



Revisión

## Terapia nebulizada. Año SEPAR

Casilda Oliveira<sup>a,\*</sup>, Ana Muñoz<sup>b</sup> y Adolfo Domenech<sup>b</sup>

<sup>a</sup> UGC de Enfermedades Respiratorias, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup> UGC de Enfermedades Respiratorias, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 29 de enero de 2014

Aceptado el 10 de mayo de 2014

On-line el 2 de julio de 2014

#### Palabras clave:

Terapia nebulizada

Nebulizadores

Antibióticos nebulizados

Mucolíticos nebulizados

Broncodilatadores

#### Keywords:

Nebulized therapy

Nebulizers

Nebulized antibiotics

Nebulized mucolytics

Bronchodilators

### R E S U M E N

Los fármacos inhalados se depositan directamente en el tracto respiratorio, con lo que se alcanzan altas concentraciones, con un inicio de acción más rápido y con menores efectos secundarios que si se emplea la vía sistémica. Los fármacos nebulizados se recomiendan fundamentalmente en pacientes que requieren dosis altas de broncodilatadores, cuando precisan inhalar fármacos que solo pueden administrarse nebulizados (como los antibióticos o la dornasa alfa) y si no son capaces de utilizar otros dispositivos de inhalación. El desarrollo tecnológico de los últimos años ha permitido contar con dispositivos que optimizan el depósito pulmonar y disminuyen el tiempo necesario para realizar el tratamiento. En esta revisión nos ceñiremos únicamente a aquellos fármacos que se administran —o están en investigación— en nebulización en pacientes adultos; fundamentalmente a los broncodilatadores, corticoides inhalados, antibióticos, antifúngicos, mucolíticos y otros como los prostanoides, los anticoagulantes o la lidocaína.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Nebulized Therapy. SEPAR Year

#### A B S T R A C T

Inhaled drugs are deposited directly in the respiratory tract. They therefore achieve higher concentrations with faster onset of action and fewer side effects than when used systemically. Nebulized drugs are mainly recommended for patients that require high doses of bronchodilators, when they need to inhale drugs that only exist in this form (antibiotics or dornase alfa) or when they are unable to use other inhalation devices. Technological development in recent years has led to new devices that optimize pulmonary deposits and reduce the time needed for treatment. In this review we focus solely on drugs currently used, or under investigation, for nebulization in adult patients; basically bronchodilators, inhaled steroids, antibiotics, antifungals, mucolytics and others such as anticoagulants, prostanoids and lidocaine.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

La vía inhalada se ha utilizado desde hace siglos para administrar diferentes sustancias y fármacos. Los fármacos inhalados se depositan directamente en el tracto respiratorio, con lo que se alcanzan altas concentraciones, con un inicio de acción más rápido y con menores efectos secundarios que si se emplea la vía sistémica. Las 3 modalidades habitualmente utilizadas son los cartuchos presurizados dosificados, los inhaladores de polvo seco y los nebulizadores.

Como norma general, no se recomienda utilizar nebulizadores si el fármaco puede administrarse con otros dispositivos<sup>1-4</sup>. La *European Respiratory Society*<sup>2</sup> los recomienda en pacientes que requieren dosis altas de broncodilatadores, cuando precisan inhalar fármacos (como los antibióticos o la dornasa-alfa) que solo pueden administrarse nebulizados, y si no son capaces de utilizar otros dispositivos de inhalación<sup>2</sup>.

Los medicamentos para inhalación son desarrollados con características específicas y diferentes a sus análogos de administración sistémica. La eficacia de la nebulización depende de muchos factores, entre otros, de las características del medicamento (tamaño, forma, densidad y tensión superficial de la partícula), de la anatomía de las vías aéreas, de la técnica de inhalación del paciente y del

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [casi1547@separ.es](mailto:casi1547@separ.es) (C. Oliveira).

**Tabla 1**  
Tipos de nebulizadores, características y ventajas e inconvenientes

Tipos de nebulizadores		Ventajas	Inconvenientes	Ejemplos de nebulizadores
Nebulizadores ultrasónicos		Nebulizan grandes volúmenes líquidos. Más silenciosos que los <i>jet</i>	Aerosol muy heterodisperso. Desnaturalizan algunos fármacos por el calor (antibióticos, DNasa, corticoides). No nebulizan suspensiones. No se pueden aplicar a < 3 años	UltraAir®, NE-U17, Omron®
Nebulizadores neumáticos o <i>jet</i>	<i>Jet</i> con débito constante	Proporcionan altos flujos. Pueden nebulizar suspensiones y soluciones. Más rápidos que los ultrasónicos. Flujo de aerosol continuo en inspiración y espiración	60-70% del volumen se pierde al ambiente en la fase espiratoria. Compresores ruidosos y pesados. Para nebulizar antibióticos se recomienda utilizar compresores de alto flujo ( $\geq 8$ l/min), ya que son más eficaces y rápidos que los convencionales (flujo de 6-8 l/min)	Compresor de alto flujo: CR60® o Turboneb®, Turboboy®. Compresor convencional: Porta-neb®, PulmoAide®, Proneb® + Hudson Updraft II 1730® o DeVilbiss® (Marquest Whisper-Jet) o Pari LC Plus continuo® (Pari)
	<i>Jet</i> con efecto Venturi activo durante la inspiración	Proporcionan altos flujos. Pueden nebulizar suspensiones y soluciones. Más rápidos que los ultrasónicos. El aire inspirado es succionado a través de la zona del nebulizador. Algunos portan válvula espiratoria		Compresor + Ventstream® Respironics o Pari LC Plus intermitente® o Pari LC Star®
	<i>Jet</i> dosimétricos o de liberación adaptada	Liberan aerosol según el flujo inspiratorio de cada paciente y solamente en la inspiración o durante una parte de esta. Reducen casi a cero la liberación del fármaco al aire ambiente	Compresores ruidosos y pesados	Compresor + Optineb pro® o Akita® jet favourite
Nebulizadores de malla	Malla estática	Producen aerosol más homogéneo. Mayor depósito pulmonar. Aplican una presión sobre el líquido para que pase a través de la malla generando el aerosol. Pueden funcionar con electricidad o con baterías o pilas. Poco voluminosos y silenciosos. Más rápidos que los <i>jet</i> . Pueden nebulizar suspensiones y soluciones	Menos resistentes que los <i>jet</i>	Micro air® NE-U22V, Omron®
	Malla vibratoria (más utilizados)	El líquido pasa a través de los agujeros de una malla vibrante. Producen aerosol más homogéneo. Mayor depósito pulmonar. Ventajas similares a los de malla estática y algunos liberan el aerosol sincronizado con la primera fase de la inspiración y solo utilizable para una determinada medicación. Reduce la liberación del fármaco al aire ambiente. Mejoran el cumplimiento		I-neb AAD®, eFlow® rapid con eBase® Controller. Aeroneb® Pro. Aeroneb® Go. Aerodose®. Altera®

sistema de nebulización<sup>1</sup>. El tamaño de las partículas producidas por un nebulizador depende de las características de la solución y de la velocidad de flujo. Cuanto mayor sea la velocidad de flujo, menor será el tamaño de las partículas del aerosol. Las partículas de un tamaño comprendido entre 1 y 5  $\mu\text{m}$  son las que más probabilidades tienen de llegar a los lugares adecuados del árbol bronquial y de conseguir el efecto terapéutico buscado<sup>1-4</sup>. Los equipos o

sistemas de nebulización se componen de una cámara de nebulización donde se introduce el líquido a nebulizar y se genera el aerosol, y de una fuente de energía necesaria para hacerlos funcionar. Hay 3 tipos de nebulizadores de uso clínico: ultrasónicos, neumáticos o tipo *jet* y de malla. En la [tabla 1](#) se resumen sus principales características. Los fármacos nebulizados deben administrarse, preferiblemente, con los nebulizadores con los que se hayan realizado

los ensayos clínicos. Se debe entrenar a los pacientes en su utilización, limpieza y mantenimiento. El desarrollo tecnológico de los últimos años ha permitido contar con dispositivos que optimizan el depósito pulmonar y disminuyen el tiempo necesario para realizar el tratamiento<sup>1,4,5</sup>.

