



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 062-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOBRAMICINA EN POLVO SECO PARA  
INHALACION EN PACIENTES CON BRONQUIECTASIAS NO ASOCIADAS  
A FIBROSIS QUISTICA COLONIZADAS POR PSEUDOMONA  
AERUGINOSA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS  
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Agosto, 2016*



## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Patricia Pimentel Álvarez — Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
3. Angela Uyen Cateriano — Equipo Técnico del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias —IETSI-ESSALUD.
4. Gabriel Vidal Domínguez — Médico internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
5. Luis Hercilla Vásquez – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD.



## **CONFLICTO DE INTERÉS.**

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud-EsSalud

## **CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de tobramicina en polvo seco para inhalación en pacientes con bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística colonizadas por pseudomona aeruginosa . Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 062–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

## LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
EMA	Agencia de Medicamentos Europea
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
FQ	Fibrosis quística
GCP	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HSE	Health Systems Evidence
MA	Meta-Análisis
NICE	Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
OR	Odds Ratio
PA	Pseudomona Aeruginosa
RS	Revisión Sistemática
SMC	Consortio Escocés de Medicinas



# CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO .....	5
II.	INTRODUCCIÓN .....	6
A.	ANTECEDENTES.....	6
B.	ASPECTOS GENERALES.....	7
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	9
III.	METODOLOGÍA .....	12
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	12
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	12
IV.	RESULTADOS.....	13
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
B.	DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA.....	14
V.	DISCUSIÓN .....	19
VI.	CONCLUSIONES.....	22
VII.	RECOMENDACIONES.....	23
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- Las bronquiectasias pueden estar causadas por un grupo heterogéneo de patologías y su sintomatología dependerá en gran parte de la patología de fondo, específicamente en fibrosis quística, las bronquiectasias suelen ser más severas por lo cual el tratamiento, pronóstico y la evidencia suelen hacer diferencia entre estos dos tipos de bronquiectasia, las asociados a fibrosis quística y las no asociados a fibrosis quística.
- En pacientes con Bronquiectasias, la colonización bacteriana es frecuente y su erradicación por lo general es muy difícil. Con el objetivo de reducir la carga bacteriana y así reducir la respuesta inflamatoria se postula usar tratamiento profiláctico con antibióticos, entre las distintas vías de administración se postula que los antibioticos inhalatorios en casos de infección crónica estable podrían ser eficaces, es por ello que se postula el uso de tobramicina en polvo inhalatoria para el manejo de la colonización en pacientes con bronquiectasias con pseudomona aeruginosa y sin fibrosis quística.
- Si bien la mayor parte de evidencia disponible en cuanto al manejo de bronquiectasias, se refiere a pacientes con Fibrosis quística, el uso de antibióticos inhalatorios en pacientes sin fibrosis quística tiene una eficacia discutible. Incluso la evidencia de baja calidad se refiere a la preparación de tobramicina en solución y no en polvo.
- Cabe resaltar que incluso la poca evidencia disponible muestra que los eventos adversos con el uso de tobramicina polvo son frecuentes y podrían afectar la adherencia.
- Ante la evidencia limitada y con limitaciones serias en cuanto a la metodología y ante el riesgo considerable de eventos adversos es que el Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de la tobramicina en polvo inhalatoria para pacientes con bronquiectasias colonizados con pseudomona y sin fibrosis quística.

## II. INTRODUCCIÓN

### ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación ha recibido la solicitud de evaluar la eficacia y seguridad de tobramicina en polvo seco para inhalación en pacientes con bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística colonizada por *Pseudomona Aeruginosa* dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD. Esta acción sigue lo estipulado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016** y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de tobramicina en polvo seco para inhalación en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO originalmente propuesta por parte del Dr. Carlos Ibérico Barrera, médico neumólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal, fue la siguiente:

<b>P</b>	Paciente niño o adulto con diagnóstico de bronquiectasia no fibrosis quística colonizado con <i>Pseudomona Aeruginosa</i> confirmada por dos cultivos en los últimos 6 meses.
<b>I</b>	Profilaxis secundaria uso de tobramicina 28 mg en polvo inhalatoria
<b>C</b>	Vs Placebo No uso de profilaxis
<b>O</b>	Exacerbaciones, calidad de vida, número de hospitalizaciones, función pulmonar, atenciones en emergencia, uso de fármacos concomitantes, eventos adversos

Se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Esta validación se realizó con los Doctores Gabriel Vidal Domínguez y Luis Hercilla Domínguez, siendo la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación la siguiente:

<b>P</b>	Pacientes con bronquiectasia no asociada a fibrosis quística colonizada con <i>pseudomona aeruginosa</i> en mayores de 6 años
<b>I</b>	Tobramicina polvo seco inhalatorio capsulas de 28mg para profilaxis secundaria.
<b>C</b>	Placebo (no profilaxis secundaria).

O	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de exacerbaciones, hospitalizaciones</li> <li>• Calidad de vida.</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
---	--

## ASPECTOS GENERALES

La bronquiectasia es una alteración anatómica acompañada de cambios histológicos, con dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios. No es considerada como una enfermedad en sí misma, sino que es el resultado final de enfermedades o agresiones diferentes (McShane, Naureckas, Tino, & Streck, 2013). Por lo general, surge como complicación de una patología de fondo, ya sea inflamatoria crónica o infecciosa. Existen reportes que evidencian un aumento en la prevalencia de las bronquiectasias. Así, Seitz et al. encontró que entre el 2000 al 2007 el número de los diagnósticos de bronquiectasias en Estados Unidos tuvo un aumento porcentual anual de 8,74%, con una prevalencia de periodo de 1,106 casos por 100,000 (Seitz, Olivier, Adjemian, Holland, & Prevots, 2012). Además las bronquiectasias generan una importante carga para el sistema de salud, ya que se requieren largas estancias hospitalarias, consultas ambulatorias frecuentes y terapia médica extensa, solo en Estados Unidos se encontró que significan \$ 630 millones al año de gasto en salud (Brodt, Stovold, & Zhang, 2014).

