

## Antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística

Javier de Gracia<sup>a</sup>, Luis Máiz<sup>b</sup>, Concepción Prados<sup>c</sup>, Montserrat Vendrell<sup>d</sup>, Félix Baranda<sup>e</sup>, Amparo Escribano<sup>f</sup>, Silvia Gartner<sup>g</sup>, Juan Alonso López-Andreu<sup>h</sup>, Máximo Martínez<sup>i</sup>, María Teresa Martínez<sup>j</sup>, Javier Pérez Frías<sup>k</sup>, José Luis Seculi<sup>l</sup> y Josep Sirvent<sup>m</sup>

Servicio de Neumología. <sup>a</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>b</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>c</sup>Hospital La Paz. Madrid. <sup>d</sup>Hospital Josep Trueta. Gerona. <sup>e</sup>Hospital de Cruces. Bilbao. <sup>f</sup>Hospital Doce de Octubre. Madrid. Servicio de Pediatría. <sup>g</sup>Hospital Clínico Universitario. Valencia. <sup>h</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>i</sup>Hospital La Fe de Valencia. <sup>j</sup>Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>k</sup>Hospital Carlos Haya. Málaga. <sup>l</sup>Hospital Juan Canalejo. La Coruña. <sup>m</sup>Sección de Neumología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

La fibrosis quística es la enfermedad genética (autosómica recesiva) más frecuente como causa de muerte en la raza blanca, y afecta a 1:2.500 niños nacidos a término. Los avances en el conocimiento de la patogenia y en el tratamiento de la enfermedad han permitido incrementar las expectativas de vida de los pacientes, que se calcula en 40 años para los nacidos en la década de los años noventa. Esto ha causado un aumento de la población adulta entre los afectados de fibrosis quística, que en nuestro país representa el 34%.

La presencia de infección bronquial crónica y de exacerbaciones de infección pulmonar, inicialmente por gérmenes como *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae nontypable*, que suelen preceder a la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa*, se acompaña de una respuesta inflamatoria intensa capaz de lesionar las vías aéreas y los mecanismos de defensa local, dando lugar al desarrollo progresivo de bronquiectasias e insuficiencia respiratoria, que son la causa principal de morbilidad y mortalidad en el 90% de los casos.

Uno de los objetivos principales del tratamiento de los pacientes con fibrosis quística es la infección bronquial, tanto las exacerbaciones como la infección bronquial crónica. Los antibióticos nebulizados se utilizan en pacientes con fibrosis quística desde hace años, y recientemente también en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. Su objetivo es conseguir concentraciones mayores del antibiótico en el lugar de la infección, a fin de evitar la necesidad de administrar dosis elevadas de éstos por vía oral o parenteral, y de reducir los riesgos de toxicidad sistémica. Sin embargo, existen algunas discrepancias o falta de evidencia científica en la bibliografía con relación a las indicaciones, el tipo de antibióticos, las dosis, la duración del tratamiento, los métodos de nebulización y la eficacia de esta forma de administrar los antibióticos. Dado que en nuestro país aproximadamente el 50% de los pacientes afectados de fibrosis quística reciben antibioticoterapia en aerosol de manera continua o intermitente, se ha hecho necesaria la elaboración de un documento de consenso.

Este documento de consenso se ha elaborado con la participación de 18 unidades de fibrosis quística representativas de todo el territorio español, que en conjunto tratan a un total de 1.206 pacientes y de los que 415 (34%) son adultos. El documento intenta dar respuesta a las siguientes cuestiones

sobre los antibióticos nebulizados en la fibrosis quística: indicaciones actuales; tipos de antibióticos, dosis, duración del tratamiento y métodos de nebulización más adecuados, e implicaciones microbiológicas.

### Indicaciones de los antibióticos nebulizados

#### *Infección bronquial crónica*

Un metaanálisis reciente realizado por la Cochrane Review<sup>1</sup>, en el que se valoraron diferentes estudios clínicos con períodos de duración de entre 1 y 32 meses que incluían a un total de 758 pacientes mayores de 6 años con infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*, concluye que el tratamiento antibiótico inhalado anti-*Pseudomonas* mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de exacerbaciones.

