



ReFORMÚLaTE

UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS POR VÍA NEBULIZADA EN EL PACIENTE CRÍTICO

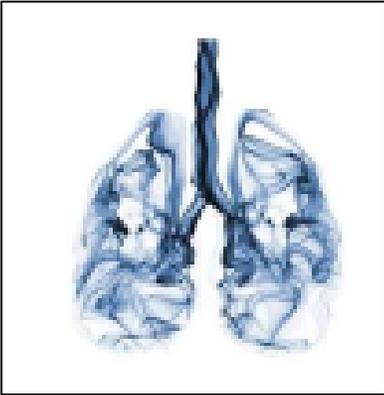
FERNANDO BECERRIL MORENO

*FEA Farmacia Hospitalaria
Hospital Can Misses de Ibiza*



**Conceptos**

NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (VAP)



Inicio gradual o repentino a partir de las 48 horas tras la intubación.

- **Síntomas:** disnea.
- **Signos:** fiebre, taquipnea, ↑ secreciones purulentas, hemoptisis, *roncus*, crepitantes, ↓ ruidos respiratorios, broncoespasmo.
- **Ventilación mecánica:** reducción del volumen tidal , incremento de presiones inspiratorias.
- **Hallazgos de laboratorio:** empeoramiento de la hipoxemia, leucocitosis.
- **Imágenes:** nuevos infiltrados o progresión de los existentes en radiografía torácica o tomografía computerizada.



NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAV)

VÍAS PATOGENÉTICAS

VÍA ASPIRATIVA

Por macro o micro aspiración de secreciones procedentes de orofaringe y/o estómago.

INOCULACIÓN DIRECTA

A través del tubo endotraqueal, durante la aspiración de secreciones, fibrobronoscopias o nebulizaciones.

OTRAS VÍAS:

- Translocación bacteriana.
- Hematógena.

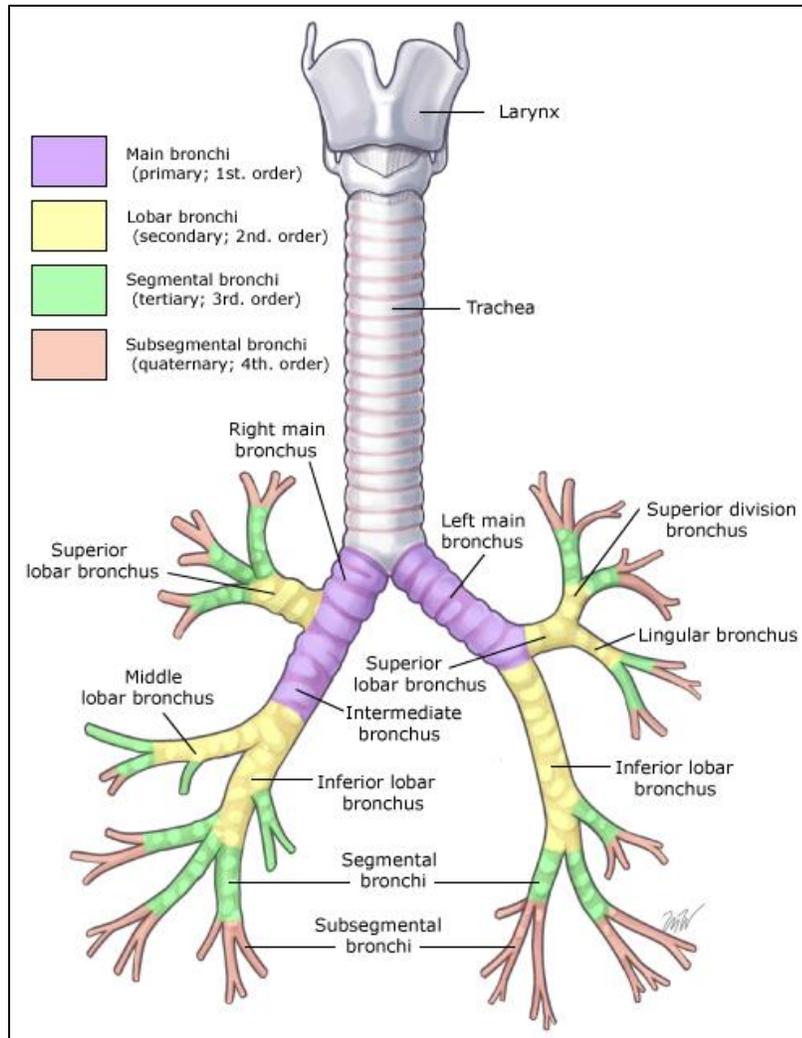


15



Conceptos

TRAQUEOBRONQUITIS ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (VAT)



- Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) sin otra causa que la justifique.
- Producción de esputo nuevo o incrementado.
- Cultivos positivos en aspirados traqueales.
- Sin infiltrados o evidencia de neumonía en radiografía.

© 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.



Diferencias entre colonización de la vía aérea, VAT y VAP

Table 1. Characteristics of Airway Colonization, Ventilator-Associated Tracheobronchitis, and VAP

	Temperature (> 38.3°C or < 36°C)	Total Leukocyte Count (> 12,000/mm ³ or < 4,000/mm ³)	Clinical Findings*	New or Progressive Infiltrate	Endotracheal Aspirate Gram Stain	Endotracheal Aspirate Semiquantitative Culture	Endotracheal Aspirate Quantitative Culture	BAL	Protected Specimen Brush
Airway colonization	–	–	±	–	Polymorphonuclear leukocytes +	Low	<10 ⁵ CFU/mL	<10 ⁴ CFU/mL	<10 ³ CFU/mL
Ventilator-associated tracheobronchitis	+	–	+	–	Polymorphonuclear leukocytes + bacteria +	Moderate to high	>10 ⁵ CFU/mL	>10 ⁴ CFU/mL	>10 ³ CFU/mL
VAP	+	+	+	+	Polymorphonuclear leukocytes + > 5% intracellular bacteria	Moderate to high	>10 ⁶ CFU/mL	>10 ⁴ CFU/mL	>10 ³ CFU/mL

The criteria shown here are based on criteria from the Centers for Disease Control and Prevention for diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis and VAP and a second set of diagnostic criteria, proposed by Martin-Loeches and Nseir,⁵ who included body temperature of > 38.5°C or < 36°C and purulent endotracheal aspirate or BAL (ie, presence of a positive culture with possible pathogenic bacteria in endotracheal aspirate ≥ 10⁵ CFU/mL or in BAL of ≥ 10 CFU/mL). The presence of a new infiltrate on chest radiograph is the major clinical and radiological distinguishing feature between VAT and VAP. Adapted from References 2–5.

* Examples include change in volume or character of respiratory secretions, rhinorrhea, or cough.

+ = present

– = absent

± = may or may not be present

VAP = ventilator-associated pneumonia

ETA = endotracheal aspirate

BAL = bronchoalveolar lavage

CFU = colony-forming units

New or Progressive Infiltrate

Airway colonization

–

Ventilator-associated
tracheobronchitis

–

VAP

+



Resistencia antibiótica

FADIC Definitions for Multidrug-Resistant (**MDR**), extensively Drug-Resistant (**XDR**) and Pandrug-Resistant (**PDR**) bacteria

Bacterium	MDR	XDR	PDR
S. aureus	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories	Non-susceptibility to all agents in all antimicrobial categories for each bacterium
Enterococcus spp.			
Enterobacteriaceae			
P. aeruginosa			
Acinetobacter spp.			

 FADIC.official
  FADIC_DIC
  FADIC tube
  FADIC.NET

Disponible en: <https://fadic.net/hospital-antibiogram-role-in-antimicrobial-stewardship/>

