



Artículo especial

Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística



Rafael Cantón^{a,b,*}, Luis Máiz^c, Amparo Escribano^d, Casilda Olveira^e, Antonio Oliver^{b,f}, Oscar Asensio^g, Silvia Gartner^h, Eva Romaⁱ, Esther Quintana-Gallego^j, Antonio Salcedo^k, Rosa Girón^l, María Isabel Barrio^m, María Dolores Pastorⁿ, Concepción Prados^o, María Teresa Martínez-Martínez^p, José Barberán^q, Juan José Castón^r, Luis Martínez-Martínez^{b,s}, José Luis Povedaⁱ, Carlos Vázquez^t, Javier de Gracia^u y Amparo Solé^{v,*}, en representación del Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística¹

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigaciones Sanitarias (IRYCIS), Madrid, España

^b Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Unidad de Bronquiectasias y Fibrosis Quística, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigaciones Sanitarias (IRYCIS), Madrid, España

^d Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia, España

^e Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España

^f Servicio de Microbiología y Unidad de Investigación, Hospital Universitario Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, España

^g Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica, Hospital Universitario de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^h Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^j Unidad de Fibrosis Quística, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^k Unidad de Fibrosis Quística Interhospitalaria Niño Jesús-Gregorio Marañón, Madrid, España

^l Unidad de Bronquiectasias y Fibrosis Quística, Hospital Universitario La Princesa, Instituto La Princesa de Investigación Sanitaria, Madrid, España

^m Sección de Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

ⁿ Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^o Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias, Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^p Servicio de Neumología, Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^q Departamento de Medicina Interna, Hospital Montepíncipe, Universidad CEU San Pablo, Madrid, España

^r Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^s Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL y Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria, Santander, España

^t Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

^u Servicio de Neumología y CIBER en Enfermedades Respiratorias (CibeRES), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autònoma, Barcelona, España

^v Unidad de Trasplante Pulmonar y Fibrosis Quística, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de abril de 2014

Aceptado el 22 de septiembre de 2014

On-line el 20 de enero de 2015

Palabras clave:

Fibrosis quística

Pseudomonas aeruginosa

Infección bronquial

Tratamiento antibiótico

RESUMEN

Pseudomonas aeruginosa es el patógeno más importante en la infección broncopulmonar en fibrosis quística (FQ). Solo se erradica en la infección inicial, mientras que la reducción de su carga bacteriana es el objetivo terapéutico en la infección crónica y exacerbaciones. El cribado neonatal y la farmacocinética/farmacodinámica han cambiado el manejo del paciente con FQ. Se debe realizar un seguimiento microbiológico en los pacientes sin infección por *P. aeruginosa*. En la infección inicial se recomienda tratamiento inhalado (28 días) con colistina (0,5-2 MU/8 h), tobramicina (300 mg/12 h) o aztreonam (75 mg/8 h) con o sin ciprofloxacino oral (15-20 mg/kg/12 h, 2-3 semanas). En la infección crónica se recomienda solo vía inhalada en tratamiento continuo con colistina, o en ciclos on-off de 28 días con tobramicina o aztreonam. Durante las exacerbaciones leves-moderadas se recomienda tratamiento oral

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: rafaél.canton@salud.madrid.org (R. Cantón), sole_amp@gva.es (A. Solé).

¹ Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística de las Sociedades Españolas de Fibrosis Quística (SEFQ), Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Neumología Pediátrica (SENP), Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Quimioterapia (SEQ) y Farmacia Hospitalaria (SEFH).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.09.021>

0300-2896/© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

(ciprofloxacino, 2-3 semanas) y en las graves tratamiento intravenoso (β -lactámico asociado a un aminoglicósido o una fluoroquinolona). Estudios futuros sustentarán la rotación y nuevas combinaciones de antimicrobianos. Se deben establecer también medidas epidemiológicas que eviten nuevas infecciones y la transmisión cruzada de *P. aeruginosa*.

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

Spanish Consensus on the Prevention and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Bronchial Infections in Cystic Fibrosis Patients

A B S T R A C T

Keywords:

Cystic fibrosis
Pseudomonas aeruginosa
Bronchial infection
Antibiotic treatment

Pseudomonas aeruginosa is the main pathogen in bronchopulmonary infections in cystic fibrosis (CF) patients. It can only be eradicated at early infection stages while reduction of its bacterial load is the therapeutic goal during chronic infection or exacerbations. Neonatal screening and pharmacokinetic/pharmacodynamic knowledge has modified the management of CF-patients. A culture based microbiological follow-up should be performed in patients with no infection with *P. aeruginosa*. At initial infection, inhaled colistin (0,5-2 MU/tid), tobramycin (300 mg/bid) or aztreonam (75 mg/tid) with or without oral ciprofloxacin (15-20 mg/kg/bid, 2-3 weeks) are recommended. In chronic infections, treatment is based on continuous administration of colistin or with a 28-day on-off regimen with tobramycin or aztreonam. During mild-moderate exacerbations oral ciprofloxacin (2-3 weeks) can be administered while serious exacerbations must be treated with intravenous combination therapy (beta-lactam with an aminoglycoside or a fluoroquinolone). Future studies will support antibiotic rotation and/or new combination therapies. Epidemiological measures are also recommended to avoid new *P. aeruginosa* infections and "patient-to-patient transmission" of this pathogen.

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

Introducción

La infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* marca el manejo y la evolución del paciente con fibrosis quística (FQ). En 2005, el Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística publicó un documento sobre el tratamiento antimicrobiano de la infección pulmonar por *P. aeruginosa* en estos pacientes¹ que fue pionero al considerar los aspectos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) del tratamiento y la dinámica de la infección bacteriana en la FQ. La publicación de otras recomendaciones²⁻⁶, el cribado neonatal⁷, la autorización de nuevos antibióticos en FQ^{8,9} y el avance del conocimiento¹⁰⁻¹⁹ hacen necesaria su actualización. Las recomendaciones se han establecido en grados de evidencia²⁰ a partir de estudios incluidos en PubMed y ponderado según la experiencia clínica (tabla 1).

Evaluación clínica

La detección precoz de *P. aeruginosa* se logra mediante la realización de cultivos microbiológicos frecuentes de las secreciones respiratorias²¹⁻²⁴ sobre todo en niños diagnosticados por cribado neonatal, habitualmente asintomáticos (III-A). También podría ser útil la monitorización de anticuerpos frente a *P. aeruginosa* (III-B)^{25,26}, la *polymerase chain reaction* (III-B)²⁷ y el estudio de compuestos volátiles (III-C)²⁸ en el esputo.

La prevalencia de la infección por *P. aeruginosa* aumenta con la edad y llega al 80% en > 18 años²⁹⁻³⁶. La persistencia de recuentos elevados y el cambio del morfotipo no-mucoide a mucoide se relacionan con más exacerbaciones, peor función pulmonar y mortalidad^{29,32,36}. La exacerbación (tabla 2) se caracteriza por un cambio en la sintomatología y la aparición de nuevos síntomas^{35,37,38}.

En los pacientes con primoinfección por *P. aeruginosa* la función pulmonar puede ser normal. Inicialmente se alteran los marcadores de hiperinsuflación, como el volumen residual (VR), el VR/capacidad pulmonar total y los flujos mesoespiratorios. El índice de aclaramiento pulmonar, obtenido mediante una técnica

Tabla 1

Grados de evidencia clínica²⁰

Grado	Calidad de la evidencia		Fuerza de la recomendación ^a	
	Definición	Categoría	Definición	
I	Evidencia de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado	A	Evidencia buena para recomendar su uso	
II	Evidencia de al menos un ensayo clínico controlado y no aleatorizado o estudios de cohortes o de casos y controles, preferiblemente de más de un centro	B	Evidencia moderada para recomendar su uso	
III	Recomendación de expertos, basada en experiencia clínica o descripción de casos	C	Evidencia pobre para recomendar su uso	
		D	Evidencia moderada para desaconsejar su uso	

^a Se pondera según la experiencia clínica.

de lavado por múltiples respiraciones de un gas inerte, detecta alteraciones mínimas y es más alto en pacientes infectados por *P. aeruginosa*. Su normalidad tiene un elevado valor predictivo negativo (93%) para excluir la infección por este patógeno (III-B)^{33,39-41}.

La disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) refleja progresión de la infección y tiene buena correlación con la gravedad de las exacerbaciones (III-A)⁴². La tomografía computarizada de tórax detecta precozmente el deterioro de la vía aérea y es útil para estimar la gravedad (III-A)⁴³⁻⁴⁶. La infección pulmonar se asocia con una progresión del atrapamiento aéreo y un mayor daño estructural, incluyendo las bronquiectasias⁴⁷. Las puntuaciones obtenidas

Tabla 2
Criterios para definir las exacerbaciones en los pacientes con fibrosis quística^{36,38,39}

Síntomas y signos	Criterios radiológicos, funcionales y/o analíticos
<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la intensidad y/o características de la tos • Cambio en las características del esputo (aumento del volumen, purulencia y/o consistencia) • Aumento o aparición de disnea y/o disminución de tolerancia al ejercicio • Anorexia, astenia y/o pérdida de peso • Dolor torácico • Fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ en más de una ocasión en la semana previa • Aumento de la frecuencia respiratoria • Modificaciones en la auscultación pulmonar • Hemoptisis u otras complicaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del FEV₁ $\geq 10\%$, respecto a valores basales de los últimos 3 meses • Disminución de la saturación de O₂ $\geq 10\%$, respecto a valores basales de los últimos 3 meses • Aumento de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva...) • Aumento del atrapamiento aéreo o aparición de nuevos infiltrados radiológicos • Cambios en la densidad bacteriana de la flora colonizadora o adquisición de un nuevo microorganismo • Modificación o aumento de anticuerpos frente a <i>P. aeruginosa</i>

son peores en la infección por *P. aeruginosa*^{29,48,49} y durante las exacerbaciones⁵⁰.

Patrones de infección y evaluación microbiológica

Se diferencian 3 fases en la infección respiratoria en FQ¹:

- **Infección inicial (primoinfección).** Se produce un primer cultivo positivo de *P. aeruginosa*. Suelen ser cepas no mucosas, sensibles a los antimicrobianos. Los cultivos negativos después del primer cultivo pueden indicar una infección inicial abortada o críptica o la erradicación de *P. aeruginosa* tras el tratamiento antimicrobiano. Se considera erradicación cuando se obtienen, al menos, 2 cultivos negativos para *P. aeruginosa* realizados a partir de 1-2 semanas tras finalizar el tratamiento y, al menos, separados 2-4 semanas entre sí⁵¹.
- **Infección intermitente.** Se obtienen resultados intermitentemente positivos y negativos en cultivos consecutivos después de una infección inicial. Puede reflejar una infección permanente con bajos niveles cuantitativos, heterogeneidad en la procedencia de las muestras, o erradicación aparentemente transitoria, pero con colonización persistente de los senos paranasales que provoca reinfecciones intermitentes^{3,52}. Los aislados tienen diferentes morfotipos, incluyendo el mucoso.
- **Infección crónica.** Es habitual en la enfermedad avanzada. Aparecen colonias mucosas con diversidad de morfotipos, por la especialización y evolución adaptativa de *P. aeruginosa* a las condiciones del medio endobronquial. Las exacerbaciones, de causas mal conocidas, suelen coincidir con aumento de la carga bacteriana o variaciones antigénicas.

La tabla 3 incluye los patrones de infección definidos en 2005¹, modificados según los criterios de Leeds y correlación con los parámetros clínicos (II-A)^{53,54}.

Fundamentos y estrategias del tratamiento antimicrobiano

El tratamiento frente a *P. aeruginosa* es la piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad respiratoria. La erradicación de *P. aeruginosa* se consigue en pocas ocasiones una vez establecida la infección crónica, por lo que lo más eficaz es tratarla precozmente (I-A). El particular nicho en el que se sitúa *P. aeruginosa*, su tendencia a formar biopelículas y las dificultades de algunos antimicrobianos para alcanzar concentraciones eficaces

en la mucosa respiratoria con la administración oral o intravenosa han favorecido que el tratamiento de elección en la infección crónica sea la vía inhalada^{9,18,55-58}. Además puede evitar el desarrollo de resistencias, aunque debe vigilarse la emergencia de bacterias oportunistas diferentes de *P. aeruginosa*.

Se recomienda utilizar por vía inhalada las preparaciones galénicas específicas para esta vía, ya que es menor el riesgo de efectos adversos locales (principalmente broncoespasmo) (III-A).

Por otra parte, la farmacocinética en sangre de los antimicrobianos en FQ difiere de la de los individuos sin esta enfermedad^{17,61-63}; por ello las dosis utilizadas en caso de emplear la vía sistémica (por ejemplo, en las exacerbaciones) son distintas de las empleadas en los pacientes sin FQ (tabla 4) y repercuten en los valores de los índices PK/PD de los antimicrobianos^{58-60,64-72}.

Profilaxis antimicrobiana y vacunación

No hay evidencias sobre la efectividad de administrar antibióticos antes del primer aislado de *P. aeruginosa*, ni de la vacunación frente a *P. aeruginosa*, por lo que no se recomiendan (I-A)^{73,74}.

Tratamiento de la primoinfección

El tratamiento precoz de la primoinfección por *P. aeruginosa* retrasa la infección crónica (I-A). Debe iniciarse tan pronto se aisle, ya que consigue altas tasas de erradicación (63-100%)^{42,75-81}. Los protocolos de erradicación son muy variados, sin que ninguno haya demostrado una clara superioridad (I-A)^{3,55,82}. Los estudios publicados son difíciles de comparar por diferencias en el diseño, la definición de erradicación y los regímenes de antibióticos⁷⁹. La mayoría de las primoinfecciones son asintomáticas; no obstante, si comienza como una exacerbación se recomienda la pauta establecida frente a la misma (III-A).

El colistimetato de sodio fue el primer antibiótico nebulizado que, utilizado 2 veces al día, junto a ciprofloxacino oral, durante un tiempo que varió entre 3 semanas y 3 meses^{83,84}, logró una disminución significativa de la infección crónica. En España existen 2 preparados (GES®, Genéricos Españoles Laboratorio, y Promixin®, Praxis Pharmaceutical).

La tobramicina para inhalación (300 mg/5 ml/12 h) (TNS, TOBI®, Novartis) también es eficaz y segura para erradicar *P. aeruginosa*, incluso en niños de 6 meses a 6 años^{78,80,85,86}. En el estudio ELITE⁸⁰ se comparó la eficacia y la seguridad de TNS (300 mg/5 ml), durante 28 y 56 días, ante el primer aislado de *P. aeruginosa*, siendo similares ambas estrategias. Más del 90% de los pacientes negativizó *P. aeruginosa* al mes del tratamiento, y la mayoría (69%) continuó sin infección a los 27 meses. Este y otros trabajos orientarían a un tratamiento nebulizado erradicador de corta duración (1-3 meses) (II-A)^{79,84-86}.

En el estudio EPIC⁸⁵, los pacientes (1-12 años de edad) se aleatorizaron en distintas pautas durante 18 meses: terapia cíclica, cada 3 meses, con TNS combinada con ciprofloxacino oral o con placebo, y terapia con TNS combinada con ciprofloxacino oral o con placebo, solo cuando se aislaba *P. aeruginosa* en los cultivos de esputo realizados cada 3 meses. TNS (300 mg/5 ml) se pautó en ciclos de 28 días, seguidos de 28 días de descanso (*on-off*) durante 18 meses del estudio, y ciprofloxacino o el placebo durante 14 días. No hubo diferencias significativas entre grupos, por lo que la administración de ciprofloxacino oral no añadiría ventajas al tratamiento inhalado.

