GES ^a Promixin ^{®a}	1-3 millones (M)	1 M + 4 ml de SF 2 M + 2 ml de SF + 2 ml de AD
TOBI [®] (300 mg/5 ml) ^a ; Bramitob [®] (300 mg /4 ml) ^a	300 mg con ciclos alternos (<i>on-off</i> 28 días)	Sin diluir
Gentamicina ^{a,b}	80-160 mg	Hasta 4 ml de SF
Ceftazidima ^{a,b}	500-1.000 mg	Hasta 4 ml de SF
Amikacina ^{a,b}	500 mg (250 mg en niños)	Hasta 4 ml de SF
Aztreonam ^{a,b}	500-1.000 mg	Hasta 4 ml de SF
Ampicilina ^b	500-1.000 mg	5 ml de agua para inyección
Vancomicina ^b	250 mg-5 mg/kg	500 mg diluidos en 8 ml AD
Anfotericina B ^b	25 mg	Disolver vial 50 mg en 12 ml de agua estéril

AD: agua destilada SF: suero fisiológico.

^aUsados para *Pseudomonas aeruginosa*.^bFormulaciones intravenosas de los antibióticos usados para nebulización.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética letal más frecuente en la población caucásica. Es una patología multisistémica que afecta a las glándulas exocrinas y se transmite con carácter autosómico recesivo, con una incidencia aproximada de 1/4.500 nacidos vivos, aunque es variable según las razas y origen. Si bien puede afectar al aparato digestivo, a las glándulas sudoríparas y al aparato reproductor, entre otros, la mayor morbimortalidad viene determinada por el progresivo deterioro del aparato respiratorio¹. Los patógenos bacterianos que colonizan la vía aérea en los pacientes con FQ lo hacen frecuentemente siguiendo una secuencia, más o menos establecida, dependiente de la edad (cronoinfección). La mayor parte de los pacientes son colonizados inicialmente por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, seguidos de *Pseudomonas aeruginosa*. No obstante, cada día es más habitual encontrar patógenos resistentes a antibióticos, como *P. aeruginosa* multiresistente, *Burkholderia cepacia*, *S. aureus* resistente a metilina (SARM), *Achromobacter xylosoxidans* o *Stenotrophomonas maltophilia*, así como la detección de micobacterias atípicas y diferentes hongos. La colonización crónica por *P. aeruginosa* se relaciona con un incremento de la morbimortalidad, por lo que las estrategias de tratamiento, con intención erradicadora, de la colonización inicial de este microorganismo son muy importantes para mejorar el pronóstico².

Antibióticos en aerosol

El tratamiento antibiótico por aerosol alcanza altas concentraciones en la vía aérea con baja toxicidad, lo que permite su empleo crónico. La relevancia clínica de la previsible aparición de resistencias por su uso continuado no ha sido aún demostrada, aunque no parece ser importante, ya que se ha observado que hay respuesta in vivo aunque haya resistencia in vitro. Tampoco debemos olvidar la posibilidad de contaminación ambiental para cuidadores y personal hospitalario, que ha quedado muy disminuida tras la introducción de los nuevos sistemas de nebulización y el uso de los futuros dispositivos de polvo seco. Los antibióticos en aerosol habitualmente usados, así como sus dosis, se reflejan en la tabla 1.

Tobramicina solución para inhalación

Disponemos en la actualidad de 2 presentaciones de tobramicina solución para inhalación (TSI): TOBI[®] Novartis AG (300 mg/5 ml) con el nebulizador Pari LC PLUS[™] y el compresor 4-6 l/min PulmoAide (DeVilbiss), y Bramitob[®] Chiesi Farmaceutici (300 mg/4 ml) con el nebuliza-

