

Tratamiento prolongado con ampicilina inhalada en pacientes pediátricos con bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística



Prolonged Treatment With Inhaled Ampicillin in Children With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis

Estimado Director:

Las bronquiectasias no asociadas a la fibrosis quística (BNFQ) son neumopatías crónicas caracterizadas por exacerbaciones frecuentes. El uso de antibióticos inhalados en pacientes con BNFQ permite alcanzar concentraciones más elevadas en el lugar de la infección, sin efectos secundarios sistémicos. Sin embargo, la evidencia sobre la antibioterapia nebulizada en niños es escasa^{1,2}.

Basándonos en el estudio de Maiz et al.^{3,4}, el objetivo de este trabajo es analizar la efectividad y seguridad de la terapia con ampicilina inhalada en niños con BNFQ, colonizados por *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) sensible a ampicilina, *Streptococcus pneumoniae* sensible a penicilina (SNPS), *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SAMS) o flora polimicrobiana.

Se realizó una revisión de historias clínicas, entre el 31/07/2014 y el 31/03/2020. Se incluyeron pacientes menores de 18 años diagnosticados de BNFQ con las colonizaciones respiratorias previamente referidas, ≥ 3 exacerbaciones respiratorias al año, y/o síntomas persistentes sin cumplir criterios de exacerbación respiratoria⁵ (tos productiva prolongada, fiebre recurrente inexplicada, cambio cualitativo o cuantitativo de la expectoración) a los que se administró ampicilina inhalada, previo consentimiento de los padres o tutores para administración del antibiótico en condiciones diferentes a las autorizadas.

El fármaco se preparó diluyendo un vial de ampicilina sódica intravenosa en 4 ml de agua para inyección. La osmolaridad resultante fue aproximadamente 650 mOsm/kg. La dosis empleada fue 500 mg/12 h. La administración se realizó mediante nebulizador de malla vibrante (e-Flow[®]rapid) o de flujo alto (Pari Boy[®] SX), usando una mascarilla buconasal o una boquilla según edad y/o colaboración del paciente.

El tiempo mínimo de tratamiento fueron 4 meses. Los periodos de descanso se realizaron en los meses de menor circulación de virus respiratorios⁶.

Los criterios de suspensión fueron: resolución de los síntomas respiratorios; número de exacerbaciones respiratorias ≤ 1 cada 6 meses; aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) o gérmenes resistentes a aminopenicilinas; efectos adversos; rechazo del tratamiento.

Se incluyeron 6 pacientes, 4 varones. La mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 13 IQR (10-13,6) años. Cinco pacientes presentaron otras comorbilidades, siendo 3 de ellos (pacientes 1, 5 y 6) niños con patología crónica altamente compleja⁷ (tabla 1).

Las medianas de duración de tratamiento y de seguimiento fueron 17,5 IQR (8,75-24) y 25,5 IQR (10,5-30) meses respectivamente. Solo el paciente 4 había discontinuado la ampicilina al finalizar el estudio.

Durante el seguimiento, no se aislaron microorganismos resistentes a aminopenicilinas o PA. En el paciente 2 hubo un aislamiento de *Mycobacterium haemophilum* que no se confirmó en cultivos posteriores ni fue clínicamente relevante.

Tras el inicio del tratamiento no se registraron ingresos ($p = 0,0003$) y se objetivó una disminución significativa de la medi-

ana del número de exacerbaciones ($p = 0,027$) de 7 IQR (7-7,75) a 2,5 IQR (1,25-3,75). El paciente 4, en los 2 años posteriores a la interrupción del fármaco realizó más de 10 ciclos de antibioterapia por exacerbaciones respiratorias.

En todos los pacientes se negativizaron los cultivos de secreciones durante el tratamiento, con una mediana de meses hasta la negativización de 3,92 IQR (1,49-7,45).

No se detectaron efectos adversos. En la tabla 1 se resumen las características de los pacientes y resultados.

