



CONSORCI  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALÈNCIA



# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA

**Dra. Raquel Durá (FEA)**  
**Dra. Sara Nieto (MIR-3)**

**Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor**  
**Consorcio Hospital General Universitario de Valencia**



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada**  
**Valencia 7 de Marzo de 2017**

# ÍNDICE

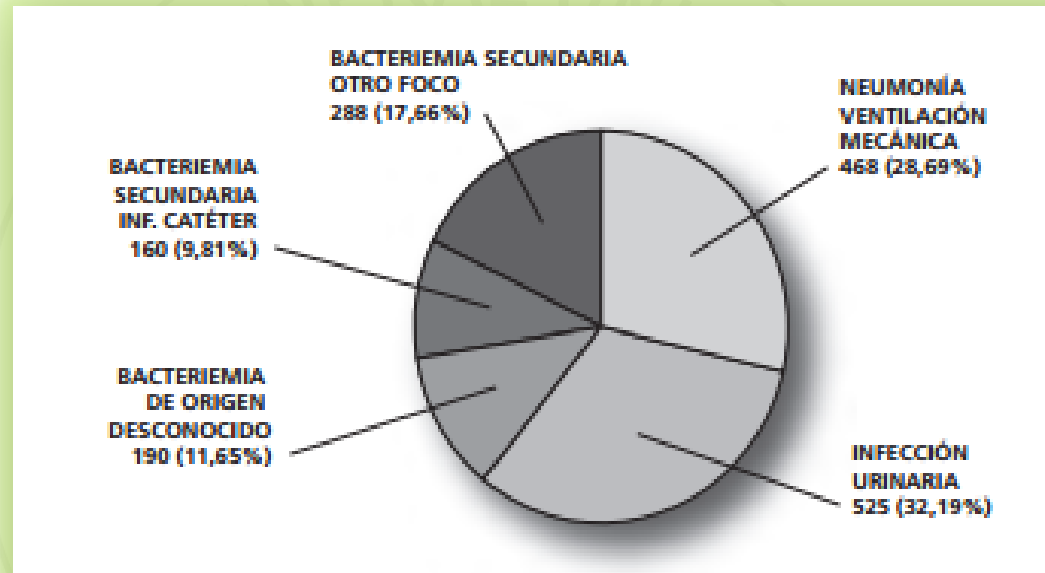
1. EPIDEMIOLOGÍA INFECCIÓN RESPIRATORIA
2. FACTORES INFLUYENTES EN LA AEROSOLTERAPIA
3. TIPOS DE NEBULIZADORES
4. ANTIBIÓTICOS INHALATORIOS Y DOSIS
5. RECOMENDACIONES SOBRE ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA



# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: EPIDEMIOLOGÍA INF. RESPIRATORIA



