

Actualización en bronquiectasias 2020

Nuevos antibióticos inhalados y formas de administración

Luis Máiz Carro^{a,*} y Marina Blanco-Aparicio^b

^a Servicio de Neumología, Unidad de Fibrosis Quística, Bronquiectasias e Infección Bronquial Crónica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de abril de 2020

Aceptado el 13 de mayo de 2020

On-line el 12 de junio de 2020

Palabras clave:

Antibióticos inhalados

Infección bronquial crónica

Bronquiectasias

Fibrosis quística

Pseudomonas aeruginosa

R E S U M E N

La vía inhalatoria es la de elección en el tratamiento de la infección bronquial crónica. Con esta forma de administrar los antibióticos se reducen el volumen y la purulencia del esputo, el número y la gravedad de las agudizaciones, y se enlentece la pérdida de función pulmonar, con menores efectos secundarios que si se utilizasen por vía sistémica. Existen dos tipos de antibióticos inhalados: nebulizados (si el antibiótico se presenta en suspensión o solución) y en polvo seco. Los antibióticos en polvo seco presentan una eficacia y una seguridad similares a las de las formulaciones nebulizadas, aunque suelen producir más tos, que en algunos casos obliga a la suspensión del tratamiento. Tienen la ventaja añadida de tener dispositivos con un tamaño reducido, el menor tiempo de limpieza, la reducción del tiempo de inhalación —lo que facilita la adhesión al tratamiento— y una menor contaminación del dispositivo comparados con los nebulizadores. Actualmente hay cuatro antibióticos en solución comercializados (tobramicina, colistina, aztreonam y levofloxacino) y dos en polvo seco (tobramicina y colistina). En diferentes fases de desarrollo clínico se encuentran cuatro formulaciones de antibióticos, dos en solución (ciprofloxacino y amikacina —formulaciones liposomales—) y otros dos en polvo seco (ciprofloxacino y vancomicina). En un futuro próximo dispondremos de otros antibióticos en polvo seco, lo que permitirá su utilización tanto en pacientes con fibrosis quística como en pacientes con bronquiectasias no secundarias a ella.

© 2020 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

New Inhaled Antibiotics and Forms of Administration

A B S T R A C T

Inhalation is the route of choice in the treatment of chronic bronchial infection. Administering antibiotics in this way reduces sputum volume and purulence and the number and severity of exacerbations, and slows lung function decline, while producing fewer side effects than the systemic route. There are two types of inhaled antibiotics, nebulized (if the antibiotic is presented in suspension or solution) and dry powder. The efficacy and safety of dry powder antibiotics are similar to nebulized formulations, but they often produce more cough, leading in some cases to discontinuation of treatment. Additional advantages include presentation in small devices, shorter cleaning time, reduced inhalation time — facilitating therapeutic adherence — and less contamination of the device compared to nebulizers. Currently, 4 antibiotics are available in solution (tobramycin, colistin, aztreonam, and levofloxacin) and 2 in dry powder (tobramycin and colistin). Four formulations of antibiotics are currently in clinical development, 2 in solution (liposomal formulations of ciprofloxacin and amikacin) and 2 in dry powder (ciprofloxacin and vancomycin). In the near future, other dry powder antibiotics suitable for use in both patients with cystic fibrosis (CF) and in patients with non-CF bronchiectasis will become available.

© 2020 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Inhaled antibiotics

Chronic bronchial infection

Bronchiectasis

Cystic fibrosis

Pseudomonas aeruginosa

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.maiz@salud.madrid.org (L. Máiz Carro).

Introducción

Las bronquiectasias (BQ) son el estadio final del daño pulmonar causado por muchas enfermedades. En esta patología, la infección bronquial crónica (IBC), causada por microorganismos potencialmente patógenos (MPP) (bacterias principalmente), desencadena un proceso inflamatorio crónico perpetuando el círculo infección-inflamación. Las infecciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con BQ, ya sean estas debidas a fibrosis quística (FQ) o a otras etiologías.

El tratamiento de la IBC se basa en el uso de antibióticos de mantenimiento, durante meses o años, principalmente por vía inhalada^{1,2}. Esta vía de administración alcanza mayores concentraciones en el árbol bronquial, con una efectividad mayor y menores efectos secundarios que la vía sistémica^{3,4}. Con esta terapia se reducen el volumen y la purulencia del esputo, el número y la gravedad de las agudizaciones, y se enlentece la pérdida de función pulmonar^{5,6}.

Los principales MPP más frecuentes en BQ son *Haemophilus influenzae* no tipificable (11,8% según el Registro Español de Bronquiectasias), *Pseudomonas aeruginosa* (20,5%), *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* (tanto sensible como resistente a meticilina [SARM]), *Escherichia coli*, *Achromobacter xylosoxidans* y *Stenotrophomonas maltophilia*⁷. De todos ellos, *P. aeruginosa* es el que se aísla con más frecuencia en FQ y el que se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad, tanto en FQ como en BQ de otras etiologías^{8,9}. De ahí que los ensayos con antibióticos inhalados se hayan centrado principalmente en este microorganismo.

Las primeras investigaciones con antibióticos inhalados datan de los años cuarenta, empleando formulaciones intravenosas líquidas nebulizadas. Su eficacia se ha demostrado tanto en pacientes con IBC⁹⁻¹¹ como en FQ¹². Tras décadas en desuso, en los años ochenta se retomó esta vía de administración de antibióticos, pero solo en pacientes con FQ¹³. Veinte años después salió al mercado la primera formulación de antibiótico nebulizado específica para inhalación^{14,15}. Posteriormente se han incorporado al arsenal terapéutico los antibióticos inhalados en polvo seco¹⁶. Actualmente, de los antibióticos específicos para inhalación comercializados, cuatro se presentan en solución (tobramicina, colistina, aztreonam

y levofloxacino [LF]) y dos en polvo seco (tobramicina y colistina) (tabla 1). En los últimos años se han desarrollado nuevas formulaciones de antibióticos específicas para inhalación. Dentro del grupo de las fluoroquinolonas, además del LF en solución (AeroquinTM, Quinsair[®]) se han realizado estudios con ciprofloxacino liposomal (PulmaquinTM y LipoquinTM) y en polvo seco. Entre los aminoglucósidos destaca la amikacina liposomal (ArikaceTM, Insmed Incorporated). También hay una formulación de vancomicina inhalada en polvo seco (AerovancTM) para pacientes con FQ e infección por SARM. Novedades relevantes, en diferentes fases de estudio, son las combinaciones de dos antibióticos como fosfomicina/tobramicina o fosfomicina/amikacina y las formulaciones con macrólidos. En la tabla 2 se muestran los principales estudios, aún no publicados, en diferentes fases de desarrollo, que emplean antibióticos por vía inhalada.

La indicación formal de todos ellos (excepto para vancomicina) es para pacientes con FQ e IBC por *P. aeruginosa*. Los antibióticos inhalados en polvo seco han demostrado una eficacia y una seguridad similares a las de las formulaciones nebulizadas, con ventajas adicionales comparados con los que se emplean con nebulizadores (tabla 3).

Los aparatos de inhalación de antibióticos son de dos tipos: nebulizadores, en los que el fármaco se encuentra en suspensión o solución acuosa y se atomiza en gotas pequeñas susceptibles de ser inhaladas, e inhaladores de polvo seco, que contienen el principio activo en forma de polvo¹⁷. Incluso con el nebulizador más eficaz solo un pequeño porcentaje del fármaco se deposita en las vías aéreas^{18,19}. Una parte del fármaco permanece en la cámara y no se nebuliza, es el llamado volumen residual. Por ello, para nebulizadores con un volumen residual de 1 ml, como tienen la mayoría de los nebulizadores jet, se recomienda un volumen de solución de 4 a 5 ml²⁰. Volúmenes menores suponen un aumento en la viscosidad de la solución que comporta una mayor dificultad en su nebulización. Volúmenes mayores no mejoran mucho el rendimiento y prolongan el tiempo de nebulización²¹, lo que disminuye la adherencia al tratamiento. En la tabla 4 se muestran las características de los inhaladores y nebulizadores que se emplean más frecuentemente para antibióticos.

Tabla 1
Antimicrobianos específicos para inhalación comercializados en la actualidad

Antimicrobiano y formulación	Indicación	Dosis, posología	Tiempo de administración	Sistema de inhalación
Aztreonam lisina, solución para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	75 mg 3 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	2-3 min	Sistema de nebulización eFlow [®] (Altera)
Colistimetato, polvo seco para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	1.662.500 U (125 mg de colistimetato) 2 veces al día, tratamiento continuo	1-2 min	Turbospin [®]
Colistimetato, solución para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ, niños y adultos	2.000.000 U 2 veces al día, tratamiento continuo	Variable, dependiendo del nebulizador	Sistema de nebulización eFlow [®] rapid, PARI LC PLUS [®]
	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ, niños y adultos	1.000.000 U 2 veces al día, tratamiento continuo	3,7 ± 2,3 min	I-neb AAD [®]
Levofloxacino, solución para inhalación por nebulizador	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes adultos con FQ	240 mg 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	5 min	Sistema de nebulización eFlow [®] (Zirela)
Tobramicina, polvo seco para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	112 mg 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	~ 6 min	Inhalador T-326
Tobramicina, solución para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	300 mg / 5 ml 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	Variable, dependiendo del nebulizador	Sistema de nebulización eFlow [®] rapid, PARI LC PLUS [®]
	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años	300 mg / 4 ml 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	Variable, dependiendo del nebulizador	

FQ: fibrosis quística.

