

Original

María del Mar López-Gil Otero
Elena Yaiza Romero-Ventosa
Débora Feijoo-Meléndez
Cristina Casanova-Martínez
Luis Otero-Millán
Guadalupe Piñeiro-Corrales

Experiencia con colistina nebulizada en pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*

Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra. Spain.

Article history

Received: 25 April 2018; Revision Requested: 24 January 2019; Revision Received: 4 February 2019; Accepted: 13 March 2019

RESUMEN

Introducción. La colonización/infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* de las bronquiectasias se relaciona con daño anatómico, deterioro más rápido de la función pulmonar, aumento del número de exacerbaciones y mayor morbi-mortalidad. La colistina nebulizada disminuye la carga bacteriana, esperándose una reducción en número y gravedad de las exacerbaciones y retraso del deterioro pulmonar. El objetivo principal fue valorar si el tratamiento con colistina nebulizada, durante al menos 6 meses, reduce el número de ingresos y visitas a urgencias.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo y no intervencionista llevado a cabo en una estructura organizativa de gestión integrada. Se seleccionaron pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística, mayores de 18 años, colonizados / infectados por *P. aeruginosa* que recibieron al menos 6 meses colistina nebulizada. De la historia clínica informatizada (IANUS® v.04.20.0503) y de la receta electrónica del SERGAS, se recogieron datos clínicos, microbiológicos y de tratamiento de los pacientes, que fueron divididos en dos periodos de tiempo: 1) 6 meses pretratamiento y durante el tratamiento y 2) 12 meses pretratamiento y durante el tratamiento, en aquellos pacientes que completaron 1 año de tratamiento.

Resultados. Se incluyeron 44 pacientes y de ellos, 29 (65,9%) tuvieron un seguimiento de 12 meses. El uso de colistina nebulizada disminuyó de forma significativa el número de visitas a urgencias (a los 6 meses), la frecuencia y duración de las hospitalizaciones (a los 6 y 12 meses), el consumo de antibióticos (a los 6 y 12 meses) y los cultivos positivos para *P. aeruginosa*. El tratamiento fue bien tolerado en casi todos los pacientes.

Conclusiones. El tratamiento con colistina nebulizada durante 6 y 12 meses de bronquiectasias no fibrosis quística, colonizadas / infectadas por *P. aeruginosa*, parece beneficioso para el paciente desde el punto de vista clínico y de calidad de vida y podría reducir el coste económico del proceso.

Palabras clave: colistina nebulizada, bronquiectasias, *Pseudomonas aeruginosa*.

Experience with nebulised colistin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

Introduction. Chronic colonisation/infection by *Pseudomonas aeruginosa* of the bronchiectasis is related to a faster deterioration of lung function, an increase in the number of exacerbations and a higher morbidity and mortality. Nebulised colistin decreases bacteria load. Therefore, a reduction in the number and in the severity of exacerbations and a delay of pulmonary decline is expected. The main objective is to evaluate if the treatment with nebulised colistin, for at least 6 months reduces the number of admissions and visits to the emergency department.

Material and methods. Observational, retrospective and non-interventionist study carried out in an organizational structure with an integrated management. Patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised / infected by *P. aeruginosa*, older than 18 years, were selected. Patients must have received nebulized colistin during at least 6 months. Clinical, microbiological and therapeutic data from the patients were collected from the SERGAS computerized clinical history (IANUS® v.4.20.0503) and the electronic prescription, which were divided into two time periods: 1) 6 months pre-treatment and during the treatment and 2) 12 months pre-treatment and during the treatment, in those who completed 1 year of treatment.

Correspondencia:

María del Mar López-Gil Otero
Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Álvaro Cunqueiro. Planta -1. Vela F. Estrada de Clara Campoamor, 341, 36312 Vigo, Pontevedra. Spain.
Teléfono: +34 986 82 59 33.
E-mail: maria.del.mar.lopez-gil.otero@sergas.es

Results. Forty-four patients were included and of these, 29 (65.9%) had a follow-up of 12 months. The use of nebulized colistin decreased significantly the number of visits to the emergency (at 6 months), the frequency and duration of hospitalizations admissions (at 6 and 12 months), the antibiotic consumption (at 6 and 12 months) and the positive cultures. The treatment was well tolerated in almost all patients.

