

Tratamiento de mantenimiento con ampicilina inhalada en pacientes con fibrosis quística e infección pulmonar por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

Maintenance Treatment With Inhaled Ampicillin in Patients With Cystic Fibrosis and Lung Infection Due to Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*

Sr. Director:

Staphylococcus aureus es aislado frecuentemente en las secreciones respiratorias de pacientes con fibrosis quística (FQ). Aunque investigaciones recientes confirman su papel patogénico en la infección y la inflamación pulmonar, su tratamiento óptimo todavía no se ha establecido^{1,2}. En este trabajo estudiamos el efecto de la ampicilina nebulizada en pacientes con FQ e infección broncopulmonar crónica por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) con mal control de sus síntomas, exacerbaciones frecuentes o dificultad para el control de los síntomas respiratorios con el tratamiento habitual (antibióticos orales o intravenosos frente a SASM durante las exacerbaciones).

Se trataron con ampicilina nebulizada (500 mg/12 h en menores de 40 kg y 1 g/12 h en mayores de 40 kg) 13 pacientes sintomáticos con FQ e infección broncopulmonar crónica por SASM (6 mujeres) con una edad media de $14,8 \pm 7,6$ años (rango: 3-34 años) durante un periodo de tiempo que varió entre 6 a 45 meses (media, 23 meses). La preparación de la ampicilina nebulizada se realizó diluyendo un vial de ampicilina sódica intravenosa (Gobemicina[®], Normon Laboratories, Madrid, España) en 4 cc de agua destilada o de suero salino (o una mezcla de ambos), dependiendo de la tolerancia del paciente. Se administraron 200 µg de salbutamol inhalados 30 min antes de la nebulización de ampicilina. Se contó con el consentimiento de los pacientes y/o sus padres. La nebulización se realizó con sistemas de compresores y nebulizadores recomendados para antibióticos.

Se objetivó una disminución significativa ($p=0,033$) en el consumo de antibióticos orales después del empleo de la ampicilina (de 28 a 7 días/año). Además, disminuyeron los ingresos hospitalarios: de 4 ingresos en el año previo al tratamiento con ampicilina a solamente un ingreso al año ($p=0,046$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la función pulmonar, aunque esta no disminuyó durante todo el periodo de tratamiento. Se observó una disminución del volumen de esputo y de la purulencia en todos los pacientes. Durante el tratamiento con ampicilina se detectó una co-colonización con *Haemophilus parainfluenzae* en los 13 pacientes. No hubo efectos adversos graves con el tratamiento, aunque 4 pacientes refirieron mal sabor de boca tras la inhalación del antibiótico con agua destilada, sabor que desapareció al hacer la disolución con suero salino o con una mezcla de suero y agua al 50%. Durante el tratamiento no se produjo ninguna co-colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, ni se produjo la erradicación de SASM. Se observó gran diversidad genética en las cepas de SASM (8 clones en 10 pacientes), con una potencial transmisión entre 2 pacientes; en los otros 8 pacientes se demostró la persistencia de un único clon sin nuevas adquisiciones.

El significado clínico de la colonización patogénica por *S. aureus* en los pacientes con FQ está todavía en discusión. De ahí que existan diferentes esquemas terapéuticos³. Hasta la fecha no hay ensayos clínicos que determinen la eficacia y la seguridad de los antibióticos aerosolizados en la infección broncopulmonar crónica por otros microorganismos diferentes de *P. aeruginosa*. Sin embargo, en algunos pacientes se ha observado buena respuesta a las formulaciones intravenosas de antibióticos en pacientes con FQ e infección broncopulmonar por SASM y *S. aureus* resistente a meticilina^{4,5}.

Aunque los aislados de SASM analizados previamente al tratamiento con ampicilina fueron resistentes a la penicilina debido a la producción de penicilinasas, la eficacia del tratamiento en estos pacientes se debió probablemente a las altas concentraciones del antibiótico que se alcanzan en los pulmones por esta vía de tratamiento, más altas que la CMI para los microorganismos frente a los cuales va dirigido⁶.

Aunque nuestro estudio tiene un número escaso de pacientes, con un grado variable de seguimiento de los mismos, es retrospectivo y sin grupo control, nuestros resultados sugieren que la ampicilina nebulizada es segura y mejora el control de los síntomas en este grupo de pacientes.

Bibliografía

- Besier S, Smaczny C, Von Mallinckrodt C, Krahl A, Ackermann H, Brade V, et al. Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol*. 2007;45:168-72.
- Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS, et al., for the Inhaled Tobramycin in Young Children Study Group and the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2008;154:183-8.
- Solis A, Brown D, Hughes J, Van Saene HK, Heaf DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: an eradication protocol. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:189-95.
- Máiz L, Lamas A, Fernández-Olmos A, Suárez L, Cantón R. Unorthodox long-term aerosolized ampicillin use for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* lung infection in a cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:512-5.
- Máiz L, Cantón R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26:287-9.
- Geller DE, Pitlick WH, Nardella P, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest*. 2002;122:219-26.

Luis Máiz^{a,*}, Rosa Del Campo^b, María Castro^c,
Dayra Gutiérrez^b, Rosa Girón^d y Rafael Cantón Moreno^b

^a Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología y CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Niño Jesús, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital La Princesa, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmaiz.hrc@salud.madrid.org (L. Máiz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.04.002>