

## MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO NEBULIZADO EN BRONQUIECTASIAS NO FIBROSIS QUÍSTICA COLONIZADAS POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

B. Navas Bueno<sup>1</sup>, J.M. Vaquero Barrios<sup>2</sup>, F. Casas Maldonado<sup>3</sup>, A. Padilla Galo<sup>4</sup>, E. González-Moya Mondelo<sup>5</sup>, M Arenas Gordillo<sup>6</sup>, J.C. Bioque Rivera<sup>7</sup>, R. Jimeno Galván<sup>8</sup>, S. Cano Gomez<sup>9</sup>, J.L. López Campos Bodineau<sup>9</sup>, A. Valido Morales<sup>10</sup>, S. Merlos Navarro<sup>11</sup>.

<sup>1</sup>UGC de Neumología. Hospital Torrecárdenas. Almería. <sup>2</sup>UGC de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>3</sup>UGC de Neumología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. <sup>4</sup>UGC de Neumología. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga. <sup>5</sup>UGC de Neumología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz. <sup>6</sup>Unidad de Neumología. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos, Sevilla. <sup>7</sup>Sección Neumología. Hospital Infanta Margarita. Cabra, Córdoba. <sup>8</sup>Hospital Punta de Europa. Algeciras, Cádiz. <sup>9</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>10</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. <sup>11</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Primer premio a la mejor comunicación en el Congreso 2015. Proyecto de investigación financiado con beca Neumosur 2012/2013.

### Resumen

**Objetivos:** 1- Valorar la adherencia al tratamiento nebulizado con colistimetato de sodio-Promixin® con dispositivo Ineb® en pacientes con bronquiectasias (BQ) no fibrosis quística (FQ) colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*, 2- Identificar un perfil de paciente incumplidor.

**Método:** Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo, de corte transversal, de una cohorte de adultos tratados al menos durante 6 meses con colistimetato de sodio (Promixin®) administrado con el nebulizador Ineb®. Se obtuvieron los registros del tratamiento nebulizado (plataforma informática Insight®), datos de función pulmonar, cultivos de esputo y número de agudizaciones antes y después del tratamiento. Se analizó la adherencia global, el manejo del nebulizador y la adherencia real. Se define a los pacientes con mala adherencia terapéutica como aquellos con una adherencia global o real  $\leq 80\%$ .

**Resultados:** La muestra inicial fue de 126 pacientes, considerándose no válidos para su análisis 20 de ellos, siendo seleccionados 106 pacientes con BQ no FQ, 47 de causa postinfecciosa (44,3%), 13 EPOC (12,3%), 12 discinesia ciliar (11,3%), 17 otras causas (16%) y 17 idiopáticas (16%). La edad media fue de  $64,0 \pm 14,6$  años, 57 varones (53,8%) y 49 mujeres (46,2%), 61 procedentes de hospitales terciarios (57,5%) y 45 de comarcales (42,5%). La adherencia global fue del  $86,7 \pm 19,3\%$  y en el  $73,6\%$  de los casos  $\geq 80\%$ . El  $96,6 \pm 7,8\%$  de los pacientes manejaron adecuadamente el nebulizador, con unos tiempos de nebulización de  $6,3 \pm 3,4$  minutos. La adherencia real fue del  $84,4 \pm 20,2\%$  y en el  $75,5\%$  de los casos  $\geq 80\%$ . No hubo diferencias en cuanto al sexo, edad, función pulmonar, causa de las BQ no FQ y exacerbaciones previas para ninguna de estas variables.

**Conclusión:** En nuestra población el manejo del nebulizador y la adherencia, global y real, es muy buena. El escaso número de pacientes no adherentes no nos ha permitido definir el perfil del incumplidor.

**Palabras clave:** bronquiectasias, adherencia, cumplimiento, *Pseudomonas aeruginosa*, colonización bronquial crónica, terapia nebulizada, colistimetato de sodio.

### MONITORING NEBULIZED ANTIBIOTIC TREATMENT IN NON-CYSTIC FIBROSIS BRONCHIECTASIS COLONIZED BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*: A MULTI-CENTER STUDY

#### Abstract

**Objective:** 1) Assess adherence to nebulized treatment with colistimethate sodium-Promixin® using an Ineb® nebulizer in patients with bronchiectasis (BQ) but without cystic fibrosis (CF) colonized by *Pseudomonas aeruginosa*; 2) Identify a non-compliant patient profile.