Conclusions. The treatment with nebulised colistin during 6 and 12 months of non-cystic fibrosis bronchiectasis, colonised/infected by *P. aeruginosa*, seems beneficial for the patient, from the clinical and quality of life point of view, and could reduce the economic cost of the process.

Key words: nebulized colistin, bronchiectasis, *Pseudomonas aeruginosa*.

INTRODUCCIÓN

Las bronquiectasias (BQ) son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios y bronquiolos debidas a una destrucción de tejido muscular y elástico de soporte, como resultado de un círculo vicioso de infección e inflamación, propiciado por la colonización bacteriana. Clínicamente se caracterizan por tos crónica, expectoración abundante y frecuentes exacerbaciones, que conducen a un deterioro progresivo de la función pulmonar. Aparecen en el seno de la fibrosis quística (FQ) que representa sólo el 1-3%, o fuera de ella, BQ no FQ, como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u otras [1]. La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) se produce en el 13-31% de las BQ no FQ [2] y se relaciona con daño anatómico, deterioro más rápido de la función pulmonar, aumento del número de exacerbaciones, incremento del número de ciclos de tratamiento antibiótico, extensión de la multirresistencia y selección de patógenos oportunistas multirresistentes [3-6].

La administración de antibióticos por vía nebulizada, tanto en erradicación inicial como en el control de la colonización/infección crónica por PA, está avalada en FQ [7], pero aún no hay evidencias concluyentes en BQ no FQ [8]. De hecho, la ficha técnica de colistina solo contempla la nebulización para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas por PA, en pacientes con FQ [9]. La nebulización de antibióticos produce concentraciones muy elevadas en el lugar de acción, con un perfil de seguridad aceptable [10-11]. Reduce la carga bacteriana, con la consiguiente disminución de la infección e inflamación crónicas y de las agudizaciones; además, se espera una ralentización en el deterioro respiratorio. En España, los antibióticos disponibles para nebulizar son tobramicina y colistina en solución y en polvo seco y aztreonam lisina, siendo colistina en solución el más utilizado por su eficacia bactericida, tolerancia, bajo desarrollo de resistencias y fácil administración.

La reciente guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Neumología [12] sobre el tratamiento de las bronquiectasias en adultos propone un tratamiento a largo plazo con un antibiótico inhalado en los casos de infección crónica por PA que sufran 3 o más exacerbaciones al año (recomendación condicional, datos de calidad moderada).

La Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Estructura Organizativa de Gestión Integrada (EOXI) de Vigo desarrolló un protocolo de indicaciones de tratamiento antibiótico por vía inhalatoria en enfermos con BQ no FQ con colonización inicial y colonización/infección crónica por PA, que se aprobó en Enero de 2012 [13], donde ya se recoge la necesidad de realizar una supervisión y control de este tratamiento, de forma individualizada, para determinar si se han conseguido los objetivos clínicos y bacteriológicos.

El objetivo principal del estudio es valorar si la introducción del tratamiento con colistina nebulizada en pacientes con BQ no FQ colonizados por PA, reduce el número de visitas a urgencias y las hospitalizaciones. Como objetivos secundarios se analizan los cambios en los cultivos de esputo tras el tratamiento con colistina, el consumo de antibióticos orales pautados en atención primaria y la tolerancia al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en una EOXI del Servicio Gallego de Salud (SERGAS), con un área de influencia de 500.000 habitantes. Este área cuenta con un complejo hospitalario de 1.250 camas en el que trabajan 24 farmacéuticos especialistas en el servicio de farmacia, 4 de ellos dedicados a consultas externas. En una de estas consultas se dispensó colistina (Promixin®; suministrada por laboratorios Zambon, que se inhala a dosis de 1 millón de Unidades Internacionales cada 12 horas, mediante el nebulizador I-neb®). A través del registro de dispensaciones del servicio de farmacia se localizó a los pacientes tratados con colistina nebulizada desde el 1 de enero del 2012 (protocolo de uso antibióticos inhalados para BQ no FQ) hasta el 31 de mayo de 2017. Se seleccionaron aquéllos con BQ no FQ, mayores de 18 años, colonizados / infectados por PA y que recibieron al menos 6 meses de tratamiento. Los pacientes incluidos podían estar a tratamiento con azitromicina 500 mg 3 veces por semana asociado a colistina. Se excluyeron pacientes con trasplante pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial difusa (fibrosis pulmonar idiopática, silicosis). De la historia clínica informatizada (IANUS® v.04.20.0503) y de la receta electrónica del SERGAS, en una hoja de cálculo Excel® se recogieron, de forma consecutiva, datos clínicos, microbiológicos y terapéuticos de los pacientes incluidos, que fueron divididos en dos periodos de tiempo: 1) 6 meses pretratamiento y durante el tratamiento y 2) 12 meses pretratamiento y durante el tratamiento, en aquellos pacientes que completaron 1 año de tratamiento. La fecha fin de recogida de datos fue el 30 de septiembre de 2017.

