

## Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística

R. Cantón<sup>a</sup>, N. Cobos<sup>b</sup>, J. de Gracia<sup>b</sup>, F. Baquero<sup>a</sup>, J. Honorato<sup>c</sup>, S. Gartner<sup>b</sup>, A. Álvarez<sup>b</sup>, A. Salcedo<sup>d</sup>, A. Oliver<sup>e</sup> y E. García-Quetglas<sup>c</sup>, en representación del Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística\*

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

<sup>b</sup>Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Pamplona. Navarra. España.

<sup>d</sup>Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>e</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

### Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva. Se produce como consecuencia de la alteración del gen *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), situado en el brazo largo del cromosoma 7<sup>1</sup>. Su producto, la proteína CFTR, participa mayoritariamente en el transporte de cloro, la liberación de adenosín trifosfato (ATP) y la regulación de canales de transporte de iones. Su alteración determina un transporte anormal de iones en un gran número de células epiteliales en diferentes sistemas y órganos, principalmente del tracto gastrointestinal y respiratorio<sup>2,3</sup>. Este hecho condiciona la disfunción de diversas glándulas exocrinas y tiene como manifestaciones más importantes el aumento de electrolitos en el sudor, la insuficiencia pancreática y la inflamación e infección de la vía respiratoria.

Inicialmente, un alto porcentaje de los pacientes con FQ moría por las alteraciones en el aparato digestivo asociadas a la enfermedad, y el 70% de los niños afectados fallecía antes de cumplir el primer año de vida<sup>4,5</sup>. En la actualidad, la supervivencia alcanza cifras que superan ampliamente los 30 años de vida y las complicaciones más importantes se relacionan con la infección bacteriana crónica broncopulmonar y la inflamación

concomitante<sup>3,6,7</sup>. La utilización de antimicrobianos en estos pacientes para controlar la infección bronquial y las exacerbaciones ha contribuido decisivamente a mejorar la calidad de vida y las expectativas de supervivencia. El conocimiento actual de la relevancia de *Pseudomonas aeruginosa* por encima del resto de los patógenos y su participación en el deterioro de la funcionalidad pulmonar<sup>8</sup>, los nuevos datos acerca de los procesos que determinan el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos en este microorganismo<sup>9</sup>, las nuevas formulaciones y los nuevos usos de los antimicrobianos en la FQ<sup>3,10</sup> y la constatación de la importancia de la erradicación de *P. aeruginosa* en los primeros momentos de la colonización y de su control en la infección crónica<sup>11</sup> justifican la elaboración de este documento. Su abordaje es multidisciplinar e incluye aspectos relacionados con la ecología de la colonización por *P. aeruginosa* y el desarrollo de resistencias a los antimicrobianos, el seguimiento microbiológico y clínico del paciente colonizado por este patógeno, la terapéutica antimicrobiana relacionada con *P. aeruginosa* en su faceta farmacocinética y farmacodinámica, y el control clínico y microbiológico del tratamiento antimicrobiano.

### Importancia de la colonización-infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística

*P. aeruginosa* es el microorganismo más prevalente que coloniza la vía respiratoria en los enfermos con FQ. Aparece en el 50% de los pacientes menores de 18 años y en más del 80% de los de mayor edad. La colonización-infección por *P. aeruginosa* se relaciona claramente con una mayor morbilidad y mortalidad en el paciente con FQ; se ha evidenciado un progresivo deterioro de la función pulmonar y una supervivencia menor, y se ha comprobado que su adquisición en edades tempranas influye negativamente en el pronóstico de la enfermedad<sup>3,12,13</sup>.

\*Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano del Paciente con Fibrosis Quística, con participación de la Sociedad Española de Fibrosis Quística (SEFQ): J. Dapena, L. Máiz y C. Vázquez; Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP): C. Antelo, N. Cobos, S. Gartner y A. Salcedo; Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC): R. Cantón, L. Martínez-Martínez y A. Oliver; Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ): F. Baquero, E. García-Quetglas y J. Honorato; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR): A. Álvarez, L. Borderías, J. de Gracia y M. Vendrell.

Correspondencia: Dr. R. Cantón.  
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Ctra. Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: rcanton.hrc@salud.madrid.org

### Historia natural de la colonización-infección

La colonización e infección del árbol bronquial en el paciente con FQ es consecuencia de procesos relacionados con la alteración del gen *CFTR* y para ello se han postulado diversas teorías, algunas de ellas no demostradas en su totalidad<sup>14</sup>. El transporte inadecuado de electrolitos en el epitelio respiratorio provoca alteraciones en el volumen y la composición del moco y el líquido periciliar. También eleva la cantidad de NaCl que determina la inactivación de las defensinas o péptidos naturales del moco respiratorio con actividad antimicrobiana<sup>15-17</sup>. Asimismo, las mutaciones en el gen *CFTR*, sobre todo en los pacientes homocigóticos con la mutación F508del, provocan un defecto en la maduración de las proteínas que se traduce en la incorporación de asialo-gangliósidos en la superficie de las células epiteliales. Estos glucolípidos actuarían como receptores de *P. aeruginosa*, facilitando la colonización por este microorganismo<sup>15</sup>. También se ha postulado que la proteína CFTR normal actúa como receptor de la internalización de *P. aeruginosa* en el proceso de eliminación de este microorganismo del moco respiratorio, hecho que no se produce en el paciente con FQ<sup>18</sup>.

Por otra parte, en los pacientes con FQ se incrementa la síntesis de diversos mediadores de la inflamación, esencialmente interleucina (IL)-1, IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , incluso antes de que se produzca la colonización por *P. aeruginosa*. La reducción en paralelo de la producción de IL-10 que presenta una actividad antiinflamatoria limita los procesos de autorregulación de la inflamación y genera la acumulación de neutrófilos, que liberan elastasas, leucocidinas y otras enzimas proteolíticas que lesionan el epitelio pulmonar e interfieren con los mecanismos fagocíticos de defensa<sup>8,19</sup>.

### Epidemiología de la colonización-infección y cronoinfección pulmonar

La frecuencia y el tipo de microorganismos que producen infecciones en el tracto respiratorio del paciente con FQ varían con la edad. En los primeros años de la vida, las infecciones virales (adenovirus, rinovirus y coronavirus) y por *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* son frecuentes. Estos agentes podrían favorecer la denudación del epitelio y estimular la atracción de los neutrófilos y provocar un estado crónico de inflamación que puede evidenciarse incluso antes de aislarse los patógenos clásicos en estos pacientes<sup>20-22</sup>. Con posterioridad, es frecuente el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, aunque son rápidamente relegados a un segundo plano y sustituidos por *Staphylococcus aureus* y *P. aeruginosa*<sup>8</sup>. Por último, y como consecuencia del tratamiento antimicrobiano y del deterioro pulmonar, se incrementa el aislamiento de otros bacilos gramnegativos no fermentadores, entre los que destacan *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. y especies del complejo *Burkholderia cepacia*<sup>6</sup>.

Se ha demostrado que en un número importante de pacientes con FQ, la colonización por *P. aeruginosa* se produce antes de los 3 años de vida, generalmente a

partir de microorganismos presentes en el medioambiente<sup>23</sup>. En algunos casos se detecta la respuesta de anticuerpos frente a *P. aeruginosa* antes de que los cultivos sean positivos para este patógeno a partir de muestras faríngeas o del tracto respiratorio inferior<sup>22</sup>. Inicialmente, la colonización del tracto respiratorio se produce por morfotipos no mucosos, generalmente sensibles a los antimicrobianos, y se presenta con una baja densidad bacteriana<sup>22,24,25</sup>. Con posterioridad, y durante un período variable, los cultivos de las muestras respiratorias pueden ser intermitentes. Sólo en los períodos iniciales de la colonización parece posible la erradicación de este microorganismo<sup>11</sup>.

Por otra parte, a medida que progresa la colonización, *P. aeruginosa* altera su crecimiento en el pulmón del paciente con FQ para mejorar su capacidad de supervivencia (persistencia), crece en biopelículas y genera gran cantidad de alginato, con lo que dificulta el tratamiento con antimicrobianos y los procesos de fagocitosis<sup>26</sup>. En estas condiciones, se produce una selección de clones específicos con mejor adaptación y la colonización del pulmón es prácticamente permanente, por lo que su erradicación es casi imposible. A lo largo de la vida del paciente con FQ suele persistir un único genotipo, aun en los casos en los que se produce una falsa erradicación bajo tratamiento con pautas efectivas con antimicrobianos<sup>27,28</sup>. A pesar de ello, se produce una diversificación en los diferentes compartimientos pulmonares, con aparición de múltiples morfotipos, auxotróficas y perfiles diferentes de sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos<sup>27</sup>.

Durante todo este proceso, *P. aeruginosa* desempeña un papel central en el deterioro de la función pulmonar<sup>3,11</sup>. La prevalencia de la infección por *P. aeruginosa* se incrementa con la edad del paciente<sup>6</sup>. Hasta un 30% de los pacientes menores de 2 años pueden tener cultivos positivos con *P. aeruginosa*. Esta cifra se eleva a un 40, un 60 y un 80% cuando se consideran niños entre 2 y 10 años, pacientes entre 11 y 18 años y mayores de 18 años, respectivamente. Los factores de riesgo para la colonización-infección temprana por *P. aeruginosa* incluyen la infección previa por *S. aureus*, ser mujer, presencia en homocigosis de la mutación F508del y el contacto previo con pacientes adultos con FQ<sup>29-32</sup>.

### Consecuencias clínicas de la colonización-infección

Las manifestaciones clínicas de la FQ en el aparato respiratorio son variables tanto en frecuencia como en intensidad. Dependen de aspectos relacionados con el genotipo de la enfermedad, el patrón de colonización pulmonar y el manejo clínico del paciente<sup>3</sup>. La infección por *P. aeruginosa* ejerce un efecto claramente negativo sobre la función pulmonar y su pronóstico es peor cuanto más temprano se produce la colonización inicial<sup>12,33,34</sup>. En este sentido, los pacientes colonizados por *P. aeruginosa* durante los primeros 5 años de vida tienen un riesgo mayor de mortalidad (2,6 veces) que los pacientes con FQ sin colonización por este microorganismo. También se observan unos valores significativamente más bajos de volumen espiratorio forzado en el primer se-

gundo (FEV<sub>1</sub>), menor percentil de peso y aumento del número de hospitalizaciones<sup>12</sup>. En algunos casos se ha correlacionado la presencia de determinados genotipos y fenotipos con un mayor riesgo de colonización por *P. aeruginosa*<sup>35,36</sup> y con una peor función pulmonar<sup>37</sup>. Por otra parte, se ha evidenciado la existencia de factores genéticos secundarios, no relacionados con el gen *CFTR*, capaces de modular el fenotipo clínico<sup>38,39</sup>.

En los primeros momentos, la colonización por *P. aeruginosa* se asocia con una pequeña reducción de la función pulmonar y peores parámetros radiológicos y clínicos<sup>39</sup>. Esta colonización no parece ejercer un efecto negativo rápido sobre la función pulmonar y es necesario un aumento de la densidad bacteriana y una cronificación del proceso para que se manifieste un claro deterioro de la función respiratoria<sup>3</sup>. Se ha comprobado que el cambio del morfotipo no mucóide al mucóide se correlaciona con producción de anticuerpos, se acompaña de cambios importantes en los parámetros pulmonares<sup>40-42</sup> y se asocia con una mayor mortalidad<sup>43,44</sup>. Por el contrario, en los pacientes en los que no se produce la conversión a morfotipos mucosos de *P. aeruginosa* la función pulmonar se mantiene relativamente estable<sup>45</sup>. La persistencia de *P. aeruginosa* con recuentos elevados en el tracto respiratorio se asocia con mayor deterioro respiratorio y mayor número de exacerbaciones<sup>46</sup>.

#### Desarrollo de resistencia a los antimicrobianos

Una de las propiedades que caracteriza el desarrollo de *P. aeruginosa* en el pulmón del paciente con FQ es la hipermutabilidad, a diferencia de lo que acontece en las infecciones agudas por este microorganismo<sup>9</sup>. Esta propiedad, caracterizada por un aumento de la frecuencia de mutación espontánea en todo el genoma debido a defectos en los sistemas de reparación del ADN<sup>47</sup>, podría acelerar la adaptación de este microorganismo a las características particulares del nicho pulmonar. Asimismo, puede facilitar la cronificación del proceso y el rápido desarrollo de resistencias a los antimicrobianos. Potencialmente, la hipermutabilidad podría facilitar la evasión del sistema inmunológico, ya que el incremento de la frecuencia de mutación aumenta, en teoría, la aparición de variantes con morfotipo mucoso y variantes con estructura antigénica modificada por la alteración de la estructura del lipopolisacárido y la pérdida de la síntesis del antígeno O<sup>48,49</sup>. Este proceso se desarrolla como respuesta al estrés nutricional y a la hipoxia medioambiental<sup>50</sup>. El crecimiento en biopelículas y la compartimentalización del nicho ecológico favorece la coexistencia de diferentes variantes de *P. aeruginosa* que pueden identificarse en los cultivos de las secreciones respiratorias<sup>51</sup>.

La hipermutabilidad de *P. aeruginosa* en el pulmón del paciente con FQ y el alto inóculo bacteriano facilitan la presencia de mutantes resistentes a los antimicrobianos, que son fácilmente seleccionados durante el tratamiento. Se ha comprobado un mayor porcentaje de aislados de *P. aeruginosa* resistentes en pacientes con FQ que en los aislados de otra procedencia<sup>9,52</sup>. También, la acumulación de resistencias a diferentes antimicrobianos (multirresistencia) es un hecho habitual en las

cepas de FQ y se produce con mayor facilidad en los pacientes con enfermedad avanzada e infección crónica<sup>9,51</sup>. Este hecho añade dificultad a la erradicación de *P. aeruginosa*, por lo que se insiste en que se debe tratar de evitar la colonización inicial por *P. aeruginosa* para impedir su progresión y la infección crónica. En estas circunstancias, el control con antimicrobianos es mucho más complicado, ya que, además, se favorece el desarrollo y la acumulación de resistencias.

#### Evaluación microbiológica de la colonización-infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*

El estudio microbiológico de las secreciones respiratorias de los pacientes con FQ permite la definición del patrón de colonización y el estudio de sensibilidad a los antimicrobianos de los patógenos identificados. Habitualmente, el estudio microbiológico se debe realizar en el esputo, aunque en los casos en los que no es posible obtener esta muestra se pueden utilizar aspirados bronquiales o muestras retrofaríngeas. Eventualmente se utilizarán lavados broncoalveolares. El valor diagnóstico de la muestra retrofaríngea es inferior al del esputo, y el lavado broncoalveolar se reservará para la valoración de nuevos tratamientos o en pacientes con mala evolución y sin respuesta al tratamiento<sup>53,54</sup>. Recientemente, se ha comprobado la utilidad del esputo inducido en el paciente con FQ y la ausencia de riesgos en su obtención en este colectivo<sup>55</sup>.

En los pacientes en los que se haya realizado un diagnóstico temprano de la FQ es imprescindible realizar un seguimiento microbiológico continuo que permita detectar la primera colonización por *P. aeruginosa*. La utilización de antimicrobianos de forma agresiva en estos casos puede prevenir la persistencia de la colonización y retrasar la infección crónica<sup>11,56</sup>. Con posterioridad, la presencia de *P. aeruginosa* con morfotipo mucoso en el cultivo microbiológico informa del inicio de la fase crónica de la infección<sup>8</sup> que, además, requiere el tratamiento de las exacerbaciones o el tratamiento continuo o de mantenimiento<sup>3,10</sup>.

Aunque existen controversias al respecto, para monitorizar el patrón de colonización es esencial el estudio microbiológico en la fase crónica de la infección, los recuentos bacterianos, la sensibilidad de los distintos microorganismos, incluyendo *P. aeruginosa* y los diferentes morfotipos, para guiar el tratamiento antimicrobiano<sup>57</sup>. En general, el tratamiento con antimicrobianos en las exacerbaciones se realizará tomando como referencia los resultados de sensibilidad de los microorganismos encontrados en el último cultivo microbiológico<sup>58</sup>. Por el momento no existen trabajos prospectivos o análisis retrospectivos que evalúen las ventajas de esta actitud frente al tratamiento empírico.

La frecuencia con la que se debe realizar el estudio microbiológico también es objeto de controversia. La realización del cultivo de esputo en el paciente con FQ es costosa y laboriosa, y se cuestiona la utilidad de los datos ofrecidos para el seguimiento del paciente<sup>51,57,59</sup>. En los pacientes sin evidencias de colonización por *P. aeruginosa* se recomienda un cultivo mensual o, como

mínimo, trimestral de las secreciones respiratorias con el fin de detectar la colonización inicial por este microorganismo y empezar el tratamiento temprano con antimicrobianos<sup>60</sup>. En el resto de los pacientes, el cultivo del esputo debe realizarse siempre que se produzcan exacerbaciones o al menos una vez cada 2 o 3 meses en los períodos en que no existan exacerbaciones<sup>51,58,59</sup>. En general, no se recomienda la realización de la tinción de Gram, ya que no aporta información importante para el tratamiento de estos pacientes y no modifica la aceptación o el rechazo de las muestras de esputo en esta afección<sup>61</sup>. Antes de proceder al cultivo del esputo, debe fluidificarse y homogeneizarse. La siembra debe incluir medios selectivos y/o diferenciales para el aislamiento de *S. aureus*, *H. influenzae* y *B. cepacia*, además de los medios generales y diferenciales para bacilos gramnegativos. Se recomienda, siempre que sea posible, la realización de recuentos de los diferentes patógenos, sobre todo en las exacerbaciones o cuando se precise documentar la efectividad del tratamiento antimicrobiano<sup>62</sup>. La realización de recuentos puede facilitar el aislamiento de patógenos que estén en baja proporción y la detección de un mayor número de morfotipos<sup>59</sup>. El incremento de los recuentos bacterianos y el aumento de morfotipos se han relacionado con un mayor deterioro de la función pulmonar<sup>46</sup>.

