

Antibioterapia inhalada

M. Vendrell Relat y J. de Gracia Roldán

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción

La vía inhalatoria está siendo utilizada desde épocas remotas de la historia para administrar distintas sustancias directamente en el árbol bronquial¹. En la actualidad esta vía constituye el tratamiento de base de las enfermedades pulmonares con obstrucción del flujo aéreo^{2,3}, y sus ventajas han hecho que se investiguen nuevas aplicaciones⁴ como es el caso de los antibióticos que son el objeto de esta revisión.

El objetivo de administrar los antibióticos por esta vía es depositarlos directamente en la zona de la infección, para conseguir allí concentraciones mayores de antibiótico con menores niveles séricos. Esto puede ser importante sobre todo en aquellas patologías, como las bronquiectasias con infección bronquial crónica, en donde el antibiótico administrado por vía oral no alcanza concentraciones adecuadas en las secreciones bronquiales, y se requiere aumentar las dosis para lograr el efecto deseado⁵⁻⁷.

Desde 1967 la terapia inhalada con antibióticos ha sido utilizada en pacientes con supuración bronquial crónica en estudios no controlados, con resultados no concluyentes⁸, hasta que en 1981 Hodson et al demostraron, en el primer estudio controlado, su efectividad en la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística⁹. Desde entonces, el tratamiento antibiótico por vía inhalatoria se ha prescrito ampliamente en estos pacientes. Esta vía también se ha utilizado con éxito en la profilaxis de algunas infecciones por gérmenes oportunistas en pacientes inmunodeprimidos¹⁰⁻¹³ y, más recientemente, algunos autores estudian su utilización en la infección bronquial crónica en pacientes con bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, existen factores como el método de administración, las propiedades fisicoquímicas del fármaco, las dosis utilizadas y las características propias del paciente, que pueden in-

fluir y modificar su eficacia, y contribuyen a que en la actualidad sea todavía un tratamiento controvertido^{17,18}.

El objetivo de esta revisión es hacer una puesta al día de la situación actual de la antibioterapia inhalada, considerando las indicaciones aceptadas y las todavía en estudio, así como los antibióticos más utilizados, los métodos de administración y los efectos adversos.

Experiencia en pacientes con fibrosis quística

La introducción de los antibióticos en el tratamiento de los pacientes con fibrosis quística supuso una importante mejoría en su pronóstico; sin embargo, a medida que iba aumentando la supervivencia, aumentaba la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa*, para la cual sólo el tratamiento antibiótico por vía intravenosa era efectivo. Estos pacientes requerían frecuentes ingresos hospitalarios y la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se asociaba con un deterioro progresivo de la función pulmonar, con un aumento de la morbilidad y la mortalidad¹⁹. Al final de la década de los años setenta aparecieron las primeras experiencias en el uso de antibióticos en aerosol y en 1981 se publicó el primer estudio controlado con placebo que demostró que la utilización por vía inhalatoria de dos fármacos (gentamicina y carbenicilina), durante un período de 6 meses, en pacientes crónicamente infectados por *Pseudomonas aeruginosa* frenaba el deterioro de la función pulmonar⁹. Los mismos autores, posteriormente, demostraron que la administración de estos dos antibióticos combinados era igualmente efectiva a la administración de ceftazidima sola, en relación al placebo²⁰.

Desde entonces, han aparecido varios estudios, algunos no controlados^{21,22}, utilizando distintos antibióticos y éstos con dosis variables²¹⁻²⁴; hasta que en 1993 se publicó el primer estudio controlado multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de la tobramicina por vía inhalatoria en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*²⁵. A 71 pacientes, en fase estable, se les administró de forma cruzada tobramicina y placebo en períodos de 28 días, a dosis de 600 mg/8 h. Durante el período de tratamiento se produjo una mejoría a nivel de la FVC y del FEV₁, así como un descenso en el número de colonias de *Pseudomonas* y en el recuento de neutrófilos en sangre periférica. A pesar de utilizar

Correspondencia: Dr. M. Vendrell Relat.
Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido: 14-5-1996; aceptado para su publicación: 21-5-1996

Arch Bronconeumol 1997; 33: 41-48

dosis elevadas de tobramicina no se detectó ni ototoxicidad ni nefrotoxicidad; tampoco se observaron diferencias significativas en la aparición de resistencias entre ambos períodos de tratamiento. Los cambios en la función pulmonar, aunque significativos, fueron pequeños²⁵. En un estudio previo, realizado por los mismos autores, se demostró que esta mejoría se producía durante el primer mes de tratamiento y que, posteriormente, al finalizar 12 semanas del mismo, los parámetros de función respiratoria disminuían a los valores previos²². La falta de cambios mayores y mantenidos en la función pulmonar se debe, probablemente, a que el daño pulmonar es irreversible; estas pequeñas mejorías pueden ser causadas por la disminución en el volumen de esputo y en el edema de las vías aéreas. Hechos similares se han demostrado en pacientes con bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística tras un tratamiento prolongado con antibióticos por vía oral²⁶.

La utilización de la vía inhalatoria en pacientes con infección crónica por gérmenes distintos a *Pseudomonas* ha sido anecdótica. Sólo existe un estudio publicado en 1982 en el que se intentó su uso como profilaxis de la colonización por *S.aureus*²⁷. La utilización de cefaloridina inhalada no demostró beneficios adicionales cuando se administró conjuntamente con cloxacilina por vía oral a dosis suficientes²⁷.

Aunque algunos autores han utilizado la terapia inhalada para tratar los episodios de exacerbación en pacientes con infección bronquial crónica por *Pseudomonas*²⁸, la falta de estudios más amplios con resultados concluyentes hace que se siga aconsejando la vía intravenosa como la más eficaz²⁹. Por otra parte, la administración adicional de un antibiótico por vía inhalada al tratamiento intravenoso no ha demostrado mayores beneficios que el conseguir una mayor desaparición transitoria de *Pseudomonas* en el esputo, sin que ello tuviera ninguna trascendencia a nivel clínico ni funcional^{30,31}.