Aunque con el metaanálisis no fue posible evaluar de manera específica los efectos en la calidad de vida y en la supervivencia, la mejoría de la función pulmonar y la disminución del número de exacerbaciones y de ingresos hospitalarios permite presuponer la utilidad de esta vía de administración. Los estudios realizados frente a otros gérmenes son escasos, por lo que no se puede recomendar su utilización sistemática. El antibiótico más empleado fue la tobramicina y, en menos ocasiones, la gentamicina, la colistina y la ceftazidima<sup>2</sup>.

En ocasiones se han usado con éxito combinaciones de antibióticos como gentamicina y carbenicilina<sup>2,3</sup>, aunque los resultados han sido similares a los obtenidos sólo con la administración de ceftazidima inhalada. En pacientes con *P. aeruginosa* multirresistente y con colonización bronquial crónica por este germen y *S. aureus*, se han empleado ocasionalmente otras combinaciones como colistina y aminoglucósido, pero no se dispone de estudios con resultados concluyentes.

#### *Exacerbaciones infecciosas*

Sólo dos estudios han evaluado la utilidad de añadir el antibiótico nebulizado a un régimen de antibioterapia intravenosa, sin que se observaran ventajas adicionales que permitan recomendar su utilización<sup>4,5</sup>. Tampoco existen estudios que demuestren que los antibióticos nebulizados puedan sustituir de manera eficaz pautas de tratamiento intravenoso en las exacerbaciones.

#### *Colonización inicial por P. aeruginosa*

Cuando *P. aeruginosa* se detecta por primera vez en el esputo, el tratamiento con antibiótico nebulizado puede retrasar la infección bronquial crónica por este germen<sup>6,7</sup>. La administración de esta pauta de tratamiento, en un estudio

Correspondencia: Dr. J. de Gracia.  
Servicio de Neumología. Hospital General Vall d'Hebron.  
Passeig Vall d'Hebron, 119-129.  
08035 Barcelona.

Recibido el 2-4-2001; aceptado para su publicación el 12-6-2001

Med Clin (Barc) 2001; 117: 233-237

prospectivo y controlado, consiguió demorar la colonización bronquial crónica por *P. aeruginosa* durante al menos 18 meses utilizando colistina inhalada asociada a ciprofloxacino oral<sup>7</sup>. Sin embargo, en estos trabajos es difícil evaluar el papel que desempeña la colistina al administrarse de forma concomitante con ciprofloxacino oral. La utilización de antibióticos nebulizados antes de la detección de *P. aeruginosa* en el esputo no se ha estudiado.

#### Recomendaciones

La antibioterapia nebulizada en pacientes con fibrosis quística está indicada en la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* y en la colonización bronquial inicial por este germen, asociada a ciprofloxacino oral. Por el contrario, no está indicada en las exacerbaciones como alternativa a la administración intravenosa.

#### Antibióticos, dosificación, duración del tratamiento y métodos de nebulización

##### Antibióticos y dosificación

La tobramicina u otros aminoglucósidos y la colistina se prescriben en el 100 y el 60%, respectivamente, de las unidades de fibrosis quística de nuestro país por vía nebulizada para el tratamiento de la infección bronquial crónica por PA.

**Colistina.** La colistina administrada a dosis de 1 a 3 millones de unidades cada 12 h se utiliza con frecuencia en Europa; de hecho, en Gran Bretaña ha sido durante mucho tiempo el único antibiótico autorizado por vía inhalada<sup>8</sup>. Su ventaja principal estriba en que es un antibiótico contra el que *P. aeruginosa* rara vez desarrolla resistencias, lo que para algunos autores la convierte en el antibiótico de primera elección. Aunque existen pocos estudios, y algunos con defectos de metodología, en todos la administración de colistina inhalada se acompañó de un descenso del deterioro de la función pulmonar<sup>9-11</sup>. En un estudio no aleatorio de pacientes con infección por *P. aeruginosa* multirresistente que esperaban un trasplante de pulmón, el tratamiento con colistina inhalada permitió la emergencia de organismos sensibles, lo que no se observó en los pacientes a quienes no se les administró<sup>12</sup>. En nuestro país, la colistina no está comercializada, por lo que su prescripción debe hacerse como medicamento extranjero.