**INFORME 2015**



**NAVM, INFECCIÓN MUY FRECUENTE EN UCI → 29% (ENVIN-UCI 2015)**

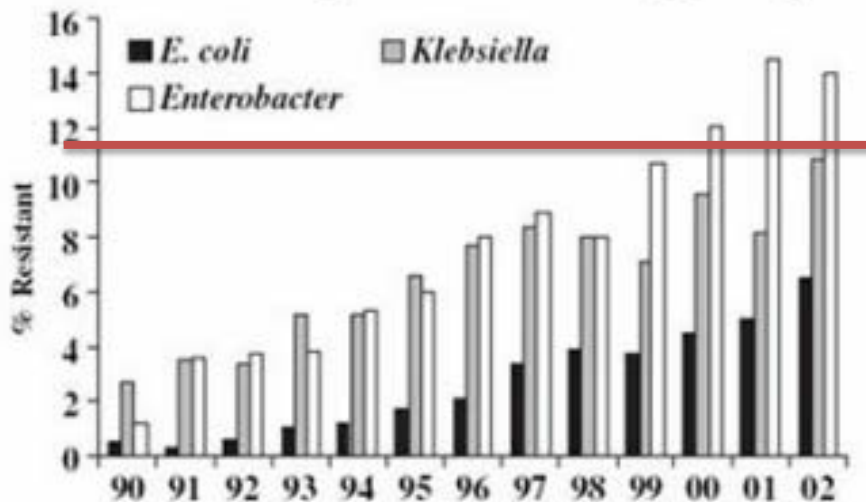
**9-27% DE PACIENTES INTUBADOS DESARROLLARÁN NAVM CON UNA MORTALIDAD 20-80%**



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 7 de Marzo de 2017**

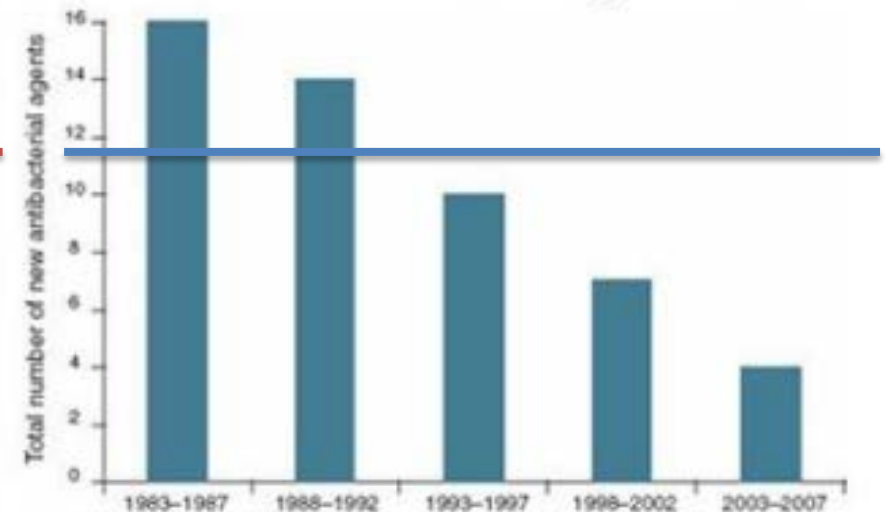
## CADA DÍA CON MENOS OPCIONES TERAPÉUTICAS...

A. Increase in drug resistance among pathogens



Source: Clinical Microbiol infect 2004; 10 (Suppl. 4): 1-9

B. Decreased number of new drugs in the market



Source: Nat Biotech 2006 24: 1521



## ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: **VENTAJAS**

# BUSCANDO ALTERNATIVAS EFICACES A LA TERAPIA SISTÉMICA...

## ATB NEBULIZADOS

x  **CONCENTRACIÓN DEL ANTIMICROBIANO EN EL LUGAR DE INF.**

x  **EFFECTOS SISTÉMICOS**

x  **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

x **NO AUMENTA RESISTENCIAS**

**Reduction of Bacterial Resistance with Inhaled Antibiotics in the Intensive Care Unit**

Lucy B. Palmer and Gerald C. Smaldone

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 189 Number 10 | May 15 2014

x **REDUCE EL USO DE ANTIBIÓTICOS PARENTERALES**

**NKTR-061 (Inhaled Amikacin) Reduces Intravenous Antibiotic Use in Intubated Mechanically Ventilated Patients During Treatment of Gram-Negative Pneumonia**

M.S. Niederman<sup>1</sup>, J. Chastre<sup>2</sup>, K. Corkery<sup>3</sup>, A. Marcantonio<sup>4</sup>, J.B. Fink<sup>5</sup>, C.E. Luyt<sup>6</sup>, M. Sanchez<sup>7</sup> and The Amikacin Study Group<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Whitkop University Hospital, Minnesota, New York, USA; <sup>2</sup>Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; <sup>3</sup>Telexar Therapeutics, San Carlos, CA, USA; <sup>4</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, Spain