En el estudio de sensibilidad deben estar representados todos y cada uno de los diferentes morfotipos de *P. aeruginosa* identificados en el cultivo<sup>62,63</sup>. La elección del método para el estudio de sensibilidad continúa siendo objeto de debate, aunque existe el consenso en la prolongación de la incubación de las pruebas hasta 24 h para facilitar el crecimiento de las variantes mucosas y de las colonias denominadas *small colony variants*. Los métodos recomendados para el estudio de sensibilidad son aquellos que permiten el cálculo de la concentración mínima de antimicrobiano que es capaz de inhibir el crecimiento bacteriano (concentración mínima inhibitoria [CMI]), entre ellos la microdilución (preferentemente utilizada en los sistemas automáticos) y la dilución en agar<sup>22</sup>. Estos métodos se consideran de referencia en la valoración de cualquier otro sistema de estudio de sensibilidad. Sin embargo, no todos los sistemas automáticos comerciales que utilizan la técnica de microdilución han demostrado su idoneidad<sup>22,64-66</sup>. Por el contrario, sí se ha validado el sistema Epsilon-test (E-test) para el estudio de la sensibilidad de *P. aeruginosa* de pacientes con FQ<sup>67</sup>. Recientemente se ha constatado la dificultad añadida que plantea el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos en las cepas de *P. aeruginosa* hipermutadoras<sup>68</sup>. Debido a la enorme tasa de generación espontánea de mutantes resistentes a todos los antimicrobianos, resulta difícil distinguir la resistencia real (producida por la selección de mutantes resistentes durante exposiciones previas al antimicrobiano) de la producida por la selección de mutantes durante el propio ensayo de sensibilidad cuando se utiliza la técnica de microdilución. Es importante diferenciar estos 2 efectos sobre la resistencia a antimicrobianos, ya que al contrario de lo que ocurre con el primero, el segundo puede suprimirse con el uso de combinaciones de antimicrobianos<sup>68</sup>. En este

sentido, recientemente se ha planteado la utilidad de las técnicas de E-test y también de la difusión con discos, no sólo como herramientas útiles para la detección de las cepas hipermutadoras, sino también para la interpretación de los resultados de sensibilidad, ya que permiten la diferenciación de estos 2 efectos mencionados a través de la documentación cuali y cuantitativa de la presencia de subpoblaciones de mutantes resistentes<sup>69</sup>.

También se discute la utilidad de los métodos de rutina tradicionales utilizados en los laboratorios de microbiología, ya que siempre se trabaja con bacterias plancónicas y no con las que están en crecimiento en biopelículas<sup>59,70</sup>. Se ha constatado la mayor resistencia de *P. aeruginosa* a los antimicrobianos cuando ésta se desarrolla en biopelículas<sup>71,72</sup> y se especula con la necesidad de hacer crecer *P. aeruginosa* en anaerobiosis o con baja tensión de oxígeno, mimetizando las condiciones de su crecimiento en el pulmón del paciente con FQ<sup>59,73</sup>. Recientemente se ha propuesto un método de estudio de sensibilidad que remeda el crecimiento en biopelículas y que puede aproximar la situación real en la que se encuentran los antimicrobianos en contacto con *P. aeruginosa*<sup>71</sup>. Asimismo, se cuestionan los diferentes puntos de corte utilizados en la interpretación del antibiograma para definir las categorías clínicas sensible, intermedia y resistente, sobre todo en los casos en los que se utilice antibioterapia por vía inhalada. Todas estas dificultades se trasladan a los estudios de sinergia, a su interpretación y a su correlación con los resultados observados en los pacientes<sup>70</sup>. Por todo ello, es necesario continuar con la estandarización de las pruebas de sensibilidad de *P. aeruginosa* a los antimicrobianos y su interpretación en el laboratorio de microbiología.

### Patrones microbiológicos de la colonización-infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*

#### *Concepto de colonización-infección pulmonar por P. aeruginosa en la fibrosis quística*

En este documento la interacción entre *P. aeruginosa* y el paciente con FQ se califica normalmente como colonización-infección. Con este término se expresa la ambivalencia patogénica de este microorganismo en este tipo de enfermos. Normalmente, el término *colonización* se refiere al desarrollo bacteriano sobre una superficie, sin que del establecimiento de la población resultante se derive necesariamente la producción de efectos lesivos aparentes<sup>74</sup>. Aunque el término *infección* se utiliza normalmente para expresar un efecto patogénico derivado de la invasión microbiana de tejidos, en el caso de la FQ la invasión tisular por *P. aeruginosa* es excepcional<sup>8</sup>, y el término *infección* significa un efecto patogénico derivado de la presencia de determinados microorganismos. Se trata, en suma, de una *colonización con efectos patogénicos*. Así, la colonización-infección de *P. aeruginosa* en la FQ es la consecuencia patogénica de la colonización de una gran superficie mucosa y de la secreción bronquial adjunta con una gran densidad de células bacterianas por unidad de superficie/volumen, lo que se traduce en una enorme masa microbiana asociada al pulmón del enfermo.

Esta masa bacteriana, estimada en más de  $10^{10}$  células por gramo de tejido en el paciente adulto<sup>8,62</sup>, está sometida de forma permanente a procesos de metabolismo y replicación celular, así como de catabolismo y autólisis. Aun sin iniciarse ningún proceso de virulencia activa por parte del microorganismo colonizador (que permanece epimucoso, “externo” a los tejidos del huésped), la mera presencia de esta enorme masa celular bacteriana, con frecuencia rodeada de sus propios biopolímeros (alginato) debe tener efectos patogénicos<sup>75,76</sup>. En primer lugar, los efectos de carácter físico reducen el acceso de oxígeno a los alvéolos pulmonares. En segundo lugar, los procesos de *metabolismo* y *crecimiento* bacteriano demandan un aporte significativo de sustancias como oxígeno, agua y nutrientes orgánicos e inorgánicos, que necesariamente se obtienen a expensas de reducir los que estarían disponibles para el huésped si no existiese colonización pulmonar. En tercer lugar, los procesos de *catabolismo* y *autólisis* bacteriana llevan asociada la liberación tanto de pequeñas moléculas como de macromoléculas (como proteínas, oligosacáridos, fragmentos de peptidoglicano) con potenciales efectos bioactivos sobre el huésped, incluyendo la estimulación de procesos proinflamatorios locales<sup>8,77</sup>.

Los 3 efectos mencionados, producidos por altos valores de colonización, se podrían calificar como de patogénesis pasiva, ya que no implican la expresión específica de mecanismos de virulencia bacteriana. Sabemos que los altos valores de colonización facilitan, además, sólo por razones estadísticas, la aparición ocasional de variantes bacterianas con alta resistencia a antimicrobianos y, probablemente, de variantes con hiperexpresión de mecanismos de virulencia capaces éstos de patogenia activa. Por las anteriores razones, no es fácil distinguir colonización patogénica de infección, pero, en todo caso, parece obvio que la reducción terapéutica de la masa bacteriana debe resultar beneficiosa para el huésped.

### Definiciones

*Colonización inicial (primocolonización o colonización pionera)*. Corresponde al primer contacto entre *P. aeruginosa* y el huésped, que se traduce en un primer cultivo positivo, pero sin evidencia de clínica de infección, ni de aparición de anticuerpos específicos (tabla I). La colonización inicial suele producirse por cepas no mucosas, y no existe diversidad de morfotipos coloniales ni alta resistencia a los antimicrobianos<sup>24,25,78</sup>. En general, un cultivo positivo implica que la colonización ha alcanzado un grado cuantitativo suficiente para ser detectada, aunque con frecuencia los recuentos son bajos. La presencia de cultivos negativos después de la detección de un primer cultivo positivo puede indicar: *a*) una *colonización inicial abortada*, esto es, que ha sido eliminada de forma espontánea, ya que no todas las cepas de *P. aeruginosa* que entran en contacto con el huésped tendrían igual capacidad de colonizar<sup>77</sup>; *b*) una *colonización inicial críptica*, que indicaría que se ha producido colonización en algún lugar del pulmón cuyas secreciones no están representadas en la muestra cultivada, o que está en tan escaso número que no se recupera en el

cultivo<sup>11</sup>, y *c*) la *erradicación* de *P. aeruginosa* tras el tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, la colonización inicial suele seguirse de cultivos positivos o intermitentemente positivos y negativos.

La reaparición de un cultivo positivo con *P. aeruginosa* tras 1 año de cultivos negativos después de finalizar el tratamiento antimicrobiano debe manejarse a todos los efectos como si se tratase de una colonización inicial o pionera.

*Colonización esporádica o intermitente*. Se produce después de una colonización inicial por *P. aeruginosa* y se expresa a través de cultivos consecutivos intermitentemente positivos y negativos<sup>51</sup>, pero aún sin signos de infección o respuesta inmunológica patente. Utilizando un criterio microbiológico, sería aquella situación en la que durante un período de 6 meses, a partir de la colonización inicial, se detecte sólo un cultivo positivo para *P. aeruginosa* de entre, al menos, 3 cultivos realizados con diferencia de, al menos, un mes entre ellos (tabla I). La colonización esporádica no debe considerarse sólo como expresión de verdaderas eliminaciones y recolonizaciones con la misma o distinta cepa pionera. En realidad, más comúnmente refleja: *a*) una colonización permanente con bajos valores cuantitativos, que puede por azar no ser detectada en algunos cultivos, y *b*) colonizaciones intrapulmonares secundarias (a partir de la zona inicialmente colonizada) en distintas zonas pulmonares, con heterogeneidad de la procedencia de las muestras que se cultivan, algunas de ellas representativas de zonas libres de colonización. En la colonización esporádica, es frecuente obtener en los cultivos positivos cepas mucosas y variabilidad en los morfotipos coloniales<sup>11</sup>.

*Colonización con infección broncopulmonar*. Es la asociación de colonización inicial o esporádica junto con signos clínicos o inmunológicos de infección. Por las razones antes mencionadas (colonización inicial críptica), se puede diagnosticar como “colonización con infección broncopulmonar” a un paciente que, incluso con cultivos negativos, tiene una respuesta inmunológica específica.

*Colonización crónica*. Los cultivos son siempre positivos para *P. aeruginosa*, o en aquella situación en la que durante un período de 6 meses se obtienen al menos 3 cultivos positivos para *P. aeruginosa* en muestras separadas entre sí por al menos un mes (tabla I). Durante este período la respuesta inmunológica es consistente con la colonización por *P. aeruginosa*. Ésta es la situación habitual durante los períodos avanzados de la enfermedad; en la colonización crónica suelen aparecer colonias mucosas y una diversidad de morfotipos<sup>27,51</sup>. La colonización crónica se produce generalmente por la progresiva evolución genética adaptativa de un clon bacteriano a las condiciones ecológicas del medio endobronquial del paciente con FQ, en el que llega a especializarse. Esta evolución conduce a la producción de una gran masa bacteriana que, como hemos visto, induce las consecuencias patogénicas de la colonización. Las exacerbaciones agudas en el curso de la coloniza-

TABLA I  
Patrones y criterios microbiológicos en la colonización-infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística

Infeción-colonización	Definición	Criterio microbiológico	Comentarios
I. Colonización inicial (primocolonización o colonización pionera)	Detección del primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i> en el árbol bronquial. No aparecen manifestaciones clínicas ni respuesta inmunológica específica	Primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i>	Un cultivo positivo después de un año de negatividad tras finalizar el tratamiento se considera una nueva colonización inicial Suelen ser cepas con colonias no mucosas, con escasa diversidad de morfotipos y sensibles a antimicrobianos
II. Colonización esporádica o intermitente	Presencia de cultivos intermitentemente positivos y negativos para <i>P. aeruginosa</i> en muestras consecutivas tras colonización inicial. No existen signos de infección o respuesta inmunológica patente	Detección, en un período de 6 meses a partir de la colonización inicial, de un cultivo positivo por <i>P. aeruginosa</i> de entre, al menos, 3 cultivos separados al menos 1 mes entre ellos	Pueden aparecer cepas con colonias mucosas y otros morfotipos coloniales
III. Colonización con infección broncopulmonar	Colonización inicial o esporádica con aparición de signos clínicos o inmunológicos de infección	Criterios microbiológicos de la colonización inicial o esporádica	En pacientes sin estudio microbiológico puede utilizarse como criterio diagnóstico la aparición o el aumento de anticuerpos en 2 muestras de sangre sucesivas separadas, al menos, por 3 meses
IV. Colonización crónica	Cultivos positivos persistentes de <i>P. aeruginosa</i> sin nuevos signos clínicos de infección pero con respuesta inmunológica consistente con la presencia de <i>P. aeruginosa</i>	Detección, en un período de 6 meses, de al menos 3 cultivos positivos por <i>P. aeruginosa</i> en muestras separadas entre sí, al menos, 1 mes	Suele producirse por cepas con colonias mucosas y otros morfotipos coloniales Es el patrón habitual en períodos avanzados de la enfermedad
V. Infección broncopulmonar crónica (exacerbación)	Aparición de signos clínicos de infección o respuesta inmunológica incrementada durante el curso de una colonización crónica	Criterios microbiológicos de la colonización crónica	En pacientes sin estudio microbiológico puede utilizarse como criterio diagnóstico el aumento de anticuerpos en 2 muestras de sangre sucesivas

ción crónica, de causa mal conocida, y en las que no se puede excluir la aparición transitoria de variantes bacterianas de mayor virulencia, suelen coincidir con aumentos de la masa bacteriana total o con variaciones antigénicas<sup>8,79</sup>.

**Infección broncopulmonar crónica.** Se caracteriza por la aparición de signos clínicos de infección o incremento de títulos de anticuerpos durante el curso de una colonización crónica. Los cultivos presentan las mismas características que durante la colonización crónica. En los pacientes sin cultivos microbiológicos puede utilizarse la detección de anticuerpos en muestras de sangre sucesivas como criterio diagnóstico.

#### Conceptos de erradicación y aclaramiento bacteriano en la fibrosis quística

La aplicación de la terapia antimicrobiana en la FQ va destinada idealmente a la eliminación de la colonización e infección por *P. aeruginosa*<sup>3,10,80-83</sup>. El término de erradicación indica “quitar hasta la raíz” la población bacteriana, esto es, eliminarla sin posibilidad de recons-

titución. En términos operativos, debemos entender como *erradicación* la consecución durante un año de al menos 3 cultivos negativos sucesivos a la terapia, separados entre ellos por, como mínimo, un mes (tabla I). No obstante, la aplicación de métodos moleculares en situaciones de cultivos positivos tras este período puede revelar falsas erradicaciones o incluso nuevas colonizaciones por clones diferentes<sup>28</sup>.

La erradicación implica la eliminación de todos los “núcleos germinales”, esto es, de aquellos grupos de células microbianas asentadas en las zonas con mayores recursos nutritivos. Probablemente estas células se encuentran preferentemente en situación yuxtamucosa. Éstas son una parte importante de las células intraluminales, producto de la multiplicación de las anteriores, aunque éstas también mantengan capacidades reproductivas de menor eficiencia. Podríamos, pues, esperar que la erradicación precisara altas concentraciones antibióticas yuxtamucosas, que deben conseguirse preferentemente por la llegada de los antimicrobianos por vía sistémica. Sólo es posible esperar la erradicación en los estadios de colonización inicial; más raramente, en la fase de colonización-infección esporádica<sup>11</sup>. Si existe

una población intraluminal importante, la eliminación de las células de los núcleos germinales será inmediatamente reemplazada por la instalación en estos nichos de estas células intraluminales. En principio, la probabilidad de obtener una erradicación es inversamente proporcional a la masa microbiana presente en el pulmón, pero es muy baja a partir de un inóculo determinado. Los inóculos bacterianos muy altos son difícilmente erradicados por los antimicrobianos, incluso en condiciones *in vitro*.

Las razones que explican este fenómeno (llamado “efecto de inóculo” en el argot microbiológico) son varias. En primer lugar, la posibilidad de aparición de mutantes resistentes es proporcional a la densidad absoluta de células bacterianas: a partir de una determinada densidad ( $10^9$ /ml) dicha probabilidad se acerca al 100% en la mayor parte de los tratamientos que usan antimicrobianos en monoterapia, especialmente si se trata de cepas hipermutadoras. En segundo lugar, y esta razón es aún más poderosa que la anterior, incluso en ausencia de resistencia mutacional, cuando el inóculo bacteriano es suficientemente elevado, una parte de la población bacteriana expuesta al antimicrobiano se encuentra en estado de “tolerancia fenotípica”, esto es, en una situación fisiológica, muy frecuente pero no exclusiva de las biopelículas microbianas, en la que no se ejerce el efecto bactericida: la bacteria no muere y, por tanto, pervive al tratamiento, y puede reconstituir la población original al final de éste<sup>84</sup>. En tercer lugar, la presencia de grandes masas microbianas suele coincidir con estados avanzados de la FQ, con alteraciones anatómicas y extensa compartimentalización de los espacios colonizados, en las que no se puede asegurar una interacción adecuada del antimicrobiano con todas las células microbianas<sup>47,72</sup>. En conclusión, la consecución de la erradicación bacteriana en el curso de la colonización crónica en la FQ es un objetivo inalcanzable en la mayor parte de los casos. En este contexto, es necesario comprender que los cultivos negativos obtenidos en el curso de la antibioterapia o inmediatamente posteriores a ella, particularmente si se han utilizado antimicrobianos tópicos (inhalados) no significan, como podría parecer a primera vista, verdadera erradicación. Lo más probable es que reflejen recuentos bacterianos reducidos, y/o dificultad para el recuento bacteriano en placas de cultivo a causa del arrastre (*carry-over*) de antimicrobiano en la muestra obtenida.