**Method:** A multi-center, observational, prospective, transversal study, with a cohort of adults treated for at least six months with colistimethate sodium (Promixin®) administered with an Ineb® nebulizer. Registers of nebulized treatment were obtained (Insight® IT platform), pulmonary lung function, sputum culture and number of exacerbations prior to and after the treatment. Global adherence was analyzed, as well as handling the nebulizer and real adherence. Patients with poor therapeutic adherence were defined as those with a global or real adherence of  $\leq 80\%$ .

**Results:** The initial sample included 126 patients, 20 of which were considered not valid for the analysis; 106 patients with BQ non-CF, 47 were post-infectious causes (44.3%), 13 COPD (12.3%), 12 ciliary dyskinesia (11.3%), 17 other causes (16%) and 17 idiopathic (16%). The mean age was  $64.0 \pm 14.6$  years; 57 males (53.8%) and 49 females (46.2%), 61 were from tertiary hospitals (57.5%) and 45 from local hospitals (42.5%). Global adherence was  $86.7 \pm 19.3\%$  and in 73.6% of the cases  $\geq 80\%$ . 96.6  $\pm$  7.8% of the patients adequately handled the nebulizer, with nebulization times of  $6.3 \pm 3.4$  minutes. Real adherence was  $84.4 \pm 20.2\%$  and in 75.5% of the cases  $\geq 80\%$ . No differences were seen in terms of sex, age, pulmonary function, cause of BQ non-CF and prior exacerbations for none of these variables.

**Conclusion:** In our population, handling the nebulizer and adherence, both global and real, is very good. The limited number of patients who failed to adhere has hindered our defining a non-compliant profile.

**Key words:** bronchiectasis, adherence, compliance, *Pseudomonas aeruginosa*, chronic bronchial colonization, nebulized therapy, colistimethate sodium.

Recibido: 2 de enero de 2015. Aceptado: 5 de octubre de 2015.

Belén Navas Bueno  
belnabu@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

En pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística colonizados crónicamente por microorganismos potencialmente patógenos, la reducción de la carga bacteriana es un objetivo fundamental para minimizar su impacto pronóstico en términos de morbimortalidad<sup>1-5</sup>, ya que la erradicación microbiológica es prácticamente imposible. Entre las distintas alternativas terapéuticas disponibles, quizás la antibioterapia crónica nebulizada sea la opción más coste-eficaz, aunque no existen estudios que nos permitan confirmar esta aseveración.

La falta de adherencia puede hacer fracasar un tratamiento bien indicado. Esta circunstancia es frecuente en las enfermedades crónicas, sobre todo para aquellas terapias que interfieren en la calidad de vida de los pacientes como ocurre con la terapia nebulizada. El concepto de adherencia es complejo, tanto en su definición como en su medición. Según un informe de la OMS, la adherencia terapéutica se define como el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria<sup>6</sup>. La adherencia implica un proceso activo, razonado y colaborativo del paciente para producir el resultado deseado, mientras que cumplimiento es un acto pasivo de aceptación o concordancia entre la conducta del paciente y la prescripción médica. Hasta ahora no disponíamos de buenos métodos para monitorizar la adherencia. Los métodos indirectos, como son la entrevista clínica, los cuestionarios o el resultado clínico como marcador subrogado de adherencia, entre otros, son sencillos y baratos pero adolecen de fiabilidad y objetividad. Por el contrario, los métodos directos, como la medición de niveles sanguíneos de fármacos o los controles electrónicos, son caros pero exactos, cuantificables y objetivos<sup>7</sup>.

Con el apoyo de la tecnología del dispositivo Ineb<sup>®</sup> y el recurso informático Insight<sup>®</sup>, podemos monitorizar el tratamiento nebulizado con colistimetato de sodio (Promixin<sup>®</sup> - Praxis Pharmaceutical). Esta vigilancia puede secundariamente mejorar la adherencia<sup>8</sup> y la eficacia del tratamiento, definida como una menor necesidad de medicación antibiótica intravenosa y una mejoría global de la salud, como se refleja en el trabajo de Eakin y cols<sup>9</sup>.