Variabes. Las variables estudiadas incluyeron: 1) datos demográficos: fecha de nacimiento, sexo y origen de las BQ; 2) datos del tratamiento: fecha de inicio y fin, uso de corticoides inhalados y/o broncodilatadores inhalados concomitantes, azitromicina a dosis inmunomoduladoras, ciclo inicial con ciprofloxacino cada 12 h o levofloxacino cada 24 h durante 21 días (asociado al inicio de la colistina inhalada), consumo de ciclos de antibióticos orales y utilización de suero salino hipertónico nebulizado; 3) datos microbiológicos: cultivos ordinarios de

esputo en los 12 meses previos y posteriores al tratamiento inhalado y cultivos durante las agudizaciones (microorganismos aislados y sensibilidad según antibiograma) y 4) datos de la espirometría: volumen espiratorio forzado en 1^{er} segundo (FEV1) (valor absoluto en litros y porcentaje medido sobre teórico) antes y después de iniciar el tratamiento. Las medidas disponibles se registraron por orden cronológico.

Se definieron 4 variables de resultado: 1) reducción del número de agudizaciones (medidas como reducción del número de ingresos hospitalarios y/o visitas a urgencias) con el inicio del tratamiento; 2) persistencia de cultivos positivos para PA en esputo tras inicio de tratamiento y comprobación de cambios en el patógeno aislado en esputo (aparición de PA resistente o de otros microorganismos diferentes a PA); 3) reducción del consumo de antibióticos; y 4) porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas de cualquier grado al tratamiento con colistina: tos persistente, sibilancias y disnea.

Análisis estadístico. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como la media y la desviación estándar (DE) y se usaron pruebas paramétricas. En caso de no seguir una distribución normal, se expresaron como mediana (m) y rango intercuartílico (Q3, Q1) y se usaron pruebas no paramétricas. Las variables cualitativas se expresaron con el cálculo de frecuencias y porcentajes. Si el número de datos en cada grupo era inferior a 30, también se emplearon pruebas no paramétricas. Para comparar el rango medio de dos muestras relacionadas o pareadas (pre y post-tratamiento) y ver si existieron diferencias entre ellas, se empleó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (no paramétrica). Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos y legales. Todo el personal que intervino en el tratamiento de datos de carácter personal estuvo obligado al secreto profesional y confidencialidad respecto de los mismos. Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de la historia clínica electrónica de los pacientes, fueron tratados en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. El registro de los mismos se realizó en un cuaderno de recogida de datos encriptado, que estuvo albergado en la infraestructura de la EOXI.

Este estudio ha sido clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios como "Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD)" y está aprobado por el Comité Autonómico de Ética de Investigación de Galicia (Código de Registro 2017/403). Se solicitó el consentimiento informado (CI) a los pacientes que continuaban a tratamiento con colistina en el periodo en el que se recogieron los datos.

RESULTADOS

Se seleccionaron 103 pacientes, de los cuales 44 habían recibido al menos 6 meses de tratamiento y 29 cumplieron un año de seguimiento. Las características de los pacientes se describen en la tabla 1. De los pacientes analizados, la mediana de duración del tratamiento con colistina nebulizada fue de 18,27 meses.