*Critical Care* Volume 11 Suppl 2, 2007

**27th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine**

Brussels, Belgium, 27–30 March 2007

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 7 de Marzo de 2017**

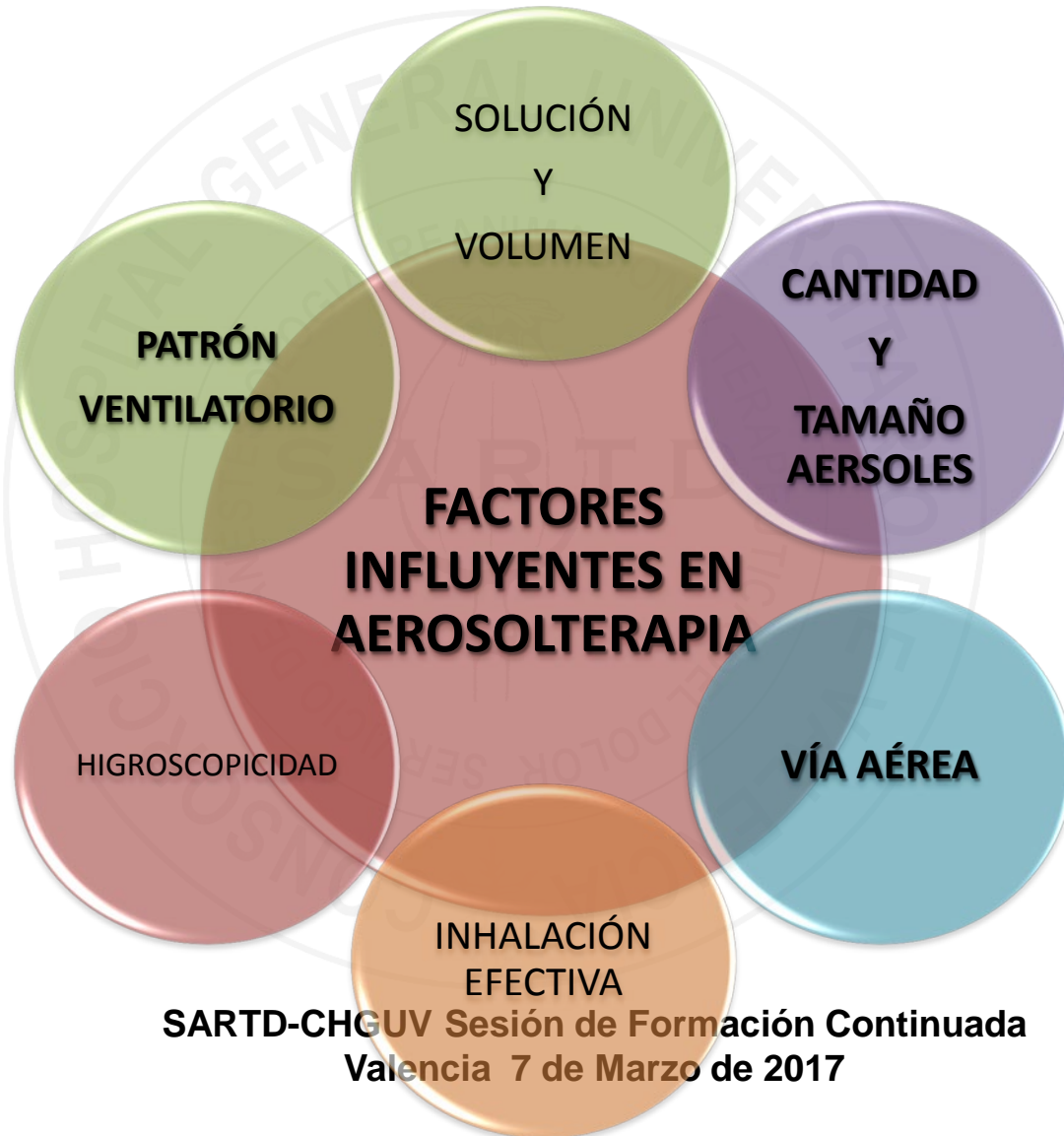


## ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: **CONCEPTOS**

- ✘ **AEROSOLTERAPIA**: modalidad de tratamiento basada en administrar sustancias en forma de aerosol
- ✘ **AEROSOL**: Suspensión estable de partículas sólidas o líquidas en aire u otro gas
- ✘ **NEBULIZADORES**: dispositivos que generan aerosoles con un tamaño adecuado
- ✘ **NEBULIZACIÓN**: proceso por el que un líquido se convierte en aerosol



# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: **FACTORES QUE INFLUYEN**



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua**  
**Valencia 7 de Marzo de 2017**

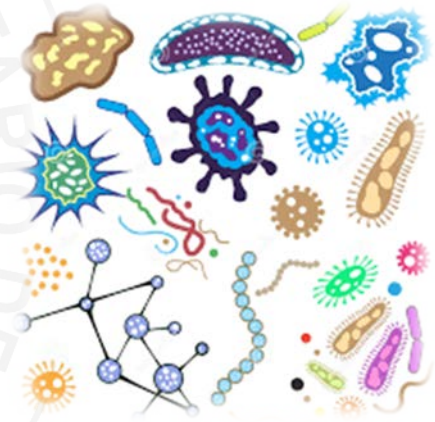
# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: FACTORES QUE INFLUYEN