**Tobramicina.** Es el antibiótico mejor estudiado en ensayos clínicos controlados de uno a 33 meses de duración. Su administración en pacientes con infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* reduce no sólo la densidad bacteriana en el esputo, sino también el deterioro progresivo de la función pulmonar, el número de exacerbaciones agudas y los ingresos hospitalarios cuando se compara con placebo<sup>13-16</sup>.

Hay disparidad en las dosis diarias de tobramicina utilizadas, que varían entre 40 mg dos veces al día y 600 mg tres veces al día. Las mayores evidencias de efectividad se han demostrado con dosis de al menos 300 mg dos veces al día utilizando tobramicina libre de aditivos (TOBI; Patogenesis Corporation, Seattle, WA)<sup>14,17</sup>. Otros estudios que no utilizan grupos controles obtienen buenos resultados en una población infantil con dosis de 80 mg dos veces al día durante 20 meses<sup>18</sup>. Esto apoyaría que dosis como las utilizadas por la mayor parte de las unidades de fibrosis quística de nuestro país (100 mg dos veces al día en la población infantil y 200 mg dos veces al día en adultos) pueden ser también eficaces; sin embargo, la falta de evidencia científica en estudios clínicos bien controlados aconsejan valorar cuidadosamente la prescripción de estas dosis de manera sistemática.

**Otros antibióticos.** La gentamicina administrada a dosis de 80 mg cada 8 h<sup>16</sup> y la ceftazidima a dosis de 1 g cada 12 h<sup>2</sup> han demostrado ser eficaces en el control del deterioro de la función pulmonar. Su uso se reserva para los casos en los que no pueda administrarse la tobramicina o la colistina, que son los antibióticos de primera elección.

##### Duración del tratamiento

**Colonización inicial por *P. aeruginosa*.** En estos casos, la duración mínima del tratamiento antibiótico nebulizado, siempre junto con ciprofloxacino oral, no debe ser menor de tres meses, ya que éste es el tiempo mínimo que ha demostrado ser capaz de evitar y retrasar la colonización crónica durante al menos 18 meses<sup>7</sup>.

La efectividad de este tratamiento mantenido durante períodos más largos de tiempo es más discutida.

**Infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*.** En nuestro medio y en la mayoría de los países europeos, la práctica habitual consiste en la prescripción de antibióticos nebulizados de mantenimiento, sin pautas intermitentes, durante meses o años<sup>8,19</sup>. Sin embargo, estudios recientes proponen la utilización de pautas intermitente (28 días de tratamiento y 28 días de descanso) con dosis elevadas de antibióticos<sup>14</sup>. La decisión de realizar una u otra pauta deberá basarse en la eficacia a largo plazo y en la aparición de resistencias con una u otra pauta. En relación con la posible aparición de resistencias, los estudios llevados a cabo con una u otra pauta confirman que no se incrementan las resistencias bacterianas a los antibióticos nebulizados y que, cuando éstas aparecen, suelen ser reversibles tras la supresión del antibiótico<sup>20</sup>.

##### Métodos de nebulización

Existe una gran variedad de nebulizadores (ultrasónicos o *jet*) y compresores disponibles con diferencias importantes entre ellos. Para la correcta nebulización de los antibióticos se recomienda emplear un compresor de alto flujo ( $\geq 6-8$  l/min) y un nebulizador tipo *jet* que genere el mayor número posible de partículas entre 3 y 5  $\mu$  de diámetro en el menor tiempo posible<sup>21</sup>.

Estudios recientes han comprobado la equivalencia de algunos de los compresores más utilizados en Europa (SystAm 23ST<sup>®</sup>, Medic Aid CR50<sup>®</sup>, CR60<sup>®</sup> y Pari Master<sup>®</sup>) y América (DeVilbiss PulmoAide<sup>®</sup>)<sup>22</sup> y también de los nebulizadores (Ventstream<sup>®</sup>, Sidestream<sup>®</sup> y Pari LC plus<sup>®</sup>)<sup>23</sup>. En nuestro país, la mayoría de las unidades de fibrosis quística utilizan compresores Medic Aid CR60<sup>®</sup> con nebulizadores Ventstream<sup>®</sup>.