En esta revisión nos ceñiremos a aquellos medicamentos que se utilizan, o están en investigación, para uso en nebulización en pacientes adultos.

### Broncodilatadores y corticoides nebulizados

Diferentes revisiones sistemáticas han demostrado que los 3 tipos de dispositivos habitualmente utilizados para la administración de broncodilatadores y corticoides inhalados (cartuchos presurizados, inhaladores de polvo seco y nebulizadores) tienen una eficacia similar cuando se utilizan de forma adecuada<sup>2-4,6,7</sup>. Sin embargo, la práctica clínica nos demuestra que algunos pacientes, particularmente los de edad avanzada, con limitaciones físicas, mentales, o con enfermedad grave, son incapaces de utilizar correctamente los dispositivos de polvo seco o los cartuchos presurizados<sup>8</sup>. Estos pacientes podrían beneficiarse de la administración de estos fármacos por vía nebulizada, así como aquellos que los prefieran frente a otros inhaladores<sup>2,3,9-13</sup>.

Los broncodilatadores de acción corta son los que más frecuentemente se utilizan en nebulización, estando disponibles el salbutamol y el bromuro de ipratropio. Con su utilización conjunta se obtiene una mejoría del 24% en el FEV<sub>1</sub> si se compara con el salbutamol solo y del 37% con respecto al bromuro de ipratropio, en pacientes con EPOC<sup>14</sup>. Este tratamiento puede mejorar la calidad de vida incluso cuando se combina con la utilización de otro inhalador<sup>15</sup>. El formoterol es el único broncodilatador de acción larga disponible (como fumarato de formoterol o como arformoterol), aunque no están disponibles en España. Diferentes estudios han demostrado su efectividad en el tratamiento de pacientes con EPOC<sup>16-18</sup>.

Los corticoides nebulizados<sup>19-28</sup>, fundamentalmente la budesonida<sup>20-23</sup>, aunque también la flunisolida<sup>24</sup>, la fluticasona<sup>25</sup> y la beclometasona<sup>26,27</sup>, pueden considerarse una alternativa eficaz en los pacientes asmáticos o con EPOC que no quieren o son incapaces de utilizar otros dispositivos de inhalación (tabla 2). Marcus et al.<sup>28</sup>, en pacientes mayores con asma o EPOC y con

dificultad para utilizar otros dispositivos, observaron menor uso de corticoides sistémicos y menos visitas a urgencias al mantener tratamiento crónico con corticoides nebulizados. Maltais et al.<sup>22</sup> compararon la eficacia de budesonida nebulizada y corticoides sistémicos en pacientes con exacerbaciones de EPOC, sin encontrar diferencias en la mejoría del FEV<sub>1</sub>, duración de la hospitalización o efectos adversos. La utilización de dosis más altas, o con una mayor frecuencia, podría ser una alternativa segura a los corticoides sistémicos, sin los efectos secundarios de estos<sup>23</sup>.

### Antibióticos nebulizados

En la década de los cincuenta del siglo pasado se utilizaron por primera vez antibióticos nebulizados (ATN) (penicilina y estreptomocina) para el tratamiento de la infección bronquial<sup>29,30</sup>. Estos primeros intentos dieron paso a la utilización de una mayor gama de ATN, acondicionados desde su preparación intravenosa, fundamentalmente en pacientes con fibrosis quística (FQ) con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA). También se han utilizado para el tratamiento de la infección bronquial en bronquiectasias (BQ) no FQ, en la EPOC y en las neumonías asociadas al ventilador (NAV). Todo ello impulsó la comercialización de preparados antibióticos específicos para nebulización (tabla 3) y la puesta en marcha de ensayos clínicos con distintos antibióticos para inhalación (algunos en polvo seco a los que no nos referiremos) y en distintas patologías<sup>29-33</sup>. Los ATN deben administrarse preferiblemente con los nebulizadores con los que se hayan realizado los ensayos clínicos<sup>1-4,33,34</sup>.

#### Antibióticos nebulizados en fibrosis quística

En pacientes con FQ, con primoinfección por PA, está demostrado el beneficio del tratamiento precoz con ATN<sup>35-44</sup> (tobramicina [TIS]<sup>35-38,40-42</sup>, colistina<sup>39,40,43</sup> o aztreonam-lisina [AZLI]<sup>44</sup>), ya que se consiguen altas tasas de erradicación y se retrasa la infección bronquial crónica<sup>35-44</sup>.

La administración prolongada de ATN ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la infección bronquial crónica por PA en pacientes con FQ<sup>31,35-39,45-59</sup>. Las opciones son diversas<sup>35-38</sup> e incluyen la terapia antibiótica inhalada intermitente, con periodos de 28 días de tratamiento y 28 de descanso, con TIS<sup>31,45-49</sup> o AZLI<sup>38,55-59</sup>, o el tratamiento continuo con colistina<sup>36,39,50-52</sup>. Disponemos ya de estudios con otros ATN, aun no comercializados

**Tabla 2**  
Diferentes tipos de fármacos para nebulización

		Nebulizador
Broncodilatadores	Salbutamol, terbutalina, fumarato de formoterol, arformoterol, bromuro de ipratropio	Nebulizador ultrasónico o de tipo <i>jet</i>
Corticoides inhalados	Budesonida, flunisolida, fluticasona, beclometasona	Nebulizador de tipo <i>jet</i>
Prostanoides	Iloprost, treprostinil	Nebulizador de malla vibratoria I-neb® AAD Prodose® AAD
Tuberculostáticos	Capreomicina, isoniazida, rifampicina	Ensayos en fases iniciales
Antifúngicos	Anfotericina B, nanosuspensión de itraconazol	Nebulizadores de tipo <i>jet</i> (Pari) o de malla vibratoria (Aeroneb®)
Anticoagulantes	Heparina, proteína C activada, antitrombina plasmática, danaparoiide	Algunos en fases iniciales. Ensayos con heparina: nebulizador malla vibratoria Aeroneb Pro nebulizer®
Otros	Lidocaína, sulfato de magnesio, furosemida, alfa-1-antitripsina, surfactante	Nebulizadores de tipo <i>jet</i> . Ensayos con AAT: nebulizadores tipo <i>jet</i> con efecto Venturi y dosimétricos (Pari LC-Star® y Akita®). Ensayos con furosemida: nebulizadores ultrasónicos (NE-U17, Omron®)

**Tabla 3**  
Antibióticos comercializados en España para uso nebulizado

Antibiótico	Nombre comercial	Dosis	Nebulizadores
Colistina, solución para inhalación (COL)	Colistina GES®	0,5-2 millones UI, 2 o 3 veces al día continuo	Compresor de alto flujo tipo CR60® + pipeta tipo Ventstream® o + Pari LC Plus® (Pari) o E flow®
	Promixin®	0,5-1 millón UI, 2 o 3 veces al día continuo	I-neb AAD®: activado por la inspiración
Tobramicina, solución para inhalación (TNS)	TOBI®	300 mg/5 ml, 2 veces al día, 8 días sí/28 días no	Compresor de alto flujo tipo CR60® + Pipeta tipo Ventstream® o + Pari-LC Plus® o E flow®
	Tobramicina Combino Pharm® Tobramicina Teva®		
	Bramitob®	300 mg/4 ml, 2 veces al día, 28 días sí/28 días no	
	Tobrineb®		
Aztreonam lisina, solución para inhalación (AZLI)	Cayston®	75 mg, 3 veces al día, 28 días sí/28 días no	Eflow® + dispositivo Altera®

en España<sup>32</sup>, que han demostrado ser eficaces y bien tolerados en pacientes con FQ, como el levofloxacino<sup>60,61</sup>, la amikacina liposomal (Arikace®)<sup>32,62</sup> y la combinación de fosfomicina y tobramicina<sup>63</sup>. En la [tabla 4](#) se resumen los principales estudios con ATN en pacientes con FQ e infección crónica por PA.