Las bronquiectasias se clasifican en: 1) Las que se encuentran asociadas a fibrosis quística (FQ) y 2) Las no asociadas a fibrosis quística. Se tiene poca información acerca de la prevalencia de las bronquiectasias no asociadas a FQ. En Finlandia la incidencia de bronquiectasias no asociadas a FQ en menores de 15 años fue estimada en 0.5 en 100,000 por año, y en 3.9 en 100.000 para la población general (Hnin et al., 2015). Algunas de las causas subyacentes de las bronquiectasias no relacionadas a fibrosis quística son: Post infecciosas (Neumonía, tuberculosis, virus), congénitas (estructural, enfisema lobar, traqueomegalia), inmunodeficiencia adquirida (VIH, inducida por quimio o radioterapia) anomalías ciliares, cuerpo extraño, tumores bronquiales, reflujo gastro esofágico, entre otras (Stafler & Carr, 2010).

Hasta hace algunos años las bronquiectasias no asociadas a FQ eran consideradas como "raras" ya que se pensaba que se trataba de un fenómeno poco frecuente, sin embargo, factores como la frecuente irritación crónica de las vías respiratorias (por factores ambientales), la falta de inmunización, el acceso limitado al sistema de salud, los factores nutricionales y el uso de tecnología más adecuada como la tomografía computarizada de alta resolución hacen que la identificación de bronquiectasias vaya en aumento en países desarrollados y subdesarrollados (Stafler & Carr, 2010), (García & Cataluña, 2010).

La extrapolación de los datos sobre bronquiectasias en pacientes con FQ a pacientes sin FQ es difícil, debido a que la fisiopatología es diferente, existe gran heterogeneidad en cuanto a los diagnósticos de fondo en las bronquiectasias no FQ (Chalmers et al., 2012). Si bien las bronquiectasias representan un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias (exacerbaciones), muchas veces las infecciones se hacen crónicas y se desarrolla colonización, siendo *Pseudomonas Aeruginosa* (PA) uno de los patógenos más frecuentes en la colonización (Finch, McDonnell, Abo-Leyah, Aliberti, & Chalmers, 2015). Existe una relación directa entre la carga bacteriana en vías respiratorias y la inflamación sistémica en pacientes con bronquiectasias no asociadas a FQ, es decir, a mayor carga bacteriana; los síntomas respiratorios son más severos, aumentando también el riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones (Chalmers et al., 2012). PA es uno de los patógenos predominantes en adultos con bronquiectasias asociadas y no asociadas a FQ, estando presente en 81% y 46% de los pacientes, respectivamente (Chalmers et al., 2012; Grimwood, Bell, & Chang, 2014). La colonización con PA está asociada a empeoramiento de los síntomas y de la calidad de vida (García & Cataluña, 2010), además en bronquiectasias no asociadas a FQ, con infección bronquial crónica por PA, esta infección se encuentra asociada a empeoramiento de la función pulmonar y aumento de la morbilidad y la mortalidad (Chalmers et al., 2012a; Finch et al., 2015). El principal objetivo de la terapia en bronquiectasias (que no se encuentran en fase de exacerbación) es mejorar la calidad de vida, disminuyendo los síntomas (especialmente la tos y falta de aire), reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones; y la carga microbiana (Welsh, Evans, Fowler, & Spencer, 2015).



El uso de antibióticos inhalatorios, busca además disminuir los eventos adversos que pudieran causar los antibióticos sistémicos y su eficacia ha sido estudiada principalmente en pacientes con FQ para tratar la infección bronquial crónica por PA (Chalmers et al., 2012). Su uso, ha sido recomendado en algunos casos específicos de bronquiectasias en pacientes estables con FQ e infección con PA (Vendrell, Muñoz, & Gracia, 2015a)(Pasteur, Bilton, Hill, & on behalf of the British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guideline Group, 2010). La mayor parte de la evidencia que apoya el uso de antibióticos inhalados (como tobramicina, gentamicina y colistina), proviene de estudios en pacientes con FQ, limitando la generalización de los resultados.



Actualmente, la profilaxis secundaria (para la colonización con PA) con antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no asociadas a FQ infectados con PA, es controversial, incluso se sugiere que el uso de antibióticos inhalados a largo plazo puede asociarse a resistencia bacteriana (CHINI). Sin embargo, aun si se decide el uso de antibióticos inhalatorios, la guía de práctica clínica recomienda el uso de solución sulfatada de tobramicina y colistina, ya que se sugiere que su uso a largo plazo, reduce la carga bacteriana en esputo (debido a la alta concentración de fármaco en las vías respiratorias), reduciendo el riesgo de eventos adversos

sistémicos (con respecto al uso de antibióticos sistémicos)(McShane et al., 2013). No obstante, el impacto del uso de antibióticos inhalatorios sobre desenlaces clínicos de relevancia desde la perspectiva del paciente (calidad de vida), no es clara. por ejemplo, luego un estudio realizado con tobramicina inhalada en solución en pacientes con bronquiectasias no FQ, se obtuvo como resultado una reducción en la densidad bacteriana en la secreción mucosa de vías aéreas (Ramsey et al., 1993)(Vendrell, Muñoz, & Gracia, 2015b) cabe resaltar que esta evidencia no demostró alguna mejoría en cuanto al estado clínico del paciente.

La indicación específica de la tobramicina en solución inhalada, es para pacientes que tienen tres o más exacerbaciones por año o en los que tienen menos exacerbaciones, pero presentan una morbilidad significativa (Pasteur et al., 2010). En una revisión sistemática Cochrane publicada en el 2015 (Hnin et al., 2015), se evaluó la eficacia de los antibióticos inhalatorios de uso prolongado en bronquiectasias no asociadas a FQ, y si bien esta revisión muestra efectos positivos de los antibióticos inhalatorios en cuanto a la reducción del número de exacerbaciones (meta-análisis), cabe resaltar que para el desenlace "exacerbación", la tobramicina fue el único antibiótico que no mostró un efecto beneficioso. la forma evaluada de tobramicina inhalatoria evaluada fue la solución de tobramicina, y no el polvo seco que es la formulación propuesta en la presente pregunta PICO.

## TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

La Tobramicina es un antibacteriano aminoglucósido que actúa inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias por unión a la unidad ribosomal 30S. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las concentraciones inhibitorias. Actualmente presenta dos presentaciones para inhalación, una solución para nebulización de 300 mg/ 5 ml y la tobramicina en polvo seco en capsulas de 28mg (EMA, 2003). La tobramicina en polvo para inhalación, está aprobada por la Agencia europea de medicamentos y por la FDA para el tratamiento supresor de las infecciones pulmonares crónicas debidas a *Pseudomonas Aeruginosa* en pacientes adultos y niños con fibrosis quística a partir de 6 años de edad.

### **Food and Drug Administration, FDA, (FDA, 2012):**

La Indicación propuesta de la tobramicina inhalatoria en polvo seco (TPI) fue el manejo de pacientes con fibrosis quística con PA. Existen actualmente dos productos aprobados para el manejo de PA en pacientes con FQ, uno es la tobramicina en solución para nebulización que requiere un nebulizador y compresor especial, la dosis de tratamiento es de 300 mg dos veces al día en ciclos que se repiten cada 28 días, y cuyo nombre comercial es TOBI; y el otro antibiótico es aztreonam. Ante la FDA

además de los documentos para su aprobación, se encuentra un documento de un comité de FDA en donde se hace la evaluación de tecnología correspondiente. Este documento además de las especificaciones técnicas, analiza la evidencia presentada en algunos ensayos clínicos (todos en pacientes con FQ). En las conclusiones de la FDA luego de revisados los ensayos clínicos presentados por el fabricante, se mencionan observaciones importantes, los puntos más importantes son incluidos a continuación como evidencia indirecta y relevante para la presente evaluación de tecnología:

- **Con respecto a estudio C2301**, que fue un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo de 56 días (1 ciclo de 28 días tobramicina vs placebo) seguido de 28 días "off" (sin tratamiento) presentó las siguientes observaciones: Se encontró que el análisis primario excluyó a 41% de la población aleatorizada y el análisis se basó en 61 (59%) de la población original de 102 pacientes, no existe información sobre el motivo de los abandonos. Aunque ambos grupos (TIP y de placebo) tuvieron una mejoría en el VEF1% después de su primer curso de terapia, las mejoras en estos dos grupos disminuyeron en el siguiente ciclo. La sostenibilidad de las mejoras en VEF1% preocupa, pues estas no se correlacionaron con mejoras para otros resultados clínicos importantes, tales como reducciones en el uso de antibióticos o del número de hospitalizaciones. Otra de las limitaciones es la modificación del número de muestra y las modificaciones del protocolo que hicieron que no se puedan medir desenlaces secundarios.
- **Con respecto al estudio C2303**, que fue un doble ciego, placebo controlado de 8 semanas (4 en terapia vs placebo y 4 "off"). Este estudio tenía como objetivo evaluar eficacia y seguridad en pacientes con FQ con PA, las observaciones fueron: El estudio no llegó a tener el número de pacientes descrito en su muestra proyectada, por lo cual no cumplió con su objetivo primario. Los análisis de sensibilidad y apoyo adicionales no mostraron significancia. Aunque hay una sugerencia débil de un beneficio de la terapia TIP en términos de mejoras VEF1% en base a comparaciones numéricas y representaciones gráficas, no se pueden hacer inferencias estadísticas válidas.
- **Con respecto a Estudio C2302 (ID NCT00388505)**: Este fue un ensayo clínico de fase III, etiqueta abierta, multicéntrico aleatorizado para evaluar la seguridad de tobramicina polvo para inhalación. En comparación con la solución de tobramicina para inhalación en sujetos con fibrosis quística. En este estudio de etiqueta abierta, comparativo de 25 semanas (3 ciclos de 4 semanas con y sin terapia) en pacientes con FQ con PA, mayores de 6 años. Se observó que un mayor porcentaje de abandonos se observaron en el grupo de TIP y una mayor proporción de abandonos fueron atribuidas a eventos

adversos (13,0% vs. 8,1%). Se observaron mejoras en el volumen máximo de aire espirado en el primer segundo (FEV1) sin embargo estas fueron modestas y cayeron por debajo de sus niveles de línea de base después del primer ciclo. Existieron altas tasas de datos faltantes y se encontraron diferencias en las mediciones estos factores hicieron comparaciones difíciles. No se ha identificado ninguna publicación al respecto y el auspiciador fue NOVARTIS.

- **En cuanto a la seguridad**, la FDA encuentra una mayor incidencia de eventos adversos en el grupo TIP (general y por ciclo), particularmente en los ciclos 1 y 3. En el brazo de TIP, 90,3% de los sujetos informó de un evento adverso frente a 84,2% de los sujetos en el grupo de TOBI. Hubo al menos un 4% de incidencia mayor de eventos adversos en el grupo tratado con TIP con relación al grupo tratado con TOBI (respiratorios, torácicos y mediastínicos). El estudio C2302 que incluyó 517 sujetos (308 en el brazo de TIP y 209 en el grupo de TOBI) hubieron 3 muertes en el brazo TIP (en comparación con ninguna en el grupo de TOBI), y dos de estas muertes son atribuibles a las exacerbaciones pulmonares. Eventos adversos locales como disfonía y disgeusia se observaron con mayor frecuencia con TIP en comparación con TOBI. La tos se informó en el 48% de los pacientes de TIP y el 31% de TOBI pacientes. Hubieron más interrupciones en el brazo TIP que el brazo TOBI (83 sujetos [26,9%] y 38 [18,2%] respectivamente). Hubieron interrupciones atribuidas a eventos adversos (14% en TIP vs. 8,1% en TOBI) y la revocación del consentimiento (TIP 7,8% y TOBI 4,3%).



**Agencia Europea de Medicamentos (EMA):** Tobramicina en polvo seco está indicado para el tratamiento supresor de la infección pulmonar crónica por *Pseudomonas Aeruginosa* en adultos y niños mayores de 6 años y mayores con fibrosis quística.



En el Perú, según la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID), el mercado cuenta con registro sanitario de TOBI PODHALER (cápsulas para inhalación) 28mg. Sin embargo no se registra precio ni para el sector privado ni el público.

