

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>.
- Climent 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

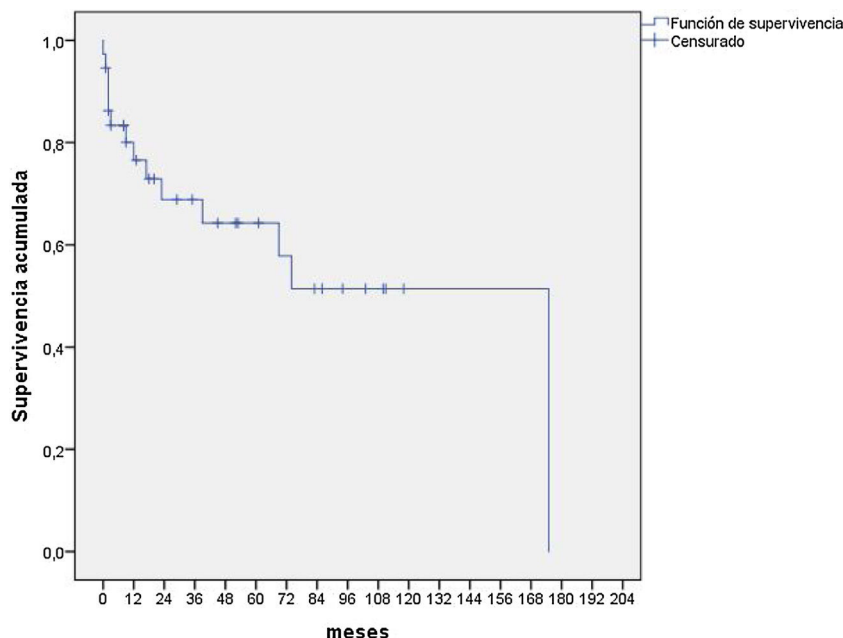


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes diagnosticados de bronquiolitis obliterantes secundaria a los trasplantes de progenitores hematopoyéticos alogénicos.

por leucemia aguda mieloblástica (34,8%), síndrome mielodisplásico (28,3%) y leucemia aguda linfoblástica (13%). El 52,4% de los pacientes fueron exfumadores con un índice paquete/año de $22,26 \pm 13,52$. El porcentaje medio del FEV₁ previo al trasplante fue del $96,28 \pm 11,55$, al diagnóstico de la BO del $64,6 \pm 24,43$, a los 6 meses del $66,86 \pm 31,08$ y a los 12 del $69,37 \pm 25,94$. Solo en 19 de los pacientes se realizó cultivo de esputo, siendo en 10 casos positivos para *Aspergillus fumigatus*, en 7 para *Pseudomonas aeruginosa* y en 2 para *Haemophilus influenzae* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Los hallazgos en la tomografía computarizada (TC) de tórax fueron vidrio deslustrado y bronquiectasias en el 56,4%, infiltrados alveolares en el 30,8%, atrapamiento aéreo en el 15,4% y engrosamiento peribronquial y nódulos peribronquiales en el 12,8%. Ningún paciente presentó imágenes compatibles con fibroelastosis pleuropulmonar.

En 11 pacientes, la EICHc fue exclusivamente pulmonar, mientras que en el resto de los pacientes (74,4%), la afectación pulmonar se asoció a la de otros órganos. El órgano más frecuentemente afectado fue la piel, en 24 casos, seguido de daño ocular en 20, oral en 17 y hepático en 17.

Diecisiete pacientes fallecieron, 4 se perdieron en el seguimiento y 24 permanecían vivos en el momento del estudio. Las causas del exitus fueron respiratorias en el 76,4% de los pacientes y neurológicas y digestivas en el 11,7%, en ambos casos. En la figura 1 se observa que la mediana de supervivencia de estos pacientes fue de 175 meses. No se observaron diferencias en la supervivencia según el género, los aislamientos microbiológicos o la afectación del órgano.