La terapia nebulizada con aminopenicilinas en pacientes con neumopatías crónicas ha sido estudiada por otros autores, obteniendo resultados favorables⁸. Asimismo, ensayos clínicos con amoxicilina-clavulánico inhalado han demostrado la seguridad y buena tolerancia de este tratamiento⁹. No obstante, este es el primer trabajo que estudia la ampicilina nebulizada en niños con BNFQ. En 2009, Maiz et al.^{3,4} publicaron una serie de 13 pacientes con BQ secundarias a fibrosis quística y colonización crónica por SAMS, objetivando una disminución del número de ingresos hospitalarios y del uso de antibióticos sistémicos, tras realizar tratamiento prolongado con ampicilina inhalada. Aunque los SAMS aislados en los cultivos de esputo fueron resistentes a penicilina, la eficacia del tratamiento se debió probablemente a las altas concentraciones que se alcanzaron a nivel pulmonar administrando el antibiótico por vía inhalatoria, más altas que la concentración mínima inhibitoria (CMI) para los microorganismos frente a los cuales iba dirigido^{10,11}. En este estudio, todos los aislamientos de *H. influenzae* sensible a ampicilina en LBA fueron sensibles a ampicilina, si bien no se consiguió obtener la CMI para SAMS ni SNPS. Sin embargo, como se ha observado en otros trabajos, independientemente de ello y probablemente por el motivo previamente expuesto¹⁰⁻¹², nuestros pacientes respondieron a la ampicilina nebulizada. A diferencia de los pacientes de Maiz, ninguno presentaba colonización crónica por estos gérmenes ya que, fuera de las reagudizaciones y durante el año previo al inicio de la ampicilina, se identificó en las muestras respiratorias flora polimicrobiana mixta o un único microorganismo. Por otro lado, algunas de estas reagudizaciones podrían haber sido iniciadas por virus respiratorios⁶. No obstante, el descenso en las exacerbaciones podría explicarse porque, más que erradicar un único patógeno, el tratamiento prolongado con ampicilina nebulizada disminuiría la carga bacteriana pulmonar, probablemente aumentada en pacientes con BQ¹³⁻¹⁵. Asimismo, los gérmenes identificados habitualmente en niños con BNFQ¹⁵ son en su mayoría sensibles a aminopenicilinas (más si por vía inhalatoria se alcanzan mayores concentraciones del fármaco), lo que también justificaría la mejoría de nuestros pacientes.

Aun siendo favorables los resultados objetivados en los trabajos previamente mencionados^{3,4,8,9} (por otro lado, realizados en adultos con patologías distintas a las de nuestros pacientes), referir que, el motivo principal de usar un fármaco fuera de ficha técnica que solo se ha probado en adultos, fue la escasez de opciones terapéuticas (por tratarse de pacientes la mayoría pluripatológicos y/o sin opción a tratamiento curativo) a pesar de haber intentado otros tratamientos, siguiendo las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica^{1,2,12,16}.

Este estudio cuenta con limitaciones, entre ellas el ser un estudio retrospectivo, de antes y después, sin grupo de control, con un grupo reducido y heterogéneo de casos y con un grado variable de seguimiento. Aun así, se observa una disminución estadísticamente significativa de los ingresos y las exacerbaciones respiratorias.

Por ello, concluimos que la terapia prolongada con ampicilina inhalada parece ser una opción segura y efectiva en niños

Tabla 1
Resumen descriptivo de las principales variables recogidas y de los resultados obtenidos en el estudio