Tabla 2

Nuevos estudios con antibióticos inhalados (no publicados)

Antibióticos	Tipo de ensayo	Objetivo principal	Población de estudio
Vancomicina 120 mg/8 h o gentamicina 80 mg/8 h, duración según evolución	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Determinar el efecto de los antibióticos inhalados sobre los síntomas y signos de la infección respiratoria y sobre la erradicación y resistencias bacterianas	Pacientes con ventilación mecánica invasiva con secreciones purulentas y tinción de Gram positiva
Aztreonam lisina para inhalación 75 mg/8 h durante 5 días	Aleatorizado, abierto	Comparar la curación microbiológica entre el grupo tratado y el no tratado al 5.º día de tratamiento y la incidencia de neumonía por gramnegativos asociada al ventilador entre el 7.º y 10.º día de la última dosis de aztreonam	Pacientes con ventilación mecánica invasiva colonizados por bacterias gramnegativas
Tobramicina 300 mg/2 veces al día durante 15 días	Aleatorizado	Eficacia de la tobramicina en el descenso de los recuentos bacterianos en los senos, mejoría de los síntomas, de los scores endoscópicos, de la calidad de vida y de la función pulmonar	Pacientes con fibrosis quística y rinosinusitis crónica
Colistimetato de sodio, 500.000 U/3 veces al día durante 10 días	No aleatorizado	Incidencia de neumonía asociada al ventilador a los 28 días	Pacientes con ventilación mecánica invasiva
Amikacina, 200 mg/2 veces al día durante 14 días	Aleatorizado, abierto, controlado con placebo	Tasa de erradicación bacteriana en muestras de esputo	Pacientes con exacerbación de BQ no secundarias a fibrosis quística
Amikacina, 400 mg/2 veces al día, más antibiótico intravenoso, ambos durante 10 días	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Tasa de curación	Pacientes con ventilación mecánica invasiva y neumonía asociada al ventilador por bacterias gramnegativas

Datos obtenidos de <https://clinicaltrials.gov/> con fecha del 07/05/2020.**Tabla 3**

Ventajas e inconvenientes de los antibióticos de polvo seco frente a los antibióticos nebulizados

Inhaladores de polvo seco	Nebulizadores
Menor tiempo de inhalación	Mayor tiempo de inhalación
Se precisa poco tiempo en su limpieza	Se precisa mucho tiempo en su limpieza
No necesitan conexión a la red eléctrica ni pilas	Necesitan conexión a la red eléctrica o pilas
Tamaño pequeño, poco pesados	Mayor tamaño, más pesados
Los antibióticos no necesitan refrigeración	Algunos antibióticos necesitan refrigeración
Depósito orofaríngeo alto	Depósito orofaríngeo bajo

En los últimos años se ha añadido surfactante a las soluciones para nebulización, lo que permite mejorar el depósito pulmonar y la eficacia antimicrobiana²². Las formulaciones liposomales y encapsuladas tienen unas partículas de liberación controlada y mantenida que mejoran la penetración en las biopelículas^{23,24}, tal y como ocurre con las nanopartículas.

Tobramicina en polvo seco

En los años ochenta se comenzaron a emplear formulaciones intravenosas de tobramicina por vía inhalada en pacientes con FQ. Posteriormente se desarrolló una formulación específica para inhalación en solución (TNS, TOBI, Novartis Pharmaceuticals) indicada en el tratamiento de mantenimiento de las infecciones pulmonares crónicas por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ a partir de los 6 años de edad¹⁴. Más recientemente se comercializó la tobramicina en polvo seco (TIP TOBI Podhaler, Novartis Pharmaceuticals).

La tobramicina en polvo seco está indicada en el tratamiento de mantenimiento de la IBC debida a *P. aeruginosa* en pacientes con FQ a partir de los 6 años de edad²⁵. La dosis recomendada es de 112 mg de tobramicina (4 cápsulas de 28 mg cada una), en ciclos alternos de 28 días con medicación seguidos de 28 días sin tratamiento (ciclos on-off). Las dos dosis deben inhalarse en un intervalo lo más próximo posible a 12 h y no inferior a 6 h. Para su inhalación se utiliza el dispositivo T-326 (Novartis Pharmaceuticals).

Las *Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines* la recomiendan con alto grado de evidencia en pacientes con FQ e IBC por *P. aeruginosa* y afectación pulmonar de moderada a grave²⁶. Las *European Consensus Guidelines* recomiendan, en la infección crónica por *P. aeruginosa*, TNS en ciclos de tratamiento y descanso o colistimetato de sodio de manera continua²⁷. Las *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care* añaden que TIP ha demostrado eficacia similar a TNS²⁵ y permite acortar el tiempo de tratamiento con mejoría de la adherencia de los pacientes¹¹. Emplea la tecnología de PulmoSphere (Novartis Pharmaceuticals) y el inhalador T-326 (fig. 1). Esta tecnología genera partículas de tamaño uniforme, esféricas y porosas, de un diámetro inferior a 4 µm. Debido a que el dispositivo presenta baja resistencia a la inhalación, la dosis del antibiótico liberada depende muy poco del flujo inspiratorio del paciente, lo que reduce la variabilidad en la liberación de las dosis²⁸.

Farmacocinética y tiempo de administración

La farmacocinética de TIP se evaluó en varios estudios. La inhalación de 112 mg de tobramicina proporcionó una exposición sistémica similar a 300 mg/5 ml de TNS con el nebulizador PARI LC PLUS¹¹. Las concentraciones séricas de TIP se analizaron en los ensayos EVOLVE, EDIT y EAGER. No hubo evidencia de acumulación sistémica de tobramicina tras varios ciclos de TIP²⁹.

En un estudio en fase I en pacientes con FQ se reportó un tiempo medio de administración de 4,9 min con TIPTM, frente a los 15,8 min de TNS empleando el nebulizador jet PARI LC PLUS, sin incluir el tiempo empleado en la desinfección y limpieza del mismo¹⁶. Similarmente, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y en fase III (EAGER) el tiempo medio de administración también fue significativamente menor con TIP que con TNS (5,6 vs. 19,7 min), excluyendo también el tiempo de limpieza del nebulizador²⁸.

Estudios de evaluación clínica en fase III

TIP se evaluó en dos estudios controlados con placebo, ambos en pacientes con FQ^{29,30}. En EVOLVE, TIP mostró un aumento significativo del flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁%

Tabla 4

Características principales de diferentes tipos de nebulizadores e inhaladores que se emplean con antibióticos inhalados

Dispositivo	Antibiótico	Características
T-326 o Podhaler®	Tobramicina en polvo seco	Inhalación de cápsulas duras Baja resistencia al flujo aéreo Tiempo de nebulización 5 min
Turbospin®	Colistimetato de sodio en polvo seco	Inhalación de cápsulas duras Baja resistencia al flujo aéreo Tiempo de nebulización 3 min
Nebulizadores jet con débito constante	No específicos para ningún antibiótico	Volumen de llenado de 6 ml, volumen residual ~ 1 ml, producción de aerosol continua, tiempo de nebulización de 10-15 min Flujo de aerosol continuo Deben emplearse con compresores de alto flujo
Nebulizadores jet con efecto Venturi activo durante la inspiración (Ventstream, PARI LC PLUS)	No específicos para ningún antibiótico	Volumen de llenado de 6 ml, volumen residual ~ 1 ml, producción de aerosol durante la inspiración, tiempo de nebulización de 5-10 min Poseen un sistema de válvulas que se abren en inspiración y se cierran en espiración, minimizando la pérdida del aerosol en el ambiente Deben emplearse con compresores de alto flujo
Nebulizador de malla vibradora eFlow rapid	No específico para ningún antibiótico	Volumen de llenado de 6 ml, volumen residual ~ 1 ml, producción de aerosol continua, tiempo de nebulización de 5-10 min
Nebulizador de malla vibradora eFlow Altera	Aztreonam lisina para inhalación	Volumen de llenado de 1 ml, volumen residual 0,1-0,2 ml, producción de aerosol continua, tiempo de nebulización de 2-3 min
Nebulizador de malla vibradora I-neb	Colistimetato de sodio inhalado (Promixin)	Volumen de llenado de 1 ml, volumen residual 0,1-0,2 ml, sistema de liberación adaptada de aerosol (AAD), tiempo de nebulización < 10 min Posee un sistema de entrenamiento y grabación de cumplimiento de las sesiones de tratamiento (I-neb Insight®)

**Figura 1.** Dispositivo T-326 para administración de tobramicina polvo seco (TIP).

del predicho) vs. placebo en el día 28 del ciclo 1, manteniéndose esta eficacia durante todo el estudio. Además, TIP redujo las hospitalizaciones y el empleo de antibióticos antipseudomónicos con respecto a placebo²⁹. En ambos estudios se redujo de manera significativa la concentración de *P. aeruginosa* en esputo en el grupo de tratamiento comparado con el que recibió placebo.

El efecto adverso más frecuente fue la tos. Sin embargo, esta fue poco intensa y habitualmente cedía con el tiempo, por lo que no obligó a suspender el tratamiento^{29,30}. Otros efectos secundarios habituales fueron afonía, disfonía y disgeusia, que pueden deberse a la liberación de elevadas concentraciones de polvo seco o a la irritación de la faringe por el depósito de tobramicina. Las medidas que se recomiendan para minimizar la tos postinhalación son beber agua entre las inhalaciones, hacer inhalaciones menos profundas, mejorar la técnica inhalatoria e inclinar la cabeza ligeramente hacia atrás durante la inhalación.

Evidencia en la vida real

Se han llevado a cabo varios estudios para evaluar si los datos respecto a la eficacia y la facilidad de uso del dispositivo de inhalación objetivados en los estudios en fase III pueden trasladarse a la vida real³¹⁻³³. En los mismos se demuestra que la eficacia y la seguridad de TIP se mantienen a largo plazo, mostrando los pacientes una mayor adherencia al tratamiento con TIP que con TNS^{34,35}, lo

que puede conllevar una disminución del número de ciclos de antibióticos intravenosos que precisaron los pacientes con TIP respecto a los que recibieron TNS³⁶.

Estudios en pacientes con bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística

En un estudio piloto llevado a cabo con ocho pacientes con BQ no secundarias a FQ se evaluó la tolerabilidad local y la farmacocinética de TIP. Se objetivó buena tolerancia al tratamiento. La tos solo se reportó una vez y se alcanzaron dosis séricas de tobramicina similares a las alcanzadas por TNS³⁶.

A pesar de la falta de estudios realizados en BQ no secundarias a FQ, algunas normativas recomiendan la tobramicina en polvo seco en el tratamiento de la IBC por *P. aeruginosa* debido a la eficacia y seguridad que ha mostrado en la FQ¹.

Colistimetato de sodio en polvo seco

El colistimetato de sodio en polvo seco (Colobreathe, Laboratorios TEVA) está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la IBC debida a *P. aeruginosa* en adultos y niños con FQ a partir de los 6 años de edad³⁷. La dosis recomendada es de una cápsula (125 mg de colistimetato de sodio, equivalentes a 1.662.500 UI) administrada de manera continua, sin ciclos de descanso, dos veces al día, con un intervalo de dosis que debe ser lo más cercano posible a 12 h. El dispositivo que se utiliza para su inhalación es el Turbospin Dry Power Inhaler (Laboratorios TEVA).