Taccetti et al., comparando TNS (300 mg/5 ml o 300 mg/4 ml) con colistina nebulizada (2 MU/12 h), ambas con ciprofloxacino oral durante 28 días, encontraron una eficacia similar en la erradicación⁷⁹.

Recientemente, el estudio ALPINE, con aztreonam lisina para inhalación (AZLI, Cayston®, Gilead), 75 mg/8 h durante 28 días, como tratamiento de la primoinfección en pacientes de > 3 meses y

Tabla 3Patrones y criterios microbiológicos en la colonización-infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística^{1,53,54}

Estadios	Definición	Criterio microbiológico	Comentarios
I. Infección inicial (primoinfección o infección pionera)	Detección del primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i> en el árbol bronquial. No suelen aparecer manifestaciones clínicas, aunque puede existir respuesta inflamatoria	Primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i>	Un cultivo positivo después de un año de negatividad después de finalizar el tratamiento se considera como una nueva primoinfección Suelen ser cepas con colonias no mucosas, con escasa diversidad de morfotipos y sensibles a los antimicrobianos No suele aparecer respuesta inmunológica específica frente a <i>P. aeruginosa</i>
II. Infección intermitente	Presencia de cultivos intermitentes positivos y negativos para <i>P. aeruginosa</i> en muestras consecutivas tras la infección inicial. Pueden no existir manifestaciones clínicas y suele existir respuesta inflamatoria	≤ 50% de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos	Pueden aparecer cepas con colonias mucosas y otros morfotipos coloniales Puede aparecer respuesta inmunológica específica frente a <i>P. aeruginosa</i>
III. Infección crónica	Cultivos positivos persistentes de <i>P. aeruginosa</i> sin signos clínicos nuevos de infección y con respuesta inflamatoria	> 50% de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos	Suele producirse por cepas con colonias mucosas y otros morfotipos coloniales Es el patrón habitual en periodos avanzados de la enfermedad Existe respuesta inmunológica consistente con la presencia de <i>P. aeruginosa</i>
IV. Exacerbación	Aparición o aumento de síntomas respiratorios durante el curso de la infección crónica	Cultivo positivo para <i>P. aeruginosa</i>	Posible aumento del recuento bacteriano En pacientes sin estudio microbiológico puede utilizarse como criterio diagnóstico el aumento de anticuerpos en 2 muestras de sangre sucesivas

menos de 18 años, mostró que el 89,1% de los pacientes negativizó *P. aeruginosa* al final del tratamiento y el 75,2 y el 58,2% permanecieron sin *P. aeruginosa* a los 28 días y a los 6 meses, respectivamente, de su finalización⁸⁷.

Por tanto, se aconseja iniciar el tratamiento con un antibiótico inhalado durante un mes con colistimetato de sodio (0,5-2 MU, 2 o 3 veces al día) (I-A), o 28 días con TNS (300 mg/12 h) (I-A), o AZLI (75 mg/8 h) (II-A), en asociación o no con ciprofloxacino oral (15-20 mg/kg/12 h) (máximo 2 g/día), durante 2-3 semanas (tabla 5). La asociación de ciprofloxacino persigue aumentar la eficacia antimicrobiana fundamentado en observaciones microbiológicas⁸⁹.

Se debe realizar un cultivo de control 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento de erradicación^{52,88,90-92}. Si es negativo, se debe prolongar el tratamiento de uno (28 días) a 3 ciclos, en régimen on-off con TNS o con AZLI (máximo 3-6 meses), o 3-6 meses de forma continua, con colistimetato (II-A). Si el cultivo es positivo, se debe repetir un nuevo ciclo con la misma pauta u otra (ciprofloxacino más un antibiótico inhalado no utilizado en el

primer ciclo) (III-A). Tras finalizar el segundo ciclo se realizará un nuevo cultivo y, si continúa positivo, se aplicará el protocolo de la infección crónica (I-A) con, al menos, un cultivo de seguimiento cada 3 meses (III-A).

No hay datos concluyentes sobre el número de veces que deben repetirse los ciclos de erradicación tras un primer fracaso. En los pacientes en los que persista *P. aeruginosa* tras la segunda pauta erradicadora, se podrían intentar otras estrategias, por ejemplo antibióticos inhalados e intravenosos simultáneamente (I-B), o aplicar el protocolo de infección crónica (I-A)³. Si aparece *P. aeruginosa* después de un año de cultivos negativos, se considerará como otra primoinfección (III-A).

Tratamiento en la infección crónica

La administración prolongada de antibióticos ha demostrado eficacia en la infección crónica por *P. aeruginosa* (I-A)⁹². La vía de elección es la inhalada (I-A)^{10,93}. Los ensayos comparativos de

Tabla 4Dosis recomendadas y vía de administración de los antibióticos utilizados en las exacerbaciones por *Pseudomonas aeruginosa* en fibrosis quística

Grupo o familia de Antimicrobiano		Vía de administración	Pauta de administración en:	
			Niños (< 50 kg)	Adultos (> 50 kg)
Penicilinas	Piperacilina/tazobactam	i.v.	100 mg/kg/6 h	2-4 ^a g/6-8 h
	Cefalosporinas	i.v.	50-70 mg/kg/8 h	2 g/8 h
Otros β-lactámicos	Cefepima	i.v.	50 mg/kg/8 h	2 g/8 h
	Aztreonam	i.v. o i.m.	50 mg/kg/8 h	1-2 g/6-8 h
	Imipenem	i.v. o i.m.	15-25 mg/kg/6 h	1 g/6-8 h
	Meropenem	i.v.	20-40 mg/kg/8 h	2 g/8 h
	Doripenem	i.v.	No recomendado	0,5-1 g/8 h ^b
Aminoglucósidos	Gentamicina	i.v. o i.m.	10-15 mg/kg/24 h	10-15 mg/kg/24 h
	Tobramicina	i.v. o i.m.	5-10 mg/kg/24 h	5-10 mg/kg/24 h
	Amikacina	i.v. o i.m.	30-35 mg/kg/24 h	30-35 mg/kg/24 h
Quinolonas	Ciprofloxacino	Oral	15-20 mg/kg/12 h	0,75 g/12 h
		i.v.	15-20 mg/kg/12 h	0,4 g/12 h
	Levofloxacino	Oral	ND	0,5 g/12 h
		i.v.		0,75 g/24 h
Otros	Colistina	i.v. o i.m.	20.000 UI/Kg/8 h	2.000.000 UI/8 h

i.v.: intravenoso; i.m.: intramuscular; ND: no definida.

^a Expresado como piperacilina.

^b Perfusión en 4 h; i.v.