Por todo lo anteriormente expuesto, hemos preferido utilizar el término “*aclaramiento bacteriano*” para definir el objetivo alcanzable de la terapia antimicrobiana en los estadios de infección-colonización crónica de la FQ, incluyendo los períodos de exacerbación aguda. Se denomina *aclaramiento bacteriano* a una reducción en al menos 2 logaritmos en los recuentos de *P. aeruginosa* cuando se comparan cultivos inmediatamente anteriores y posteriores al tratamiento<sup>28,85,86</sup>. En cultivos no cuantitativos, el aclaramiento puede observarse ocasionalmente como una patente reducción de la densidad de cultivos, y más raramente por la aparición de cultivos negativos. El aclaramiento bacteriano cumple el objetivo esencial de reducir la masa bacteriana responsable de los efectos patogénicos de la colonización-infección crónica.

### **Criterios de uso de antimicrobianos en la infección-colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Estratificación de objetivos terapéuticos**

Como se detallará en ulteriores apartados, el uso de antimicrobianos durante la colonización y la infección por *P. aeruginosa* requiere la consideración puntual, en cada fase de la enfermedad, del balance de beneficios clínicos para el paciente en su situación actual y de los posibles riesgos para su evolución futura. En muchas infecciones invasivas en otros tipos de pacientes inmunocompetentes, la mera inhibición de la replicación bacteriana suele ser suficiente para desequilibrar a favor del huésped la evolución del proceso. No es éste el caso en el enfermo con FQ. Debe quedar bien claro que en esta enfermedad el objetivo general del tratamiento antimicrobiano es la consecución de la máxima reducción posible en la masa celular de *P. aeruginosa*<sup>3,10,80-83</sup>.

Este objetivo implica la necesidad de utilización preferente de fármacos que provoquen muerte bacteriana (bactericidas) y, si es posible, bactericidas de acción rápida, de manera que no se permita la selección de mecanismos de defensa (mecanismos de resistencia), como enzimas inactivantes o bombas de expulsión activa de antimicrobianos. Es necesario recordar que algunos antimicrobianos bactericidas, como los  $\beta$ -lactámicos (p. ej., ceftazidima) consiguen la muerte bacteriana sólo tras un tiempo prolongado de contacto con la bacteria<sup>87,88</sup>. Hace falta alcanzar para ello una concentración inhibitoria suficiente, pero el aumento de la dosis (de la concentración local de antimicrobiano) no se refleja en la producción de una mayor mortalidad bacteriana. En otros casos, la mortalidad se produce de forma rápida y proporcional a la dosis, como con los aminoglucósidos (p. ej., tobramicina)<sup>87,88</sup>. En las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino), con acción bactericida un poco más lenta, la actividad bactericida es también proporcional a la dosis pero, paradójicamente, dosis muy elevadas pueden resultar menos eficaces, ya que existe una “concentración óptima bactericida” que no debe superarse<sup>89,90</sup>. En las polimixinas (p. ej., colistina) la acción bactericida es también rápida, aunque algo más lenta, y su efecto es proporcional a la dosis<sup>91</sup>. Es necesario recordar aquí que las combinaciones de antimicrobianos bactericidas suelen sumar o potenciar sus efectos en la destrucción de la población de *P. aeruginosa*.

En consecuencia, para obtener una reducción eficaz de la masa bacteriana el antimicrobiano debe alcanzar suficiente concentración activa en el entorno de la bacteria. Es esencial tener en cuenta que una parte muy importante del antimicrobiano administrado no llega a contactar con el microorganismo o sus efectos quedan reducidos por las condiciones locales del medio endobronquial, por ejemplo, por unión a macromoléculas o anaerobiosis. El objetivo de obtener un efecto bactericida obliga a utilizar las dosis más altas posibles. En todo caso, no debe esperarse una respuesta eficaz en la reducción de la masa celular bacteriana hasta después de sucesivas exposiciones a antimicrobianos bactericidas, correctamente espaciadas en el tiempo. No sólo porque la alta densidad celular implica que una parte de las cé-

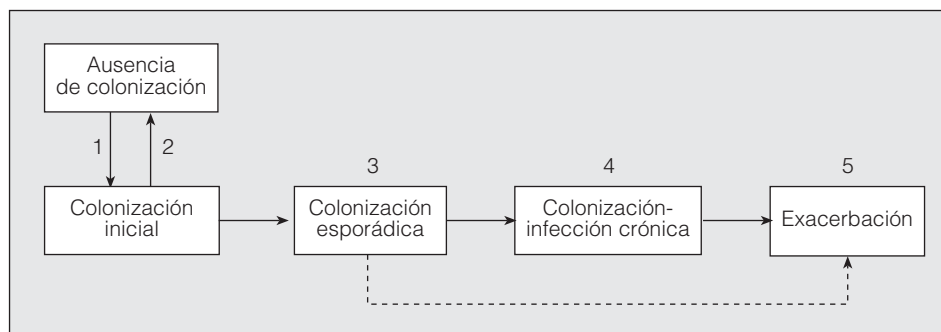


Fig. 1. Secuencia de la colonización e infección por *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes con fibrosis quística y tratamiento antimicrobiano en función de los objetivos teóricos. 1) Prevención de la colonización inicial; 2) erradicación de la colonización inicial; 3) aclaramiento e intento de erradicación de la colonización intermitente; 4) aclaramiento de la masa bacteriana en la colonización-infección crónica; 5) aclaramiento de la masa bacteriana en las exacerbaciones.

lulas microbianas no entren en contacto con el antimicrobiano, sino también porque una parte de las células correctamente expuestas se encuentran en fase refractaria a la muerte, en “tolerancia fenotípica”, ya revisada en anteriores párrafos. En ausencia de antimicrobianos (suficientes intervalos entre dosis o entre ciclos), estas células readquieren la capacidad de morir cuando son enfrentadas con fármacos bactericidas.

Como recapitulación, los objetivos teóricos y las estrategias de uso de antimicrobianos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar por *P. aeruginosa* en la FQ son los siguientes (fig. 1):

- Prevención de la colonización inicial. Requiere tratamiento sistémico, generalmente por vía oral. En la actualidad no se recomienda.

- Erradicación de la colonización inicial. Requiere tratamiento sistémico, generalmente por vía oral con fármacos con buena biodisponibilidad, y asociación con terapia local (antimicrobianos inhalados). Alternativamente puede utilizarse la vía intravenosa con o sin tratamiento inhalado.

- Aclaramiento e intento de erradicación de la colonización intermitente o esporádica. Es difícil de diferenciar del caso anterior, requiere tratamiento sistémico (generalmente por vía oral) y probablemente asociación con terapia local (por vía inhalada).

- Aclaramiento de la masa bacteriana en la colonización-infección crónica. Requiere tratamiento local (por vía inhalada) y ocasionalmente (¿periódicamente?) asociación con tratamiento sistémico (generalmente por vía oral) o intravenoso cuando existe un deterioro progresivo de la función respiratoria.

- Aclaramiento de la masa bacteriana en las exacerbaciones agudas durante la infección crónica. Requiere tratamiento sistémico (vía oral o intravenosa, dependiendo del estado clínico del paciente). En ocasiones se asocia con terapia local (vía inhalada).

### Fundamentos del tratamiento antimicrobiano en el paciente con fibrosis quística

Dado que *P. aeruginosa* no puede erradicarse una vez que se ha establecido la infección crónica, el fin principal de la administración de antimicrobianos en estos pacientes es reducir la carga bacteriana y, como consecuencia de ello, la respuesta inflamatoria y la producción de enzimas bacterianas y proteasas que ocasionan el deterioro

del parénquima pulmonar. Se persigue retrasar y/o prevenir el daño tisular, mejorar la función respiratoria y la evolución clínica de estos pacientes. El carácter de “infección” crónica y la necesaria administración de antimicrobianos durante períodos prolongados (décadas en muchos casos), unida a la extraordinaria capacidad de *P. aeruginosa* para desarrollar resistencias a cualquier antimicrobiano, determina la necesidad de considerar el desarrollo de multirresistencia a medio o largo plazo como una de las principales limitaciones para el control de la colonización pulmonar crónica por este microorganismo. Las estrategias de tratamiento antimicrobiano deben contemplar, además del beneficio inmediato producido tras su administración, medido por criterios clinicomicrobiológicos, la repercusión a medio o largo plazo sobre el desarrollo de resistencias y sus consecuencias para el paciente. Se pueden distinguir 4 situaciones distintas que requieren una aproximación terapéutica diferente<sup>10,92</sup>:

- *Tratamiento profiláctico.* Establecido inicialmente para prevenir la colonización por *S. aureus*, es objeto de una gran controversia y no es una práctica recomendada ya que el tratamiento continuado con antimicrobianos antiestafilocócicos se asocia, en un elevado porcentaje de pacientes, con adquisición de *P. aeruginosa*, especialmente en los primeros 6 años de vida<sup>31,93,94</sup>. El uso profiláctico de antimicrobianos para prevenir la colonización inicial por *P. aeruginosa* sólo se ha empleado con este fin de forma anecdótica sin que queden claros los beneficios derivados de su utilización<sup>83</sup>.

- *Tratamiento en la fase de colonización inicial.* Debe instaurarse lo antes posible y de forma contundente, ya que si existe una oportunidad de erradicar por completo *P. aeruginosa* de las vías respiratorias de los pacientes con FQ ésta se produce durante la etapa inicial de colonización, antes de que se desarrolle la colonización crónica característica<sup>11,56</sup>. Esto se debe a que en los estadios iniciales el inóculo bacteriano en el pulmón del paciente con FQ es menor y, sobre todo, a que las cepas de *P. aeruginosa* presentan características convencionales y no las típicas en estos pacientes (cepas mucosas, hipermutadoras o resistentes a múltiples antimicrobianos) que dificultan enormemente su erradicación. Algunas publicaciones ponen de manifiesto que el uso de tratamientos iniciales agresivos consigue erradicar *P. aeruginosa*, por lo que los cultivos para este microorganismo permanecen negativos incluso varios años



después de completado el tratamiento antimicrobiano. Aunque se han propuesto diversas pautas, por el momento no existe un régimen estándar utilizado con este fin<sup>11,28,34,95,96</sup>. En un principio los pacientes eran tratados con antimicrobianos intravenosos durante 2 semanas. Aunque la mayoría de los pacientes presentaban cultivos de esputo negativos al final del tratamiento, la erradicación se objetivaba en una escasa minoría, y la casi totalidad permanecía colonizada a los 6 meses<sup>97</sup>. Más recientemente se han propuesto otros regímenes terapéuticos que incluyen un único antimicrobiano por vía oral (ciprofloxacino)<sup>98-100</sup> o por vía inhalada (colistina o la formulación de tobramicina no fenólica)<sup>3,100,101</sup>, que en la actualidad se han visto desplazados por el tratamiento combinado de terapia oral e inhalada<sup>3,56,102</sup>. La duración del tratamiento no está estandarizada y puede variar desde 3-4 semanas hasta 6-12 meses.

– *Tratamiento de la colonización crónica.* Se denomina también de mantenimiento o supresivo crónico<sup>10</sup>. Una vez instaurada la colonización pulmonar crónica por *P. aeruginosa* resulta virtualmente imposible, al menos con la perspectiva actual, su erradicación completa. El objetivo del tratamiento una vez alcanzado este estadio es minimizar el efecto deletéreo a medio o largo plazo provocado por la persistencia de este microorganismo. El daño pulmonar progresivo producido por la inflamación continua, incluso en ausencia de exacerbaciones, determina la necesidad de establecer tratamientos de mantenimiento destinados a reducir de forma sostenida la carga bacteriana y, por tanto, la consecuente respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que el tratamiento supresivo crónico (incluso en ausencia de exacerbaciones) no sólo evita el deterioro de la función pulmonar sino que también puede favorecer su recuperación<sup>103,104</sup>. Sin embargo, existen diferencias de opiniones entre la idoneidad de las distintas opciones para conseguir este fin, tratamiento continuo o en ciclos periódicos administrados en forma de aerosoles, por vía oral o intravenosa, que se discutirán posteriormente.

Se han establecido algunas pautas de forma empírica que parecen producir un beneficio sobre la estabilidad de la función pulmonar y la mortalidad. Algunas unidades de FQ han promovido el tratamiento antimicrobiano intravenoso con  $\beta$ -lactámicos de forma regular, por ejemplo cada 3-4 meses, con independencia de la sintomatología respiratoria<sup>7</sup>. Los resultados, aunque prometedores

en relación con la esperanza de vida, no se han contrastado mediante ensayos clínicos controlados con la terapia convencional, en la que el tratamiento intravenoso se utiliza únicamente en las exacerbaciones<sup>105</sup>. Otra estrategia es la inhalación continua de antimicrobianos como colistina (1-3 millones de U/12 h) o tobramicina (80 mg/12 h). Ambas pautas presentan un efecto beneficioso en el curso evolutivo de la infección crónica por *P. aeruginosa*<sup>106,107</sup>. Más recientemente, la introducción de una formulación de tobramicina no fenólica para inhalación (300 mg/12 h) ha abierto nuevas expectativas a esta estrategia, ya que su utilización en ciclos de 28 días (ciclos *on-off*) ha demostrado una clara mejoría en la función pulmonar y una disminución de la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo<sup>108</sup>.

– *Tratamiento de la exacerbación respiratoria aguda.* Conceptualmente el tratamiento debe consistir en la reducción inmediata del inóculo bacteriano, con frecuencia incrementado sobre los valores habituales<sup>81</sup>. Para este fin es necesario el uso de terapias agresivas por vía intravenosa<sup>10,109</sup> excepto en las exacerbaciones leves, en las que se eligen fármacos por vía oral. Hasta el momento no se ha contrastado la eficacia de los antimicrobianos por vía inhalada para este propósito. En la vía intravenosa suele utilizarse una penicilina semisintética (piperacilina o ticarcilina), una cefalosporina antipseudomónica de tercera generación (ceftazidima o cefepima), un monobactam (aztreonam), o un carbapenem antipseudomónico (imipenem o meropenem, pero no ertapenem), en combinación con un aminoglucósido (en general, tobramicina) durante 2-3 semanas<sup>83,109,110</sup>. No obstante, los microorganismos responsables de la exacerbación pueden ser distintos en cada etapa de la vida. Así, en la población de pacientes en la edad de la lactancia o preescolar, las exacerbaciones suelen corresponder con más frecuencia a reinfecciones y cursan en forma de bronquiolitis o bronquitis, correspondiendo los aislamientos con mayor frecuencia a *S. aureus* y *H. influenzae*. En el caso de pacientes de mayor edad, se asocian con mayor frecuencia a *P. aeruginosa*, aunque este agente tampoco debe excluirse en pacientes lactantes o preescolares.

No se han establecido criterios claros que definan la exacerbación respiratoria. Normalmente se acepta que si el paciente presenta 2 o más de los síntomas o signos incluidos en la tabla II, debe instaurarse antibioterapia para evitar el empeoramiento de la función pulmonar<sup>58</sup>. En los casos en los que se sospeche o se haya documen-

TABLA II  
Síntomas y signos utilizados para definir las exacerbaciones en los pacientes con fibrosis quística

Síntomas	Signos
Aumento de la tos Aumento de la producción del esputo y/o cambio en su color Aumento de la dificultad respiratoria y disminución de tolerancia al ejercicio Hemoptisis Anorexia, cansancio y pérdida de peso Aumento de la sensación de "congestión torácica"	Fiebre igual o superior a 38 °C en más de una ocasión en la semana previa Disminución del FEV <sub>1</sub> en más de un 10% (espirometría) con respecto a volúmenes basales obtenidos en los últimos 3 meses Disminución de la saturación de hemoglobina en más de un 10% (oximetría) con respecto a valores basales de los últimos 3 meses Modificaciones en la auscultación pulmonar Aumento del atrapamiento aéreo o aparición de nuevos infiltrados radiológicos Modificación o aumento de anticuerpos frente a <i>P. aeruginosa</i>

TABLA III  
Antibióticos con actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* utilizados en pacientes con fibrosis quística

Antimicrobiano		Vía	Pauta	
			Niños (< 50 kg)	Adultos (> 50 kg)
Penicilinas	Ticarcilina	i.v.	100 mg/kg/6 h	3 g/6 h
		Aerosol	1 g/12 h	1 g/12 h
	Piperacilina	i.v.	100 mg/kg/6 h	3 g/6 h
	Piperacilina/tazobactam	i.v.	100 mg/kg/6 h <sup>a</sup>	3 g/6 h <sup>a</sup>
Cefalosporinas	Ticarcilina/ácido clavulánico <sup>b</sup>	i.v.	100 mg/kg/6 h <sup>c</sup>	3 g/6 h <sup>c</sup>
	Ceftazidima	i.v.	50-70 mg/kg/8 h	2 g/8 h
		Aerosol	0,5-1 g/12 h	0,5-1 g /12 h
Otros β-lactámicos	Cefepima	i.v.	50 mg/kg/8 h	2 g/8 h
	Aztreonam	i.v. o i.m., aerosol	50 mg/kg/8 h	2 g/8 h
Aminoglucósidos			0,5-1 g/12 h	0,5-1 g /12 h
	Imipenem	i.v. (o i.m.)	15-25 mg/kg/6 h	1 g/8 h
	Meropenem	i.v.	20-40 mg/kg/8 h	2 g/8 h
	Gentamicina	i.v. (o i.m.)	7,5 mg/kg/12 h o 15 mg/kg/24 h	80 mg/8 h o 240 mg/24 h
		Aerosol	80 mg/12 h	80 mg/12 h
	Tobramicina	i.v. (o i.m.)	5 mg/kg/12 h o 10 mg/kg/24 h	80 mg/8 h o 240 mg/24 h
Quinolonas	Ciprofloxacino	Aerosol <sup>d</sup>	80-150 mg/12 h	300 mg/12 h
		i.v. (o i.m.)	10 mg/kg/12 h o 20 mg/kg/24 h	0,5 g/12 h o 1 g/24 h
	Levofloxacino	Aerosol	100 mg/12 h	100 mg/12 h
		Oral	15-20 mg/kg/12 h	0,75 g/12 h
Otros	Colistina <sup>b</sup>	i.v.	15-20 mg/kg/12 h	0,4 g/12 h
		Oral o i.v.	ND	0,5 g/12 h
				0,75 g/24 h
		i.v. (o i.m.)	20.000 U/kg/8 h	2.000.000 U/8 h
		Aerosol	1-3 millones de U/12 h	1-3 millones de U/12 h

i.v.: vía intravenosa; i.m.: vía intramuscular; ( ): vía escasamente utilizada; ND: no definido.