El Turbospin (fig. 2) es un inhalador de polvo seco impulsado por el flujo inspiratorio. Produce, como TIP, un mayor depósito orofaríngeo, por lo que ocasiona mayores efectos locales (en especial irritación faríngea, sabor desagradable, disfonía y tos). Estos suelen desaparecer al cabo de unos días de tratamiento, sin que suela ser necesario suspender este³⁷. La técnica de inhalación es muy semejante a la de otros inhaladores de polvo seco, como TIP. Se precisa un flujo inspiratorio mínimo de 30 l/min.

Farmacocinética y tiempo de administración

La absorción sistémica se analizó en un estudio de dosis múltiples abierto, realizado en pacientes con FQ e IBC por *P. aeruginosa*. La máxima concentración (Cmax) plasmática para colistimetato se

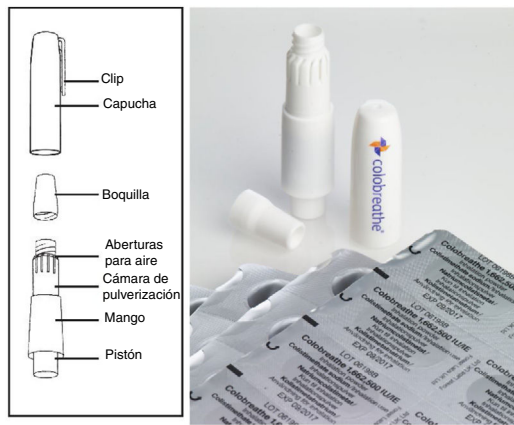


Figura 2. Dispositivo Turbospin® y sus componentes.

alcanzó entre media hora y una hora postinhalación y estuvo significativamente por encima de la concentración de antimicrobiano que inhibe al 90% de las cepas bacterianas (CMI90) frente a *P. aeruginosa*. Los niveles plasmáticos de colistina fueron unas 500 veces menores que los niveles que se alcanzan tras una infusión intravenosa de colistimetato de sodio, lo que confirma el bajo riesgo de toxicidad sistémica y de interacción con otros fármacos. Su tiempo de administración es aproximadamente de 1 min³⁷.

Estudios de evaluación clínica en fase III

En el ensayo FREEDOM, en fase III, se comparó colistimetato de sodio en polvo seco, 125 mg dos veces al día, sin periodos de descanso, con el inhalador Turbospin, con TNS (300 mg/5 ml dos veces al día, en tres ciclos *on-off*) con el nebulizador PARI LC PLUS, durante 24 semanas³². Se llevó a cabo en pacientes con FQ ≥ 6 años, con IBC por *P. aeruginosa* y con un FEV₁ comprendido entre el 25% y el 75% del predicho. El colistimetato de sodio en polvo seco no fue inferior a TNS en la variable principal (la media del cambio del FEV₁ —% del predicho— a las 24 semanas de tratamiento). La proporción de pacientes con al menos una agudización a las 24 semanas fue del 31,1% en el grupo de colistimetato de sodio y del 26,1% en el grupo de TNS. En ninguno de los dos grupos hubo diferencias en la calidad de vida entre el inicio del estudio y la semana 24. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes con colistimetato, pero generalmente resultaron leves. Un mayor número de pacientes encontró más fácil de usar el dispositivo Turbospin que el nebulizador PARI LC PLUS. No se detectaron problemas significativos de resistencias a colistimetato.

Hasta la fecha no se han publicado ensayos clínicos que estudien la eficacia y la seguridad del colistimetato de sodio en BQ no secundarias a FQ. Sin embargo, tal y como ocurre con TIP, está recomendada por la normativa de la Sociedad Española de Patología Respiratoria en el tratamiento de la IBC por *P. aeruginosa* debido a la eficacia y la seguridad demostradas en FQ¹.

Vancomicina en polvo seco

La prevalencia de SARM ha aumentado mucho en la última década en pacientes con FQ, sobre todo en Estados Unidos. Por ello se está desarrollando una preparación de vancomicina en polvo seco (Aerovanc).

En un estudio en fase I realizado en voluntarios sanos y en pacientes con FQ, Aerovanc se toleró bien y consiguió altos niveles de vancomicina en el esputo³⁸. Recientemente se ha realizado un ensayo de fase II (resultados todavía no publicados) para evaluar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de Aerovanc en

pacientes con FQ e infección crónica por SARM con dos cohortes de tratamiento, cada una con 40 pacientes. Los pacientes se aleatorizaron para inhalar dos cápsulas de 32 mg de Aerovanc o de placebo dos veces al día durante 28 días. El ensayo alcanzó su objetivo primario de lograr una disminución de las unidades formadoras de colonias de SARM en el tracto respiratorio. Se toleró bien y no se seleccionaron otros MPP. Todo ello sugiere que Aerovanc puede ser una opción terapéutica viable para la infección por SARM en FQ. Debido a estos buenos resultados está en desarrollo un estudio en fase III multicéntrico y aleatorizado también en pacientes con FQ e IBC por SARM.

Hasta la fecha no hay estudios con Aerovanc en pacientes con BQ no secundarias a FQ.

Ciprofloxacino inhalado

Existen dos formulaciones de ciprofloxacino para inhalación: la formulación en polvo seco y la liposomal. La presentación en polvo seco emplea la tecnología de PulmoSphere (Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza) por medio del inhalador T-326 (fig. 1). La dosis del polvo seco es de 32,5 mg cada 12 h alternando ciclos de 28 días de tratamiento con 28 días de descanso (*on-off*).

Las formulaciones de ciprofloxacino liposomal (Lipoquin Aradigm Corp., CA, EE.UU.) y ciprofloxacino de liberación dual con combinación de formulación liposomal y libre (Pulmaquin Aradigm Corp., CA, EE.UU.) se administran una vez al día. El ciprofloxacino liposomal Pulmaquin (150 mg en 3 ml) se administra con un nebulizador tipo jet (fig. 3).

La Food and Drug Administration ha reconocido el ciprofloxacino inhalado como tratamiento huérfano para pacientes con FQ y BQ no secundarias a FQ con IBC por MPP sensibles al fármaco.

Farmacocinética y tiempo de administración

En un ensayo en fase I en pacientes con FQ se demuestra que ciprofloxacino en polvo seco se tolera bien, con una exposición sistémica mínima, y alcanza concentraciones en esputo más de 100 veces la CIM³⁹.

Estudios gammagráficos con ciprofloxacino en polvo seco han demostrado un depósito pulmonar del 51-53% en voluntarios sanos, del 53% en BQ no secundarias a FQ y del 51% en EPOC. La exposición sistémica ha sido baja y no ha habido episodios de broncoespasmo ni cambios en la función pulmonar⁴⁰.

Por otra parte, estudios *in vitro* demostraron que ciprofloxacino liposomal era capaz de penetrar en las biopelículas de *P. aeruginosa* con 99% de reducción en la viabilidad a concentración de 1 $\mu\text{m}/\text{ml}$ ⁴¹ y el dispositivo en polvo seco T-326 necesita flujos inspiratorios mínimos de 45 l/min y una capacidad de 1,3 l⁴².

El tiempo de administración es de aproximadamente 15 min con la formulación liposomal y menos de 5 min con el polvo seco.

Estudios en fase II

Un ensayo clínico en fase II realizado en 124 pacientes con BQ no secundarias a FQ con infección bronquial tanto por *P. aeruginosa* como por otros MPP durante 28 días y con seguimiento a 56 días con la presentación en polvo seco (DPI 32,5 mg cada 12 h) observó una disminución significativa de la carga bacteriana en el día 28 comparado con placebo (62 log₁₀ CFU.g⁻¹ vs. -0,27 log₁₀ CFU.g⁻¹; $p < 0,001$) y en la tasa de erradicación de MPP (35% vs. 8%; $p = 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias en el tiempo transcurrido hasta la primera agudización, ni en el número total de agudizaciones, en la función pulmonar ni en la calidad de vida. Tampoco hubo efectos secundarios importantes^{43,44}.

El estudio ORBIT-2, realizado con la formulación liposomal dual de ciprofloxacino (150 mg 3 ml + libre 60 mg 3 ml en 3 ciclos de 28

a Nebulizador ventstream®



b Nebulizador pari LC plus®



c Nebulizador pari LC sprint®



d Nebulizador pari LC star®



e Nebulizador eFlow® rapid (se le pueden acoplar distintos nebulizadores al controlador eBase: Lumira™, Zirela™, eFlow rapid™)



Figura 3. [vs1] Nebulizadores tipo jet (a-d) para administración de antibióticos inhalados y nebulizador de malla (e).

días en ciclos *on-off*) en 42 pacientes con BQ no secundarias a FQ e IBC por *P. aeruginosa* durante 24 semanas, también ha constatado una disminución de la carga bacteriana ($-4,2 \log_{10} \text{CFU/g}$ vs. $-0,08$ placebo; $p = 0,002$) al final del primer ciclo. El tiempo hasta la primera agudización fue de 134 días vs. 58 días ($p = 0,057$) y la tasa de agudizaciones fue del 40% vs. 77% ($p = 0,027$). Sin embargo, no encontraron mejoría del FEV_1 , del test de marcha, ni en la calidad de vida medida por el cuestionario de St. George's. La tolerancia del fármaco fue adecuada, sin que se produjera selección de cepas resistentes a ciprofloxacino o se detectara la aparición de patógenos emergentes⁴⁵.

Estudios de evolución clínica en fase III

En el análisis conjunto de los estudios ORBIT-3 y 4 con ciprofloxacino para inhalación en formulación dual (liposomal 150 mg 3 ml + libre 60 mg 3 ml; Aradigm Corporation, Hayward, CA, EE.UU.) en ciclos de 28 días *on-off* durante 48 semanas en 582 pacientes con BQ no secundarias a FQ se observó disminución de carga bacteriana, aumento del tiempo hasta la primera agudización (2 meses grupo ciprofloxacino vs. placebo) y una reducción de agudizaciones del 27% (RR: 0,73; $p < 0,001$) comparado con placebo⁴⁶.