La erradicación de *Pseudomonas aeruginosa* es muy difícil una vez se ha establecido la infección crónica. Es por ello que varios autores recomiendan medidas profilácticas para intentar retrasar en lo posible su presencia y realizar un tratamiento antipseudomónico intenso y precoz cuando aparece^{32,34}. En este sentido, Valerius et al³³ demostraron, en un estudio aleatorizado, que la administración de ciprofloxacino oral junto con colistina inhalada durante 3 semanas cada vez que se aislaba *P. aeruginosa* en el cultivo rutinario de esputo, prevenía o retrasaba la infección crónica. En este estudio, la infección por *P. aeruginosa* se hizo crónica durante el período de seguimiento en el 58% de los pacientes que no recibieron tratamiento frente a un 14% de los que sí lo recibieron³³.

Indicaciones

Pacientes con fibrosis quística

A. *Infección bronquial crónica por Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento antibiótico en aerosol en estos pacientes, durante los períodos entre exacerbaciones, está ampliamente aceptado³⁵. Estudios controlados han

demostrado que esta vía de administración puede mejorar la función pulmonar^{9,20,25} y reducir el número de ingresos hospitalarios debido a exacerbaciones infecciosas^{20,36}. La administración de dos antibióticos no ha demostrado ser más eficaz que uno solo²⁰, y por contra puede dificultar el cumplimiento del paciente. No existe experiencia en el tratamiento por esta vía de la infección crónica por otros gérmenes.

B. *Colonización bronquial intermitente por Pseudomonas aeruginosa*. Es importante distinguir entre colonización intermitente e infección crónica por *P. aeruginosa*, porque la instauración de un tratamiento precoz en la colonización inicial puede posponer o incluso prevenir el desarrollo de la infección crónica³²⁻³⁵.

El tratamiento con ciprofloxacina oral junto a colistina inhalada cada vez que se aísla *P. aeruginosa* en esputo ha demostrado retrasar la infección crónica³³. Esta pauta está siendo utilizada de forma rutinaria por el grupo danés de fibrosis quística³⁷.

Pacientes con bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística que cursan con infección bronquial crónica

En pacientes con bronquiectasias que cursan con expectoración purulenta por infección bronquial crónica, se ha demostrado la presencia de una inflamación bronquial persistente, con un incremento de la actividad elastasa en esputo^{38,39} y en el lavado broncoalveolar⁴⁰. La administración prolongada de antibióticos por vía oral durante los períodos entre exacerbaciones, permite reducir esta respuesta inflamatoria contra la infección bacteriana, disminuyendo de esta forma la morbilidad y el deterioro progresivo de la función pulmonar^{7,41-44}.

Es por ello que, en la actualidad, la administración del antibiótico por vía oral es el tratamiento de elección en estos pacientes; sin embargo, algunos de ellos pueden no responder a las dosis convencionales y requerir dosis más elevadas para lograr una concentración suficiente en la zona de la infección^{6,7,45-47}. La baja penetrabilidad de algunos antibióticos⁴¹, los efectos secundarios que pueden ocasionar a dosis altas, y la eficacia de la vía inhalatoria en pacientes con fibrosis quística, han favorecido la idea de que esta vía de administración podría ser una alternativa válida en el manejo de estos pacientes^{14,16,45}. En este sentido, Stockley et al¹⁶ sugirieron que la concentración del antibiótico en el pulmón era esencial y, por ello, administraron amoxicilina por vía inhalatoria a 6 pacientes con bronquiectasias en los que el mismo antibiótico por vía oral a dosis altas (3 g/12 h) había sido ineficaz. A pesar de que estos pacientes tenían infección crónica por gérmenes diferentes (*H. influenzae* en 2 pacientes, *P. aeruginosa*, *Proteus*, *S. aureus*), se administró el mismo antibiótico a todos ellos. Los resultados mostraron una mejoría en las manifestaciones clínicas y en los valores del flujo pico espiratorio en 4 de los 6 pacientes. Esto sugiere que no sólo es importante considerar la concentración del antibiótico en la zona de la infección^{16,45}, sino también individualizar el antibiótico en función del germen que está colonizando a cada paciente.

Nuestro grupo¹⁴ realizó un estudio para comparar la eficacia del tratamiento antibiótico por vía inhalatoria y por vía oral en 18 pacientes afectados de bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística, que cursaban con expectoración purulenta persistente. Ocho pacientes presentaban infección crónica por *P. aeruginosa*, y el resto por distintos gérmenes (siete por *H. influenzae*, uno por *S. aureus*, uno por *Proteus* y uno por *S. pneumoniae*). Todos los pacientes recibieron antibióticos de amplio espectro por vía oral de forma continua durante 6 meses y, posteriormente, por vía inhalatoria durante otros 6 meses. El tratamiento por vía inhalatoria disminuyó de forma significativa el volumen del esputo, que revirtió de purulento a mucoso en todos los pacientes; disminuyó el número de infecciones respiratorias con fiebre y el número de episodios de hemoptisis. Durante el período de tratamiento por vía oral se produjo un descenso significativo tanto de la FVC como de FEV₁. Durante el tratamiento por vía inhalatoria ambos parámetros mejoraron aunque sólo la FVC de forma significativa.

En otro estudio Rosell et al¹⁵ observaron que la biterapia inhalada en pacientes con infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* permitía reducir el número y la duración de los ingresos hospitalarios en relación a aquellos pacientes que no recibieron ningún tratamiento para la infección crónica.

En conclusión, creemos que en pacientes con infección bronquial crónica por *Pseudomonas* u otros gérmenes, el tratamiento de elección debe ser la vía oral (es más cómoda, más barata y tiene un mayor cumplimiento), debiéndose reservar la vía inhalada sólo cuando el tratamiento por vía oral sea ineficaz, existan resistencias comprobadas o efectos secundarios importantes.