### III. METODOLOGÍA

#### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de tobramicina en polvo seco para inhalación para pacientes con bronquiectasis no asociadas a FQ colonizadas por PA en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, DARE y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

#### TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos libres:

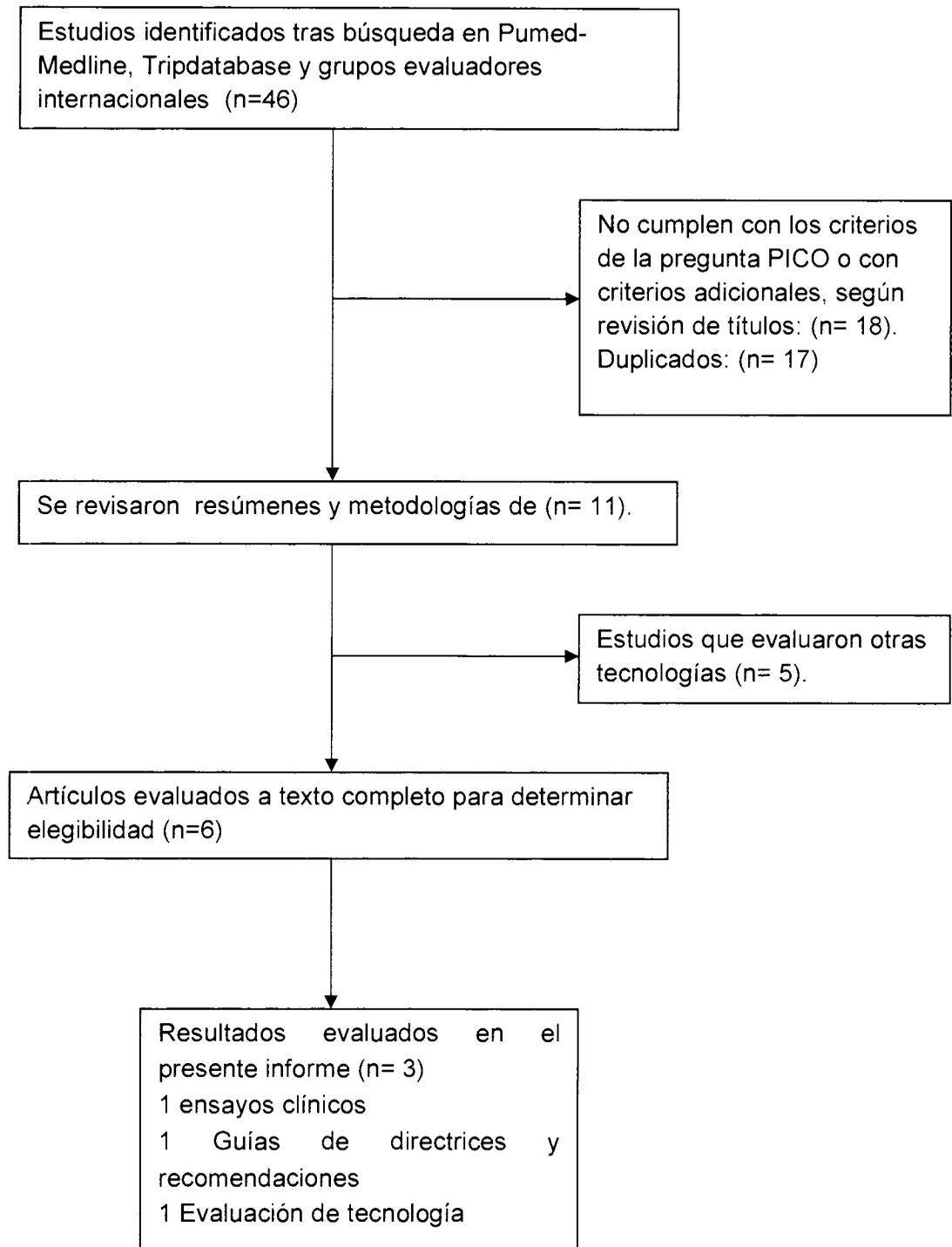
- Administration, Inhalation
- Bronchiectasis/complications
- Bronchiectasis/drug therapy
- Bronchiectasis/physiopathology
- Clinical Trials as Topic
- Cystic Fibrosis/drug therapy
- Dose-Response Relationship, Drug
- Dry Powder Inhalers
- Forced Expiratory Volume
- Humans
- Lung/pathology
- Powders
- Pseudomonas aeruginosa/pathogenicity
- Pseudomonas Infections/drug therapy
- Respiratory Tract Infections/drug therapy
- Tobramycin/administration & dosage
- Tobramycin/adverse effects
- Tobramycin/blood
- Tobramycin/pharmacokinetics

#### CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y ensayos controlados que hayan evaluado los efectos de Tobramicina como polvo inhalatorio en pacientes con bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística. Luego se recurrió a estudios observacionales prospectivos y con grupo control, estudios retrospectivos, casos controles o series de casos. Además se incluyeron las GPC publicadas en los últimos 10 años.

## IV. RESULTADOS

### Flujograma de selección de bibliografía



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de Tobramicina polvo inhalatorio en el tratamiento de bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística según la pregunta PICO establecida. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

**Guías Clínicas:** Se identificó una única guía consensuada de recomendaciones en el manejo de las bronquiectasias no asociadas a FQ colonizadas por PA, esta fue elaborada por la sociedad de tórax de Reino Unido.

**Evaluaciones de tecnología sanitaria:** Se identificó una evaluación de la tecnología que puede ser considerada como evidencia indirecta ya que es realizada en población con FQ y es presentada como un reporte para la FDA por un comité revisor, esta fue descrita en detalle en la sección de tecnología sanitaria.