El Halolite<sup>™</sup> es un nuevo sistema portátil, que se activa con la inspiración liberando la medicación en la primera mitad de la misma. Incorpora un nebulizador capaz de generar un 80% de partículas inferiores a 5  $\mu$ , y un compresor con un flujo de 1,5 l/min<sup>24</sup>. Aunque se ha comunicado que este sistema es capaz de depositar una mayor cantidad del fármaco en los pulmones<sup>25</sup>, son necesarios nuevos estudios que confirmen los resultados antes de recomendar su uso habitual.

La solución del antibiótico a nebulizar debe prepararse con 4 a 6 ml (2,5 ml en nebulizadores con bajo volumen residual) de agua destilada o suero fisiológico para conseguir soluciones lo más isotónicas posibles. Debe evitarse la contaminación bronquial bacteriana y fúngica, cumpliendo con las normas de manejo y limpieza que deben ser aportados por los proveedores de los nebulizadores<sup>26-28</sup>. Estas normas deben incluir los siguientes puntos: cambio de los filtros ex-

ternos del compresor cada tres meses, del filtro bacteriano interno cada año; renovación de los nebulizadores cada 6 a 12 meses; tras su utilización se procederá a la limpieza de los nebulizadores con agua y jabón, esterilización de todas las partes por inmersión en ácido paracético o lejía (Milton®), secado al aire libre, con una gasa estéril o con un secador de mano, y uso de material desechable para la preparación de la medicación.

Es aconsejable que el personal sanitario de las unidades de fibrosis quística pregunte de forma periódica a los pacientes sobre el mantenimiento de los equipos y que, al menos una vez, supervisen en la consulta el manejo de los equipos de nebulización.

#### Recomendaciones

- Los antibióticos de primera línea para administrar por vía nebulizada en pacientes con fibrosis quística son la colistina (1-3 millones de unidades cada 12 h) y la tobramicina (100–200 mg cada 12 h). La duración del tratamiento no debe ser inferior a tres meses cuando se indican en la colonización inicial por *P. aeruginosa* (colistina más ciprofloxacino) y continua en la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*, aunque en este último caso tratamientos intermitentes con ciclos de 4 semanas a dosis elevadas (TOBI) son eficaces y con menor aparición de resistencias.
- Para la administración de los antibióticos deben utilizarse nebulizadores tipo *jet* (Ventstream®, Sidestream® o equivalentes) y compresores de flujo superior a 6-8 l/min (Medic Aid CR60® o similares). La utilización de nuevos sistemas de nebulización como el Halolite™ requiere estudios de validación.
- Se debe asegurar un correcto mantenimiento y limpieza de los sistemas de nebulización.

#### Control y monitorización de los pacientes

##### Efectos adversos

**Nefrotoxicidad y ototoxicidad.** Ninguna de las unidades de fibrosis quística participantes han comunicado casos de toxicidad renal ni auditiva con el uso de tobramicina (u otros aminoglucósidos) por vía nebulizada.

La nefrotoxicidad se ha evaluado en varios estudios que incluyeron a un total de 383 pacientes con dosis de tobramicina de entre 240 y 1.800 mg/día durante periodos de tiempo de 1 a 32 meses, sin que en ninguno de ellos se observaran alteraciones en los parámetros bioquímicos de la función renal<sup>13-15,29,30</sup>. Tampoco se detectaron alteraciones en la audiometría en aquellos estudios que la midieron<sup>3,15,29</sup>, aunque en uno de ellos<sup>14</sup> se advirtió en el 3,1% de los pacientes tinnitus, que fue pasajero, de intensidad leve o moderada y no impidió continuar con el tratamiento.

Los valores séricos de tobramicina tras la inhalación de dosis elevadas han sido siempre inferiores a 2 µg/ml, sin evidencia de acumulación, por lo que su monitorización sistemática no es necesaria salvo en casos de insuficiencia renal. La función renal tampoco precisa de un control específico, por lo que es suficiente realizar su estudio cada 6 a 12 meses, junto con el resto de parámetros analíticos que se practican a los pacientes de manera habitual. Se aconseja llevar a cabo una audiometría con periodicidad anual o ante la aparición de síntomas.

