

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Erradicación de *Pseudomonas aeruginosa*

## Tobramicina

### Tobramicina por Vía Inhalatoria para la Erradicación Precoz de *Pseudomonas aeruginosa*

Nationwide Children's Hospital, Columbus, EE.UU.

**Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**  
25(8):709-716, Nov 2020



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Tobramicina por Vía Inhalatoria para la Erradicación Precoz de *Pseudomonas aeruginosa*

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Evaluation of Inhaled Tobramycin in Early Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in Infants with Cystic Fibrosis

de

Choi J, Novak K, Thompson R

integrantes de

Nationwide Children's Hospital, Columbus, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics

25(8):709-716, Nov 2020

**Se demuestran la seguridad y la eficacia de la terapia temprana con tobramicina por vía inhalatoria, en pacientes de menos de un año con fibrosis quística y colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. La monoterapia y la terapia combinada con fluoroquinolonas se asociaron con los mismos beneficios.**

## Introducción

En pacientes con fibrosis quística (FQ), la colonización precoz por *Pseudomonas aeruginosa* afecta desfavorablemente la evolución clínica y la supervivencia. Las cepas de *P. aeruginosa* aisladas inicialmente del ambiente no son mucoides y, en general, son sensibles a los antibióticos. Las cepas mucoides, un fenotipo mutante de *P. aeruginosa*, producen el exopolisacárido alginato que confiere resistencia a los antibióticos. La transición de cepas no mucoides a cepas mucoides de *P. aeruginosa* ocurre a una mediana aproximada de 10.9 años. La terapia antimicrobiana precoz puede, en principio, erradicar las cepas de *P. aeruginosa* no mucoides y, por lo tanto, retrasar la infección crónica.

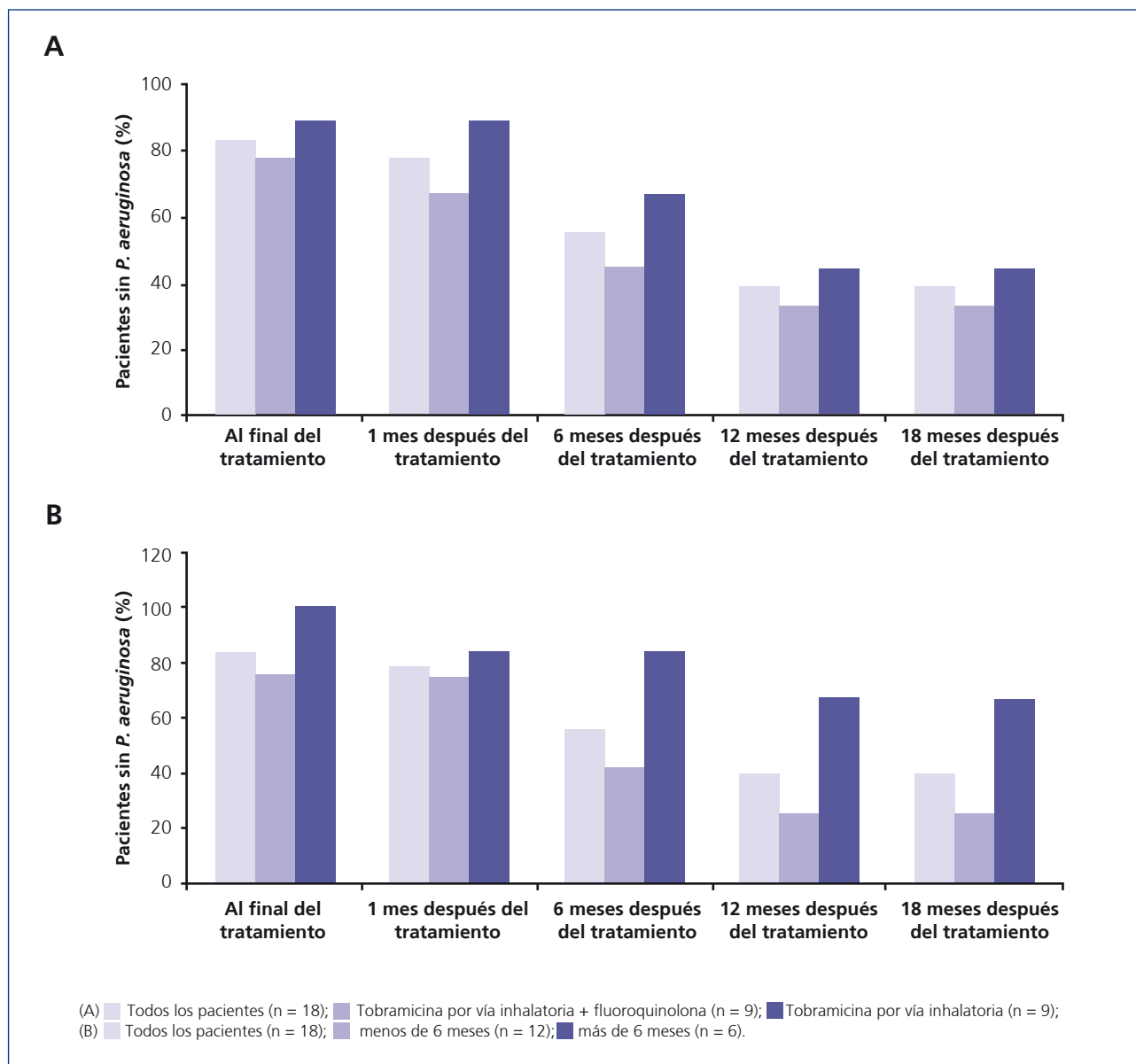
En un estudio reciente de cohorte con pacientes con diagnóstico de FQ antes de los 2 años, llevado a cabo entre 2006 y 2015, período durante el cual la erradicación de *P. aeruginosa* fue una práctica más habitual, la prevalencia de colonización fue más baja, de 28% al año; el 13% de los pacientes infectados progresó a infección crónica, y la prevalencia global de infección crónica aumentó en relación directa con la edad, de menos de 1% al año a 7% a los 9 años. La realización de cultivos de vigilancia y la terapia de erradicación para la infección reciente por *P. aeruginosa* son parte integral del tratamiento estándar de pacientes con FQ. Se recomienda que los niños de menos de 2 años con infección por *P. aeruginosa* reciban tratamiento, de manera independiente de los síntomas.