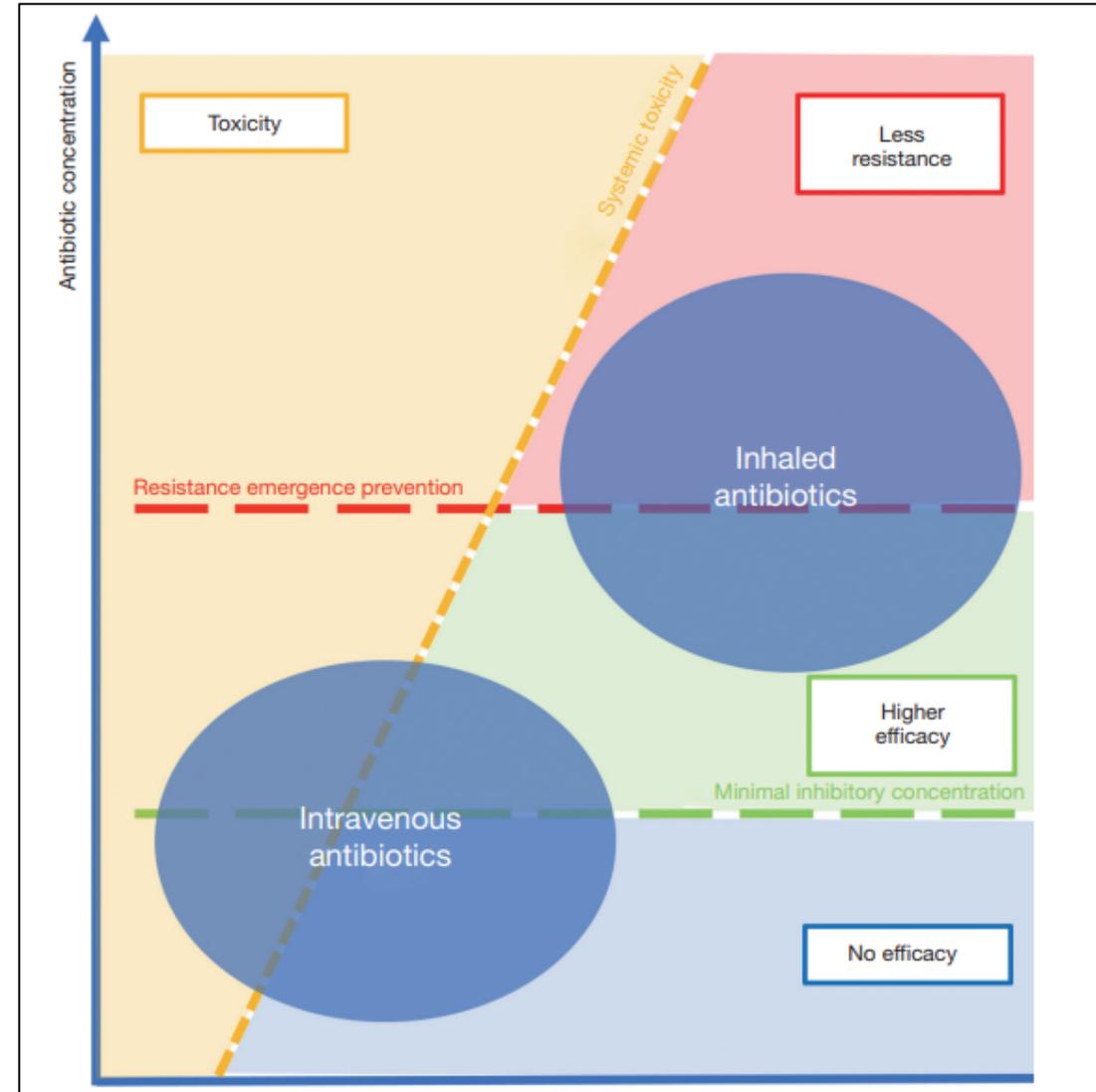


Teoría

↑ EFICACIA

↓ EMERGENCIA DE RESISTENCIAS

↓ TOXICIDAD SISTÉMICA



Extraído de: *Desgrouas et al. Ann Transl Med 2021;9(7):598*


Teoría
Table 2. Aerosolized Antimicrobials and Their Clinical Uses*

Antimicrobial	Clinical Uses	Formulation	Administration
Aminoglycosides			
Gentamicin	CF, NCFB, VAP	Inhalation	Nebulizer
Amikacin	CF, NCFB, VAP, NTMB	Liposomal formulation Nonliposomal formulation Inhalation	Nebulizer
Tobramycin	CF, NCFB, VAP, COPD, post-lung transplant infections		Nebulization Dry powder inhaler
Polymyxins			
Colistin	CF, NCFB, VAP, post-lung transplant infections	Inhalation	Nebulizer Dry powder inhaler
Colistimethate sodium	CF, NCFB, VAP	Inhalation	Nebulizer Dry powder inhaler
Glycopeptides			
Vancomycin ¹¹	Nosocomial pneumonia	100 mg 4 times daily	Jet nebulizer
Monobactams			
Aztreonam	CF	Inhalation	Nebulizer
β-lactams			
Ceftazidime	CF, VAP	Inhalation	Nebulizer
Fluoroquinolones			
Ciprofloxacin	CF	Liposomal solution for inhalation Dry powder	Nebulizer Dry powder inhaler
Levofloxacin	CF, NCFB, VAP	Inhalation	Nebulizer
Antifungals			
Amphotericin	Pulmonary aspergillosis in AIDS, post-lung transplant	Deoxycholate Liposomal formulation	Nebulizer
Pentamidine	PJP prophylaxis	300 mg every 4 wk	Nebulizer

CF = cystic fibrosis

NCFB = non-cystic fibrosis bronchiectasis

VAP = ventilator-associated pneumonia

NTMB = nontuberculous mycobacteria

AIDS = acquired immune deficiency syndrome

PJP = *Pneumocystis jirovecii* pneumonia

➤ Aminoglucósidos: amikacina

➤ Polimixinas: colistimetato de sodio