Variables	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Mediana, IQR
<i>Demográficas</i>							
Sexo	Hombre	Mujer	Mujer	Hombre	Hombre	Hombre	NA
Edad al diagnóstico neumopatía (años)	10,5	2,5	0,9	8,1	4,6	3,5	4,05 IQR (2,75-7,23)
Etiología bronquiectasias	Síndrome aspirativo	Postinfecciosas	Vasculitis, disregulación inmune (disminución células Treg)	Idiopáticas	Postinfecciosas	Postinfecciosas	NA
Comorbilidad	PCAC Síndrome de Rett, RGE, disfagia	Síndrome de Down, HTP	Neumopatía intersticial, HTP	No	PCAC RGE, Tetralogía de Fallot intervenida, BAV completo portador de MCP	PCAC PCI, disfagia, RGE	NA
<i>Microbiológicas</i>							
Aislamientos en el año previo al inicio de ampicilina inhalada (esputo/frotis faríngeo)	Flora mixta, Hib AS, SAMS	Flora mixta, Hib AS, SNPS	Flora mixta, Hib AS, SNPS	Flora mixta, Hib AS	Flora mixta	Flora mixta, Hib AS	NA
Aislamientos en LBA en los 2 meses previos al inicio de ampicilina inhalada	SAMS	SAMS, SNPS, Hib AS	Hib AS	Hib AS	Hib AS	Hib AS	NA
CMI ampicilina ($\mu\text{g}/\text{mL}$) en muestra de LBA	No aplica	0,5	0,75	0,75	0,38	0,75	0,75 IQR (0,5-0,75)
<i>Relacionadas con el tratamiento</i>							
Edad al inicio del tratamiento (años)	14,6	13,8	7,6	13	13	9	13 IQR (10-13,6)
N.º años desde diagnóstico al inicio de tratamiento	4,1	11,3	6	5	7,4	6,5	6,25 IQR (5,25-7,18)
N.º meses tratamiento	26	35	21	17	5	6	19 IQR (8,75-24,75)
N.º meses off	5	8	19	7	0	0	6 IQR (1,25-7,75)
N.º meses seguimiento	31	43	40	24	5	6	27,5 IQR (10,5-37,75)
Terapia con macrólidos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	NA
Aislamientos microbiológicos durante el seguimiento (esputo/frotis faríngeo)	SNPS	<i>Mycobacterium haemophilum</i>	Hib AS	Flora mixta	Flora mixta	Flora mixta	NA
<i>De resultado</i>							
<i>Pretratamiento (12 meses)</i>							
N.º ingresos	3	3	1	1	2	2	2 IQR (1,25-2,75)
N.º días de ingreso en planta	10	7	2	2	4	2	3 IQR (2-6,25)
N.º exacerbaciones respiratorias	7	8	6	8	7	7	7 IQR (7-7,75)
<i>Durante el seguimiento</i>							
N.º ingresos	0	0	0	0	0	0	0
N.º exacerbaciones respiratorias	3	2	4	4	0	1	2,5 IQR (1,25-3,75)
Negativización del cultivo de LBA	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	NA
N.º meses hasta negativización del cultivo de LBA	7,97	8,93	5,87	1,33	1,3	1,97	3,92 IQR (1,49-7,45)

BAV: bloqueo aurículo-ventricular; BQ: bronquiectasias; CMI: concentración mínima inhibitoria; Hib AS: *Haemophilus influenzae* sensible a ampicilina; LBA: lavado broncoalveolar; MCP: marcapasos; PCAC: paciente crónico altamente complejo; PCI: parálisis cerebral infantil; RGE: reflujo gastroesofágico; SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; SNPS: *S. pneumoniae* sensible a penicilina; Treg: *Regulatory T-cells* o células T reguladoras.

con BNQ colonizados por gérmenes habituales que presentan reagudizaciones frecuentes. No obstante, son necesarios estudios más amplios, aleatorizados y homogéneos, que confirmen estos resultados y determinen la duración y régimen óptimo de tratamiento con ampicilina inhalada.

