



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Programa de Doctorat en Medicina

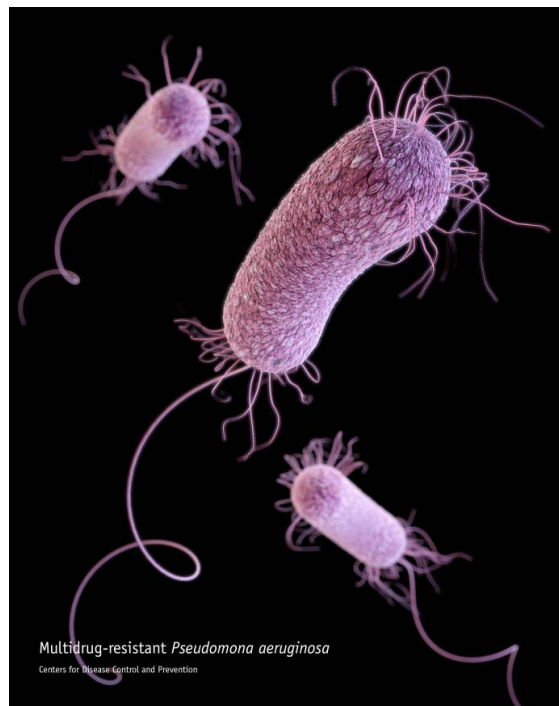
Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona



La colistina nebulitzada en el tractament de la infecció bronquial per *Pseudomonas aeruginosa*

Núria Bruguera Àvila
TESI DOCTORAL 2020



Directors: Ignasi Garcia Olivé **Tutora:** M^a Lluïsa Pedro-Botet Montoya

Alicia Marín Tapia

Imatge de la portada: Aquesta il·lustració representa una imatge tridimensional (3D) generada per ordinador de tres bacteris *Pseudomonas aeruginosa* resistents a diversos fàrmacs. La recreació artística es basava en la digitalització d'imatges microscòpiques electròniques (SEM).

Cortesia de Jennifer Oosthuizen (Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library).

Els Doctors Ignasi Garcia Olivé i Alícia Marín Tapia certifiquen que la Tesi Doctoral titulada “**La colistina nebulitzada en el tractament de la infecció bronquial per *Pseudomonas aeruginosa***” presentada per Núria Bruguera Àvila, sota la seva direcció, compleix les exigències metodològiques i científiques requerides i es considera apta per a ser defensada pel Doctorat en Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Per tal que quedi constància, es signa aquest document a Badalona febrer de 2020

Ignasi Garcia Olivé

Alícia Marín Tapia

La doctora M^a Lluïsa Pedro-Botet Montoya certifica que la Tesi Doctoral titulada **“La colistina nebulitzada en el tractament de la infecció bronquial per *Pseudomonas aeruginosa*”** presentada per Núria Bruguera Àvila, de la què n’és tutora, compleix les exigències metodològiques i científiques requerides i es considera apta per a ser defensada pel Doctorat en Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Per tal que quedi constància, es signa aquest document a Badalona febrer de 2020

M^a Lluïsa Pedro-Botet Montoya

Als meus pares Joan i Guadalupe

Al meu germà Roger

Al meu marit Ramon

Al meu fill Arnau

Tot és possible, l'impossible només requereix de més temps

AGRAÏMENTS

En primer lloc vull agrair al Dr. Ignasi Garcia i a la Dra. Alícia Marín la seva dedicació per a dur a terme aquesta tesi doctoral. Sense vosaltres aquest camí hauria estat més complicat. Gràcies per la vostra ajuda i consells, i per la paciència que heu tingut tots aquest anys, no solament com a directors de la tesi sinó durant els anys que he estat la vostra resident.

Vull agrair també als tutors de la tesi, al Dr. Juan Ruiz Manzano qui va tutoritzar aquesta tesi doctoral fins la seva jubilació i a la Dra. M^a Lluïsa Pedro-Botet actual tutora de la tesi. Moltes gràcies a tots dos per tota l'ajuda rebuda aquests anys.

Vull donar les gràcies al Dr. Jorge Abad per haver estat un gran tutor de residents.

Agrair també a la Cristina Prat, la Montse Gil i l'Alicia Lacoma la seva participació i col·laboració en aquest projecte, sense la seva col·laboració aquesta tesi hagués estat impossible.

Moltes gràcies a tot el servei de Pneumologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol del què vaig formar part durant 4 anys.

Finalment vull fer un agraïment molt especial als meus pares i germà per què sense vosaltres no hagués arribat aquí. Ramon, agrair-te la paciència infinita què tens amb mi. Arnau, gràcies per entendre els moments que aquesta tesi t'ha robat d'estar amb mi, ets un fill increïble.

Núria

ABREVIATURES

ABREVIATURES

BGN	Bacil gramnegatiu
BQE	Bronquièctasi
BTS	de l'anglès British Thoracic Society
EMA	de l'anglès European Medicines Agency
FDA	de l'anglès Food and Drug Administration
FEV1	Volum Expiratori Forçat al primer segon
FQ	Fibrosi Quística
FVC	Capacitat Vital Forçada
IBC	Infecció Bronquial Crònica
IL	Interleucina
MEPPs	Microorganismes Emergents Potencialment Patògens
MPOC	Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica
MPPs	Microorganismes Potencialment Patògens
PA	Pseudomonas aeruginosa
TCAR	Tomografia Computaritzada d'Alta Resolució
TNF-α	Factor de Necrosi Tumoral alfa

ÍNDEX

ÍNDEX

ABREVIATURES	14
ÍNDEX	18
RESUM	24
OBJECTIUS	24
RESULTATS	24
CONCLUSIONS	24
SUMMARY	26
OBJECTIVES	26
RESULTS	26
CONCLUSIONS	26
JUSTIFICACIÓ	30
INTRODUCCIÓ	34
INFECCIÓ BRONQUIAL CRÒNICA.	34
INFECCIÓ BRONQUIAL CRÒNICA I <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> .	36
ANTIBIÒTIC NEBULITZAT	37
ANTIBIÒTIC NEBULITZAT A LA MPOC	41
MICROORGANISMES EMERGENTS	42
HIPÒTESI	48
OBJECTIUS	52
OBJECTIU PRINCIPAL	52
OBJECTIUS SECUNDARIS	52
METODOLOGIA	56
METODOLOGIA GENERAL	56

METODOLOGIA ESPECÍFICA	58
ESTUDI 1: EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH NEBULIZED COLISTIN IN PATIENTS WITH COPD	58
ESTUDI 2: MICROBIOLOGICAL PROGRESS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL INFECTION WITH <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> TREATED WITH NEBULISED COLISTIN.	59
PUBLICACIONS	64
ARTICLE 1:	64
EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH NEBULIZED COLISTIN IN PATIENTS WITH COPD	64
ARTICLE 2:	75
CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL PROGRESS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL INFECTION WITH <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> TREATED WITH NEBULISED COLISTIN	75
DISCUSSIÓ	90
CONCLUSIONS	100
LÍNIES DE FUTUR	104
BIBLIOGRAFIA	110

RESUM

OBJECTIUS

La present tesi doctoral es basa en dos articles que avaluen l'eficàcia i la seguretat de l'ús d'antibiòtic inhalat, concretament la colistina, com a tractament prolongat en pacients amb infecció bronquial crònica per *Pseudomonas aeruginosa*.

RESULTATS

L'ús prolongat d'antibiòtic nebulitzat redueix el nombre d'aguditzacions greus i l'estada hospitalària en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica i infecció bronquial per *Pseudomonas aeruginosa*, independentment de la presència de bronquièctasis. L'antibiòtic nebulitzat és un tractament segur amb una baixa incidència d'efectes adversos.

El tractament prolongat amb colistina nebulitzada no s'associa amb un increment amb l'aïllament de patògens emergents a l'esput. Únicament l'aïllament d'enterobacteris s'associa amb un increment en el nombre d'exacerbacions en el primer any de seguiment des de l'inici del tractament.

CONCLUSIONS

La via inhalada és una via d'administració segura que permet l'ús prolongat d'antibiòtic sense pràcticament efectes adversos, i ha demostrat la seva eficàcia com a tractament de la infecció bronquial crònica reduint el nombre d'exacerbacions

SUMMARY

OBJECTIVES

The present doctoral thesis is based on two articles that evaluate the efficacy and safety of inhaled antibiotic use, specifically colistin, as a long-term treatment in patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infection.

RESULTS

Prolonged use of the nebulized antibiotic reduces the number of severe exacerbations and hospital stay in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*, regardless of the presence of bronchiectasis. The nebulized antibiotic is a safe treatment with a low incidence of adverse effects.

Prolonged treatment with nebulized colistin is not associated with increased isolation of emerging pathogens in sputum. Only enterobacteria isolation is associated with an increase in the number of exacerbations in the first year of follow-up since the start of treatment.

CONCLUSIONS

The inhaled route is a safe route of administration that allows long antibiotic use without virtually no adverse effects and has proven effective as a treatment for chronic bronchial infection by reducing the number of exacerbations.

JUSTIFICACIÓ

JUSTIFICACIÓ

Els antibiòtics nebulitzats s'utilitzen de forma habitual en el tractament de la infecció bronquial crònica (IBC), sobretot en el cas de la *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Inicialment només va ser en pacients amb fibrosi quística (FQ), però posteriorment la seva utilització s'ha estès a d'altres patologies, com les bronquièctasis (BQE) no secundàries a FQ. Han aparegut diverses publicacions que en descriuen la utilitat, i els beneficis per als pacients.

No obstant, existeixen diversos aspectes del tractament amb antibiòtic nebulitzat que no s'han analitzat. Per una banda, tot i ser la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) una patologia altament prevalent, i que molts cops s'associa amb infecció-colonització per microorganismes, no existeixen estudis que analitzin la utilitat dels antibiòtics nebulitzats en aquests pacients. Per altra banda, no queda clar si un tractament antibiòtic nebulitzat de forma prolongada en el temps es pot associar amb l'aparició de microorganismes poc habituals, i si aquests microorganismes es podrien associar amb un pitjor pronòstic.

Per a respondre a aquestes qüestions es va plantejar dur a terme una anàlisi dels resultats obtinguts en pacients amb tractament antibiòtic nebulitzat en un hospital terciari.

INTRODUCCIÓ

INTRODUCCIÓ

La presència de microorganismes potencialment patògens (MPPs), especialment bacteris, a la via aèria inferior dels pacients amb MPOC i BQE, és una troballa molt freqüent, tant en períodes d'agudització com en estabilitat clínica. És conegut que aquesta infecció, ja sigui aguda en forma d'exacerbació o bé crònica, provoca un empitjorament en la qualitat de vida, accelerant la pèrdua de funció pulmonar i la progressió de la malaltia. A més a més, provoca un increment en l'ús de recursos sanitaris amb el consegüent impacte negatiu en la economia. Al voltant d'un 70% de les aguditzacions són infeccioses, tant bacterianes (40-60%), com víriques o mixtes ^(1,2). Un dels microorganismes patògens que més rellevància clínica té és la PA, responsable de fins al 30% de les exacerbacions ⁽³⁾, sobretot en els pacients en estadis més avançats de la malaltia, i un dels principals causants de la IBC.

La IBC per PA s'ha associat a un major risc d'exacerbació i mort ^(3,4). És per això que aquests tipus de pacients requereixen estratègies més complexes de tractament com és l'ús d'antibiòtics de llarga durada, en concret, els antibiòtics nebulitzats. Contràriament al que succeeix amb els pacients amb BQE, l'ús d'antibiòtics nebulitzats en la MPOC no està ben establert. L'ús crònic de la teràpia antibiòtica s'associa a una baixa taxa d'efectes secundaris però també a un dels possibles efectes negatius com és l'increment de patògens emergents i fongs.

Infecció bronquial crònica.

Anomenem IBC a la presència de MPPs a les secrecions de les vies respiratòries en període d'estabilitat clínica. Indueix una resposta inflamatòria tant sistèmica

com local manifestant-se clínicament per la presència d'expectoració purulenta persistent, infeccions bacterianes recurrents i manifestacions sistèmiques en forma de malestar, febrícula, astènia y pèrdua de pes ^(5,6,7). Aquesta resposta inflamatòria bronquial que es genera amb la finalitat d'eliminar el microorganisme produeix un alliberament de mediadors de la inflamació amb reclutament massiu de cèl·lules inflamatòries, en especial, neutròfils ⁽²⁾. L'existència d'un nombre elevat de neutròfils a la via aèria provoca, a la vegada, l'alliberació de diferents mediadors de la inflamació com són la IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , leucotriè LTB₄ i prostanoïdes. També provoca un efecte lesiu directe sobre la mucosa bronquial per alliberació d'elastases, proteases, mieloperoxidases, catèpsina G i productes oxidatius que provocaran una proteòlisi de l'epiteli bronquial i una major producció de mucina. Tot això, es tradueix amb l'augment de la viscositat de les secrecions i incrementa l'obstrucció de la via aèria ^(4,8). Clínicament, la IBC provoca una pitjor qualitat de vida, un increment de les aguditzacions i contribueix a una pèrdua de funció pulmonar accelerada, amb la consegüent progressió de la malaltia ^(5,6,7). Per tant, la presència de MPPs és una de les principals causes de morbiditat. A més a més de l'impacte en qualitat de vida i gravetat de la malaltia, aquests pacients presenten un major ús de recursos sanitaris, ingressos hospitalaris més freqüents amb el consegüent augment de l'impacte econòmic⁽⁹⁾.

Els MPPs presents a la via aèria del pacient amb malaltia pulmonar crònica varien segons l'edat i l'afectació clínica. En general, els patògens més freqüents són *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i PA ^(4,10) podent-se aïllar en el 30-50% dels pacients amb MPOC en fase estable de la malaltia ⁽¹¹⁾. En aquests pacients la prevalença de PA s'incrementa amb la gravetat de la malaltia i en aquells que han presentat més exacerbacions i han

rebut més antibiòtics, sovint, s'aïllen també enterobacteris ⁽⁷⁾. Recentment s'han reconegut altres espècies com a microorganismes emergents potencialment patògens entre elles *Burkholderia*, *Achromobacter* o *Stenotrophomonas*.

L'antibiòtic de llarga durada en pacients amb IBC s'utilitza amb la finalitat de disminuir la càrrega bacteriana i prevenir exacerbacions. Les estratègies de tractament més freqüents són l'ús de macròlids de forma continua, l'ús intermitent de quinolones i els antibiòtics inhalats ⁽⁷⁾.

Infecció bronquial crònica i *Pseudomonas aeruginosa*.

La PA és un bacil gramnegatiu (BGN) aerobi facultatiu que es caracteritza per la capacitat de generar resistències als antibiòtics d'ampli espectre afavorida per la presència de processos d'hipermutació i el creixement en biofilms, traduint-se en una gran dificultat per al tractament i l'eradicació.

En fase estable de la MPOC, segons les diferents sèries, la PA s'aïlla del 3 al 20% dels casos. En els casos d'exacerbacions moderades representa el 10%, arribant fins al 23% quan aquestes son greus. Fins al 12% dels casos d'IBC estan provocats per aquest germen ^(12,13,14).