El RESPIRE-1, en el que participaron 416 pacientes con una duración de 48 semanas, comparó la presentación en polvo seco (DPI 32,5 mg c/12 h) en ciclos *on-off* de 14 días frente a 28 días, observando tanto aumento del tiempo hasta la primera agudización (336 días vs. 186 días; HR 0,53; $p=0,005$) como una reducción de agudizaciones de un 39% (RR: 0,61; $p=0,0061$) para los ciclos de 14 días *on-off* pero no para los de 28 días⁴⁷.

Sorprendentemente, el estudio RESPIRE-2, realizado en 521 pacientes durante 48 semanas utilizando ciprofloxacino en polvo seco (DPI 32,5 cada 12 h en ciclos de 14 o 28 días *on-off*), no mostró diferencias significativas ni en el tiempo hasta la primera agudización ni en el número de agudizaciones⁴⁸.

Un metaanálisis reciente⁴⁹ de todos los ensayos controlados aleatorizados con ciprofloxacino inhalado (2 estudios en fase II y 4 estudios en fase III), que incluía 1.685 pacientes (1.094 ciprofloxacino inhalado y 591 placebo), concluye que existe un beneficio clínico en términos de reducción de agudizaciones en pacientes con BQ no secundarias a FQ.

Por otra parte, VanDevanter et al.⁵⁰, tras analizar los aspectos microbiológicos de los estudios en fase III con ciprofloxacino concluyen que la reducción media de densidad *P. aeruginosa* era consistente a lo largo de 48 semanas y se asociaba con menor riesgo de agudizaciones. Se observó un aumento de CIM de ciprofloxacino a *P. aeruginosa* pero no hubo cambio en la sensibilidad a otros antimicrobianos o emergencia de bacterias oportunistas.

Las discrepancias observadas entre estudios pueden explicarse por las distintas etiologías de las BQ, proporción variable de MPP distintos a *P. aeruginosa*, procedencia de países con culturas y sistemas sanitarios heterogéneos, tiempo y proporción variable de pacientes con macrólidos, ausencia de métodos precisos de medición de la adherencia al tratamiento, distintas definiciones de agudización, el número diferente de agudizaciones previas entre estudios y resultados diferentes de los ciclos *on-off* de 14 días con respecto a 28 días. Cabe destacar que en los estudios ORBIT-3 y 4 aproximadamente 1/3 de pacientes tenían MPP distintos a *P. aeruginosa* y en un alto porcentaje la etiología de las BQ era asma o EPOC.

Estudios en pacientes con bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística

Los estudios fase II y III mencionados se han realizado en pacientes con BQ no secundarias a FQ.

Levofloxacino inhalado

El LF es una fluoroquinolona de tercera generación que cuenta con un amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas (incluyendo *P. aeruginosa*)⁵¹. Posee mejor actividad contra microorganismos grampositivos que ciprofloxacino⁵².

La presentación que se ha formulado para inhalación es una solución en aerosol, sin conservantes y ligeramente hiperosmótica (350–500 mOsm). Cada ampolla contiene 240 mg de LF. Se ha comercializado en Europa como Quinsair®. Está indicado para el tratamiento de las infecciones pulmonares crónicas causadas por *P. aeruginosa* en pacientes adultos con FQ^{53,54}.

La dosis recomendada es de 240 mg (una ampolla) en ciclos alternos de 28 días *on-off*, administrados mediante inhalación dos veces al día (separadas en lo posible 12 h). Se recomienda la utilización de un broncodilatador de acción corta al menos 15 min antes de la siguiente dosis. Se administra con un nebulizador Zirela específico para Quinsair conectado con un Controlador eBase PARI eFlow.

Farmacocinética y tiempo de administración

Los parámetros farmacocinéticos se caracterizaron en ensayos clínicos fase I con pacientes con FQ⁴⁸ y en modelos de ratón con infección crónica por *P. aeruginosa*⁵⁵.

La concentración plasmática máxima de LF inhalado se alcanza alrededor de 0,5–1 h después de la dosis. La inhalación de la dosis de 240 mg dos veces al día da lugar a una exposición sistémica un 50% inferior a la observada tras la administración sistémica de dosis comparables.

Un estudio *in vitro* de la actividad antibacteriana de varios antibióticos inhalados (LF, ciprofloxacino, tobramicina, amikacina y aztreonam) reveló que LF fue el antibiótico más potente contra biopelículas de *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *S. aureus*⁵⁶. Las formulaciones en polvo seco presentan propiedades aerodinámicas satisfactorias, por lo que podrían ser una alternativa prometedora a la solución de LF para inhalación⁵⁷.

Estudios microbiológicos *in vitro* indican que la actividad en esputo para *P. aeruginosa* solo se obtendría cuando los valores de CIM son $\leq 0,2$ mg/l para ciprofloxacino y $\leq 0,5$ mg/l para LF⁵⁸. Con el LF se ha demostrado en un modelo de ratón con infección crónica en la vía aérea que la reducción de *P. aeruginosa* es proporcional a la dosis, constatándose que dosis de 15, 30 y 60 mg/kg de peso reducen los recuentos bacterianos (expresado en UFC/ml) 0,07, 0,62 y 1,25 veces, respectivamente⁵⁹. No obstante, la correlación con las bacterias que crecen en biopelículas requiere FAUC/CMI superiores a 384 para producir un efecto bactericida y lograr disminuir la selección de mutantes resistentes, situación que solo es posible con una administración de este antibiótico por vía inhalada. El tiempo de administración es aproximadamente de 5 min.

Estudios de evolución clínica en fase III

Un estudio aleatorizado frente a placebo, con diferentes dosis de LF, administrado por medio de eFlow rapid (PARI Pharma GmbH, Stamberg, Alemania), demostró su efectividad en pacientes con FQ tratados previamente con solución de tobramicina para inhalación (TIS). Los autores concluyen que la dosis de 240 mg/12 h durante 28 días reduce significativamente el recuento de *P. aeruginosa* en esputo, el consumo de antibióticos, mejora el FEV₁ y muestra una tendencia hacia la mejoría de los síntomas al final de los 28 días de tratamiento⁶⁰.

En un ensayo clínico en fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, se comparó LF con TIS (3 ciclos de 28 días *on/off* de 240 mg/12 h de LF nebulizado frente a 300 mg de TIS) en 208 pacientes ≥ 12 años con FQ e IBC por *P. aeruginosa* procedentes de 125 centros (EE.UU., Europa, Israel). LF demuestra no inferioridad en FEV₁ en los primeros 28 días frente a TIS. No hubo diferencias significativas hasta la primera agudización entre los dos grupos, pero sí una mejoría significativa en la calidad de vida y una reducción significativa en las hospitalizaciones en el brazo de LF. Los autores concluyen que LF inhalado es tan seguro y eficaz como TIS, y ofrece una alternativa para su uso en el tratamiento de pacientes con FQ e infección crónica por *P. aeruginosa*⁶¹. En el curso del estudio la proporción de sujetos que experimentaron un aumento de 4 veces en la CMI de LF para *P. aeruginosa* era similar en los dos grupos de tratamiento (21% para LF vs. 17% para TIS; $p=0,5$). Otro ensayo controlado con placebo, aleatorizado, realizado en 330 pacientes con FQ pertenecientes a 97 centros (EE.UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Israel) a los que se les administró LF 240 mg con eFlow cada 12 h en ciclos de 28 días mostró eficacia en aumento del tiempo hasta la primera agudización⁶².

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos/tos productiva (54%), disgeusia (30%) y fatiga/astenia (25%). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

ni en insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de Quinsair en pacientes con insuficiencia renal grave.

En los ensayos clínicos se incluyeron tanto adolescentes con FQ (≥ 12 a < 18 años) como niños (≥ 6 años) y no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad en estos subgrupos de la población pediátrica en comparación con los adultos. Sin embargo, se han observado dos casos de artralgias en niños y faltan los datos de seguridad a largo plazo, especialmente considerando los efectos sobre los cartílagos observados en animales, por lo que no se recomienda su uso en menores de 18 años (Ficha técnica Quinsair).

En resumen, LF inhalado constituye otra opción de tratamiento de la IBC por *P. aeruginosa* en pacientes adultos con FQ y permite desarrollar nuevas pautas de tratamiento, rotando los antibióticos, disminuyendo con ello las resistencias a *P. aeruginosa*, enlenteciendo el declive de la función pulmonar, disminuyendo las agudizaciones y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Estudios en pacientes con bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística

Hasta la fecha no se han publicado ensayos clínicos que estudien la eficacia y la seguridad del LF inhalado en BQ no secundarias a FQ. Sin embargo, está recomendado por la normativa de la Sociedad Española de Patología Respiratoria en el tratamiento de la IBC por *P. aeruginosa* debido a la eficacia y a la seguridad demostradas en FQ¹.

Amikacina liposomal

Existe una formulación liposomal de amikacina (Arikace; Transave Inc., Monmouth Junction, NJ, EE.UU.) que consigue concentraciones de fármaco en los pulmones más prolongadas. Hay un interés creciente por explorar el papel de este fármaco en la IBC por *P. aeruginosa* en FQ⁶³ y en el tratamiento de la infección pulmonar refractaria por micobacterias no tuberculosas (MNT)⁶⁴⁻⁶⁹. Factores como la dosificación una vez al día y una buena penetración en moco y biopelícula hacen de esta formulación una opción terapéutica prometedora.

Arikace emplea una formulación lipídica de amikacina que contiene 590 mg y se administra una vez al día mediante nebulizador Pari eFlow® (Lamira Nebulizer System, PARI Respiratory Equipment, Inc.) durante 10-14 min.

Farmacocinética y tiempo de administración

El desarrollo de formulaciones liposomales para inhalación permite una absorción más lenta una vez que alcanzan la vía aérea, a diferencia de los antimicrobianos hidrosolubles (la mayoría de los que se utilizan para inhalación).

Estudios *in vitro* han verificado que los liposomas penetran bien en las biopelículas tanto de *P. aeruginosa* como de MNT^{70,71} y que los factores de virulencia secretados por *P. aeruginosa* facilitan la liberación de amikacina de los mismos. Además, los liposomas liberan las partículas de antibiótico lentamente, lo que prolonga el tiempo en que aquel está en contacto con los patógenos y permite alargar el intervalo de administración⁶⁵. Varios estudios han analizado la farmacocinética en MNT⁷²⁻⁷⁵.