En este estudio, hemos analizado la prevalencia y las características clínicas de la BO en el TPH. La prevalencia de BO en nuestro hospital fue del 14,8% algo mayor que la que se describe en otros estudios, quizás debido a un diagnóstico más precoz. En trabajos previos el porcentaje de FEV₁ al diagnóstico osciló entre el 40 y el 59, mientras que en el nuestro fue del 64,6%, por lo que pensamos que pudieron diagnosticarse y tratarse pacientes con afectación más leve. A pesar de todo, la mortalidad fue elevada, y la mediana de supervivencia de 175 meses. Como limitaciones del trabajo, destacamos el número de pacientes, así como la temporalidad de la inclusión de los enfermos, por lo que fue difícil analizar todos los factores que pudieron influir en la mortalidad.

El National Institutes of Health (NIH) en el año 2015, modificó los criterios previos del 2009, estableciendo que en presencia de alguna característica de la EICHc, el diagnóstico clínico de síndrome de la BO se establecía si se cumplían cada uno de los siguientes criterios: FEV₁/FVC < 70% y un FEV₁ < 75% del predicho con un deterioro $\geq 10\%$ del FEV₁ en menos de 2 años, ausencia de infección activa del tracto respiratorio en el momento del diagnóstico evidenciada por síntomas, radiografía de tórax o TC de tórax y estudios microbiológicos (cultivo de esputo, broncoaspirado o lavado broncoalveolar) y uno de los siguientes: presencia de atrapamiento aéreo en los cortes de espiración, engrosamiento de pequeña vía aérea o bronquiectasias en la TC alta resolución de tórax o evidencia de atrapamiento aéreo en las pruebas de función respiratoria, volumen residual (VR) > 120% del predicho o VR/capacidad pulmonar total (TLC) > 90%. Si el enfermo ya tenía diagnóstico de EICH por la afectación de algún órgano, entonces solo el primero de los 3 criterios era necesario para el diagnóstico de la BO. Si la BO era la única manifestación clínica, se requeriría una biopsia pulmonar para establecer el diagnóstico.

Para la detección de la BO es preciso realizar pruebas de función respiratoria y TC de tórax con cortes en espiración. Algunos estudios proponen realizar pruebas funcionales respiratorias cada 3 meses en los 2 primeros años tras el TPH. Si durante ese periodo de tiempo se diagnostica BO, recomiendan seguimiento trimestral. Por el contrario, en aquellos pacientes sin BO tras 2 años, proponen realizar controles espirométricos solo si presentan síntomas respiratorios^{1,8}.

Recientemente, la European Society for Blood and Marrow Transplantation ha publicado un documento de consenso donde se recogen las recomendaciones de profilaxis y tratamiento de la EICH⁹. Para el manejo de la BO, recomiendan la terapia FAM: fluticasona inhalada 440 μg /2 veces al día, azitromicina 250 mg/3 veces a la semana y montelukast 10 mg/una vez al día. Así mismo, aconsejan retirar azitromicina una vez alcanzado el control de la BO, ya que se ha descrito la posibilidad de recidiva de la enfermedad hematológica de base asociada a tratamientos prolongados⁹.

En este trabajo, concluimos que la BO es una complicación de la EICHc con alta mortalidad, rondando el 45%, que afecta en un 15% a los TPH alogénicos. Puede aparecer sola o asociada a otros órganos,

por lo que su manejo debe ser multidisciplinar. Es de suma importancia el papel del neumólogo en el seguimiento de estos pacientes, siendo necesario realizar pruebas funcionales de forma reglada tras el TPH, así como estudios radiológicos y microbiológicos si presentan síntomas respiratorios, con el objetivo de diagnosticar y tratar precozmente la BO.

Bibliografía

- Williams K, Chien J, Gladwin J, Pavletic S. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA*. 2009;302:306–14.
- Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2014;370:1820–8.
- Rhee C, Ha J, Yoon J, Cho B, Min WS. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Yonsei Med J*. 2016;57:365–72.
- Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: Analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:657–66.
- Gronningsaeter I, Tsykunova G, Lilleeng K, Bushra A, Bruserud O, Reikvam H. Bronchiolitis obliterans syndrome in adults after allogeneic stem cell transplantation—pathophysiology, diagnostics and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:553–69.
- Chien JW, Duncan S, Williams KM, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16 Suppl 1:S106–14.
- Chien JW. Preventing and managing bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5:127–35.
- Kwok WC, Liang BM, Lui MMS, Tam TCC, Sim JPY, Tse EWC, et al. Rapid versus gradual lung function decline in bronchiolitis obliterans syndrome after haematopoietic stem cell transplantation is associated with survival outcome. *Respirology*. 2019;24:459–66. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13472>.
- Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: Updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020;7:e157–67. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30256-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30256-X).