Tabla 5
Tratamiento antimicrobiano en la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística según su situación clínica (los antimicrobianos inhalados se recogen por orden cronológico de utilización en España y no suponen un orden de prioridad en la recomendación)

Situación clínica	Tratamiento	Comentarios
Primer cultivo positivo por <i>P. aeruginosa</i> (primoinfección)		
• Sin clínica	Colistina inhalada 1 mes, 0,5-2 millones U, 2-3 veces día (I-A) ± Ciprofloxacino oral 15-20 mg/kg 2 veces día 2-3 semanas o Tobramicina inhalada 28 días, 300 mg, 2 veces día (I-A) o Aztreonam inhalado 28 días, 75 mg, 3 veces día (II-A) ^a	Realizar cultivo 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento: - <i>Si es negativo</i> : prolongar la misma pauta de tratamiento continuo con colistina (máximo 3-6 meses) o con 1-3 ciclos <i>on-off</i> con tobramicina o aztreonam (máximo 6 meses) (II-A) - <i>Si es positivo</i> : repetir la misma pauta de tratamiento o cambiar por otra combinación (ciprofloxacino + un antibiótico inhalado no utilizado en el primer ciclo) (III-A). Realizar un nuevo cultivo 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento y, si continúa siendo positivo, aplicar el protocolo de la infección crónica (I-A) Los protocolos de erradicación ensayados son muy variados, con pautas que incluyen antibióticos inhalados y orales. Si fracasan al menos 2 estrategias con esta pauta, se han propuesto antibióticos inhalados más i.v. simultáneamente (I-B) Diferenciar siempre entre la primoinfección en niños diagnosticados por cribado con poca lesión pulmonar y adultos o reciente reinfección por <i>P. aeruginosa</i> En niños con primoinfección es posible que sea suficiente un tratamiento de menor duración (1-3 meses)
• Con clínica	Seguir la recomendación de la infección crónica con exacerbación	
Infección crónica por <i>P. aeruginosa</i>		
• Clínica estable	Colistina inhalada tratamiento continuo, 0,5-2 millones U, 2-3 veces día (III-A) ^{b,c} o Tobramicina inhalada en ciclos <i>on-off</i> cada 28 días, 300 mg, 2 veces al día (I-A) Tobramicina inhalada polvo seco en ciclos <i>on-off</i> , 112 mg, 2 veces al día (I-A) ^d o Aztreonam inhalado en ciclos <i>on-off</i> cada 28 días, 75 mg, 3 veces al día (I-A) ^e	Mantener pauta inhalada mientras el beneficio/riesgo sea favorable En afectación pulmonar moderada-grave o respuesta insuficiente en los ciclos <i>on-off</i> , - Emplear los antibióticos inhalados de manera continua, alternando/rotando sin periodos de descanso entre ellos o con intervalos <i>off</i> más cortos de 28 días (III-B) - Asociar un antibiótico oral o i.v. ^f con actividad antipseudomonas según sensibilidad, a demanda o en ciclos (cada 3-6 meses) (III-B) Valorar mantener pauta inhalada si está pautada con anterioridad (III-C) Prolongar tratamiento IV si no hay mejoría o existe afectación grave (3-4 semanas) (III-A) En ausencia de respuesta al tratamiento o en multiresistencia, adecuar el tratamiento combinado IV al perfil de sensibilidad con penicilinas antipseudomonas (piperacilina/tazobactam), monobactámicos (aztreonam) o un carbapenem (imipenem, meropenem o doripenem) en combinación con un aminoglucósido o con una fluoroquinolona
• Exacerbación ^g	<i>Exacerbación leve:</i> tratamiento con un antibiótico oral con actividad antipseudomonas, 2-3 semanas <i>Exacerbación grave:</i> Ceftazidima i.v. 50-70 mg/kg/8 h o Cefepima i.v. 50 mg/kg/8 h 2-3 semanas + Tobramicina i.v. 5-10 mg/kg/24 h o Amikacina i.v. 30-35 mg/kg/24 h 2-3 semanas	

i.v.: intravenoso.

^a En pacientes mayores de 3 meses y menores de 18 años.

^b El nivel de evidencia se ha establecido en función de los estudios publicados y no con la amplia experiencia de su utilización. Por ello, a pesar de que el nivel de evidencia es diferente a los nuevos fármacos, su nivel de recomendación es alto.

^c Tres veces al día en caso de evolución agresiva de la enfermedad.

^d Comercializado en España sin reembolso.

^e En pacientes con 6 o más años de edad.

^f Tratamiento como en la exacerbación.

^g Utilizar esta pauta en primoinfección con clínica de exacerbación.

antibióticos inhalados tienen limitaciones, ya que no suelen incluir pacientes sin tratamiento previo para los antibióticos ensayados.

El colistimetato de sodio ha mostrado eficacia cuando se utiliza sin periodos de descanso (III-A)^{2,94}. La dosis habitual en adultos es 0,5-2 MU, 2-3 veces al día, y en niños 1 MU, 2-3 veces al día. No obstante, con algunos nebulizadores la dosis puede reducirse a la mitad. En un ensayo en pacientes tratados previamente en su mayoría con colistimetato de sodio, se comparó con TNS. En

ambos grupos, el descenso del recuento de *P. aeruginosa* fue significativo, aunque solo se observó una mejoría significativa de la función pulmonar con TNS⁹⁵.

El colistimetato en polvo seco (Colobreathe[®], Forest Laboratories) (125 mg/12 h) está indicado en pacientes mayores de 6 años con infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*⁷², demostrando seguridad y no inferioridad respecto a TNS. TNS (300 mg/5 ml/12 h), en periodos *on-off* de 28 días, mejora significativamente el FEV₁,

disminuye la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo, las hospitalizaciones, el uso de antibióticos intravenosos y las exacerbaciones (I-A)^{57,96}, incluso en pacientes con afectación pulmonar leve-moderada⁹⁶. También mejora la calidad de vida. Un estudio reciente sugiere la reducción de la mortalidad en pacientes con infección crónica⁹⁷. Existe otra formulación nebulizada de tobramicina (Bramitob[®], Chiesi), con la misma posología pero más concentrada (300 mg/4 ml), con lo que se reduce el tiempo de nebulización⁹⁸.

Recientemente se ha aprobado la tobramicina en polvo seco (TIP[™], TOBI[®] Podhaler[®], Novartis). Su eficacia y su tolerabilidad son similares a las de TNS, aunque con mayor incidencia de tos^{99,100}. La dosis es de 112 mg (4 cápsulas de 28 mg/12 h), en periodos *on-off* de 28 días.

Últimamente se ha incorporado el tratamiento AZLI (75 mg/8 h en periodos *on-off* de 28 días) en pacientes con 6 o más años de edad (I-A)^{58,101}. Al compararlo con TNS (300 mg/5 ml), AZLI mostró superioridad en diferentes parámetros¹⁰². El tratamiento fue seguido de un periodo de extensión en diseño abierto, con 3 ciclos de AZLI, manteniéndose los beneficios obtenidos en los primeros 6 meses.

En resumen, las opciones terapéuticas en la infección bronquial crónica son diversas e incluyen antibioterapia inhalada continua con colistimetato de sodio, o intermitente (periodos *on-off* de 28 días) con TNS o AZLI (tabla 5). La constatación de que la mayoría de los beneficios conseguidos durante el tratamiento disminuyen durante los periodos de descanso^{57,58,102} ha llevado a plantear otras pautas, entre ellas antibióticos inhalados de manera continua, alternándolos/rotándolos, o incluso acortando el tratamiento (por ejemplo, ciclos *on-off* de 14 días) (III-A)¹⁰³. Las combinaciones han demostrado eficacia *in vitro* y en animales¹⁰⁴. Están en fase de ensayo clínico y podrían limitar el desarrollo de resistencias.

Se recomienda que los antibióticos inhalados se administren, preferiblemente, con los nebulizadores con los que se hayan realizado los ensayos clínicos (III-A). El efecto secundario más frecuente es el broncoespasmo, por lo que se recomienda la administración previa de un broncodilatador de acción rápida. En los pacientes tratados con antibióticos inhalados con efectos ototóxicos y/o nefrotóxicos debería hacerse un control anual de la función renal y auditiva.

Tratamiento de las exacerbaciones

Las exacerbaciones aumentan la mortalidad y se asocian con un deterioro respiratorio y de la calidad de vida. A pesar de su importancia, no existe una definición consensuada de exacerbación^{105,106}. En general se acepta que, si el paciente presenta 2 o más de los síntomas o signos incluidos en la tabla 2, debería recibir tratamiento antimicrobiano (III-A)^{1,105,107}. En los lactantes y preescolares, la clínica puede ser más sutil.