Excepcionalmente se utilizan en FQ otros ATN (acondicionados desde su preparación intravenosa) como la vancomicina para la infección bronquial por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM)<sup>64</sup> o la amikacina para tratamiento de micobacterias atípicas de «crecimiento rápido» como *Mycobacterium abscessus*<sup>65</sup> o *Mycobacterium avium complex*<sup>66</sup> como terapia coadyuvante y en combinación con antibióticos sistémicos.

#### Antibióticos nebulizados en bronquiectasias no fibrosis quística

En BQ no FQ la evidencia es menor, pero los estudios disponibles con distintos ATN observan mejoría de la calidad de vida y de los síntomas, con reducción del volumen y purulencia del esputo y de las agudizaciones; disminución de la inflamación bronquial y sistémica y de la densidad de colonias de PA o de otros microorganismos, con tasas de erradicación variables<sup>29,33,67-84</sup>. En la [tabla 5](#) se resumen los principales estudios con ATN en pacientes con BQ no FQ.

Actualmente hay 2 normativas publicadas que coinciden en lo sustancial sobre las indicaciones del tratamiento con ATN en pacientes con BQ no FQ. La Normativa SEPAR<sup>33</sup> los recomienda en la primocolonización por PA (si no se ha conseguido erradicación con ciprofloxacino oral), en la infección bronquial crónica por PA y en la infección bronquial crónica por otros microorganismos, ante la presencia de efectos adversos, resistencias o ineficacia del tratamiento antibiótico prolongado por vía oral. La normativa británica<sup>67</sup> los recomienda en la infección crónica por PA cuando presenten más de 2 agudizaciones en el año previo, o si los pacientes presentan importante morbilidad.

#### Antibióticos nebulizados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Los pacientes con EPOC pueden presentar infección bronquial crónica persistente y se ha observado, también, una alta prevalencia de BQ asociadas en aquellos con enfermedad moderada-grave, lo que condiciona mayor morbilidad y peor pronóstico<sup>85-88</sup>. Según la guía GesEPOC<sup>89</sup>, los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador con BQ asociadas e infección bronquial crónica son candidatos a tratamiento crónico o cíclico con antibióticos y se les puede aplicar la Normativa SEPAR de BQ<sup>33</sup> para control de la infección bronquial crónica. Recientemente se han puesto en marcha diversos ensayos clínicos con formulaciones para uso inhalado<sup>32</sup> de levofloxacino<sup>90,91</sup> y ciprofloxacino<sup>92</sup> en pacientes con EPOC para evaluar su seguridad, su tolerancia y su farmacocinética, así como su efecto en la prevención de las exacerbaciones. Dal Negro et al.<sup>93</sup>, en un estudio no controlado, investigan el efecto de la tobramicina nebulizada (300 mg/14 días) sobre los marcadores inflamatorios en las secreciones bronquiales en 13 pacientes con EPOC severa colonizados por PA multirresistentes, consiguiendo una reducción significativa de los marcadores de inflamación y, durante el período de seguimiento de 6 meses, de la densidad bacteriológica y de las exacerbaciones graves. En el estudio de Steinfors y Steinfors<sup>76</sup> con colistina nebulizada también se incluyeron 4 pacientes con EPOC severa infectados crónicamente por bacterias gramnegativas multirresistentes, observándose mejoría de la calidad de vida y una disminución en el declinar de la función pulmonar.

#### Antibióticos nebulizados en las neumonías asociadas al ventilador

Algunos estudios han demostrado resultados clínicos positivos cuando se utilizan los ATN como terapia adyuvante para la neumonía asociada al ventilador (NAV), con mejoría en la puntuación de severidad clínica, disminución de las resistencias microbianas, reducción en el uso de antibióticos sistémicos y/o disminución de

**Tabla 4**Estudios sobre terapia antibiótica nebulizada en pacientes con bronquiectasias debidas a fibrosis quística con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

Estudio	n	Diseño	Tratamiento y duración	Resultados
Ramsey <sup>31</sup> (1999) Quittner <sup>48</sup> (2002)	520	Aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	TIS 2 veces al día durante 3 ciclos de 28 días <i>on-off</i> vs placebo	↑ FEV <sub>1</sub> , ↓ volumen esputo, ↓ días hospitalización, ↓ uso tratamiento antibiótico i.v. y oral, ↑ CV. Tinnitus y alteración en la voz
Murphy <sup>47</sup> (2004)	181	Aleatorizado, abierto, controlado con placebo	TIS 2 veces al día durante 7 ciclos de 28 días <i>on-off</i>	Frena la caída FEV <sub>1</sub> , ↓ días hospitalización, ↓ uso de otros antibióticos. Disfonía
Lenoir <sup>45</sup> (2007)	59	Aleatorizado, abierto, controlado con placebo	TIS 2 veces al día en período de <i>on-off</i>	↑ FEV <sub>1</sub> , ↑ peso, ↓ n.º ingresos, ↓ carga bacteriana. No ototoxicidad ni nefrotoxicidad
Chuchalin <sup>46</sup> (2007)	247	Aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	TIS 300 mg 2 veces al día durante 3 ciclos de 28 días <i>on-off</i>	↑ FEV <sub>1</sub> , ↓ n.º ingresos, ↑ peso, ↓ carga bacteriana
Sawicki <sup>49</sup> (2012)	12.740	Seguimiento. Regresión logística longitudinal	Asociación entre el tratamiento con TIS (cumpliendo criterios del registro americano) y mortalidad (Registro americano de FQ 1996-2008)	Reducción de la mortalidad tras ajustar por múltiples parámetros
Jensen <sup>50</sup> (1987)	40	Aleatorizado, doble ciego	Colistina un millón U, 2 veces al día durante 90 días vs placebo	Menor caída de FVC, mejoría de parámetros clínicos
Day <sup>52</sup> (1988)	14	Doble ciego, cruzado	Colistina un millón U, 2 veces al día durante 6 meses vs placebo	↑ FVC, más tos y cantidad de esputo en pacientes con placebo
Hodson <sup>51</sup> (2002)		Aleatorizado	Colistina 80 mg 2 veces al día durante 28 días vs TIS/4 semanas	Descenso del recuento de PA en ambos grupos. Mejoría de la función pulmonar con TIS
Retsch-Bogart <sup>55</sup> (2009)	164	Aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	AZLI 75 mg 2 veces al día durante 28 días vs placebo	↑ la CV (CFQ-R RSS), ↑ FEV <sub>1</sub> , ↓ hospitalización y estancia hospitalaria. ↑ peso, ↓ n.º de colonias de PA. ↓ Tos
McCoy <sup>56</sup> (2008)	211	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	AZLI 75 mg 2 o 3 veces al día durante 28 días vs placebo	↑ el periodo libre de exacerbación, ↑ CV (CFQ-R RSS), ↑ FEV <sub>1</sub> , ↓ n.º de colonias de PA
Oermann <sup>57</sup> (2010)	274	Abierto	AZLI 75 mg 2 o 3 veces al día durante 18 meses <i>on/off</i>	↑ la CV ↑ FEV <sub>1</sub> ↑ peso
Wainwright <sup>58</sup> (2011)	157	Aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	AZLI 75 mg 2 veces al día durante 28 días vs placebo	↑ CV (CFQ-R RSS), ↑ FEV <sub>1</sub> , ↓ n.º de colonias de PA
Assaei <sup>59</sup> (2013)	268	Aleatorizado, abierto	AZLI 75 mg 2 veces al día en 3 ciclos <i>on-off</i> de 28 días vs TIS 300 mg 2 veces al día en 3 ciclos <i>on-off</i> de 28 días	Mejoría del FEV <sub>1</sub> , ↑ la CV (CFQ-R RSS), ↓ uso tratamiento antibiótico i.v. y oral, ↑ periodo libre de exacerbación y ↑ peso a favor de AZLI
Geller (2011) <sup>61</sup>	151	Aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Levofloxacin inhalado (120 mg al día o 240 mg al día o 240 mg 2 veces al día) vs placebo durante 28 días	↓ densidad del esputo PA en el día 28, ↑ FEV <sub>1</sub> , ↓ uso tratamiento antibiótico, buena tolerancia
Elborn (2013) <sup>60</sup>	330	Abierto, aleatorizado	Levofloxacin 240 mg 2 veces al día vs TIS en 3 ciclos de 28 días <i>on-off</i>	Frena la caída FEV <sub>1</sub> , ↑ la calidad de vida, ↓ n.º exacerbaciones, buena tolerabilidad, disgeusia (sabor metálico)
Trapnell (2011) <sup>63</sup>	119	Aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Fosfomicina/tobramicina para inhalación (FTI) (160/40 mg o 80/20 mg), 2 veces al día durante 28 días vs placebo	Frena la caída FEV <sub>1</sub> , ↓ la densidad del esputo PA
Clancy (2013) <sup>62</sup>	105	Aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Amikacina liposomal una vez al día (70, 140, 280 y 560 mg) vs placebo durante 28 días	Frena la caída FEV <sub>1</sub> , ↑ la calidad de vida, ↓ la densidad del esputo PA en el día 28. Buena tolerabilidad