## **X SOLUCIÓN Y VOLUMEN DE ATB**

- pH 4,5 – 8,7
- Osmolaridad 150 – 550 mOsm/kg
- Concentración cloro 31-300 nM.
- Solución estéril y apirética

## **X INHALACIÓN EFECTIVA**

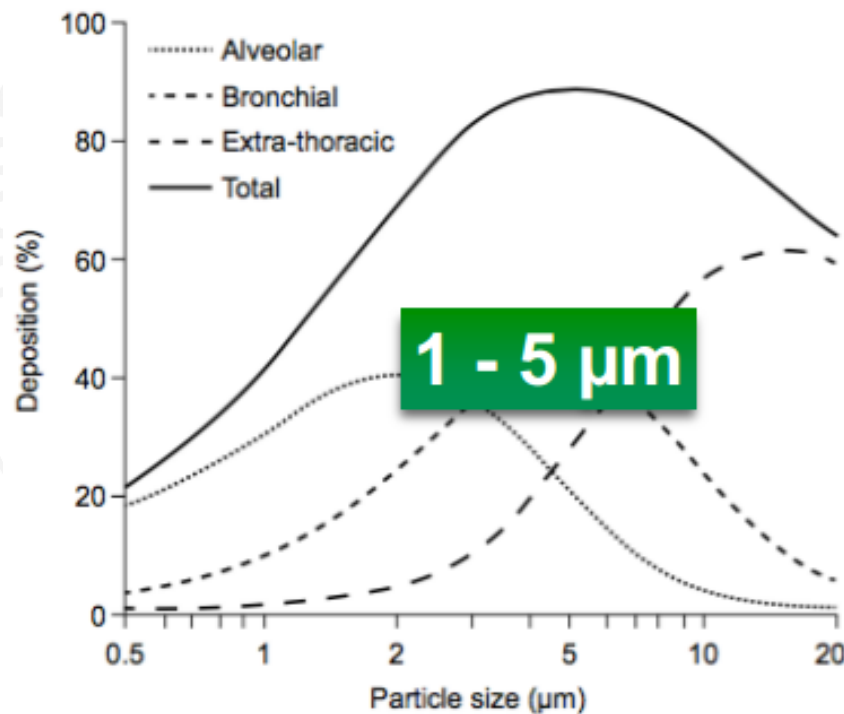
- Conexión pieza en T en pacientes intubados
- Pieza bucal en adultos/mascarillas en niños





# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: FACTORES QUE INFLUYEN

## X CANTIDAD Y TAMAÑO DE PARTÍCULAS



The influence of lung deposition on clinical response  
*Pritchard JN et al*  
*Aerosol Med 2001;14(Suppl):19-26*



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 7 de Marzo de 2017

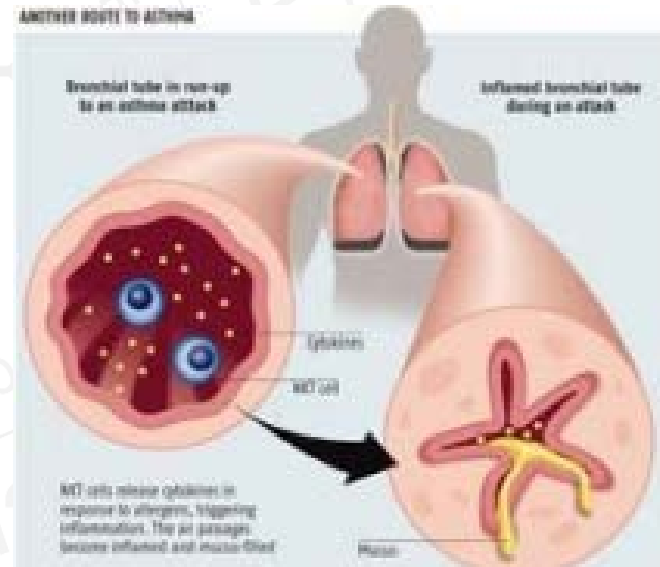
# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: FACTORES QUE INFLUYEN