Sovint colonitza la via aèria dels pacients amb malalties pulmonars cròniques com són la FQ, les BQE no FQ i la MPOC. Aquesta situació implica un deteriorament ràpid de la funció pulmonar amb major risc d'exacerbacions i un conseqüent augment de la mortalitat ^(17,50-53). Durant la IBC per PA es produeix una inflamació local que condiciona un efecte lesiu important sobre la mucosa bronquial. Aquesta colonització es produeix en els pacients amb pitjor funció pulmonar i amb major nombre de tractaments antibiòtics previs. Haver tingut

múltiples ingressos hospitalaris i un major nombre d'exacerbacions, una pitjor qualitat de vida i una major progressió en la pèrdua de la funció pulmonar són més freqüents en pacients amb IBC per PA en comparació amb altres bacteris^(15,16). Almagro et al. ⁽¹⁷⁾ van concloure que la infecció per PA es podria considerar com un factor predictor de mortalitat independent a d'altres predictors rellevants coneguts fins al moment (edat, comorbiditats o l'índex BODE, per exemple).

S'han descrit diversos factors de risc per a PA en pacients amb MPOC, principalment el grau d'obstrucció (pacients amb FEV1 < 50% tenen fins a 6 vegades més risc d'infecció per a PA o *Haemophilus influenzae*), ingressos hospitalaris previs, l'administració d'antibiòtic en els darrers 3 mesos o més de 4 tandes d'antibiòtic en el darrer any i l'ús de corticoides sistèmics de forma crònica. La presència de BQE i la seva extensió actuarien com a possibles factors de risc. De tots aquests, l'antibioticoteràpia prèvia i l'extensió de les BQE serien els principals factors de risc independents per a la IBC per a PA ^(7,14,18).

Per tot el que s'ha exposat anteriorment, el tractament davant la PA hauria de ser el pilar fonamental per poder controlar la progressió de la malaltia. L'eradicació de la PA és difícil i requereix de tandes perllongades d'antibiòtic. Precisament, l'ús continuat d'antibiòtics afavoreix la selecció de soques resistents.

Antibiòtic nebulitzat

L'administració prolongada d'antibiòtic ha demostrat ser eficaç en la IBC per PA ja que s'aconsegueix disminuir la densitat del bacteri en l'esput produint una

milloria clínica rellevant ⁽¹⁶⁾. La necessitat de pautes prolongades i la reducció dels efectes adversos, han donat lloc al creixent ús d'antibiòtics nebulitzats ⁽¹⁹⁾.

L'antibiòtic nebulitzat respon a la premissa d'intentar incrementar al màxim la dosi de fàrmac administrat dins l'òrgan diana (en aquest cas, la via respiratòria) a l'observar-se una baixa penetració de la majoria dels fàrmacs endovenosos en teixit pulmonar (aproximadament el 12% de la concentració sèrica) minimitzant d'aquesta manera, els efectes secundaris sistèmics ^(20,21).

Aquesta via d'administració es va començar a conèixer als anys 40 del segle passat. Al 1950 Faber i Ross van publicar la seva experiència en l'ús de la penicil·lina i la estreptomina per millorar la simptomatologia dels pacients amb patologia pulmonar crònica. Posteriorment l'ús de la via inhalada va quedar en segon terme degut als efectes secundaris que produïa, principalment irritació bronquial, i no és fins als anys 80 en els que s'inicia una tendència creixent del seu ús en els pacients amb FQ, sent la tobramicina el primer fàrmac utilitzat en aquesta patologia ^(22,23). Atès l'increment en la prevalença d'infecció respiratòria per patògens multi-resistents s'ha observat un interès en augment en l'ús d'aquesta via d'administració en pacients amb altres afectacions pulmonars cròniques diferents a la FQ. Actualment l'ús d'antibiòtic nebulitzat només està aprovat per la Food and Drug Administration (FDA) i l'European Medicines Agency (EMA) en pacients amb FQ a partir de 6 anys com a tractament per a la infecció crònica per PA ⁽²²⁾.

Tot i que l'ús d'aquesta via d'administració no està aprovada en el cas de les BQE no associades a FQ, sí que està considerada dins de les diferents guies de pràctica clínica com la de la British Thoracic Society (BTS) que dóna un grau C

de recomanació per l'ús d'antibiòtics inhalats de llarga durada. En aquesta guia es limita l'ús als pacients que compleixin les següents condicions: 1) presentar colonització crònica per PA i 2) presentar tres o més exacerbacions a l'any acompanyades de gran comorbiditat ^(22,24). Les noves guies de pràctica clínica de la European Respiratory Society (ERS) proposen el tractament de llarga durada amb antibiòtic nebulitzat en pacients adults amb BQE i IBC per PA i el tractament amb antibiòtic oral no es tolera, està contraindicat o bé és ineficaç ^(25,26,27). Al nostre país, la normativa del diagnòstic i el tractament de les BQE no FQ de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) considera el tractament inhalat com alternativa en pacients sense resposta clínica al tractament oral o aparició d'efectes secundaris en cas d'infecció per gèrmens resistents ^(5,27).

Dels estudis existents fins ara és difícil poder extreure conclusions amb un elevat grau d'evidència científica, atesa la mida i heterogeneïtat de la mostra, la diferència en el disseny dels estudis i l'ús de diferents principis actius amb diferents sistemes de nebulització. Tot i aquestes limitacions, s'ha demostrat que l'ús d'antibiòtics nebulitzats millora la funció pulmonar, redueix el requeriment de tractament endovenós en pacients amb IBC per PA i és capaç d'eradicar de forma eficaç la primoinfecció per PA sense detectar-se resistències en els pacients amb tractament prolongat ^(23,28). Tot i això, cal esmentar que alguns autors consideren l'ús d'antibiòtic de forma crònica com a principal factor de risc associat a l'augment de les infeccions respiratòries per fongs, així com a causa de l'increment d'aïllament de microorganismes poc habituals ^(29,30,31).

Les principals indicacions d'ús són el tractament de manteniment en els pacients amb infecció crònica i com a tractament amb intenció d'eradicar la infecció inicial.

L'objectiu principal de l'antibioticoteràpia inhalada és evitar l'aparició de la infecció crònica (tractament a curt termini) i reduir la intensitat simptomàtica de la infecció ja establerta (tractament a llarg termini) ⁽³²⁾. L'ús com a profilaxi actualment no està indicat així com tampoc ho està com a tractament de les exacerbacions ja que no aporten major benefici que el tractament sistèmic habitual i poden incrementar els efectes adversos al presentar major probabilitat de bronco-constricció.

Maselli et al. ⁽²¹⁾ van publicar al 2017 una revisió dels diferents antibiòtics inhalats en pacients amb FQ i BQE no FQ on s'exposava la seguretat del tractament. Més recentment, al 2018, Amaro et al. ⁽²⁵⁾ han publicat una revisió sobre l'eficàcia del tractament i el perfil de seguretat dels diferents antibiòtics inhalats en BQE no FQ. Com a conclusions destaquen una milloria clínica amb reducció de la càrrega bacteriana en l'esput, prevenció d'exacerbacions i possibilitat d'eradicació. L'aparició de resistències va ser pràcticament inexistent sobretot amb colistina, ciprofloxacina i gentamicina. Els autors destaquen també un bon perfil de seguretat del pacient.

Per tant, podem considerar-la una via d'administració segura amb una baixa taxa d'efectes secundaris, sent el broncospasme el més freqüent. Aquest efecte secundari es minimitza amb l'administració prèvia d'un broncodilatador. Altres efectes secundaris menys freqüents serien la tos irritativa, disfonia, mal sabor de boca, dispnea o molèsties toràciques. Es recomana que la primera administració de l'antibiòtic inhalat sigui supervisada en un centre mèdic amb una espirometria prèvia i una als 15-30 minuts posteriors.

Antibiòtic nebulitzat a la MPOC

A diferència del que passa en la FQ o les BQE no FQ, en el cas de la MPOC fins al moment existeixen pocs estudis que examinin l'efecte dels antibiòtics inhalats de llarga durada, si bé en la pràctica clínica és cada dia més habitual, atès l'increment de les infeccions bronquials cròniques per patògens multi-resistents, sobretot en aquells amb coexistència de MPOC i BQE (s'han descrit fins al 50% en pacients amb MPOC moderada-greu sent de fins al 70% en els greus) ⁽³³⁻³⁸⁾.

Basant-nos en l'evidència comprovada del tractament inhalat en pacients amb FQ i amb bons resultats en els estudis realitzats fins al moment en pacients amb bronquièctasis no degudes a FQ cal pensar que la via inhalada és una bona opció per tractar la infecció bronquial crònica per PA en pacients amb MPOC associada o no a BQE. A diferència d'aquestes dues patologies (BQE i FQ) la literatura existent en la MPOC i ús d'antibiòtic nebulitzat és mínima, reduint-se a uns pocs estudis.

El primer estudi específic publicat al respecte va ser al 2008 per Dal Negro et al ⁽⁸⁾. En aquest estudi es va avaluar l'efecte de la teràpia nebulitzada sobre els marcadors d'inflamació en pacients amb MPOC greu i colonització per PA multi-resistent. Es van excloure els pacients amb BQE. La durada del tractament va ser de 14 dies i el període de seguiment de 6 mesos després de la finalització del tractament. Els resultats que van obtenir van ser una disminució del recompte de colònies de PA, disminució d'alguns marcadors d'inflamació en l'esput i disminució d'un 42% de les exacerbacions greus als 6 mesos posteriors a la finalització del tractament. En aquest estudi no es va observar cap efecte advers.

Prèviament a aquest estudi, al 2007, Steinfors ⁽³⁹⁾ havia publicat un estudi amb una cohort petita on es va avaluar de forma prospectiva l'ús de colistina inhalada en 18 pacients amb IBC per PA multi-resistent dels quals 14 tenien BQE i 4 tenien una MPOC greu. L'objectiu era demostrar la utilitat de la colistina inhalada a llarg termini en pacients amb MPOC i BQE no degudes a FQ. Com a resultats es va observar la seguretat del tractament ja que no es van detectar efectes secundaris i es va veure que els pacients en el grup de tractament presentaven un alentiment de la pèrdua de funció pulmonar amb una milloria de la qualitat de vida. Tampoc es va detectar aparició de resistències a l'antibiòtic.

Tot i que s'ha començat a obtenir resultats favorables, encara existeix poca experiència en aquest tipus de pacients per tal de poder obtenir resultats concloents. Un altre estudi fent referència a pacients amb MPOC és el publicat al 2012 per Antoni ⁽⁴⁰⁾ en el qual es fa una revisió dels estudis existents fins al moment sobre ciprofloxacina inhalada en pacients amb BQE no degudes a FQ i en els quals s'havia inclòs pacients amb MPOC. Es va observar que la ciprofloxacina en pols seca actuava com un bactericida potent en pacients amb MPOC més enllà de la infecció crònica per PA.

Tot i que l'ús d'antibiòtic inhalat en pacients amb MPOC actualment és una pràctica clínica habitual fins al moment no està recomanat en les guies de pràctica clínica per falta d'estudis al respecte.

Microorganismes emergents

Tot i que en els pacients amb BQE no FQ i MPOC l' *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i PA són els microorganismes més freqüentment aïllats a l'esput, darrerament s'ha observat un increment de la presència d'altres

espècies en l'esput d'aquests pacients. Aquests microorganismes són anomenats patògens emergents i en formarien part la *Burkholderia*, l'*Achromobacter* o l'*Stenotrophomonas* ⁽³¹⁾. No es coneix una causa concreta, si bé es creu que l'increment de teràpies eradicadores, l'ús prolongat d'antibiòtics i l'aparició de noves tècniques moleculars per a la detecció microbiològica estan en relació amb aquest increment de microorganismes emergents. Altres grups han suggerit que el creixent ús d'antibiòtic prolongat podria ser una de les causes de l'increment tant d'aquests microorganismes com d'infeccions respiratòries per fongs sobretot per *Candida albicans* ^(29,30). Altres factors de risc associats a l'aparició d'infecció fúngica seria l'edat i la gravetat de la malaltia.

Tot i que els fongs clàssicament s'han considerat com a flora comensal de baixa virulència, en pacients amb FQ la infecció per *Candida albicans* s'ha relacionat amb una major pèrdua de funció pulmonar i un increment de les exacerbacions greus requerint d'ingrés hospitalari ⁽²⁹⁾.

En definitiva, sembla que l'ús d'antibiòtics nebulitzats és una tècnica altament eficaç i segura, però que podria estar relacionada amb un canvi en la microbiologia de la via respiratòria d'aquests pacients.

HIPÒTESI

HIPÒTESI

1. El tractament amb antibiòtic nebulitzat pot ser útil en el tractament de la infecció bronquial crònica per PA en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica.
2. El tractament amb antibiòtic nebulitzat és segur, sense efectes adversos greus.
3. El tractament amb antibiòtic nebulitzat de forma prolongada es pot associar amb l'aïllament de microorganismes emergents a l'esput.
4. L'aïllament de microorganismes emergents es pot associar amb un pitjor pronòstic dels pacients amb infecció bronquial crònica tractats amb antibiòtic nebulitzat.

OBJECTIUS

OBJECTIUS

OBJECTIU PRINCIPAL

1. Avaluar l'efectivitat del tractament amb antibiòtic nebulitzat en pacients diagnosticats de malaltia pulmonar obstructiva crònica i infecció bronquial crònica per PA.

OBJECTIUS SECUNDARIS

1. Avaluar la seguretat de l'ús de la via nebulitzada com a forma d'administració d'antibiòtic de llarga durada.
2. Avaluar si hi ha canvis en la microbiologia de l'esput en pacients tractats de forma prolongada amb antibiòtic nebulitzat.
3. Determinar si l'aparició de microorganismes emergents s'associa amb un pitjor pronòstic en els pacients tractats amb antibiòtic nebulitzat.

METODOLOGIA

METODOLOGIA GENERAL

Protocol d'inici del tractament nebulitzat:

Els pacients amb malalties cròniques de les vies respiratòries (MPOC i BQE no FQ) i exacerbacions freqüents (dues o més aguditzacions l'any anterior) són visitats a hospital de dia de respiratori de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de manera programada i quan presenten agudització de la seva malaltia, fet que permet un seguiment microbiològic en el temps. Aquells pacients amb IBC per PA (tres o més cultius consecutius positius en un període d'almenys 6 mesos en mostres separades entre si per almenys un mes) o infecció bronquial intermitent (alternança de cultius positius i negatius amb almenys un mes de diferència entre si) són tractats amb colistina nebulitzada. Abans d'iniciar el tractament amb colistina nebulitzada, tots els pacients han d'haver estat tractats com a mínim una vegada amb antibiòtics adequats segons les proves de susceptibilitat antimicrobianes durant els 15–21 dies. No es van incloure en l'anàlisi pacients sotmesos a tractament amb macròlids de llarga durada.

Disseny dels estudis:

Els indicadors principals dels estudis van ser el nombre d'aguditzacions ambulatories i el nombre d'aguditzacions amb ingrés hospitalari i dies d'estada, comparant l'any previ a l'inici del tractament amb colistina nebulitzada amb l'any següent. Es va definir l'episodi d'agudització com un empitjorament dels símptomes que requereix d'un canvi en la pauta de tractament. Es va considerar agudització de grau moderat si es requeria la prescripció d'una tanda d'antibiòtic i/o corticoides sistèmics, i greu quan el pacient requeria de consulta a urgències

o bé ingrés hospitalari ^(5,24,26,41). Les dades de les aguditzacions es van obtenir de la història clínica del pacient revisant els cursos clínics registrats a consultes externes, informes d'alta d'urgències o alta hospitalària, registre de la història compartida amb atenció primària i altres centres, i en algun cas, contacte telefònic amb el pacient i/o familiars.