AZLI: aztreonam lisina; CFQ-R RSS: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; CV: calidad de vida; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; TIS: tobramicina solución para inhalación.

**Tabla 5**  
Estudios sobre terapia antibiótica nebulizada en bronquiectasias no fibrosis quística

Estudio	n	Diseño	Tratamiento y duración	Microbiología	Resultados
Stockley <sup>70</sup> (1985)	6	Abierto	Amoxicilina inhalada 4 meses	17% no, 33% HI, 17% PA, 17% SA	↓ volumen, ↑ pico de flujo, ↓ purulencia esputo
Lin <sup>71</sup> (1997)	16	Aleatorizado	Gentamicina inhalada 40 mg 12 h/3 días vs salino 0,45%	No recogido	↓ mieloperoxidasa en esputo, ↓ volumen esputo, ↓ disnea, ↓ carga bacteriana, ↓ pico de flujo, ↓ test marcha
Orriols <sup>72</sup> (1999)	15	Aleatorizado	Ceftazidima + tobramicina inhaladas vs tratamiento sintomático (un año)	100% PA	↓ n.º ingresos, ↓ días hospitalización
Barker <sup>73</sup> (2000)	74	Aleatorizado	Tobramicina inhalada 300 mg/12 h/4 semanas periodos de on/off vs placebo	100% PA	↓ carga bacteriana, mejoría clínica, ↑ tos, ↑ HRBI erradicación PA: 35%
Drobnic <sup>74</sup> (2005)	30	Aleatorizado	Tobramicina inhalada 300 mg/6 meses vs placebo	100% PA	↓ carga bacteriana, ↓ días hospitalización, ↑ HRBI
Scheinberg <sup>75</sup> (2005)	41	Abierto	Tobramicina inhalada 300 mg 3 ciclos on/off. 14 días	100% PA	Mejoría síntomas, mejoría CV. Erradicación PA (22%) 22% abandono. Tos, HRBI
Steinfort <sup>76</sup> (2007)	18	Abierto	Colistina inhalada, 41 meses	78% PA	Mejoría CV. Frena la caída FEV <sub>1</sub> y FVC
Dahr <sup>77</sup> (2010)	19	Abierto	Colistina inhalada 6 meses	100% PA	↓ n.º exacerbaciones, ↓ n.º ingresos, ↓ volumen esputo, ↓ n.º esputos con PA/año
Navas <sup>78</sup> (2010)	15	Abierto	Tobramicina inhalada 9 meses	100% PA	↓ n.º exacerbaciones, ↑ HRBI
Murray <sup>79</sup> (2011)	57	Aleatorizado	Gentamicina 80 mg/12 h vs placebo (salino 0,9)/12 meses	Infección crónica por PA/HI/SA MC/SN ≥ 2 Ex/a	Erradica 30,8% PA; 92,8% MPP, ↓ carga bacteriana ↑ periodo libre de exacerbación, ↓ n.º exacerbaciones, ↑ CV. No ototoxicidad ni nefrotoxicidad
Chalmers <sup>80</sup> (2012)	385	Aleatorizado	Gentamicina inhalada vs placebo (salino 0,9%), 12 meses	Infección crónica por PA/HI/SA MC/SN ≥ 2 Ex/a	↓ inflamación bronquial y sistémica, ↓ carga bacteriana
White <sup>81</sup> (2012)	30	Retrospectivo	Terapia de erradicación frente a PA (terapia i.v.: Gentamicina + ceftazidina + colistina inhalada ± ciprofloxacino vs terapia oral: ciprofloxacina + colistina nebulizada	100% PA	Erradicación de la PA hasta un 80% de los pacientes En el seguimiento (media 14,3 meses) el 50% continuaba libre de PA y en los que no se erradicó, se observó una disminución de las agudizaciones
Serisier <sup>82</sup> (2013)	42	Aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	Ciprofloxacino liposomal nebulizado una vez al día vs placebo en periodos on-off durante 24 semanas	100% PA sensible a ciprofloxacino	↓ carga bacteriana, ↑ periodo libre de exacerbación, ↓ n.º exacerbaciones
Haworth <sup>84</sup> (2014)	230	Aleatorizado, controlado con placebo	Colistina (1 millón IU) (n = 73) o placebo (0,45% salino) (n = 71) con I-neb 2 veces al día, 6 meses	100% PA	En pacientes que cumplieron el tratamiento (medido con el I-neb) en el grupo de colistina aumentó significativamente el tiempo libre de exacerbaciones, se redujo la densidad bacteriana de PA y mejoró la calidad de vida

CV: calidad de vida; Ex/a: exacerbaciones/año; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; HI: *Haemophilus influenzae*; HRBI: hiperreactividad bronquial; I-Neb: nebulizador de malla; MC: *Moraxella catarrhalis*; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; SA: *Staphylococcus aureus*; SN: *Streptococcus pneumoniae*.

los días de intubación<sup>94-102</sup>. Los estudios abarcan desde la prevención de la NAV<sup>96</sup> a la terapia adyuvante del tratamiento intravenoso de la neumonía por bacterias gramnegativas<sup>94</sup> y al tratamiento de la neumonía por PA o *Acinetobacter* multirresistente<sup>97-101</sup>. La colistina inhalada se ha mostrado eficaz como terapia adyuvante para la NAV fundamentalmente producida por patógenos multirresistentes (*Acinetobacter* y PA), observando una buena respuesta bacteriológica<sup>97-99</sup> y clínica<sup>100,101</sup>.

Palmer et al.<sup>102</sup>, en un ensayo aleatorizado doble ciego y controlado con placebo incluyeron pacientes intubados que recibieron tratamiento con ATN en función de la tinción de Gram (gentamicina 80 mg cada 8 h para gramnegativos y vancomicina 120 mg cada 8 h para grampositivos) o placebo. El tratamiento con ATN demostró mejoría de los signos clínicos de neumonía, menor número de episodios de NAV, menos resistencias bacterianas, facilitó el destete y redujo el uso de antibióticos sistémicos. En otro estudio

**Tabla 6**  
Mucolíticos nebulizados

Tratamiento		Recomendaciones	Nebulizador
Dornasa alfa en enfermedad moderada-severa	BQ FQ	Mayores de 6 años de edad (↑ función pulmonar, ↑ CV, ↓ n.º exacerbaciones)	Nebulizadores de malla vibrante (eFlow®) o de tipo jet con efecto Venturi
	BQ no FQ	No indicada	
Dornasa alfa en enfermedad leve	BQ FQ	Mayores de 6 años de edad (↑ función pulmonar, ↓ n.º exacerbaciones)	Nebulizadores de malla vibrante (eFlow®) o de tipo jet con efecto Venturi
	BQ no FQ	No indicada	
Suero salino hipertónico	BQ FQ	Mayores de 6 años de edad (↑ función pulmonar, ↑ CV, ↓ n.º exacerbaciones)	Nebulizadores ultrasónicos o de malla vibrante (eFlow®) o de tipo jet
	BQ no FQ	Adultos (↑ función pulmonar, ↑ CV, ↓ hospitalización)	
N-acetilcisteína	BQ no FQ	No indicada	
	BQ FQ	No indicada	
	EPOC	No indicada	
	FPI	¿Estadios tempranos?	