<sup>a</sup>Expresado como piperacilina. <sup>b</sup>No comercializado en España. <sup>c</sup>Expresado como ticarcilina. <sup>d</sup>Corresponde a la tobramicina específica para la vía inhalatoria (TOBI, Chiron, Seattle, Estados Unidos).

tado la colonización crónica por *P. aeruginosa* debe continuarse con la pauta de tratamiento habitual con antimicrobianos inhalados<sup>111</sup> y añadirse antimicrobianos eficaces frente a *P. aeruginosa* por vía oral o intravenosa, durante 2-3 semanas<sup>112</sup>. En el caso de que se utilice la vía oral, debe intentar espaciarse el intervalo entre cada ciclo de tratamiento al menos 3 meses con el fin de reducir las posibilidades de aparición de resistencias. En caso necesario, puede recurrirse a la vía intravenosa. Los antimicrobianos con actividad frente a *P. aeruginosa* utilizados en los pacientes con FQ se recogen en la tabla III. Asimismo, en la tabla IV se indican los antimicrobianos con escasa o nula actividad frente a *P. aeruginosa* pero que se utilizan, solos o en asociación, con los indicados en la tabla III frente a la colonización-infección por *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *Achromobacter* spp.

#### Farmacocinética de los antimicrobianos. Vías y sistemas de administración

La farmacocinética de los antimicrobianos en el paciente con FQ difiere algo de la que es característica de individuos que no presentan esta enfermedad. La biodisponibilidad y la fijación a proteínas plasmáticas no se modifican de forma clínicamente significativa en los pacientes con FQ. Sin embargo, estos pacientes con FQ presentan un volumen de distribución (Vd) comparativamente elevado para los fármacos hidrosolubles como β-lactámicos y aminoglucósidos con respecto a la población que no presenta la enfermedad. En principio, se atribuía esta diferencia a la desnutrición habitual en estos enfermos y, por tanto, a la escasez de tejido adiposo y al incremento de la masa de tejido magro por kg de peso corporal<sup>113</sup>. No obstante, en el caso de los β-lactá-

TABLA IV  
Antibióticos con escasa actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* utilizados en pacientes con fibrosis quística colonizados por *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Achromobacter xylosoxidans*

Antimicrobiano		Vía	Pauta	
			Niños (< 50 kg)	Adultos (> 50 kg)
Tetraciclinas	Doxicilina	Oral o i.v.	2 mg/kg/12 h	100 mg/12 h
	Minociclina	Oral o i.v.	2 mg/kg/12 h	100 mg/12 h
Quinolonas	Moxifloxacino	Oral	ND	0,4 g/12-24 h
Otros	Cotrimoxazol	Oral o i.v.	100 mg/kg/6 h <sup>a</sup>	3 g/6 h <sup>a</sup>
	Cloranfenicol	Oral, i.v. (o i.m.)	25-50 mg/kg/12h	0,16/0,8 g/12 h
	Rifampicina	Oral o i.v.	10-20 mg/kg/día	0,6 g/24 h

i.v.: vía intravenosa; i.m.: vía intramuscular; ( ): vía escasamente utilizada; ND: no definido.

<sup>a</sup>Expresado como sulfametoxazol.

TABLA V

Parámetros farmacocinéticos de los antimicrobianos frecuentemente utilizados en las exacerbaciones de la fibrosis quística asociadas a *Pseudomonas aeruginosa*

Fármaco	Dosis (mg)	Vía	f (%)	C <sub>máx</sub> (mg/l)	t <sub>máx</sub> (h)	AUC (mg <sup>2</sup> h/l)	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd (l/kg)	FP (%)	Cl (l/h)	U (%)
Ciprofloxacino	750	v.o.	70	2-3,9	1-2	8,8-19,2	3-5	2,1-5 <sup>a</sup>	30	25-86	60
Ciprofloxacino	400	i.v.	—	3,4-6,7	1-2	8,1-14,2	3-5	2,1-5 <sup>a</sup>	30	25-86	60
Levofloxacino	500	v.o.	100	4,5-5,2	1,3-1,6	43,2-47,7	6-8	1,5	25-40	9-12	85
Levofloxacino	500	i.v.	—	6,3	1,3-1,6	55,3	6-8	1,5	25-40	9-12	85
Ceftazidima	2.000	i.v.	—	159-185	1,7	285,4	2	0,2	10-17	7,2	95
Cefepima	2.000	i.v.	—	125-195	2-2,1	268,3	1,3-2,3	0,2-0,3	16-19	5,5	80
Piperacilina	4.000	i.v.	—	350	1,3	281	1,1	0,2	70	7,98	70
Tazobactam	500	i.v.	—	39	1,1	32	0,8	0,25	20-25	12,1	71
Imipenem	1.000	i.v.	—	70	0,9-1,2	63,9	1	0,2	20	9,7	70
Meropenem	1.000	i.v.	—	60	1	43,5	1	0,2	20	9,7	75
Aztreonam	1.000	i.v.	—	100	1,7-2	133,6	1,7	0,2	60	5,67	70
Tobramicina	100	i.v.	—	8-10	2	47,7	2	0,25	10	5	90
Amicacina	500	i.v.	—	25-30	2-3	121,8	2-3	0,25	10	3-6	90
Colistina (metansulfonato)	160	i.v.	—	3,3-13,2	2	21,4	2,1	0,25-0,34	95	0,9-2,01	95

f: biodisponibilidad; C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima; t<sub>máx</sub>: tiempo en que se alcanza la C<sub>máx</sub>; AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas; t<sub>1/2</sub>: semivida de eliminación; Vd: volumen de distribución; FP: fijación a proteínas plasmáticas; Cl: aclaramiento; U: excreción urinaria.

<sup>a</sup>Volumen de distribución relativo a la biodisponibilidad.

micos y aminoglucósidos, que se distribuyen principalmente en el compartimiento central del organismo (agua plasmática e intersticial de tejidos vascularizados) es esperable un aumento del Vd cuando se normaliza al peso corporal. Algunos autores han considerado la posibilidad de que este parámetro fuese el habitual, siempre y cuando el Vd se adecuase al índice de masa magra corporal y no al peso corporal total<sup>114</sup>. Sin embargo, diversos ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con FQ muestran un incremento del valor del Vd, expresado en l/kg<sup>115</sup>. Desde un punto de vista práctico, en los pacientes con FQ el estado nutricional debe considerarse un factor determinante para estimar el Vd (expresado en l/kg). En los pacientes bien nutridos, con una cantidad aceptable de tejido graso, el Vd debe ser inferior y también las dosis de antimicrobianos por kg de peso corporal utilizadas para el tratamiento de las exacerbaciones, en comparación con los pacientes más desnutridos.

Otra alteración en este tipo de pacientes es la elevación del aclaramiento (Cl) de muchos fármacos. Se han considerado diferentes causas para explicar esta alteración, entre ellas el incremento del aclaramiento renal (Cl<sub>r</sub>), el incremento del grado de filtración glomerular (GFR), la disminución de la fijación a las proteínas del plasma, la disminución de la reabsorción tubular y el incremento del aclaramiento extrarrenal (metabolismo y vías de eliminación no renal). En los β-lactámicos, la función renal desempeña un papel importante en el perfil farmacocinético, ya que en su mayoría se eliminan a través del riñón. Los resultados de los diversos ensayos en los que se estudió la función renal de los pacientes con FQ no han mostrado diferencias en el aclaramiento renal cuando se compara con el resto de la población<sup>116-119</sup>. En cualquier caso, tanto el GFR como la secreción tubular aparecen conservadas en estos pacientes.

También se ha argumentado que en los pacientes con FQ se produce un aclaramiento hepático aumentado. Esta modificación que afecta de forma selectiva a las oxididas de función mixta involucradas en las reacciones de fase I

(esencialmente las isoformas CYP1A2 y CYP2C8 pero no a las isoformas CYP2C9 y CYP3A4) y fase II, sólo tiene relevancia en el caso de antimicrobianos que se eliminan en parte o en su totalidad por metabolismo hepático. Éste es el caso del cotrimoxazol, las fluoroquinolonas y algunas penicilinas como la cloxacilina<sup>114</sup>.

En la tabla V se recogen los parámetros farmacocinéticos de los antimicrobianos utilizados con más frecuencia en las exacerbaciones de FQ<sup>120-133</sup>. A partir de estos datos puede realizarse una estimación de la difusión tisular de los distintos tratamientos que, por otro lado, se concreta en las concentraciones recogidas en parénquima pulmonar en los diversos estudios realizados (tabla VI).

En los pacientes con FQ, al menos con los β-lactámicos y los aminoglucósidos, se incrementa un 20-30% la posología habitual utilizada por vía oral y parenteral<sup>114</sup>. En el caso de los aminoglucósidos, el problema más importante cuando se administran por vía parenteral, es que para conseguir concentraciones eficaces en el esputo es preciso recurrir a dosis que pueden ser tóxicas a escala renal o coclear, circunstancia que se agrava por la prolongación del tratamiento en estos pacientes. Por ello, la administración inhalada de los aminoglucósidos comporta ventajas que deben tenerse en cuenta, como son: a) una menor exposición sistémica al antimicrobiano; b) la necesidad de administrar una dosis menor con disminución de la toxicidad, y c) la consecución de concentraciones más elevadas localmente. Las concentraciones séricas de tobramicina tras la administración por vía inhalatoria (300 mg) son, de media, inferiores a 1 μg/ml, mientras que las que se alcanzan en el esputo pueden superar los 1.200 μg/ml<sup>134</sup>. Estos valores justifican la baja toxicidad que presenta la vía inhalada y que, por ejemplo en los estudios realizados frente a placebo (con tobramicina por vía inhalatoria), la creatinina plasmática permanezca inalterada al cabo de 92 semanas de observación.

En general, no se recomienda utilizar por vía inhalada ninguna preparación galénica no específica para esta

TABLA VI

Concentraciones en el tejido pulmonar y las secreciones pulmonares de algunos antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las exacerbaciones de la fibrosis quística asociada a *Pseudomonas aeruginosa*

Fármaco	Dosis (mg)	Vía	Pulmón			Espudo		
			C <sub>max</sub> (mg/l)	C <sub>i</sub> <sup>a</sup> (mg/l)	Ratio	C <sub>max</sub> (mg/l)	C <sub>i</sub> <sup>a</sup> (mg/l)	Ratio
Ciprofloxacino	750	v.o.	2-3,9	8-39	2-10	2-3,9	2,3-5,9	0,6-1,5
Ceftazidima	1.000	i.v.	59-83	16,3	0,2-0,3	159-185	3,3	0,02
Cefepima	2.000	i.v.	126-193	73	0,6	ND	6,3-4,8	ND
Piperacilina	4.000	i.v.	350	67,1	0,2	350	29,3	0,08
Tazobactam	500	i.v.	39	14,2	0,4	39	6,86	0,2
Meropenem	1.000	i.v.	60	24	0,4	25-27	2,5-0,25	0,01-0,1
Tobramicina	100	i.v.	4	1,67	0,42	4	0,8-2,4	0,2-0,6
Amicacina	500	i.v.	8,3	ND	0,4	25	10,9	0,4

i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral; ND: no definido.

<sup>a</sup>Concentración tisular (media) entre 1-3 h postadministración.

vía, ya que son muchos los factores que deben ponderarse para realizar esta formulación. Entre ellos, la molaridad, el pH, la concentración salina y del antimicrobiano y la ausencia de conservantes.

#### Aspectos farmacodinámicos en la utilización de antimicrobianos

La relación entre las concentraciones de los antimicrobianos y su actividad antibacteriana describe sus características farmacodinámicas. En primer lugar, el antimicrobiano debe unirse a lugares específicos en el patógeno y ocupar un número crítico de estos sitios de fijación, lo que puede estimarse desde las concentraciones plasmáticas. En segundo lugar, el fármaco debe permanecer en estos lugares el tiempo necesario para ejercer su efecto. Parámetros como la concentración máxima (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva (AUC) puestos en relación con la CMI o el tiempo durante el que las concentraciones plasmáticas se encuentran por encima de la CMI (T/CMI) pueden considerarse como buenos predictores de la actividad antibacteriana<sup>135-140</sup>.

La actividad antibacteriana puede ser dependiente de la concentración o del tiempo. La erradicación bacteriana por antimicrobianos dependientes de la concentración (aminoglucósidos y quinolonas) se obtiene mediante la consecución de concentraciones elevadas en el sitio de la infección. En este caso, cuando el cociente C<sub>max</sub>/CMI es superior a 10 se asocia con porcentajes elevados de muerte bacteriana, curación clínica y prevención de desarrollo de resistencias<sup>141-144</sup>. Los antimicrobianos dependientes del tiempo ( $\beta$ -lactámicos) requieren el mantenimiento de concentraciones por encima de la CMI durante períodos prolongados (T/CMI) para poner de manifiesto su eficacia. Alcanzan su máximo efecto bactericida con concentraciones plasmáticas bajas y presentan una mayor relevancia la duración de la exposición que el valor de C<sub>max</sub> alcanzado. Estos fármacos presentan la máxima eficacia cuando las concentraciones plasmáticas se mantienen por encima de la CMI frente a la bacteria durante un 40-50% del intervalo de administración<sup>145-148</sup>.

A pesar de la utilización de  $\beta$ -lactámicos con actividad frente a *P. aeruginosa* en el rango de dosis más ele-

vadas y de la utilización de aminoglucósidos en dosis única diaria, el amplio desarrollo de resistencias y la paulatina pero progresiva alteración de la función pulmonar obliga a replantearse cómo conseguir concentraciones de antimicrobianos más elevadas y durante períodos más prolongados en el esputo de estos pacientes. Con este fin, se han planteado nuevas estrategias en la forma y vías de administración del tratamiento antimicrobiano como la perfusión continua de  $\beta$ -lactámicos, incluso de forma domiciliaria, y la nebulización.

En los pacientes con FQ e infección crónica por *P. aeruginosa*, la administración intermitente de ceftazidima en monoterapia es clínicamente tan eficaz como la asociación de una penicilina con actividad antipseudomónica con un aminoglucósido<sup>149-152</sup>. Clásicamente, los  $\beta$ -lactámicos se administran en intervalos regulares 3 o 4 veces al día. No obstante, la infusión continua presenta, al menos en teoría, importantes ventajas sobre la administración intermitente<sup>153,154</sup>, si bien se comprueba que las concentraciones del antimicrobiano en esputo no se incrementan (1,2  $\pm$  1 mg/l tras dosis de 200 mg/kg/día). A pesar de que el impacto microbiológico del tratamiento en estos pacientes es difícil de demostrar, los últimos estudios efectuados muestran una clara mejoría clínica que persiste más allá de 4-6 semanas en más del 70% de los pacientes<sup>155</sup>.

Los aminoglucósidos se prescriben habitualmente como parte del tratamiento antibacteriano en las exacerbaciones pulmonares debido a su potente actividad y escaso impacto sobre las resistencias. En la última década, la profusión de estudios farmacodinámicos ha favorecido su utilización en dosis única diaria. Sin embargo, algunos autores han puesto en entredicho esta práctica cuando el tratamiento es prolongado<sup>156</sup>.

En un intento de disminuir la toxicidad e incrementar su eficacia, algunos de estos fármacos, aminoglucósidos, y otros agentes, como las polimixinas, han sido objeto de investigación como terapia supresora o en fases tempranas por vía inhalatoria. Durante los últimos 20 años se han utilizado para este propósito formulaciones de fármacos no preparadas específicamente, por lo que en ocasiones la nebulización resultaba poco eficiente y no bien tolerada (tos, irritación y broncospasmo), debido a los agentes estabilizantes y conservantes<sup>157,158</sup>. La comer-

cialización de la solución de tobramicina para inhalación en tratamiento intermitente (ciclos de 28 días), que administra 300 mg cada 12 h, mejora la función pulmonar y reduce la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo con respecto a placebo<sup>103</sup>. Además, ha demostrado ser más eficaz que la inhalación de colistina para mejorar el FEV<sub>1</sub> en los pacientes de más de 6 años con infección crónica por *P. aeruginosa*, aunque son necesarios estudios más amplios para corroborar esta aseveración<sup>85</sup>. La mejoría de la función pulmonar es superior en pacientes adolescentes (13-17 años) y se mantiene hasta 96 semanas<sup>76</sup>. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes que recibieron tobramicina inhalada requirieron tratamiento sistémico u hospitalización en menor proporción con respecto a los que recibieron placebo<sup>103,108</sup>.

Durante los ensayos clínicos con tobramicina inhalada intermitente a largo plazo se ha objetivado una disminución de la sensibilidad de *P. aeruginosa* a tobramicina, así como un incremento en el aislamiento de levaduras durante el tratamiento. Sin embargo, estos hallazgos no modificaron la evolución clínica. No hay evidencia de que se produzca una selección de microorganismos resistentes a tobramicina en las especies de *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans*<sup>159</sup>. En general, es bien tolerada y no produce oto ni nefrotoxicidad, aunque se han descrito tinnitus transitorios en grado leve-moderado. La incidencia de broncospasmo es similar a la observada con el placebo.