En la [tabla 5](#) pueden observarse los valores de diferentes parámetros farmacocinéticos que se alcanzan cuando el antimicrobiano se administra por diferentes vías.

La amikacina liposomal nebulizada una vez al día ha demostrado ser tan eficaz como la tobramicina libre 2 veces al día en un modelo de ratón con infección crónica por *P. aeruginosa*⁷¹, y comparado con salino, la amikacina liposomal disminuye significativamente las unidades formadores de colonias de *P. aeruginosa* ($p = 0,002$).

Un estudio en fase II en pacientes con FQ con infección crónica por *P. aeruginosa* ha analizado la eficacia y la seguridad de 28 días de tratamiento con Arikace⁶³. Se han incluido 105 pacientes en un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado a distintas dosis de amikacina liposomal (70, 140, 280 y 560 mg; $n = 7, 5, 21$ y 36 pacientes) o placebo ($n = 36$). Las variables primarias fueron seguridad y tolerancia. Las variables secundarias incluyeron FEV₁, densidad de *P. aeruginosa* en esputo y calidad de vida medida por el cuestionario CFQ-R. Los efectos secundarios fueron similares a placebo. El cambio en FEV₁ era mayor en el grupo de 560 mg de amikacina liposomal en el día 28 ($p = 0,033$) y en el día 56 (28 días postratamiento ($p = 0,003$) vs. placebo. La carga bacteriana de *P. aeruginosa* disminuía > 1 log en el grupo de 560 mg vs. placebo (días 14, 28 y 35; $p = 0,021$). El dominio respiratorio del CFQ-R alcanzaba la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) en 67% de sujetos con Arikace vs. 36% de placebo ($p = 0,006$), y se correlacionaba con mejoría del FEV₁ en los días 14, 28 y 42 ($p < 0,05$). Una extensión abierta de 56 días de seguimiento confirmaba mejoría de la función pulmonar y densidad de *P. aeruginosa* ($n = 49$). Por tanto, Arikace una vez al día demostraba tolerancia, seguridad, y eficacia en pacientes con FQ e infección crónica por *P. aeruginosa*.

Estudios de evolución clínica en fase III

Los estudios de amikacina liposomal inhalada en comparación con TIS en pacientes con FQ, con infección por *P. aeruginosa*, revelaron un aumento comparable en el FEV₁ al final de tres ciclos de tratamiento⁶³. Además, la amikacina liposomal tiene otras aplicaciones potenciales en el tratamiento de las infecciones pulmonares por MNT difíciles de tratar^{65,69}.

Eficacia en vida real

Se han publicado casos clínicos de pacientes con enfermedad refractaria por MNT⁶⁴⁻⁶⁷.

Estudios en pacientes con bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística

No existen estudios hasta el momento en BQ no FQ.

Fosfomicina

La fosfomicina es un antibiótico bactericida por su capacidad para interferir con la síntesis de constituyentes de la pared celular bacteriana (peptidoglicano) aumentando su permeabilidad para otros compuestos antibacterianos. Tiene actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas (incluyendo *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* o *Burkholderia*). Además, inhibe la formación de biopelículas de cepas de *Escherichia coli* o *P. aeruginosa*⁷⁶. Se están estudiando dos combinaciones con fosfomicina vía inhalada para la infección por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ (fosfomicina 300 mg con amikacina 120 mg y con tobramicina 160/40 mg cada 12 h o 80/20 mg cada 12 h).

La combinación de fosfomicina y amikacina en estudios *in vitro* ha demostrado la disminución de la CIM respecto a cada antibiótico por separado^{77,78}. En un ensayo clínico fase I que evaluó la tolerancia y la seguridad tras la nebulización mediante eFlow de la combinación en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas a ventilador⁷⁹, se observó una alta concentración de ambos antibióticos en los aspirados traqueales de los 9 pacientes estudiados y sin efectos adversos relevantes. Esta combinación aún no se ha evaluado en estudios clínicos en pacientes con FQ, pero la evidencia disponible sugiere que puede tener un papel relevante.

En los estudios preclínicos realizados *in vitro* y en modelos animales la combinación de fosfomicina/tobramicina ha demostrado

Tabla 5

Valores de diferentes parámetros farmacocinéticos que se alcanzan cuando el antimicrobiano se administra por diferentes vías

Antimicrobiano	Dosis y vía de administración	Cmax (mg/l)			T1/2 (h)		% eliminado en orina
		Suero	Espito	Pulmón (LRE)	Suero	Espito	
Ciprofloxacino	500 mg, v.o.	2,5-3,8	0,7-1,9	3,9-29	3,7-5,1		35,7
	750 mg, v.o.	3,4-4,5		3,6-4,5	—	—	
	1.000 mg, v.o.	4,6-5,6	1,8		3,7-5,1	—	40,8
Levofloxacino	200 mg, i.v.	4,9		16,9			
	32,5 mg, aerosol	0,056	33,0		9,5	9,04	
	200 mg, v.o.	2,1		3,9			
	500 mg, v.o.	4,1-5,3 (4 h)		9,9 (15,2)			
Tobramicina	750 mg, v.o.	12,0 (4 h)		(22,1)			
	500 mg, i.v.	6,6		18,3			
	180 mg, aerosol	0,95-1,3	2,563-2,932		6,4-6,8	3,5-4,3	
	1,7-3,5 mg/kg/6 h i.v.	3,6-11,3 2		1,1-0,7			85
Amikacina	10 mg/kg / 6 h i.v.	22-29			1,7-2,2		
	600 mg, aerosol	1,3			13		17,5
	300 mg, aerosol	< 4	489-695	3,6-5,5	8,9-11,2		5,5
	112 mg, aerosol	1,02	1,048		3,1	2,2	
	300 mg, aerosol	1,04	737		3,0	1,7	
	30 mg/kg, i.v.	83-121 (AUC = 235 mg h/l)	6,3-10,9 (AUC = 83,7 mg h/l)		0,6-2,6		83
Aztreonam	500 mg, aerosol	AUC = 8,3 mg h/l	AUC = 3,830 mg h/l		2,9		
	560 mg, aerosol	1,29	2,286				25-50
Colistina	2 g	80-228	5,2		1,8		72
	75 mg, aerosol	0,42-0,49	324-677		2,1		
Colistina	2,4 mg/kg	2,5-10			4,2		
	66 mg	0,17-0,18	~40		4,1-4,5		4,3

i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.

Fuente: datos tomados de Dalhoff⁵⁸.**Tabla 6**

Antimicrobianos para inhalación en polvo seco y nuevas formulaciones

Fármaco	Formulación	Posología	Sistema de inhalación	Tiempo
Amikacina	Liposomal ARIKACE®	590 mg, 1 vez al día	PARI eFlow Lamira™	10 min
Ciprofloxacino	Polvo seco PulmoSphere Dual (liposomal + libre)	32,5 mg, 2 veces al día, ciclos de 14 días on-off 150 mg liposomal + 60 mg libre, 1 vez al día, ciclos de 28 días on-off	T-326 Nebulizador Jet (PARI LC Sprint®)	— —
Colistimetato de sodio	Polvo seco COLOBREATHE®	1 cápsula (32,5 mg equivalente a 1.662.500 UI), 2 veces al día, continuo	Turbospin®	1-2 min
Levofloxacino	Solución	240 mg, 2 veces al día, en ciclos de 28 días on-off	PARI eFlow Zirela™	5 min
Tobramicina	Polvo seco TOBI PODHALER	4 cápsulas de 28 mg, 2 veces al día, ciclos de 28 días on-off	T-326	6 min
Vancomicina	Polvo seco Aerovanc™	2 cápsulas de 32 mg, 2 veces al día	—	—

una CMI menor que cada uno de los componentes de manera aislada para el tratamiento de *P. aeruginosa* y de *S. aureus*⁸⁰. En estudios de sinergia no se demostró antagonismo entre constituyentes y sí un efecto bactericida concentración-dependiente. Un ensayo en fase II evaluó el papel de la combinación fosfomicina/tobramicina en pacientes que estaban recibiendo aztreonam inhalado y observó que las mejorías clínicas en síntomas, función pulmonar, parámetros microbiológicos y de calidad de vida conseguidas por aztreonam se mantuvieron cuando se cambió a la combinación fosfomicina/tobramicina utilizando tanto dosis altas (160/40 mg/12 h) como dosis bajas (80/20 mg/12 h)⁸¹.

Formulaciones intravenosas de antibióticos empleadas por vía inhalada

El empleo de formulaciones intravenosas de antibióticos por vía inhalada para el tratamiento de enfermedades que cursan con una IBC data de finales de los años cuarenta¹¹. A partir de los años ochenta se generalizó su uso, sobre todo en Europa, en pacientes

con FQ⁸², debido, principalmente a los trabajos de Hodson et al.⁸³ y a la notable mejora de la eficacia de los sistemas de nebulización. Se utilizaron aminoglucósidos, betalactámicos y polimixinas, en base a pequeños estudios^{19,84}. Con la aparición de las preparaciones específicas para nebulización¹⁴ se fueron empleando cada vez menos las formulaciones intravenosas por vía nebulizada. Exceptuando algunos casos puntuales⁸⁵, tanto las formulaciones intravenosas empleadas por vía inhalada como las soluciones de antibióticos específicas para inhalación se han dirigido para tratar la IBC por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ.