BQ FQ: bronquiectasias debidas a fibrosis quística; BQ no FQ: bronquiectasias no debidas a fibrosis quística; CV: calidad de vida; FPI: fibrosis pulmonar idiopática.

aleatorizado y controlado con placebo<sup>95</sup>, 4 de 5 pacientes con SARM como agente causal de NAV consiguieron la erradicación del microorganismo con el uso de la vancomicina en aerosol. Aunque estos números son pequeños, y necesitan ser confirmados en ensayos mayores, sugieren que la terapia en aerosol frente al SARM puede ser útil.

La adición de antibióticos en aerosol a los antibióticos sistémicos puede ser considerada en pacientes con microorganismos multirresistentes, en los que no responden a los antibióticos sistémicos o en la NAV<sup>94-102</sup>.

#### Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

La pentamidina en aerosol es una alternativa relativamente bien tolerada a los agentes orales en la prevención primaria y secundaria de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con infección por el VIH y otros pacientes con enfermedades inmunosupresoras, como los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas<sup>103</sup>.

#### Antifúngicos

La infección por *Aspergillus fumigatus* es la infección fúngica más frecuente en pacientes receptores de trasplante pulmonar. La anfotericina inhalada es la estrategia preventiva más habitual<sup>104</sup>. Tiene buena distribución a nivel pulmonar<sup>105</sup> sin modificación de los lípidos a nivel del surfactante<sup>106</sup> y con muy escasa absorción sistémica. Existen 3 presentaciones: la anfotericina B desoxicolato, la lipídica y la liposomal. Estas 2 últimas son las más utilizadas por su mejor distribución pulmonar y buena tolerancia<sup>105</sup>.

La anfotericina inhalada ha sido utilizada con buenos resultados en pacientes con enfermedades hematológicas en los que se suponía una neutropenia inducida por la quimioterapia como prevención de la aspergilosis pulmonar invasiva<sup>107</sup>. También podría representar una alternativa al tratamiento con itraconazol o voriconazol en pacientes con FQ y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Proesmans et al.<sup>108</sup> trataron a 7 pacientes con FQ, ABPA y dificultad para reducir los esteroides con anfotericina desoxicolato o lipídica, demostrándose su eficacia y seguridad, con solo un fallo en el tratamiento y la mejoría de la función pulmonar<sup>108</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados de la farmacocinética de una nanosuspensión acuosa de itraconazol para pacientes con ABPA, observando unas concentraciones altas y duraderas en

el tejido pulmonar, que permiten la administración una vez al día con una exposición sistémica mínima<sup>109</sup>.

#### Mucolíticos nebulizados

La N-acetilcisteína nebulizada no ha demostrado efectividad en la EPOC<sup>10,89,110</sup>, en la FQ<sup>33,36,37,111</sup>, en la BQ<sup>33,67,68</sup> ni tampoco, de forma concluyente, en la fibrosis pulmonar idiopática<sup>112</sup>. Un estudio reciente, aleatorizado, de Homma et al.<sup>113</sup> encuentra que la N-acetilcisteína nebulizada en monoterapia podría ser útil en pacientes con estadios tempranos de fibrosis pulmonar idiopática ya que, aunque no encuentra mejoría en la función pulmonar, sí parece que podría frenar el deterioro.

La inhalación de dornasa alfa (DNasa) se ha demostrado claramente efectiva en FQ<sup>33,36,37,114</sup>, pero en las BQ debidas a otras etiologías puede ser ineficaz o incluso perjudicial<sup>115,116</sup>, por lo que no se recomienda su empleo<sup>33,67,68,116</sup> (tabla 6).

La inhalación de la solución salina hipertónica (SSH) en pacientes con FQ es eficaz, ya que reduce las exacerbaciones, mejora la calidad de vida y mejora levemente la función pulmonar<sup>33,36,37,117</sup>.

En pacientes con BQ no FQ se ha demostrado que la SSH puede reducir la viscosidad del esputo y las agudizaciones, y mejora la calidad de vida y la función pulmonar<sup>33,67,68</sup>. Nicolson et al.<sup>118</sup> comparan salino al 6% frente al 0,9% y encuentran que ambos reducen las colonizaciones por microorganismos y las exacerbaciones, mejoran la calidad de vida y la función pulmonar, pero sin diferencias significativas entre ellos<sup>118</sup>. La SSH podría tener también efectos inmunomoduladores y se ha observado que puede reducir las concentraciones de interleucina-8 en esputo y en lavado broncoalveolar<sup>119</sup>.

Hay ensayos clínicos en marcha en EPOC con SSH<sup>120</sup> y de la solución de inhalación BIO-11006 que podría tener efectos antiinflamatorios e inhibir la secreción de moco<sup>121</sup>.

#### Otras terapias nebulizadas (tabla 2)

*Alfa1 antitripsina* (AAT). Se está investigando el papel de la AAT nebulizada como tratamiento antiinflamatorio en la FQ. En un estudio aleatorizado, doble ciego, de 39 pacientes tratados 4 semanas con AAT humana recombinante inhalada, el fármaco fue bien tolerado pero tuvo un efecto limitado sobre los marcadores de inflamación<sup>122,123</sup>. Sin embargo, Griese et al.<sup>124</sup> sí observan, con la inhalación de AAT, una disminución en la carga total de PA y de los

marcadores de inflamación en el esputo inducido. Recientemente se ha utilizado la L-arginina nebulizada<sup>125</sup> en pacientes con FQ, siendo segura y bien tolerada, aumentando la producción de óxido nítrico y sin evidencia de cambios en la inflamación bronquial.

**Sulfato de magnesio.** Diferentes estudios han valorado el papel del sulfato de magnesio en la agudización del asma. La última revisión Cochrane no encontró mejorías significativas cuando el sulfato de magnesio se añadía al tratamiento beta-agonista<sup>126</sup>. En un metaanálisis posterior el sulfato de magnesio se añadió al tratamiento habitual con corticoides y agonistas beta-2; en los adultos, este tratamiento nebulizado estaba asociado con un efecto significativo sobre la función pulmonar y la reducción de ingresos hospitalarios<sup>127</sup>. Goodacre et al.<sup>128</sup> compararon el efecto del sulfato de magnesio intravenoso frente al nebulizado y a placebo en 1.084 adultos, no encontrando ningún beneficio, ni en la disnea ni en la tasa de hospitalizaciones, al añadirlo al tratamiento estándar. No hay evidencia actualmente, en pacientes adultos, de que el sulfato de magnesio nebulizado tenga efecto sobre la agudización asmática<sup>126,129</sup>.

**Lidocaína.** La lidocaína es un fármaco utilizado como anestésico local y antiarrítmico. Como una extensión de su uso tópico para prevenir la tos durante las fibrobronoscopias, la lidocaína nebulizada ha sido utilizada como tratamiento de la tos de difícil control y el asma. Aunque para nebulización no está comercialmente disponible, la solución de hidrocloreuro de lidocaína inyectable satisface los requerimientos para su utilización nebulizada<sup>130</sup>.

Su uso como tratamiento de la tos refractaria ha sido analizado en varios estudios descriptivos. Sin embargo, la diversidad de los datos en cuanto a dosis, fracción inhalada según el nebulizador utilizado, las comorbilidades responsables de la tos y el tratamiento previo, hacen difícil establecer la dosis ideal e identificar los pacientes que se podrían beneficiar de este tratamiento<sup>130,131</sup>. Un reciente estudio de 99 pacientes con tos de difícil control, utilizando entre 3 y 5 ml de lidocaína al 4% 2 o 3 veces al día, obtenía un control sintomático en el 49% de los casos sin que se observaran efectos adversos graves<sup>131</sup>. Por tanto, aunque la lidocaína no es un tratamiento de primera elección para la tos persistente, podría constituir una opción alternativa en pacientes que no toleran o no responden a otros tratamientos.