La tobramicina por vía inhalatoria (TI) está aprobada para el tratamiento de las infecciones pulmonares y de la colonización crónica en pacientes de más de 6 años con FQ. En cambio, se dispone de escasa información acerca de la eficacia y la seguridad de la TI en niños de menos de 1 año o de 6 meses con FQ. Por lo tanto, el objetivo de este estudio retrospectivo fue determinar la eficacia y la seguridad de la TI para la erradicación precoz de *P. aeruginosa* en lactantes con FQ.

## Pacientes y métodos

El estudio descriptivo y retrospectivo se realizó en el *Nationwide Children's Hospital* de Columbus, Ohio (EE.UU.). Se reclutaron niños con diagnóstico de FQ y colonización reciente por *P. aeruginosa*, diagnosticada por cultivo respiratorio antes del año, entre el 1 de enero de 2009 y el 1 de enero de 2017. Se tuvieron en cuenta las características demográficas, como la edad en el momento de la detección de *P. aeruginosa*, el sexo, el genotipo de la FQ y los resultados de los estudios microbiológicos (cultivos de fauces, esputo o lavado broncoalveolar). Se consideraron las características de *P. aeruginosa*, es decir cepas mucoides y no mucoides, y los patrones de susceptibilidad a los antibióticos. El protocolo para la erradicación precoz de *P. aeruginosa* consistió en el uso de TI en dosis de 300 mg, dos veces por día, en lactantes  $\geq 6$  meses, y de 80 mg, dos veces por día, en lactantes de menos de 6 meses. En general, el tratamiento con TI se mantuvo durante 28 días de manera aislada o en combinación con fluoroquinolona enteral durante 14 días. Al final del tratamiento de erradicación se obtuvieron muestras respiratorias para cultivo.

El criterio principal de valoración fue la frecuencia de erradicación de *P. aeruginosa* a los 6 meses de completada la terapia. Los criterios secundarios de valoración fueron los cultivos sostenidamente negativos a los 12 y 18 meses y los efectos adversos. La erradicación se definió en presencia de por lo menos 3 cultivos negativos durante 6 meses, con al menos un mes de intervalo entre ellos. La colonización se definió en presencia de *P. aeruginosa* durante 6 meses, en función de 3 cultivos respiratorios positivos. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t* o de Wilcoxon, o con pruebas de chi al cuadrado o de Fisher, según el caso. El tiempo que transcurrió hasta la aparición de una nueva infección por *P. aeruginosa* luego del tratamiento se estimó con curvas de Kaplan-Meier y prueba de orden



**Figura 1.** Porcentaje de lactantes sin *Pseudomonas aeruginosa* para todos los pacientes y todas las comparaciones por (a) tratamiento y (b) grupos de edad. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de erradicación de *P. aeruginosa* al comparar la monoterapia respecto de la terapia dual ( $p = 0.64$ ) o al comparar pacientes de menos de 6 meses con aquellos de 6 meses o más ( $p = 0.15$ ).

logarítmico. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

Un total de 31 pacientes reunieron los criterios de inclusión; 18 integraron la muestra para los análisis (9 pacientes recibieron TI y ciprofloxacina por vía enteral y otros 9 solo recibieron TI). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. La edad promedio en el momento de la detección de *P. aeruginosa* fue de 0.34 años, y 13 (72%) pacientes tenían menos de 6 meses. Ninguna cepa aislada originalmente fue mucoide.