Profilaxis de infección pulmonar fúngica en pacientes inmunodeprimidos.

Los pacientes con neutropenia tienen incrementado el riesgo de infección fúngica respiratoria, que una vez establecida se asocia con una mortalidad elevada⁴⁸. La anfotericina B por vía inhalatoria ha sido ensayada con buenos resultados en la profilaxis de esta infección en pacientes con trasplante de médula ósea y con granulocitopenia secundaria a otras causas¹³. Recientemente, Roman et al¹², en un estudio preliminar, han observado una reducción en el número de infecciones por *Aspergillus* en pacientes trasplantados de pulmón que recibieron tratamiento con anfotericina B inhalada.

Profilaxis de la infección pulmonar por Pneumocystis carinii

Trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral es altamente efectivo para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii*; sin embargo, tiene una alta frecuencia de reacciones adversas en pacientes con infección por VIH^{49,50}. La pentamidina en aerosol ha demostrado ser una alternativa eficaz^{10,11}, con menores efectos secundarios, aunque con un índice mayor de recaídas⁴⁹⁻⁵¹.

La pentamidina en aerosol también ha sido ensayada como único tratamiento de la neumonía por *Pneumocys-*

tis carinii con resultados controvertidos⁵²⁻⁵⁴; su efectividad ha sido cuestionada por la potencial diseminación extrapulmonar de la infección y por la variabilidad en el depósito alveolar del fármaco, ya que la ventilación de las zonas con mayor infección está disminuida. Además, el aumento de la frecuencia respiratoria que presentan estos pacientes puede dificultar la penetración del fármaco en las vías aéreas más periféricas⁵².

Método de administración

La eficacia clínica del tratamiento antibiótico en aerosol depende en gran parte de su correcta administración. En este sentido, han de tenerse en cuenta varios factores que pueden afectar al depósito del aerosol en la vía aérea.

Solución del antibiótico y volumen a administrar

Los antibióticos por vía inhalatoria son administrados nebulizando una solución líquida, aunque en la actualidad se está investigando su administración en polvo^{55,56}. Para la administración de la solución líquida se utiliza la forma de preparación intravenosa que puede diluirse con agua destilada o con suero fisiológico, según el tipo de antibiótico y la osmolaridad de la solución; de tal manera que sea lo más isotónica posible para evitar un efecto broncoconstrictor^{19,57,58}.

Incluso con el nebulizador más eficaz, aproximadamente sólo un 10% de la medicación es depositada en el pulmón^{35,59-62}. Una parte del fármaco permanece en la cámara y no se nebuliza, es el llamado volumen residual. Para nebulizadores con un volumen residual de 1 ml se recomienda un volumen de solución de 4 ml⁶³. 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, por contra, prolongan el tiempo de nebulización^{64,65} con el riesgo adicional de un menor cumplimiento por parte del paciente^{63,66}.

Selección del nebulizador y del compresor

Hay un gran número de nebulizadores y compresores disponibles en el mercado entre los que se han demostrado diferencias en el tamaño de las partículas generadas, en los tiempos de nebulización y en la cantidad de sustancia total nebulizada^{60,61-70}. Una elección inapropiada puede provocar que se generen partículas demasiado grandes para penetrar en el árbol bronquial, que no se libere una cantidad suficiente del fármaco o que el tiempo de nebulización sea demasiado prolongado⁶⁵; todo lo cual puede provocar que el paciente sea infratratado.

Los aerosoles pueden ser generados por nebulizadores tipo *jet* o ultrasónicos. El nebulizador ultrasónico produce partículas de aerosol a partir de la vibración a alta frecuencia de un cristal piezoeléctrico. El nebulizador *jet* utiliza un gas a alto flujo suministrado por un compresor eléctrico que arrastra el líquido contra una superficie, creando un aerosol de partículas de distintos tamaños⁷¹. Estudios que comparan los dos tipos de ne-

bulizadores sugieren que el ultrasónico libera una mayor cantidad de fármaco pero requiere volúmenes de solución mayores⁶⁹; además, parte de la energía eléctrica requerida para su funcionamiento es convertida en calor, lo cual puede producir un aumento de la temperatura de la solución que podría afectar a la estabilidad del antibiótico^{19,35}. Por todo esto, en la actualidad los nebulizadores tipo *jet* son los más utilizados para la aerosolización de antibióticos.

El tamaño de las partículas producidas por los nebulizadores tipo *jet* varía según el modelo utilizado y según el flujo de aire del compresor^{60,64-67}. Esto es importante porque de ello depende la zona donde se deposita el aerosol en el árbol bronquial; así, las partículas de un diámetro entre 2 y 5 μ alcanzan sin dificultad el árbol bronquial, mientras que las mayores de 8 μ se depositan principalmente en la orofaringe y no alcanzan el pulmón^{59,71,72}.

El tiempo de nebulización, aparte del modelo de nebulizador y compresor, depende del volumen y de la viscosidad de la solución. El hecho de que las soluciones de antibióticos sean más viscosas que las soluciones salinas o broncodilatadoras hace que se prolongue el tiempo de nebulización y, para reducirlo, se requieren compresores más potentes^{64,65}. Tiempos de nebulización entre 15-25 min son aceptables desde el punto de vista clínico, tiempos superiores tienen el riesgo de una mala aceptación por el paciente y un menor cumplimiento⁶⁶.

Inhalación efectiva por parte del paciente

No está claro cuál ha de ser el mejor método de inhalación. En general, las inspiraciones lentas favorecen la penetración de partículas en las zonas más periféricas del pulmón, mientras que inspiraciones rápidas incrementan el depósito en las vías centrales⁶⁷. La realización de inspiraciones profundas sólo se traduce en un pequeño incremento en el depósito del aerosol que no justifica el esfuerzo requerido por el paciente⁶⁰. La inhalación debe realizarse mediante una pieza bucal⁷², ayudándose con un clip nasal cuando no se obtienen los resultados esperados⁶⁰.