dor Pari LC PLUS[™] y el compresor Pari Turbo Boy[™]. Se han diseñado estudios con nebulizadores más rápidos, como Pari eFlow[®] rapid, demostrando, además de la reducción del tiempo de inhalación, una mayor penetración pulmonar. Ambas formulaciones se prescriben en pautas de 28 días seguidos de 28 días de descanso (pauta "on-off"), para evitar la inducción de resistencias, dada la alta dosis usada. La tobramicina es un antibiótico bactericida con buena tolerabilidad, activo principalmente frente a bacilos gramnegativos, aunque no frente a *B. cepacia* ni *S. maltophilia*, y algunos grampositivos como *S. aureus* y *Enterococcus*. No se han detectado en ensayos clínicos ni toxicidad renal ni pérdida de audición, aunque sí pueden ocurrir acúfenos leves o moderados y transitorios³. Ocasionalmente puede acontecer broncoconstricción tras su inhalación, por lo que es importante que la primera dosis del fármaco sea nebulizada en el centro asistencial, para valorar la necesidad de broncodilatadores previos a la inhalación de éste. La seguridad y eficacia de TSI son las más documentadas de todos los antibióticos inhalados usados en FQ.

Colistimetato de sodio

En el momento actual hay 2 presentaciones: Promixin[®] Praxis Pharmaceutical (1 millón UI/vial), utilizado con sistema aerosol denominado I-neb[®] ADD[®] Philips Respironics, y colistimetato de sodio GES[®] (1 MUI/1 vial), utilizado con Pari LC Plus o Pari e-flow[®] rapid. No debe demorarse su aerosolización después de su reconstitución, ya que en caso contrario puede producir una infiltración inflamatoria eosinofílica pulmonar⁴. Es un antibiótico polipeptídico que pertenece al grupo de las polimixinas; debido a su naturaleza catiónica puede dañar la membrana celular y ser bactericida frente a bacterias gramnegativas. Aunque este antibiótico se lleva empleando en Europa más de 20 años en pacientes con FQ, hay pocos estudios bien diseñados, lo que hace que no sea recomendado en las guías americanas⁵. En general, es bien tolerado, y con mayor frecuencia que tobramicina produce broncoconstricción, sobre todo en pacientes con hiperreactividad de la vía aérea. Aunque se utiliza con mucha asiduidad, la colistina nunca ha sido rigurosamente estudiada en grandes ensayos aleatorios controlados con placebo.

Otros antibióticos

Durante muchos años se han estado empleado en aerosol formulaciones intravenosas de otros antibióticos como gentamicina (80-160 mg/8-12 h), ceftazidima (500 mg-1 g/12 h), ampicilina (500 mg-1 g/12 h) o amikacina (250-500 mg/12 h), que en la actualidad se utilizan ocasionalmente a pesar de no existir ensayos y estudios multi-

Tabla 2
Recomendaciones ante un primer cultivo positivo

Recomendaciones ante un primer cultivo positivo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Situación clínica	Tratamiento de elección	Alternativa	Comentarios
Sin clínica	Ciprofloxacino oral 21-28 días + antibioterapia inhalada	Tratamiento i.v.	Realizar cultivo al mes del tratamiento: – Si negativo, mantener tratamiento inhalado 6-12 meses – Si positivo, nuevo ciclo tratamiento oral e inhalado o iniciar tratamiento i.v. – Si persiste positivo, tratar como colonización crónica
Infección aguda	Tratamiento i.v. (14-21 días) + antibioterapia inhalada		Iniciar antibioterapia inhalada durante o al finalizar el tratamiento i.v. Adecuar tratamiento al perfil de sensibilidad

i.v.: intravenoso.

Tomada de Cantón et al¹¹.

céntricos que demuestren su efectividad, seguridad y tolerabilidad⁶⁻⁸. Al igual que con tobramicina y colistina, se están desarrollando formulaciones antibióticas específicas para aerosol, algunas ya aprobadas en la Unión Europea y pendientes de entrar en el mercado español como es aztreonam lisina (Cayston®) y otras en fases preclínicas, 1, 2 o 3, como amikacina liposomal para inhalación (Arikace®), tobramicina formulación polvo seco (TIP), levofloxacino (MP-376), ciprofloxacino (BAY Q3939) y fosfomicina/tobramicina nebulizados (GS 9310/11). Entre ellas queremos destacar las formulaciones en polvo seco de colistina y tobramicina, que facilitarán el cumplimiento al no precisar de un sistema de nebulización. Todo ello nos va a permitir a los especialistas disponer de un abanico más amplio del arsenal antibiótico para tratar las infecciones bronquiales crónicas de los pacientes con FQ⁹.