Se registraron 184 cultivos de esputo (ambulatorios e ingresados) en el año pretratamiento y 127 cultivos en el año post-inicio tratamiento.

Estudio microbiológico. Los microorganismos aislados en dichos cultivos se recogen en la tabla 2. La colistina sólo se testó en el 16,7% de los antibiogramas, sin observar resistencias. Antes del inicio de la colistina todos los pacientes tuvieron al menos un cultivo de esputo positivo para PA y más de uno el 79%. Tras el inicio del tratamiento, el 47,73% de los pacientes tenían al menos un cultivo positivo para PA y más de uno el 36,3%. Por tanto, en el 52,27% de los pacientes no se detectó PA en los esputos de 12 meses tras el inicio de colistina.

La media de cultivos positivos de esputos ambulatorios positivos para PA pretratamiento por paciente fue de 2,88 frente a 1,47 en el tiempo de seguimiento microbiológico de 12 meses tras iniciar tratamiento (IC95%: 0,53-2,30; $p = 0,002$). Cuando se analizaron la totalidad de los cultivos de esputo (ambulatorios e ingresados), la reducción de la media de cultivos positivos para PA por paciente también fue significativa tras recibir el tratamiento (3,37 vs 1,47, IC95%: 1,26-2,57; $p < 0,0001$).

Alrededor de un 10% de los pacientes tenían una infección polimicrobiana, incluida PA. También se observó una ligera tendencia al aislamiento de microorganismos distintos a PA con el tratamiento (Tabla 2). *Staphylococcus aureus* se halló en 4 esputos en el grupo pretratamiento (en 3 de ellos asociado a otra bacteria), mientras que durante el tratamiento apareció en 8 esputos (4 solitario).

Función pulmonar. En el seguimiento de 6 meses, se dispone del FEV1 (L) y de la FEV1 (%) en 19 casos durante el periodo pretratamiento y en 10 durante el tratamiento. En el seguimiento de 12 meses, había 16 y 11 casos, respectivamente. En ninguno de los grupos de seguimiento se observaron diferencias significativas por razón de tratamiento.

Consumo de antibióticos. En el grupo de 6 meses de seguimiento con el uso de colistina nebulizada se redujo la mediana del número de ciclos de antibióticos (Wilcoxon $p < 0,001$), así como la mediana del número de días de tratamiento que pasó de 14 a 5,5 (Wilcoxon $p < 0,001$). Lo mismo sucedió en el grupo de pacientes seguidos durante 12 meses, la mediana del número de ciclos de antibióticos fue de 4 antes del tratamiento y de 2 ciclos después del mismo (Wilcoxon $p = 0,001$). La mediana de los días de tratamiento con antibiótico fue de 39 días pre-colistina y de 15 días durante el tratamiento (Wilcoxon $p < 0,001$). Un 90,9% de los pacientes no presentó ningún efecto adverso atribuible a la colistina nebulizada.

Ingresos y visitas a urgencias. Se compararon los ingresos y visitas a urgencias de los pacientes antes y durante el tratamiento con colistina nebulizada, a los 6 meses y a los 12 meses. En el grupo de 6 meses de seguimiento el uso de colistina conllevó una reducción significativa del número de visitas a urgencias, los ingresos y los días de hospitalización. En el grupo de 12 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en el número de visitas a urgencias, pero sí en la reducción de ingresos y días de hospitalización (tablas 3 y 4).