Aunque la elección del tratamiento empírico se basa generalmente en los estudios de sensibilidad obtenidos en la última muestra respiratoria, la sensibilidad *in vitro* no siempre se correlaciona con la respuesta clínica (III-A). Tradicionalmente se emplean 2 antimicrobianos con diferente mecanismo de acción con el objetivo de favorecer su actuación y reducir la selección de mutantes resistentes. Aunque no hay evidencias suficientes, las guías recomiendan la biterapia en las exacerbaciones graves y en pacientes con afectación pulmonar más grave^{1,4} (III-C). En las exacerbaciones leves-moderadas debe iniciarse tratamiento con ciprofloxacino (15–20 mg/kg/12 h, 2–3 semanas) por vía oral (III-B)¹⁰⁶. En las exacerbaciones graves, o cuando el tratamiento oral no haya sido eficaz, suele recomendarse una combinación de un β -lactámico antipseudomónico (piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, imipenem, meropenem o doripenem) con un aminoglucósido (habitualmente tobramicina) o una

fluoroquinolona (II-B)^{105,106}. Deben emplearse dosis altas por la dificultad que tienen para penetrar en las secreciones respiratorias y porque algunos antimicrobianos, especialmente los aminoglucósidos, tienen un aclaramiento renal más rápido en estos pacientes^{60,64,107}.

El colistimetato de sodio también ha mostrado eficacia cuando se administra por vía intravenosa (III-A)^{2,108}, debiendo vigilarse la función renal. Suele reservarse para cepas multirresistentes, o si fracasan los tratamientos habituales. No hay evidencias suficientes para recomendar la supresión o la continuación del antibiótico inhalado en los pacientes tratados con el mismo antibiótico por vía intravenosa⁴, pero hay que considerar que puede aumentar la toxicidad (III-C). Se desaconseja el tratamiento de las exacerbaciones solo con antibióticos inhalados (III-D).

No hay evidencia suficiente para recomendar la administración de β -lactámicos en infusión continua, por lo que se sigue recomendando la dosificación intermitente (II-C)⁴. En los niños se recomiendan los aminoglucósidos una vez al día (B-II) por el menor riesgo de daño renal¹⁰⁹. En adultos no existen evidencias sobre la frecuencia de dosis. El tratamiento con estos fármacos debe monitorizarse con niveles séricos y función renal (III-A). Si los ciclos con aminoglucósidos son frecuentes, deberían realizarse audiometrías (III-A).

Aunque no hay evidencia suficiente para determinar el tiempo que debe durar el tratamiento de la exacerbación¹¹⁰, se recomienda mantener la pauta hasta la resolución de los síntomas y recuperar la función pulmonar (III-C). Habitualmente se consigue en 2 semanas¹¹¹, excepto en casos de *P. aeruginosa* multirresistente o de pacientes con afectación pulmonar muy grave, en los que es necesario prolongar el tratamiento.

El tratamiento intravenoso domiciliario proporciona mayor calidad de vida, puede ser coste-efectivo (III-A) y debe realizarse en función de la situación del paciente y de los recursos disponibles¹¹². Se recomienda incrementar la fisioterapia respiratoria durante las exacerbaciones y mantener el resto de las terapias crónicas (III-A)⁴.

Tratamiento antiinflamatorio

Un aspecto característico en la vía respiratoria del paciente con FQ es la intensa respuesta inflamatoria que, si bien inicialmente trata de frenar la infección, acaba siendo dañina¹¹³. La introducción precoz de antiinflamatorios podría limitar sus efectos y retrasar el deterioro pulmonar¹¹⁴. Las estrategias utilizadas son:

- **Macrólidos.** Modulan la producción de citoquinas, inhiben la síntesis de proteínas bacterianas y atenúan factores de virulencia y la formación de biopelículas^{115,116}. La azitromicina oral es el fármaco de elección, aunque faltan estudios de su efecto a largo plazo, sobre todo en niños diagnosticados por cribado neonatal³¹. Se aconseja su utilización en pacientes mayores de 6 años infectados por *P. aeruginosa*, 3 días/semana, en una sola dosis diaria (10 mg/kg en pacientes con < 40 kg o 500 mg en > 40 kg), durante un periodo mínimo de 4–6 meses (I-B)^{6,92,117,118}. No debe utilizarse si existe infección por micobacterias no tuberculosas, ya que los macrólidos son parte del tratamiento. Si se detecta durante el tratamiento, debe interrumpirse para evitar la inducción de resistencias. En todos los pacientes debería realizarse un control del QT al inicio del tratamiento y, al menos, una vez al año (III-B).
- **Ibuprofeno.** A dosis elevadas consigue una mejoría radiológica y nutricional, reduce el número de hospitalizaciones y recupera significativamente el FEV₁^{118–121}. Aunque está ligado a efectos secundarios^{121,122}, su uso estaría indicado en niños > 6 años con función pulmonar con FEV₁ > 60%⁹² y sin medicamentos nefrotóxicos¹²⁰ (I-C). No hay evidencias en < 6 años⁹².

Tabla 6
Medidas de control epidemiológico en diferentes ámbitos en el paciente con fibrosis quística e infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa*

Medida	Extrahospitalario/Domicilio	Consulta externa	Hospitalización
Seguir las medidas generales de control de infección de cada centro y disponer de un manual de control de infección adaptado al centro y a los pacientes con FQ	—	III-A	III-A
Mantener una adecuada higiene (lavado de manos) de pacientes, familiares y personal	III-A	III-A	III-A
Mantener una distancia mínima de 2 metros entre pacientes	III-A	III-A	III-A
No compartir con otros pacientes aparatos para pruebas funcionales y atención sanitaria (espirómetros, fonendoscopios, pulsioxímetros...)	—	III-B	III-B
Limpieza de superficies y aparatos después de la atención de cada paciente	—	III-A	III-A
Implantar medidas de barrera (mascarillas, batas desechables...) en pacientes con infección por microorganismos multirresistentes o hipertransmisibles, exacerbación o síntomas respiratorios (tos, estornudos...)	III-A ^a	III-A	III-A
Segregación de pacientes según el microorganismo infectante (por ejemplo, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>) y tipo de infección (intermitente, crónica)	—	III-A ^a	III-A ^a
Segregación de pacientes infectados por aislados de <i>P. aeruginosa</i> multirresistentes o hipertransmisibles	III-A	III-A	III-A
Atención de pacientes por personal sanitario específico en función del tipo de infección, presencia de patógenos multirresistentes o hipertransmisibles	—	III-C	III-C
Establecer protocolos en la atención por el fisioterapeuta que incluya lavado de manos, uso de guantes, batas desechables...	III-B ^b	III-B	III-B
Disponibilidad de juguetes, libros, etc., propios de cada paciente	III-C ^c	III-C	III-C
Utilización de superficies de cobre	—	III-C ^a	III-C ^a
Informar del estadio de infección al paciente y de las medidas de prevención de infección	III-C	III-C	III-C
Informar a responsables escolares y segregar en las aulas a los pacientes con infección por microorganismos multirresistentes o hipertransmisibles	III-C	—	—
No asistir a campamentos, reuniones, vacaciones conjuntas con otros pacientes con fibrosis quística	III-B	—	—
Utilizar habitaciones diferentes en hermanos con FQ con zonas separadas para el tratamiento nebulizado y la fisioterapia	III-C	—	—
Limpieza y desinfección de equipos de aerosolización según instrucciones del fabricante	III-A	III-A	III-A
No utilizar saunas, jacuzzis, balnearios	III-B	—	—

^a Valorar en cada centro el coste efectividad de esta recomendación.

^b En atención domiciliaria.

^c En hermanos con fibrosis quística.