Los estudios con lidocaína nebulizada en pacientes con asma no muestran resultados claros; algunos encuentran mejoría en la función pulmonar y una reducción de los corticoides para el control de síntomas<sup>130,132</sup>, aunque otros no han logrado reproducir estos datos<sup>130,133</sup>, por lo que son necesarios más estudios para considerar esta opción en pacientes que precisan dosis altas de corticoides orales para el control de los síntomas.

**Furosemida.** También ha sido utilizada para aliviar la disnea por vía nebulizada. Ha sido eficaz en pacientes con cáncer avanzado y disnea importante que no responde a los opiáceos. Diferentes revisiones de los efectos de la furosemida nebulizada en los pacientes con obstrucción de la vía aérea han encontrado que tiene un leve efecto broncodilatador, o al menos es capaz de detener la broncoconstricción<sup>134</sup>. Un reciente ensayo clínico aleatorizado de 100 pacientes con exacerbación de EPOC, comparando con añadir furosemida inhalada al tratamiento convencional, encuentra una mejoría significativa del FEV<sub>1</sub>, la disnea, el pH, la presión arterial y la frecuencia cardíaca en el grupo de la furosemida<sup>135</sup>.

**Prostanoides.** En la hipertensión arterial pulmonar (HAP), dentro del grupo de los prostanoides existen 2 fármacos para su utilización por vía inhalada: iloprost y treprostinil<sup>136</sup>. El iloprost es un análogo de la prostaciclina autorizado en España como tratamiento inhalado en pacientes adultos con HAP y clase funcional III. Aunque inicialmente ha demostrado una mejoría en el grado funcional, a largo plazo solo una minoría de pacientes permanece estable con iloprost en monoterapia<sup>137</sup>. Existen estudios que avalan su eficacia en combinación con bosentán y sildenafil y también como

tratamiento de transición para la retirada de prostanoides intravenosos o subcutáneos.<sup>132</sup> Existen datos recientes sobre la utilidad del iloprost en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e HAP con mejoría del intercambio de gases sin detrimento de los parámetros respiratorios ni hemodinámicos<sup>138,139</sup>.

El treprostinil inhalado fue aprobado en 2009 por la FDA para pacientes con HAP y clase funcional III. Inicialmente se demostró su efectividad en pacientes que continuaban sintomáticos a pesar de realizar tratamiento con bosentán y sildenafil<sup>140</sup> y también ha sido utilizado como medida de transición para la retirada de prostanoides intravenosos o subcutáneos<sup>141</sup>.

**Tuberculostáticos.** Existen algunos intentos de tratamiento de la tuberculosis multirresistente por vía inhalada, como la capreomicina en polvo seco<sup>142</sup>, o formulaciones de diversos tuberculostáticos como la capreomicina liposomal, la isoniazida o la rifampicina que alcanzan niveles adecuados por vía aerosolizada en animales de experimentación<sup>143</sup>. Sin embargo, algunas características de las lesiones tuberculosas, como la existencia de zonas poco aireadas o el crecimiento de los microorganismos en *biofilms*, dificultan la eficacia de la terapia nebulizada<sup>143</sup>.

**Anticoagulantes.** La alteración del intercambio de la fibrina alveolar es un hecho fundamental en las neumonías graves. Estudios clínicos sugieren que los inhibidores naturales de la coagulación ejercen un efecto protector sobre el pulmón por vía anticoagulante y posiblemente antiinflamatoria. En animales de experimentación, la administración aerosolizada de proteína C activada, antitrombina plasmática y heparina, reducen significativamente la coagulopatía pulmonar, sin cambios en la coagulación sistémica. El tratamiento con antitrombina plasmática reduce el crecimiento del *S. pneumoniae* y el daño histopatológico en el pulmón. Este efecto no ha podido ser confirmado en la neumonía por PA. En una revisión sistemática<sup>144</sup> de las investigaciones preclínicas y clínicas sobre anticoagulantes nebulizados solo se identificaron 3 ensayos clínicos con heparina nebulizada<sup>145-147</sup>, observándose una mejoría de la supervivencia en pacientes con lesión pulmonar aguda relacionada con la inhalación de humos y también una reducción en los días de ventilación mecánica.

**Surfactante.** Un metaanálisis<sup>148</sup> que analiza la administración de surfactante exógeno en el SDRA encuentra que puede mejorar la oxigenación sin mejorar la mortalidad. Sin embargo, existe gran diversidad en las vías de administración utilizadas en este metaanálisis, concluyendo que la vía broncoscópica es la que posiblemente tenga más futuro, ya que las tasas de depósito pulmonar usando la vía nebulizada solo alcanza el 4-5%<sup>149</sup>.

## Conclusión

Los fármacos nebulizados son una alternativa terapéutica eficaz en múltiples patologías respiratorias. Actualmente disponemos de dispositivos de nebulización eficaces y rápidos para su administración. Probablemente en un futuro contemos con nuevos fármacos y nuevas evidencias que nos permitan resolver las incertidumbres que aún existen.

## Conflicto de intereses

Casilda Oliveira ha participado en comités de expertos y actividades de formación promovidas y financiadas por Chiesi, Gilead, Novartis y Praxis.

Adolfo Domenech ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Astra, Boehringer, Esteve, Glaxo, Novartis y Menarini.

Ana Muñoz ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Astra.