**Broncospasmo.** La administración nebulizada de formulaciones intravenosas de los antibióticos se ha asociado con la aparición de broncospasmo, lo que se ha observado en alguna ocasión en el 90% de las unidades de fibrosis quística participantes. El broncospasmo puede estar relacionado, al

menos en parte, con la presencia de sustancias aditivas como sulfitos y fenoles (aminoglucósidos)<sup>31</sup> o con la osmolaridad de la solución (colistina)<sup>32</sup>.

En pacientes con hiperreactividad bronquial asociada, la broncoconstricción puede favorecerse tras la nebulización del antibiótico durante los periodos de exacerbaciones infecciosas agudas (comunicación personal). La utilización de soluciones de antibióticos libres de aditivos podría disminuir su aparición, como se ha comunicado con soluciones de tobramicina libres de aditivos (TOBI)<sup>14</sup>.

Para minimizar el posible efecto broncoconstrictor con las formulaciones intravenosas de los antibióticos, se recomienda utilizar formulaciones intravenosas de aminoglucósidos libres o con concentraciones mínimas de sulfitos y fenoles; preparar soluciones isotónicas e incluso hiposmolares en el caso de la colistina, disolviendo ésta con agua destilada en vez de con suero fisiológico, y administrar broncodilatadores antes del antibiótico nebulizado<sup>31</sup>.

Con el fin de evaluar la tolerancia y asegurar que la preparación y la administración del tratamiento son las correctas, la primera dosis debe administrarse en presencia de personal sanitario cualificado, que además instruirá al paciente y a sus familiares sobre las medidas a adoptar en caso de broncospasmo. La automonitorización de los pacientes mediante la medición de su flujo pico espiratorio máximo (*peak-flow*) también puede ser de utilidad.

Los pacientes con fibrosis quística pueden recibir varios tratamientos simultáneos, lo que se debe tener en cuenta para mejorar su rendimiento y evitar las interacciones entre ellos. Así, es incompatible la combinación de algunos antibióticos, como la carbenicilina y la gentamicina<sup>21</sup>, los antibióticos y la ADNasa deben espaciarse en el tiempo al menos 30 min y nunca administrarse juntos en una misma solución. Los broncodilatadores y la fisioterapia deben preceder a la administración del antibiótico nebulizado.

**Otros efectos secundarios.** En nuestras unidades de fibrosis quística se observaron disfonía o sequedad de boca y náuseas en el 39 y 28% de los pacientes tratados, respectivamente. En la mayoría de los casos de carácter leve o moderado, y en pocas ocasiones fue preciso retirar el antibiótico o sustituirlo por otro. Para minimizar estos efectos adversos se debe instar a los pacientes a que realicen una limpieza correcta de la cavidad oral tras la nebulización del antibiótico, y valorar la suspensión de corticoides inhalados si los están tomando.

##### Recomendaciones

- En los pacientes en tratamiento con aminoglucósidos por vía nebulizada se aconseja realizar una audiometría anual y una función renal cada 6 o 12 meses. La monitorización de los valores séricos se efectuará sólo en caso de insuficiencia renal.
- La presencia de broncoconstricción puede minimizarse con soluciones de antibióticos libres de aditivos en el caso de los aminoglucósidos (TOBI), con soluciones hiposmolares en el caso de la colistina y con la administración previa de broncodilatadores.
- La primera sesión terapéutica se hará bajo supervisión de personal sanitario cualificado para asegurar las correctas preparación y administración del tratamiento, evaluar la tolerancia de la medicación e instruir al paciente y a sus familiares en caso de broncospasmo.
- Cuando se prescriben varios fármacos nebulizados, el orden debe ser el siguiente: broncodilatadores, ADNasa, fisioterapia, antibiótico, glucocorticoides y cromoglicato sódico.