**Revisiones sistemáticas:** No se encontraron revisiones sistemáticas

**Ensayos clínicos:** Un ensayo de fase uno es considerada la única evidencia directa para nuestra población y la tecnología de interés.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

**Sociedad de Tórax británica –“Guía de práctica clínica para bronquiectasias no asociadas a Fibrosis quística 2010.”(Pasteur et al., 2010).**

Esta guía elaborada por la sociedad británica de tórax de Reino Unido, elaboró la guía y la publicó en el año 2010. Para lo cual realizaron una búsqueda bibliográfica y por medio de sub grupos de expertos analizaron la evidencia a ser incluida en la guía y brindaron recomendaciones por consenso de los subgrupos de expertos, basados en esta evidencia. Los métodos de evaluación y graduación de las recomendaciones fueron desarrollados por la red interuniversitaria de guías escocesas (SIGN). El nivel de evidencia y de recomendación sigue a cada recomendación se describen a continuación:

Los objetivos del tratamiento de acuerdo a la guía son: Identificar y tratar la causa subyacente para prevenir la progresión, mantener o mejorar la función pulmonar, mejorar la calidad de vida mediante la reducción de los síntomas diarios y exacerbaciones, y en niños, lograr un crecimiento y desarrollo normal. Cabe mencionar que entre las recomendaciones de antibióticos para tratar las

exacerbaciones no se encuentra la Tobramicina y que en cuanto al tratamiento antibiótico a largo plazo (cuyo objetivo es mejorar los síntomas, reducir el número de exacerbaciones y para mejorar la calidad de vida), la guía menciona que los antibióticos inhalatorios llegan a buena concentración en vía aérea con poco riesgo de toxicidad sistémica por lo cual recomiendan el uso de antibióticos nebulizados en: Pacientes que tienen 3 o más exacerbaciones por año que requieren antibióticos a largo plazo (C<sup>123</sup>) o los que tienen menos exacerbaciones pero estas le causan morbilidad significativa. De acuerdo a su recomendación, los antibióticos nebulizados a largo plazo deben ser considerados si existe colonización crónica por PA y el antibiótico de elección debe ser guiado por resultados de sensibilidad (C). Los antibióticos listados para nebulización en esta guía son gentamicina, tobramicina, amoxicilina polvo y colistina; sin embargo ninguno de estos está licenciado para bronquiectasias no relacionadas a FQ, que es en este caso nuestra población de interés.

Es importante remarcar que las presentaciones de tobramicina encontradas en esta guía se refieren a soluciones para nebulización y no la presentación en polvo propuesta.

La recomendación del uso de antibióticos inhalatorios es de clase C (mucho de esta evidencia viene de estudios extrapolados de FQ) por ello, la guía recalca que se necesitan más estudios para determinar el antibiótico óptimo y las dosis requeridas para los tratamientos de largo plazo con antibióticos inhalados, y que se necesitan ensayos clínicos controlados aleatorizados para investigar la eficacia de los antibióticos nebulizados en pacientes con bronquiectasias.

En conclusión, a pesar de que la presente guía carece de información de calidad para esta población y específicamente para los antibióticos inhalatorios a largo plazo para pacientes con pseudomona aeruginosa, esta falta de calidad de evidencia es atribuible a la falta de desarrollo de ensayos clínicos, más aun, las opciones presentes con baja calidad de evidencia mencionan a la Tobramicina inhalatoria en su presentación como solución mas no como polvo seco que es la presentación propuesta en la pregunta PICO. Esto se adiciona a lo mencionado sobre la pertinencia de brindar antibióticos inhalatorios a largo plazo, ya que la falta de evidencia al respecto hace controversial su recomendación.

---

<sup>1</sup> Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2 ++

<sup>2</sup> El nivel 2++ representa las revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o caso control de alta calidad con muy bajo riesgo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación sea causal

<sup>3</sup> El nivel 2+ representa estudios de Cohortes o caso control con un bajo riesgo de confusión o sesgo y moderada probabilidad de relación causal

## ii. Ensayos clínicos

El único ensayo clínico considerado como evidencia directa para la población de interés de la pregunta PICO es un ensayo clínico de fase I:

**Hoppentocht et al., 2016 – “Evaluación de la tolerabilidad y farmacocinética de la tobramicina en polvo seco base libre de excipientes en pacientes con bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística. 2015.”**

Este ensayo de fase I, se buscaba evaluar la tolerabilidad y los parámetros farmacocinéticos tobramicina en polvo seco como base libre inhalada (sin excipientes) en pacientes con bronquiectasia no asociada a fibrosis no quística, cabe señalar que en este estudio se usó una tobramicina libre de excipientes y con un dispositivo especial para su uso (Cyclops). Se incluyeron ocho participantes confirmados por tomografía se les evaluó durante cuatro visitas consecutivas, con por lo menos 7 días de diferencia. los participantes recibieron una dosis de tobramicina en polvo seco que se incrementaba en cada visita gradualmente: 30, 60, 120 o 240 mg cada capsula contiene 30 mg.

La tolerancia se evaluó mediante espirometría, interrogatorio y registro de observaciones sobre los efectos adversos. Los dos primeros participantes tuvieron leves quejas de un mal sabor, dos participantes informaron tener tos leve. La tos parece ser un evento adverso inmediatamente después de la inhalación de tobramicina, tanto en pacientes con FQ y sin ella, ya que también se encontró en el ensayo en pacientes con FQ (Konstan et al., 2011). Cuatro participantes mostraron una caída en el FEV1, seis caídas significativas se registraron en un total de 32 mediciones (19%), sin embargo el autor explica que todos ellos tenían asma, no queda claro cuál es el impacto clínico de las variaciones en el FEV1 de estos pacientes y a pesar de que la EMA lo recomienda como desenlace, no parece brindar evidencia suficiente para sustentar los beneficios de esta tecnología.

Varias limitaciones han sido encontradas en el presente estudio, entre ellas el diseño, no se describe el cálculo de tamaño de muestra, el estudio no presenta un análisis estadístico de los resultados, además si bien el objetivo fue evaluar la farmacocinética y la tolerabilidad, el diseño no permite sacar conclusiones sobre el impacto en la clínica de los pacientes, para lo cual sería útil desarrollar ensayos clínicos de fase II y III.