## x VÍA AÉREA: LO MÁS LIMPIA POSIBLE

FISIOTERAPIA RESPIRATORIA  
BRONCODILATADORES PREVIOS



MEJORAR LA PENETRACIÓN  
PULMONAR

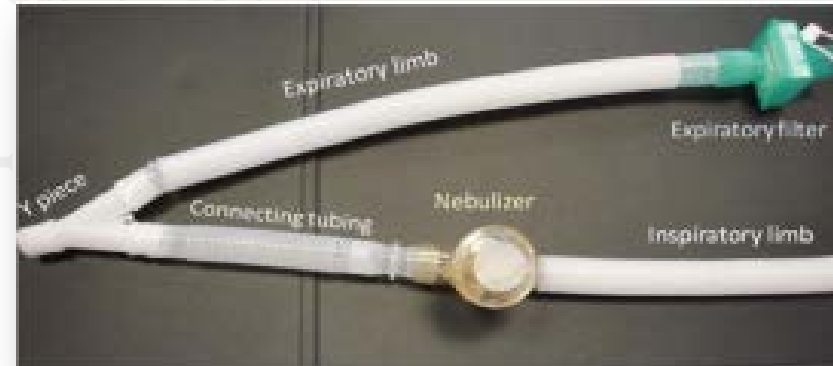


## **X HIGROSCOPICIDAD DEL AEROSOL**

- Capacidad de absorción de la humedad
- **RETIRAR EL HUMIDIFICADOR**

## **X PATRÓN RESPIRATORIO**

- **VENTILACIÓN CONTROLADA POR VOLUMEN**
- **$V_t > 500$  mL + SINCRONIZACIÓN CON EL FLUJO INSPIRATORIO**
- **PAUSA INSPIRATORIA** para mejorar la distribución del aerosol
- Colocar la pieza en Y a 15 cm del paciente en la rama inspiratoria



**NEBULIZADORES NEUMÁTICOS O TIPO “JET”**

**NEBULIZADORES ULTRASÓNICOS**

**NEBULIZADORES DE MALLA VIBRATORIA**

## NEBULIZADORES NEUMÁTICOS O TIPO “JET”

- ✘ EFECTO BERNOULLI
- ✘ 2 PARTES → COMPRESOR + CÁMARA DE NEBULIZACIÓN
- ✘ MÉTODOS PARA MINIMIZAR PÉRDIDA DE AEROSOL DURANTE LA ESPIRACIÓN:
  - PIEZA EN T + TUBO CORRUGADO
  - PIEZA EN T + TUBO CORRUGADO + BOLSA POSTERIOR
  - NEBULIZADOR A RESPIRACIÓN MEJORADA

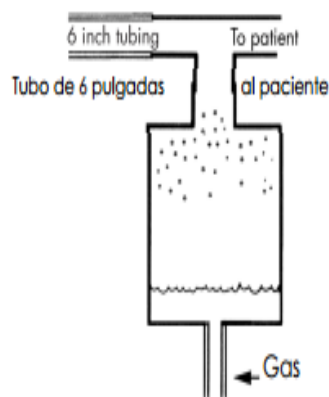
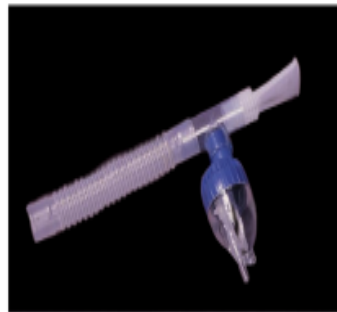
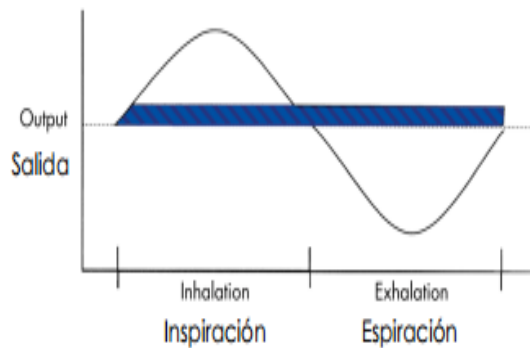
## NEBULIZADORES NEUMÁTICOS O TIPO “JET”

- ✗ FÁCIL DE USAR Y BARATO
- ✗ **HETEROGENEIDAD EN EL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS**
- ✗ NECESIDAD DE FLUJOS ALTOS
- ✗ GENERACIÓN DE FLUJO TURBULENTO