En el presente estudio presentamos los resultados de un estudio multicéntrico y colaborativo de hospitales de Andalucía con un doble objetivo: 1) evaluar el grado de adherencia terapéutica al tratamiento nebulizado con Promixin<sup>®</sup> en pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística, colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*; y 2) identificar un perfil del paciente incumplidor.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio multicéntrico, colaborativo, observacional, longitudinal y prospectivo en el que han participado 12 hospitales de Andalucía. Se consideraron como sujetos a estudio todos los pacientes adultos que acudieron a consultas externas de Neumología y cumplían todos los criterios de inclusión y no tenían ningún criterio de exclusión. El diagnóstico de bronquiectasias y los criterios de colonización bronquial crónica se han realizado siguiendo los criterios de la normativa SEPAR de diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias<sup>10</sup>. Los criterios de inclusión fueron:

1) pacientes con diagnóstico de bronquiectasias (BQ) por tomografía computerizada de alta resolución; 2) colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PsA);

3) tratamiento con colistimetato de sodio-Promixin<sup>®</sup> a dosis de un vial de un millón de unidades de la presentación comercial cada 12 horas en pauta continua, administrado con el nebulizador electrónico de malla Ineb<sup>®</sup> (Philips Respironics), siendo imprescindible una duración mínima de la terapia de seis meses;

4) aceptación oral y escrita mediante consentimiento informado de la participación en el estudio. Fueron criterios de exclusión el ser menor de edad y el diagnóstico previo de fibrosis quística (FQ).

Para el cálculo del tamaño muestral necesario para la representatividad de la cohorte hemos considerado la prevalencia de las BQ no FQ (50-300 casos/10<sup>5</sup> habitantes)<sup>11-13</sup>, de la colonización por PsA (10-30% de ellas), la población de referencia de los 12 hospitales participantes (4,6 millones de habitantes) y, de ellos, la población mayor de 18 años (3,75 millones). Para una prevalencia estimada de 200 casos/10<sup>5</sup> habitantes podría haber unos 75.000 pacientes con bronquiectasias, 15.000 de ellos colonizados por PsA. En base a estas estimaciones, para conseguir una precisión del 9,0% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal con corrección para poblaciones finitas al 95,0% bilateral, sería necesario incluir 118 unidades experimentales en el estudio. Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de abandonos es del 10%, sería necesario un tamaño muestral de 130 pacientes en el estudio.

La evaluación de la adherencia se realiza cada 6 meses o antes si el paciente nos comunica algún problema con el dispositivo Ineb, mediante la plataforma informática Insight<sup>®</sup>. Esta plataforma, proporcionada por la empresa Praxis Pharmaceutical, consta de un dispositivo que nos permite, a través

de un puerto USB, conectar el nebulizador de malla Ineb® a un ordenador y descargar toda la información en él contenida a una hoja Excel para su posterior análisis. Dicha descarga se realiza en un único día, pudiendo almacenar datos de hasta 2 años. Las variables descargadas son la fecha, la hora de inicio y finalización de la nebulización (duración), si fue completa o no y nos enumera, dosis a dosis y a través de un código numérico, los errores cometidos. De esta forma cuantificamos el número de nebulizaciones iniciadas, completadas o no y su relación con las prescritas y la duración media de la nebulización. Con todos estos valores se determina la adherencia terapéutica a través de los conceptos de adherencia global, manejo del nebulizador y adherencia real, expresados en tantos por ciento. Definimos la adherencia global como el resultado del cociente entre las nebulizaciones iniciadas y las prescritas. El manejo del nebulizador es el resultado del cociente entre las nebulizaciones completadas del total de las iniciadas. Una nebulización completada sería aquella en la que la dosis se liberó totalmente en un tiempo mayor de 2 minutos. Finalmente, adherencia real será el producto del manejo del nebulizador por la adherencia global. Este último concepto, quizás más abstracto, se considera una variable clínicamente relevante, ya que puede estar alterada, tanto por el grado de cumplimiento (adherencia global) como por el manejo adecuado del nebulizador.