Extraído de: Wong et al. *Respir Care* 2019;64(8):962–979.



Evidencia



ROLE OF INHALED ANTIBIOTIC THERAPY

XIV. Should Patients With VAP Due to Gram-Negative Bacilli Be Treated With a Combination of Inhaled and Systemic Antibiotics, or Systemic Antibiotics Alone?

Recommendation

1. For patients with VAP due to gram-negative bacilli that are susceptible to only aminoglycosides or polymyxins (colistin or polymyxin B), we suggest both inhaled and systemic antibiotics, rather than systemic antibiotics alone (*weak recommendation, very low-quality evidence*).

Values and Preferences: This recommendation places a high value on achieving clinical cure and survival; it places a lower value on burden and cost.

Remarks: It is reasonable to consider adjunctive inhaled antibiotic therapy as a treatment of last resort for patients who are not responding to intravenous antibiotics alone, whether the infecting organism is or is not multidrug resistant (MDR).

XDR

MDR

XDR

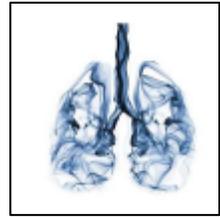
PDR

NO MDR
NO XDR
NO PDR

Clinical Infectious Diseases® 2016;63(5):e61–111



Evidencia



- MDR
- XDR
- PDR

IV + INH

NOT RECOMMENDED

Muy baja calidad

INH

NOT RECOMMENDED

Muy baja calidad



NO MDR
NO XDR
NO PDR

IV + INH

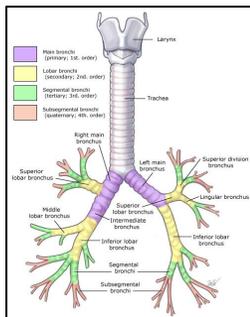
NOT RECOMMENDED

Sin evidencia

INH

NOT RECOMMENDED

Muy baja calidad



- MDR
- XDR
- PDR

NO MDR
NO XDR
NO PDR

IV + INH

NOT RECOMMENDED

Baja calidad

INH

NOT RECOMMENDED

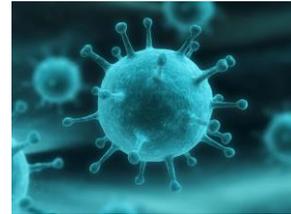
Sin evidencia



Adaptado de: J. Rello et al. *Clinical Microbiology and Infection* 23 (2017) 629-639