Indicaciones de los antibióticos en aerosol en fibrosis quística

Profilaxis antibiótica

El objetivo de la administración crónica de un antibiótico de forma profiláctica es prevenir una futura infección y el subsiguiente daño pulmonar. Esta estrategia se utiliza en algunas unidades de FQ, para evitar la infección por *S. aureus*, con resultados controvertidos. Como la adquisición de *P. aeruginosa* se asocia a una mayor morbimortalidad, también se ha planteado la profilaxis para esta bacteria. De esta manera, Heinzl et al¹⁰ administraron durante 3 años a 23 niños con cultivos respiratorios negativos para *P. aeruginosa*, aerosoles de gentamicina (120 mg/12 h), consiguiendo mantener los cultivos negativos durante el estudio, mientras que el 43,8% de los enfermos que abandonaron el tratamiento adquirió *P. aeruginosa*, mostrando un empeoramiento de la función pulmonar y de la radiografía de tórax durante el seguimiento. Hoy por hoy, debido a la escasez de datos sobre la profilaxis antibiótica frente a *P. aeruginosa*, no se recomienda, debido al posible riesgo de toxicidad farmacológica, la potencial inducción de resistencias, así como la escasa relación riesgo-beneficio.

Tratamiento del primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*

El aislamiento precoz de *P. aeruginosa* en la vía aérea del paciente con FQ corresponde frecuentemente a un fenotipo no mucoide, sensible a la mayoría de antibióticos antipseudomónicos y con bajo recuento de colonias, por lo cual es el momento idóneo para su erradicación antes de que se desarrolle la respuesta inmune y la infección se cronifique. Es práctica habitual en todos los protocolos terapéuticos de FQ el intento erradicador del primer aislamiento de *P. aeruginosa*, aunque no está todavía demostrado que mejore el pronóstico a largo plazo^{5,11}.

Hay varios esquemas erradicadores, intravenosos (i.v.), vía oral, inhalados o combinados. Uno de los que fueron empleados inicialmente fue la combinación de azlocilina y tobramicina i.v., revelando que el 64% de los enfermos mostraba cultivos negativos al cumplir el tratamiento, aunque sólo 5 de los 28 pacientes evaluados los mantenían

negativos al final del año de tratamiento¹². Los antibióticos en aerosol más utilizados para la primoinfección por *P. aeruginosa* han sido colistimato de sodio y tobramicina. El primer antibiótico aprobado por la FDA para uso inhalatorio fue la TSI. Sin embargo, la experiencia en Europa con el uso de colistina inhalada, durante las 2 pasadas décadas, llevó a su aprobación en Gran Bretaña, aunque los estudios bien diseñados han sido escasos¹³. En 1985, Littlewood comunicó su experiencia con el empleo de colistina en aerosol para la primoinfección por *P. aeruginosa*, indicando que consiguió una reducción en el número de bacterias y en la tasa de aislamientos. La unidad de FQ de Copenhague adoptó en 1989 un protocolo similar que incorporaba a colistina ciprofloxacino oral durante un período de tratamiento de 3 semanas a 3 meses, previniendo con esta pauta el 80% de la adquisición de *P. aeruginosa* durante 15 años¹⁴.