Tabla 1		Características generales de los pacientes del estudio	
Variables		Grupo de seguimiento de 6 meses	Grupo de seguimiento de 12 meses
Edad (Media \pm DE)		71,36 \pm 11,27	69,23 \pm 12,27
Sexo, N (%)			
Mujeres		20 (45,5%)	18 (62,1%)
Hombres		24 (54,5%)	11 (37,9%)
Origen bronquiectasias, N (%)			
Asociadas a EPOC		20 (45,6%)	12 (41,5%)
Asociada a asma		4 (9,1%)	3 (10,3%)
Postinfecciosa		6 (13,6%)	5 (17,2%)
Otros		6 (13,6%)	3 (10,3%)
Idiopática		6 (13,6%)	5 (17,2%)
Varias causas		2 (4,5%)	1 (3,5%)
Tipo de infección, N (%)			
Primoinfección		11 (25,0%)	4 (13,8%)
No primoinfección		33 (75,0%)	25 (86,2%)
Colistina nebulizada previa, N (%)			
Sí		6 (13,6%)	5 (17,2%)
No		38 (86,4%)	24 (82,8%)
Ciprofloxacino cada 12 h o levofloxacino cada 24 h 21 días, N (%)			
Sí		14 (31,8%)	6 (20,7%)
No		30 (68,2%)	23 (79,3%)
Azitromicina a dosis inmunomoduladora (3 días a la semana), N (%)			
Sí		15 (34,1%)	12 (41,4%)
No		29 (65,9%)	17 (58,6%)
Boncodilatadores, N (%)			
Sí		40 (90,9%)	27 (93,1%)
No		4 (9,1%)	2 (6,9%)
Corticoides inhalados, N (%)			
Sí		34 (77,3%)	24 (82,8%)
No		10 (22,7%)	5 (17,2%)
Suero hipertónico nebulizado (cloruro sódico al 5,8% o al 7%), N (%)			
Sí		4 (9,1%)	4 (13,8%)
No		40 (90,9%)	25 (86,2%)
FEV1 (L) basal (Media \pm DE)		1,10 \pm 0,49	1,22 \pm 0,53
FEV% basal (Media \pm DE)		49,11 \pm 23,06	56,69 \pm 21,38

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; N: número de pacientes; DE: desviación estándar.

DISCUSIÓN

La decisión de prescribir colistina nebulizada correspondía al neumólogo, bien en consulta de neumología o durante una hospitalización y fue a partir del 2013 cuando se hizo rutinaria

la aplicación del protocolo durante largos periodos (> 3 meses) en BQ no FQ, colonizadas/infectadas por PA. Pero como en cualquier otra intervención es necesario saber sus resultados para continuar, mejorar o corregir.

En este trabajo el origen más frecuente de las BQ fue la

Microorganismos	Cultivos pretratamiento N (%)	Cultivos post-inicio tratamiento N (%)
<i>P. aeruginosa</i> solo	109/184 (59,23) ^a	49/127 (38,58) ^a
<i>P. aeruginosa</i> y otro microorganismo	15/184 (8,15)	10/127 (7,88)
<i>Escherichia coli</i>	3 (20)	2 (20)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (13,3)	3 (30)
<i>Haemophilus influenzae</i>	4 (26,7)	0 (0)
Otras combinaciones	6 (40)	5 (50)
Otro microorganismo no <i>P. aeruginosa</i>	30/184 (16,30)	24/127 (18,88)
No válido/ flora contaminante/ estéril/ negativo	30/184 (16,30)	44/127 (34,66)

^ap<0,05

	Pretratamiento 6 meses	Durante tratamiento 6 meses	p
Número de pacientes	44	44	
Visitas a urgencias, m (Q3,Q1)	0,00 (1,00, 0,00)	0,00 (0,00,0,00)	0,041
Ingresos, m (Q3,Q1)	1,00 (1,00, 0,00)	0,00 (1,00,0,00)	0,012
Días de hospitalización, m (Q3,Q1)	6,50 (21,50, 0,00)	0,00 (7,75, 0,00)	0,002

m: mediana; Q3: cuartil 3; Q1: cuartil 1; p: significación estadística (Wilcoxon).

	Pretratamiento 12 meses	Durante tratamiento 12 meses	p
Número de pacientes	29	29	
Visitas a urgencias, m (Q3,Q1)	1,00 (1,50, 0,00)	0,00 (1,5, 0,00)	0,573
Ingresos, m (Q3,Q1)	1,00 (4,00, 0,50)	0,00 (1,00, 0,00)	0,007
Días de hospitalización, m (Q3,Q1)	14,00 (33,50, 3,50)	0,00 (11,75, 0,00)	0,004

m: mediana; Q3: cuartil 3; Q1: cuartil 1; p: significación estadística (Wilcoxon).