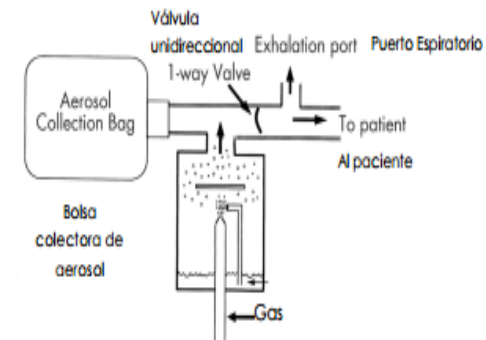
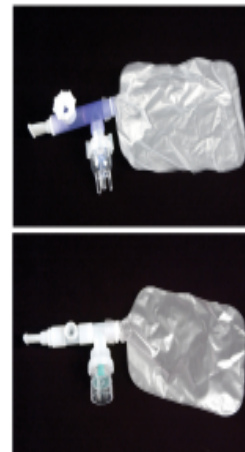
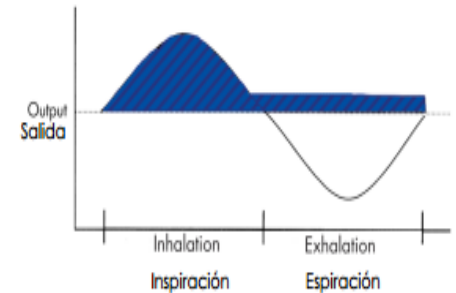
# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: TIPOS DE NEBULIZADORES

## NEBULIZADORES NEUMÁTICOS O TIPO "JET"

A



B

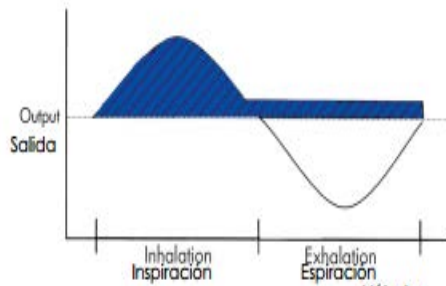


SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 7 de Marzo de 2017

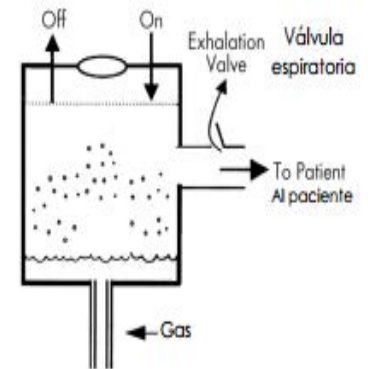
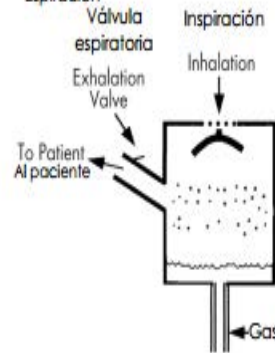
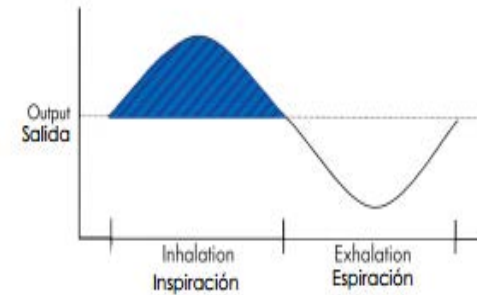
# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: TIPOS DE NEBULIZADORES