También la colistina ha demostrado tener eficacia administrada en nebulizaciones. Las limitaciones de su utilización por vía parenteral debido a su toxicidad sistémica y su excelente actividad frente a *P. aeruginosa*, incluso frente a cepas multirresistentes, han impulsado el creciente interés por esta vía de administración<sup>107,160</sup>. Los estudios realizados muestran que los pacientes tratados con nebulizaciones de colistina conservan la sensibilidad de *P. aeruginosa* a los antimicrobianos convencionales, así como la función pulmonar, mientras que la frecuencia y el número de aislados de *P. aeruginosa* disminuye. Incluso algún estudio sugiere un retraso en la colonización crónica<sup>161,162</sup>.

En un futuro serán necesarios más ensayos clínicos controlados, aleatorios, prospectivos y doble ciego con el fin de determinar la eficacia del tratamiento con tobramicina o colistina, en los pacientes con aislados de *P. aeruginosa* multirresistentes, incluso en comparación con los resultados frente a microorganismos sensibles.

### Estrategias de tratamiento

*Monoterapia frente a asociaciones de antimicrobianos.* En la elección de un régimen terapéutico se debe valorar, además de la propia actividad intrínseca del antimicrobiano, el riesgo de desarrollo de resistencia durante el tratamiento. Esto es particularmente importante en las infecciones crónicas, especialmente la producida por *P. aeruginosa* en la FQ. Se deben tener en cuenta, por un lado, las tasas de desarrollo de mutantes resistentes (frecuencia de mutación) a la concentración del antimicrobiano alcanzada en las vías respiratorias y, por otro, la densidad bacteriana total presente en el pulmón.

Es preciso tener en cuenta que ninguno de los antimicrobianos de forma individual es capaz de prevenir por completo el desarrollo de resistencia. Dicho de otra forma, la concentración preventiva de mutantes (MPC)<sup>163</sup> es difícilmente alcanzable por vía sistémica (oral o intravenosa) en el pulmón del paciente con FQ con ningún antimicrobiano en monoterapia. Este hecho es aún más evidente cuando se trata de cepas de *P. aeruginosa* hipermutadoras, muy frecuentes en los pacientes con FQ<sup>68</sup>. Teniendo en cuenta esta premisa, es en principio recomendable, y siempre que sea posible, el uso de combinaciones de antimicrobianos con diferentes mecanismos de acción (y de resistencia). Entre las combinaciones más utilizadas se encuentra la asociación de un β-lactámico con actividad antipseudomónica con un aminoglucósido (preferiblemente tobramicina) o la asociación de cualquiera de ellos con ciprofloxacino<sup>81</sup>. Asimismo, el uso de combinaciones será indispensable para el tratamiento de pacientes con cepas multirresistentes, por un doble motivo: intentar impedir un mayor desarrollo de resistencia y tratar de encontrar asociaciones de antimicrobianos con efecto sinérgico cuando ninguno de ellos es ya completamente activo<sup>70</sup>.

Una posible excepción a estas premisas es el uso de antimicrobianos por vía inhalada, como la tobramicina, ya que las concentraciones que se alcanzan en las vías respiratorias, hasta 100 veces mayores que por vía sistémica<sup>164</sup>, están generalmente por encima de la MPC para la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* de los pacientes con FQ<sup>165</sup>. No obstante, el uso generalizado de esta formulación durante períodos prolongados en los pacientes con FQ puede determinar, en algunos casos, un incremento paulatino de los valores de CMI<sup>85,103,166</sup>, y a medio o largo plazo pueden alcanzarse valores de CMI superiores a 128 µg/ml, que es el punto de corte de resistencia que algunos autores han propuesto para esta formulación<sup>166-169</sup>.

*Tratamiento continuo frente a ciclos de antimicrobianos.* Fundamentado en los diferentes estudios publicados, existen evidencias suficientes para justificar el uso de tratamientos de mantenimiento en la infección crónica por *P. aeruginosa*<sup>103,104,170</sup>. En casi todos los ensayos clínicos en los que se compara la evolución clínica de los pacientes con FQ en que además del tratamiento de las exacerbaciones se les administra una pauta programada de antimicrobianos se observan mejorías en la función pulmonar respecto al grupo control<sup>103,171-174</sup>. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de datos suficientes para establecer cuál es, desde el punto de vista clínico o microbiológico, la mejor estrategia de tratamiento de mantenimiento, ya que son escasos los ensayos clínicos en los que se comparan las diferentes opciones terapéuticas<sup>85</sup>. La primera evidencia de que el tratamiento de mantenimiento en pacientes con FQ colonizados crónicamente por *P. aeruginosa* disminuye el deterioro pulmonar progresivo se obtuvo al comparar las funciones pulmonares de pacientes que recibían 3-4 ciclos programados de antimicrobianos intravenosos al año frente a los que sólo se les administraban antimicrobianos cuando se producían las exacerbaciones<sup>7</sup>. Inicialmente se utilizaban los antimicrobianos por vía intravenosa u oral y

por vía inhalada, utilizando formulaciones intravenosas. Posteriormente, con la llegada de las formulaciones de antimicrobianos para uso por vía inhalada, han sido muchos los estudios, especialmente con tobramicina, en los que se han obtenido buenos resultados a corto y medio plazo (hasta 2 años)<sup>103,175</sup>. La pauta recomendada por estos estudios consiste en la administración por vía inhalada de 300 mg de tobramicina 2 veces al día, alternando ciclos de tratamiento y de descanso de 4 semanas de duración<sup>103</sup>. Desde el punto de vista clínico, el efecto beneficioso sobre la función pulmonar se mantiene durante los períodos de descanso, posología que también podría justificarse desde el punto de vista microbiológico, ya que en los períodos de descanso se facilita el sobrecrecimiento de las poblaciones sensibles de *P. aeruginosa* y se reduce su desplazamiento por las resistentes.

En función de los datos disponibles, resulta difícil valorar el efecto a largo plazo de las distintas opciones de tratamiento de mantenimiento ensayadas. No obstante, debe tenerse en cuenta que la mejor forma de evitar el desarrollo de resistencias es la diversificación de los tratamientos y que el abuso continuo de una sola opción terapéutica la condena al fracaso a medio o largo plazo<sup>176</sup>. Posiblemente, la mejor estrategia para preservar la actividad de los antimicrobianos durante los muchos años en los que éstos son requeridos por los pacientes con FQ sea la alternancia de varias opciones terapéuticas guiadas por un adecuado seguimiento clínico y microbiológico.

### **Esquemas de tratamiento antimicrobiano, incluyendo situaciones de multiresistencia y colonización simultánea por otros patógenos**

El tratamiento antimicrobiano dirigido contra *P. aeruginosa* continúa siendo la piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad<sup>3,10,80-83</sup>. Según el período de la colonización o situación de la infección por *P. aeruginosa* que presente el paciente, se seleccionará un esquema de tratamiento antimicrobiano específico para cada caso. Las dosis de los antimicrobianos orales, inhalados e intravenosos se detallan en la tabla III. Las pautas que se incluyen a continuación (tablas VII y VIII) recogen aportaciones de documentos y conferencias de consenso anteriores realizados en España<sup>82,177-183</sup>, en otros países europeos<sup>83,174,184,185</sup> y en Estados Unidos<sup>186,187</sup> en diversos trabajos publicados así como las experiencias propias de los integrantes de este consenso.

#### *Tratamiento de los pacientes con el primer aislado de Pseudomonas aeruginosa*

La finalidad del tratamiento de los pacientes con el primer aislado de *Pseudomonas aeruginosa* es su erradicación con el fin de retrasar la colonización crónica<sup>11,56,102,188</sup>. Dependiendo de la situación clínica del paciente se diferencian 2 situaciones:

*Paciente en fase estable sin o con poca clínica respiratoria.* Se aconseja iniciar el tratamiento con ciprofloxacino vía oral (30-40 mg/kg/día) repartidos en 2 dosis (máximo, 2 g/día), durante 3-4 semanas con indepen-

dencia de la edad del paciente y asociar con tratamiento inhalado con tobramicina (ajustar la dosis en función de la edad del paciente [tabla VII]) o colistina<sup>56,101,102,189</sup>. Alternativamente, puede emplearse tratamiento antimicrobiano intravenoso con o sin tratamiento inhalado<sup>28</sup>.

Debe realizarse un cultivo microbiológico al mes de iniciado el tratamiento. Si éste es negativo, el tratamiento inhalado debe mantenerse al menos 6-12 meses más para evitar recidivas inmediatas. Si el cultivo es positivo se repetirá el ciclo terapéutico. En caso de utilizar colistina se recomienda aumentar la dosis y la frecuencia de administración. Se realizará un nuevo cultivo al finalizar el segundo ciclo de tratamiento y si sigue siendo positivo debe aplicarse el protocolo terapéutico de la colonización crónica. En todos los casos en los que se obtenga un cultivo positivo para *P. aeruginosa*, se realizará un antibiograma y se evaluará la posibilidad de adaptar el tratamiento antimicrobiano en caso de resistencia a los antimicrobianos recomendados.

Para la administración de los antimicrobianos inhalados se deben utilizar nebulizadores tipo "jet" (Ventstream, Sidestream, Pari LC Plus o similares) y compresores de flujo de entre 4 y 6 l/min (CR-60, Pari Turbo Boy o similares). Se debe asegurar un correcto mantenimiento y limpieza de los sistemas de nebulización.

*Paciente con clínica de infección aguda.* Se aconseja iniciar un ciclo con 2 antimicrobianos por vía intravenosa a dosis altas durante 14 o 21 días según la respuesta clínica. Se recomienda utilizar un  $\beta$ -lactámico (ceftazidima o cefepima) y un aminoglucósido (tobramicina o amikacina, según el antimicrobiano que se vaya a utilizar por vía inhalada)<sup>28,190,191</sup>. Esta combinación mejora la función pulmonar e induce un menor desarrollo de resistencias cuando se compara con otras combinaciones o con la monoterapia. Se puede asociar tratamiento inhalado durante o al finalizar el tratamiento intravenoso. La duración es la misma que en el apartado anterior. En la actualidad, se recomienda administrar los aminoglucósidos en dosis única diaria<sup>192</sup>.

En caso del aislamiento de *P. aeruginosa* multiresistente, se deben emplear los antimicrobianos para los que ésta demuestre sensibilidad en las pruebas de laboratorio. La colistina intravenosa es una alternativa en los pacientes en los que se identifique *P. aeruginosa* multiresistente, aunque con riesgos potenciales por su nefrotoxicidad y su neurotoxicidad. Se aconseja reservar el ciprofloxacino para su administración por vía oral.

Se debe repetir el ciclo intravenoso de antimicrobianos si persiste *P. aeruginosa* en el primer cultivo posterior al tratamiento. En el caso de que el cultivo sea negativo, el tratamiento inhalado debe mantenerse al menos 6-12 meses para evitar recidivas inmediatas.

#### *Tratamiento de mantenimiento una vez desarrollada la infección-colonización crónica por Pseudomonas aeruginosa*

*Paciente estable.* En este caso, la finalidad del tratamiento es evitar las exacerbaciones respiratorias y retrasar la progresión de la enfermedad pulmonar<sup>93</sup>. Los pa-

TABLA VII

Esquemas de tratamiento antimicrobiano en la colonización y la infección por *Pseudomonas aeruginosa*

Primer cultivo positivo por <i>P. aeruginosa</i>			
Situación clínica	Tratamiento de elección	Alternativa	Comentarios
Sin clínica	Ciprofloxacino oral + tobramicina inhalada 30-40 mg/kg/día, > 6 años: 300 mg/12 h 3-4 semanas < 6 años: 80 mg/12 h o colistina inhalada 1-3 millones de U/12 h	Tratamiento i.v. <sup>a</sup> ± tratamiento inhalado <sup>b</sup>	Realizar cultivo al mes del tratamiento: Si es negativo, mantener tratamiento inhalado 6-12 meses mientras persista la negatividad Si es positivo, nuevo ciclo terapéutico oral e inhalado o iniciar tratamiento i.v. ± tratamiento inhalado, realizar un nuevo cultivo y si continúa siendo positivo, tratar como si fuese colonización crónica
Infección aguda	Tratamiento i.v. <sup>a</sup> ± tratamiento inhalado <sup>b</sup> 14-21 días		Iniciar tratamiento inhalado durante o al finalizar tratamiento i.v. <sup>a</sup> En multiresistencia adecuar tratamiento al perfil de sensibilidad Tras remisión clínica postratamiento, realizar cultivo y aplicar criterios del punto anterior

i.v.: vía intravenosa.

<sup>a</sup>Tratamiento como en el caso de la exacerbación. <sup>b</sup>Tobramicina o colistina.

TABLA VIII

Esquemas de tratamiento antimicrobiano en la colonización y la infección por *Pseudomonas aeruginosa*

Colonización crónica por <i>P. aeruginosa</i>			
Situación clínica	Tratamiento de elección	Alternativa	Comentarios
Clínica estable	> 6 años: tobramicina inhalada 300 mg/12 h con ciclos alternos( <i>on-off</i> , 28 días)  < 6 años: tobramicina inhalada 80 mg/12 h sin ciclos alternos o colistina inhalada 1-3 millones de U/12 h	Colistina inhalada ± ciprofloxacino 1-3 millones de oral 2-4 semanas U/12 h cada 3-4 meses	Mantener pauta inhalada mientras el beneficio/riesgo sea favorable En la afectación pulmonar moderada puede asociarse ciprofloxacino oral, 3-4 semanas cada 3-4 meses  En afección pulmonar grave o resistencia a ciprofloxacino pasar a pauta i.v. <sup>a</sup> (ciclos cada 3-4 meses). La pauta i.v. <sup>a</sup> puede utilizarse en cualquier estadio de la colonización crónica
Exacerbación	Ceftazidima i.v., + tobramicina i.v., 50-70 mg/kg/8 h, 5-10 mg/kg/24 h, o cefepima i.v. o amikacina i.v., 50 mg/kg/8 h 20-30 mg/kg/24 h 2-3 semanas 2-3 semanas		Mantener pauta inhalada si está pautada con anterioridad Prolongar tratamiento i.v. si no hay mejoría o afección grave En exacerbación leve: ciprofloxacino oral, 30-40 mg/kg/día, 2-3 semanas En multiresistencia adecuar tratamiento al perfil de sensibilidad

i.v.: vía intravenosa.

<sup>a</sup>Tratamiento como en el caso de la exacerbación. <sup>b</sup>Tobramicina o colistina.

cientes que se van a tratar suelen presentarse con poca clínica respiratoria. A pesar de que se han utilizado otros antimicrobianos<sup>175,193</sup>, en la actualidad se aconseja el tratamiento inhalado con tobramicina (300 mg/12 h) en ciclos de 28 días con períodos de descanso de otros 28 días<sup>103</sup> o, como alternativa, la colistina (1-3 millones de U/12 h)<sup>85,172,194,195</sup> (tabla VIII). Este último es igualmente de elección en los pacientes menores de 6 años. La duración del tratamiento inhalado no está claramente definida. En general, se recomienda mantener la pauta inhalada mientras que la relación riesgo/beneficio sea favorable.

Se puede completar con la administración de ciclos de ciprofloxacino por vía oral durante 3-4 semanas, cada 3-4 meses en los casos en los que se documente afección pulmonar moderada<sup>81,99,114</sup> y, cuando sea grave o se documente resistencia al ciprofloxacino, pasar a la pauta intravenosa (antimicrobianos por vía intravenosa programados cada 3-4 meses)<sup>196</sup>.

*Tratamiento de los pacientes con exacerbaciones.*  
Ante una exacerbación pulmonar, los objetivos que se deben alcanzar tras el tratamiento son la recuperación

de la situación basal funcional y clínica que presentaba el paciente antes de la exacerbación y la disminución del número de unidades formadoras de colonias de *P. aeruginosa* en el esputo<sup>10,81,197,198</sup>.

Está claramente demostrado que las exacerbaciones moderadas y graves se han de tratar con antimicrobianos intravenosos, pero esto también depende de la situación respiratoria basal del paciente<sup>8,58,110,199</sup>. Por ello, las consideraciones no son similares ante una exacerbación moderada en un paciente con enfermedad pulmonar grave que en uno cuya enfermedad sea leve. En este último caso se recomienda la utilización de antimicrobianos por vía oral, ciprofloxacino (a la misma dosis y tiempo que en el apartado de primer aislamiento) en el caso de que sea *P. aeruginosa* el patógeno implicado.

La elección de los antimicrobianos por vía intravenosa suele fundamentarse en los cultivos microbiológicos previos más próximos al episodio de exacerbación y en los estudios de sensibilidad. En general, se recomienda la utilización de 2 antimicrobianos para limitar el posible desarrollo de resistencia<sup>83,103,110</sup>. La duración del tratamiento oscila habitualmente entre 2 y 3 semanas, pero se puede prolongar en casos especiales, como en las exacerbaciones graves, cuando el paciente no experimenta una mejoría satisfactoria o en aquellos que presentan, en situación basal, una afección pulmonar grave. El tratamiento puede realizarse en el hospital o en el propio domicilio del paciente:

– Tratamiento intravenoso hospitalario. Está indicado en caso de exacerbación grave, hemoptisis, incapacidad de realizar el tratamiento en el domicilio, necesidad de fisioterapia intensa o de otras terapias de soporte.

– Tratamiento intravenoso domiciliario. Se utiliza cada vez con mayor frecuencia, ya que reduce notablemente el número de ingresos hospitalarios (y con ello el coste sanitario) y proporciona al paciente una mejor calidad de vida, ya que puede proseguir con la mayor parte de sus actividades<sup>200-202</sup>. Los pacientes aptos para recibir un tratamiento intravenoso domiciliario son los que presentan una exacerbación moderada, tienen una función renal normal, no requieren otro tipo de soporte terapéutico, no presentan reacciones adversas a los medicamentos y tienen una vía de acceso venosa segura. La administración de la primera dosis se debe realizar siempre en el hospital. Posteriormente, se recomiendan visitas de seguimiento semanales si no hay problemas.