EPOC (45%), seguido de un proceso postinfeccioso (secuelas de una tuberculosis o infecciones respiratorias recurrentes, sin EPOC o asma asociados) y asma. Los pacientes incluidos eran muy heterogéneos y de distinta gravedad, con una evolución larga de su enfermedad, edad avanzada, comorbilidades crónicas como EPOC y asma. El 55% con al menos un ingreso en el grupo de seguimiento de 6 meses y el 76% en el de 12 meses. Estos pacientes fueron vistos en consulta en periodos de 3 a 8 meses, según su gravedad, necesidades y disponibilidad, siendo

en estas consultas donde se decide si se continúa con el tratamiento en base a la microbiología, pruebas funcionales y radiológicas, y clínica.

Antes del inicio del tratamiento con colistina, todos los pacientes tenían al menos un cultivo positivo para PA y el 79% más de uno. Es decir, se trata de pacientes colonizados por PA según la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre diagnóstico y tratamiento de bronquiectasias [14]. En el grupo de seguimiento de 6 meses, PA se aisló por primera vez en el 25% de los pacientes y solo suponía el 13% en el grupo de 12 meses. No obstante, el término primer aislamiento tiene un valor limitado, ya que estos pacientes pueden haber sido colonizados por PA antes de la primera detección [4].

Aunque el objetivo de este trabajo no era determinar si había erradicación de acuerdo a la normativa SEPAR u otros criterios [15,16], en el 52,27% de los pacientes incluidos no se detectó PA en los esputos durante el tratamiento con colistina nebulizada. Además, 14 (31%) casos del grupo de seguimiento de 6 meses fueron tratados durante 3 meses con una pauta erradicadora (ciprofloxacino oral cada 12 horas asociada a la colistina nebulizada) sin éxito. Es bien conocido que una vez establecida la infección crónica por PA, la erradicación es difícil debido a la tolerancia intrínseca a los antibióticos, la selección de subpoblaciones de resistencia y el crecimiento bacteriano en biofilms [17]. Otro dato a considerar es que aunque se logre la erradicación, aproximadamente la mitad de estos pacientes vuelve a tener cultivos positivos en los siguientes 6 meses [4] y no todos los autores están de acuerdo sobre la utilidad de los intentos de erradicación tras una nueva infección por PA [12,18].

El estudio no permite concluir que exista un desplazamiento hacia otros patógenos diferentes a PA, aunque hay una ligera tendencia. Cabe destacar un aumento de aislamientos de *S. aureus* (en 4 esputos pretratamiento y en 8 durante el mismo), pero este aumento correspondió a pacientes donde ya se había aislado este microorganismo. A diferencia de PA, *S. aureus* no parece ser un factor de riesgo independiente de mal pronóstico [19].

La persistencia de PA durante el tratamiento, se redujo de manera significativa y es similar a la encontrada en la comunicación de Navas Bueno [20]. Existen otros estudios donde la reducción media de cultivos positivos para PA es inferior a la de este trabajo, pero también partían de una media superior [21].

El uso concomitante de suero salino hipertónico nebulizado (cloruro sódico al 5,84% o al 7%), ha sido anecdótico en nuestro trabajo y no es válido para sacar conclusiones. Esta solución se recomienda cuando existe abundante expectoración y la fisioterapia respiratoria no consigue sus objetivos, con el fin de favorecer la tolerancia y penetración del tratamiento [12].

Los macrólidos a dosis inmunomoduladoras/antiinflamatorias han demostrado prevenir las exacerbaciones en 3 ensayos

clínicos aleatorizados y controlados con placebo [22-24]. Sin embargo, tras la generalización de la antibioterapia nebulizada en BQ no FQ infectadas por PA, constituyen una alternativa cuando no se tolera la nebulización o asociados a la misma en los casos de mala respuesta, siempre que se haya descartado la presencia de micobacterias no tuberculosas en esputo [12,25].

Con respecto a la espirometría, como los datos se recogieron de forma retrospectiva, su cronología impide la comparación.