## Bibliografía

1. Máiz L, Wagner C. Beneficios de la terapia nebulizada: conceptos básicos. Arch Bronconeumol. 2011;47 Supl 6:2-7.
2. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. Eur Respir J. 2001;18:228-42.
3. Dolovich M, Ahrens R, Hess D, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines. Chest. 2005;127:335-71.
4. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: Developments in design and clinical use. Lancet. 2011;377:1032-45.
5. Waldrep JC, Dhand R. Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. Curr Drug Deliv. 2008;5:114-9.
6. Ram FS, Brocklebank DM, White J, Wright JP, Jones P. Pressurised metered dose inhalers versus all other hand-held inhaler devices to deliver beta2-agonist bronchodilators for non-acute asthma. Cochrane Database Systematic Rev. 2002;CD002158.
7. Tashkin DP, Klein GL, Colman SS, Zayed H, Schonfeld WH. Comparing COPD treatment: Nebulized, metered dose, inhaler, and concomitant therapy. Am J Med. 2007;120:435-41.
8. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mis-handling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med. 2011;105:930-8.
9. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011;37:1308-31.
10. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-65.
11. Dhand R, Dolovich M, Chipps B, Myers TR, Restrepo R, Farrar JR. The role of nebulized therapy in the management of COPD: Evidence and recommendations. COPD. 2012;9:58-72.
12. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2007 [consultado 10 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
13. Executive Committee GEMA 2009. Spanish guideline on the management of asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20:1-59.
14. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. Respiration. 1998;65:354-62.
15. Tashkin DP, Klein GL, Colman SS, Zayed H, Schonfeld WH. Comparing COPD treatment: Nebulized, Metered dose inhaler, and concomitant therapy. Am J Med. 2007;120:435-41.
16. Donohue JF, Hanania NA, Fogarty C, Campbell SC, Rinehart M, Denis-Mize K, et al. Long-term safety of nebulized formoterol: Results of a twelve-month open label clinical trial. Ther Adv Respir Dis. 2008;2:199-208.
17. Hanania NA, Donohue JF, Nelson H, Sciarappa K, Goodwin E, Baumgartner RA, et al. The safety and efficacy of arformoterol and formoterol in COPD. COPD. 2010;7:17-31.
18. Miles MC, Donohue JF, Ohar JA. Nebulized arformoterol: What is its place in the management of COPD. Ther Adv Respir Dis. 2013;7:81-6.
19. Melani AS. Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian appraisal. Respir Care. 2012;57:1161-74.
20. Marcus P. The role of nebulized inhaled corticosteroid therapy in adult patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Adv Ther. 2005;22:407-18.
21. Camargo Jr CA, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: Summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2009;124 Suppl 2: S5-14.
22. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:698-703.
23. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2007;29:660-7.
24. Paggiaro PL, Vagaggini B, di Franco A, Zingoni M, Fano M, Biraghi M. Efficacy of nebulized flunisolide combined with salbutamol and ipratropium bromide in stable patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 2006;73:603-9.
25. Kamin W, Schwabe A, Kramer I. Physicochemical compatibility of fluticasone-17-propionate nebulizer suspension with ipratropium and albuterol nebulizer solutions. Int J COPD. 2007;2:599-607.
26. Nicolini G, Cremonesi G, Melani AS. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclomethasone dipropionate. Pulm Pharmacol Ther. 2010;23:145-55.
27. Melani AS. Effects on aerosol performances of mixing of either budesonide or beclomethasone dipropionate with albuterol and ipratropium bromide. Respir Care. 2011;56:319-26.
28. Marcus P, Oppenheimer EA, Patel PA, Katz LM, Doyle JJ. Use of nebulized inhaled corticosteroids among older adult patients: an assessment of outcome. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:736-43.
29. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Catalán P. Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2011;47 Supl 6:19-23.
30. Farber JE, Ross J. The use of aerosol penicillin and streptomycin in bronchopulmonary infection. Calif Med. 1950;73:214-7.
31. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1999;340:23-30.
32. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [consultado 12 Ene 2014].
33. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez-García MA, Giron R, Maiz L, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Recommendations of the Spanish society of pulmonology and thoracic surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2008;44:629-40.
34. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G. Consensus Working Group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. J Cyst Fibros. 2009;8:295-315.
35. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2005;41:1-25.
36. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS, for the Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. J Cyst Fibros. 2012;11:461-79.
37. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliasis D, Hoag JB, et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:680-9.
38. Máiz L, Girón RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: Systematic review of randomized controlled trials. Expert Opin Pharmacother. 2013;14:1135-49.
39. Hansen CR, Pressler T, Høiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. J Cyst Fibros. 2008;7:523-30.
40. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Italian Group for *P. aeruginosa* Eradication in Cystic Fibrosis. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. Thorax. 2012;67:853-9.
41. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G, ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: The ELITE trial. Thorax. 2010;65:286-91.
42. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Early *Pseudomonas* Infection Control (EPIC) Investigators. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165:847-56.
43. Frederiksen B, Koch C, Høiby 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.
44. Tiddens H, DeBoeck C, Clancy JP, Fayon M, Arets B, Bresnik M, et al. Aztreonam for inhalation solution (AZLI) for eradication of new onset *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infection in children with cystic fibrosis (CF): Initial results from a phase 2 study. Pediatr Pulmonol 2013; 48(S36):293 [consultado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com>
45. Lenoir G, Antypkin YG, Miano A, Moretti P, Zanda M, Varoli G, et al. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. Paediatr Drugs. 2007;9 Suppl 1:11-20.
46. Chuchalin A, Csiszer E, Gyurkovics K, Bartnicka MT, Sands D, Kapranov N, et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Paediatr Drugs. 2007;9 Suppl 1:21-31.
47. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, van Devanter DR, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. Pediatr Pulmonol. 2004;38:314-20.
48. Quittner AL, Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. Pediatr Pulmonol. 2002;33:269-76.
49. Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, Latremouille-Viau D, von Wartburg M, Wu EQ, et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. Pediatr Pulmonol. 2012;47:44-52.
50. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. J Antimicrob Chemother. 1987;19:831-8.
51. 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.
52. Day AJ, Williams J, McKeown C. Evaluation of inhaled colomycin in children with cystic fibrosis [abstract]. Proceedings of the 10th International Cystic Fibrosis Congress; 5-10 March 1988; Sydney; Abstract 106.
53. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;3:CD001021.

54. Assael BM. Aztreonam inhalation solution for suppressive treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:967-73.
55. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest.* 2009;135:1223-32.
56. Mc Coy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:921-8.
57. Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:1121-34.
58. Wainwright CE, Quittner AL, Geller DE, Nakamura C, Wooldridge JL, Gibson RL, et al. Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with cystic fibrosis, mild lung impairment, and *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros.* 2011;10:234-42.
59. Assael BM, Pressler T, Bilton D, Fayon M, Fischer R, Chiron R, et al. Inhaled aztreonam lysine vs inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros.* 2013;12:130-40.
60. Elborn JS, Geller D, Conrad D. Phase 3 trial of inhaled levofloxacin (Aeroquin™, MP-376, APT-1026) vs. tobramycin inhalation solution (TIS) in intensively treated CF patients over 6 months. *J Cyst Fibros.* 2013;12:S35.
61. Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ, Mpxe 204 Study Group. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1510-6.
62. Clancy JP, Dupont L, Konstan MW, Billings J, Fustik S, Goss CH, et al., Arikace Study Group. Phase II studies of nebulized Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax.* 2013;68:818-25.
63. Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, Rolfe MW, Rosen JM, McKevitt M, et al. Fosfomicin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa* infection. Phase 2 FTI Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:171-8.
64. Máiz L, Cantón R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26:287-9.
65. Colin AA, Ali-Dinar T. Aerosolized amikacin and oral clarithromycin to eradicate *Mycobacterium abscessus* in a patient with cystic fibrosis: An 8-year follow-up. *Pediatric Pulmonology.* 2010;45:626-7.
66. Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ. Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* infections: An observational case series. *BMC Pulm Med.* 2007;7:2 [consultado 14 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/7/2>
67. Pasteur MC, Milton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010;65:i1-58.
68. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:647-56.
69. Suresh Babu K, Kastelik J, Morjaria JB. Role of long term antibiotics in chronic respiratory diseases. *Respir Med.* 2013;107:800-15.
70. Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. *Clin Ther.* 1985;7:593-9.
71. Lin HC, Cheng HF, Wang CH, Liu CY, Yu CT, Kuo HP. Inhaled gentamicin reduces airway neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:2024-9.
72. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med.* 1999;93:476-80.
73. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:481-5.
74. Drobnic ME, Sune P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother.* 2005;39:39-44.
75. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest.* 2005;127:14206.
76. Steinfort DP, Steinfort C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J.* 2007;37:495-8.
77. Dhar R, Anwar GA, Bourke SC, Doherty L, Middleton P, Ward C, et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax.* 2010;65:553.
78. Navas B, Vaquero JM, Santos F, Cobos MJ, Fernández MC, Muñoz L. Impacto clínico y evolución microbiológica tras tratamiento con tobramicina inhalada en bronquiectasias colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*. *Neumosisur.* 2008;20:129-33.
79. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:491-9.
80. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Short- Hill AT. long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:657-65.
81. White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam J. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2012;106:356-60.
82. Serisier DJ, Bilton D, de Soya A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Thorax.* 2013;68:812-7.
83. Macleod DL, Barker LM, Sutherland JL, Moss SC, Gurgel JL, Kenney TF, et al. Antibacterial activities of a fosfomicin/tobramycin combination: A novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. *J Antimicrob Chem.* 2009;64:829-36.
84. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *AJRCCM Articles in Press.* Published on 13-March-2014 as 10.1164/rccm.201312-2208OC.
85. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Catalán-Serra P, Agramun-Lerma M, Ballestín-Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest.* 2011;140:1130-7.
86. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *AJRCCM.* 2004;170:400-7.
87. Martínez-García MA, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:823-31.
88. Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, Lobbins P, Grove L, Cai X, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:853-60.
89. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)-Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2012;48:2-58.
90. Phase 1b Study to Evaluate the Safety and PK of MP-376 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients NCT00752414 [consultado 11 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00752414&Search=Search>
91. A Phase 2 Study of MP-376 to Prevent Acute Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. NCT00739648 [consultado 11 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00739648&Search=Search>
92. Study to evaluate the safety and pharmacokinetics of inhaled ciprofloxacin in patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) NCT01052298 (Fase 1) [consultado 11 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01052298&Search=Search>
93. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C. Tobramycin nebulizer solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: Effects on bronchial inflammation. *Adv Ther.* 2008;25:1019-30.
94. Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a metaanalysis. *JAC.* 2007;60:1216-26.
95. Hayes Jr D, Murphy BS, Mullett TW, Feola DJ. Aerosolized vancomycin for the treatment of MRSA after lung transplantation. *Respirology.* 2010;15:184-6.
96. Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Michalopoulos A. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: A metaanalysis of comparative trials. *Crit Care.* 2006;10:R123.
97. Michalopoulos A, Fotakis D, Vrtizli S, Vletsas C, Raftopoulos S, Mastora Z, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A prospective study. *Respir Med.* 2008;102:407-12.
98. Pérez-Pedrero MJ, Sánchez-Casado M, Rodríguez-Villar S. Nebulized colistin treatment of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection in critical ill patients. *Med Intensiva.* 2011;35:226-31.
99. Rattanaumpawan P, Lorsuthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamilkitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2645-9.
100. Michalopoulos Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2005;41:754-7.
101. Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:328-30.
102. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36:2008-13.
103. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons: recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51:1-52.
104. Sacanell J, Rey T, López E, Vicente R, Ballesteros MA, Iranzo R, et al. Profilaxis antifúngica en el postoperatorio de trasplante de pulmón en España. *Med Intensiva.* 2013;37:201-5.
105. SanMartin E, Morales P, Monte E, Vicente R. A comparison of several formats of Amphotericin B as inhaled antifungal prophylaxis. *Transplant Proc.* 2009;41:2225-6.
106. Monforte V, López-Sánchez A, Zurbano F, Ussetti P, Solé A, Casals C, et al. Prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection in lung transplant patients does not cause changes in the lipid content of pulmonary surfactant. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:313-9.
107. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduijn JK, Hop WC, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: A randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1401-8.