Otras variables recogidas en el estudio fueron la etiología de las bronquiectasias, el centro hospitalario de derivación, edad y género de los pacientes, la función pulmonar (capacidad vital forzada -FVC- y volumen espiratorio forzado en el primer segundo -FEV<sub>1</sub>-), la bacteriología del esputo, el número de agudizaciones que requirieron tratamiento antibiótico sistémico en el año previo al inicio del tratamiento nebulizado, así como el tiempo de tratamiento con Promixin® hasta la inclusión del paciente en el estudio.

El análisis estadístico de los datos ha sido realizado mediante el *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows, versión 22.0 (SPSS, Chicago, IL, EEUU). Para la descriptiva de variables cualitativas se emplean frecuencias absolutas y relativas así como los porcentajes sobre los casos válidos y los porcentajes acumulados. Para la descripción de las variables cuantitativas se ha utilizado las medias, cuartiles y desviaciones típicas. La comparación de medias se ha realizado por la prueba de ANOVA de un factor. Para muestras relacionadas, se ha utilizado la prueba de t-Student para datos pareados. Para el contraste de datos pareados sobre variables ordi-

nales, se ha utilizado la prueba de rangos signados de Wilcoxon. Para el contraste de independencia de características ordinales, se ha utilizado la asociación lineal por lineal y el Chi-cuadrado de tendencias. Para el contraste de independencia de variables pareadas binarias, se ha utilizado la prueba de McNemar.

Para la definición de pacientes no adherentes, se ha utilizado la regresión logística binaria multivariante. Inicialmente, se analizan los factores de manera bivariante. Independientemente de la significación en el bivariante, todos los factores se incluyen en el análisis multivariante. Se considera significación estadística un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La muestra inicial fue de 126 pacientes, considerándose no válidos para su análisis 20 de ellos. En 14 porque no se cumplía el criterio de tratamiento con Promixin® en los 6 meses previos al reclutamiento y en 6 casos porque las descargas informáticas no eran válidas para su procesamiento. Finalmente, la muestra a estudio fue de 106 pacientes, 57 varones (53,8%) y 49 mujeres (46,2%), 61 procedentes de hospitales terciarios (57,5%) y 45 de hospitales comarcales (42,5%), según queda reflejado en la tabla 1.

En la tabla 2 se recogen de forma global y según la etiología de las bronquiectasias, la edad, función pulmonar y el número de agudizaciones infecciosas que requirieron tratamiento antibiótico sistémico en el año previo a la indicación de la terapia nebulizada en cada uno de los subgrupos. Aunque la población es bastante homogénea, los afectados de discinesia ciliar son los más jóvenes ( $44,1 \pm 13,7$  años;  $p < 0,001$ ), los pacientes con BQ no FQ idiopáticas tienen menos agudizaciones previas ( $2,0 \pm 1,3$ ;  $p < 0,021$ ) y los pacientes con EPOC son en su mayoría varones (92,3%).

En el 84% de los casos, *Pseudomonas aeruginosa* fue el único germen aislado y en el resto se aislaron otros microorganismos potencialmente patógenos, tanto Gram (+), entre los que destacan *Staphylococcus aureus*, como Gram (-) del tipo de *Acinetobacter spp*, *Proteus sp* y *Serratia sp*. El 64,2% de los pacientes tuvieron 3 o más exacerbaciones en el año previo (rango 0-12). El tiempo medio de tratamiento con Promixin®, desde la indicación del fármaco hasta la recogida de los datos, fue de  $26,8 \pm 16,7$  meses (rango 6,1 - 63,9).

El análisis de los datos descargados del nebulizador queda reflejado en la tabla 3. Casi dos terceras partes de los sujetos tenían una adherencia, global y

real, por encima del 80% (75,5% y 73,6%, respectivamente). Con respecto al manejo del nebulizador, el 97,2% de los pacientes estaba por encima de este punto de corte. Agrupando a los pacientes en base a su FEV<sub>1</sub> (<30%; 30-49%; 50-79% y >79%), llama la atención un discreto descenso de la adherencia en pacientes con obstrucción muy grave al flujo aéreo, aunque no alcanza significación estadística (68,3 ± 29,0; 84,2 ± 23,2; 86,4 ± 16,6; 87,6 ± 16,6%; p = 0,08). De los 8 sujetos de este grupo, 5 presentan una adherencia menor del 80% y el resto por encima. Cuando se analizan variables que podrían condicionar la adherencia mediante un test de regresión logística binaria multivariante, en nuestra cohorte no hemos podido identificar un perfil de incumplidor al no encontrarse diferencias significativas en virtud de

la complejidad del hospital de procedencia, el sexo o la edad de los pacientes, inclusive para los mayores de 75 años, la etiología de las bronquiectasias o su gravedad estimada en términos de función pulmonar o número de exacerbaciones previas.