El diagnòstic de BQE es va realitzar mitjançant una TCAR a 1mm de col·limació i intervals de 10mm des dels àpexs fins les bases pulmonars i es van definir segons els criteris diagnòstics establerts per Naidich et al ⁽⁴²⁾. La presència d'emfisema es va definir segons criteris visuals en base als criteris publicats per Goddard et al ⁽⁴³⁾.

En el moment de la inclusió es van recollir dades sobre la història de tabaquisme, gravetat de la malaltia, grau d'obstrucció al flux aeri, comorbiditats (Índex de Charlson de Comorbiditats), ús d'oxigen crònic domiciliari i tractament inhalat. En tots els pacients es va obtenir un registre de funció pulmonar previ a l'inici de l'antibiòtic nebulitzat.

Tècnica de nebulització:

Es van administrar 1 milió d'unitats internacionals de colistina diluïdes en 1 mL de sèrum salí al 0.45% dos cops al dia mitjançant el nebulitzador I-Neb (Philips Respironics, Chichester, UK). L'I-Neb és l'únic sistema d'inhalació que és capaç de mesurar el temps i flux màxim (peak flow) dels tres primers cicles inspiratoris per tal d'administrar la dosi a l'inici de la inspiració per tal d'optimitzar l'administració de l'antibiòtic. La primera dosi es va administrar sota supervisió mèdica i es va fer una revisió de la tècnica de nebulització dues setmanes després de l'inici del tractament. L'adherència al tractament es va mesurar pels

registres de dispensació del fàrmac de la farmàcia hospitalària i per anamnesi al pacient cada dos mesos. No es va comprovar adherència mitjançant el programa I-Neb AAD System. Finalment, solament es van incloure en l'anàlisi final aquells pacients que havien complert almenys tres mesos de tractament.

Estudi bacteriològic:

Es van recollir mostres d'esput de tots els pacients, sempre que fos possible, cada 2 mesos durant el tractament i sempre en totes les aguditzacions abans de l'administració de l'antibiòtic. Es va realitzar tinció de Gram així com cultius bacteriològics semi-quantitatius en el laboratori central. La identificació i antibiograma es van realitzar seguint els protocols estàndards del laboratori ⁽⁴⁴⁾. La colistina va ser testada en tots els aïllaments de bacteris gramnegatius mitjançant difusió per disc i mitjançant VITEK (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) en els bacteris gramnegatius no fermentadors. Es va considerar eradicació de PA després d'un any de seguiment sense nou aïllament amb cultius d'esput de bona qualitat.

METODOLOGIA ESPECÍFICA

Estudi 1: Effectiveness of treatment with nebulized colistin in patients with COPD

Població a estudi:

En aquest estudi observacional retrospectiu es van incloure 36 pacients amb diagnòstic previ de MPOC definit per una FEV1/FVC per sota de 0.7 i història d'almenys 10 anys de tabaquisme i que a més a més presentessin infecció bronquial per PA que estiguessin tractats amb colistina inhalada. El període

d'inclusió va ser de 5 anys (gener 2010-desembre 2014). Es van excloure pacients amb asma, neoplàsia i malaltia cardíaca aguda així com els pacients amb diagnòstic principal de BQE.

Anàlisi estadística:

Mitjançant mesures repetides del test *t-Student* es va avaluar si hi havia diferències estadísticament significatives entre abans i després en el nombre d'exacerbacions que no requerien d'ingrés hospitalari, el nombre d'ingressos per exacerbació i la durada d'aquests. Prèviament s'havia revisat que les diferències presentessin una distribució normal (Shapiro-Wilk test P-values > 0.367). Els test de *t-Student* es van realitzar per separat en totes les grups i subgrups de pacients amb i sense BQE. Addicionalment es van emprar regressions lineals de les diferències per avaluar si l'efecte del tractament depenia de la gravetat de la MPOC, del FEV1% i del nombre de lòbuls amb BQE (en pacients amb bronquièctasis).

Estudi 2: Microbiological progress in patients with bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa* treated with nebulised colistin.

Població a estudi:

En aquest estudi observacional retrospectiu es van incloure 62 pacients amb infecció bronquial crònica per P.A seguits a l'hospital de dia de pneumologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i que estaven tractats amb colistina inhalada durant un període de 5 anys (gener de 2010 a desembre de 2014). Es van excloure pacients amb malaltia neoplàsica o cardiopatia inestable.

Població bacteriana:

Els microorganismes es van agrupar en: PA, cocs grampositius, Haemophilus/Moraxella, bacils gramnegatius no fermentadors, fongs i enterobactèries. Les enterobactèries es van dividir entre resistents a la colistina (*Serratia* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp. i *Providencia* spp.) i enterobactèries sensibles a la colistina (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. i *Klebsiella* spp.). En cas d'obtenir un cultiu polimicrobià, tots els microorganismes aïllats van ser inclosos en l'anàlisi.

Anàlisi estadística:

Mitjançant mesures repetides del test *t* es va avaluar si hi havia diferències estadísticament significatives entre abans i després en el nombre d'exacerbacions que no requerien d'ingrés hospitalari, el nombre d'ingressos per exacerbació i la durada dels mateixos. Els factors clínics i microbiològics associats a les exacerbacions tant ambulatories com hospitalàries es van avaluar mitjançant una regressió binomial negativa després d'observar-se sobre-dispersió. La tendència lineal de la proporció de microorganismes aïllats es va estimar mitjançant el programa *ptrend* d'STATA que calcula la X^2 estadística per la tendència (regressió) d'una proporció.

PUBLICACIONES

Article 1:

Effectiveness of treatment with nebulized colistin in patients with COPD

Nuria Bruguera-Avila, Alicia Marin, Ignasi Garcia-Olivé, Joaquim Radua, Cristina Prat, Montserrat Gil, Juan Ruiz-Manzano.

International Journal of COPD 2017;12 2909-2915

Factor d'impacte (2017): 2.917

RESUM:

Objectius: Analitzar si la introducció de colistina nebulitzada en pacients diagnosticats de malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) i infecció bronquial crònica per *Pseudomonas aeruginosa* (PA) s'associa a una disminució del nombre i durada de les aguditzacions greus.

Material i mètodes: Es van incloure de forma prospectiva trenta-sis pacient amb MPOC i infecció per PA tractats amb colistina nebulitzada i seguits a l'hospital de dia de pneumologia durant un període de 5 anys (gener 2010-desembre 2014). Es van analitzar diferents paràmetres per avaluar si la introducció de la colistina nebulitzada s'associava a canvis en el nombre d'agreuaments o durada dels dies d'ingrés comparant, per cada pacient, els anys anterior i posterior a la introducció de la colistina.

Resultats: Després de la introducció de la colistina, el nombre d'ingressos hospitalaris van disminuir de 2.0 a 0.9 ($P=0.0007$), els dies d'hospitalització van ser menors (23.3 vs 10.9 dies, $P= 0.00005$). Aquests resultats es mantenen quan

s'analitzaven per separat els pacients amb o sense bronquièctasis o amb o sense persistència de la PA. No es van observar diferències en el nombre d'aguditzacions que no requerien ingrés hospitalari.

Conclusions: La colistina nebulitzada sembla associar-se a una davallada important en el nombre i durada dels ingressos hospitalaris per agreujament en pacients amb MPOC i infecció bronquial per PA. Caldria realitzar més estudis clínics amb una mostra major de pacients per tal de poder confirmar els resultats.

RESUM DELS RESULTATS:

Es varen incloure 36 pacients. Es varen detectar BQE al TCAR en 27 dels 36 pacients (75%). Aquests pacients no es diferenciaven dels que no presentaven bronquièctasis, excepte en el fet que presentaven un FEV1 post-broncodilatador menor. No es varen observar soques de PA multi-resistent, però es va detectar resistència a les quinolones en diversos pacients. La durada mitjana del tractament va ser de 10.7 mesos. Sis pacients van abandonar el tractament (16.6%). Quatre pacients varen referir broncospasme (11.1%) i tres d'aquests pacients (8.4%) varen abandonar el tractament per aquest motiu. Hi va haver dues morts (5.5%), ambdues passat l'any del seguiment, i no es varen considerar relacionades amb el tractament (1 per exacerbació, 1 per pneumònia). Un pacient (2.2%) va abandonar el tractament per decisió pròpia. Es va observar eradicació de PA en catorze pacients (38.9%). No va haver-hi diferències en aïllaments entre els pacients amb BQE respecte aquells que no en tenien.

El nombre d'ingressos per exacerbació va passar de 2.0 l'any previ a 0.9 després de l'inici del tractament ($p=0.0007$), i la durada dels ingressos era menor (23.3

dies a 10.9, $p=0.00005$). Aquests resultats persistien a l'analitzar per separat els pacients amb i sense BQE. Així, els ingressos varen passar de 2.0 a 1.0 ($p=0.003$) en els pacients amb BQE, i de 2.0 a 0.8 ($p=0.111$) en els pacients sense. De forma similar, la durada dels ingressos va passar de 24.1 dies a 12.0 ($p=0.0008$) en els pacients amb BQE, i de 20.8 a 7.8 dies ($p=0.031$) en els pacients sense BQE. No es varen trobar diferències en el cas de les exacerbacions lleus que no van requerir ingrés.

L'efecte del tractament no s'associava amb la gravetat de la MPOC, la funció pulmonar ni el nombre de lòbuls afectats per BQE.

Effectiveness of treatment with nebulized colistin in patients with COPD

Nuria Bruguera-Avila¹⁻³

Alicia Marin³⁻⁵

Ignasi Garcia-Olive³⁻⁵

Joaquim Radua⁶⁻⁸

Cristina Prat^{4,9,10}

Montserrat Gil³

Juan Ruiz-Manzano²⁻⁵

¹Department of Medicine, Hospital Sant Jaume de Calella, Calella, Barcelona, Spain; ²Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain;

³Department of Pulmonary Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet sn, Badalona, Barcelona, Spain; ⁴Ciber de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁵Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet sn, Badalona, Barcelona, Spain;

⁶Department of Statistics, FIDMAG Germanes Hospitalaries Research Unit, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain;

⁷CiberSam – Ciber de Salud Mental, Madrid, Spain; ⁸Centre for Psychiatry Research, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁹Department of Microbiology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet sn, Badalona, Barcelona, Spain; ¹⁰Department of Genetics and Microbiology of Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

Correspondence: Alicia Marin
Respiratory Service, Hospital
Universitari Germans Trias i
Pujol, Carretera de Canyet sn,
08916 Badalona, Barcelona, Spain
Tel +34 93 497 8920
Fax +34 93 497 8722
Email amarin.germanstrias@gencat.cat

Objectives: To analyze whether the introduction of nebulized colistin in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and infection with *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is associated with a decrease of the number and duration of severe exacerbations.

Materials and methods: Thirty six patients with COPD and infection with PA treated with nebulized colistin attending a day hospital during a 5-year (January 2010–December 2014) period were prospectively included. Repeated-measures *t*-tests were used to assess whether the introduction of colistin was associated with changes in the number of exacerbations or the length of the hospitalizations, comparing for each patient the year prior to the introduction of colistin with the year after.

Results: After the introduction of colistin, the number of admissions decreased from 2.0 to 0.9 per individual year ($P=0.0007$), and hospitalizations were shorter (23.3 vs 10.9 days, $P=0.00005$). These results persisted when patients with and without bronchiectasis or with and without persistence of *Pseudomonas* were separately analyzed. No pre–post differences were detected in the number of exacerbations not requiring admission.

Conclusion: Nebulized colistin seems associated with a strong decrease in the number and duration of hospitalizations due to exacerbation in patients with COPD and infection with PA. Clinical trials with a larger number of patients are needed in order to confirm these results.

Keywords: bronchiectasis, colistin, COPD, nebulized antibiotics

Introduction

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) often suffer from acute exacerbations of their disease, which have a negative impact on quality of life,¹ accelerate disease progression, and cause increased health care utilization and costs,^{2,3} especially in those requiring hospitalization. Evidence suggests that about 50% of these exacerbations are attributable to bacteria,^{4,5} with the most frequently potential pathogenic microorganisms (PPMs) isolated being *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catharralis*,⁶ while *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is usually isolated in subjects with worse forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) values with an estimated prevalence between 8%–13%.^{7,8} The presence of PA infection in COPD has also been related to risk factors such as previous hospital admissions, use of oral corticosteroids or antibiotics, and the presence of bronchiectasis as well as its extent.^{9–12} It has been demonstrated that a higher mortality after hospital discharge is observed in patients with COPD and PA isolation in sputum culture independently of other relevant predictors such as age, comorbidity, or BODE (body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity) index.¹³ Recent studies demonstrate that PA has different features in COPD patients, with the most frequent pattern being sporadic or intermittent infection.^{14,15} However, studies based on pulsed-field

gel electrophoresis showed a pattern of chronic infection with persistent clones similar to cystic fibrosis (CF) in up to 10% of patients, most of them in severe COPD stages.^{12,16,17} Contrary to what occurs in CF, in which the use of long-term nebulized antibiotics is accepted, for the treatment of PA chronic infection, the management of patients with repeated isolates of this PPM is not well established. In this study, we investigate the effectiveness of long-term nebulized colistin in reducing exacerbation frequency and hospital admissions in COPD patients with PA chronic infection.

Methods

Study subjects

COPD patients (defined by a FEV₁/forced vital capacity [FVC] below 0.7 in patients with at least 10 pack-years of tobacco use according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease criteria) with an FEV₁ postbronchodilator $\leq 50\%$ of the reference value and frequent exacerbations (two or more exacerbations in the previous year) who are seen at the respiratory day care unit of Hospital Universitari Germans Trias i Pujol for scheduled and exacerbation visits.¹⁸ Those COPD patients with chronic bronchial colonization by PA (at least three consecutive sputum cultures during a 6-month period of stability), or intermittent bronchial colonization (alternating positive cultures with negative cultures at least one month apart) are treated with nebulized colistin. The eradication protocol when PA was first isolated included at least one treatment of 15–21 days of antibiotic chosen according to antibiogram. The use of long-term macrolides was not included in the protocol center, and none of these patients followed this treatment.

The study prospectively included 36 consecutive subjects with COPD treated with nebulized colistin attending a day hospital during a 5-year period (January 2010–December 2014). Patients with asthma, malignancy, or unstable heart disease were excluded, as were patients with a main diagnosis of bronchiectasis.