Adrián Martínez-Vergara^{a,*}, Rosa M. Girón^a,
María Churruca-Arróspide^a, Patricia López-Pereira^b,
Elena Sola-Aparicio^b y Beatriz Aguado-Bueno^b

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

^b Servicio de Hematología, Hospital de La Princesa, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martinezvadrian@gmail.com
(A. Martínez-Vergara).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.12.012>

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

Non-Invasive Ventilation for Acute Respiratory Failure in Duchenne Muscular Dystrophy Patients



Ventilación no invasiva para la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con distrofia muscular de Duchenne

Dear Editor:

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is the most common inherited muscle disease in children, with a prevalence ranging between 1.3 and 2.1 per 10,000 live male births.¹ Acute Respiratory Failure (ARF) is a common complication in individuals with DMD and a primary cause of mortality, both in the teenage and adult years.²

Non-Invasive Ventilation (NIV) is a ventilatory technique for delivering pressurized gas to the lungs through a sealed mask that can be placed over the mouth, nose or the whole face; its utilization is recommended for the management of ARF across a variety of aetiologies. However, NIV application in exacerbated DMD patients is still controversial and not indicated by major guidelines.³ The aim of our study was to evaluate clinical status and outcomes in DMD patients being administered NIV for ARF.

We collected and reviewed all of the medical records of the DMD patients with ARF who were admitted to our adult 4 bed Respiratory ICU (RICU) at the University of Padua Medical Center between January 1, 2005 and December 31, 2019. Ethical approval was waived by the local Ethics Committee in view of the fact that the study was retrospective and not prepared according to a research project.

At the time of admission to the RICU, the clinical and physiologic parameters of these patients were consistent with ARF. In particular, each of them presented at least one of the following: (1) respiratory distress; (2) hypoxemia and/or hypercapnia; (3) acute

respiratory acidosis.⁴ Patients who had received NIV as first-line ventilatory treatment were included in the study; those who had a tracheostomy tube in place or showed an immediate need for Endotracheal Intubation (ETI)⁵ were excluded.

All hospital charts were reviewed for patients' baseline clinical, demographic and pulmonary function data after informed consent release forms were obtained. Clinical, laboratory and blood gas data at RICU admission were also recorded and analyzed.

Causes of ARF were classified as: upper respiratory tract infection (URTI); acute decompensated heart failure (ADHF); pneumonia; and other (e.g., pneumothorax, pulmonary thromboembolism, dysphagia with aspiration, gastroparesis/malnutrition, acute gastrointestinal distension, abuse of sedatives). The diagnosis of URTI was based on the presence of one or more of the following symptoms or signs: fever, throat irritation or sore throat, hoarseness⁶; the diagnoses of pneumonia and/or ADHF were based on major guidelines.^{7,8}

The decision to begin NIV was usually made by the attending physician, according to the hospital internal protocol.⁹ NIV was usually delivered using a portable ventilator set in assisted pressure-control ventilation (APCV) mode. A commercial full-face mask was used when NIV was initiated and in some cases it was substituted by a nasal mask after the first hours of ventilation. In the event of NIV failure, the patients were shifted from NIV to Invasive Mechanical Ventilation (IMV) by ETI unless they had previously declared that they did not wish to be intubated. Mechanical In-Exsufflation (MI-E) was usually administered to those patients showing bronchial mucous encumbrance and oxyhemoglobin desaturation secondary to secretion retention, according to the hospital internal protocol.⁶ The patients were divided into 2 groups depending on their NIV response. "NIV success group" was made up of those individuals who avoided ETI, were discharged from RICU and survived for at least 48 h after being