En general, los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano inhalado deben mantener esta pauta, y es necesario vigilar la función renal<sup>103</sup>. En los pacientes en los que se produzca hemoptisis está contraindicada la administración de antimicrobianos inhalados.

#### *Utilización de antimicrobianos con actividad inmunomoduladora*

En 1987 se publicaron los efectos clínicos del tratamiento con eritromicina a dosis bajas y durante un largo período en pacientes afectados de panbronquiolitis difusa (PBD)<sup>203</sup>. Esta entidad es una enfermedad pulmonar infla-

matoria crónica, descrita fundamentalmente en Japón y que guarda una gran similitud con la FQ. Entre sus síntomas destacan la tos, expectoración mucopurulenta, disnea con el ejercicio y sibilancias, con un patrón espirométrico que no responde a broncodilatadores<sup>204</sup>. Radiológicamente, se caracteriza por un patrón de hiperinsuflación con densidades reticulonodulares difusas. En el cultivo de esputo se aísla inicialmente *H. influenzae* y posteriormente *P. aeruginosa* de tipo mucóide. En los estudios realizados no se ha encontrado la mutación F508del; sin embargo, es común en ambos procesos la síntesis de alginato por *P. aeruginosa*, lo que permite su crecimiento en biopelículas que, por otro lado, ejercen un efecto protector de los microorganismos frente a los antimicrobianos y mecanismos de defensa del huésped<sup>205,206</sup>. Por este motivo, desde esa fecha existe un enorme interés por la utilización de antimicrobianos macrólidos en el tratamiento de pacientes con FQ colonizados por *P. aeruginosa*. En los últimos 6 años se han publicado 10 ensayos clínicos que han incluido a 339 pacientes con FQ que han recibido macrólidos (8 con azitromicina, 1 con eritromicina y 1 con claritromicina)<sup>207</sup>. La duración del tratamiento fue de 1-33 meses, principalmente entre 3 y 8, y las variables finales fueron la función pulmonar en 8 estudios, y las cifras de IL-8 en esputo y la adherencia bucal de *P. aeruginosa* en los 2 restantes. El FEV<sub>1</sub> y la capacidad vital forzada (CVF) se incrementaron en todos los estudios, entre un 4,8 y un 11% sobre los valores predichos, aunque únicamente 3 estudios fueron controlados con placebo<sup>208-210</sup>. En todos los estudios publicados la conclusión generalizada es que es necesaria la realización de más estudios, aunque se evidencia una reducción del número de exacerbaciones y una mejoría de la función pulmonar. Se ha recomendado la utilización de azitromicina en pacientes con colonización crónica, 3 veces por semana con una dosis de 250 o 500 mg, según el peso del paciente<sup>207,210</sup>.

Con todo, el posible mecanismo de acción de los macrólidos en la FQ es desconocido<sup>211,212</sup>. En principio, dado que no se ha documentado un efecto bacteriostático o bactericida de los macrólidos sobre *P. aeruginosa*, se ha propuesto que el responsable de la mejoría clínica de estos pacientes es el efecto antiinflamatorio de estos antimicrobianos<sup>211-213</sup>. También se ha evidenciado que limitan las señales de *quorum-sensing* y afectan a la patogenicidad de *P. aeruginosa*. Existen evidencias recientes de que los macrólidos inhiben la endotoxina A, proteasas totales, elastasa, fosfolipasa C, ADN sa, lecitinasa, gelatinasa, lipasa, piocianina, la motilidad de *P. aeruginosa* y la capacidad de formar biopelículas de *P. aeruginosa* mediante el bloqueo de los sensores de densidad de población<sup>214</sup>. Por otra parte, se ha observado *in vitro* que la utilización de macrólidos con otros antimicrobianos antipseudomónicos convencionales (tobramicina) puede tener un efecto sinérgico.

#### *Asociación de Pseudomonas aeruginosa y Burkholderia cepacia u otras bacterias gramnegativas*

La coinfección de *P. aeruginosa* y *B. cepacia* dificulta el tratamiento antimicrobiano debido a la multiresistencia de este último microorganismo. El tratamiento



debe guiarse por la sensibilidad *in vitro* de este patógeno. En algunos pacientes, puede ser útil la combinación de 3 de los siguientes antimicrobianos, entre los que se incluye un  $\beta$ -lactámico (meropenem o ceftazidima), el ciprofloxacino, el cloramfenicol, la minociclina o la rifampicina. Nunca es sensible a la colistina y raramente a los aminoglucósidos, aunque en ocasiones puede utilizarse la amikacina en asociación con otros 2 antimicrobianos<sup>194</sup>. En ningún caso la sensibilidad o la resistencia *in vitro* garantizan el éxito o el fracaso clínico.

*S. maltophilia* y *A. xylosoxidans* también son resistentes a la mayoría de los antimicrobianos. *S. maltophilia* suele ser sensible al trimetoprim-sulfametoxazol, y se considera el fármaco de elección. También se recomienda la utilización de minociclina, doxiciclina, moxifloxacino, levofloxacino y ticarcilina-ácido clavulánico, este último no comercializado en España<sup>104,177</sup>. En el caso de *A. xylosoxidans* se recomiendan diferentes asociaciones entre las que destacan la administración de piperacilina-tazobactam con un aminoglucósido y una fluorquinolona<sup>215</sup>.

#### **Evaluación clínica, funcional, microbiológica y por técnicas de imagen en el paciente con fibrosis quística con colonización-infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Medidas de control epidemiológico**

##### *Previos, durante y posteriores al tratamiento antimicrobiano*

Las cepas no mucoides suelen iniciar la colonización por *P. aeruginosa* en el paciente con FQ<sup>8,27</sup>. Su detección microbiológica para instaurar un tratamiento antimicrobiano agresivo es esencial para evitar el cambio a morfotipo mucosos y la posterior colonización crónica<sup>25,216</sup>. En los individuos con colonización crónica por *P. aeruginosa* con morfotipo mucoso los recuentos son generalmente más elevados y presentan una mayor resistencia a los antimicrobianos<sup>77</sup>. Asimismo, en estos pacientes existen unos valores de FEV<sub>1</sub> significativamente más bajos, peores valores en los sistemas de puntuación de la radiografía de tórax, menor percentil de peso, menor supervivencia y un aumento del número de hospitalizaciones<sup>12,40-42,190</sup>. También puede detectarse un aumento de la producción de anticuerpos y una respuesta mediada por IgG<sub>3</sub><sup>44</sup>.

Se recomienda realizar un cribado neonatal para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Este hecho permite establecer un mejor seguimiento microbiológico de los pacientes y la detección temprana del primer aislamiento de *P. aeruginosa* con lo que podría obtenerse un efecto beneficioso sobre la infección crónica por este microorganismo<sup>34,217</sup>. En la mayoría de los casos, los pacientes con colonización temprana por *P. aeruginosa* no presentan casi síntomas y su función pulmonar es normal<sup>25,218</sup>. Es necesario establecer parámetros clínicos y radiológicos que detecten precozmente las bronquiectasias<sup>219</sup> o las pruebas de función pulmonar en lactantes que detecten aire atrapado o disminución de flujo de la vía respiratoria<sup>220,221</sup>.

Para evaluar la respuesta al tratamiento frente a la colonización o la infección por *P. aeruginosa* pueden aplicarse diferentes criterios clínicos, analíticos, funciona-

les o microbiológicos, y también son útiles diferentes pruebas de imagen. Los *parámetros clínicos* están esencialmente relacionados con síntomas subjetivos y signos de exacerbación respiratoria, como cambios en las características de la tos y el esputo (volumen, color, viscosidad), la tolerancia al ejercicio, el apetito o el desarrollo pondoestatural; cambios en la sensación subjetiva de disnea o en la frecuencia respiratoria habitual, o nuevos hallazgos a la auscultación pulmonar. También el número de exacerbaciones respiratorias y la necesidad de hospitalización y tratamiento intravenoso definen la adecuada respuesta al tratamiento.

En determinados grupos de pacientes pueden ser más útiles en la predicción de la exacerbación el aumento de la tos, el incremento de la producción de esputo y la disminución de la tolerancia al ejercicio que la exploración clínica, la pérdida de peso y el FEV<sub>1</sub>.

En algunos casos, los parámetros clínicos no son suficientes para diagnosticar precozmente la colonización pulmonar, y para su evaluación se necesitan *parámetros analíticos*, entre los que destacan la monitorización seriada de anticuerpos frente a *P. aeruginosa*, de gran interés en caso de que exista un programa de cribado neonatal y la posibilidad de actuar precozmente ante la posible adquisición de este microorganismo, incluso de 6 a 12 meses antes de que se objetive en el cultivo microbiológico<sup>30</sup>.

La medida de CO exhalado (indicador de inflamación mediante técnica no invasiva) puede ser de gran valor como guía en el seguimiento de esta enfermedad y, sobre todo, para medir la evolución y la respuesta al tratamiento<sup>222</sup>.

Entre los *parámetros funcionales*, el FEV<sub>1</sub> refleja claramente la progresión de la enfermedad pulmonar y tiene una buena correlación con la mortalidad. Cuando este parámetro alcanza el 30% del predicho, la mortalidad a los 2 años es cercana al 50%<sup>223</sup>. Los pacientes que alcanzan la vida adulta con FEV<sub>1</sub> > 60% del predicho tienen un menor índice de deterioro progresivo que la media de pacientes con FQ. Asimismo, la infección crónica por *P. aeruginosa* se asocia con un deterioro rápido en la función pulmonar<sup>40,224,225</sup>; el FEV<sub>1</sub> decae más rápidamente en los que aparece *P. aeruginosa* con morfotipo mucoso. Además del FEV<sub>1</sub> también es útil el índice de deterioro anual de dicho parámetro<sup>226</sup>. Sin embargo, aunque la CVF, el FEV<sub>1</sub> y el FEV<sub>1</sub>/CVF son reproducibles, no son muy sensibles para detectar la enfermedad pulmonar temprana, por lo que para demostrar esos cambios iniciales y poder iniciar un tratamiento temprano y agresivo pueden ser útiles el FEF<sub>25-75</sub> y otras técnicas de medición de afección de la pequeña vía respiratoria, así como marcadores de hiperinsuflación pulmonar (volumen residual [VR]/capacidad pulmonar total [CPT])<sup>227</sup>.

Las técnicas en lactantes y niños pequeños deben estar dirigidas a evaluar volúmenes pulmonares y flujos espiratorios forzados<sup>228</sup>. Sin embargo, estos parámetros funcionales son poco utilizados debido a la falta de experiencia y de evidencia del beneficio de su utilización diagnóstica, a la ausencia de un consenso sobre la definición de la mejor técnica y a la escasa disponibilidad

de tecnología en los laboratorios de función pulmonar de las diversas unidades de FQ en España.

También existen parámetros funcionales que evalúan la tolerancia al ejercicio. Las pruebas de ejercicio con medida de la ventilación, del consumo de oxígeno y de la producción de CO<sub>2</sub> son complejas y caras, y precisan laboratorios especializados para efectuarlas. Las pruebas de la marcha, en cambio, son un método útil y objetivo para valorar la tolerancia al ejercicio, evaluar la incapacidad y estimar la respuesta a un determinado tratamiento en los pacientes con FQ<sup>229,230</sup>.

Los *parámetros microbiológicos* deben fundamentarse en el estudio de las características del microorganismo y evaluar la densidad bacteriana, la presencia del morfotipo mucoso y la existencia de cepas multirresistentes o con alta capacidad de transmisión<sup>78,110,231,232</sup>. Estos datos son útiles para establecer un pronóstico y definir la agresividad del tratamiento. El estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos puede ser de gran ayuda, aunque no siempre es adecuado para predecir el éxito de la terapia antibiótica, ya que la respuesta al tratamiento puede ser variable, con diferencias en los estudios realizados *in vivo* e *in vitro*<sup>57,233,234</sup>.

Por último, los parámetros en las *pruebas de imagen* son también de interés. La aparición de nuevos signos en la radiografía simple de tórax consistentes en aumento de la hiperinsuflación pulmonar o imágenes de condensación no presentes en controles previos o incremento de cambios quísticos, imágenes en anillo o engrosamiento de la pared bronquial característico de bronquiectasias son datos que cabe tener en cuenta. La tomografía axial computarizada de alta resolución se ha reconocido como técnica para diagnosticar los signos incipientes de enfermedad<sup>235</sup>, al igual que su uso para valorar la respuesta a la terapia antimicrobiana intravenosa<sup>236</sup>. Asimismo, la gammagrafía de ventilación podría ser útil para el diagnóstico temprano de la enfermedad pulmonar, ya que detecta cambios que no son objetivables en la radiografía y, además, puede proporcionar un pronóstico, ya que la presencia de una gammagrafía de ventilación normal en el momento del diagnóstico (rango de edad, 0,4 a 5,2 años) predice un FEV<sub>1</sub> normal a los 7 años de vida<sup>237</sup>.

### Control de erradicación

El objetivo principal del tratamiento antimicrobiano en el paciente con FQ es el control de la colonización y, en la medida de lo posible, la erradicación del microorganismo causante de la infección. Como se ha discutido, en el caso de la infección crónica por *P. aeruginosa* en la FQ, este objetivo no sólo es extremadamente difícil de conseguir sino que además su demostración plantea dificultades metodológicas. Esto se debe a que durante el tratamiento antimicrobiano o con posterioridad (meses e incluso años) pueden reducirse las poblaciones de *P. aeruginosa* hasta valores indetectables en las muestras respiratorias convencionales sin que se consiga una completa erradicación de la vía respiratoria<sup>3,28</sup>. Para los pacientes con infección pulmonar crónica característica (varios años de evolución, presencia de ce-

pas mucosas, etc.) es más prudente el uso de la expresión *supresión crónica* en vez de *erradicación*, ya que ésta es casi imposible de conseguir, como ya se ha comentado. El control de la erradicación en la FQ no debe basarse en un único cultivo de esputo negativo una vez finalizado el tratamiento, sino que ha de realizarse un seguimiento microbiológico a largo plazo. Además del cultivo de las secreciones respiratorias, otro parámetro útil para constatar si se trata de una verdadera erradicación de *P. aeruginosa* consiste en realizar un seguimiento inmunológico determinando la presencia de anticuerpos frente a este microorganismo<sup>95</sup>. En términos generales, podemos hablar de erradicación cuando después de un tratamiento en pacientes FQ con colonización crónica inicial por *P. aeruginosa*, se consiguen cultivos negativos durante un período prolongado y los anticuerpos frente a este microorganismo permanecen negativos. Asimismo, en los casos de reaparición de *P. aeruginosa* en los cultivos después de una teórica erradicación es necesario realizar estudios de tipificación molecular para constatar si se trata una colonización persistente no detectada en los cultivos o de una reinfección por una nueva cepa de *P. aeruginosa*<sup>28</sup>.

### Medidas de control epidemiológico

La llegada de *P. aeruginosa* al tracto respiratorio en el paciente con FQ se produce por vía respiratoria a partir del medioambiente, el contacto con otros pacientes colonizados, a través de objetos contaminados con este microorganismo o después del uso de sistemas o medicación contaminados utilizados en el tratamiento por vía inhalada<sup>187</sup>. El control epidemiológico en los pacientes con FQ colonizados o infectados con *P. aeruginosa* se centra en la protección del paciente para evitar la adquisición de *P. aeruginosa* y en minimizar las fuentes y las rutas de transmisión de este microorganismo, incluyendo el control de los pacientes colonizados. Este control debe aplicarse tanto en situaciones habituales en la vida cotidiana del paciente como durante su ingreso en el hospital, en su tratamiento en las consultas externas y en los procesos de tratamiento realizados en el domicilio. En general, las medidas habituales de precaución y control epidemiológico son aplicables a los pacientes con FQ, aunque se deben tener en cuenta las peculiaridades de estos pacientes, el lugar de la colonización y las características de los patógenos implicados, revisadas recientemente<sup>187</sup> y que se resumen a continuación:

– Todos los pacientes con FQ pueden presentar microorganismos transmisibles, incluyendo *P. aeruginosa*, en el tracto respiratorio. Se deben aplicar medidas estándar de precaución para evitar la adquisición de microorganismos y la transmisión a otros pacientes con FQ, con especial atención a las rutas y vías de transmisión por vía respiratoria. Muchas de estas medidas se han recomendado para evitar la transmisión de *B. cepacia*<sup>187</sup>, y no existe un acuerdo cuando se considera la presencia de *P. aeruginosa* u otros patógenos habituales en estos pacientes. No obstante, deben equipararse cuando éste presenta un fenotipo multirresistente. Asi-

mismo, y aunque no existen evidencias, las medidas de precaución y de control deben prolongarse en el caso de lograr su erradicación o cuando los cultivos sean negativos durante el curso del tratamiento antimicrobiano.

– El lavado de manos debe ser práctica obligada en el personal que entre en contacto con los pacientes con FQ así como la limpieza del estetoscopio, el cambio de sábana entre paciente y paciente, y el uso de guantes en la manipulación de objetos y dispositivos potencialmente contaminados con secreciones respiratorias. El uso de mascarillas y gorros en el personal está recomendado durante la aplicación de técnicas de estudio y control de los parámetros respiratorios.

– Deben aplicarse medidas generales de limpieza, esterilización/desinfección<sup>238</sup> en sistemas y equipos que entren en contacto con el paciente con FQ, en especial con el tracto respiratorio, incluyendo humidificadores, nebulizadores y compresores. Estas medidas deben aplicarse tanto en el ámbito hospitalario como en el extra-hospitalario y deben ser extendidas a las superficies y locales que puedan haberse contaminado con secreciones respiratorias, en particular en los lugares donde se realicen las pruebas de función respiratoria.