Study design

The primary endpoint of the study was the number of severe exacerbations requiring hospital admissions and their duration and, secondarily, the number of mild exacerbations not requiring hospitalization, comparing the year prior to starting nebulized colistin with the year after the beginning of the treatment. Data about COPD exacerbations was thoroughly investigated on many fronts, including a review of hospital and outpatient medical records, computerized databases, and, when necessary, telephone contact with

the patient or his/her relatives or primary care physician. COPD exacerbation was defined as an acute worsening of respiratory symptoms resulting in additional therapy, it was classified as moderate when the prescription of courses of antibiotics and/or oral corticosteroids was required, and it was considered severe when patient required hospitalization or visited the emergency room.¹⁸

At baseline, smoking history, severity of the disease, airflow obstruction, comorbidities (Charlson Comorbidity Index), use of long-term home oxygen therapy, use of ongoing inhaled therapy, and short-term treatments with antibiotics and corticosteroids due to respiratory causes in the previous year were recorded. The diagnosis of bronchiectasis was based on chest high-resolution computed tomography scan. High-resolution images were obtained in full inspiration at 1 mm collimation and 10 mm intervals from the apex to the base of the lungs. The diagnosis of bronchiectasis was based on criteria published by Naidich et al.¹⁹

Nebulization technique

One million international units of colistin in 1 mL 0.45% saline was administered through the I-neb adaptive aerosol delivery device (Philips Respironics, Chichester, UK). The I-neb is a unique device that monitors the time and peak flow of the first three breaths during nebulization and then pulses aerosol at the start of the inspiratory phase to optimize drug delivery. The first dose was administered under supervision, and 2 weeks after the start of treatment a review of the nebulization technique was made. Further, the drug was self-administered twice a day. Adherence was evaluated using dispensing data of colistin from the hospital pharmacy and directly from the patient at every 2 month scheduled visit. We did not evaluate direct compliance data using the specific software for use with the I-neb AAD System. Only patients who completed at least 3 months of treatment were included in the analysis.

Bacteriological assessment

Sputum samples were collected from all patients when able to produce it during the treatment period at every 2 month scheduled visit and for each acute exacerbations of COPD before antibiotic administration, and these samples were processed locally for Gram stain and semiquantitative bacteriological culture. Identification and antibiogram were performed on all bacterial isolates following standardized microbiological protocols.²⁰ Colistin was routinely tested in all Gram-negative bacteria by disk diffusion in enterobacteriaceae and by VITEK (biomerieux, Marcy-l'Étoile, France) in nonfermenters. Resistance was only reported in bacteria known as constitutively

resistant. Eradication of PA was defined as one year of follow-up without PA isolation in good quality sputum.

Statistical analysis

Repeated-measures *t*-tests were used to assess whether there were statistically significantly pre–post differences in the number of exacerbations not requiring admission, the number of admissions, and the length of the admissions. These differences had been previously checked to be approximately normally distributed (Shapiro–Wilk test *P*-values >0.367). The Student's *t*-tests were separately conducted for the overall sample and for the subsamples of patients with and without bronchiectasis. Additionally, linear regressions on the differences were used to assess whether the effects of treatment might depend on COPD severity, on FEV₁%, and on the number of lobes with bronchiectasis (in patients with bronchiectasis).

Ethical considerations

The research protocol was approved by the regional ethics committee (Ethics Committee for Clinical Research of the Hospital Germans Trias i Pujol). All patients provided written informed consent to be included in this research.

Results

Thirty-six patients were included in the analysis. Baseline characteristics of these patients can be seen in Table 1. Bronchiectasis was detected on high-resolution computed tomography in 27 of the 36 patients (75%). These patients did not show differences in baseline characteristics when compared with those without bronchiectasis, except for a lower FEV₁ postbronchodilation (Table 2). No multidrug-resistant PA strains were observed, although in some cases there was resistance to quinolones. The average treatment duration was 10.7±4.2 months. A total of six patients discontinued treatment (16.6%). Four patients reported bronchospasm (11.1%) and three of them discontinued for this reason (8.4%). There were two deaths (5.5%), both after the follow-up year, and so these were considered unlikely related to the treatment (1 COPD exacerbation, 1 pneumonia). One patient stopped treatment because of their own decision (2.8%). Eradication of PA was observed in 14 patients (38.9%). No differences in the culture results during follow-up were found between patients with and without bronchiectasis (Table 3). Resistance to colistin was only reported in bacteria known as constitutively resistant.

The number of admissions was found to decrease from 2.0 before the treatment to 0.9 after the treatment (*t*=3.7, *df*=35, *P*=0.0007), and these were shorter (23.3 days before the treatment, 10.9 days after the treatment, *t*=4.7, *df*=35,

Table 1 Baseline characteristics of COPD patients chronically colonized with PA

Characteristics	Results
Subjects, n	36
Gender male, n (%)	36 (100)
Age (years), m (SD)	72.7 (2.1)
Current smoking, n (%)	0 (0)
Pack-years, m (SD)	41 (4.5)
FEV ₁ post-BD, (L), m (SD)	1.15 (0.3)
FEV ₁ post-BD, (% predicted), m (SD)	38 (2)
Charlson Comorbidity Index, m (SD)	3.08 (1.54)
Daily treatments, n (%)	
LAMA	34 (94.4)
LABA	34 (94.4)
ICS	33 (91.7)
LTOT	15 (41.7)
Hospitalizations due to AECOPD/past year, m (SD)	2 (0.27)
Days of hospital stay/past year, m (SD)	23.3 (3.4)
Ambulatory AECOPD/past year, m (SD)	1.7 (0.26)
CT scan findings	
Patients with bronchiectasis, n (%)	27 (75)
Type of bronchiectasis, n (%)	
Cylindrical	19 (70.4)
Cystic	5 (18.5)
Both	3 (11.1)
Number of affected lobes, n (%)	
1	4 (11.1)
2	11 (30.5)
3	10 (27.8)
4	1 (2.8)
5	1 (2.8)

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PA, *Pseudomonas aeruginosa*; SD, standard deviation; FEV₁, forced expiratory volume in one second; BD, bronchodilator; LAMA, long-acting anti-muscarinic; LABA, long-acting β-agonist; ICS, inhaled corticosteroids; LTOT, long-term oxygen therapy; AECOPD, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; CT, computed tomography.

P=0.00005). These results persisted when patients with and without bronchiectasis were separately analyzed. Specifically, the number of admissions decreased from 2.0 to 1.0 in patients with bronchiectasis (*t*=3.2, *df*=26, *P*=0.003) and from 2.0 to 0.8 in patients without bronchiectasis (*t*=1.8, *df*=8, *P*=0.111). Similarly, the length of the admissions decreased from 24.1 to 12.0 days in patients with bronchiectasis (*t*=3.8, *df*=26, *P*=0.0008) and from 20.8 to 7.8 days in patients without bronchiectasis (*t*=2.6, *df*=8, *P*=0.031). No pre–post differences were detected in the number of moderate exacerbations not requiring admission (Table 4).

The effects of treatment were not found to depend on COPD severity, on FEV₁%, or on the number of lobes with bronchiectasis.

Discussion

This study shows that the use of long-term nebulized colistin is associated with a decrease in the number and length of

Table 2 Baseline characteristics of COPD patients chronically colonized with PA according to the presence or absence of bronchiectasis

Characteristics	With bronchiectasis	Without bronchiectasis	P-value
Subjects, n	27	9	–
Gender male, n (%)	27 (100)	9 (100)	1
Age (years), m (SD)	72.2 (1.8)	74.4 (2.3)	0.53
Current smoking, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Pack-years, m (SD)	37.4 (4.3)	55.0 (34.4)	0.08
FEV ₁ post-BD, (L), m (SD)	1.06 (0.07)	1.43 (0.21)	0.04
FEV ₁ post-BD, (% predicted), m (SD)	36.4 (2.2)	43.5 (4.3)	0.13
Hospitalizations due to AECOPD/previous year, m (SD)	2 (0.3)	2 (0.8)	1
Days of hospital stay/past year, m (SD)	24.1 (4.0)	20.8 (6.8)	0.68
Ambulatory AECOPD/previous year, m (SD)	1.6 (0.3)	2.2 (0.7)	0.28

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PA, *Pseudomonas aeruginosa*; SD, standard deviation; FEV₁, forced expiratory volume in one second; BD, bronchodilator; AECOPD, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

hospitalizations due to exacerbation in patients with COPD and chronic infection with PA independently of the presence or not of bronchiectasis.

The use of different regimes of long-term antibiotic prophylaxis has been proposed in COPD patients with frequent bacterial exacerbations, especially those with chronic bronchial infection, as a strategy to prevent exacerbations by reducing the bacterial load and/or by preventing the acquisition of new strains.²¹ The most common regimens accepted are continuous administration of oral macrolides and intermittent oral quinolones in selected patients and under strict clinical control.²² Long-term inhaled antibiotics are an attractive alternative in patients with COPD with frequent exacerbations. The rationale for nebulized antibiotic therapy is to maximize drug delivery to the respiratory airways and limit the potential for systemic side effects, and this has demonstrated its benefit in the treatment of respiratory chronic infection in CF bronchiectasis.²³ Although CF remains the only pulmonary condition in which inhaled antibiotics have received US Food and Drug Administration and European Medicines Agency approval, there is a growing interest in the use of this therapy in other conditions outside of CF, such as non-CF bronchiectasis (NCFB) and COPD.

Table 3 Microbiological evolution during the follow-up year according to the presence or absence of bronchiectasis

Microorganisms	With bronchiectasis n=27	Without bronchiectasis n=9	P-value
PA, n (%)	17 (62)	5 (55)	0.17
Nonfermenting	2 (7.4)	0	0.30
Gram-negative, ^a n (%)			
Fungal, ^b n (%)	4 (15)	0	0.13

Notes: ^aNonfermenting Gram-negative: *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*. ^bFungal: *Aspergillus fumigatus*.

Abbreviation: PA, *Pseudomonas aeruginosa*.

These respiratory tract conditions can present characteristics of persistent or recurrent infection of the airway by bacteria such as *H. influenzae* or PA that contribute to the chronic cycle of infection and inflammation.^{24,25} PA is found in approximately 25% of patients with NCFB, and it has been associated with more frequent exacerbations, faster disease progression, and increased mortality.^{11,24,26} Because of the worse clinical outcomes associated with chronic infection with PA, the British Thoracic Society guidelines on bronchiectasis recommend the prescription of nebulized antibiotics in such patients if they have a high infection frequency.²⁷ Such a recommendation is supported by several studies evaluating different nebulized antibiotics. A recent meta-analysis performed to determine the efficacy and safety of long-term inhaled antibiotics for patients with NCFB included nine studies, 5 on inhaled aminoglycoside, 2 on inhaled ciprofloxacin, and 1 on inhaled colistin, and demonstrated the reduction of sputum bacterial density and the increase of eradication of PA. Moreover, nebulized therapy decreased risk of exacerbations but failed to improve FEV₁ and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score.²⁸

To date, there have been only few published reports examining the effects of inhaled antibiotics on health outcomes in COPD. Dal Negro et al²⁹ examined the effect of nebulized tobramycin twice a day for 14 days in 13 patients with severe COPD colonized by multiresistant PA. The authors found a reduction in local inflammation and bacterial load (and even eradication in some patients), and finally a 42% reduction in severe exacerbations after 6 months of treatment. Steinfors et al³⁰ studied the effect of nebulized colistin during 18 months in patients chronically infected by Gram-negative bacteria (14 idiopathic bronchiectasis, 4 severe COPD). The authors observed significantly slower decline of FEV₁ and FVC and an improvement in patient-reported quality of life.³⁰ In a pilot study conducted at a day hospital

Table 4 Results and comparison between pre- and posttreatment outcomes according to the presence or absence of bronchiectasis

Outcome variables	Whole group n=36				According to presence of bronchiectasis							
					With bronchiectasis n=27				Without bronchiectasis n=9			
	Pre ^a /post ^b colistin	Diff (SD)	t ₃₅	P-value	Pre ^a /post ^b colistin	Diff (SD)	t ₂₆	P-value	Pre ^a /post ^b colistin	Diff (SD)	t ₈	P-value
Hospitalizations due to AECOPD, m (SD)	2/0.9	-1.1 (1.7)	3.7	0.000	2/1	-1 (1.6)	3.2	0.003	2/0.8	-1.2 (2.0)	1.8	0.11
Days of hospital stay, m (SD)	23/11	-12 (15.9)	4.6	0.000	24/12	-12 (16.6)	2.6	0.000	21/8	-13 (14.9)	2.6	0.03
Ambulatory AECOPD, m (SD)	1.7/1.5	-0.2 (1.9)	0.7	0.50	1.5/1.2	-0.3 (1.9)	0.9	0.61	2.2/2.3	-0.1 (2.0)	0.2	0.87

Notes: ^aData from the previous year to start colistin. ^bData at 12 months after the start of colistin.

Abbreviations: SD, standard deviation; AECOPD, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Diff, difference.

unit specializing in patients with severe and very severe COPD and a high risk of exacerbations by PA, the use of nebulized colistin was associated with a significant reduction in the number of exacerbations and emergency visits during a year of follow-up.³¹

Although those studies have many limitations, including their open-label design and their small size, all of them suggest a therapeutic role for inhaled antibiotics in COPD patients. However, a phase II study investigating the efficacy of MP-376 (levofloxacin inhaled solution) in COPD patients at high risk for exacerbations failed to demonstrate a significant reduction in the exacerbation rate or an increase in the time to the next exacerbation compared with placebo.³² Probably the treatment duration employed in this study (5 days every 28 days for 9–12 cycles) may have been suboptimal in a population of patients with chronic infection.³³

Our study is the first one assessing the effect of long-term inhaled antibiotic in an extended cohort of patients with severe COPD patients who present with repeated isolates of PA despite having been treated at least once with antibiotic therapy with eradicating intention based on antibiogram. These patients presented during the previous year frequent exacerbations and included those requiring hospitalization with a long average stay. After at least 6 months of treatment with nebulized colistin the number and length of hospital admissions for COPD exacerbation was reduced significantly, although no differences were detected in the number of exacerbations not requiring admission. These findings are consistent with previous reports in NCFB patients.^{34–36} The effect of treatment was observed regardless of the presence of bronchiectasis, or of the number of lobes affected. In our cohort, bronchiectasis was present in up to 75% of the patients, with cylindrical being the more frequent type reported affecting 2 or 3 lobes in most of the cases. This incidence of bronchiectasis is a little higher than that reported by other authors probably due to the selected population.^{10–12} The

relationship between the presence of bronchiectasis and PA infection has been evaluated with conflicting results. Martínez-García et al,¹¹ in a study assessing risk factors for bronchiectasis in COPD patients, found that bronchial colonization by PPMs was associated with the presence of bronchiectasis, but the presence of PA, in the form of either a single isolate or chronic colonization, was not. The same results were reported by García-Vidal et al.¹⁰ Gallego et al,¹² in one study evaluating the prevalence and risk factors for PA in severe COPD patients, observed that the isolation of PA was significantly associated with the extent of bronchiectasis. However, the presence of chronic infection by PA, a situation that occurred in up to 10% of subjects, was unrelated to the presence of bronchiectasis. These data suggest that although chronic bronchial infection in COPD patients is very frequently associated with bronchiectasis, it is not the only determining factor.

In our study, nebulized colistin has been generally well tolerated, and only four patients (11%) presented adverse effects such as wheezing and bronchospasm, and only three of these patients discontinued treatment. In a previous meta-analysis where clinical trials with inhaled antibiotics were analyzed, a higher incidence of wheezing and bronchospasm was described in patients receiving treatment, but this was similar to the placebo group and therefore resulted in low withdrawal due to these adverse events.²⁸ For this reason, patients are often routinely instructed to administer bronchodilators before the dose of nebulized colistin.