Estado de la vía aérea

Estudios con radioaerosoles en pacientes con fibrosis quística han demostrado que la penetración del aerosol

en las zonas más periféricas del árbol bronquial disminuye al aumentar la obstrucción de las vías aéreas y empeorar el daño pulmonar⁷³. Por contra, la penetración mejora cuando la aerosolización es precedida por fisioterapia respiratoria y tratamiento broncodilatador⁷⁴. Es por todo ello que se recomienda administrar en primer lugar un betaagonista inhalado, posteriormente realizar la fisioterapia respiratoria y, en último lugar, aplicar el antibiótico en aerosol¹⁹.

En resumen, para la aerosolización de antibióticos se recomienda realizar tratamiento broncodilatador y fisioterapia previa a la administración; utilizar un compresor de alto flujo (> 6-8 l por min), con un nebulizador tipo *jet* que genere el mayor número de partículas entre 3 y 5 μ , en el menor tiempo posible, y utilizar soluciones lo más isotónicas posible con un volumen total de 4 a 5 ml.

Mantenimiento y limpieza del nebulizador

Las soluciones de aerosol que contienen antibióticos también son susceptibles de contaminación bacteriana⁷⁵⁻⁷⁷. El estudio bacteriológico de varios nebulizadores fue realizado tras varios métodos de limpieza; el lavado con agua caliente con un cuidadoso secado que puede ser bien al aire libre, con el aire del nebulizador o con un secador, parecen suficientes para evitar el riesgo de infección bacteriana por la terapia inhalada⁷⁸.

La Normativa SEPAR recomienda para el cuidado y manejo de estos equipos separar al máximo todos los elementos constituyentes para facilitar su limpieza; limpiar con agua corriente (a chorro), a ser posible caliente, utilizando un detergente habitual; esterilizar las partes que están en contacto directo con el paciente; personalizar al máximo el uso de estos equipos para cada paciente y utilizar material desechable⁷⁹. Es importante que el material para preparar la medicación (jeringas y agujas) sean de un solo uso y que el nebulizador sea lavado y secado después de cada uso³⁵.

Antibióticos utilizados por vía inhalatoria

Aunque la mayoría de estudios han sido realizados con aminoglucósidos, también existe experiencia con otros antibióticos. En la práctica clínica el antibiótico se elige en función del estudio microbiológico de esputo³⁵; si se dispone de varios a elegir hay que intentar utilizar

TABLA I
Antibióticos más comúnmente usados en aerosol

Antibiótico	Dosis	Osmolaridad* mOsm/kg	Coste ptas./día**
Tobramicina	100 mg/12 h + 2 ml SF	243	900
Ticarcilina	1.000 mg/12 h + 4 ml AD	2.042	600
Colistina	10 ⁶ U/12 h + 4 ml AD	63	200
	10 ⁶ U/12 h + 4 ml SF	338	200
Ceftazidima	500 mg/12 h + 5 ml AD	364	2.000
	1.000 mg/12 h + 5 ml AD	684	4.000
Cefotaxima	500 mg/12 h + 4 ml AD	458	1.500
	1.000 mg/12 h + 4 ml AD	813	3.000

*Determinaciones realizadas por la Dra. Pelegrí. Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Vall d'Hebron; **hay que sumar el coste del sistema de administración: nebulizador y material desechable; AD: agua destilada; SF: suero fisiológico.

el mejor tolerado y, de éstos, el más económico. Las dosis, la osmolalidad de las soluciones y el coste, se resumen en la tabla I.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos tienen una buena actividad antiseudomona, pero cuando se administran por vía sistémica la concentración en las secreciones bronquiales es baja^{59,80}. Son unos de los antibióticos más usados para el tratamiento de la infección crónica por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística. Su presentación es en forma líquida y no requieren reconstitución¹⁹. Las soluciones de aminoglucósidos contienen bisulfato sódico en cantidad variable, el cual se sospecha que podría provocar una mayor irritación de las vías aéreas¹⁷.

1. *Gentamicina*. Su principal ventaja es ser el más económico del grupo; sin embargo, su actividad contra *Pseudomonas* es menor que la tobramicina⁸¹ y el índice de resistencias mayor¹⁹. En un estudio reciente se demostró que el 58% de las cepas de *Pseudomonas* estudiadas en un laboratorio de microbiología procedentes de pacientes con fibrosis quística, tenían resistencia a gentamicina⁸². La dosis utilizada es 80 mg cada 12 h.

2. *Tobramicina*. Tiene una actividad antimicrobiana similar a gentamicina pero con una mayor actividad intrínseca contra *P. aeruginosa*⁸¹; las resistencias son menores⁸² y es menos nefrotóxica¹⁹.

Las dosis utilizadas varían desde 100 mg cada 12 h, 100 mg cada 8 h o 200 mg cada 12 h.

3. *Amikacina*. Es un derivado semisintético de la kanamicina que puede ser útil cuando existen resistencias al resto de aminoglucósidos^{19,81}; sin embargo, existe poca experiencia en la bibliografía acerca de su uso en aerosol³⁰. Las dosis utilizadas son 100 mg cada 12 h³⁰.

Colistina

Tiene una buena actividad antiseudomona pero baja sobre los gérmenes grampositivos y sobre *Pseudomonas cepacia*¹⁹. Las resistencias bacterianas son muy poco frecuentes, probablemente porque apenas se utiliza por vía sistémica¹⁹. Todo esto, unido al hecho de que es uno de los antibióticos más económicos, lo convierte en un antibiótico de primera elección para el tratamiento de la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística^{19,35}. Sin embargo, en nuestro país debe solicitarse al Servicio de Medicamentos Extranjeros de la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo, lo que puede dificultar su disponibilidad. Su presentación es en polvo. La dosis utilizada es de un millón de unidades cada 12 h, que puede disolverse en suero fisiológico o en agua destilada, resultando esta última una solución hiposmolar. Algunos autores utilizan dosis superiores de hasta 2 millones de unidades cada 12 h³⁷. Aunque en general es bien tolerada^{23,33}, en un estudio en pacientes adultos con fibrosis quística se constató hasta un 32% de intolerancia

al tratamiento cuando se administró en solución hiperosmolar⁸³.