La colistina inhalada ha dado lugar a una reducción significativa del consumo oral de antibióticos (levofloxacino, amoxicilina/clavulánico y ciprofloxacino), antes empleados para el tratamiento de exacerbaciones. Esto también se ha observado con los antibióticos intravenosos en el campo de la FQ, ya que se utilizaban para reducir la carga bacteriana [26]. Sin embargo, la reducción del número de ciclos de tratamiento no ha sido proporcional a la reducción del número de días de tratamiento, lo que puede ser debido a la falta de unanimidad en la duración de los ciclos de tratamiento. Las recomendaciones españolas y europeas proponen ciclos de 14-21 días, y otros estudios refuerzan la idea de que 7-14 días de tratamiento son equivalentes a las recomendaciones españolas y europeas [27].

La buena tolerabilidad de la colistina nebulizada puede estar sesgada por el diseño del estudio que selecciona pacientes que toleran el fármaco y, en consecuencia, los efectos adversos registrados en la historia clínica son pocos y leves.

Prevenir las exacerbaciones es la piedra angular en el tratamiento de las bronquiectasias con infección crónica por PA. El ensayo clínico de Haworth y colaboradores en 144 pacientes con BQ no FQ infectadas por PA, comparó colistina nebulizada frente a placebo durante 6 meses [28]. No consiguió demostrar diferencias estadísticamente significativas en la mediana de tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación, aunque se logra esta significación en el subgrupo de cumplidores y también en la variable secundaria de calidad de vida. Aztreonam lisina nebulizado tampoco consiguió demostrar diferencias frente a placebo en la variable principal. Los resultados de tobramicina nebulizada han sido dispares y además resultó ser mal tolerada. Pese a todo, metaanálisis [11], pequeños estudios [20,21,29] y la práctica clínica sugieren que estos pacientes se benefician de la antibioterapia nebulizada, más allá de una reducción en la carga bacteriana, bien sea en disminuir las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, retrasar el deterioro respiratorio o simplemente reducir la purulencia del esputo, hecho que recogen las guías clínicas [12,14,30]. Este estudio ahonda en esta cuestión y valora la experiencia inicial en la EOXI de Vigo. Se redujo el número de ingresos y los días de hospitalización tanto a los 6 como a los 12 meses de seguimiento, y también las visitas a urgencias a los 6 meses. Otros trabajos también han demostrado un claro beneficio de la terapia nebulizada [20,21,29]. Sin embargo, en el estudio de Taberner y colaboradores en población geriátrica, la colistina consiguió erradicaciones de PA, sin producir una mejoría clínica o funcional [16], por lo que se infiere que aún quedan muchas incógnitas por resolver: qué pacientes se benefician, cuánto dura este

beneficio y si es necesario cambiar el antibiótico.

En cuanto a las directrices futuras, consideramos de máxima importancia continuar el seguimiento de estos pacientes para comprobar si el beneficio clínico se mantiene en el tiempo o se producen cambios en el patógeno aislado, ya que muchos de estos pacientes han continuado el tratamiento y otros, tras un periodo de suspensión, lo han reanudado. Además, este trabajo puede servir de guía para la realización y diseño de un estudio prospectivo, conjuntamente con los neumólogos sobre ésta u otras intervenciones terapéuticas en BQ no FQ, como puede ser el uso de suero salino hipertónico nebulizado para drenar secreciones bronquiales.

La principal limitación de nuestro trabajo radica en que los datos se han recogido de forma retrospectiva de la práctica clínica durante un periodo de 5 años, por lo que no siempre se dispuso de muestras de esputo válidas para cultivo, el seguimiento de los pacientes no fue uniforme y la muestra fue muy heterogénea, todo lo cual puede adulterar los resultados.

En conclusión, el tratamiento con colistina nebulizada de pacientes con BQ no FQ colonizadas por PA reduce el número de ingresos y la duración de la estancia hospitalaria. Además, disminuye la persistencia de PA en esputo y el consumo de antibióticos orales, siendo bien tolerado.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Rosa D, Prados C, Quirós S. Epidemiología actual y costes de las bronquiectasias. *Monogr Arch Bronconeumol* 2016;3(1):1-9.
2. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346(18):1383-93. DOI: 10.1056/NEJMra012519.
3. Martínez MA, Soler JJ, Perpiña M, Roman P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007;132(5):1565-72. DOI: 10.1378/chest.07-0490.
4. Wilson R, Aksamit T, Aliberti S, De Soyza A, Elborn JS, Goeminne P, et al. Challenges in managing *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiratory Medicine* 2016; 117: 179-89. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.007.
5. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis Severity Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(5):576-85. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC.
6. Prince AS. Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. *N Engl J Med* 2002;347(14):1110-1. DOI: 10.1056/NEJMcibr021776.