En cuanto al tiempo de nebulización, los pacientes con FEV<sub>1</sub>>79% tardan menos en realizar las nebulizaciones con respecto al resto de los grupos (5,8 ± 1,0; 7,7 ± 4,1; 5,8 ± 3,1 y 4,3 ± 1,1 min, respectivamente; p <0,01). Esto también ocurre en el grupo de pacientes con 3 o más exacerbaciones/año ya que tardan menos en realizar las nebulizaciones que aquellos con menos de 3 exacerbaciones/año (5,8 ± 2,7 vs 7,2 ± 4,3; p <0,05), sin encontrar diferencias entre aquellos que han ingresado o no en el hospital en año previo.

**Tabla 1. Datos de procedencia de la muestra**

Hospitales de la Red Pública de Andalucía	Pacientes aportados al estudio
<b>Hospitales Terciarios</b>	61
Hospital Reina Sofía	21
Hospital San Cecilio	16
Hospital Virgen del Rocío	10
Hospital Puerta del Mar	10
Hospital Torrecárdenas	2
Hospital Virgen de las Nieves	1
Hospital Virgen Macarena	1
<b>Hospitales Comarcales</b>	45
Hospital Costa del Sol	14
Hospital Infanta Margarita	8
Hospital San Agustín	9
Hospital San Juan de Dios del Aljarafe	7
Hospital Punta de Europa	7

**Tabla 2. Descripción de la cohorte de pacientes**

Etiología	Nº (% total)	Edad	FEV1 previo (%)	FVC previo (%)	Exacerbaciones previas
Postinfecciosas	47 (44,3%)	66,0 ± 12,7	57,2 ± 18,3	64,6 ± 20,2	4,1 ± 2,8
Idiopáticas	17 (16%)	70,1 ± 11,2	56,2 ± 21,8	63,9 ± 24,0	2,0 ± 1,3*
EPOC	13 (12,3%)	71,3 ± 8,8	47,0 ± 12,3	57,9 ± 23,2	4,5 ± 2,8
Discinesia	12 (11,3%)	44,1 ± 13,7**	60,1 ± 21,3	78,3 ± 20,6	5,1 ± 2,5
Otras	17 (16%)	61,2 ± 15,3	51,9 ± 21,3	66,6 ± 25,3	3,5 ± 2,5
TOTAL	106	64,0 ± 14,6	55,3 ± 19,2	65,8 ± 22,2	3,8 ± 2,6

\* p <0,05; \*\* p <0,001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: Volumen espirado forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