- **Corticoides sistémicos.** Controlan la inflamación de las células bronquiales¹²³. La prednisona (1-2 mg/kg) en días alternos y a largo plazo (4 años) produce un enlentecimiento del daño pulmonar y mejora, aunque de forma transitoria, los valores espirométricos¹²³, especialmente en niños con enfermedad pulmonar leve^{114,124}. Los efectos adversos son significativos y solo está probada una buena relación beneficio/riesgo en la aspergilosis pulmonar alérgica, broncoespasmo intratable, enfermedad grave de la pequeña vía aérea y enfermedad terminal, siendo preferible utilizar preparados sin recubrimiento entérico (I-C)^{92,114}.
- **Corticoides inhalados.** Ningún estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo ha demostrado beneficios en el paciente con FQ, por lo que se desaconseja su uso rutinario^{92,125}. Solo se recomiendan en pacientes con hiperreactividad bronquial documentada (I-C). Tienen un efecto antiinflamatorio sobre las células epiteliales bronquiales. Reducen la caída del FEV₁, aunque con efectos secundarios¹²⁶⁻¹²⁸.

Medidas de control epidemiológico

La importancia del retrasar la adquisición de *P. aeruginosa* hace necesaria la adopción de medidas para prevenir la primoinfección y transmisión entre pacientes (III-A). En general se desconoce la fuente de adquisición, aunque hay reservorios ambientales, especialmente lugares húmedos y calientes. No se encuentra en el mar, ya que la alta concentración de sal inhibe su crecimiento. Las duchas y piscinas son generalmente seguras por la cloración, aunque se ha alertado del riesgo en piscinas de hidroterapia y jacuzzis. *P. aeruginosa* se encuentra frecuentemente en el ambiente hospitalario, sobre todo en UCI, pero con medidas adecuadas no suponen una fuente importante de infección. Los nebulizadores de

pacientes con infección crónica no son habitualmente portadores de *P. aeruginosa*¹²⁹, aunque los equipos contaminados pueden ser vehículos de infección cruzada. La transmisión suele ocurrir por contacto directo, gotas y fómites. *P. aeruginosa* no mucoide sobrevive 24 h en superficies inanimadas y la mucoide 48 h, incluso 8 días en el esputo sobre una superficie seca¹³⁰. Para evitar la transmisión por gotas, las guías establecen 2 m de distancia mínima entre pacientes y recomiendan la utilización de mascarillas^{19,131}, aunque su uso rutinario no se recoge en todas las guías¹³² (III-C).

Existen evidencias de infecciones cruzadas en campamentos, reuniones, consultas y hospitales, por lo que se recomiendan medidas preventivas (tabla 6)^{129,133-136}. Es aconsejable monitorizar nuevas adquisiciones de *P. aeruginosa*, sobre todo las hipertransmisibles y multirresistentes (III-A). Se recomienda el genotipado de *P. aeruginosa* para documentar transmisiones e investigar fuentes de infección (III-C).

Farmacoeconomía

La FQ se asocia a un alto consumo de recursos, por lo que el aumento en la esperanza de vida genera un incremento del coste de la enfermedad¹³⁷. Se han realizado estudios que abordan este análisis y que tienen en cuenta la gravedad y la cronicidad de la infección, las pruebas de laboratorio, la atención sanitaria, incluyendo la hospitalización, y los tratamientos¹³⁷⁻¹⁴². En España, el coste directo se distribuye esencialmente en 45% fármacos, 19% consultas, 17% hospitalización y 12% pruebas médicas¹⁴². Globalmente, la infección por *P. aeruginosa* aumenta un 40-55% los costes^{137,141}, siendo superior en el paciente crónico y en la mujer¹⁴¹. En este contexto, el análisis económico (coste-efectividad, coste-beneficio y coste-utilidad) adquiere una especial relevancia (tabla 7), aunque puede venir marcado por la diferencia en los precios de comercialización.

Tabla 7Aspectos clave en las intervenciones de coste-efectividad en el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en fibrosis quística

Intervención	Beneficios
Tratamientos agresivos durante la primocolonización	Evitar la cronicidad y limitar la alta prevalencia de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i>
Tratamiento supresor de la infección crónica	Disminuir los costes asociados de la infección crónica
Tratamiento eficaz de las exacerbaciones	Reducción del deterioro pulmonar progresivo y mejora de la calidad de vida
Reducir las hospitalizaciones en favor de otras estrategias, como la atención domiciliaria	Reducción del deterioro pulmonar progresivo
Modificar la forma de administración de los antibióticos (perfusión extendida o continua, aumento de la dosis, disminución de tiempo entre dosis...)	Mayor calidad de vida y disminución de riesgos asociados a los ingresos hospitalarios
Asegurar el cumplimiento del tratamiento en los pacientes con infección por <i>P. aeruginosa</i>	Favorecer la adecuación de los tratamientos a criterios PK/PD de eficacia terapéutica
Medida de la calidad de vida	Reducción del deterioro pulmonar progresivo
	Evaluación de las intervenciones realizadas

Perspectiva de futuro

El tratamiento de la infección bronquial por *P. aeruginosa* se ha construido a partir de experiencias clínicas y evidencias con un número reducido de antimicrobianos. Próximamente se dispondrá en España de nuevas formulaciones y antibióticos (colistina en polvo seco, amikacina-liposomal, levofloxacino en solución y ciprofloxacino en polvo seco) que pueden abrir nuevos esquemas de tratamiento, incluyendo combinaciones, rotación y alternancia de compuestos. Con ello se pretende disminuir y distanciar las exacerbaciones, limitar el desarrollo de resistencias, reducir la caída de la función pulmonar y el uso de antibióticos orales durante los períodos de descanso en los esquemas *on-off*. Asimismo, se investigan dispositivos de nebulización que faciliten su uso y mejoren la adherencia. También se profundiza en el manejo de fármacos antiinflamatorios y su influencia en la infección, en la búsqueda de biomarcadores y en estudios de coste-beneficio que comparen diferentes alternativas terapéuticas. Por último, las terapias dirigidas a mejorar la funcionalidad de la proteína CFTR¹⁴³ pueden cambiar el paradigma de la utilización de los antimicrobianos en la infección bronquial por *P. aeruginosa* en FQ.

Financiación

Los trabajos de investigación de R. Cantón, A. Oliver, L. Martínez-Martínez en el área de la fibrosis quística y *Pseudomonas aeruginosa* están cofinanciados por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad) (ref. PI12/00734 y PI12/00103) y el European Development Regional Fund «A Way to Achieve Europe», ERDF a través de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015).

Conflictos de intereses

R. Cantón ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Astra-Zeneca, Gilead, Novartis y Praxis Pharmaceutical y desarrollado proyectos de investigación para Astra-Zeneca; L. Máiz ha participado en comités de expertos y actividades de formación promovidas y financiadas por Chiesi, Gilead, Novartis, Praxis y Vertex; A. Escribano ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Chiesi, Novartis y Praxis y en comités de expertos con Gilead; C. Oliveira ha participado en comités de expertos y actividades de formación promovidas y financiadas por Gilead, Novartis, Praxis y Vertex; A. Oliver ha desarrollado proyectos de investigación financiados por Gilead; O. Asensio ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Chiesi, Gilead, Novartis y Praxis y en comités de expertos y proyectos de investigación con GSK y Novartis; S. Gartner ha participado en actividades de formación promovidas y

financiadas por Chiesi, Gilead, Novartis, Praxis y Vertex; E. Roma ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Gilead, Novartis y Praxis; E. Quintana-Gallego ha participado en comités de expertos y actividades de formación promovidas y financiadas por Gilead, Novartis y Praxis; R. Girón ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Chiesi, Gilead, Novartis y Praxis; M.I. Barrio ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Chiesi, Gilead, Novartis, Praxis y Vertex; M.D. Pastor ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Gilead; C. Prados ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Gilead, Novartis y Praxis; J. Barberán ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Astra-Zeneca y Gilead; L. Martínez-Martínez ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas y proyectos de investigación con Astra-Zeneca, GSK, Janssen-Cilag, MSD y Pfizer; C. Vázquez ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Gilead, Novartis, Praxis y Vertex; J. de Gracia ha participado en comités de expertos y actividades de formación promovidas y financiadas por Chiesi, Gilead, Novartis, Praxis; A. Solé ha participado en actividades de formación promovidas y financiadas por Gilead, Novartis, Vertex y Praxis. A. Salcedo, M.T. Martínez-Martínez, J.J. Castón y J.L. Poveda no presentan conflictos de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi: [10.1016/j.arbres.2014.09.021](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.09.021).