We observed eradication of PA during one year of follow-up in 40% of cases, and no development of resistance to colistin was recorded. There are several studies that support the efficacy of nebulized colistin to eradicate PA in sputum, reaching eradication rates between 20% and 60%.^{30,35,37} Nevertheless, our findings suggest that clinical benefits of nebulized therapy with colistin are not necessarily related to eradication of PA, but to the decrease in the bacterial load in the sputum of these patients.

There are several limitations to this study. First, this is a retrospective study. Second, the sample size was small. And finally, there was no control group to enable comparison of the results. However, our results open the possibility to treat the negative clinical condition of chronic bronchial infection by PA in patients with COPD, which is cause of severe exacerbations and has a very negative impact on the evolution of the disease, that clinicians find difficult to handle.

Conclusion

In conclusion, this study shows that the use of nebulized colistin is associated with a decrease in the number and length of hospitalizations due to exacerbation in patients with COPD and infection with PA. These findings occurred in patients with and without bronchiectasis. Clinical trials in this population with a larger number of patients are desirable in order to confirm these results. The effect that long-term treatment may have on the selection of emerging pathogens should also be assessed. And finally, economic studies should be done by comparing the economic impact between expenditure arising from such long-term treatment with the expenses generated by exacerbations and hospital admissions.

Disclosure

The authors do not have any financial or personal relationships with people or organizations that could inappropriately influence their work in the present article. The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Kelly JL, Bamsey O, Smith C, et al. Health status assessment in routine clinical practice: the chronic obstructive pulmonary disease assessment test score in outpatients. *Respiration*. 2012;84(3):193–199.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847–852.
- Miravittles M, García-Polo C, Domenech A, Villegas G, Conget F, de la Roza C. Clinical outcomes and cost analysis of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2013;191(5):523–530.
- Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2000;117:380S–385S.
- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:662–671.
- Rosell A, Monso E, Soler N, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:891–897.
- Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman M, Mauch H, Lode H. Infective exacerbation of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1998;113:1542–1548.
- Lieberman D, Lieberman D. Pseudomonas infections in patients with COPD: epidemiology and management. *Am J Respir Med*. 2003;2(6):459–468.
- Lode H, Allewelt M, Balk S, et al. A prediction model for bacterial etiology in Acute Exacerbations of COPD. *Infection*. 2007;35:143–149.
- García-Vidal C, Almagro P, Romani V, et al. Pseudomonas aeruginosa in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J*. 2009;34:1072–1078.
- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140:1130–1137.
- Gallego M, Pomares X, Espasa M, et al. Pseudomonas aeruginosa isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014;14:103.
- Almagro P, Salvadó M, García-Vidal C, et al. Pseudomonas aeruginosa and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84(1):36–43.
- Murphy TF. Pseudomonas aeruginosa in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(2):138–142.
- Rakhimova E, Wiehlmann L, Brauer AL, Sethi S, Murphy TF, Tümmler B. Pseudomonas aeruginosa population biology in chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect Dis*. 2009;200:1928–1935.
- Martínez-Solano L, Macía MD, Fajardo A, Oliver A, Martínez JL. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1526–1533.
- Valderrey AD, Pozuelo MJ, Jiménez PA, Maciá MD, Oliver A, Rotger R. Chronic colonization by Pseudomonas aeruginosa of patients with obstructive lung disease: cystic fibrosis, bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68:20–27.
- From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2017. Available from: <http://goldcopd.org>. Accessed February 4, 2017.
- Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6:437–444.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect*. 2013;67(6):497–515.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247–257.
- Fiel SB. Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis: an update. Fiel SB. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(3):305–314.
- Angrill J, Agusti C, de Celis R, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002;57:15–19.
- Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355–2365.
- Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34:843–849.
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis Non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(Suppl 1):i1–i58.
- Yang JW, Fan LC, Lu HW, Miao XY, Mao B, Xu JF. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J*. 2016;10(6):731–739.
- Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, et al. Tobramycin Nebulizer Solution in severe COPD patients colonized with Pseudomonas aeruginosa: effects on bronchial inflammation. *Adv Ther*. 2008;25:1019–1030.
- Steinfort DP, Steinfort C. Effect of long-term nebulised colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J*. 2007;37:495–498.

31. Manuel MJ, Muñoz-Ezquerre M, López-Sánchez M, et al. Adherencia y efectividad en el control de exacerbaciones en pacientes con EPOC grave bajo el tratamiento con colimicina inhalada (Promixin®) en dispositivo I-neb. [Adherence and effectiveness in the control of exacerbations in patients with severe COPD under treatment with inhaled colimicin (Promixin®) in an I-neb device]. *Arch Bronconeumol*. 46th National Congress Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery; 2012. [Abstract]. Spanish.
32. Sethi S, Rennard SI, Miravittles M, et al. A Phase 2 study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of levofloxacin inhalation solution (MP-376) administered for 5 days every 28 days to prevent acute exacerbations in high risk COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:A3037.
33. Azoicai D, Antoniu S. MP-376 (Aeroquin) for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:267e76.
34. Drobnic ME, Suñé 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.
35. Dhar R, Anwar GA, Bourke SC, et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax*. 2010;65:553.
36. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, et al. A randomized controlled trial of nebulised gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:491–499.
37. Harun NS, Sanders K, Stuart Steinfors C. Long-term nebulised colistin aids sputum clearance of *pseudomonas aeruginosa* in adult non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A4865.

International Journal of COPD

Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>

Dovepress

This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Article 2:

Clinical and microbiological progresses in patients with bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa* treated with nebulised colistin

Núria Bruguera-Avila, Ignasi Garcia-Olivé, Alicia Marin, Cristina Prat, Alicia Lacoma, Montserrat Gil, Jorge Abad Capa.

Respiration

Factor d'impacte (2018): 2.591

RESUM:

Introducció: Els antibiòtics nebulitzats permeten l'administració de dosis elevades d'antibiòtic directament al lloc de la infecció sense observar-se els efectes secundaris sistèmics descrits en l'ús d'antibiòtics orals o parenterals. Aquests antibiòtics han demostrat reduir el nombre d'exacerbacions, la càrrega bacteriana i en alguns casos millorar la funció pulmonar.

Objectius: Avaluar l'efectivitat de la colistina nebulitzada en pacients amb infecció bronquial crònica per *Pseudomonas aeruginosa* (PA) i descriure els canvis en la bacteriologia de l'esput d'aquest pacients.

Material i mètodes: Es van incloure tots els pacients amb infecció bronquial crònica (IBC) per PA tractats amb colistina nebulitzada i que es visitaven a l'hospital de dia de pneumologia durant 5 anys (gener 2010-desembre 2014). Es van analitzar diferents paràmetres per avaluar si la introducció de la colistina s'associava a canvis en el nombre d'aguditzacions o en la durada de les hospitalitzacions.

Resultats: El tractament amb colistina nebulitzada s'associa a una disminució del nombre d'exacerbacions ambulatories (1.71 a 1.05, $p < 0.001$), exacerbacions que requereixen hospitalització (1.51 a 0.75, $p < 0.001$) i dies d'ingrés hospitalari (18.25 a 8.44 dies, $p < 0.001$). No hi ha una correlació lineal en l'aïllament d'enterobacteris, cocs grampositius, *Haemophilus influenzae* o fongs. L'aïllament d'enterobacteris dins el primer any d'inici del tractament amb colistina inhalada s'associa amb un augment del nombre d'aguditzacions ambulatories (IRR 1.99, 95% CI 1.05-3.79).

Conclusions: La colistina inhalada és efectiva en el tractament de la infecció crònica per PA. L'aïllament d'enterobacteris en el primer any després d'haver iniciat el tractament amb colistina inhalada s'associa a un augment de les aguditzacions ambulatories.

RESUM DELS RESULTATS:

Es van incloure 62 pacients. Es va detectar BQE en 47 dels 62 (76%), i emfisema en 23 (37.1%). La durada mitjana del tractament va ser 370 dies.

Evolució microbiològica:

Es varen obtenir 428 mostres d'esput. D'aquestes, 105 (24.5%) eren polimicrobianes. A l'any de l'inici del tractament amb colistina nebulitzada, es va aïllar PA en 27 pacients (43.6%). Per tant, la PA va ser eradicada en el 56.4% dels pacients a l'any de l'inici del tractament. Es varen aïllar cocs grampositius en 15 pacients (24.2%), i enterobacteris en 12 (19.3%), dels quals eren constitutivament resistents a la colistina 9 (14.5%). Es varen aïllar bacteries gramnegatives no fermentadores en 5 pacients (8.1%). No hi va haver tendència

lineal en la proporció d'aïllaments de PA ($p=0.843$), enterobacteris ($p=0.143$), cocs grampositius ($p=0.143$), *Haemophilus influenzae* ($p=0.067$) o fongs (0.471). No es va aïllar cap PA multi-resistent.

Evolució clínica:

El nombre d'ingressos per exacerbació va passar d'1.3 abans del tractament a 0.7 després ($p=0.010$), i la durada d'aquestes hospitalitzacions era menor (15.7 dies abans del tractament, 8.6 dies després, $p=0.005$). El nombre d'exacerbacions lleus va passar d'1.87 a 1.1 ($p=0.007$).

L'aïllament d'enterobacteris durant l'any posterior a l'inici del tractament amb colistina nebulitzada es va associar amb un increment en el número d'exacerbacions que no requerien ingrés. Cap altre microorganisme es va associar amb un increment de les exacerbacions ambulatories.

Uns valors baixos del FEV1 i l'aïllament d'enterobacteris es va associar amb un increment en el número d'ingressos per exacerbacions.

Microbiological Progress in Patients with Bronchial Infection with *Pseudomonas aeruginosa* Treated with Nebulised Colistin

Núria Bruguera-Àvila^{a, b} Ignasi Garcia-Olive^{c-e} Alicia Marin^{c-e}
Cristina Prat^{b, d, f} Alicia Lacoma^{b, d, f} Montserrat Gil^c Jorge Abad Capa^{b-e}

^aDepartment of Medicine, Hospital Sant Jaume de Calella, Calella, Spain; ^bDepartment of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain; ^cDepartment of Pulmonary Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ^dCibeRes – Ciber de Enfermedades Respiratorias, Bunyola, Spain; ^eFundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ^fDepartment of Microbiology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

Keywords

Chronic infection · Colistin · Enterobacteriaceae · Exacerbation · Nebulised antibiotics · *Pseudomonas aeruginosa*

Abstract

Background: Inhaled antibiotics allow the delivery of higher drug concentrations at the site of infection without the systemic adverse effects observed with the use of parenteral or oral antibiotics. These antibiotics have shown to decrease the number of exacerbations, reduce bacterial load or improve pulmonary function in several chronic respiratory conditions. **Objectives:** The aim of this study was to describe changes in the bacteriology of sputum in patients with chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa* treated with nebulised colistin. **Material and Methods:** All patients with chronic infection with *P. aeruginosa* treated with nebulised colistin attending a day care unit during a 5-year (January 2010 to December 2014) period were included. Repeated-measures *t* tests were used to assess whether the introduction of colistin was associated with changes in the number of exacerbations or the length of the hospitalisations. **Results:** Treatment with

colistin was associated with a decrease in the number of ambulatory exacerbations (1.87–1.1, $p = 0.007$), of hospital exacerbations (1.3–0.7, $p = 0.010$) and of length of stay (15.7–8.6 days, $p = 0.005$). There was no linear trend in the proportion of isolate Enterobacteriaceae, gram-positive cocci, *Haemophilus influenzae* or fungi. Isolation of Enterobacteriaceae within 1 year after the beginning of the treatment with nebulised colistin was associated with an increase in the number of ambulatory exacerbations (incidence rate ratio 1.99, 95% CI 1.05–3.79). **Conclusions:** Nebulised colistin was effective in the treatment of chronic infection with *P. aeruginosa*, and no significant changes in the microbiological evolution were observed. Isolation of Enterobacteriaceae within 1 year after the beginning of the treatment with nebulised colistin was associated with an increase in the number of exacerbations.

© 2019 S. Karger AG, Basel

Introduction

In patients with bronchiectasis or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), infection with *Pseudomonas aeruginosa* is associated with a rapid decline in lung func-

tion [1, 2] and increased morbimortality [3, 4]. The management of these patients requires strategies to deal with difficult-to-treat infections with *P. aeruginosa*. Nebulised antibiotics, such as colistin, have been used in patients with chronic bronchial infection [5–8].

In bronchiectasis and COPD, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *P. aeruginosa* are the main etiologic agents [2, 9]. Recently, other species have been recognised as potential emerging pathogens, including *Burkholderia*, *Achromobacter* or *Stenotrophomonas*, particularly in cystic fibrosis (CF) [10]. A greater use of chronic suppressive antibiotic therapy has been suggested as one of the potential reasons for this apparent increase in emerging pathogens [10]. In line with these authors, others have suggested that nebulised antibiotics could be a predisposing risk factor for fungal respiratory infections [11, 12].

Our objectives were to assess the effectiveness of nebulised colistin in patients with chronic bronchial infection with *P. aeruginosa* and to describe changes in the bacteriology of sputum in these patients.

Methods

Study Subjects

Patients with chronic airway diseases (COPD and non-CF bronchiectasis) and frequent exacerbations (2 or more exacerbations in the previous year) are controlled at the respiratory day care unit of Hospital Universitari Germans Trias i Pujol for scheduled and exacerbation visits. Those patients with chronic bronchial colonisation by *P. aeruginosa* (at least 3 consecutive sputum cultures during a 6-month period of stability) or intermittent bronchial colonisation (alternating positive cultures with negative cultures at least 1 month apart) are treated with nebulised colistin. Before starting treatment with nebulised colistin, all patients must have been treated at least once with appropriate antibiotics according to antimicrobial susceptibility testing during 15–21 days. Patients under treatment with long-term macrolides were not included in the analysis.

The study retrospectively included 62 consecutive subjects with chronic infection with *P. aeruginosa* treated with nebulised colistin attending a day care unit hospital during a 5-year period (January 2010 to December 2014). Patients with malignancies or unstable heart disease were excluded.

Study Design

The endpoints of this study were the number of exacerbations not requiring hospitalisation, the number of exacerbations that required hospitalisation, and total days of hospitalisation, comparing the year prior to starting nebulised colistin with the year after the beginning of the treatment. Data about exacerbations was thoroughly investigated on many fronts, including a review of hospital and out-patient medical records, computerized database and, when necessary, telephone contact with the patient or his/her relatives or primary care physician. Exacerbation was defined as an

increase in at least 2 out of 3 clinical symptoms (increase in dyspnoea, sputum quantity and sputum purulence), or as the need for urgent care or hospitalisation, or as the prescription of courses of antibiotics or steroids as a consequence of an increase in respiratory symptoms. The diagnosis of bronchiectasis was based on chest high-resolution computed tomography (CT) scan. High-resolution images were obtained in full inspiration at 1 mm collimation and 10-mm intervals from the apex to the base of the lungs. The definition of bronchiectasis was based on criteria published by Naidich et al. [13]. The presence of emphysema was defined by visual assessment on CT according to published criteria [14]. Baseline pulmonary function previous to the beginning of nebulised colistin was assessed.

Bacteriological Assessment

Sputum samples were collected from all patients when able to produce them during the treatment period at every 2-month schedule visit, and for each exacerbation before antimicrobial administration, and were processed locally for Gram stain and semi-quantitative bacteriological culture. Identification and antimicrobial susceptibility testing were performed on all bacterial isolates following standardized microbiological protocols [15]. Colistin was routinely tested in all gram-negative bacteria by disk diffusion in Enterobacteriaceae and by VITEK (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) in non-fermenters, although taking in account the limitations for colistin susceptibility testing in those bacteria not constitutively resistant.