La elección de la posología de las formulaciones intravenosas empleadas por vía inhalada ha sido totalmente empírica. Habitualmente las dosis empleadas han sido las mismas que las utilizadas por vía parenteral^{13,84}, sin estudios previos que avalaran su seguridad y determinaran la cantidad de fármaco que se depositaba en las vías aéreas inferiores. El problema de estos estudios radica en que es difícil extraer conclusiones de los mismos con alto grado de evidencia, ya que tienen diseños diferentes, no controlados, incluyen pocos pacientes, con edades, patologías y afectación pulmonar muy

Tabla 7
Estudios más relevantes publicados con antibióticos específicos para inhalación

Primer autor, nombre de estudio, año, número de pacientes	Población de estudio	Diseño	Dosis Duración	Resultados	Efectos adversos
Konstan, EVOLVE, 2011, n = 112	Pacientes con FQ, de 6 a 21 años, con FEV ₁ 25-80% e IBC por PA	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	TIP, 112 mg, 2 veces al día o placebo, 2 veces al día en el primer ciclo de 28 días, seguido de 2 ciclos abiertos con TIP para todos los pacientes 6 meses, 3 ciclos de 28 días on-off	↑ del FEV ₁ en el día 28, mejorías que se mantuvieron en el 2.º y 3.º ciclo con el cambio de placebo a TIP ↓ carga bacteriana con TIP ↓ hospitalizaciones con TIP ↓ uso de antibióticos antipseudomónicos con TIP	↑ tos y disfonía con TIP
Konstan, EAGER, 2011, n = 553	Pacientes con FQ ≥ 6 años e IBC por PA	Abierto, aleatorizado, comparando TIP-TIS	TIS, 300 mg, 2 veces al día TIP, 112 mg, 2 veces al día 6 meses, 3 ciclos de 28 días on-off	↑ del FEV ₁ ↓ hospitalizaciones ↓ uso de antibióticos i.v. ↓ carga bacteriana en ambos grupos de forma similar ↓ tiempo de tratamiento y ↑ satisfacción con TIP	Similar en ambos grupos, salvo ↑ tos y disfonía con TIP
Galeva, EDIT, 2013, n = 62	Pacientes con FQ, de 6 a 21 años, con FEV ₁ 25-80% e IBC por PA	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	TIP, 112 mg, 2 veces al día, 2 meses, 1 ciclo de 28 días on-off	Mejoría en el FEV ₁ absoluto (no en relativo) ↓ carga bacteriana	Tos
Harrison, 2014, n = 78	Pacientes con FQ ≥ 16 años e IBC por PA	Estudio en vida real	TIP, 112 mg, 2 veces al día, 12 meses, 3 ciclos de 28 días on-off	↑ de la adhesión al tratamiento ↑ de la preferencia de TIP sobre TIS	No diferencias en la tos ni disfonía antes, durante o al final del estudio
Hoppentocht, 2016, n = 8	Pacientes con BQ ≥ 18 años	Vida real	Tobramicina en polvo seco (Cyclops), dosis única de 30, 60, 120 y 240 mg, durante 4 días consecutivos	Buena tolerancia a las diferentes dosis	No efectos adversos
Schuster, FREEDOM, 2012, n = 380	Pacientes con FQ ≥ 6 años, con FEV ₁ 25-75% e IBC por PA	Aleatorizado, abierto, comparando TIS con colistimetato en polvo seco	Colistimetato en polvo seco, 125 mg, 2 veces al día o TNS, 300 mg, 2 veces al día, 6 meses	No diferencias entre colistimetato y TNS en cuanto al FEV ₁ , agudizaciones o calidad de vida Un mayor número de pacientes encontró más fácil de usar el dispositivo del colistimetato	Efectos adversos más frecuentes con colistimetato, pero en general fueron leves
Wilson, 2013, n = 124	Pacientes ≥ 18 años, con BQ e IBC por cualquier MPP	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Ciprofloxacino en polvo seco; 32,5 mg, una vez al día 1 ciclo de tratamiento de 4 semanas, seguido de 12 semanas de seguimiento 16 semanas	↓ de las UFC de MPP ↑ erradicación bacteriana ↓ volumen y purulencia del esputo ↓ neutrófilos séricos totales No diferencias en las concentraciones séricas de PCR No mejoría del FEV ₁ No disminución de exacerbaciones No diferencias en la calidad de vida	Resistencia a ciprofloxacino en el 10% de los pacientes; no aumento de efectos secundarios
Serisier, ORBIT-2, 2013, n = 144	Pacientes ≥ 18 años, con BQ e IBC por PA	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Ciprofloxacino liposomal con ciprofloxacino no liposomal; 150 mg (liposomal), 60 mg (no liposomal), una vez al día 3 ciclos on-off de 4 semanas 24 semanas	↓ de las UFC de PA ↓ del número de exacerbaciones ↑ tiempo a la primera exacerbación por protocolo No diferencias en FEV ₁ , calidad de vida, test de marcha de 6 min	No aumento de efectos secundarios, no aparición de resistencias a PA
Flume, MPEX-207, 2016, n = 330	Pacientes con FQ ≥ 12 años, con FEV ₁ 25-85% e IBC por PA	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	LIS, 240 mg, 2 veces al día, 1 ciclo on-off de 4 semanas 8 semanas	No diferencias entre ambos grupos respecto al tiempo hasta la primera exacerbación, calidad de vida ni en la sintomatología ↓ carga bacteriana en el grupo con LIS	Buena tolerancia Efecto adverso más frecuente: disgeusia
Elborn, 2016, MPEX-2909-EXT, n = 88	Pacientes que habían finalizado el estudio MPEX-209 en fase estable	Abierto, partiendo del día 168 del estudio MPEX-209	LIS, 240 mg, 2 veces al día, 3 ciclos on-off de 4 semanas 6 meses	No cambios en el FEV ₁ ni en calidad de vida	Buena tolerancia
Elborn, 2015, n = 282	Pacientes con FQ ≥ 12 años, con FEV ₁ 25-85% e IBC por PA	Aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, con un comparador activo (LIS)	LIS, 240 mg, 2 veces al día TIS, 300 mg, 2 veces al día 3 ciclos on-off de 4 semanas	Buena tolerancia de TIS No inferioridad de LIS sobre TIS en el tiempo transcurrido a la primera exacerbación Mejoría en la calidad de vida de LIS frente a TIS	El efecto adverso más frecuente fue la disgeusia

BQ: bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FQ: fibrosis quística; IBC: infección bronquial crónica; i.v.: intravenoso; LIS: levofloxacino solución para inhalación; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; on-off: ciclos de 28 días de tratamiento seguidos de 28 días de descanso; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; PCR: proteína C reactiva; TIP: tobramicina en polvo seco; TIS: solución de tobramicina para inhalación; UFC: unidades formadoras de colonias.

variadas. Además emplean antibióticos distintos y nebulizadores de eficiencia muy dispar⁸⁴⁻⁸⁶. A pesar de todas estas limitaciones, en la mayoría de los estudios este tipo de formulaciones empleadas por vía inhalada se han mostrado seguras y eficaces.

Estas formulaciones suelen reconstituirse preferentemente con solución salina fisiológica y, menos frecuentemente, con agua destilada, según el tipo de antibiótico y la osmolaridad de la solución, de tal manera que sean lo más isotónicas posible, esto es, lo más parecidas a los valores fisiológicos (300–400 mOsm/kg y pH de $7 \pm 0,5$)⁸⁷ para evitar un efecto broncoconstrictor⁸⁸. Como norma general se debe priorizar el uso de las formulaciones específicas para inhalación sobre las formulaciones intravenosas de antibióticos por vía inhalada¹, ya que las específicas están refrendadas por ensayos clínicos bien diseñados y probablemente se toleran mejor que las intravenosas⁸⁹. Sin embargo, el coste de las formulaciones específicas es muy superior al de las formulaciones intravenosas, por lo que deben considerarse en algunos casos.

Las formulaciones intravenosas empleadas más habitualmente han sido tobramicina y gentamicina, tanto en FQ^{13,83,90-92} como en BQ de otras etiologías⁹³⁻⁹⁵. Tobramicina, en pacientes con BQ no secundarias a FQ, redujo el número de hospitalizaciones y días de ingreso hospitalario, sin cambios en la función pulmonar. Los efectos adversos fueron frecuentes pero en general leves, siendo el más relevante la broncoconstricción^{93,94}. Las dosis empleadas han variado en los estudios, entre 100 mg/12 h y 300 mg/12 h. Gentamicina, también en este grupo de pacientes, ha demostrado su eficacia y seguridad a dosis de 80 mg, dos veces al día, dispensada por un nebulizador jet, en un estudio de un año de duración del tratamiento con 3 meses más de seguimiento, aleatorizado con placebo. Cabe destacar que en este estudio los pacientes estaban crónicamente infectados por cualquier microorganismo patógeno, no solo por *P. aeruginosa*⁹⁵. En el grupo tratado con gentamicina se redujo el recuento de MPP en esputo, la purulencia del mismo y la inflamación sistémica y de las vías aéreas^{95,96}. Los pacientes presentaron significativamente menos exacerbaciones y aumentó el intervalo de tiempo libre hasta la primera agudización, con mejoría en la calidad de vida. No se observaron diferencias en los parámetros espirométricos. Este trabajo refuerza la idea de que los tratamientos deben ser continuados, sin periodos de descanso, ya que al final del periodo de descanso se constató que los valores de las variables analizadas habían vuelto a sus valores pretratamiento.

No hay estudios publicados con amikacina en pacientes con IBC por *Pseudomonas* ni en FQ ni en BQ de otras etiologías. El único estudio publicado es sobre agudizaciones en FQ. Los autores concluyen que emplear amikacina inhalada añadida a amikacina y ceftazidima intravenosas en pacientes que presentan una exacerbación no aporta ningún beneficio clínico⁹⁷. Algunas publicaciones basadas en pocos casos clínicos sugieren que la amikacina en aerosol puede ser eficaz como adyuvante al tratamiento estándar en pacientes con BQ que padecen enfermedad pulmonar por MNT^{68,98}.

En pacientes con FQ también se han utilizado β -lactámicos, tales como carbenicilina^{13,83}, cefaloridina⁹⁹ y ampicilina^{100,101} en diferentes pautas, y en algunos casos en combinaciones con otros antibióticos por vía parenteral. En general, tal y como se ha comentado con los aminoglucósidos, muestran una disminución del número de agudizaciones con mínimos efectos secundarios.

En BQ no secundarias a FQ se han publicado varios trabajos con esta clase de antibióticos. Ya en los años cincuenta, Farber y Ross¹¹ publicaron un estudio no aleatorizado en 300 pacientes con diversas patologías respiratorias, demostrando la eficacia y la seguridad de la penicilina y de la estreptomina nebulizadas. Años más tarde, Stockley y Hill emplearon amoxicilina inhalada a dosis de 500 mg, dos veces al día durante 4 meses en pacientes con esputo purulento y diferentes MPP tras fracasar el tratamiento con amoxicilina oral. Objetivaron una disminución del volumen y de la purulencia del esputo, de la elastasa neutrofílica y un aumento del flujo

expiratorio máximo sin efectos secundarios^{85,102}. Currie et al.¹⁰³ compararon el tratamiento con amoxicilina nebulizada frente a la oral durante 6 meses en 10 pacientes colonizados por diferentes MPP. No observaron ninguna diferencia entre las dos terapias, pero en ambas disminuyó la carga bacteriana al mes del tratamiento.