108. Proesmans M, Vermeulen F, Vreys M, de Boeck K. Use of nebulized amphotericin B in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr.* 2010;37:3762–87.
109. Rundfeldt C, Steckel H, Scherliess H, Wyska E, Wlaz P. Inhalable highly concentrated itraconazole nanosuspension for the treatment of bronchopulmonary aspergillosis. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013;83:44–53.
110. Decramer M, Janssens W. Mucoactive therapy in COPD. *Eur Respir Rev.* 2010;19:134–40.
111. Tam J, Nash EF, Ratjen F, Tullis E, Stephenson A. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD007168.
112. Bando M, Hosono T, Mato N, Nakaya T, Yamasawa H, Ohno S, et al. Long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2010;49:2289–96.
113. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, et al. Japan NAC Clinical Study Group. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2012;17:467–77.
114. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2006;95:1070–4.
115. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest.* 1998;113:1329–34.
116. Nair GB, Ilowite JS. Pharmacologic agents for mucus clearance in bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33:363–70.
117. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD001506.
118. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2012;106:661–7.
119. Reeves EP, Williamson M, O'Neill SJ, Grealley P, Mc Elvaney NG. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1517–23.
120. Effectiveness and Safety of Inhaling Hypertonic Saline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NCT00639236 [consultado 12 Ene 2014]. Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00639236&Search=Search>
121. Effectiveness and Safety of BIO-11006 Inhalation solution to treat the overproduction of mucus and inflammation in COPD (BREATH-1). NCT00648245 [consultado 12 Ene 2014]. Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00648245&Search=Search>
122. Martin SL, Downey D, Bilton D, Keogan MT, Edgar J, Elborn JS. Safety and efficacy of recombinant alpha (1)-antitrypsin therapy in cystic fibrosis. Recombinant AAT CF Study Team. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:177–83.
123. Brand P, Schulte M, Wencker M, Herpich CH, Klein G, Hanna K, et al. Lung deposition of inhaled alpha1-proteinase inhibitor in cystic fibrosis and alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;34:354–60.
124. Griese M, Latzin P, Kappler M, Weckerle K, Heinzlmaier T, Bernhardt T, et al. alpha1-Antitrypsin inhalation reduces airway inflammation in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2007;29:240.
125. Grasmann H, Tullis E, Ratjen F. A randomized controlled trial of inhaled L-arginine in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12:468–74.
126. Powell C, Dwan K, Milan SJ, Beasley R, Hughes R, Knopp-Sihota JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD003898.
127. Shan Z, Rong Y, Yang W, Wang D, Yao P, Xie J, et al. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2013;107:321–30.
128. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Benger J, Coats T, et al. Intravenous or nebulized magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): A double blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1:293–300.
129. Powell C. The role of magnesium sulfate in acute asthma: does route of administration make a difference? *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20:103–8.
130. Slaton RM, Thomas RH, Mbatia JW. Evidence for therapeutic uses of nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough y asthma. *Ann Pharmacother.* 2013;47:578–85.
131. Lim KG, Rank MA, Hahn PY, Keogh KA, Morgenthaler TI, Olson EJ. Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough. A case series. *Chest.* 2013;143:1060–5.
132. Hunt LW, Frigas E, Butterfield JH, Kita H, Blomgren J, Dunnette SL, et al. Treatment of asthma with nebulized lidocaine: A randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:853–9.
133. Abuan T, Yeager M, Montgomery AB. Inhaled lidocaine for the treatment of asthma: Lack of efficacy in two double-blind, randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23:381–8.
134. Newton PJ, Davidson PM, Macdonald P, Ollerton R, Krum H. Nebulized furosemide for the management of dyspnea: Does the evidence support its use. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36:424–41.
135. Sheikh-Motahar-Vahedi H, Mahshidfar B, Rabiee H, Saadat S, Shokoohi H, Chardoli M, et al. The adjunctive effect of nebulized furosemide in COPD exacerbation: A randomized controlled clinical trial. *Respir Care.* 2013;58:1873–7.
136. Mac Laughlin V, Palevsky H. Parenteral and inhaled prostanoid therapy in treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2013;34:825–40.
137. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2009;18:29–34.
138. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1257–63.
139. Eva Sawheny E, Ellis A, Kinasewitz G. Iloprost improves gas exchange in patients with pulmonary hypertension and ARDS. *Chest.* 2013;144:55–62.
140. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: The treprostinil sodium inhalation used in the management of pulmonary arterial hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:1327–33.
141. de Jesus-Perez VA, Rosenzweig E, Rubin LJ, Poch D, Bajwa A, Park M. Safety and efficacy of transition from systemic prostanoids to inhaled treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2012;110:1546–50.
142. Dharmadhikari AS, Kabadi M, Gerety B, Hickey AJ, Fourie PB, Nardell E. Phase I, single-dose, dose-escalating study of inhaled dry powder capreomycin: A new approach to therapy of drug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2613–9.
143. Misra A, Hickey AJ, Rossi C, Borchard G, Terada H, Makino K, et al. Inhaled drug therapy for treatment of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2011;91:71–81.
144. Tuinman PR, Dixon B, Levi M, Juffermans NP, Schultz MJ. Nebulized anticoagulants for acute lung injury—a systematic review of preclinical and clinical investigations. *Crit Care.* 2012;16:R70.
145. Dixon B, Santamaria JD, Campbell DJ. A phase 1 trial of nebulised heparin in acute lung injury. *Crit Care.* 2008;12:R64.
146. Miller AC, Rivero A, Ziad S, Smith DJ, Elamin EM. Influence of nebulized unfractionated heparin and N-acetylcysteine in acute lung injury after smoke inhalation injury. *J Burn Care Res.* 2009;30:249–56.
147. Dixon B, Schultz MJ, Smith R, Fink JB, Santamaria JD, Campbell DJ. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:R180.
148. Davidson WJ, Dorscheid D, Spragg R, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a meta-analysis. *Crit Care.* 2006;10:R41.
149. Frerking I, Günther A, Seeger W, Pison U. Pulmonary surfactant: Functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med.* 2001;27:1699–717.