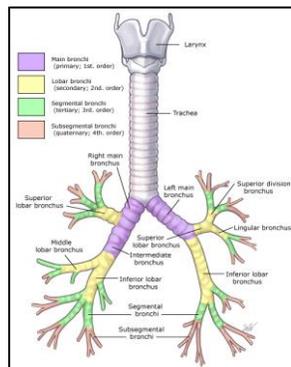
Evidencia



INH

NOT RECOMMENDED

Sin evidencia



INH

NOT RECOMMENDED

Sin evidencia



Adaptado de: J. Rello et al. *Clinical Microbiology and Infection* 23 (2017) 629-639



Evidencia

International Survey of Antimicrobial Nebulization in Mechanically ventilated patients (SANEME 2)

1. Evaluar uso antes de la publicación de las guías ESCMID.
2. Caracterizar dosis y frecuencia.
3. Evaluar las diferencias entre áreas geográficas.
4. Identificar los dispositivos y técnicas de aerosolización que se utilizan.

Characteristic	Asia (N = 44), <i>n</i> (%) ^a	Europe (N = 177), <i>n</i> (%) ^a	America (N = 40), <i>n</i> (%) ^a	Total (N = 261), <i>n</i> (%) ^a
VAP treatment	33 (75)	134 (75.7)	27 (67.5)	194 (74.3)
VAT treatment	13 (29.5)	93 (52.5)	23 (57.5)	129 (49.4)
MDRO colonization	15 (34.1)	43 (24.3)	8 (20)	66 (25.3)
Prophylaxis	13 (29.5)*	6 (3.4)	1 (2.5)	20 (7.7)

VAP ventilator-associated pneumonia, *VAT* ventilator-associated tracheobronchitis, *MDRO* Multi-drug resistant organisms

Extraído de: Alves et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:785-94


Evidencia

Tratamiento IV + INH

Outcomes	Number of studies	Relative risk (RR)	Absolute effect	GRADE
Mortality	9	1.00 (0.82,1.21)	0/1000 (51-59)	⊕⊕ Low
Clinical cure	9	1.13 (1.02,1.26)	68/1000 (10-136)	⊕ Very Low
Microbiological eradication	9	1.45 (1.19,1.76)	200/1000 (84-338)	⊕ ⊕ ⊕ Moderate
VAP-related mortality	3	1.12 (0.82,1.53)	21/1000 (31-93)	⊕⊕ Low
Renal impairment	5	0.87 (0.62,1.21)	16/1000 (47-26)	⊕ ⊕ ⊕ Moderate
Bronchospasm	5	2.74 (1.31,5.73)	30/1000 (5-81)	⊕ ⊕ ⊕ Moderate
Duration of mechanical ventilation	2	/	0.02 (-0.15-0.18)	⊕⊕ Low
Total ICU stay	2	/	-0.3 (-0.86-0.27)	⊕ Very Low

↑ EFICACIA

↓ EMERGENCIA DE RESISTENCIAS

↓ TOXICIDAD SISTÉMICA



Heterogeneidad



Adaptado de: Rui et al. *Journal of Critical Care* 65 (2021) 133-139



Evidencia

Table 2 Comparison of inhalation *vs.* infusion for antibiotic delivery for lung infection during mechanical ventilation