### Implicaciones microbiológicas

Uno de los mayores problemas en pacientes con fibrosis quística e infección bronquial crónica es la aparición de bacterias resistentes cuando se requieren ciclos frecuentes de antibióticos por vía parenteral<sup>33,34</sup>. En los pocos estudios en los que se han valorado las resistencias microbianas en pacientes con antibioterapia inhalada no se han observado incrementos de las resistencias<sup>4,10</sup> o éstas desaparecen tras la interrupción del antibiótico<sup>13,15,29</sup>. En pacientes tratados con tobramicina inhalada, el 10% de *P. aeruginosa* aisladas desarrollaron resistencias, definidas por un incremento de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de 8 µg/ml o mayor, al final del estudio (6 meses de tratamiento), aunque ello no tuvo repercusiones en la eficacia terapéutica<sup>14</sup>, lo que es concordante con un estudio previo en el que valores de 32 µg/ml en la CIM<sub>90</sub> de tobramicina frente a *P. aeruginosa* no disminuyeron la eficacia de ésta<sup>29</sup>. Estos datos deben hacer que se replanteen los criterios actuales de resistencias bacterianas *in vitro* frente a algunos antibióticos administrados por vía nebulizada que llegan a alcanzar concentraciones en las secreciones bronquiales de hasta 100 veces más que cuando se administran por vía parenteral.

Aunque el tratamiento con antibióticos nebulizados no ha demostrado producir la aparición de otras bacterias resistentes, como *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Alcaligenes xylosoxidans*, y que la mayor detección de *Aspergillus* en el esputo tenga implicaciones clínicas negativas, no es posible descartar un riesgo potencial en tratamientos a largo plazo.

### Cuestiones sin resolver

A pesar de que hay evidencias que permiten aconsejar la utilización de la antibioterapia nebulizada en pacientes con fibrosis quística, existen todavía lagunas importantes sobre determinados aspectos del tratamiento por falta de estudios concluyentes o carencia de rigor científico en algunos de los llevados a cabo. He aquí algunos aspectos que podrían ser abordados en futuros estudios:

- Eficacia de un tratamiento profiláctico frente a *P. aeruginosa* antes de su detección.
- Implicaciones del tratamiento prolongado con colistina inhalada y ciprofloxacino oral durante más de tres meses ante la detección inicial de *P. aeruginosa* en el esputo. Valoración de la efectividad del tratamiento combinado frente al tratamiento de cada uno de ellos por separado.
- Valoración de la eficacia de otras pautas antibióticas diferentes de la colistina y el ciprofloxacino ante la primera aparición de *P. aeruginosa*, como son tobramicina y ciprofloxacino o antibióticos intravenosos.
- Estudiar la eficacia clínica, implicaciones microbiológicas, implicaciones en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, dosis más apropiadas y periodicidad en la administración de un tratamiento prolongado frente a la infección bronquial crónica con los antibióticos inhalados más utilizados (colistina, tobramicina, gentamicina y ceftazidima).
- Adecuación de los criterios de resistencia bacteriana a los antibióticos administrados por vía nebulizada.
- Utilidad de los tratamientos combinados de antibióticos por vía nebulizada frente a los gérmenes multirresistentes.
- Efectividad de nuevos sistemas de nebulización con relación a los actuales.

### Apéndice

Coordinación: J. de Gracia, L. Máiz, C. Prados, L. Suárez, H. Escobar.  
Moderador: J. de Gracia.

Médicos participantes: Dres. C. Oliveira, J. Pérez-Frías, E. Pérez-Ruiz (Hospital Carlos Haya. Málaga); A. Escribano (Hospital Clínico Universitario. Valencia); F. Baranda (Hospital de Cruces. Vizcaya); M.T. Martínez (Hospital Doce de Octubre. Madrid); J. Ferrer, J.A. López Andreu, A. Solé (Hospital La Fe. Valencia); J. Sirvent (Hospital Juan Canalejo. La Coruña); M. Vendrell (Hospital Josep Trueta. Girona); M.C. Antelo, C. Prados, M.I. Barrios, M.C. Martínez (Hospital La Paz. Madrid); R. Girón (Hospital La Princesa. Madrid); A. Salcedo (Hospital Niño Jesús. Madrid); H. Escobar, L. Máiz, L. Suárez (Hospital Ramón y Cajal. Madrid); J.L. Seculi (Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona); A. Álvarez, N. Cobos, S. Gartner, J. De Gracia, J.A. López Andreu (Hospital Vall d'Hebron. Barcelona); M. Martínez (Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves. Granada); L. Peña (Hospital Virgen del Pino. Las Palmas); O. Asensio, M. Bosque, T. Marcos (Hospital Parc Taulí. Sabadell. Barcelona)