Bibliografía

- Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018;392:866–79. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31554-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31554-X).
- Poeta M, Maglione M, Borrelli M, Santamaria F. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents: Neglected and emerging issues. *Pediatr Neonatol*. 2020;61:255e262. Disponible en: [https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(19\)30522-4/fulltext](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(19)30522-4/fulltext).
- Máiz L, del Campo R, Castro M, Gutiérrez D, Girón R, Cantón Moreno R. Maintenance treatment with inhaled ampicillin in patients with cystic fibrosis and lung infection due to methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:384. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.04.002>. Publicación electrónica 21 May 2012.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20983>.
- Kapur N, Masters IB, Morris PS, Galligan J, Ware R, Chang AB. Defining pulmonary exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:68–75. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21518>.
- Chen C-L, Huang Y, Yuan J-J, Li H-M, Han X-R, Martín García MA, et al. The roles of bacteria and viruses in bronchiectasis exacerbation: A Prospective Study. *Arch Bronconeumol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.010>.
- Clement Alcalá FJ, Fernández de Villalta M, Escosa García L, Rodríguez Alonso A, Albajara Velasco LA. Unidad de niños con patología crónica compleja Un modelo necesario en nuestros hospitales. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:12–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.04.002>.
- Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. *Clin Ther*. 1985;7:593–9. PMID: 4053147.
- Nijdam LC, Assink MDM, Kuijvenhoven JC, de Saegher MEA, van der Valk PDLPM, van der Palen J, et al. Safety and tolerability of nebulized amoxicillin-clavulanic acid in patients with COPD (STONAC 1 and STONAC 2). *COPD*. 2016;13:448–54. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2015.1107893>.
- Aspa JI, Rajas O, de Castro FR. Pneumococcal antimicrobial resistance: therapeutic strategy and management in community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:229–41. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.9.2.229>.
- Geller DE, Pitlick WH, Nardella P, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest*. 2002;122:219–26. <https://doi.org/10.1378/chest.122.1.219>.
- Al-Jahdali H, Alshimemeri A, Mobeireek A, Albanna AS, Al Shirawi NN, Wali S, et al. The Saudi Thoracic Society guidelines for diagnosis and management of noncystic fibrosis bronchiectasis. *Am Thorac Med*. 2017;12:135–61. <http://dx.doi.org/10.4103/atm.ATM.171.17>.
- Ishak A, Everard ML. Persistent and recurrent bacterial bronchitis—a paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. *Front Pediatr*. 2017;5:9. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2017.00019>.
- Rogers GB, van der Gast CJ, Cuthbertson L, Thomson SK, Bruce KD, Martin ML, et al. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax*. 2013;68:731–7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203105>.
- Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018;392(10150):880–90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31767-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31767-7).
- Martínez-García M, Máiz L, Oliveira C, Girón MR, Blanco M, Catón R, et al. Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:88–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.016>.

María Rosario Pérez-Torres Lobato^a, Marta Mejías Trueba^b, Héctor Rodríguez Ramallo^b, Concepción Álvarez del Vayo Benito^b, María del Carmen Iglesias Aguilar^c y Mirella Gaboli^{d,*}

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Microbiología, Megalab Microsur

^d Unidad de Neumología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgaboli@hotmail.com (M. Gaboli).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.12.001>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evolución de los pacientes con bronquiolitis obliterante secundario a trasplante de progenitores hematopoyéticos



Clinical Course of Patients with Bronchiolitis Obliterans Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Estimado Director:

La enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) es una enfermedad multisistémica con alta morbilidad que aparece como complicación entre un 30 y un 70% de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénicos¹. La bronquiolitis obliterante (BO) es la manifestación pulmonar de la EICHc, y habitualmente se manifiesta como fibrosis y cicatrización de la pequeña vía aérea distal y obstrucción fija al flujo aéreo^{1,2}. Clínicamente cursa con disnea, intolerancia al ejercicio y tos no productiva^{1,3}. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, y muchos pacientes son asintomáticos inicialmente, por lo que el diagnóstico de esta enfermedad puede establecerse de forma tardía. Se estima una incidencia del 2–5% en los pacientes que reciben TPH alogénico y del 6% en pacientes ya diagnosticados de EICHc^{1,4,5}, no obstante publicaciones recientes sugieren un incremento. Así

en el estudio de Chien et al. se mostró una prevalencia global de BO del 5,5%, del 10% en pacientes que sobrevivieron al menos un año y del 16% en pacientes ya diagnosticados de EICHc^{6,7}. El objetivo de este trabajo fue describir la prevalencia, las características clínicas y espirométricas, así como la supervivencia de los pacientes con TPH que han desarrollado BO en los últimos 10 años. Los Servicios de Hematología y Neumología del Hospital de La Princesa colaboran desde hace años en el seguimiento conjunto de estos enfermos. Se realizó un estudio observacional retrospectivo de los 289 TPH realizados en el Hospital de la Princesa, entre enero de 2009 y junio de 2018, seleccionando finalmente 42 pacientes que fueron diagnosticados de BO. Se recogieron las siguientes variables: edad en el momento del trasplante, género, enfermedad hematológica de base, función pulmonar al diagnóstico de BO, así como la función previa y posterior al trasplante, aislamientos microbiológicos, hallazgos radiológicos, evolución clínica, afectación de otros órganos y supervivencia media. Así mismo se valoró si hubo diferencias en la supervivencia a razón del género, aislamientos microbiológicos o afectación solo pulmonar o de otros órganos.

De los 42 pacientes con BO, 23 eran varones y 19 mujeres. La prevalencia de BO fue del 14,8%. La edad media al trasplante fue de 48,39 ± 12,74 años. El TPH se realizó mayoritariamente