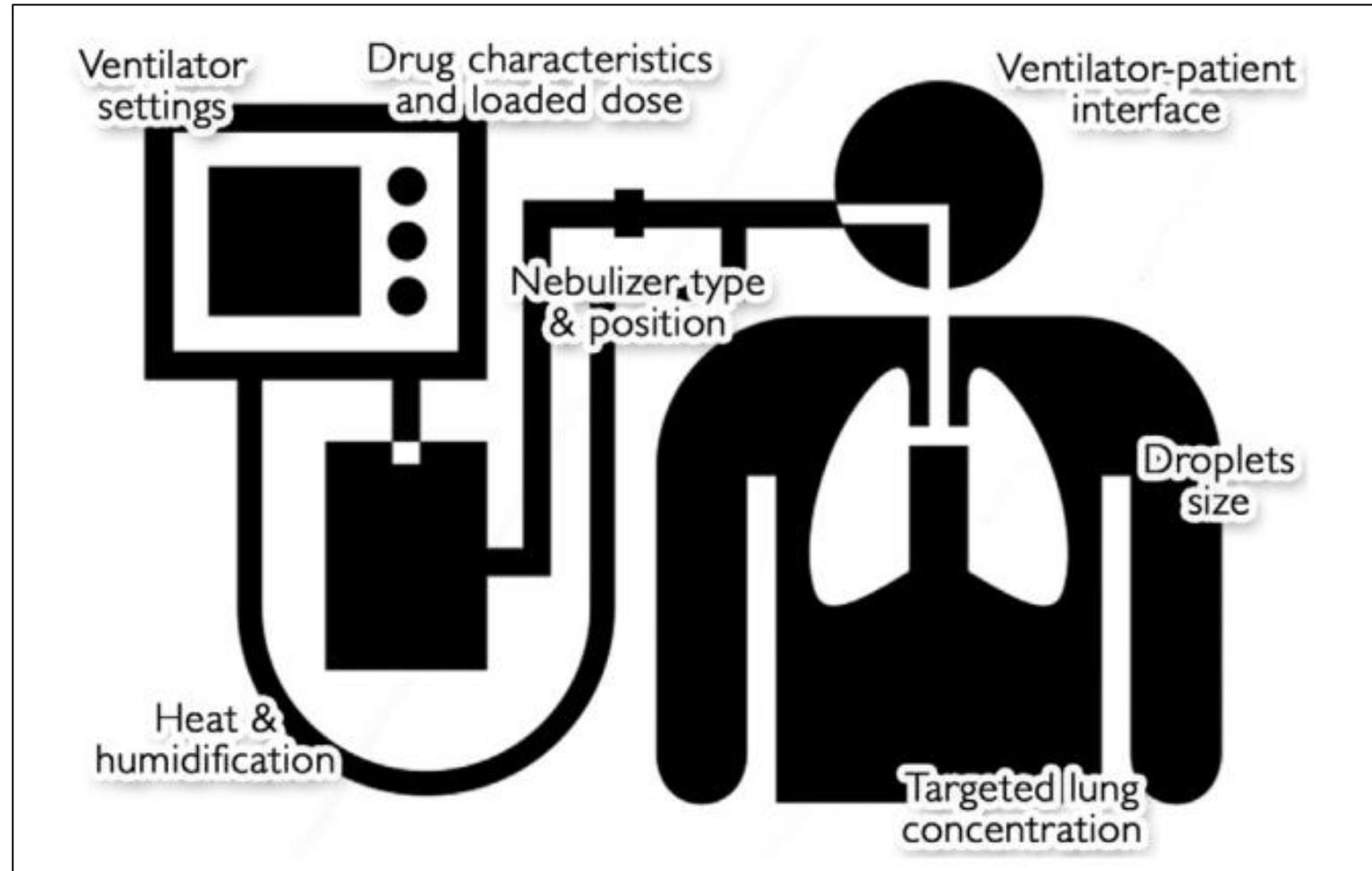
	Inhalation	Infusion
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> • Direct deposition to the lungs • High dose deposition • Limited systemic absorption • Limited side effects • Limited risk of bacterial resistance 	<ul style="list-style-type: none"> • No drug loss • Easy to perform
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> • Residual volume • Extra-pulmonary deposition • Tolerance of long nebulization duration • Delivery efficiency variability between nebulizers patient disease, ventilator settings • Adaptation of ventilator settings 	<ul style="list-style-type: none"> • High intravenous dose required to ensure therapeutic dose to the lungs • Higher risk of systemic side effect • Bacterial resistance emergence