Ticarcilina

Es una carboxipenicilina semisintética con buena actividad contra *Pseudomonas*⁸¹. La solución de ticarcilina es la más hiperosmolar, hecho que puede incrementar el riesgo de provocar broncoconstricción⁵⁸. Por otra parte, la solución presenta un olor desagradable que puede dificultar la aceptación por parte del paciente. Su principal ventaja es que puede utilizarse en pacientes embarazadas con infección crónica por *Pseudomonas*.

Amoxicilina

Ha sido utilizada en pacientes con bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística^{16,45}. No tiene una buena actividad antiseudomona y es hidrolizada por las cepas bacterianas productoras de betalactamasas, que constituyen un problema considerable en nuestro país⁸⁴.

Ceftazidima

Es una cefalosporina de tercera generación con una buena actividad antiseudomona y contra *H. influenzae*, pero menor contra *S. aureus*^{19,81}. El mayor inconveniente es su elevado coste. La presentación es en polvo y hay que reconstituirlo con agua destilada.

Cefotaxima

Es una cefalosporina de tercera generación con una buena actividad contra *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, siendo las cepas de *Pseudomonas* generalmente resistentes⁸¹. Aunque en la bibliografía no existe experiencia con su administración en aerosol, nuestro grupo la ha utilizado con buena tolerancia y buenos resultados en pacientes con bronquiectasias extensas e infección bronquial crónica por *H. influenzae*, que no se controlaban clínicamente con antibióticos por vía oral¹⁴. Su mayor inconveniente es también su elevado coste.

Anfotericina B

Su indicación principal sería la profilaxis de la infección fúngica en pacientes con neutropenia¹³ y en trasplantados de pulmón¹². Los resultados son escasos pero parece que la tolerancia es buena. Las dosis utilizadas varían desde 5 mg cada 12 h¹³ a 6 mg cada 8 horas¹². Dosis superiores (10 mg cada 12 h) pueden dar lugar a efectos secundarios que obliguen a suspender el tratamiento⁸⁵.

Pentamidina

En la actualidad se utiliza como alternativa al trimetoprim-sulfametoxazol para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con sida^{10,11}. El efecto secundario más importante es el broncospasmo que se ha descrito en un 26% de los pacientes tratados y

que no siempre se solventa con la administración previa de un broncodilatador⁸⁶.

La profilaxis con este fármaco se ha relacionado con una presentación radiológica atípica de las recaídas, con un predominio en los lóbulos superiores^{87,88}; y con un mayor riesgo de presentar neumotórax⁸⁹. La dosis utilizada es de 300 mg cada 4 semanas^{10,49-51}.

Efectos secundarios

En general los antibióticos por vía inhalatoria son bien tolerados; sin embargo, algunos pacientes pueden presentar tos o broncoconstricción durante su administración, que se ha relacionado con la osmolalidad de la solución^{19,57}. La inhalación de soluciones hipertónicas o hipotónicas pueden causar broncoconstricción en individuos con hiperreactividad bronquial^{58,90}, aunque no se ha correlacionado con el nivel de respuesta a la histamina o a la metacolina^{58,91}. En la tabla I se muestra la osmolalidad de las diferentes soluciones utilizadas en nuestro centro. La solución de ticarcilina disuelta en agua destilada es la más hiperosmolar y la que se ha relacionado con un mayor descenso de la función pulmonar⁵⁸.

Durante las primeras administraciones del antibiótico es recomendable medir la función pulmonar antes y después de la inhalación, y administrar un broncodilatador previo si se detecta una disminución de los parámetros de función respiratoria^{19,35}. Si esto no es suficiente, hay que intentar utilizar soluciones isotónicas del mismo antibiótico o cambiar de antibiótico³⁵.

La posibilidad de toxicidad sistémica, en especial tras la inhalación de aminoglucósidos, no ha sido demostrada. En un estudio en 8 pacientes con fibrosis quística, tras la inhalación de gentamicina con dosis que variaron entre 120 y 600 mg, la concentración sérica máxima se produjo tras la dosis máxima, y osciló entre 1,5 y 4,2 mg/l⁹². Con dosis de tobramicina de 80 mg los niveles séricos fueron inferiores a 1 mg/l^{21,24}. Estudios durante 20²¹ y 32 meses²⁴, a estas dosis, no han demostrado ni ototoxicidad ni nefrotoxicidad y tampoco con dosis de 600 mg durante 3 meses²². En un estudio realizado en la población normal en nuestro centro (datos no publicados), la concentración máxima en plasma se alcanzó entre los 5 y 60 min tras la inhalación; los niveles oscilaron entre 0,4 y 1,2 mg/l con dosis de 200 mg, y entre 0,2 y 0,35 mg/l con dosis de 100 mg (determinaciones realizadas por la Dra. L. Pou del Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Vall d'Hebron).

Así pues, la cantidad de aminoglucósido absorbida a nivel sistémico tras la administración en aerosol es baja; sin embargo, dado que la toxicidad de los aminoglucósidos es dependiente de la dosis, se requieren estudios a más largo término para confirmar que no existe riesgo de toxicidad¹⁸.

Durante la administración del aerosol se producen pequeñas liberaciones del fármaco al aire ambiente que pueden incrementarse en caso de interrumpir la inhalación o durante episodios de tos. El riesgo de exposición repetida es importante en el caso del personal sanitario

que administra la pentamidina ya que se han detectado niveles del fármaco en orina⁹³ y efectos secundarios a nivel respiratorio⁹⁴. El uso de válvulas inspiratorias y de filtros puede disminuir esta liberación del fármaco.