7. Cantón R, Maíz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2015;51(3):140-50. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.09.021.
8. Ficha técnica de Promixin®. Base de datos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [consultando 12/02/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>.
9. Metersky M, O'Donnell A. Nebulized Colistin for Non-Cystic fibrosis Bronchiectasis: Déja Vu All over again?. Am J Respir Crit Care Med 2014;189(10):1151-2. DOI: 10.1164/rccm.201404-0638ED.
10. Martínez-García MA. Tratamiento antibiótico nebulizado. Arch Bronconeumol 2014;50(10):415-6. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.03.013.
11. Monteiro A, Stovold E and Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis: a systematic review. Eur Resp J 2014;44(2):383-393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
12. Polverino E, Goeminne P, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Europ Resp J 2017;50(3):1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
13. Protocolo de tratamiento antibiótico por vía inhalatoria en enfermos con bronquiectasias sin FQ. Intranet de la EOXI de Vigo. [Intranet]. [consultando 05/05/2017].
14. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Maíz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008;44(11):629-40.
15. Martínez-García MA, Maíz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. Arch Bronconeumol 2018;54(2):79-87. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.07.015.
16. Taberner E, Gil P, Alkiza R, Hernández A, Garrós J, Artola JR. Tratamiento inhalado con colistina a largo plazo en pacientes ancianos con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y bronquiectasias. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015;50(3):111-115. DOI: 10.1016/j.regg.2014.09.005.
17. Zemke AC, Shiva S, Burns JL, Moskowitz SM, Pilewski JM, Gladwin MT, et al. Inhaled antibiotics for lower airway infections. Ann Am Thorac Soc 2014;11(3):425-34. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201311-395FR.
18. Barker AF. Treatment of bronchiectasis in adults. [Internet]. [consultando 01/02/2018]. Disponible en: www.uptodate.com.
19. Metersky ML, Aksamit TR, Choate R, Daley CL, Daniels LA, DiMango A, et al. The Prevalence and Significance of *Staphylococcus aureus* in patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. Ann Am Thorac Soc 2018;15(3):365-370. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201706-426OC.
20. Navas Bueno B, Vaquero Barrios JM, Casas Maldonado, Padilla Galo A, González-Moya E, et al. Colistimetato sódico (Promixin) nebulizado en bronquiectasias no Fibrosis Quística colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*: eficacia clínica y bacteriológica. Gran Canaria, 2015. Abstract. 48 Congreso Nacional Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Spain.
21. Dhar R, Anwar GA, Bourke SC, Doherty L, Middleton P, Ward C, et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *Pseudomonas aeruginosa*. Thorax 2010;65(6):553. DOI: 10.1136/thx.2008.112284.
22. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis. (EMBRACE): a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Lancet 2012;380(9842): 660-667. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
23. Serisier DJ, Martin ML, McGucking MA, Lourie B, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long term, erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non cystic fibrosis bronchiectasis. The BLESS Randomized controlled trial. JAMA 2013;309(12):1260-67. DOI: 10.1001/jama.2013.2290.
24. Altemburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koopers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. JAMA 2013;309(12):1251-1259. DOI: 10.1001/jama.2013.1937.
25. Abo-Leyah H, Chalmers JD. New therapies for the prevention and treatment of exacerbations of bronchiectasis. Curr Opin Pulm Med 2017;23(3):218-224. DOI:1097/MCP.0000000000000368.
26. 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. DOI: 10.1056/NEJM199901073400104.
27. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. Ches 2006; 130(5):1503-10. DOI: 10.1378/chest.130.5.1503.
28. Haworth CS, Forewaker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled Colistin in Patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. Am J Respir Crit Care Med 2014;189(8):975-982. DOI: 10.1164/rccm.201312-2208OC.
29. Steinfort DP and Steinfort C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. Intern Med J 2007;37(7):495-8. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01404.x.
30. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010;65 Suppl 1:i1-58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119.