En otro estudio, El-Din et al.¹⁰⁴ compararon en 40 pacientes, la mayoría de ellos con BQ, un tratamiento sistémico añadido o no a un antibiótico en aerosol, en el que se incluyó ceftazidima. Se observó una disminución del volumen de esputo superior cuando se asocian ambas terapias. Orriols et al.⁹³ compararon, en pacientes con BQ e infección por *P. aeruginosa*, una combinación de tobramicina y ceftazidima nebulizadas frente a un tratamiento sintomático (sin antibióticos inhalados). Observaron una disminución del número de hospitalizaciones y días de ingreso hospitalario en el grupo tratado con antibióticos nebulizados, sin objetivar diferencias en la función pulmonar.

Aunque la normativa de la Sociedad Española de Patología Respiratoria recomienda el uso de la formulación intravenosa de vancomicina para tratar la IBC por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina en pacientes con BQ¹, no hay trabajos publicados sobre el uso de la misma en este tipo de pacientes. La recomendación se hace en base a su empleo en pacientes con FQ^{105,106}.

La [tabla 6](#) presenta un resumen de los nuevos antibióticos inhalados y de los dispositivos utilizados para su inhalación. En la [tabla 7](#) se muestran los estudios más relevantes con antibióticos inhalados, aún no publicados, en distintas fases de desarrollo clínico.

Conclusiones

La vía inhalatoria es la de elección en el tratamiento de la IBC. Con esta forma de administrar los antibióticos se reducen el volumen y la purulencia del esputo, el número y la gravedad de las agudizaciones y se enlentece la pérdida de función pulmonar, con menores efectos secundarios que si se utilizasen por vía sistémica. Existen dos tipos de antibióticos inhalados: nebulizados (si el antibiótico se presenta en suspensión o solución) y en polvo seco. Los antibióticos en polvo seco presentan una eficacia y una seguridad similares a las de las formulaciones nebulizadas, aunque suelen producir más tos, que en algunos casos obliga a la suspensión del tratamiento. Tienen la ventaja añadida de tener dispositivos con un tamaño reducido, el menor tiempo de limpieza, la reducción del tiempo de inhalación —lo que facilita la adhesión al tratamiento— y una menor contaminación del dispositivo comparados con los nebulizadores. Diferentes estudios en fase III y estudios en la vida real han demostrado su eficacia en pacientes con IBC. Actualmente hay cuatro antibióticos en solución comercializados (tobramicina, colistina, aztreonam y levofloxacino) y dos en polvo seco (tobramicina y colistina). En diferentes fases de desarrollo clínico se encuentran tres formulaciones de antibióticos: dos en solución (ciprofloxacino y amikacina —formulaciones liposomales—) y otros dos en polvo seco (ciprofloxacino y vancomicina). En un futuro próximo tendremos de otros antibióticos en polvo seco, lo que permitirá su utilización en pacientes con FQ y BQ no secundarias a FQ.

Financiación

Financiado por Teva.

Conflicto de intereses

L. Máiz ha participado en comités de expertos y actividades de formación promovidas y financiadas por Gilead, Praxis, Teva, Pari, Chiesi.

M. Blanco-Aparicio ha participado en comités de expertos y actividades de formación promovidas y financiadas por Gilead, Praxis, Teva, Pari, Chiesi.

Bibliografía

- Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on treatment of bronchiectasis in adults. Arch Bronconeumol. 2018;54:88–98.
- Karampitsakos T, Papaioannou O, Kaponi M, Kozanidou A, Hillas G, Stavropoulou E, et al. Low penetration of antibiotics in the epithelial lining fluid. The role of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis. Pulm Pharmacol Ther. 2020;60:101885. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101885>.
- Prados Sánchez C, Máiz Carro L, Zamarrón de Lucas E, Álvarez-Sala Walther R. Are inhalation devices important in antibiotic treatment? Arch Bronconeumol. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.013>.
- Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: A systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2019;7:855–69.
- Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. Eur Respir J. 2014;44:382–93.
- Amaro R, Panagiotaraka M, Alcaraz V, Torres A. The efficacy of inhaled antibiotics in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Expert Rev Respir Med. 2018;12:683–91.
- Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MA, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the Spanish historical bronchiectasis registry. Arch Bronconeumol. 2017;53:366–74.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002;34:91–100.
- Southwell N. Inhaled penicillin in bronchial infections. Lancet. 1946;2:225–7.
- Barach AL, Garthwaite B, Soroka M. For the inhalation of penicillin aerosol. Mod Hosp. 1946;66:100–2.
- Farber JE, Ross J. The use of aerosol penicillin and streptomycin in bronchopulmonary infections. Calif Med. 1950;73:214–7.
- Di Sant'Agnese PE, Andersen DH. Celiac syndrome; chemotherapy in infections of the respiratory tract associated with cystic fibrosis of the pancreas; observations with penicillin and drugs of the sulfonamide group, with special reference to penicillin aerosol. Am J Dis Child. 1946;72:17–61.
- 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;81:272–9.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1999;340:23–30.
- Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Nebulized therapy. SEPAR year. Arch Bronconeumol. 2014;50:535–45.
- Geller DE, Konstan MW, Smith J, Noonberg SB, Conrad C. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: Pharmacokinetics and safety. Pediatr Pulmonol. 2007;42:307–13.
- Máiz L, Wagner C. [Benefits of nebulized therapy: Basic concepts]. Arch Bronconeumol. 2011;47 Suppl 6:2–7.
- Newman SP, Woodman G, Clarke SW. Deposition of carbenicillin aerosols in cystic fibrosis: Effects of nebuliser system and breathing pattern. Thorax. 1988;43:318–22.
- Ilowite JS, Gorvov JD, Smaldone GC. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis. 1987;136:1445–9.
- Kendrick AH, Smith EC, Denyer J. Nebulizers-fill volume, residual volume and matching of nebulizer to compressor. Respir Med. 1995;89:157–9.
- Newman SP, Pellow PG, Clarke SW. Choice of nebulisers and compressors for delivery of carbenicillin aerosol. Eur J Respir Dis. 1986;69:160–8.
- Woods A, Rahman KM. Antimicrobial molecules in the lung: Formulation challenges and future directions for innovation. Future Med Chem. 2018;10:575–604.
- Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. J Antimicrob Chemother. 2008;61:859–68.
- Tran TT, Yu H, Vidaillac C, Lim AYH, Abisheganaden JA, Chotirmall SH, et al. An evaluation of inhaled antibiotic liposome versus antibiotic nanoplex in controlling infection in bronchiectasis. Int J Pharm. 2019;559:382–92.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014;13 Suppl 1:23–42.
- 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.
- Döring G, Hoiby N, Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: A European consensus. J Cyst Fibros. 2004;3:67–91.
- Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. J Cyst Fibros. 2011;10:54–61.
- Konstan MW, Geller DE, Minić P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. Pediatr Pulmonol. 2011;46:230–8.
- Galeva I, Konstan MW, Higgins M, Angyalosi G, Brockhaus F, Piggott S, et al. Tobramycin inhalation powder manufactured by improved process in cystic fibrosis: The randomized EDIT trial. Curr Med Res Opin. 2013;29:947–56.
- Harrison MJ, McCarthy M, Fleming C, Hickey C, Shortt C, Eustace JA, et al. Inhaled versus nebulised tobramycin: A real world comparison in adult cystic fibrosis (CF). J Cyst Fibros. 2014;13:692–8.
- Sommerwerck U, Virella-Lowell I, Angyalosi G, Viegas A, Cao W, Debonnett L. Long-term safety of tobramycin inhalation powder in patients with cystic fibrosis: Phase IV (ETOILES) study. Curr Med Res Opin. 2016;32:1789–95.
- Konstan MW, Flume PA, Galeva I, Wan R, Debonnett LM, Maykut RJ, et al. One year safety and efficacy of tobramycin powder for inhalation in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2016;51:372–8.
- Blasi F, Carnovale V, Cimino G, Lucidi V, Salvatore D, Messori B, et al. FREE Study Group. Treatment compliance in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection treated with tobramycin inhalation powder: The FREE study. Respir Med. 2018;138:88–94.
- Hamed K, Conti V, Tian H, Loeffroth E. Adherence to tobramycin inhaled powder vs inhaled solution in patients with cystic fibrosis: Analysis of US insurance claims data. Patient Prefer Adherence. 2017;11:831–8.
- Hoppentocht M, Akkerman OW, Hagedoorn P, Alfenaar JW, van der Werf TS, Kerstjens HA, et al. Tolerability and pharmacokinetic evaluation of inhaled dry powder tobramycin free base in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. PLoS One. 2016;11:e0149768.
- Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH, Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: A randomised study. Thorax. 2013;68:344–50.
- Waterer G, Lord J, Hofmann T, Jouhikainen T. A Phase I, dose-escalating study of safety and pharmacokinetics of inhaled dry powder vancomycin (AeroVanc) in volunteers and patients with cystic fibrosis: A new approach to therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2020. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01776-19>.
- Stass H, Weimann B, Nagelschmitz J, Rolinck-Werninghaus C, Staab D. Tolerability and pharmacokinetic properties of ciprofloxacin dry powder for inhalation in patients with cystic fibrosis: A phase I, randomized, dose-escalation study. Clin Ther. 2013;35:1571–81.
- Stass H, Nagelschmitz J, Kappeler D, Sommerer K, Kietzig C, Weimann B. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis or chronic obstructive pulmonary disease, and in healthy volunteers. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2017;30:53–63.
- Cipolla D, Blanchard J, Gonda I. Development of liposomal ciprofloxacin to treat lung infections. Pharmaceuticals. 2016;8:8.
- Stass H, Nagelschmitz J, Kappeler D, Sommerer K, Patzlaff A, Weimann B. Ciprofloxacin dry powder for inhalation: Inspiratory flow in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2019;32:156–63.
- Wilson R, Welte T, Polverino E, de Souza A, Greville H, O'Donnell A, et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A phase II randomised study. Eur Respir J. 2013;41:1107–15.
- Bruinenberg P, Serisier DJ, Cipolla D. Safety, tolerability and pharmacokinetics of novel liposomal ciprofloxacin formulations for inhalation in healthy volunteers and non-cystic fibrosis bronchiectasis patients [abstract]. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181. A3192.
- Serisier DJ, Bilton D, de Souza A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW, et al. ORBIT-2 investigators. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): A randomised, double-blind, placebo controlled trial. Thorax. 2013;68:812–7.
- Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): Two phase 3, randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2019;7:213–26.
- De Souza A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Opershall E, et al. RESPIRE 1: A phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2018;51. 1702052.
- Aksamit T, de Souza A, Bandel T-J. RESPIRE 2: A phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2018;51. 1702053.
- Lim J, Hong SW, Ko J. Efficacy of inhaled ciprofloxacin agents for the treatment of bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ther Adv Respir Dis. 2019;13:1–11.
- VanDevanter DR, Gonda I, Dahms J, Cipolla D, Davis AM, Chalmers JD, et al. Microbiological changes observed over 48 weeks of treatment with inhaled liposomal ciprofloxacin in individuals with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. Microbiol Infect. 2019;25:1532–8.
- Stockmann C, Sherwin C, Zobel J, Young D, Waters C, Spigarelli M. Optimization of antipseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. Fluoroquinolones. Pediatr Pulmonol. 2013;48:211–20.
- Croom K, Goa K. Levofloxacin: A review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. Drugs. 2003;63:2769–802.