Inconvenientes

Posibilidad de selección de organismos resistentes

A pesar de que la administración prolongada de un antibiótico puede favorecer la selección de bacterias resistentes, la mayoría de estudios controlados han demostrado que la aparición de resistencias a *Pseudomonas* es similar en el grupo tratado por vía inhalatoria y en el grupo control^{9,20,23,25}. Sólo hay que destacar un estudio, en el que el 33% de pacientes tratados presentaron resistencias²⁴; sin embargo, esto no tuvo ninguna traducción clínica, probablemente porque la concentración de tobramicina alcanzada en el bronquio fue mayor que la utilizada para medir la concentración inhibitoria mínima estándar²⁴.

En pacientes con bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística, nuestro grupo observó la aparición de resistencias transitorias en 2 de los 8 pacientes con infección crónica por *Pseudomonas*, que desaparecieron a los 2 meses de cambiar el antibiótico¹⁴.

Coste

El hecho de que la vía inhalatoria requiera un sistema de administración, que las preparaciones utilizadas sean de uso parenteral y que se administren durante períodos prolongados, puede hacer de esta vía una de las más costosas. Probablemente este coste disminuye si se consigue estabilizar al paciente y se evita la aparición de exacerbaciones infecciosas que requieran ingresos hospitalarios. De los antibióticos disponibles, la gentamicina y la colistina son los más económicos, mientras que la ceftazidima es el más caro, siendo la diferencia de precio entre ambas de unas 4.000 pesetas diarias.

Cumplimiento

Uno de los principales inconvenientes de la administración del antibiótico en aerosol es que el paciente ha de dedicarle un tiempo. La nebulización dura aproximadamente 20 min, más el tiempo empleado en la preparación del nebulizador y de la medicación; y esto debe realizarse dos veces al día. El mal cumplimiento en estudios realizados en pacientes con fibrosis quística oscila entre el 7 y el 20%^{20,24,25}. En pacientes adultos con bronquiectasias el tratamiento fue irregular en algún momento en el 27% de los pacientes¹⁴.

Menor depósito en la zona de mayor infección

Estudios con aerosoles conteniendo radisótopos han mostrado que en los pacientes con fibrosis quística existe una marcada heterogeneidad en el patrón de depósito de las partículas en el pulmón^{73,74}. El depósito de aerosol parece ser menor en las áreas de atelectasia o conso-

lidación, donde el flujo de aire es mínimo y la zona de infección presumiblemente mayor¹⁸. Esto podría limitar la eficacia terapéutica particularmente en pacientes con enfermedad más avanzada y en pacientes durante una exacerbación aguda.

Conclusión y futuras directrices

La administración del antibiótico en aerosol es eficaz en el tratamiento de la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. Investigaciones actuales muestran que también puede ser útil en pacientes con bronquiectasias secundarias a otras etiologías y en la profilaxis de determinadas infecciones oportunistas. No parece una buena vía para el tratamiento de la infección respiratoria aguda. Su eficacia está en relación con la dosis de antibiótico depositada en la zona de la infección, que depende de la técnica y el sistema de aerosolización. Sus principales inconvenientes son el coste y el tiempo que requiere su administración.

A pesar de que se ha demostrado la efectividad de esta vía en pacientes seleccionados, llama la atención la escasez de estudios en relación a la farmacocinética pulmonar de los antibióticos utilizados; esto hace que en la mayoría de los casos las dosis prescritas, los intervalos de administración y la duración de los tratamientos sean en la actualidad totalmente empíricos. Por tanto, en la práctica clínica si el tratamiento antibiótico por vía oral es efectivo y bien tolerado, la vía inhalatoria no está justificada.

BIBLIOGRAFÍA

- Yernault JC. Inhalation therapy: a historical perspective. *Eur Respir Rev* 1994; 4: 18, 65-67.
- Clarke S. Principles of inhaled therapy. En: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ, editores. *Respiratory medicine*. Londres: Saunders Company Ltd., 1995; 485-492.
- Vermeire P. European trends in inhalation therapy. *Eur Respir Rev* 1994; 4: 18, 89-91.
- Sanchís J. New trends in aerosol therapy: the clinicians view. *Eur Respir Rev* 1994; 4: 18, 106-107.
- Cole P, Robert DE. High dose antibiotic is logical, effective, and economical in treatment of severe bronchial sepsis. *Lancet* 1983; 29: 248-249.
- Cole PJ, Roberts DE, Davies SF, Knight RK. A simple oral antimicrobial regimen effective in severe chronic bronchial suppuration associated with culturable *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11: 109-113.
- Currie DC, Garbett ND, Chan KL, Higgd E, Todd H, Chadwick MV et al. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. *Q J Med* 1990; 280: 799-816.
- Pines A, Raafat H, Plucinski K. Gentamicin and colistin in chronic purulent bronchial infections. *Brit Med J* 1967; 2: 543-545.
- Hodson ME, Penketh ARL, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 1981; 2: 1.137-1.139.
- Leoung GS, Feigal DW, Montgomery B, Corkery K, Wardlaw L, Adams M et al. Aerosolized pentamidine for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1990; 323: 769-775.
- Hirschel B, Lazzarin A, Chopard P, Opravil M, Furrer HJ, Rüttimann S et al. A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.079-1.083.
- Román A, Gavalda J, Bravo C, Montané M, Monforte V, Murio C et al. Prophylaxis with amphotericin B nebulized and ganciclovir (DHPG) in lung transplant patients. *Eur Respir J* 1994; 7 (Supl 18): 249.
- Conneally E, Cafferkey MT, Daly PA, Keane CT, McCann SR. Nebulized amphotericin B as prophylaxis against invasive aspergillosis in granulocytopenic patients. *Bone Marrow Transplantation* 1990; 5: 403-406.
- Vendrell M, De Gracia J, Mayordomo C, Miravittles M, Morell F. Efficacy of aerosolized antibiotics in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (Supl): 475.
- Rosell A, Orriols R, Roig J, Balcells E, Bellver P, Ferrer A et al. Out-patient inhaled antibiotic treatment in non-mucoviscidotic patients with bronchiectasis colonized by *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1995; 8(Supl 19): 128.
- Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. *Clinical Therapeutics* 1985; 7: 593-599.
- Smith AL, Ramsey B. Aerosol administration of antibiotics. *Respiration* 1995; 62 (Supl 1): 19-24.
- MacLusky I, Levison H, Gold R, McLaughlin FJ. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: is there a therapeutic effect? *J Pediatr* 1986; 108: 861-865.
- Littlewood JM, Smye SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 788-792.
- 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.
- Steinkamp G, Tümler B, Gappa M, Albus A, Potel J, Döring G et al. Long-term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 91-98.
- Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, Hack B, Williams-Warren J, Weber A et al. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 265-271.
- 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: 831-838.
- 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: 42-48.
- 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: 1.740-1.746.
- Hill SL, Stockley RA. Effect of short and long term antibiotic response on lung function in bronchiectasis. *Thorax* 1986; 41: 798-800.
- Nolan G, McIvor 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: 626-630.
- Cooper DM, Harris M, Mitchell I. Comparison of intravenous and inhalation antibiotic therapy in acute pulmonary deterioration in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 242.
- Hoiby N, Pedersen SS, Shand GH, Döring G, Holder IA, editores. *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Antibiot Chemother* 1989; 42: 229-236.
- 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.
- Stephens D, Garey N, Isles A, Levinson H, Gold R. Efficacy of inhaled tobramycin in the treatment of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis* 1983; 3: 209-211.
- Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulized colomycin for early pseudomonas colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 13: 865.

33. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338: 725-726.
34. Baranda F, Vázquez C, Elorz J, Lejarreta R, Ciruelos E, Gil P. Tratamiento precoz de la colonización bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 1994; 30 (Supl 1): 76.
35. Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, Heijerman HGM, Bakker W. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.594-1.604.
36. Wall MA, Terry AB, Eisenberg J, McNamara M, Cohen R. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. *Lancet* 1983; 1: 1.325.
37. Hoiby N. Antibiotic therapy for chronic infection of *Pseudomonas* in the lung. *Ann Rev Med* 1993; 44: 1-10.
38. Stockley RA, Hill SL, Morrison HM, Starkie CM. Elastolytic activity of sputum and its relation to purulence and to lung function in patients with bronchiectasis. *Thorax* 1984; 39: 408-413.
39. Lloberes P, Montserrat E, Montserrat JM, Picado C. Sputum sol phase proteins and elastase activity in patients with clinically stable bronchiectasis. *Thorax* 1992; 47: 88-92.
40. Sepper R, Kontinen YT, Ingman T, Sorsa T. Presence, activities, and molecular forms of cathepsin G, elastase, a1-antitrypsin, and a1-antichymotrypsin in bronchiectasis. *J Clin Immunol* 1995; 15: 27-34.
41. Currie DC, Higgs E, Metcalfe S, Roberts DE, Cole PJ. Simple method of monitoring colonising microbial load in chronic bronchial sepsis: pilot comparison of reduction in colonising microbial load with antibiotics given intermittently and continuously. *J Clin Pathol* 1987; 40: 830-836.
42. Hill SL, Burnett D, Hewetson KA, Stockley RA. The response of patients with purulent bronchiectasis to antibiotics for four months. *Q J Med*, 1988; 250: 163-173.
43. Rayner C, Tillotson G, Cole PJ, Wilson R. Efficacy and safety of long-term ciprofloxacin in the management of severe bronchiectasis. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 149-156.
44. Stockley RA, Hill SL, Morrison HM. Effect of antibiotic treatment on sputum elastase in bronchiectatic outpatients in a stable clinical state. *Thorax* 1984; 39: 414-419.
45. Hill SL, Morrison HM, Burnett D, Stockley RA. Short term response of patients with bronchiectasis to treatment with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation. *Thorax* 1986; 41: 559-565.
46. Symonds J. Penetration of antibiotics into the respiratory tract. *Br Med J* 1987; 294: 1.181-1.182.
47. Stockley RA, Hill SL. Appropriate dose antibiotics in chronic bronchial sepsis. *Lancet* 1984; 27: 977-978.
48. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk BJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 345-351.
49. Schneider MME, Hoepelman AIM, Eeftink Schattenkerk JKM, Nielsen TL, Van der Graaf Y, Frissen JPHJ et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.836-1.841.
50. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: AIDS Clinical Trials Group protocol 021. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.842-1.848.
51. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 693-699.
52. Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 113: 195-202.
53. Conte JE, Chernoff D, Feigal DW, Joseph P, McDonald C, Golden JA. Intravenous or inhaled pentamidine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 113: 203-209.
54. Miller RF, Godfrey-Faussett PG, Semple SJG. Nebulised pentamidine as treatment for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Thorax* 1989; 44: 565-569.
55. Conway SP, Watson A, Pond M, Bayston S, Booth R, Ghonheim A. Sputum gentamicin (G) levels after delivery by rotahaler and nebuliser. *Eur Respir J* 1993; 6 (Supl 17): 230.
56. Goldman JM, Boyston SM, O'Connor S, Meigh RE. Inhaled micronised gentamicin powder: a new delivery system. *Thorax* 1990; 45: 939-940.
57. Götz M, Schimmelpfeennig A, Koller DY. Aerosolized colistin in patients with cystic fibrosis (CF): effects on pulmonary function and markers of inflammation. *Ped Pulmonol* 1993; (Supl 9): 265.
58. Chua HL, Collins GC, Le Souëf PN. Bronchial response to nebulized antibiotics in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 1.114-1.116.
59. Stout SA, Derendorf H. Local treatment of respirator infections with antibiotics. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 322-329.
60. Newman SP, Woodman G, Clarke SW. Deposition of carbenicillin aerosols in cystic fibrosis: effects of nebuliser system and breathing pattern. *Thorax* 1988; 43: 318-322.
61. Hurley PK, Smye SW, Cunliffe H. Assessment of antibiotic aerosol generation using commercial jet nebulizers. *J Aerosol Med* 1994; 7: 217-228.
62. Ilowite JS, Gorvoy JD, Smaldone GC. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.445-1.449.
63. Kendrick AH, Smith EC, Denyer J. Nebulizers-fill volume, residual volume and matching of nebulizer to compressor. *Respiratory Medicine* 1995; 89: 157-159.
64. Newman SP, Pellow PGD, Clarke SW. Choice of nebulisers and compressors for delivery of carbenicillin aerosol. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 160-168.
65. Newman SP, Pellow PGD, Clarke SW. Efficient nebulisation of powdered antibiotics. *Int J Pharm* 1987; 36: 55-60.
66. Newman SP, Pellow PGD, Clay MM, Clarke SW. Evaluation of jet nebulizers for use with gentamicin solution. *Thorax* 1985; 40: 671-676.
67. Newman SP, Pellow PGD, Clarke SW. Droplet size distributions of nebulised aerosols for inhalation therapy. *Clin Physiol Meas* 1986; 7: 139-146.
68. Loffert DT, Ikle D, Nelson HS. A comparison of commercial jet nebulizers. *Chest* 1994; 106: 1.788-1.793.
69. Faurisson F, Dessanges JF, Grimfeld A, Beaulieu R, Kitzis MD, Peytavin G et al. Nebuliser performance: AFLM study. *Respiration* 1995; 62 (Supl 1): 13-18.
70. Hardy JG, Newman SP, Knoch M. Lung deposition from four nebulizers. *Respiratory Medicine* 1993; 87: 461-465.
71. Clarke S. Principles of inhaled therapy. En: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ, editores. *Respiratory medicine*. Londres: Saunders Company Ltd., 1995; 1.286-1.316.
72. Balmes JR, Chaisson R, Dolovich MB, Fallat R, Kacmarck RM, Matthys H et al. Aerosol Consensus Statement. *Chest* 1991; 100: 1.106-1.119.
73. Mukhopadhyay S, Staddon GE, Eastman C, Palmer M, Rhys E, Carswell F. The quantitative distribution of nebulized antibiotic in the lung in cystic fibrosis. *Respiratory Med* 1994; 88: 203-211.
74. Kuni CC, Regelman WE, DuCret RP, Boudreau RJ, Budd JR. Aerosol scintigraphy in the assessment of therapy for cystic fibrosis. *Clin Nucl Med* 1992; 17: 90-93.
75. Oie S, Kamiya A. Bacterial contamination of aerosol solutions containing antibiotics. *Microbios* 1995; 82: 109-113.
76. Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK, Perlman R, Bannatyne R, Gold R et al. *Pseudomonas* species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment. *J Pediatr* 1987; 111: 212-216.
77. Kuhn RJ, Lubin AH, Jones PR, Nahata MC. Bacterial contamination of aerosol solutions used to treat cystic fibrosis. *Am J Hosp Pharm* 1982; 39: 308-309.
78. Hüls G, Lindemann H, Lüdtke S, Füssle R, Schiefer HG. Cleaning of jet nebulizers used by outpatients. *Eur Respir J* 1993; 6 (Supl 17): 230.
79. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre control microbiológico en los equipos de función y terapia respiratoria. Barcelona: Doyma, 1995.
80. Valcke Y, Pauwels R, Van Der Straeten M. Pharmacokinetics of antibiotics in the lungs. *Eur Respir J* 1990; 3: 715-722.
81. Drug Evaluations Annual (11.^a ed.). American Medical Association. Chicago: Saunders, 1995.
82. Ferrer A, Bellver P, Cobos N, Liñán S, Codina G, Fernández F. Fibrosis quística: Estudio microbiológico durante un período de 8 años. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 494-500.