**Tabla 3. Resultados de los datos descargados de la nebulización**

	Nº (% total)	Duración de la nebulización (minutos)	Manejo del nebulizador (%)	Adherencia global (%)	Adherencia real (%)
Resultados globales	106	6,3 ± 3,4	96,6 ± 7,9	86,6 ± 19,4	84,3 ± 20,3
<b>Resultado según etiología de las bronquiectasias</b>					
Postinfecciosas	47 (44,3%)	6,1 ± 3,2	95,4 ± 9,9	87,9 ± 16,7	84,5 ± 18,7
Idiopáticas	17 (16,0%)	6,1 ± 3,9	95,9 ± 9,3	79,3 ± 26,7	77,7 ± 27,2
EPOC	13 (12,3%)	6,7 ± 4,1	97,1 ± 3,9	90,9 ± 19,7	88,8 ± 20,5
Discinesia ciliar	12 (11,3%)	6,0 ± 2,7	99,0 ± 1,4	93,1 ± 10	92,2 ± 10,1
Otras causas	17 (16,0%)	7,2 ± 3,6	95,4 ± 9,9	82,8 ± 21	84,5 ± 18,7
<b>Resultados según edad de los pacientes</b>					
< 50 años	18 (17,0%)	6,1 ± 2,8	95,4 ± 14,7	84,7 ± 21,1	82,4 ± 24,8
50-74 años	60 (56,6%)	6,6 ± 3,5	97,2 ± 5,5	87,1 ± 19,6	85,2 ± 19,8
> 75 años	28 (26,4%)	5,9 ± 3,6	96,2 ± 5,9	86,6 ± 19,2	83,8 ± 18,6
<b>†Resultados según FEV<sub>1</sub></b>					
< 30%	8 (7,5%)	5,8 ± 1,0	93,8 ± 12,6	69,8 ± 28,4	68,3 ± 29,0
30-49%	37 (34,9%)	7,7 ± 4,1	97,2 ± 4,3	86,4 ± 22,9	84,2 ± 23,2
50-79%	41 (39,6%)	5,8 ± 3,1	96,3 ± 10,2	89,0 ± 13,9	86,4 ± 16,6
≥80%	13 (12,3%)	4,3 ± 1,5**	98,5 ± 1,6	88,9 ± 16,5	87,6 ± 16,6
<b>‡ Resultados según número de exacerbaciones en el año previo</b>					
< 3 al año	37 (34,9%)	7,2 ± 4,3	97,2 ± 6,6	83,7 ± 22,4	82,1 ± 22,4
≥ 3 al año	68 (64,2%)	5,8 ± 2,7*	96,3 ± 8,5	88,1 ± 17,4	85,5 ± 19,2
<b>Resultados según número de ingresos en el año previo</b>					
No ingresos	60 (56,6%)	6,7 ± 4,1	96,8 ± 6,2	85,7 ± 21,4	83,6 ± 21,8
≥ 1	46 (43,4%)	5,8 ± 2,0	96,4 ± 9,6	87,9 ± 16,2	85,4 ± 18,1

\* p <0,05; \*\* p <0,01; † 6 casos perdidos; ‡ 1 caso perdido.  
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV<sub>1</sub>: Volumen espirado forzado en el primer segundo.

## DISCUSIÓN

Hasta nuestro conocimiento, este es el estudio prospectivo más grande publicado en pacientes con BQ no FQ y enfocado exclusivamente en el problema de la adherencia al tratamiento antibiótico nebulizado. Este problema es de grandes dimensiones y tremenda repercusión sociosanitaria, ya que las bronquiectasias están implicadas en un alto consumo de recursos sanitarios y con un elevado impacto en la carga económica que tienen que soportar los sistemas de salud<sup>12</sup>. La Organización Mundial de la Salud estima que, en la mayoría de las enfermedades crónicas, sólo se consigue una adherencia adecuada, aquella mayor o igual al 80% de las prescripciones médicas<sup>14</sup>, en el 57% de los pacientes<sup>6</sup>. El incumplimiento terapéutico puede limitar los efectos positivos de la medicación, como se refleja en el reciente trabajo de Haworth y cols<sup>15</sup>. En este estudio, el objetivo primario era el tiempo hasta la primera exacerbación en pacientes colonizados por PsA en tratamiento con colistina nebulizada. Este objetivo

no se alcanzó en la población global, pero sí en los pacientes adherentes tras la segregación de los datos. Por ello, es necesario identificar y, en la medida de lo posible, corregir los factores asociados al incumplimiento terapéutico. Aunque muchos de ellos son difícilmente modificables, otros son modulables a la luz de una óptima relación médico-paciente. La participación activa del paciente en la toma de decisiones, conociendo el impacto de la falta de adherencia sobre su evolución clínica, calidad de vida y pronóstico vital, así como las alternativas terapéuticas disponibles, nos permitirá personalizar el tratamiento tras una decisión razonada y consensuada con el paciente<sup>6, 16, 17</sup>. En este ámbito, las dificultades expresadas para el cumplimiento de la terapia nebulizada suelen ser la falta de percepción de efectividad del tratamiento, la carga global de la medicación y la interferencia con la calidad de vida, la dificultad en el manejo de los distintos dispositivos de nebulización y el tiempo de nebulización prolongado. Estas

dificultades se tratan de resolver con los nuevos nebulizadores de malla, entre ellos el Ineb®, que nos permite acortar los tiempos de nebulización con un dispositivo de fácil uso.