53. Geller DE, Flume PA, Schwab U. A phase I safety and tolerability and pharmacokinetic study of m-376 (levofloxacin solution for inhalation) in stable cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:315.
54. Ficha técnica Quinsair. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002789/WC500187845.pdf.
55. Sabet M, Miller C, Nolan T, Senekeo-Effenberger K, Dudley M, Griffith D. Efficacy of aerosol MP-376, a levofloxacin inhalation solution, in model of mouse lung infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:8–3923.
56. King P, Lomovskaya O, Griffith D, Burns J, Dudley M. In vitro pharmacodynamics of levofloxacin and other aerosolized antibiotics under multiple conditions relevant to chronic pulmonary infection in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:143–8.
57. Gaspar MC, Sousa JJ, Pais AA, Cardoso O, Murtinho D, Serra ME. Optimization of levofloxacin loaded cross linked chitosan microspheres for inhaled aerosol therapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;96:65–75.
58. Dalhoff A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aerosolized antibacterial agents in chronically infected cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:753–82.
59. Mendelman PM, Smith AL, Levy J, Weber A, Ramsey B, Davis RL. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:761–5.
60. Elborn SJ, Geller D, Conrad D, Aaron S, Smyth A, Fischer R, et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015;14:507–14.
61. Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ, Mpxe 204 Study Group. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1510–6.
62. Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE, Dudley MN, Loutit JS, Bell SC, et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016;15:495–502.
63. Clancy JP, Dupont L, Konstan MW, Billings J, Fustik S, Goss CH, et al., Arikace Study Group. Phase II studies of nebulized Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax*. 2013;68:818–25.
64. Winthrop KL, Eagle G, McGinnis JP. Subgroup analyses of baseline demographics and efficacy in patients with refractory nontuberculous mycobacteria (NTM) lung infection treated with liposomal amikacin for inhalation (LAI) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:A6294.
65. Biller JA, Eagle G, McGinnis JP. Efficacy of liposomal amikacin for inhalation (LAI) in achieving nontuberculous mycobacteria (NTM) culture negativity in patients whose lung infection is refractory to guideline-based therapy [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:A6295.
66. Ruoss SJ, Eagle G, McGinnis JP. Analysis of functional exercise capacity (via the six-minute walk test [6MWT]) and culture negativity in patients with nontuberculous mycobacteria (NTM) lung infection refractory to guideline-based therapy treated with liposomal amikacin for inhalation (LAI) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:A6296.
67. Olivier KN, Eagle G, McGinnis JP. Randomized, double-blind (DB), placebo-controlled study and open-label (OL) extension of liposomal amikacin for inhalation (LAI) in patients with refractory nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease (LD) [abstract WS02.3]. *J Cyst Fibros*. 2015;14 Suppl 1:S3.
68. Olivier KN, Griffith DE, Winthrop KL. 12-Month follow-up data from a phase 2 trial of liposomal amikacin for inhalation (LAI) in patients with refractory nontuberculous mycobacterial (NTM) lung infection [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A3722.
69. Okusanya OO, Bhavnani SM, Hammel J. Randomized trial of liposomal amikacin for inhalation in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:814–23.
70. Okusanya OO, Bhavnani SM, Hammel JP, Forrest A, Bulik CC, Ambrose PG, et al. Evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposomal amikacin for inhalation in cystic fibrosis patients with chronic pseudomonal infections using data from two phase 2 clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5005–15.
71. Zhang Zhang J, Leifer F, Rose S, Chun DY, Thaisz J, Herr T, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) penetrates non-tuberculous mycobacterial biofilms and enhances amikacin uptake into macrophages. *Front Microbiol*. 2018;16:915.
72. Rose SJ, Neville ME, Gupta R. Delivery of aerosolized liposomal amikacin as a novel approach for the treatment of nontuberculous mycobacteria in an experimental model of pulmonary infection. *PLoS One*. 2014;9:e108703.
73. Rubino CM, Olivier KN, Griffith DE, et al. Pharmacokinetic (PK) evaluation of liposomal amikacin for inhalation (LAI) in patients with treatment-refractory nontuberculous mycobacteria (NTM) lung infection. Presented at the 55th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy/28th International Congress of Chemotherapy Meeting (ICAAC/ICC 2015). 2015;17–21. San Diego, CA, Poster A-012.
74. Olivier KN, Eagle G, McGinnis JP. Amikacin (AMK) minimum inhibitory concentrations (MICs) and mutational resistance in patients with treatment refractory nontuberculous mycobacteria (NTM) lung disease (LD) treated with liposomal amikacin for inhalation (LAI) [abstract]. *Eur Respir J*. 2015;46 Suppl 59:PA371.
75. Olivier KN, Maas-Moreno R, Whatley M. Airway deposition and retention of liposomal amikacin for inhalation in patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A3732.
76. Rodríguez-Martínez JM, Ballesta S, Pascual A. Activity and penetration of fosfomicin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and cotrimoxazole in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:366–8.
77. Montgomery AB, Rhomberg PR, Abuan T, Walters KA, Flamm RK. Potentiation effects of amikacin and fosfomicin against selected amikacin-nonsusceptible Gram-negative respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3714–9.
78. Montgomery AB, Rhomberg PR, Abuan T, Walters KA, Flamm RK. Amikacin-fosfomicin at a five-to-two ratio: Characterization of mutation rates in microbial strains causing ventilator-associated pneumonia and interactions with commonly used antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3708–13.
79. Montgomery AB, Vallance S, Abuan T, Tservistas M, Davies A. A randomized double-blind placebo controlled dose-escalation phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomicin delivered via the PARI Investigational eFlow® Inline Nebulizer System in mechanically ventilated patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27:441–8.
80. MacLeod DL, Barker LM, Sutherland JL, Moss SC, Gurgel JL, Kenney TF, et al. Antibacterial activities of a fosfomicin/tobramycin combination: A novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:829–36.
81. Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, Rolfe MW, Rosen JM, McKevitt M, et al. Fosfomicin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas* airway infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:171–8.
82. De Gracia J, Máiz L, Prados C, Vendrell M, Baranda F, Escribano A, et al. Antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:233–7.
83. Hodson ME, Penketh AR, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 1981;2:1137–9.
84. 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.
85. Hill SL, Morrison HM, Burnett D, Stockley RA. Short term response of patients with bronchiectasis to treatment with amoxycillin given in standard or high doses orally or by inhalation. *Thorax*. 1986;41:559–65.
86. 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;328:1740–6.
87. Clemente S, Fernández A, Gil G, Cabañas MJ, Oliveras M, Hidalgo E. Administration of anti-infective agents through the inhaled route. *Farm Hosp*. 2007;31:112–9.
88. Chua HL, Collis GG, le Souëf PN. Bronchial response to nebulized antibiotics in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1990;3:1114–6.
89. Nikolaizik WH, Vietzke D, Ratjen F. A pilot study to compare tobramycin 80 mg injectable preparation with 300 mg solution for inhalation in cystic fibrosis patients. *Can Respir J*. 2008;15:259–62.
90. MacLusky 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;7:42–8.
91. Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL. Safety of aerosol tobramycin administration for three months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7:265–71.
92. Kun P, Landau LI, Phelan PD. Nebulized gentamicin in children and adolescents with cystic fibrosis. *Aust Paediatr J*. 1984;20:43–5.
93. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rossell A, Ferrer A, et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med*. 1999;93:476–80.
94. Drobnic ME, Sune P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother*. 2005;39:39–44.
95. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:491–9.
96. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:657–65.
97. 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.
98. Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ. Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* infections: An observational case series. *BMC Pulm Med*. 2007;7:2.
99. Nolan G, Moivov P, Levison H, Fleming PC, Corey M, Gold R. Antibiotic prophylaxis in cystic fibrosis: Inhaled cephaloridine as an adjunct to oral cloxacillin. *J Pediatr*. 1982;101:626–30.
100. Máiz L, Lamas A, Fernández-Olmos A, Suárez L, Cantón R. Unorthodox long-term aerosolized ampicillin use for methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* lung infection in a cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:512–5.
101. Máiz L, del Campo R, Castro M, Gutiérrez D, Girón R, Cantón Moreno R. Maintenance treatment with inhaled ampicillin in patients with cystic fibrosis and

- lung infection due to methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Arch Bronconeumol. 2012;48:384.
102. Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. Clin Ther. 1985;7:593–9.
103. Currie DC, Higgs E, Metcalf S, Roberts DE, Cole PJ. Simple method of monitoring colonizing microbial load in chronic bronchial sepsis: Pilot comparison of reduction in colonizing microbial load with antibiotics given intermittently and continuously. J Clin Pathol. 1987;40:830–6.
104. El-Din MA, Palmer LB, el-Tayeb MN, Khalil I, Gabr MS. Nebulizer therapy with antibiotics in chronic suppurative lung disease. J Aerosol Med. 1994;7:345–50.
105. 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.
106. UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. 2nd edition Bromley, Kent, UK: UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group; 2002.