Bibliografía

- Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Spanish Consensus Group for Antimicrobial Therapy in the Cystic Fibrosis Patient. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:690–703.
- UK Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group, 2009 [consultado 2 Ene 2015]. Disponible en: https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82010/CD_Antibiotic.treatment.for.CF.May.09.pdf
- Döring 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.
- Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:802–8.
- Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S, y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:250–64.
- Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis 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.

7. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:481-2.
8. Plosker GL. Aztreonam lysine for inhalation solution in cystic fibrosis. *Drugs*. 2010;70:1843-55.
9. Máziz 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.
10. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD001021.
11. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:29-70.
12. Ciofu O, Hansen CR, Høiby N. Respiratory bacterial infections in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:251-8.
13. Folkesson A, Jelsbak L, Yang L, Johansen HK, Ciofu O, Høiby N, et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: An evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:841-51.
14. Burns JL, Rolain JM. Culture-based diagnostic microbiology in cystic fibrosis: Can we simplify the complexity? *J Cyst Fibros*. 2014;13:1-9.
15. Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:89-94.
16. Prescott WA, Nagel JL. Extended-interval once-daily dosing of aminoglycosides in adult and pediatric patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2010;30:95-108.
17. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Young DC, Waters CD, Spigarelli MG, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. Fluoroquinolones. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:211-20.
18. Young DC, Zobell JT, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: IV. Colistimethate sodium. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:1-7.
19. Saiman L. Infection prevention and control in cystic fibrosis. *Current Opin Infect Dis*. 2011;24:390-5.
20. Gross PA, Barrett TL, Dellinger P, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Purpose of quality standards for Infectious Diseases Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1994;18:421.
21. Troxler RB, Hoover WC, Britton LJ, Gerwin AM, Rowe SM. Clearance of initial mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in patients with CF. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:1113-22.
22. Dalboge CS, Pressler T, Hoiby N, Nielsen JG, Krogh Johansen H. A cohort study of the Copenhagen CF-Centre eradication strategy against *Staphylococcus aureus*. *J Cyst Fibros*. 2013;12:42-8.
23. Sly PD, Gangeell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al., AREST CF Investigators. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2013;368:1963-70.
24. Staffer P, Davies JC, Balfour-Lynn IM, Rosenthal M, Bush A. Bronchoscopy in cystic fibrosis infants diagnosed by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:696-700.
25. Ratjen F, Walter H, Haug M, Meisner C, Grassemann H, Döring G. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:249-55.
26. Anstead M, Heltshe SL, Khan U, Barbieri JT, Langkamp M, Döring G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* serology and risk for re-isolation in the EPIC trial. *J Cyst Fibros*. 2013;12:147-53.
27. Deschagh P, van Daele S, de Baets F, Vanechoutte M. PCR and the detection of *Pseudomonas aeruginosa* in respiratory samples of CF patients. A literature review. *J Cyst Fibros*. 2011;10:293-7.
28. Goeminne PC, Vandendriessche T, van Eldere J, Nicolai BM, Hertog ML, Dupont LJ. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* in sputum headspace through volatile organic compound analysis. *Respir Res*. 2012;13:87.
29. Rosenfeld M, Emerson J, McNamara S, Joubbran K, Retsch-Bogart G, Graff GR, et al., EPIC Study Group Participating Clinical Sites. Baseline characteristics and factors associated with nutritional and pulmonary status at enrollment in the cystic fibrosis EPIC observational cohort. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:934-44.
30. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2011. Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2013.
31. McKay KO, Cooper PJ, van Asperen PP. Segregation of children with CF diagnosed via newborn screening and acquisition of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Cyst Fibros*. 2009;8:400-4.
32. 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.
33. Ren CL, Rosenfeld M, Mayer OH, Davis SD, Kloster M, Castile RG, et al. Analysis of the associations between lung function and clinical features in preschool children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:574-81.
34. Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, et al. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: A longitudinal study. *Thorax*. 2013;68:294-5.
35. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máziz L, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:629-40.
36. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005;293:581-8.
37. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr*. 2006;148:259-64.
38. Regelman WE, Schechter MS, Wagener JS, Morgan WJ, Pasta DJ, Elkin EP, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: Young children with characteristic signs and symptoms. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:649-57.
39. Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, Pereira J, Peat J, MacDonald R, et al. Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:862-73.
40. Aurora P. Multiple-breath inert gas washout test and early cystic fibrosis lung disease. *Thorax*. 2010;65:373-4.
41. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung clearance index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011;66:481-8.
42. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2005;26:1-4.
43. Linnane B, Robinson P, Ranganathan S, Stick S, Murray C. Role of high-resolution computed tomography in the detection of early CF lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9:168-74.
44. Young C, Owens C. 'To CT or not to CT? That is the question': Outcome surrogates for surveillance in childhood cystic fibrosis. *Thorax*. 2012;67:471-2.
45. Tiddens HA, de Jong PA. Update on the application of chest computed tomography scanning to cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:433-43.
46. De Jong PA, Tiddens HA, Lequin MH, Robinson TE, Brody AS. Estimation of the radiation dose from CT in cystic fibrosis. *Chest*. 2008;133:1289-91.
47. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangeell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using computed tomography. *Thorax*. 2012;67:509-16.
48. Robinson TE, Leung AN, Chen X, Moss RB, Emond MJ. Cystic fibrosis HRCT scores correlate strongly with *Pseudomonas* infection. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:1107-17.
49. Folescu TW, Marques Ede A, Boechat MC, Daltro P, Higa LY, Cohen RW. High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*. *J Bras Pneumol*. 2012;38:41-9.
50. Loeve M, Gerbrands K, Hop WC, Rosenfeld M, Hartmann IC, Tiddens HA. Bronchiectasis and pulmonary exacerbations in children and young adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2011;140:178-85.
51. European Medicines Agency. Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials, London, 27-28 September 2012 [consultado 3 Ene 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500136159.pdf
52. Aanaes K. Bacterial sinusitis as a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12:1-20.
53. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2:29-34.
54. Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, Bossuyt X, Verhaegen J, Hoiby N, et al. Evaluating the 'Leeds criteria' for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur Respir J*. 2006;27:937-43.
55. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD004197.
56. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp MM, Doering G, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11:419-26.
57. 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.
58. McCoy 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.
59. 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.
60. Zobell JT, Young DC, Waters CD, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin CM, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. Aztreonam and carbapenems. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:1147-58.
61. Zobell JT, Young DC, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: VI. Executive summary. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:525-37.
62. Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm World Sci*. 1998;20:149-60.
63. Rey E, Treluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:313-29.
64. Young DC, Zobell JT, Stockmann C, Waters CD, Ampofo K, Sherwin CM, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. Aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:1047-61.
65. Butterfield JM, Lodise TP, Beegle S, Rosen J, Farkas J, Pai MP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily administration of intravenous tobramycin in adult patients with cystic fibrosis hospitalized for an acute pulmonary exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5175-7.
66. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest*. 2002;122:219-26.