La mayoría de las publicaciones de adherencia en pacientes con bronquiectasias lo son en pacientes con FQ<sup>8, 9, 18-21</sup>. En ellas, la adherencia detectada es muy variable, oscilando entre el 40 y el 80% e identificando claramente que las medidas indirectas para su medición son francamente insuficientes para reflejar la magnitud real de este problema<sup>18</sup>. En el trabajo multicéntrico prospectivo de Haworth y cols<sup>15</sup> y en el retrospectivo de Guline y cols de una cohorte española<sup>22</sup>, ambos con un grupo de pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ y de perfil similar al nuestro (en términos de edad, grado de obstrucción espirométrica y monitorización con nebulizador electrónico Ineb®), la adherencia global era del 76% y 73%, más de 10 puntos por debajo de la obtenida en nuestro grupo. Otro estudio muy reciente de McCollough y cols<sup>23</sup> detectó una adherencia a los antibióticos nebulizados, medida por métodos indirectos y, por tanto, posiblemente sobreestimada, del 53%. A pesar de estos bajos valores de adherencia, ésta tuvo un impacto estadísticamente significativo en el número de exacerbaciones y al límite de la significación en los síntomas respiratorios. Aunque no hemos medido calidad de vida, ni tampoco era el objetivo de esta publicación el valorar el impacto del tratamiento en términos de agudización, ingresos o función pulmonar, podríamos afirmar que los valores excepcionalmente elevados de adherencia podrían reflejar, además de la facilidad de manejo del nebulizador, el impacto positivo de esta modalidad terapéutica sobre el control clínico de los exacerbadores frecuentes, como eran los pacientes incluidos en este estudio.

Nuestro trabajo pone de manifiesto un uso adecuado del nebulizador en la mayoría de los pacientes (97%), incluso para aquellos con presuntas dificultades de aprendizaje, como son las personas mayores. Además, la portabilidad del dispositivo y los tiempos cortos de nebulización, si bien son dependientes de los valores de función pulmonar y del aprendizaje previo, disminuirán la carga de la medicación en sus actividades cotidianas. En nuestro grupo de pacientes con edad media por encima de la sexta década de la vida y con obstrucción bronquial leve-moderada, los tiempos de nebulización son más que aceptables, con una media de seis minutos.

En el análisis de nuestros datos no hemos podido identificar factores relacionados con el incumplimiento, posiblemente porque el número de

incumplidores en cada subgrupo era muy escaso como para obtener resultados relevantes. De hecho, la menor adherencia en los pacientes con obstrucción espirométrica grave parece artefactada por la mala cumplimentación de 4 de los 13 sujetos de este subgrupo. A diferencia de otros estudios previos de pacientes con bronquiectasias, en los que se definía como perfil de incumplidor aquellos jóvenes afectados de FQ<sup>18, 24</sup>, en nuestro estudio no hemos podido identificar la edad como una variable de peso en la falta de adherencia. Eso puede suponer que ésta no es un factor clave y quizá si lo sea la carga global de los tratamientos y su interferencia con la vida diaria que tienen que soportar los pacientes con FQ.

Son varias las limitaciones del estudio que pueden alterar la interpretación de los resultados. La primera de ellas es la posible mejoría de la adherencia en pacientes instruidos previamente en el manejo del nebulizador, variable no recogida en todos los pacientes del estudio. El programa Insight® dispone de un módulo de aprendizaje que nos permite entrenar al paciente para optimizar los flujos y los tiempos de nebulización. Por tanto, los centros hospitalarios con una estructura adecuada que permita el entrenamiento del paciente previo al inicio de la terapia nebulizada podrían sesgar, en positivo, los valores de la adherencia. La segunda limitación es la no consideración de la variable “carga de tratamiento” en su impacto en la adherencia. O sea, no hemos evaluado si el tratamiento de base de los pacientes es similar, tanto en terapia oral como en nebulizada y si eso pudiera tener relevancia en los resultados finales. La tercera limitación potencial del estudio es la variabilidad entre pacientes en el tiempo transcurrido desde la indicación del fármaco hasta el momento del análisis. Esto, más bien, podría constituirse como una fortaleza del estudio. Entendiendo que la adherencia no es una constante, casi siempre empeora de una forma directamente proporcional al paso del tiempo y a la mejoría clínica tras implementar el tratamiento, circunstancia no detectada en nuestro análisis. Otra potencial limitación vendría condicionada por la propia ventaja del estudio, su carácter multicéntrico. La frecuencia o intensidad del seguimiento ambulatorio podría condicionar la adherencia. Pacientes con revisiones frecuentes o aquellos en los cuales la descarga de datos del nebulizador Ineb® forma parte de la evaluación rutinaria podrían ser más adherentes que aquellos con vigilancia más laxa y sin monitorización de la adherencia como parte del control clínico habitual. Finalmente, el número total de pacientes o el número de pacientes agrupados según etiología de las bronquiectasias, podría