– Los pacientes ingresados colonizados o infectados por *P. aeruginosa* multirresistente deben estar sujetos a medidas de control de barrera y sistemas de ingreso hospitalario, similares a las que se aplican para los pacientes que presentan infección o colonización por SARM o enterococos resistentes a la vancomicina<sup>187</sup>.

– El tratamiento y el seguimiento de pacientes ambulatorios con FQ deben realizarse de acuerdo con su patrón de colonización. Se recomienda organizar las consultas, la atención de los pacientes y la realización de pruebas de forma y manera que se evite el contacto entre los enfermos y se minimicen las posibilidades de transmisión. En el caso de colonización o infección por *P. aeruginosa*, se ha ensayado con éxito la citación estratificada de los pacientes en consultas y/o en días diferentes<sup>56,171</sup>. El tratamiento de los pacientes colonizados o infectados por *P. aeruginosa* multirresistente debe ser similar al de los pacientes colonizados o infectados por SARM, evitando el contacto entre ellos a menos que sean convivientes.

– En general, se recomienda limitar el contacto entre pacientes con FQ. Debe evaluarse la segregación de pacientes colonizados o infectados por *P. aeruginosa* multirresistente similar a la que se realiza con los pacientes colonizados por *B. cepacia*.

– El control epidemiológico de los pacientes con FQ debe incluir la realización de cultivos microbiológicos de vigilancia y seguimiento de la colonización al menos una vez cada 2 o 3 meses, siempre que existan exacerbaciones, cuando se aprecien cambios en el estado clínico y cuando el paciente esté hospitalizado.

#### *Análisis de la clonalidad*

La aplicación de técnicas epidemiológicas en el análisis de la clonalidad de los aislados de *P. aeruginosa* debe ser una práctica incorporada al seguimiento microbiológico de los pacientes con FQ y su control epidemiológico. Este estudio ha sido esencial para demostrar

la elevada variabilidad clonal que existe entre aislados procedentes de diferentes pacientes y la persistencia de un mismo tipo clonal a lo largo del tiempo en un mismo paciente; la colonización simultánea por diferentes clones es rara<sup>22,23,79,232</sup>. Asimismo, es imprescindible para documentar el inicio de una colonización crónica en los individuos en los que fracase el tratamiento erradicador del primer aislado de *P. aeruginosa*, para demostrar colonizaciones cruzadas entre pacientes o identificar la presencia de clones hipertransmisibles<sup>23,28,187,233,234</sup>. Anteriormente se empleaban métodos basados en la aglutinación con antisueros frente al lipopolisacárido (antígeno O), la sensibilidad a fagos o el perfil de sensibilidad a diferentes antimicrobianos. En la actualidad, estos métodos se han sustituido por técnicas moleculares con mayor reproducibilidad y poder de discriminación como la electroforesis en campo pulsante (PFGE) o técnicas de amplificación (RAPD)<sup>28,187,232</sup>.

#### *Control de la aparición de aislados multirresistentes*

Las características de los aislados de *P. aeruginosa* en los pacientes con FQ y la amplia utilización de antimicrobianos en estos pacientes facilita la aparición y la selección de microorganismos con resistencia a diferentes grupos de antimicrobianos<sup>9</sup>. Aunque existen controversias al respecto, la monitorización de los perfiles de sensibilidad y la posible selección de variantes resistentes en los pacientes crónicamente colonizados por *P. aeruginosa* debe realizarse, al menos, cada 3 meses, cuando se produzca una exacerbación, cuando sea preciso el ingreso hospitalario o existan dudas sobre la respuesta al tratamiento<sup>57,59</sup>. Esta práctica permite un seguimiento más estrecho de los pacientes y la monitorización de la posible difusión de microorganismos multirresistentes entre diferentes pacientes<sup>235</sup>. Asimismo, deben realizarse estadísticas en cada unidad y a escala nacional que permitan conocer los patrones de sensibilidad de *P. aeruginosa* a los diferentes antimicrobianos<sup>51,167,236</sup>. Su relación con los protocolos de tratamiento antimicrobiano permite identificar la posible influencia de determinadas pautas en la selección de microorganismos con resistencia a los antimicrobianos<sup>31,64,95</sup>.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science*. 1985;29:1054-7.
2. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;22:681-9.
3. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;15:918-51.
4. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938;56:344-99.
5. Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. En: Hodson M, Geddes DM, editors. *Cystic fibrosis*. Londres: Chapman & Hall; 1995. p. 1-13.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2001 Annual Data report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2002.

CANTÓN R, ET AL. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO FRENTE A LA COLONIZACIÓN PULMONAR POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

7. Szaff M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr Scand*. 1983;72:651-7.
8. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infection associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Revs*. 2002;15:194-222.
9. Oliver A, Cantón R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*. 2000;288:1251-4.
10. Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect*. 2002;17:47-56.
11. Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. *Pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:492-7.
12. 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.
13. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gartner S, et al. Fibrosis quística del adulto: estudio de 111 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:605-9.
14. Donaldson SH, Boucher RC. Update on the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:486-91.
15. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell*. 1996;86:1-20.
16. Brogden KA, Ackermann MR, McCray PB Jr, Huttner KM. Differences in the concentrations of small, anionic, antimicrobial peptides in bronchoalveolar lavage fluid and in respiratory epithelia of patients with and without cystic fibrosis. *Infect Immun*. 1999;67:4256-9.
17. Guggino WB. Cystic fibrosis salt/fluid controversy: in the thick of it. *Nat Med*. 2001;7:888-9.
18. Pier GB, Grout M, Zaidi TS, Olsen JC, Johnson LG, Yankaskas JR, et al. Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections. *Science*. 1996;27:64-7.
19. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23:5-27.
20. Petersen NT, Hoiby N, Mordhorst CH, Lind K, Flensburg EW, Bruun B. Respiratory infections in cystic fibrosis caused by virus, chlamydia and mycoplasma – Possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:623-8.
21. Wat D, Doull I. Respiratory virus infections in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4:172-7.
22. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 2001;183:444-52.
23. Speert DP, Campbell ME, Henry DA, Milner R, Taha F, Graveille A, et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis in British Columbia, Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:988-93.
24. Griese M, Muller I, Reinhardt D. Eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Eur J Med Res*. 2002;7:79-80.
25. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:356-66.
26. Govan JR, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev*. 1996;60:539-74.
27. Renders N, Verbrugh H, Van Belkum A. Dynamics of bacterial colonisation in the respiratory tract of patients with cystic fibrosis. *Infect Genet Evol*. 2001;1:29-39.
28. Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, Lebourgeois M, Gerardin M, Brahimi N, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:288-92.
29. Maselli JH, Sontag MK, Norris JM, MacKenzie T, Wagener JS, Accurso FJ. Risk factors for initial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:257-62.
30. West SE, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, et al. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA*. 2002;287:2958-67.
31. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2002;140:299-305.
32. Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, Shen G, Colby CE, Laxova A, et al. Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26:81-8.
33. Abman SH, Ogle JW, Harbeck RJ, Butler-Simon N, Hammond KB, Accurso FJ. Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. *J Pediatr*. 1991;119:211-7.
34. Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:277-87.
35. Aron Y, Polla BS, Bienvenu T, Dall'ava J, Dusser D, Hubert D. HLA class II polymorphism in cystic fibrosis. A possible modifier of pulmonary phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1464-8.
36. Doring G, Krogh-Johansen H, Weidinger S, Hoiby N. Allotypes of alpha 1-antitrypsin in patients with cystic fibrosis, homozygous and heterozygous for deltaF508. *Ped Pulmonol*. 1994;18:3-7.
37. Loubieres Y, Grenet D, Simon-Bouy B, Medioni J, Landais P, Ferec C, et al. Association between genetically determined pancreatic status and lung disease in adult cystic fibrosis patients. *Chest*. 2002;121:73-80.
38. Arkwright PD, Laurie S, Super M, Pravica V, Schwarz MJ, Webb AK, et al. TGF-beta(1) genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2000;55:459-62.
39. Hull J, Thomson AH. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. *Thorax*. 1998;53:1018-21.
40. Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1992;12:158-61.
41. Parod RB, Gerard CJ, Zurakowski D, Nichols DP, Pier GB. Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and immune status and only modestly by genotype. *Infect Immun*. 1999;67:4744-50.
42. Demko CA, Byard PJ, Davis PB. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:1041-9.
43. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001;138:699-704.
44. Pressler T. IgG subclasses and chronic bacterial infection. Subclass antibodies and the clinical course of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis. *APMIS Suppl*. 1996;66:1-41.
45. Stutman HR, Marks MI. Pulmonary infections in children with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect*. 1987;2:166-76.
46. Ballesteros S, Escobar H, Villaverde R, Negredo P, Elia M, Ojeda-Vargas M, et al. Microbiological parameters and clinical evolution in cystic fibrosis. En: Escobar H, Baquero F, Suárez L, editors. *Clinical ecology of cystic fibrosis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1993. p. 55-62.
47. Oliver A, Baquero F, Blázquez J. The mismatch repair system (*mutS*, *mutL* and *uvrD* genes) in *Pseudomonas aeruginosa*: molecular characterization of naturally occurring mutants. *Mol Microbiol*. 2002;43:1641-50.
48. Spencer DH, Kas A, Smith EE, Raymond CK, Sims EH, Hastings M, et al. Whole-genome sequence variation among multiple isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*. 2003;185:1316-25.
49. Ernst RK, Yi EC, Guo L, Lim KB, Burns JL, Hackett M, et al. Specific lipopolysaccharide found in cystic fibrosis airway *Pseudomonas aeruginosa*. *Science*. 1999;286:1561-5.
50. Yoon SS, Hennigan RF, Hilliard GM, Ochsner UA, Parvatiyar K, Kamani MC, et al. *Pseudomonas aeruginosa* anaerobic respiration in biofilms: relationships to cystic fibrosis pathogenesis. *Dev Cell*. 2002;3:593-603.

51. Cantón R, Oliver A, Baquero F. Microbiología de las vías respiratorias en la fibrosis quística. En: Dapena Fernández FJ, editor. Fibrosis quística, atención integral, manejo clínico y puesta al día. Granada: Editorial Alhulia; 1998. p. 105-58.
52. Henwood CJ, Livermore DM, James D, Warner M, and the *Pseudomonas* Study Group. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*: results of a UK survey and evaluation of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy disc susceptibility test. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:789-99.
53. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:321-8.
54. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phelan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:267-75.
55. Suri R, Marshall LJ, Wallis C, Metcalfe C, Shute JK, Bush A. Safety and use of sputum induction in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:309-13.
56. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). *Pediatr Pulmonol.* 1999;8:59-66.
57. Smith AL, Fiel SB, Mayer-Hamblett N, Ramsey B, Burns JL. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest.* 2003;123:1495-502.
58. Cystic Fibrosis Foundation. Consensus care conferences concepts in care: microbiology and infectious disease in cystic fibrosis, May 17-18, 1994. En: Cystic Fibrosis Foundation, editor. Clinical practice guidelines; 1997.
59. Miller MB, Gilligan PH. Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4009-15.
60. Lee TW, Brownlee KG, Denton M, Littlewood JM, Conway SP. Reduction in prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection at a regional pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:104-10.
61. Nair B, Stapp J, Stapp L, Bugni L, Van Dalen J, Burns JL. Utility of gram staining for evaluation of the quality of cystic fibrosis sputum samples. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2791-4.
62. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:35-51.
63. Morlin GL, Hedges DL, Smith AL, Burns JL. Accuracy and cost of antibiotic susceptibility testing of mixed morphotypes of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol.* 1994;32:1027-30.
64. Burns JL, Saiman L, Whittier S, Larone D, Krzewinski J, Liu Z, et al. Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1818-22.
65. Haussler S, Ziesing S, Rademacher G, Hoy L, Weissbrodt H. Evaluation of the Merlin, Micronaut system for automated antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia* species isolated from cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:496-500.
66. Saiman L, Burns JL, Whittier S, Krzewinski J, Marshall SA, Jones RN. Evaluation of reference dilution test methods for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2987-91.
67. Marley EF, Mohla C, Campos JM. Evaluation of E-Test for determination of antimicrobial MICs for *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 1995;33:3191-3.
68. Oliver A, Levin BR, Juan C, Baquero F, Blázquez J. Hypermutation and the pre-existence of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: implications for susceptibility testing and treatment of chronic infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4226-33.
69. Macia MD, Borrell N, Pérez JL, Oliver A. Detection and susceptibility testing of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* strains with the E-test and disk diffusion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2665-72.
70. Chernish RN, Aaron SD. Approach to resistant gram-negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9:509-15.
71. Moskowitz SM, Foster JM, Emerson J, Burns JL. Clinically feasible biofilm susceptibility assay for isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1915-22.
72. Aaron SD, Ferris W, Ramotar K, Vandemheen K, Chan F, Saginur R. Single and combination antibiotic susceptibilities of planktonic, adherent, and biofilm-grown *Pseudomonas aeruginosa* isolates cultured from sputa of adults with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2002;40:4172-9.
73. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest.* 2002;109:317-25.
74. Osterholm MT, Hedberg CW, Moore KA. Epidemiologic principles. En: Dolin R, editor. Mandel, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Vol 1. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 156-67.
75. Deretic V, Schurr MJ, Yu H. *Pseudomonas aeruginosa*, mucoid and the chronic infection phenotype in cystic fibrosis. *Trends Microbiol.* 1995;3:351-6.
76. Pedersen SS. Lung infection with alginate-producing mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *APMIS Suppl.* 1992;28:1-79.
77. Hutchison ML, Govan JR. Pathogenicity of microbes associated with cystic fibrosis. *Microbes Infect.* 1999;1:1005-14.
78. Burns JL, Saiman L, Whittier S, Krzewinski J, Liu Z, Larone D, et al. Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan-WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001;39:257-60.
79. Aaron SD, Ramotar K, Ferris W, Vandemheen K, Saginur R, Tullis E, et al. Adult cystic fibrosis exacerbations and new strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;69:811-5.
80. Denton M, Wilcox MH. Antimicrobial treatment of pulmonary colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:468-74.
81. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1996;335:179-88.
82. Cobos N, Gartner S, Liñán S. Fibrosis quística. En: Caminero Luna JA, Fernandez Fau L, editores. Manual de neumología y cirugía torácica. Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1217-36.
83. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J.* 2000;16:749-67.
84. Walters MC, Roe F, Bugnicourt A, Franklin MJ, Stewart PS. Contributions of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to ciprofloxacin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:317-23.
85. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2002;20:658-64.
86. Mukhopadhyay S, Singh M, Cater JI, Ogston S, Franklin M, Olver RE. Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. *Thorax.* 1996;51:364-8.
87. Den Hollander JG, Horrevorts AM, Van Goor ML, Verbrugh HA, Mouton JW. Synergism between tobramycin and ceftazidime against a resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain, tested in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:95-100.
88. Mueller M, De la Pena A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:369-77.
89. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18 Suppl D:21-9.
90. Phillips Phillips I, Culebras E, Moreno F, Baquero F. Induction of the SOS response by new 4-quinolones. *J Antimicrob Chemother.* 1987;20:631-8.
91. Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB, Fromm TL, Reed MD, Rotschafer JC. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:905-9.