Extraído de: *Desgrouas et al. Ann Transl Med 2021;9(7):598*

Optimizar administración durante la nebulización



Evidencia



Extraído de: Szychowiak et al. *Infectious Diseases Now* 52 (2022) 327–333



Evidencia

Tipos de nebulizadores



Table 1 Advantages and disadvantages of the three types of nebulizers

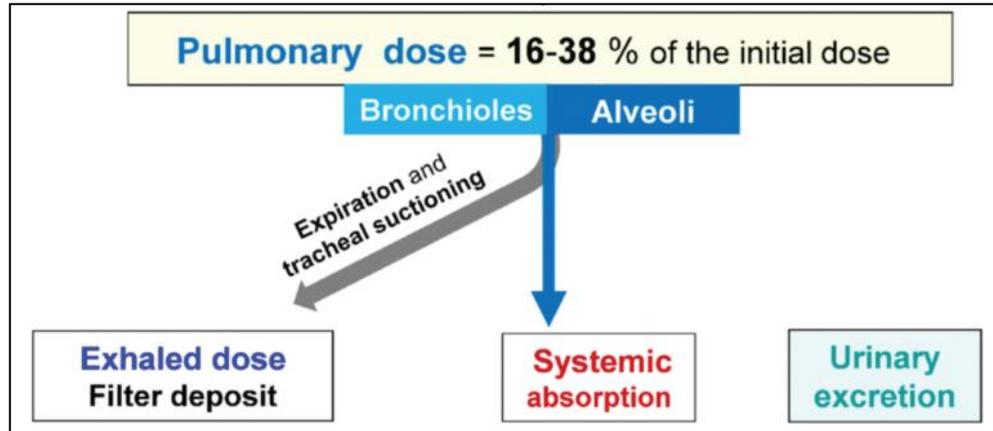
	Jet Nebulizer	Ultrasonic Nebulizer	Vibrating mesh Nebulizer
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> • Low cost 	<ul style="list-style-type: none"> • No interference with the ventilator • Silent 	<ul style="list-style-type: none"> • Small residual volume • No interference with the ventilator • Small size • Silent • Closed reservoir
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> • High residual volume • Need of compressed gas • Potential interference with the ventilator • Loud • Need to remove from circuit for cleaning and filling • Reservoir open to circuit 	<ul style="list-style-type: none"> • Degradation of heat-sensitive drugs • Bulky • Need for decontamination • Reservoir open to circuit 	<ul style="list-style-type: none"> • High concentrated viscous solution may reduce output rate • High cost

Extraído de: *Desgrouas et al. Ann Transl Med 2021;9(7):598*

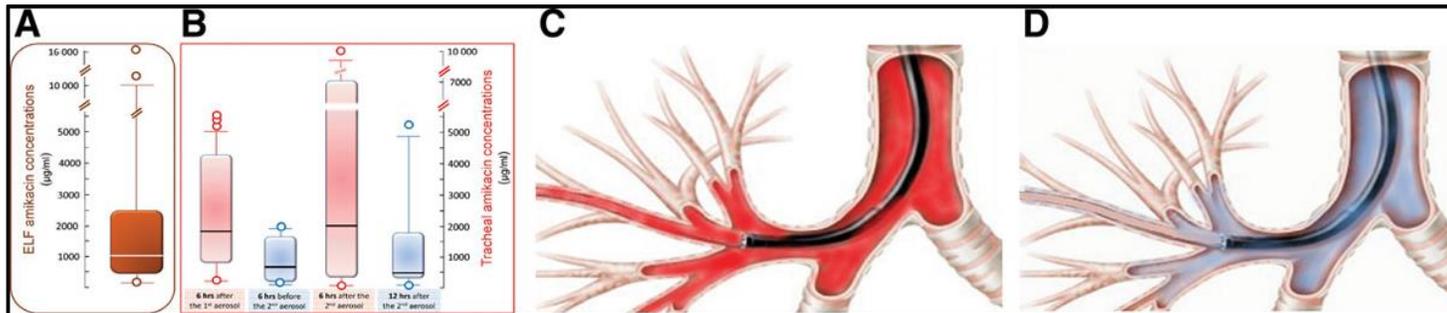
Dosis nebulizada óptima (pérdida de dosis y sobreestimación de concentración en intersticio)



Evidencia



- < 5% retención en la cámara del nebulizador de malla.
- ≈ 15% por no interrupción de humidificación (↑ tamaño).
- ≈ 30% por depósito en el circuito.
- ≈ 35% por depósito en vía aérea superior.



Contaminación del fibroscopio con el antimicrobiano al medir la concentración en el fluido del revestimiento epitelial.