Microorganisms were grouped as *P. aeruginosa*, gram-positive cocci (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*), *Haemophilus/Moraxella* (*Haemophilus* spp. and *Moraxella* spp.), non-fermenting gram-negative bacilli (*Acinetobacter* spp., *Achromobacter* spp., *Burkholderia* spp., *Elizabethkingia* spp. and *Stenotrophomonas* spp.), fungi and Enterobacteriaceae. Enterobacteriaceae were divided into colistin-resistant Enterobacteriaceae (*Serratia* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp. and *Providencia* spp.) and colistin-sensitive Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. and *Klebsiella* spp.) according to their constitutive resistance pattern. When sputum was found to be polymicrobial, all microorganisms were included in the analysis.

Nebulisation Technique

One million international units of colistin in 1 mL 0.45% saline was administered through the I-neb Adaptive Aerosol Delivery device (Philips Respironics, Chichester, UK). The I-neb is a unique device that monitors the time and peak flow of the first 3 breaths during nebulisation and then pulses aerosol at the start of the inspiratory phase to optimize drug delivery. The first dose was administered under supervision, and 2 weeks after the start of treatment a review of the nebulisation technique was made. Further, the drug was self-administered twice a day. Adherence was evaluated using dispensing data of colistin from the hospital pharmacy and directly from the patient in every 2-month schedule visit.

Statistical Analysis

Repeated-measures *t* tests were used to assess whether there were statistically significant pre-post differences in the number of exacerbations not requiring admission, the number of admissions and the length of the admissions. Clinical and microbiological factors associated with ambulatory exacerbations and hospitalisation

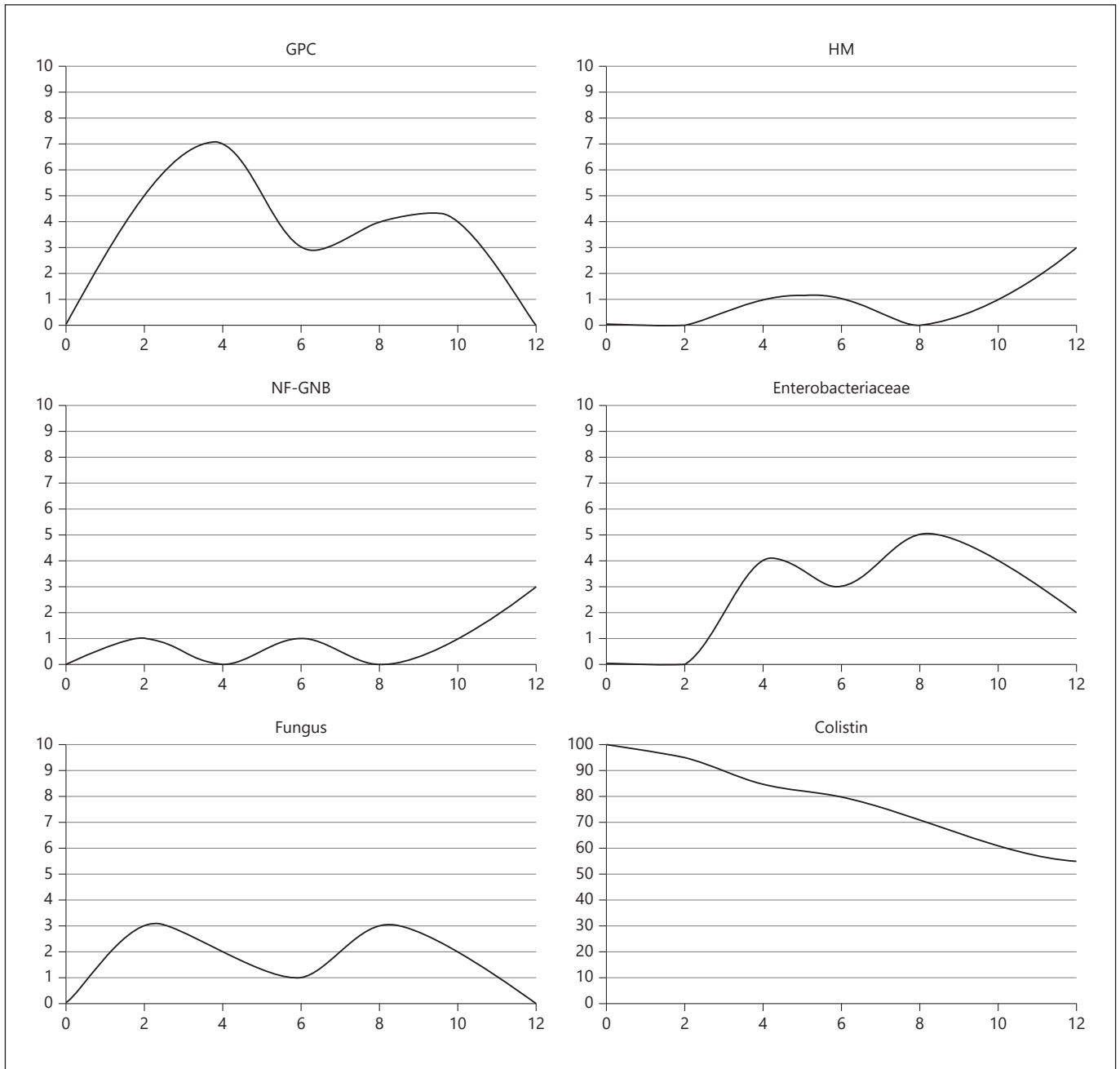


Fig. 1. Microbiological evolution during the 12 months after the beginning of nebulised colistin. The *x* axis shows the months after the beginning of nebulised colistin. The *y* axis refers to the percentage of patients with isolation of microorganisms. The colistin graph refers to the percentage of patients currently receiving colistin throughout the follow-up period. GPC, gram-positive cocci; HM, *Haemophilus/Moraxella*; NF-GNB, non-fermenting gram-negative bacilli.

tions were assessed with negative binomial regression, after observing the presence of overdispersion. The linear trend of the proportion of isolated microorganisms was estimated with the *ptrend* command of STATA [16], which calculates a χ^2 statistic for the trend (regression) of a proportion.

Ethical Considerations

The research protocol was approved by the regional ethics committee (Ethics Committee for Clinical Research of the Hospital Germans Trias i Pujol).

Table 1. Baseline characteristics of patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*

Subjects, <i>n</i>	62
Male gender, <i>n</i> (%)	48 (77.4)
Mean age (SD), years	68.9 (11.1)
Smoking status, <i>n</i> (%)	
Never	21 (33.9)
Former	40 (64.5)
Current	1 (1.6)
Mean FEV ₁ post-BD (SD), % predicted	50.2 (22.3)
Mean FVC post-BD (SD), % predicted	59.8 (17.0)
CT scan findings	
Patients with bronchiectasis, <i>n</i> (%)	47 (75.8)
Patients with emphysema, <i>n</i> (%)	23 (37.1)
Number of affected lobes, <i>n</i> (%)	
1	10 (21.3)
2	23 (48.9)
3	8 (17.0)
4	5 (10.64)
5	1 (2.1)
Median days of treatment (IQR)	370 (190–869)

CT, computed tomography; BD, bronchodilation; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Table 3. Results and comparison between pre- and post-treatment outcomes

	Patients (<i>n</i> = 62)		
	pre- ^a / post- ^b colistin	difference	<i>p</i> value
Ambulatory exacerbations	1.87/1.1	-0.72 (1.9)	0.007
Hospitalisations	1.3/0.7	-0.56 (1.5)	0.010
Days of hospital stay	15.7/8.6	-7.11 (17.7)	0.005

Values are means (standard deviations). All *p* values have been corrected for multiple comparisons. ^a Data from the previous year to start of colistin. ^b Data at 12 months after the start of colistin.

Results

Sixty-two patients were included in the analysis. Baseline characteristics of these patients can be seen in Table 1. Bronchiectasis was detected on high-resolution CT in 47 of the 62 patients (76%). Emphysema was present in 23 patients (37.1%). The average treatment duration was 370 days.

Table 2. Percentage of patients with isolation of microorganisms in the year after the beginning of the treatment with nebulised colistin

Microorganism	0–6 months, <i>n</i> (%)	6–12 months, <i>n</i> (%)	1 year ^a , <i>n</i> (%)
PA	15 (24.2)	20 (32.3)	27 (43.6)
GPC	12 (19.35)	7 (11.3)	15 (24.2)
HM	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (8.1)
NF-GNB	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (8.1)
Enterobacteriaceae	5 (8.1)	9 (14.5)	12 (19.3)
CRE	3 (4.8)	8 (12.9)	9 (14.5)
CSE	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)
Fungus	5 (8.1)	5 (8.1)	10 (16.1)

CRE, colistin-resistant Enterobacteriaceae; CSE, colistin-sensitive Enterobacteriaceae; GPC, gram-positive cocci; HM, *Haemophilus/Moraxella*; NF-GNB, non-fermenting gram-negative bacilli; PA, *Pseudomonas aeruginosa*. ^a When a microorganism is isolated within 1 year after the beginning of the treatment with nebulised colistin, either in the first 6 months or in the last 6 months. Note that in some patients, isolation can occur in one period or in both, so the percentage in this column will always be higher than in the other two columns. This does not indicate an increase in the percentage.

Microbiological Progress

A total of 428 sputum samples were obtained (mean 6.9, SD 2.3). Of these sputum samples, 105 (24.5%) were polymicrobial. Microbiological evolution can be seen in Figure 1. Within 1 year after the beginning of nebulised colistin, *P. aeruginosa* was isolated in 27 patients (43.6%). Thus, *P. aeruginosa* was eradicated in 56.4% of these patients within 1 year after the beginning of treatment with nebulised colistin. Gram-positive cocci were present in 15 patients (24.2%), and Enterobacteriaceae were isolated in 12 patients (19.3%), including constitutively colistin-resistant Enterobacteriaceae in 9 patients (14.5%) (Table 2). Non-fermenting gram-negative bacteria were isolated in 5 patients (8.1%). There was no linear trend in the proportion of isolated *P. aeruginosa* (*p* = 0.843), Enterobacteriaceae (*p* = 0.143), gram-positive cocci (*p* = 0.143), *H. influenzae* (*p* = 0.067) or fungi (*p* = 0.471). No multidrug-resistant *P. aeruginosa* was isolated in the population included in this study.

Clinical Evolution

The number of admissions was found to decrease from 1.3 before the treatment to 0.7 after the treatment (*p* = 0.010), and these hospitalisations were shorter (15.7 days before the treatment, 8.6 days after the treatment, *p* =

Table 4. Factors associated with exacerbations not requiring hospitalisation in patients treated with nebulised colistin

	Simple negative binomial regression		
	IRR ^a	95% CI	<i>p</i> value
Microorganism			
PA	1.49	0.83–2.68	0.180
GPC	1.50	0.79–2.86	0.217
HM	1.06	0.36–3.09	0.926
NF-GNB	0.69	0.20–2.29	0.534
Enterobacteriaceae	1.99	1.05–3.79	0.035*
Fungus	1.06	0.48–2.35	0.891
Clinical data			
FEV ₁	0.99	0.98–1.01	0.357
Bronchiectasis	0.69	0.87–2.78	0.055

CI, confidence interval; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; GPC, gram-positive cocci; HM, *Haemophilus/Moraxella*; IRR, incidence rate ratio; NF-GNB, non-fermenting gram-negative bacilli; PA, *Pseudomonas aeruginosa*. ^a IRR may be understood as how much the frequency of exacerbations is multiplied when the microorganism is isolated. * Statistically significant.

0.005). The number of ambulatory exacerbations decreased from 1.87 before the treatment to 1.1 after the treatment (*p* = 0.007) (Table 3).

Isolation of Enterobacteriaceae within 1 year after the beginning of the treatment with nebulised colistin was associated with an increase in the number of ambulatory exacerbations. The isolation of other microorganisms was not associated with the number of exacerbations not requiring hospitalisation (Table 4).

A low forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) and isolation of Enterobacteriaceae were associated with an increase in the number of hospitalisations (Table 5).

Discussion

This study shows that treatment with colistin was associated with a decrease in the number of ambulatory exacerbations, of hospital exacerbations and of length of stay. Isolation of Enterobacteriaceae within 1 year after the beginning of the treatment with nebulised colistin was associated with an increase in the number of ambulatory exacerbations. There was no clear linear trend in the proportion of isolates of *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae, gram-positive cocci, *H. influenzae* or fungi.

P. aeruginosa is an opportunistic pathogen which often colonises the airway of patients with chronic pulmo-

Table 5. Factors associated with exacerbations requiring hospitalisation in patients treated with nebulised colistin

	Simple negative binomial regression		
	IRR ^a	95% CI	<i>p</i> value
Microorganism			
PA	0.91	0.39–2.14	0.833
GPC	1.52	0.59–3.86	0.383
HM	0.52	0.08–3.14	0.475
NF-GNB	1.09	0.24–4.99	0.916
Enterobacteriaceae	2.94	1.22–7.04	0.016*
Fungus	1.09	0.35–3.39	0.875
Clinical data			
FEV ₁	0.97	0.95–0.99	0.010*
Bronchiectasis	0.54	0.22–1.34	0.189

CI, confidence interval; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; GPC, gram-positive cocci; HM, *Haemophilus/Moraxella*; IRR, incidence rate ratio; NF-GNB, non-fermenting gram-negative bacilli; PA, *Pseudomonas aeruginosa*. ^a IRR may be understood as how much the frequency of exacerbations is multiplied when the microorganism is isolated. * Statistically significant.

nary diseases, such as bronchiectasis, CF or COPD. This situation leads to a more rapid deterioration in lung function and earlier mortality, or an increased risk for exacerbations [1–4, 17]. Chronic colonisation allows *P. aeruginosa* to adapt over time to several conditions, such as the existence of other co-infecting species or antibiotics. Mechanisms of adaptation include antibiotic resistance, increased mutation rate, loss in motility, mucoid switching or formation of small colony variants [18]. Small colony variants can present hyperadherent and auto-aggregative behaviour, which can favour biofilm formation and persistence [19] and could reduce *P. aeruginosa* exposure to systemically delivered antibiotics [20].

Inhaled antibiotics allow the delivery of higher drug concentrations at the site of infection without the systemic adverse effects observed with the use of parenteral or oral antibiotics [20]. Several nebulised antibiotics have been studied in patients with chronic *P. aeruginosa* infections: tobramycin, aztreonam, colistin or fluoroquinolones. These antibiotics have shown to decrease the number of exacerbations, reduce bacterial load or improve pulmonary function in several chronic respiratory conditions [7, 8, 21–23].