67. Macià MD, Pérez JL, Molin S, Oliver A. Dynamics of mutator and antibiotic-resistant populations in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5230–7.
68. 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.
69. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:306–11.
70. Li J, Coulthard K, Milne R, Nation RL, Conway S, Peckham D, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:987–92.
71. Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW, Rayner CR, Li J, et al. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1117–24.
72. Schuster A, Haliburton C, Döring G, Goldman MH, for the Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: A randomised study. *Thorax.* 2013;68:344–50.
73. Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, van Haren Noman S, van Aalderen WM, Nagelkerke AF, Nuijsink M, et al. Controlled trial of cycled antibiotic prophylaxis to prevent initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2010;65:915–20.
74. Johansen HK, Götzsche PC. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001399.
75. Vázquez C, Elorz J, Baranda F, Sojo A, Pijoan JL. Early treatment of bronchial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Twelve-year experience. *J Cyst Fibros.* 2002;1(S1):51.
76. Vázquez C, Muncio M, Corera M, Gaztelurrutia L, Sojo A, Vitoria JC. Early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 1993;82:308–9.
77. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Döring G, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:88–92.
78. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:841–9.
79. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. 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.
80. 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.
81. Stick S, Tiddens H, Aurora P, Gustafsson P, Ranganathan S, Robinson P, et al. Early intervention studies in infants and preschool children with cystic fibrosis: Are we ready? *Eur Respir J.* 2013;42:527–38.
82. Schelstraete P, Haerynck F, van Daele S, Deseyne S, de Baets F. Eradication therapy for *Pseudomonas aeruginosa* colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros.* 2013;12:1–8.
83. 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. *Ped Pulmonol.* 1997;23:330–5.
84. 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.
85. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. 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.
86. Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, Burns JL, McNamara S, Accurso FJ, et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:610–23.
87. Tiddens HAW, de Boeck K, Clancy JP, Fayon M, Arets HGM, Bresnik M, et al., for the ALPINE Study Investigators. Open-label study of inhaled aztreonam for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in children with cystic fibrosis: The ALPINE Study. *J Cyst Fibros.* 2015;14:111–9.
88. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, de Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12:29–34.
89. Fauvart M, de Groot VN, Michiels J. Role of persister cells in chronic infections: Clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies. *J Med Microbiol.* 2011;60:699–709.
90. Levy H, Kalish LA, Cannon CL, García KC, Gerard C, Goldmann D, et al. Predictors of mucoid *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:463–71.
91. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Molin S, Yang L, Hansen SK, Rau MH, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: Characteristics of eradicated and persistent isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:567–74.
92. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:957–69.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Chuchalin A, Csiszér 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;9:21–31.
99. Konstan MW, Geller DE, Minić P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:230–8.
100. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros.* 2011;10:54–61.
101. 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.
102. Assaël 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.* 2012;12:130–40.
103. Lo D, van Devanter DR, Flume P, Smyth A. Aerosolized antibiotic therapy for chronic cystic fibrosis airway infections: Continuous or intermittent? *Respir Med.* 2011;105 Suppl 2:S9–17.
104. Herrmann G, Yang L, Wu H, Song Z, Wang H, Høiby N, et al. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis.* 2010;202:1585–92.
105. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, et al. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros.* 2011;10 Suppl 2:S79–81.
106. Kraynack NC, Gotthard MD, Falletta LM, McBride JT. Approach to treating cystic fibrosis pulmonary exacerbations varies widely across US CF care centers. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:870–81.
107. Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ, et al. Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:127–34.
108. Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52:987–93.
109. Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD002009.
110. Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:CD006682.
111. Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ Jr. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1137–43.
112. Balaguer A, González de Dios J. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD001917.
113. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28:331.
114. Pressler T. Targeting airway inflammation in cystic fibrosis in children: Past, present, and future. *Paediatr Drugs.* 2011;13:141–7.
115. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1749–56.
116. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – part 1: Biological mechanisms. *Respiration.* 2011;81:67–74.
117. Wilms EB, Touw DJ, Heijerman HG, van der Ent CK. Azithromycin maintenance therapy in patients with cystic fibrosis: A dose advice based on a review of pharmacokinetics, efficacy, and side effects. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:658–65.
118. Royal Brompton Hospital. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 6th edition 2014 [consultado 3 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/paediatrics/childrencf/>
119. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;323:848–54.
120. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr.* 2007;151:249–54.

121. Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, Davis PB. Clinical use of ibuprofen is associated with slower FEV1 decline in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1084–9.
122. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: Revisited. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:567.
123. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10:CD000407.
124. Kieninger E, Regamey N. Targeting inflammation in cystic fibrosis. *Respiration.* 2010;79:189–90.
125. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD001915.
126. Rebeyrol C, Saint-Criq V, Guillot L, Riffault L, Corvol H, Chadelat K, et al. Glucocorticoids reduce inflammation in cystic fibrosis bronchial epithelial cells. *Cell Signal.* 2012;24:1093–9.
127. De Boeck K, Vermeulen F, Wanyama S, Thomas M, Members of the Belgian CF Registry. Inhaled corticosteroids and lower lung function decline in young children with CF. *Eur Respir J.* 2011;37:1091–5.
128. Ren CL, Pasta DJ, Rasouliyan L, Wagener JS, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Relationship between inhaled corticosteroid therapy and rate of lung function decline in children with CF. *J Pediatr.* 2008;153:746–51.
129. UK Cystic Fibrosis Trust. Infection Control Group *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis. Suggestions for prevention and infection control. 2nd edition, 2004 [consultado 3 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82064/pseudomonas-aeruginosa-infection-nov-04.pdf>
130. O'Malley CA. Infection control in cystic fibrosis: Cohorting, cross-contamination, and the respiratory therapist. *Respir Care.* 2009;54:641–57.
131. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35 Suppl 1:S1–67.
132. Zhou J, Garber E, Saiman L. Survey of infection control policies for patients with cystic fibrosis in the United States. *Am J Infect Control.* 2008;36:220–2.
133. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007;35 Suppl 2:S65–164.
134. Zuckerman JB, Zuaro DE, Prato BS, Ruoff KL, Sawicki RW, Quinton HB, et al. Bacterial contamination of cystic fibrosis clinics. *J Cyst Fibros.* 2009;8:186–92.
135. Casey AL, Adams D, Karpanen TJ, Lambert PA, Cookson BD, Nightingale P, et al. Role of copper in reducing hospital environment contamination. *J Hosp Infect.* 2010;74:72–7.
136. Mikolay A, Huggett S, Tikana L, Grass G, Braun J, Nies DH. Survival of bacteria on metallic copper surfaces in a hospital trial. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010;87:1875–9.
137. Sansgiry SS, Joish VN, Boklage S, Goyal RK, Chopra P, Sethi S. Economic burden of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *J Med Econom.* 2012;15:219–24.
138. Schreyögg J, Hollmeyer H, Bluemel M, Staab D, Busse R. Hospitalisation costs of cystic fibrosis. *Pharmacoeconomics.* 2006;24:999–1009.
139. Braccini G, Festini F, Boni V, Neri AS, Galici V, Campana S, et al. The costs of treatment of early and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Chemother.* 2009;21:188–92.
140. Heimeshoff M, Hollmeyer H, Schreyo J, Tiemann O, Staab D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany. Results from a Large Cystic Fibrosis Centre. *Pharmacoeconomics.* 2012;30:763–77.
141. DeWitt EM, Grussemeyer CA, Friedman JY, Dinan MA, Lin L, Schulman KA, et al. Resource use, costs and utility estimates for patients with cystic fibrosis with mild impairment in lung function: Analysis of data collected alongside a 48-week multicenter clinical trial. *Value Health.* 2012;15:277–83.
142. López Bastida J, Linertová R, Serrano Aguilar P, Hens Pérez M, Posada de la Paz M, Oliva Moreno J. Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España. Proyecto del IMSERSO N.º 167/10, Marzo 2012 [consultado 3 Ene 2015]. Disponible en: http://www.fqmadrid.org/Noticias/costes.socioeconomicos/Costes.socioeconomicos_ER.2012.pdf
143. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365:1663–72.