83. Maddison M, Dodd M, Webb AK. Nebulized colistin causes chest tightness in adults with cystic fibrosis. *Respir Med* 1994; 88: 145-147.
84. Perea EJ, García-Iglesias MC, Martín R, Verdaguier R, García J, Borrás R et al. Resistencias en *Haemophilus influenzae* en España. *Enf Infecc y Microbiol Clín* 1988; 4: 16-24.
85. Dubois J, Bartter T, Gryn J, Pratter MR. The physiologic effects of inhaled amphotericin B. *Chest* 1995; 108: 750-753.
86. Katzman M, Meade W, Iglar K, Rachlis A, Berger P, Chan CK. High incidence of bronchospasm with regular administration of aerosolized pentamidine. *Chest* 1992; 101: 79-81.
87. Jules-Elysee KM, Stover DE, Zaman MB, Bernard EM, White DA. Aerosolized pentamidine: effect on diagnosis and presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med* 1990; 112: 750-757.
88. Baskin MI, Abd AG, Ilowite JS. Regional deposition of aerosolized pentamidine. Effects of body position and breathing pattern. *Ann Intern Med* 1990; 113: 677-683.
89. Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JWM, Bernard EM, Blum S, Carrow M et al. Pneumothorax in AIDS. *Ann Intern Med* 1991; 114: 455-459.
90. Schoeffel RE, Anderson SD, Altounyan REC. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulized solutions of distilled water and saline. *Br Med J* 1981; 283: 1.285-1.287.
91. Boulet LP, Legris C, Thibault L, Turcotte H. Comparative bronchial responses to hyperosmolar saline and methacholine in asthma. *Thorax* 1987; 42: 953-958.
92. Zach MS. Antibiotic treatment, aerosol therapy: discussion. *Chest* 1988; 94: 160-161.
93. O'Riordan TG, Smaldone GC. Exposure of health care workers to aerosolized pentamidine. *Chest* 1992; 101: 1.494-1.499.
94. Balmes JR, Estacio PI, Quinlan P, Kelly T, Corkery K, Blanc P. Respiratory effects of occupational exposure to aerosolized pentamidine. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 145-150.