CANTÓN R, ET AL. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO FRENTE A LA COLONIZACIÓN PULMONAR POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

92. Moller NE, Hoiby N. Antibiotic treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1981;29:87-91.
93. Szafl M, Hoiby N. Antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand.* 1982;71:21-6.
94. Parekh N, Subbarao P, Sweezey N, Matlow A, Corey M. Association between prophylactic antibiotic usage and early onset of *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol.* 1998;17 Suppl:426A.
95. Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet.* 2001;358:983-4.
96. Frederiksen B, Hansen A, Koch C, Hoiby N. Delay of recurrence of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis with inhaled colistin and oral ciproxin: a comparison between 3 weeks and 3 months of treatment. *Pediatr Pulmonol.* 1997;Suppl 14:298 A.
97. Hodson ME, Roberts CM, Butland RJ, Smith MJ, Batten JC. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with cystic fibrosis. *Lancet.* 1987;1:235-7.
98. Shalit I, Stutman HR, Marks MI, Chartrand SA, Hilman BC. Randomized study of two dosage regimens of ciprofloxacin for treating chronic bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *Am J Med.* 1987;82:189-95.
99. Church DA, Kanga JF, Kuhn RJ, Rubio TT, Spohn WA, Stevens JC, et al. Sequential ciprofloxacin therapy in pediatric cystic fibrosis: comparative study vs. Ceftazidime/tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations. The Cystic Fibrosis Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:97-105.
100. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet.* 1985;1:865.
101. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Przyklenk B, Döring G, Von der Hardt H. Placebo-controlled, double-blind, randomized study for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:88-92.
102. Valerius N, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991;338:725-6.
103. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:23-30.
104. Hoiby N. Prospects for the prevention and control of pseudomonal infection in children with cystic fibrosis. *Paediatr Drugs.* 2000;2:451-63.
105. Nir M, Lanng S, Johansen HK, Koch C. Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. *Thorax.* 1996;51:1023-7.
106. Steinkamp G, Tummeler B, Gappa M, Albus A, Potel J, Doring G, et al. Long-term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1989;6:91-8.
107. 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.
108. Ramsey BW, Burns J, Smith AL. Safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. The results of 2 phases placebo controlled trials. *Pediatr Pulmonol.* 1997;14:137-8.
109. Banerjee D, Stableforth D. The treatment of respiratory *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis: what drug and which way? *Drugs.* 2000;60:1053-64.
110. Smith AL, Doershuk C, Goldmann D, Gore E, Hilman B, Marks M, et al. Comparison of a  $\beta$ -lactam alone versus  $\beta$ -lactam and an aminoglycoside for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1999;134:413-21.
111. De Gracia J, Máz L, Prados C, Vendrell M, Baranda F, Escibano A, et al. Conferencia de Consenso: Antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística. *Med Clin (Barc).* 2001;117:233-7.
112. Dapena F, Ramos M, Gómez I. Actualización terapéutica en fibrosis quística. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2003;27:129-44.
113. Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm World Sci.* 1998;20:149-60.
114. Rey E, Treluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35:313-29.
115. Touw DJ, Vinks AA, Mouton JW, Horrevorts AM. Pharmacokinetic optimisation of antibacterial treatment in patients with cystic fibrosis. Current practice and suggestions for future directions. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35:437-59.
116. Wang JP, Unadkat JD, Al-Habet SM, O'Sullivan TA, Williams-Warren J, Smith AL, et al. Disposition of drugs in cystic fibrosis. IV. Mechanisms for enhanced renal clearance of ticarcillin. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:293-302.
117. Reed MD, Aronoff SC, Stern RC, Yamashita TS, Myers CM, Friedhoff LT, et al. Single-dose pharmacokinetics of aztreonam in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1986;2:282-6.
118. Hedman A, Alvan G, Strandvik B, Arvidsson A. Increased renal clearance of cefsulodin due to higher glomerular filtration rate in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet.* 1990;18:168-75.
119. Bins JW, Mattie H. The tubular excretion of benzylpenicillin in patients with cystic fibrosis. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27:291-4.
120. Vance-Bryan K, Guay DRP, Rotschafer JC. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:434-61.
121. Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1990;39:264-307.
122. Perry CM, Brogden RN. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1996;52:125-58.
123. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs.* 1992;44:750-99.
124. Rains CP, Bryson HM, Peters DH. Ceftazidime. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1995;49:577-617.
125. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1994;47:471-505.
126. Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs.* 1999;57:805-43.
127. Buckley MM, Brogden RN, Barradell LB, Goa KL. Imipenem/cilastatin. A reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1992; 44:408-44.
128. Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs.* 1995;50:73-101.
129. Smith PF, Ballou CH, Booker BM, Forrest A, Schentag JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam and tobramycin in hospitalized patients. *Clin Ther.* 2001;23:1231-44.
130. Aminimanizani A, Beringer PM, Kang J, Tsang L, Jelliffe RW, Shapiro BJ. Distribution and elimination of tobramycin administered in single or multiple daily doses in adult patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:553-9.
131. Canis F, Husson MO, Turck D, Vic P, Launay V, Ategbo S, et al. Pharmacokinetics and bronchial diffusion of single daily dose amikacin in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39:431-3.
132. Boeckh M, Lode H, Borner K, Höffken G, Wagner J, Koeppe P. Pharmacokinetics and serum bactericidal activity of vancomycin alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:92-5.
133. Verbit L, Tjandramaga B, Hendrickx B, Van Hecken AN, Van Melle P, Verbesselt R, et al. In vitro activity and human pharmacokinetics of teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:881-6.
134. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest.* 2002;122:219-26.
135. Klastersky J, Daneu D, Swings G, Weerts D. Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. *J Infect Dis.* 1974;129:187-93.
136. Anderson ET, Young LS, Hewitt WL. Simultaneous antibiotic levels in "breakthrough" gram-negative rod bacteremia. *Am J Med.* 1976;61:493-7.

CANTÓN R, ET AL. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO FRENTE A LA COLONIZACIÓN PULMONAR POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

137. Drusano GL, Ryan PA, Standiford HC, Moody MR, Schimpff SC. Integration of selected pharmacologic and microbiologic properties of three new  $\beta$ -lactam antibiotics: a hypothesis for rational comparison. *Rev Infect Dis*. 1984;6:357-63.
138. Weinstein MP, Stratton CW, Hawley HB, Ackley A, Hawley HB, Robinson PA, et al. Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a prognostic indicator in infective endocarditis. *Am J Med*. 1985;78:262-9.
139. Mahmood I, Bailan JD. The pharmacokinetic principles behind scaling from preclinical results to phase I protocols. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36:1-11.
140. Li RC, Zhu M, Schentag JJ. Achieving an optimal outcome in the treatment of infections. The role of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37:1-16.
141. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1-12.
142. Marchbanks CR, McKiel JR, Gilbert DH, Robillard NJ, Painter B, Zinner SH, et al. Dose ranging and fractionation of intravenous ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in a *in vitro* model of infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:1756-63.
143. Madaras-Kelly KJ, Ostergaard BE, Hovde LB, Rotschafer JC. Twentyfour-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:627-32.
144. Li RC, Zhu ZY, Lee SW, Raymond K, Ling JM, Cheng AFB. Antibiotic exposure and its relationship to postantibiotic effect and bactericidal activity: constant versus exponentially decreasing tobramycin concentrations against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1808-11.
145. Bouvier d'Yvoire MJ, Maire PH. Dosage regimens of antibacterials: implications of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clin Drug Invest*. 1996;11:229-39.
146. Lipman J, Gomersall CD, Gin T, Joynt GM, Young RJ. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:309-11.
147. Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA. *In vitro* pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:2053-6.
148. Tran JQ, Ballow CH, Forrest A, Hyatt JM, Sands MF, Peloquin CA, et al. Comparison of the abilities of grepafloxacin and clarithromycin to eradicate potential bacterial pathogens from the sputa of patients with chronic bronchitis: influence of pharmacokinetic and pharmacodynamic variables. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:9-17.
149. Permin H, Koch C, Hoiby N, Christensen HO, Moller AF, Moller S. Ceftazidime treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infection in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 1983;12 Suppl A:313-23.
150. Gold R, Overmeyer A, Knie B, Fleming PC, Levison H. Controlled trial of ceftazidime vs. ticarcillin and tobramycin in the treatment of acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis*. 1985;4:172-7.
151. Stenvang Pedersen S, Pressler T, Pedersen M, Hoiby N, Friis-Moller A, Koch C. Immediate and prolonged clinical efficacy of ceftazidime versus ceftazidime plus tobramycin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis*. 1986;18:133-7.
152. Padoan R, Cambisano W, Costantini D, Crossignani RM, Danza ML, Trezzi G, et al. Ceftazidime monotherapy vs. combined therapy in *Pseudomonas* pulmonary infections in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:648-53.
153. Craig WA, Ebert SC. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:2577-83.
154. Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile? Efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:5-15.
155. Byl B, Baran D, Jacobs F, Herschuelz A, Thys JP. Serum pharmacokinetics and sputum penetration of amikacin 30 mg/kg once daily and of ceftazidime 200 mg/kg/day as a continuous infusion in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:325-7.
156. Rougier F, Ducher M, Maurin M, Corvaisier S, Claude D, Jelliffe R, et al. Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity: quantitative relationships. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:493-500.
157. Rosenfeld M, Cohen M, Ramsey B. Aerosolized antibiotics for bacterial lower airway infections: principles, efficacy, and pitfalls. *Infect Dis Clin Pract*. 1998;7:66-79.
158. Beasley R, Fishwick D, Miles JF, Hendeles L. Preservatives in nebulizer solutions: risks without benefit. *Pharmacotherapy*. 1998;18:130-9.
159. Klepser ME. Role of nebulized antibiotics for the treatment of respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:109-12.
160. Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the *in-vitro* activity of colistin sulphomethate sodium. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39:255-60.
161. Bauldoff GS, Nunley DR, Manzetti JD, Dauber JH, Keenan RJ. Use of aerosolized colistin sodium in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *Transplantation*. 1997;64:748-52.
162. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:330-5.
163. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: measurement and potential use of the mutant selection window. *J Infect Dis*. 2002;185:561-5.
164. Kahlmeter G. Gentamicin and tobramycin. Clinical pharmacokinetics and nephrotoxicity. Aspects on assay techniques. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1979;18:1-40.
165. Cantón R, García-Castillo MC, Morosini MI, Baquero MR, Oliver A, Baquero F. Mutant prevention concentrations (MPCs) in mutator and non-mutator *Pseudomonas aeruginosa* populations from cystic fibrosis patients. 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago 2003. Libro de resúmenes, resumen A-1320.
166. LiPuma JJ. Microbiological and immunologic considerations with aerosolized drug delivery. *Chest*. 2001;120 Suppl 3:S118-23.
167. Schulin T. *In vitro* activity of the aerosolized agents colistin and tobramycin and five intravenous agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients in southern Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:403-6.
168. Cantón R. Interpretación del antibiograma en la elección del antibiótico y vía de administración. *Rev Clin Esp*. 2003;203:608-11.
169. Burns JL, Van Dalen JM, Shawar RM, Otto KL, Garber RL, Quan JM, et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 1999;179:1190-6.
170. Campbell PW 3rd, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1999;116:775-88.
171. Pedersen SS, Jensen T, Koch C, Flensburg EW. Management of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in Danish cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:955-61.
172. Cystic Fibrosis Trust. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust's Antibiotic Group: Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Trust; 2000.
173. Jensen T, Pedersen SS, Nielsen CH, Hoiby N, Koch C. The efficacy and safety of ciprofloxacin and ofloxacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 1987;20:585-94.
174. Jensen T, Pedersen SS, Hoiby N, Koch C, Flensburg EW. Use of antibiotics in cystic fibrosis: the Danish approach. *Antibiotic Chemother*. 1989;42:237-46.
175. Moss RB. Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients. *Chest*. 2001;120 Suppl 3:S107-13.
176. Ball P. Emergent resistance to ciprofloxacin among *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*: clinical significance and therapeutic approaches. *J Antimicrob Chemother*. 1990;26 Suppl F:165-79.
177. Cantón R, Girón R, Martínez-Martínez L, Oliver A, Solé A, Valdezate S, et al. Patógenos multirresistentes en fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:376-85.
178. Escribano A. Diagnóstico y tratamiento de la exacerbación infecciosa en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:525-32.
179. Gartner S, Moreno A, Cobos N. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. Tratado de neumología pediátrica. Madrid: Ergon; 2003. p. 717-30.

180. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. En: SEPAR, editor. Recomendaciones SEPAR, 2001. N.º 29. Barcelona: Ediciones Doyma; 2001.
181. Grupo de trabajo Fibrosis Quística. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística. An Esp Pediatr. 1999;50:625-34.
182. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativas SEPAR. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la Fibrosis Quística. Arch Bronconeumol. 2001;37:316-24.
183. Vendrell M, De Gracia J. Antibioterapia inhalada. Arch Bronconeumol. 1997;33:41-8.
184. Conference de Consensus. Prise en charge du patients atteint de mucoviscidose. Texte des recommandations (version courte) du thème 1 "pneumologie et infectologie". Rev Mal Respir. 2003;20:149-57.
185. Koch C, Hoiby N. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. Respiration. 2000;67:239-47.
186. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. Chest. 2004;125 1 Suppl:S1-39.
187. Saiman L, Siegel J. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participants. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. Am J Infect Control. 2003;31 3 Suppl:S1-62.
188. Vázquez C, Municio M, Corera M, Gaztelurrutia L, Sojo A, Victoria JC. Early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. Acta Paediatr. 1993;82:308-9.
189. Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt HG, Wagner TO, Harms K, and the German Board of the European Registry for Cystic Fibrosis (ERCF). Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2001;31:13-6.
190. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. J Pediatr. 2001;138:699-704.
191. Wainwright C. Early infection with *Pseudomonas aeruginosa* can be cleared in young children with cystic fibrosis. New Orleans: North American Cystic Fibrosis Conference; 2002.
192. Tan KH, Mulheran M, Knox AJ, Smyth AR. Aminoglycoside prescribing and surveillance in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:819-23.
193. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD001021.
194. Hodson ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. Respiration. 2000;67:595-607.
195. Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walshaw MJ. Four years' experience of intravenous colomycin in an adult cystic fibrosis unit. Eur Respir J. 1998;12:592-4.
196. Frederiksen B, Lannig S, Koch C, Hoiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. Pediatric Pulmonol. 1996;21:153-8.
197. Smith AL, Redding G, Doershuk C, Golman D, Gore E, Hilman B, et al. Sputum changes associated with therapy for endobronchial exacerbations in cystic fibrosis. J Pediatr. 1988;112:547-54.
198. Regelman WE, Elliot GR, Warwick WJ, Clawson CC. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. Am Rev Respir Dis. 1990;141:914-21.
199. Marshal BC, Samuelson WM. Basic therapies in cystic fibrosis: does standard therapy work? Clin Chest Med. 1989;19:487-504.
200. Wolter JM, Bowler SD, Nolan PJ, McCormack JG. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. Eur Respir J. 1997;10:896-900.
201. Marco T, Asensio O, Bosque M, De Gracia J, Serra C. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;CD001917.
202. Girón RM, Martínez A, Máiz L, Salcedo A, Beltrán B, Martínez MT, et al. Tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario en las unidades de fibrosis quística de la Comunidad de Madrid. Med Clin (Barc). 2004;122:648-52.
203. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus LH, Kimura H, et al. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1987;25:632-42.
204. Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, Tamura M, Chijimatsu Y, Kira S, et al. Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. Chest. 1983;83:63-9.
205. Lawrence D. Clues to mechanism of *Pseudomonas* resistance in cystic fibrosis. Lancet. 2002;359:1410.
206. Gaylor AS, Reilly JC. Therapy with macrolides in patients with cystic fibrosis. Pharmacotherapy. 2002;22:227-39.
207. Máiz L, Cantón R. Tratamiento con azitromicina en la fibrosis quística. Med Clin (Barc). 2004;122:311-6.
208. Wolter J, Seehey S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. Thorax. 2002;57:212-6.
209. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. Lancet. 2002;360:978-84.
210. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al; Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:1749-56.
211. Saiman L, Chen Y, Gabriel PS, Knirsch C. Synergistic activities of macrolide antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* isolated from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:1105-7.
212. Peckham DG. Macrolide antibiotics and cystic fibrosis. Thorax. 2002;57:189-90.
213. Wales D, Woodhead M. Anti-inflammatory effects of macrolides. Thorax. 1999;54 Suppl 2:S58-62.
214. Tateda K, Comte R, Pechere JC, Kohler T, Yamaguchi K, Van Delden C. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:1930-3.
215. Beringer PM, Appleman MD. Unusual respiratory bacterial flora in cystic fibrosis: microbiologic and clinical features. Curr Opin Pulm Med. 2000;6:545-50.
216. Ballmann M, Rabsch P, Von der Hardt H. Long term follow up changes in FEV<sub>1</sub> and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. Thorax. 1998;53:732-7.
217. Wang SS, FitzSimmons SC, O'Leary LA, Rock MJ, Gwinn ML, Khoury MJ. Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in the first 10 years of life: a registry-based longitudinal study. Pediatrics. 2001;107:274-9.
218. Saiman L. Microbiology of early CF lung disease. Paediatr Respir Rev. 2004;5 Suppl A:S367-9.
219. Long FF, Castile RG, Brody AS, Hogan MJ, Flucke RL, Filbrun DA, et al. Lungs in infants and young children: improved thin section CT with noninvasive controlled-ventilation technique-initial experience. Radiology. 1999;212:588-93.
220. Castile RG, Filbrun D, Flucke R, Frankline W, McCoy K. Adult type pulmonary function tests in infants without respiratory diseases. Pediatr Pulmonol. 2000;30:215-27.
221. Turner DJ, Lanteri CJ, LeSouef PN, Sly PD. Improved detection of abnormal respiratory function using forced expiration from raised lung volume in infants with cystic fibrosis. Eur Respir J. 1994;7:1995-9.
222. Antuni JD, Kharitonov SA, Hughes D, Hodson ME, Barnes PJ. Increase in exhaled carbon monoxide during exacerbations of cystic fibrosis. Thorax. 2000;55:138-42.
223. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1992;326:1187-91.
224. Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1995;19:10-5.
225. Steinkamp G, Tümmler GB, Malottke R, Von der Hardt U. Treatment of *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 1988;64:1022-8.



CANTÓN R, ET AL. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO FRENTE A LA COLONIZACIÓN PULMONAR  
POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

226. Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest*. 1998;113:1230-4.
227. Gappa M, Ranganathan SC, Stocks J. Lung function testing in infants with cystic fibrosis: lessons from the past and future directions. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:228-45.
228. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Respiratory mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. *Am Rev Resp Dis*. 1993;147:474-96.
229. Orenstein DM. Exercise testing in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25:223-5.
230. Jorquera MA, Salcedo A, Villa JR, Girón RM, Neira MA, Sequeros A. Reproductibilidad del test de la marcha (walking test) en pacientes afectados de fibrosis quística. *An Esp Ped*. 1999;51: 475-8.
231. Da Silva Filho LV, Levi JE, Bento CN, Rodrigues JC, Da Silva Ramos SR. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a cystic fibrosis outpatient clinic. *J Med Microbiol*. 2001;50:261-7.
232. Spencker FB, Haupt S, Claros MC, Walter S, Lietz T, Schille R, et al. Epidemiologic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6:600-7.
233. McLaughlin FJ, Matthews WJ Jr, Strieder DJ, Sullivan B, Taneja A, Murphy P, et al. Clinical and bacteriological responses to three antibiotic regimens for acute exacerbations of cystic fibrosis: ticarcillin-tobramycin, azlocillin-tobramycin, and azlocillin-placebo. *J Infect Dis*. 1983;147:559-67.
234. Johansen HK, Hoiby N. Seasonal onset of initial colonization and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1992;47:109-11.
235. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, De Ritis G, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics*. 1998;101:908-13.
236. Brody AS. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest should be obtained? *Pediatrics*. 1998;101:1071.
237. Jaffe A, Hamutcu R, Dhawan RT, Adler B, Rosenthal M, Bush A. Routine ventilation scans in children with cystic fibrosis: diagnostic usefulness and prognostic value. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28:1313-8.
238. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection and sterilization in health care facilities: what clinicians need to know. *Clin Infect Dis*. 2004;39:702-9.