ser insuficiente para alcanzar la potencia estadística suficiente y demostrar diferencias significativas en los parámetros a estudio.

En cualquier caso y teniendo en cuenta estas limitaciones, nuestro estudio tiene una indudable utilidad clínica. La pareja Promixín®-Ineb® es una alternativa útil en el tratamiento de las bronquiectasias colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*, con unos resultados excelentes en términos de adherencia y manejo del nebulizador. Dirimir si esta circunstancia tiene impacto pronóstico en términos de función pulmonar, reducción de la incidencia de exacerbaciones y consumo de recursos queda fuera del espíritu de esta publicación inicial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ et al. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1754-60.
2. Hernández C, Abreu J, Jiménez A et al. Función pulmonar y calidad de vida en relación con la colonización bronquial en adultos con bronquiectasias no debida a fibrosis quística. *MedClin (Barc)* 2002; 118: 130-4.
3. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M et al. Factors associated with lung function decline in patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132: 1565-72.
4. Davies G, Wells AU, Doffman S et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2006; 28: 974-9.
5. 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: 843-9.
6. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. OMS 2004. Disponible en <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/nc-adherencia.pdf>.
7. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al. Intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.).
8. McNamara PS, McCormack P, McDonald AJ et al. Open adherence monitoring using routine data download from an adaptive aerosol delivery nebuliser in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibr* 2009; 8: 258-63.
9. Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP et al. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibr* 2011; 10: 258-64.
10. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 629-40.
11. Weycker D, Edelsberg J, Oster G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med* 2005; 12: 205-9.
12. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA et al. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest* 2010; 138: 944-9.
13. Martínez García MA, Soler Cataluña JJ. EPOC y bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (Supl 3): 11-7.
14. Hansen RA, Kim MM, Song L et al. Comparison of methods to assess medication adherence and classify non adherence. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 413-2.
15. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189 (8): 975-982.
16. Ari A, Fink JB. Guidelines for aerosol devices in infants, children and adults: which to choose, why and how to achieve effective aerosol therapy. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 561-72.
17. McCullough A, Tunney MM, Elborn JS et al. "All illness is personal to that individual": a qualitative study of patients' perspectives on treatment adherence in bronchiectasis. *Health Expect* 2014, doi:10.1111/hex.12217.
18. Daniels T, Goodacre L, Sutton C et al. Accurate assessment of adherence. Self-report and clinician report vs electronic monitoring of nebulizers. *Chest* 2011; 140: 425-32.
19. Latchford G, Duff A, Quinn J et al. Adherence to nebulised antibiotics in cystic fibrosis. *Patient Educ Couns* 2009; 75: 141-4.
20. Kettler LJ, Sawyer SM, Winefield HR et al. Determinants of adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57: 459-64.
21. Ball R, Southern KW, McCormack P et al. Adherence to nebulised therapies in adolescents with cystic fibrosis is best on week-days during school term-time. *J Cystic Fibr* 2013; 12: 440-4.
22. Guliní M, Prados C, Pérez A et al. Calidad de vida y adherencia a la antibioterapia nebulizada mediante un nuevo dispositivo en bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Enferm Clin* 2012; 22: 148-53.
23. McCullough A, Tunney MM, Quittner AL et al. Treatment adherence and health outcomes in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 107-17.
24. Navas B, Vaquero JM, Casas F. Monitorización del tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Estudio multicéntrico. *Rev Esp Patol Torac* 2014; 26: 89-96.