Si bien el presente ensayo pretende realizar comparaciones indirectas con el Podhaler (el dispositivo usado con la tobramicina polvo) y usa un dispositivo nuevo (Cyclops) para la administración de tobramicina, no se pueden inferir asociaciones en los desenlaces, o evaluar si existen diferencias o ventajas en cuanto a otros dispositivos.

Estos desenlaces deben ser evaluados independientemente del fármaco, se recomienda hacer un estudio separado con un grupo de control para compararlo con el dispositivo comúnmente usado. El requerir un entrenamiento previo en el uso del dispositivo de inhalación para poder alcanzar los resultados deseados hace que este sea un riesgo para el fracaso del tratamiento o la deficiente eficacia, sin embargo no mencionan cuanto tiempo tuvieron que entrenar a los pacientes para el uso del dispositivo ni cuán difícil es comparado con lo que se usa en nebulizaciones con soluciones de tobramicina.

### iii. Ensayos Clínicos no publicados

Además de los citados, se encuentran en *Clinicaltrials.gov* algunos ensayos que no han tenido publicaciones pero que tienen resultados relevantes expuestos, por ejemplo:

- **Ensayo clínico “Seguridad a largo plazo de tobramicina inhalada en polvo en pacientes con fibrosis quística” NCT01519661 (ClinicalTrials.Gov, 2015):** Llevado a cabo del 2012 al 2015, este es un ensayo clínico no aleatorizado, para evaluar seguridad, de un solo brazo y etiqueta abierta. Si bien no existe análisis estadístico, se evidencia que en este único brazo que recibía tobramicina polvo inhalatorio 224mg divididas en 112 mg por toma (4 capsulas) de una forma cíclica (28 días de terapia y 28 días de descanso). Sobre un total de 157 pacientes, solo 96 completaron, y 61 no completaron. De los 61 que no completaron 29 presentaron eventos adversos, 17 se retiraron del estudio, en 6 registran “falta de eficacia”, 3 pérdida de seguimiento y 6 con desviación de protocolo. Con 31.2% de eventos adversos serios y 85.4 de eventos adversos en total, hubiera sido importante publicar los resultados para un análisis de un resultado que puede ser muy controversial y brindar información valiosa para la decisión del uso de esta nueva tecnología.
- **Ensayo clínico “Tobramicina en polvo inhalatoria en fibrosis quística EVOLVE,** aleatorizado, doble ciego, para medir la seguridad y eficacia de tobramicina polvo inhalatoria, con ID: NCT00125346 llevado a cabo del 2005 al 2007. Llevado a cabo por NOVARTIS, buscaba enrolar 98 pacientes. La información en el sitio web de *clinicaltrials.gov* menciona que el estudio fue terminado por recomendación del comité de monitoreo de información.

### iv. Evidencia indirecta

Si bien no representa evidencia directa, el estudio EAGER (Konstan et al., 2011), ya que se realizó en población con FQ, es importante recalcar que en cuanto a la seguridad presenta algunos datos interesantes resumidos a continuación:

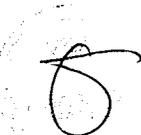


Este estudio de etiqueta abierta con 553 pacientes que fueron asignados al azar 3: 2 a Tobramicina inhalada en polvo seco (TIP) y a un grupo de tobramicina en solución, buscando evaluar la eficacia y seguridad de la tobramicina inhalada en polvo en pacientes con FQ y colonización por PA. El auspiciador del ensayo fue NOVARTIS.

- Un gran porcentaje de los pacientes tratados con TIP reportó eventos adversos versus los pacientes que recibieron solución: 90.3% versus 84.2%,  $p < 0.05$ .
- La mayor parte de estos eventos fueron moderados o severos TIP: 73.4% y 68.5% con solución.
- Los eventos fueron: Tos (fue el más frecuente) TIP: 48,4%; Solución: 31,1%. , disfonía (13,6% frente a 3,8%) y disgeusia (3,9% versus 0,5%). La incidencia de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos (27,4% y 29,2% respectivamente).
- Los trastornos pulmonares fueron el evento más frecuente en ambos grupos (TIP: 19,5%; Tobramicina solución: 18,7%).
- Las reacciones adversas graves fueron reportadas en ambos grupos, y las únicas 3 muertes reportadas pertenecían al grupo de TIS.
- En cuanto a la audiometría, veinte (25,6%) pacientes tratados con TIP y 7 (15,6%) tratados con solución, experimentaron disminución de alguna de las frecuencias en la audiología (no presentan p).
- La proporción de pacientes que requirió algún tratamiento anti PA nuevo, fue más alta con el uso de TIP que de la solución: 64,9% versus 54,5%  $p = 0.0148$ .



Este estudio a pesar de contar con muchas limitaciones metodológicas (hay datos perdidos, y las medidas en las visitas no fueron uniformes lo que pone en duda el resultado del estudio). Además evidencia el mayor riesgo de eventos adversos en el grupo de usuarios de tobramicina en polvo seco, así como eventos adversos que afectan la calidad de vida como las medidas de frecuencia disminuidas en la audiometría. Es importante resaltar el desenlace de necesidad de un nuevo antibiótico ya que la resistencia antibiótica es un riesgo ya descrito en el uso de antibióticos de largo plazo.



## V. DISCUSIÓN

Las bronquiectasias en pacientes que no tienen diagnóstico de fibrosis quística y tienen evidencia de presencia de PA, son un problema secundario a distintas patologías de base. En cuanto al tratamiento, se encontró que las recomendaciones brindadas sobre el uso de antibióticos inhalados para este grupo de pacientes están basadas en niveles de evidencia de baja calidad. Incluso aquellas recomendaciones brindadas con evidencia de baja calidad no incluyen a la fórmula propuesta que es tobramicina inhalatoria en polvo seco, de hecho, los pocos estudios que existen en cuanto al uso de tobramicina inhalatoria se han realizado con la solución para nebulización y en población con FQ (y no en población no-FQ o con la presentación de tobramicina en polvo seco).