En 1999, un grupo australiano estableció un protocolo en el que se realizaban cultivos microbiológicos de muestras obtenidas por lavado broncoalveolar (LBA). Los aislamientos de *P. aeruginosa* eran tratados durante 14 días con antibióticos i.v., seguidos de ciprofloxacino oral y tobramicina en aerosol (80 mg/12 h) durante 1 mes. De los 26 enfermos que completaron esta pauta, el 77% tuvo cultivos negativos en el LBA realizado 3 meses después, y el 88% después del segundo intento erradicador¹⁵. Otro estudio, controlado con placebo, incluyó un número reducido de enfermos que recibían únicamente tobramicina nebulizada (80 mg/12 h) durante un período de 12 meses, mostrando un descenso de cultivos positivos en el grupo tratado¹⁶. Un estudio abierto con el mismo protocolo mostró que en 14 de los 15 enfermos se negativizaron los esputos¹⁷. Otro trabajo controlado con placebo que empleó TSI a una dosis de 300 mg/12 h mostró cultivos de LBA negativos al final de las 4 semanas en los únicos 8 enfermos tratados y sólo en 1 de los 13 del grupo placebo. La fibrobroncoscopia se realizó justo a la finalización del tratamiento, por lo que no se aseguraba con totalidad la erradicación bacteriana¹⁸. Un estudio posterior intentó clarificar esta duda, empleando para ello TSI durante 4 a 8 semanas en los pacientes con un primer aislamiento de *P. aeruginosa*, posponiendo la realización del LBA al mes o a los 3 meses después de finalizar la terapia. A los 3 meses la erradicación era del 75 y el 82%, respectivamente, con el uso de TSI durante 4 u 8 semanas. Aunque el seguimiento era corto parecía que la pauta exclusivamente con TSI era tan eficaz como la terapia oral o i.v., aunque se carecía de evidencias en cuanto al fármaco idóneo, dosis y dispositivo¹⁹.

Dos estudios importantes han sido diseñados para intentar responder a estas cuestiones. En el estudio ELITE (Early Inhaled Tobramycin for Eradication), de 123 pacientes procedentes de distintos lugares de Europa, 88 fueron aleatorizados para recibir tratamiento con TSI (300 mg/12 h) durante 4 u 8 semanas con el fin de intentar averiguar el tiempo necesario de tratamiento para la erradicación. Los pacientes eran controlados durante 27 meses mediante cultivo de las secreciones. Ambos grupos lograron la erradicación en más de 90% de los pacientes al final del ensayo. Los autores concluyeron que con sólo 4 semanas de terapia se consiguió la erradicación²⁰. El segundo estudio esponsorizado por la Fundación FQ americana está pendiente de

conclusiones. Se diseñó con la idea de intentar responder a otras cuestiones sobre la terapia erradicadora, como si era preciso combinar TSI con otro antibiótico o si el tratamiento debería continuarse después de un ciclo de 4 semanas. Se denominó EPIC (Early Pseudomonas Infection Control), el cual ha incluido 300 pacientes de 1 a 12 años con FQ con un primer aislamiento de *P. aeruginosa*. Todos los enfermos han sido tratados inicialmente con TSI durante 4 semanas y la mitad aleatorizados a asociar ciprofloxacino o placebo. Los pacientes han sido seguidos durante 18 meses y, dependiendo de si *P. aeruginosa* se reaislaba, han recibido TSI con o sin ciprofloxacino cada 3 meses²¹.

En espera de las evidencias, las guías españolas de tratamiento de la primoinfección de *P. aeruginosa* recomiendan un total de 6 a 12 meses, junto a 3 a 4 semanas de terapia oral con ciprofloxacino o terapia i.v. con ceftazidima y tobramicina durante 2 a 3 semanas¹¹.