Extraído de: *Monsel et al. Curr Opin Infect Dis 2021, 34:156–168*

Complicaciones respiratorias



Seguridad



NOT RECOMMENDED

- Altas tasas de complicaciones respiratorias frente a una evidencia de baja calidad sobre potenciales beneficios.
- Evitar particularmente en pacientes con hipoxemia severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <200) o que muestren signos de escasa reserva pulmonar o tiendan a un rápido "desreclutamiento".

Efectos adversos relacionados con el procedimiento o por efectos locales



Seguridad

- Taquicardia
- Hiper o hipotensión
- Hipoxemia
- Tos
- Broncoespasmo → β - agonistas
- **Obstrucción del circuito o de los filtros:**
 - Neumotórax
 - Parada cardíaca

Toxicidad pulmonar directa



Libre de cualquier excipiente alergénico conocido

www.fda.gov

**GRAS Substances
(SCOGS) Database**

Generally Recognized as Safe (GRAS) list

Desgrouas et al. Ann Transl Med 2021;9(7):598



Seguridad

Dosis nebulizada y difusión sistémica en relación con toxicidad

- Amikacina: aumentada su difusión sistémica si proceso inflamatorio

Dosis nebulizada = Dosis IV + Dosis extrapulmonar

40 mg/kg/día

Toxicidad IV + INH >>> Toxicidad INH



- Colistina: baja difusión sistémica si proceso inflamatorio → Buena tolerancia traqueobronquial

Dosis nebulizada >>> Dosis IV

5 MUI cada 8 h

Toxicidad IV + INH >>> Toxicidad INH

Necesidad de futuros ensayos clínicos



Futuro

A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia IASIS Trial

- VAP no demuestra eficacia vs tratamiento IV
- Disminuye carga bacteriana

Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial

- VAP no demuestra eficacia vs tratamiento IV

"No esperes resultados diferentes... si siempre haces lo mismo"

1. Pacientes con VAP por bacilos gram negativos (BGN) sensibles.
2. Combina dos o tres antibióticos para tratar la VAP sin shock y/o no causada por BGN multirresistentes.
3. Uso de nebulizadores de malla sincronizados en inspiración condicionando la administración de amikacina en dosis bajas.
4. Falta de optimización de la ventilación mecánica durante la fase de nebulización.
5. Sobreestimación de las concentraciones.



Futuro

Requisitos de los futuros ensayos clínicos

- Optimizar dosis nebulizadas mediante dispositivos adecuados y ajustar parámetros de ventilación mecánica.
- Comparar con las nuevas cefalosporinas/inhibidores de la β -lactamasa en pacientes con VAP o VAT causada por BGN XDR.
- En la VAP causada por BGN PDR, comparar colistina nebulizada con colistina intravenosa (terapia de sustitución).
- Medir variables como "tiempo hasta resolución", duración de ventilación mecánica o de tratamiento antimicrobiano.
- Demostrar que reduce la emergencia de resistencias con seguimiento a largo plazo.

J. Rello et al. Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 629-639

Monsel et al. Curr Opin Infect Dis 2021, 34:156–168

Desarrollo de nuevas tecnologías



Futuro

- ✓ Nebulizadores de nueva generación validados en ensayos clínicos con parámetros ventilatorios ajustados y estandarizados.
- ✓ Heliox (80% helio / 20% oxígeno) en ventilación mecánica para aumentar la eficiencia del aerosol.
- ✓ Dispositivos intratraqueales colocados por endoscopia.
- ✓ Nanopartículas y anticuerpos-antimicrobiano conjugados.



Desgrouas et al. Ann Transl Med 2021;9(7):598

Desarrollo de nuevas terapias



Futuro

- ❖ Bacteriofagos -> ubicuos y capaces de matar las bacterias durante su ciclo de replicación
- ❖ Anticuerpos monoclonales -> Panobacumab
- ❖ Inmunomodulación -> Flagellin



Desgrouas et al. Ann Transl Med 2021;9(7):598



Gracias por su atención
Gràcies per la seva atenció
Eskerrik asko zure arretagatik
Grazas pola súa atención