La evidencia que respalda el uso de antibióticos inhalatorios es controversial, incluso en pacientes con FQ los ensayos clínicos tienen limitaciones metodológicas serias, presentando deficiencias en cuanto la definición y medición de las variables, la falta de cegamiento, y la interpretación subjetiva de los eventos adversos dificultan la interpretación de los resultados, por lo cual deben ser tomados con cautela. El estudio EAGER (Konstan et al., 2011) que evalúa el uso de tobramicina en polvo en pacientes con FQ tuvo serias deficiencias en el reporte de datos en las semanas 20 y 24 en las cuales hubo exclusión de información, por lo cual las conclusiones son cuestionables en cuanto a la eficacia de la tobramicina en polvo seco inhalatoria. Por otro lado se reporta que se retiraron más pacientes en los grupos de polvo seco debido a eventos adversos y la significación estadística para exacerbación, resistencia antibiótica, así como los datos clínicos y de eventos adversos no fueron reportados. De tal manera que el único beneficio identificable es el aumento del volumen espiratorio en el primer segundo luego de una inspiración, lo cual podría ser un indicador de disminución de la obstrucción espiratoria, sin embargo no mencionan cuál es el impacto clínico de este indicador en estos pacientes. Es así, que ante estos resultados en los cuales se encuentra solo un desenlace intermedio no clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente, y los cuestionamientos serios en cuanto a la eficacia; que el problema de la seguridad en cuanto al uso de tobramicina en polvo seco toma mayor relevancia, ya que se considera que existen serias preocupaciones en torno a la seguridad de estos pacientes generando dudas sobre su beneficio neto.

Otros autores han descrito también estas preocupaciones en cuanto a la eficacia y seguridad de la tobramicina polvo, así, se encontró una revisión sistemática llevada a cabo en la universidad de Sheffield. (Lesley Uttley & Tappenden, 2014), que describe los recientes hallazgos de una evaluación de tecnología sanitaria de dos antibióticos inhalatorios en polvo (colistimetato de sodio y tobramicina en polvo seco). Encontrando que la evidencia para demostrar la no inferioridad de las drogas en polvo frente a la solución, hasta el momento es cuestionable. Los ensayos no fueron suficientes para demostrar la no inferioridad utilizando criterios de primarios de valoración adecuados

para eficacia y la seguridad en el largo plazo, mencionando además que el efecto a largo plazo del tratamiento con inhaladores de polvo seco es incierto, e incluso el beneficio adicional de “aumento de la adherencia” tampoco ha sido comprobado mediante estos estudios. De hecho, se encontró que al ser los eventos adversos más frecuentes con el uso de inhaladores de polvo seco, pueden poner en peligro el cumplimiento de la terapéutica del paciente. Un beneficio potencial descrito a favor de inhaladores de polvo seco es el menor tiempo de administración, sin embargo hoy en día existen nebulizadores nuevos que favorecen una administración más rápida del medicamento (Lesley Uttley & Tappenden, 2014). Concluyen así que los beneficios de esta nueva tecnología sobre las actuales utilizadas aun no son claros, por lo cual la justificación para la no inferioridad no es suficiente y existe incertidumbre en cuanto al beneficio neto de estos antibióticos en polvo seco (Lesley Uttley & Tappenden, 2014).

Del mismo modo una revisión sistemática realizada por NICE para evaluar la efectividad y costo efectividad de dos drogas en polvo seco en pacientes con fibrosis quística (Tobramicina y colistimetato) (L. Uttley et al., 2013) ambas con sus respectivos dispositivos patentados de administración en pacientes con fibrosis quística y pseudomona. Esta revisión concluye que existen preocupaciones sobre los ensayos clínicos primarios en cuanto a la metodología y los desenlaces reportados, especialmente por la información faltante. Recalcan además que al parecer de acuerdo a la información presentada en los ensayos, las formulaciones en polvo parecen aumentar la probabilidad de exacerbación, así como de eventos adversos como tos, siendo menos tolerable.



Existen serias preocupaciones en cuanto a la seguridad y eficacia de la formulación en polvo seco de tobramicina, que merecen la pena ser mencionadas. Las observaciones realizadas por la FDA dejan ver que existen no solo limitaciones en cuanto a la evidencia presentada en los ensayos clínicos realizados en pacientes con fibrosis quística con los cuales se solicitó la aprobación, sino que además existen potenciales problemas en cuanto a la seguridad de este fármaco comparado con placebo y aun con la formulación en solución de la tobramicina ya existente. A pesar de todo lo descrito, llama la atención que no se haya evaluado la efectividad de esta formulación en un ensayo clínico de fase II y III para pacientes sin FQ, aun sabiendo de las limitaciones de la actual evidencia. Aun así se encontraron durante la búsqueda muchas revisiones narrativas (REF) y opiniones de expertos (REF) que recomiendan el uso de la tobramicina en polvo seco, sin sustentar dichas recomendaciones en evidencia empírica.



Cabe resaltar que el uso de tobramicina inhalatoria en polvo para pacientes con bronquiectasia no asociada a FQ, no se encuentra descrita como indicación en la aprobación del uso de la droga en instituciones reguladoras como la FDA y la EMA. Es así, que como evidencia directa para la pregunta PICO de la presente evaluación, solamente se encontró un ensayo de tolerabilidad y farmacocinética, el cual tiene

muchas limitaciones pero no contiene la evidencia necesaria para sustentar el uso de la tobramicina en polvo seco para inhalación en pacientes con bronquiectasias no asociadas a FQ.

En resumen, no existe evidencia proveniente de ensayos clínicos fase II o III, que sustenten el uso de TPI en pacientes con bronquiectasias no asociadas FQ. Además estudios sobre la seguridad del uso de tobramicina en polvo en pacientes con bronquiectasias asociadas a FQ sugieren que existe una mayor cantidad de eventos adversos que placebo y que otras presentaciones de tobramicina. Algunos estudios con evidencia de baja calidad sugieren que la tobramicina en solución podría tener algunas ventajas en la población con FQ, sin embargo, la evidencia que sustente el tratamiento a largo plazo de antibióticos inhalatorios es aún controversial.