Tratamiento de la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

La evidencia más clara sobre la indicación de la aerosolterapia antibiótica es la colonización crónica frente a *P. aeruginosa*. La infección bronquial crónica se asocia con un fenotipo mucoide, formación de alginate y crecimiento en biopelícula, así como un mayor descenso de la función pulmonar. Este recubrimiento de exopolisacárido de la bacteria junto a un ambiente anóxico la protege de la fagocitosis y de la acción antibiótica, favoreciéndose su cronicidad. El objetivo del tratamiento antibiótico es reducir la carga bacteriana, mejorar la función pulmonar y reducir la morbimortalidad. Desde principios de los ochenta del siglo pasado hay varios estudios que utilizan antibioterapia inhalada en el tratamiento de la infección bronquial crónica en FQ, incluyendo aminoglucósidos, betalactámicos y colistina. En general, son estudios con un pequeño número de pacientes de distinta gravedad y edad, con diseños diferentes, y distintos regímenes de tratamiento. En ellos se manejaban diferentes nebulizadores y fármacos de uso i.v. que contenían excipientes. A pesar de estos inconvenientes, la mayoría de los estudios mostraba mejoría en uno o varios de los parámetros evaluados, incluyendo ralentización del descenso de la función pulmonar, disminución de las exacerbaciones respiratorias y hospitalizaciones, mejoría en las puntuaciones clínicas y del peso, y descenso en la densidad bacteriana²². Muchos de estos trabajos se realizaron con tobramicina i.v., lo cual inspiró comercialmente a las empresas farmacéuticas a desarrollar la TSI, realizando con este fármaco el primer estudio amplio, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, que instauró la evidencia, ya sospechada por estudios previos, de que la utilización de TSI en pauta intermitente era bien tolerada y mejoraba la función pulmonar, disminuía la densidad de *P. aeruginosa* en esputo y el riesgo de hospitalización²³.

Las guías terapéuticas de pacientes con FQ recomiendan el uso de antibióticos nebulizados para la infección bronquial crónica, basadas en la evidencia científica, para pacientes FQ ≥ 6 años con una afectación pulmonar de moderada a grave y con cultivos persistentemente positivos a *P. aeruginosa*. La Fundación Americana de FQ recomendó la aerosolterapia antibiótica para mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones en este grupo de enfermos⁵. No obstante, también la recomendó en pacientes entre 6-15 años de edad con una afectación leve, en los que el empleo de antibióticos inhalados sólo evidenció una reducción de las exacerbaciones respiratorias, sin mejoría en el FEV₁²⁴. Sin embargo, como la evidencia en pacientes menores de 6 años es escasa, las guías americanas no hacen recomendaciones en este grupo, a diferencia de las guías europeas, que hacen extensiva la antibioterapia inhalada antipseudomónica a todos los pacientes colonizados de forma crónica por *P. aeruginosa* mucoide, independientemente de la edad o función pulmonar⁸.

La colistina inhalada se usa frecuentemente en Europa para la colonización crónica por *P. aeruginosa*, aunque no hay estudios aleatorizados controlados con placebo con este fármaco. El único trabajo controlado con placebo ejecutado no mostró diferencias en la tasa de

descenso de FEV₁ con respecto a placebo a los 90 días²⁵. Un estudio comparativo de colistina con TSI realizado en 115 pacientes con FQ, durante 4 semanas, demostró que ambos tratamientos redujeron la densidad de *P. aeruginosa*, pero sólo la TSI mejoró la función pulmonar sobre un 6,7%, no así colistina. Este estudio se realizó en Gran Bretaña, donde el uso de colistina era frecuente y no el de TSI, por lo que quizás era esperable una mejor respuesta con el cambio del antibiótico. Las guías americanas hallaron escasas evidencias para poder recomendar el uso de colistina en la infección crónica por *P. aeruginosa*, aunque muchos médicos estadounidenses prescriben colistina en el período de descanso de TSI.

Tratamiento de la exacerbación

En la actualidad es controvertido emplear antibióticos en aerosol en las exacerbaciones pulmonares, salvo como adyuvantes a la terapia antibiótica por vía oral en las exacerbaciones leves tratadas de forma ambulatoria.

Otros antibióticos con otras indicaciones

Anfotericina B liposomal

No hay datos concluyentes acerca de la eficacia clínica de la anfotericina B liposomal prescrita en aerosol debido a la falta de uniformidad en las dosis utilizadas y a la utilización de diferentes métodos de administración que no permiten comparar resultados. No obstante, puede ser considerada cuando la respuesta a la terapia convencional en aspergilosis broncopulmonar alérgica sea pobre, y también se emplea por algunos equipos de trasplante en la profilaxis de la infección por *Aspergillus*.

Vancomicina

En algunas unidades de FQ se emplea vancomicina nebulizada en los protocolos de erradicación o como terapia de mantenimiento de la infección por SARM²⁶; también se ha utilizado con éxito en algún paciente trasplantado²⁷. Se aconseja utilizar un broncodilatador previo a su inhalación, ya que el problema principal es su tolerancia por el broncospasmo que origina.