La mayoría de los lactantes de menos de 6 meses recibieron TI en dosis de 80 mg dos veces por día ( $n = 9$ ). Entre los 3 pacientes que no recibieron dosis estándar de TI, 2 lactantes fueron tratados con 60 mg dos veces por día, y uno recibió 120 mg dos veces por día. En los lactantes

$\geq 6$  meses las dosis fueron variables; dos de ellos recibieron 300 mg de TI dos veces por día, y 4 fueron tratados con dosis de entre 120 y 160 mg dos veces por día. El 78% de los pacientes ( $n = 14$ ) fueron tratados con TI durante 28 días, mientras que el 22% ( $n = 4$ ) lo hicieron durante 14 días. Todos los pacientes tratados con fluoroquinolonas recibieron ciprofloxacina por vía enteral durante 14 días, en dosis de 15 mg/kg/dosis cada 12 horas (solo un paciente recibió 10 mg/kg/dosis cada 12 horas). Luego de la obtención de cultivos positivos, la mediana del tiempo que transcurrió hasta el tratamiento fue de 6.5 días (entre 6 y 7.75 días), en tanto que la mediana hasta el siguiente cultivo, luego de completado el tratamiento, fue de 5.5 (entre 0 y 8.75) días.

En el 83% de los pacientes ( $n = 15$ ), el tratamiento fue exitoso al final, mientras que en el 78% ( $n = 14$ ) lo fue al mes de completado, a juzgar por la presencia de cul-

tivos negativos para *P. aeruginosa*. Se comprobó erradicación de este microorganismo patógeno en el 56% de los pacientes a los 6 meses del tratamiento; los cultivos se mantuvieron negativos en el 39% de los lactantes a los 12 y 18 meses. No se observaron diferencias en la frecuencia de erradicación de *P. aeruginosa* entre los pacientes tratados solo con TI o con TI más fluoroquinolona (44% y 67%, respectivamente;  $p = 0.64$ ). Tampoco se observaron diferencias cuando se compararon los lactantes de menos de 6 meses y aquellos de más de 6 meses (42% respecto de 83%,  $p = 0.15$ ; Figura 1). El tiempo que transcurrió hasta la siguiente detección de *P. aeruginosa* no difirió entre los grupos de tratamiento ( $p = 0.27$ ) o por grupos de edad ( $p = 0.86$ ). Se comprobó colonización, definida en presencia de *P. aeruginosa* durante 6 meses en función de 3 cultivos respiratorios positivos después de dos intentos de erradicación, en 3 pacientes, con una mediana hasta la colonización de 203 días.

Un total de 16 lactantes fueron sometidos a pruebas de función pulmonar luego del tratamiento de erradicación. El valor promedio del volumen espiratorio forzado como porcentaje del valor esperado (VEF%) fue de 108% en todos los pacientes. Entre los lactantes con erradicación de *P. aeruginosa*, el VEF% promedio fue de 106%, en comparación con 111% entre los que no lograron la erradicación. El tratamiento con TI en general se toleró bien; 3 pacientes presentaron tos en asociación con la terapia y en un lactante el tratamiento debió interrumpirse por disnea transitoria (el paciente recibió luego aztreonam por vía inhalatoria). No se comprobaron aumentos de los niveles de creatinina en sangre luego del tratamiento. Entre los 13 pacientes sometidos a audiometría se observó función normal en 12; un paciente presentó pérdida auditiva antes de comenzado el tratamiento. Solo una cepa aislada de *P. aeruginosa* fue resistente a la tobramicina.

## Discusión y conclusión

La infección precoz por *P. aeruginosa*, en pacientes con FQ, puede asociarse con declinación rápida de la

función pulmonar y con índices altos de mortalidad, de modo que está indicado el tratamiento precoz de erradicación. Las diferencias en las definiciones de erradicación complican las comparaciones de los estudios. La TI permite un acceso adecuado del fármaco al pulmón, sin efectos sistémicos de consideración. Los esquemas de tratamiento analizados en la presente oportunidad se asociaron con riesgo muy bajo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. No obstante, en neonatos y lactantes con deterioro de la función renal o con asistencia ventilatoria mecánica estaría indicada la monitorización de los niveles séricos del antibiótico, ya que se han referido concentraciones plasmáticas elevadas luego del uso de 300 mg una vez por día.

En conclusión, los resultados sugieren que el tratamiento temprano con tobramicina es efectivo para erradicar la infección por *P. aeruginosa* y es bien tolerado en lactantes menores de 1 año. Además, no se encontraron diferencias con la adición de una fluoroquinolona sistémica en comparación con la aplicación de TI sola. Se requieren más estudios para evaluar mejor este abordaje de erradicación temprana y prevención de la colonización por *P. aeruginosa* y para determinar su impacto sobre la prevención de la progresión de la enfermedad y la preservación de la función pulmonar posterior a la infección.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siic.info/dato/resiic.php/173601">www.siic.info/dato/resiic.php/173601</a>