## VI. CONCLUSIONES

- El tratamiento antibiótico inhalatorio por periodos largos en pacientes con colonización por PA y sin FQ no está sólidamente respaldado y se requiere de mayor evidencia para recomendarlo.
- La Tobramicina en polvo seco es una opción terapéutica que en pacientes con FQ ha demostrado tener mayores riesgos que beneficios usado como tratamiento antibiótico de largo plazo en pacientes con FQ y no se tiene la suficiente evidencia para incluirlo como terapia inhalatoria en pacientes sin FQ con colonización por PA.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de tobramicina inhalatoria en polvo según el esquema planteado en la pregunta PICO para pacientes adultos con diagnóstico de bronquiectasias colonizadas por PA en pacientes con bronquiectasias no asociadas a FQ.
- Dado que la evidencia que respalda el uso de antibióticos inhalatorios en pacientes con bronquiectasias no asociadas a FQ colonizadas por PA, es de muy baja calidad, se requiere estudios que evalúen de forma directa la eficacia y seguridad de los antibióticos inhalatorios en este grupo de pacientes.



## VII. RECOMENDACIONES

Actualmente se cuenta con opciones terapéuticas para tratar las exacerbaciones en pacientes con bronquiectasias sin fibrosis quística colonizados por PA. En cuanto a la profilaxis secundaria, en vista de que su aplicación es aun controversial, y en medio de un contexto en el cual la resistencia antibiótica es considerada un problema de salud pública, se recomienda evaluar otras opciones y mantener un seguimiento de estos pacientes evitando terapias antibióticas que no tienen eficacia y seguridad comprobadas.



VºBº  
INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICA  
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brodt, A. M., Stovold, E., & Zhang, L. (2014). Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 44(2), 382–393. <http://doi.org/10.1183/09031936.00018414>
2. Chalmers, J. D., Smith, M. P., McHugh, B. J., Doherty, C., Govan, J. R., & Hill, A. T. (2012). Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(7), 657–665. <http://doi.org/10.1164/rccm.201203-0487OC>
3. ClinicalTrials.Gov. (2015). Long Term Safety of Tobramycin Inhalation Powder in Patients With Cystic Fibrosis. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01519661?sect=X70156&term=tobramycin+powder&rank=5#outcome1>
4. EMA. (2003). FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO TOBI POHDALER. Agencia Europea de Medicamentos.
5. FDA. (2012, September). TOBI® Podhaler™ (Tobramycin Inhalation Powder 28 mg capsules) For the management of cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM317670.pdf>
6. Finch, S., McDonnell, M. J., Abo-Leyah, H., Aliberti, S., & Chalmers, J. D. (2015). A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(11), 1602–1611. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-333OC>
7. García, M. Á. M., & Cataluña, J. J. S. (2010). EPOC y bronquiectasias. *Archivos de Bronconeumología*, 46, 11–17. [http://doi.org/10.1016/S0300-2896\(10\)70021-1](http://doi.org/10.1016/S0300-2896(10)70021-1)
8. Grimwood, K., Bell, S. C., & Chang, A. B. (2014). Antimicrobial treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(10), 1277–1296. <http://doi.org/10.1586/14787210.2014.952282>
9. Hnin, K., Nguyen, C., Carson, K. V., Evans, D. J., Greenstone, M., & Smith, B. J. (2015). Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults. In The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Retrieved from <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001392.pub3>
10. Hoppentocht, M., Akkerman, O. W., Hagedoorn, P., Alffenaar, J.-W. C., van der Werf, T. S., Kerstjens, H. A. M., ... de Boer, A. H. (2016). Tolerability and Pharmacokinetic Evaluation of Inhaled Dry Powder Tobramycin Free Base in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Patients. *PLOS ONE*, 11(3), e0149768. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0149768>

11. Konstan, M. W., Flume, P. A., Kappler, M., Chiron, R., Higgins, M., Brockhaus, F., ... Geller, D. E. (2011). Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *Journal of Cystic Fibrosis*, 10(1), 54–61. <http://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.10.003>
12. McShane, P. J., Naureckas, E. T., Tino, G., & Strek, M. E. (2013). Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(6), 647–656. <http://doi.org/10.1164/rccm.201303-0411CI>
13. Pasteur, M. C., Bilton, D., Hill, A. T., & on behalf of the British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guideline Group. (2010). British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*, 65(Suppl 1), i1–i58. <http://doi.org/10.1136/thx.2010.136119>
14. Ramsey, B. W., Dorkin, H. L., Eisenberg, J. D., Gibson, R. L., Harwood, I. R., Kravitz, R. M., ... Smith, A. L. (1993). Efficacy of Aerosolized Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 328(24), 1740–1746. <http://doi.org/10.1056/NEJM199306173282403>
15. Seitz, A. E., Olivier, K. N., Adjemian, J., Holland, S. M., & Prevots, D. R. (2012). Trends in Bronchiectasis Among Medicare Beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*, 142(2), 432–439. <http://doi.org/10.1378/chest.11-2209>
16. Stafler, P., & Carr, S. B. (2010). Non-cystic fibrosis bronchiectasis: its diagnosis and management. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*, 95(3), 73–82. <http://doi.org/10.1136/adc.2007.130054>
17. Uttley, L., Harnan, S., Cantrell, A., Taylor, C., Walshaw, M., Brownlee, K., & Tappenden, P. (2013). Systematic review of the dry powder inhalers colistimethate sodium and tobramycin in cystic fibrosis. *European Respiratory Review*, 22(130), 476–486. <http://doi.org/10.1183/09059180.00001513>
18. Uttley, L., & Tappenden, P. (2014). Dry powder inhalers in cystic fibrosis: same old drugs but different benefits? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 20(6), 607–612. <http://doi.org/10.1097/MCP.000000000000109>
19. Vendrell, M., Muñoz, G., & Gracia, J. de. (2015a). Evidence of Inhaled Tobramycin in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 9(1), 30–36. <http://doi.org/10.2174/1874306401509010030>
20. Vendrell, M., Muñoz, G., & Gracia, J. de. (2015b). Evidence of Inhaled Tobramycin in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 9(1), 30–36. <http://doi.org/10.2174/1874306401509010030>
21. Welsh, E. J., Evans, D. J., Fowler, S. J., & Spencer, S. (2015). Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews. In The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Retrieved from <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010337.pub2>