In recent years, several species have been recognised as potential emerging pathogens in respiratory disease, including *Burkholderia*, *Achromobacter* or *Stenotrophomonas*, particularly in CF [10, 24–26]. These authors suggest

that the selective pressure of both i.v. or inhaled anti-*Pseudomonas* antibiotics and the longer survival of these patients are some of the potential reasons for the apparently increasing prevalence of these emerging pathogens. Nevertheless, in most series, the only pathogen which really increased in prevalence was *Stenotrophomonas maltophilia*, both in non-CF bronchiectasis [7] and in CF [24]. The potential impact of infection by these microorganisms has been assessed. Goss et al. [27] did not find a reduction in short-term survival in patients with CF infected with *S. maltophilia*. The clinical impact of chronic *Achromobacter* infection in patients with CF remains unclear, with conflicting results from current published studies [28, 29]. *Burkholderia cepacia* infection has been associated with increased morbidity and mortality in patients with non-CF bronchiectasis [10], but we did not detect an increase in the isolation of this microorganism. An increase in the incidence of infection with *Nocardia* has also been described in patients with bronchiectasis rather than in immunocompromised populations [30]. Woodworth et al. [30] found a positive but not statistically significant association between *Nocardia* infection and inhaled corticosteroids. In our study, we did not observe an increase in the prevalence of non-fermenting gram-negative bacilli.

Candida albicans and *Aspergillus* spp. are the fungi that are most usually isolated in the respiratory tract of patients with respiratory chronic diseases, such as bronchiectasis [31, 32]. Some authors have suggested that nebulised antibiotics could be a predisposing risk factor for fungal respiratory infections [11, 12]. Noni et al. [11] found an incidence of 44.6% for chronic colonisation by *C. albicans* in a cohort of patients with CF and described the independent effect of inhaled antibiotic treatment on the odds of chronic colonisation. In our study, we did not find a significant increase in the isolation of fungi.

The only microorganisms which were associated with an increase in the number of exacerbations in our series were Enterobacteriaceae. This association was significant for those exacerbations which did not require hospitalisation but did not reach statistical significance in the case of exacerbations requiring hospitalisation once we adjusted for pulmonary function. Enterobacteriaceae have been previously described to be involved in chronic colonisation and acute exacerbation, to a lesser extent than *H. influenzae*, *S. pneumoniae* or *P. aeruginosa* [33, 34]. As patients with chronic respiratory diseases, such as COPD or bronchiectasis, receive several courses with broad-spectrum antibiotics, these patients are more likely to acquire multidrug-resistant pathogens, such as extended-spectrum beta-lactamase Enterobacteriaceae. Samonis et

al. [35] reported an increase in the isolation of Enterobacteriaceae intrinsically resistant to colistin associated with an increased consumption of colistin in a tertiary hospital in Greece. In our study, colistin-resistant Enterobacteriaceae were found in 9 patients.

Although there is no evidence to support the benefits of eradication of *P. aeruginosa* in patients without CF, recent data suggests that eradication could be associated with prolonged clearance and reduced exacerbation rates [5]. In line with these findings, isolation of *P. aeruginosa* has been associated with greater persistent infection rates and more hospital admissions than isolation of other microorganisms, such as *H. influenzae* [36]. On the other hand, in an article by Menéndez et al. [37], colonisation with *P. aeruginosa* was not associated with hospitalisation due to bronchiectasis exacerbations. In our study, nebulised colistin was effective in reducing exacerbation despite persistence of *P. aeruginosa* in the sputum of patients. One possible explanation for this finding could be the reduction of bacterial load associated with treatment with nebulised antibiotics [38].

There are several limitations to this study. First, this is a retrospective study. Second, the sample size was small. Third, the quantity of bacteria in cultures was semi-quantitatively defined as low, moderate or high, but a quantitative analysis was not performed. Thus, we could not confirm whether treatment with nebulised colistin was associated with a decrease in bacterial load. Finally, there was no control group to enable comparison of the results.

In conclusion, nebulised colistin was effective in the treatment of chronic infection with *P. aeruginosa*, and no significant changes in the microbiological evolution were observed. Isolation of Enterobacteriaceae within 1 year after the beginning of the treatment with nebulised colistin was associated with an increase in the number of exacerbations. Larger series of patients with nebulised antibiotics with a longer follow-up are desirable in order to confirm our findings.

Statement of Ethics

The research protocol was approved by the regional ethics committee (Ethics Committee for Clinical Research of the Hospital Germans Trias i Pujol).

Disclosure Statement

The authors do not have any financial or personal relationships with people or organizations that could inappropriately influence their work in the present article.

Author Contributions

Study design: N.B.-A., I.G.-O., A.M., and J.A.C. Data collecting: N.B.-A., I.G.-O., A.M., C.P., A.L., and M.G. Statistical analysis:

I.G.-O. Manuscript writing: N.B.-A. and I.G.-O. Critical reading of the manuscript: N.B.-A., I.G.-O., A.M., C.P., A.L., M.G., and J.A.C.

References

- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007 Nov;132(5):1565–72.
- Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M; Study Group of Bacterial Infection in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1999 Jul;116(1):40–6.
- Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Nov;12(11):1602–11.
- Almagro P, Salvadó M, Garcia-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Torres J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84(1):36–43.
- 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 Mar;106(3):356–60.
- Rubin BK, Williams RW. Aerosolized antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2014;88(3):177–84.
- Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014 Aug;44(2):382–93.
- Bruguera-Avila N, Marin A, Garcia-Olive I, Radua J, Prat C, Gil M, et al. Effectiveness of treatment with nebulized colistin in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Oct;12:2909–15.
- Polverino E, Rosales-Mayor E, Benegas M, Menéndez R, Alcaraz-Serrano V, Ansoategui E, et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: clinical and microbiological differences. *J Infect*. 2018 Aug;77(2):99–106.
- Green H, Jones AM. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Apr;36(2):225–35.
- Noni M, Katelari A, Kaditis A, Theochari I, Lympari I, Alexandrou-Athanassoulis H, et al. *Candida albicans* chronic colonisation in cystic fibrosis may be associated with inhaled antibiotics. *Mycoses*. 2015 Jul;58(7):416–21.
- Máiz L, Nieto R, Cantón R, Gómez G de la Pedrosa E, Martínez-García MÁ. Fungi in bronchiectasis: a concise review. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan;19(1):142.
- Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982 Jun;6(3):437–44.
- Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol*. 1982 Jul;33(4):379–87.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- Royston P. ptrend: trend analysis for proportions. UCLA, Statistical Consulting Group; 2017. Available from: <https://stats.idre.ucla.edu/stata/ado/analysis>
- 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 Aug;34(2):91–100.
- Cullen L, McClean S. Bacterial adaptation during chronic respiratory infections. *Pathogens*. 2015 Mar;4(1):66–89.
- Kirisits MJ, Prost L, Starkey M, Parsek MR. Characterization of colony morphology variants isolated from *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Appl Environ Microbiol*. 2005 Aug;71(8):4809–21.
- Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol*. 2013 Aug;55(1):27–34.
- Maselli DJ, Keyt H, Restrepo MI. Inhaled antibiotic therapy in chronic respiratory diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 May;18(5):1062.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al; Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999 Jan;340(1):23–30.
- Vendrell M, Muñoz G, de Gracia J. Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Open Respir Med J*. 2015 Mar;9(1):30–6.
- Spicuzza L, Sciuto C, Vitaliti G, Di Dio G, Leonardi S, La Rosa M. Emerging pathogens in cystic fibrosis: ten years of follow-up in a cohort of patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Feb;28(2):191–5.
- Mahenthalingam E. Emerging cystic fibrosis pathogens and the microbiome. *Paediatr Respir Rev*. 2014 Jun;15 Suppl 1:13–5.
- Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, LiPuma JJ, Olivier KN, Marshall BC, et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2016 Feb;149(2):390–400.
- Goss CH, Otto K, Aitken ML, Rubenfeld GD. Detecting *Stenotrophomonas maltophilia* does not reduce survival of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug;166(3):356–61.
- Rønne Hansen C, Pressler T, Høiby N, Gormsen M. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. *J Cyst Fibros*. 2006 Dec;5(4):245–51.
- De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vanechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros*. 2007 Jan;6(1):75–8.
- Woodworth MH, Saullo JL, Lantos PM, Cox GM, Stout JE. Increasing *Nocardia* incidence associated with bronchiectasis at a tertiary care center. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Mar;14(3):347–54.
- Máiz L, Vendrell M, Oliveira C, Girón R, Nieto R, Martínez-García MA. Prevalence and factors associated with isolation of *Aspergillus* and *Candida* from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2015;89(5):396–403.
- Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995 Oct;108(4):955–61.
- Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar;189(5):576–85.
- Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May;195(10):1384–93.
- Samonis G, Korbila IP, Maraki S, Michailidou I, Vardakas KZ, Kofteridis D, et al. Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin Enterobacteriaceae and association with colistin use in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Sep;33(9):1505–10.
- McDonnell MJ, Jary HR, Perry A, MacFarlane JG, Hester KL, Small T, et al. Non cystic fibrosis bronchiectasis: A longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance. *Respir Med*. 2015 Jun;109(6):716–26.
- Menéndez R, Méndez R, Polverino E, Rosales-Mayor E, Amara-Elori I, Reyes S, et al. Factors associated with hospitalization in bronchiectasis exacerbations: a one-year follow-up study. *Respir Res*. 2017 Sep;18(1):176.
- Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002 Sep;20(3):658–64.

DISCUSSIÓ:

DISCUSSIÓ

Dels resultats obtinguts als treballs que conformen aquesta tesi doctoral, se'n poden extreure dos missatges principals. Per una banda, l'ús de colistina nebulitzada és útil en el tractament de la IBC per PA en pacients amb MPOC, independentment de la presència o no de BQE. Per altra banda, és un tractament segur, sense complicacions majors, i no s'ha observat un increment en l'aïllament de microorganismes emergents a l'esput.

La via inhalada permet l'administració de major dosi d'antibiòtic directament al lloc de la infecció, sense produir-se els efectes adversos sistèmics detectats en l'administració oral o parenteral ⁽²⁵⁾. Els antibiòtics inhalats que s'han estudiat en pacients amb IBC per PA són: la tobramicina, l'aztreonam, la colistina i les fluoroquinolones (levofloxacina i ciprofloxacina).

La PA s'aïlla en aproximadament el 25% dels pacients amb BQE no FQ i està associada amb exacerbacions més freqüents, progressió accelerada de la malaltia i increment de la mortalitat ^(37,45,46). Degut als pitjors resultats clínics associats a la IBC per PA la guia de BQE de la BTS recomana l'administració d'antibiòtics inhalats en aquests pacients si presenten un nombre elevat d'infeccions ⁽²⁴⁾. Aquesta recomanació està avalada per diferents estudis que han avaluat els diferents antibiòtics inhalats. Yang et al ⁽⁵⁰⁾ al 2016 van publicar una metanàlisi l'objectiu de la qual era analitzar la seguretat i eficàcia dels diferents antibiòtics inhalats en pacients amb BQE no FQ. Es van incloure 9 estudis: 5 amb aminoglicòsids inhalats, 2 amb ciprofloxacina inhalada i 1 amb colistina inhalada. Es va demostrar una reducció de la càrrega bacteriana en l'esput i un increment de l'eradicació de la PA a més a més l'antibioticoteràpia inhalada

disminuïa el risc d'exacerbacions. En l'únic que no es va veure milloria va ser en la davallada del FEV1 ni milloria en la puntuació del Qüestionari Respiratori de St George (SGRQ).

Pel que fa al tractament en els pacients amb MPOC, si bé el nostre estudi no és el primer treball publicat sí és el primer que ha avaluat l'efecte de l'ús prolongat d'antibiòtic inhalat en una cohort prou extensa de pacients amb MPOC greu.

En els pacients amb MPOC i exacerbacions freqüents s'ha acceptat l'ús d'antibiòtic prolongat com a profilaxi d'exacerbacions disminuint d'aquesta manera la càrrega bacteriana o evitant l'adquisició de noves soques ⁽⁴⁷⁾. Les pautes de tractament acceptades són l'administració oral continua de macròlids i l'administració discontinua de quinolones en pacients seleccionats i sota supervisió clínica ⁽⁴⁸⁾. L'ús prolongat d'antibiòtics inhalats és una opció interessant en pacients amb MPOC i exacerbacions freqüents. L'objectiu d'aquest tractament és obtenir una major concentració del fàrmac a l'òrgan diana, en aquest cas la via aèria inferior, minimitzant els efectes secundaris sistèmics havent-se demostrat el seu benefici en el tractament de la IBC en pacients amb FQ ^(25,49). Tot i que la FQ és l'única patologia on l'ús de l'antibioteràpia inhalada està aprovat per la FDA i l'EMA existeix un interès creixent del seu ús en altres patologies com les BQE no FQ o la MPOC

A dia d'avui existeixen pocs estudis que incloguin pacients amb MPOC. Dal Negro et al ⁽⁸⁾ van publicar al 2008 un estudi on s'havia analitzat l'efecte de la tobramicina inhalada administrada dues vegades al dia durant 14 dies en 13 pacients amb MPOC greu colonitzats per PA multi resistent. Es va observar una disminució de la inflamació local i de la càrrega bacteriana en l'esput, fins i tot

eradicació en alguns pacients. El resultat més rellevant va ser una reducció del 42% de les exacerbacions greus després de 6 mesos de tractament. Steinfort et al ⁽³⁹⁾ al 2007 van publicar un estudi sobre l'efecte de la colistina inhalada durant 18 mesos en pacients amb IBC per bacteries gramnegatives. En l'estudi es van incloure 14 pacients amb BQE idiopàtiques i 4 pacients amb MPOC greu. Els autors van observar una davallada més lenta del FEV1 i FVC i una milloria de la qualitat de vida. Un estudi pilot en un hospital de dia especialitzat en pacients amb MPOC greu i molt greu amb elevat risc d'exacerbacions per PA va demostrar que l'ús de colistina nebulitzada estava associat a una reducció significativa del nombre d'exacerbacions i consultes a urgències durant l'any de seguiment ⁽⁵¹⁾.

Tot i que aquests estudis presenten com a limitació la mostra petita de pacients en tots ells es suggereix l'efecte terapèutic beneficiós de la l'antibioteràpia inhalada en els pacients amb MPOC.

En el nostre estudi es van incloure els pacients MPOC greu i que havien presentat aïllaments repetits de PA després d'haver realitzat com a mínim un tractament amb finalitat d'eradicar amb antibioticoteràpia convencional. Aquests pacients havien presentat durant l'any anterior diverses exacerbacions, algunes de les quals havien requerit d'ingrés hospitalari. Després de 6 mesos de tractament amb colistina nebulitzada el nombre i durada dels ingressos per exacerbació de la MPOC es va reduir significativament. No es van veure diferències en el nombre d'exacerbacions que no van requerir d'ingrés hospitalari. Aquests resultats són similars als obtinguts en pacients amb BQE no FQ ^(35,52,53). Els resultats van ser independents de la presència de BQE ni del grau d'extensió. En la nostra cohort les BQE eren presents en el 75% dels

pacients sent les de tipus cilíndriques les més freqüents, amb afectació de 2 o 3 lòbuls en la majoria dels casos. Generalment la colistina va ser ben tolerada i solament uns pocs pacients (11%) van presentar efectes adversos sent la tos i el broncospasme els més freqüents. En solament 3 d'aquests pacients es va retirar el tractament. Es va observar una taxa d'eradicació de la PA del 40% en l'any següent de seguiment i no es va detectar cap resistència a la colistina.