Amikacina

Se puede utilizar por vía nebulizada, añadida a otros antibióticos orales o i.v., en el tratamiento de micobacterias atípicas de "crecimiento rápido" como *Mycobacterium abscessus*^{28,29}. No hay evidencia en cuanto a las dosis, aunque se recomienda 500 mg/12 h (250 mg en niños pequeños) durante un tiempo no establecido que puede ir de días a meses.

Conclusiones

La colonización crónica por *P. aeruginosa* en la FQ se relaciona con un incremento de la morbimortalidad, por lo que las estrategias de tratamiento antibiótico, con intención erradicadora, en la infección inicial y la colonización crónica de este microorganismo, son muy importantes para mejorar el pronóstico. En la actualidad hay 2 antibióticos aprobados para su uso inhalatorio, la tobramicina en solución inhalatoria y el colistimetato de sodio, existiendo con este último menos evidencias en estudios clínicos. La indicación fundamental de la aerosolterapia antibiótica es la colonización bronquial crónica por *P. aeruginosa*, aunque cada vez tiene más relevancia en la primoinfección por esta bacteria, acompañada o no de antibióticos por vía oral o i.v. Más controvertido es el uso de la aerosolterapia antibiótica en la profilaxis bacteriana o en la exacerbación respiratoria. Se están desarrollando formulaciones en polvo seco que facilitarán el cumplimien-

to, así como otras formulaciones antibióticas específicas para aerosol que ampliarán el arsenal terapéutico para el tratamiento de la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* y otros patógenos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:918-51.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and others predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:91-100.
- Chuchalin A, Amelina E, Bianco F. Tobramycin for inhalation in cystic fibrosis: Beyond respiratory improvements. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:526-32.
- Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2001;7:434-40.
- Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al; Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:957-69.
- Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Antibióticos antipseudomonas nebulizados para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
- Kuhn RJ. Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest.* 2001;120:94S-8S.
- Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; Consensus Working Group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2009;8:295-315.
- Geller D. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. *Respir Care.* 2009;54:658-69.
- Heinzl B, Aber E, Oberwildner B, Haas G, Zach MS. Effects of inhaled gentamicin prophylaxis on acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:32-7.
- Cantón R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:690-703.
- Steinkamp G, Tümmler B, Malottke R, Von der Hardt H. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1989;64:1022-8.
- Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet.* 1985;1:865.
- Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonisation in cystic fibrosis patients: 15 year experience. *J Cyst Fibros.* 2008;7:523-30.
- Douglas T, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangel C, Stick SM, et al. Acquisition and eradication of *Pseudomonas* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2009;33:305-11.
- Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklen B, Döring G, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:88-92.
- Ratjen F, Döring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet.* 2001;358:983-4.
- Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al; Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network Study Group. Significant microbiologic effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:841-9.
- Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, Burns JL, McNamara S, Accurso FJ, et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:610-23.
- Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65:286-91.
- United States National Institutes of Health. Comparison of two treatment regimens to reduce PA infection in children with cystic fibrosis (EPIC). Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00097773>
- Conway S. Nebulized antibiotic therapy: the evidence. *Chron Respir Dis.* 2005;2:35-41.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:23-30.
- Murphy TD, Ambar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:314-20.
- Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother.* 1987;19:831-8.
- Máiz L, Cantón R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26:287-9.
- Hayes D Jr, Murphy BS, Mullett TW, Feola DJ. Aerosolized vancomycin for the treatment of MRSA after lung transplantation. *Respirology.* 2010;15:184-6.
- Cullen AR, Cannon CL, Mark EJ, Colin AA. *Mycobacterium abscessus* infection in cystic fibrosis. Colonisation or infection? *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:641-5.
- Colin AA, Ali-Dinar T. Aerosolized amikacin and oral clarithromycin to eradicate *Mycobacterium abscessus* in a patient with cystic fibrosis: an 8-year follow-up. *Pediatric Pulmonology.* 2010;45:626-7.