### Agradecimientos

Proyecto promovido por la Fundación Sira Carrasco para Ayuda a la Fibrosis Quística.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
2. Stead 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.
3. Hodson ME, Penketh ARL AR, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. Lancet 1981; 8256: 1137-1139.
4. 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.
5. Stephens D, Garey D, Isles A, Levison H, Gold R. Efficacy of inhaled tobramycin in the treatment of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. Pediatr Infect Dis J 1983; 2: 209-211.
6. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). Pediatr Pulmonol 1999; 28: 159-166.
7. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. Lancet 1991; 338: 725-726.
8. Webb AK, Dodd ME. Nebulised antibiotics for adults with cystic fibrosis. Thorax 1997; 52 (Supl 2): 69-71.
9. Day AJ, Williams J, McKeown C, Bruton A, Weller PH. Evaluation of inhaled colimycin in children with cystic fibrosis. Proceedings of the 10<sup>th</sup> International CF conference; 1988: 106.
10. Jensen T, Pederson 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: 831-838.
11. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1997; 23: 330-335.
12. Bauldoff GS, Nunley DR, Manzetti JD, Dauber JH, Keenan RJ. Use of aerosolised colistina sodium in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. Transplantation 1997; 64: 748-752.
13. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1993; 328: 1740-1746.
14. 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. N Engl J Med 1999; 340: 23-30.
15. Macluskay IB, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. Pediatr Pulmonol 1989; 7: 42-48.
16. Nathanson I, Cropp GJA, Li P, Neter P. Effectiveness of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. En: Cystic Fibrosis Club Abstracts; 1985: 26: 145.
17. Bartel K, Habash T, Lugauer S, Barmeier H, Bowing B, Unsal M et al. Optimal tobramycin dosage in patients with cystic fibrosis-evidence for predictability based on previous drug monitoring. Infection 1999; 27: 268-271.
18. Gappa M, Steinkamp G, Tummeler B, Von Der Hardt H. Long-term tobramycin aerosol therapy of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. Scand J Gastroenterol 1988; 23 (Supl) 143: 74-76.
19. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A et al. Normativa del diagnóstico y tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol (en prensa).

20. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2001; 183: 444-452.
21. Vendrell M, De Gracia J. Antibioticoterapia inhalada. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 41-48.
22. Standaert TA, Vandevanter D, Ramsey BW, Vasilijev M, Nardella P, Gmur D et al. The choice of compressor effects the aerosol parameters and the delivery of tobramycin from a single model nebulizer. *J Aerosol Med* 2000; 13: 147-153.
23. Le Brun PP, De Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Heijerman HG, Frijlink HW. Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis. Part 1: the choice of a nebulizer. *Int J Pharm* 1999; 189: 205-214.
24. Denyer J, Pavia D, Zierenberg B. New liquid drug aerosol devices for inhalation therapy. *Eur Respir Rev* 2000; 10: 72, 187-191.
25. Denyer J, Dyche A. A patient compliance with inhaled treatment using a novel aerosol delivery system. *Eur Respir J* 1998; 12 (Supl 28): P0647.
26. Vassal S, Taamma R, Marty N, Sardet A, D'Athis P, Bremont F et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. *Am J Infect Control* 2000; 28: 347-351.
27. Burdge DR, Nakielna EM, Noble MA. Case-control and vector studies of nosocomial acquisition of *Pseudomonas cepacia* in adult patients with cystic fibrosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14: 127-130.
28. Jakobsson B, Hjelte L, Nystrom B. Low level of bacterial contamination of mist tents used in home treatment of cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect* 2000; 44: 37-41.
29. Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, Hack B, Williams-Warren J, Weber A et al. Safety of aerosol tobramycin administration for three months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 265-271.
30. Steinkamp G, Tummler B, Gappa M, Albus A, Potel J, Doring G et al. Long-term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 91-98.
31. Ramagopal M, Lands LC. Inhaled tobramycin and bronchial hyperactivity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 366-370.
32. Dodd ME, Abbott J, Maddison J, Moorcroft AJ, Webb AK. Effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 656-658.
33. Saiman L, Mehar F, Niu WW, Neu HC, Shaw KJ, Miller G et al. Antibiotic susceptibility of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 532-537.
34. Burns JL, Ramsey BW, Smith AL. Clinical manifestations and treatment of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Adv Pediatr Infect Dis* 1993; 8: 53-66.