Existeixen diferents estudis que avalen l'eficàcia de l'antibiòtic inhalat amb l'eradicació de PA obtenint taxes d'eradicació entre el 20 i el 60% ^(39,52,53). No obstant això, els nostres resultats suggereixen que el benefici de la colistina inhalada no ha d'estar necessàriament lligat a l'eradicació de la PA però sí en la disminució de la càrrega bacteriana en l'esput.

Pel que fa al seguiment microbiològic de l'esput dels pacients amb tractament el nostre estudi no va observar canvis significatius en l'evolució microbiològica dels pacients tractats amb colistina inhalada, solament es va detectar l'aïllament d'enterobacteris sense observar-se resistència a la colistina.

En els darrers temps algunes espècies han estat reconegudes com a microorganismes emergents potencialment patògens (MEPPs) en malalties pulmonars especialment en la FQ. Aquest grup inclou la *Burkholderia*, l'*Achromobacter* o l'*Stenotrophomonas* ^(31,59-61). Alguns autors relacionen l'increment d'aïllament d'aquests MEPPs amb l'ús d'antibiòtic selectiu per PA, tant endovenós com inhalat, i amb l'augment de la supervivència d'aquests pacients. No obstant en la majoria de sèries, l'únic patògen que realment ha incrementat la seva incidència és l'*Stenotrophomonas maltophilia* tant en FQ com en BQE no FQ. Goss et al ⁽⁶²⁾ van avaluar el possible impacte de la infecció per

aquest microorganisme sense observar disminució de la supervivència a curt termini en els pacients amb FQ infectats. L'impacte clínic de la IBC per *Achromobacter* en pacients amb FQ no està clar del tot amb resultats discordants en els estudis publicats ^(63,64) i la infecció per *Burkholderia cepacia* sí s'ha vist relacionada amb un augment de la morbi-mortalitat en pacients amb BQE no FQ ⁽³¹⁾. El nostre estudi no va observar un augment de l'aïllament d'aquest microorganisme. Un altre microorganisme a tenir en compte és la *Nocardia spp* aïllada en pacients amb BQE. Woodworth et al ⁽⁶⁵⁾ van descriure, tot i no ser estadísticament significativa, una associació entre la presència d'infecció bronquial per *Nocardia spp* i l'ús de corticoides inhalats. En el nostre estudi no s'ha observat un increment d'aïllament de BGN no fermentadors.

Pel que fa als fongs, la *Candida albicans* i l'*Aspergillus spp* són les espècies més freqüentment aïllades en l'arbre bronquial en pacients amb patologia respiratòria crònica sobretot en BQE ^(66,67). Alguns autors han relacionat l'ús antibiòtics inhalats com a factor de risc per presentar infecció bronquial fúngica ^(29,30). Noni et al ⁽²⁹⁾ van descriure una incidència del 44.6% de colonització per *Candida albicans* en una cohort de pacients amb FQ i van descriure l'efecte independent del tractament amb antibiòtic inhalat sobre la probabilitat de colonització crònica. En el nostre estudi no s'ha observat un increment de l'aïllament de fongs.

Els enterobacteris són els únics microorganismes detectats en el nostre estudi associats a un major nombre d'exacerbacions. L'associació va ser significativa per aquelles exacerbacions que no van requerir d'hospitalització però no van ser estadísticament significatives per aquelles que varen requerir d'ingrés hospitalari un cop ajustat a funció pulmonar. Els enterobacteris s'havien descrit com a causants de colonització i exacerbació aguda però amb menys freqüència que la

resta de MEPPs^(68,69). Els pacients amb malaltia pulmonar crònica, especialment la MPOC o BQE reben freqüentment tractaments amb antibiòtics d'ampli espectre tornant-se més susceptibles a presentar infeccions per microorganismes resistents com per exemple els enterobacteris amb resistència a la betalactamasa. Samonis et al⁽⁷⁰⁾ van descriure un increment en l'aïllament d'*Enterobacteriaceae* amb resistència intrínseca a la colistina associat a l'increment de prescripció de colistina inhalada en un hospital de tercer nivell a Grècia. En el nostre estudi es va detectar *Enterobacteriaceae* amb resistència intrínseca a la colistina en 9 pacients.

Ambdós estudis presenten algunes limitacions. Primer de tot es tracten d'estudis retrospectius amb una mostra petita sense grup de control per poder comparar els resultats. Tot i això actualment és l'estudi amb major nombre de pacients avaluats. En el cas de l'estudi de l'evolució microbiològica dels pacients amb IBC per PA tractats amb colistina inhalada l'anàlisi de l'esput va ser semi-quantitatiu i classificat com a lleu, moderat o elevat sense haver-se fet un anàlisi quantitatiu. Tot i això els nostres estudis recolzen la possibilitat de tractar amb antibiòtic inhalat amb una certa seguretat als pacients amb MPOC i exacerbacions freqüents amb IBC per PA sense observar-se canvis significatius en l'evolució microbiològica.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1. L'ús d'antibiòtic nebulitzat redueix el nombre d'aguditzacions greus i l'estada hospitalària en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica i infecció bronquial per PA, independentment de la presència de bronquièctasis.
2. L'antibiòtic nebulitzat és un tractament segur amb una baixa incidència d'efectes adversos essent la tos i el broncospasme els més habituals.
3. El tractament prolongat amb colistina nebulitzada no s'associa amb un increment amb l'aïllament de patògens emergents a l'esput.
4. Únicament l'aïllament d'enterobacteris s'associa amb un increment en el nombre d'exacerbacions en el primer any de seguiment des de l'inici del tractament.

LINIES DE FUTUR

Línies de futur.

Actualment l'ús de l'antibiòtic inhalat solament està aprovat en la FQ però les diferents guies de pràctica clínica contempnen aquest ús en pacients amb BQE no FQ. En el cas de la MPOC de moment no està aprovat però és ben cert que el seu ús està creixent en la pràctica clínica diària.

Es podria considerar que la principal línia de futur seria validar aquests resultats amb un major nombre de pacients amb MPOC, de fet aquesta investigació ha servit com a base per poder elaborar un estudi multicèntric a nivell estatal portat a terme per investigadors dels grups d'infeccions respiratòries i de MPOC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

I no salament en la MPOC, caldria doncs investigar sobre el tractament de la infecció bronquial crònica amb antibiòtic inhalat en patologia respiratòria diferent a BQE i MPOC.

Donat l'ús creixent dels macròlids com a tractament immunomodul·lador seria interessant conèixer la possible interacció d'aquets antibiòtics amb els d'ús nebulitzat.

Una altra línia d'investigació podria ser la realització d'estudis econòmics per comparar l'impacte econòmic entre despeses derivades d'un tractament a llarg termini amb antibiòtic inhalat en comparació a les despeses generades per exacerbació i ingrés hospitalari.

Finalment, els nostres estudis estan limitats a un seguiment de 2 anys, probablement caldria ampliar el seguiment per valorar els resultats a més llarg termini.

En conclusió, tot i que la via inhalada és coneguda des de fa anys no és fins fa pocs anys que el seu ús s'ha anat estenent més enllà de la indicació principal, la FQ. És per això que calen més estudis per poder validar el resultat exposats en aquesta tesi doctoral. Per tant s'obre un gran ventall de possibilitats a estudis futurs.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Miravittles M, Marin A, Monso E, Vila S, de la Roza C, Hervas R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2010 May;11:58.
2. Barrecheguren M, Matkovic Z, Miravittles M. Monogr Arch Bronconeumol. 2014; 1(2):77-85
3. Rodrigo-Troyano A, Suarez-Cuartin G, Peiro M, Barril S, Castillo D, Sanchez-Reus F, et al. Pseudomonas aeruginosa resistance patterns and clinical outcomes in hospitalized exacerbations of COPD. *Respirology.* 2016 Oct;21(7):1235–42.
4. Canton R, Fernandez Olmos A, de la Pedrosa EGG, del Campo R, Antonia Meseguer M. [Chronic bronchial infection: the problem of Pseudomonas aeruginosa]. *Arch Bronconeumol.* 2011 Jun;47 Suppl 6:8–13.
5. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máix L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:629-40
6. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med.* 2013 Jan;107(1):10–22.
7. Santos S, Marin A, Serra-Batlles J, de la Rosa D, Solanes I, Pomares X, et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:515–25.

8. 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 Oct;25(10):1019–30.
9. De la Rosa D, Martinez-Garcia M-A, Olveira C, Giron R, Maiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016 Nov;13(4):361–71.
10. Millares L, Ferrari R, Gallego M, Garcia-Nunez M, Perez-Brocal V, Espasa M, et al. Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jul;33(7):1101–11.
11. Rodrigo-Troyano A, Sibila O. The respiratory threat posed by multidrug resistant Gram-negative bacteria. *Respirology*. 2017 Oct;22(7):1288–99.
12. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodriguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J*. 2009 Nov;34(5):1072–8.
13. Marin A, Monso E, Garcia-Nunez M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J*. 2010 Feb;35(2):295–302.
14. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castaner E, Sole M, Suarez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive

- pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014 Jun;14:103.
15. Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006 Nov;28(5):974–9.
 16. Orriols R, Hernando R, Ferrer A, Terradas S, Montoro B. Eradication Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration*. 2015;90(4):299–305.
 17. Almagro P, Salvado M, Garcia-Vidal C, Rodriguez-Carballeira M, Cuchi E, Torres J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84(1):36–43.
 18. Rodrigo-Troyano A, Melo V, Marcos PJ, Laserna E, Peiro M, Suarez-Cuartin G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frequent Hospitalized Exacerbations: A Prospective Multicentre Study. *Respiration*. 2018;96(5):417–24.
 19. Canton R, Maiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Bronconeumol*. 2015 Mar;51(3):140–50.
 20. Cole PJ. The role of nebulized antibiotics in treating serious respiratory infections. *J Chemother*. 2001 Aug;13(4):354–62.
 21. Maselli DJ, Keyt H, Restrepo MI. Inhaled Antibiotic Therapy in Chronic Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 May;18(5).

22. Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Mar;11(3):425–34.
23. Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, Heijerman HG, Bakker W. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1995 Sep;8(9):1594–604.
24. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Vol. 65, *Thorax*. England; 2010. p. 577.
25. Amaro R, Panagiotaraka M, Alcaraz V, Torres A. The efficacy of inhaled antibiotics in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Aug;12(8):683–91.
26. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep;50(3).
27. Martinez Garcia MA, Soler Cataluna JJ, Serra PC. Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2011 Jun;47 Suppl 6:19–23.
28. Rose LM, Neale R. Development of the first inhaled antibiotic for the treatment of cystic fibrosis. *Sci Transl Med*. 2010 Dec;2(63):63mr4.
29. Noni M, Katelari A, Kaditis A, Theochari I, Lympari I, Alexandrou-Athanassoulis H, et al. *Candida albicans* chronic colonisation in cystic fibrosis may be associated with inhaled antibiotics. *Mycoses*. 2015 Jul;58(7):416–21.
30. Maiz L, Nieto R, Canton R, Gomez G de la Pedrosa E, Martinez-Garcia MA. Fungi in Bronchiectasis: A Concise Review. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan;19(1).

31. Green H, Jones AM. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Apr;36(2):225–35.
32. Conway SP. Nebulized antibiotic therapy: the evidence. *Chron Respir Dis*. 2005;2(1):35–41.
33. Tabertero Huguet E, Gil Alana P, Alkiza Basanez R, Hernandez Gil A, Garros Garay J, Artola Igarza JL. Tratamiento inhalado con colistina a largo plazo en pacientes ancianos con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y bronquiectasias.. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(3):111–5.
34. 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 Jul;93(7):476–80.
35. Drobic 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 Jan;39(1):39–44.
36. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ. EPOC y bronquiectasias. *Arch. Bronconeumol*. 2010;46(supl 3):11-17
37. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat Sanz Y, Catalan Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestin Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011 Nov;140(5):1130–7.

38. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat Sanz Y, Catalan Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestin Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011 Nov;140(5):1130–7.
39. 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 Jul;37(7):495–8.
40. Antonela Antoniu S. Inhaled ciprofloxacin for chronic airways infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Dec;10(12):1439–46.
41. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2017. Available from: <http://goldcopd.org>. Accessed February 4, 2017.
42. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982 Jun; 6(3): 437–44.
43. Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol*. 1982 Jul; 33(4): 379–87.
44. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
45. Angrill J, Agusti C, de Celis R, Rano A, Gonzalez J, Sole T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002 Jan;57(1):15–9.

46. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):843–9.
47. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect*. 2013 Dec;67(6):497–515.
48. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2012 Jul;48(7):247–57.
49. Fiel SB. Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis: an update. *Expert Rev Respir Med*. 2014 Jun;8(3):305–14.
50. Yang J-W, Fan L-C, Lu H-W, Miao X-Y, Mao B, Xu J-F. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J*. 2016 Nov;10(6):731–9.
51. Manuel MJ, Muñoz-Ezquerre M, López-Sánchez M, et al. Adherencia y efectividad en el control de exacerbaciones en pacientes con EPOC grave bajo el tratamiento con colimicina inhalada (Promixin®) en dispositivo I-neb. *Arch Bronconeumol*. 46th Congreso Nacional SEPAR; 2012. [Abstract].
52. 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*. Vol. 65, *Thorax*. England; 2010. p. 553.

53. Harun N-S, Sanders K, Stuart A, Steinfort C. Long-Term Nebulised Colistin Aids Sputum Clearance Of Pseudomonas Aeruginosa In Adult Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:A4865
54. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna J-J, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007 Nov;132(5):1565–72.
55. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest.* 1999 Jul;116(1):40–6.
56. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A Comprehensive Analysis of the Impact of Pseudomonas aeruginosa Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Nov;12(11):1602–11.
57. 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 Aug;34(2):91–100.
58. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol.* 2013 Aug;55(1):27–34.

59. Spicuzza L, Sciuto C, Vitaliti G, Di Dio G, Leonardi S, La Rosa M. Emerging pathogens in cystic fibrosis: ten years of follow-up in a cohort of patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Feb;28(2):191–5.
60. Mahenthiralingam E. Emerging cystic fibrosis pathogens and the microbiome. *Paediatr Respir Rev*. 2014 Jun;15 Suppl 1:13–5.
61. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, LiPuma JJ, Olivier KN, Marshall BC, et al. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2016 Feb;149(2):390–400.
62. Goss CH, Otto K, Aitken ML, Rubenfeld GD. Detecting *Stenotrophomonas maltophilia* does not reduce survival of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug;166(3):356–61.
63. Ronne Hansen C, Pressler T, Hoiby N, Gormsen M. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. *J Cyst Fibros*. 2006 Dec;5(4):245–51.
64. De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vaneechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros*. 2007 Jan;6(1):75–8.
65. Woodworth MH, Saullo JL, Lantos PM, Cox GM, Stout JE. Increasing *Nocardia* Incidence Associated with Bronchiectasis at a Tertiary Care Center. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Mar;14(3):347–54.
66. Maiz L, Vendrell M, Oliveira C, Giron R, Nieto R, Martinez-Garcia MA. Prevalence and factors associated with isolation of *Aspergillus* and

- Candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2015;89(5):396–403.
67. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995 Oct;108(4):955–61.
68. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar;189(5):576–85.
69. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil Elastase Activity Is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May;195(10):1384–93.
70. Samonis G, Korbila IP, Maraki S, Michailidou I, Vardakas KZ, Kofteridis D, et al. Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin Enterobacteriaceae and association with colistin use in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Sep;33(9):1505–10.