## NEBULIZADORES NEUMÁTICOS O TIPO "JET"

C



D



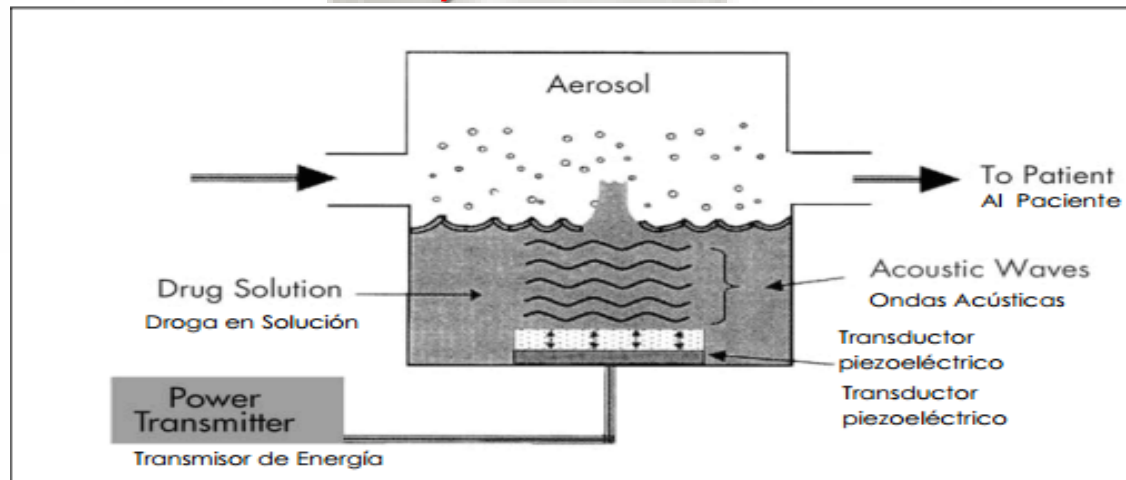
SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 7 de Marzo de 2017





## NEBULIZADORES ULTRASÓNICOS

CONVERSIÓN ENERGÍA ELÉCTRICA EN ONDAS ULTRASÓNICAS DE ALTA FRECUENCIA → PRODUCE VIBRACIONES EN EL TRANSDUCTOR → SE TRANSMITEN A LA SUPERFICIE DE LA SOLUCIÓN

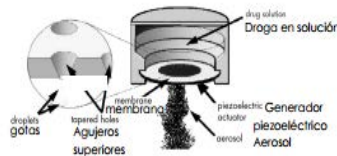


## NEBULIZADORES ULTRASÓNICOS

- ✗ AMPLIA VARIEDAD DE FÁRMACOS A NEBULIZAR
- ✗ **TAMAÑO DE PARTÍCULAS 3-10 microm**
- ✗ AUMENTA LA TEMPERATURA DEL AEROSOL
- ✗ VOLUMEN RESIDUAL ALTO

## NEBULIZADORES DE MALLA VIBRATORIA

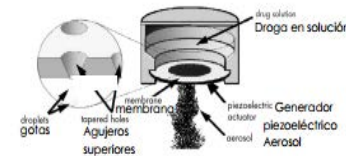
- ✗ GENERACIÓN DEL AEROSOL CUANDO PASA EL LÍQUIDO A NEBULIZAR POR LOS AGUJEROS DE LA MALLA GRACIAS A LA APLICACIÓN DE UNA DETERMINADA PRESIÓN
- ✗ FUNCIONAN CON ELECTRICIDAD, PILAS O BATERIAS
- ✗ FUNCIONAN DE FORMA CONTINÚA → LA CÁMARA DE RETENCIÓN MINIMIZA LA PÉRDIDA DURANTE LA ESPIRACIÓN



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 7 de Marzo de 2017

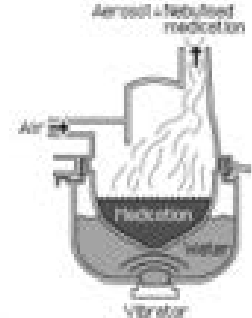
## NEBULIZADORES DE MALLA VIBRATORIA

- ✗ AMPLIA VARIEDAD DE FÁRMACOS A NEBULIZAR
- ✗ **TAMAÑO ADECUADO DE PARTÍCULAS GENERADAS**
- ✗ NECESIDAD DE FLUJOS BAJOS
- ✗ COSTE ALTO
- ✗ DIFÍCIL DE LIMPIAR



# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: TIPOS DE NEBULIZADORES

Delivery systems	Advantages	Disadvantages
Jet nebulizer	Easy to use Low cost	Low drug delivery rate (15%) Heterogeneously sized particles High gas flow requirement Generation of turbulent flow Difficult to clean
Ultrasonic nebulizer	Good drug delivery rate (30–40%) No need for driving gas Particle size ranging from 3.7 to 10.5 $\mu\text{m}$ Silent	Increases drug temperature Large residual volume Inability to aerosolize viscous solutions
Vibrating mesh nebulizer	Best drug delivery rate (40–60%) Size of drug particle adjustable Low-velocity aerosol	Pores can clog Difficult to clean High cost



**Should Aerosolized Antibiotics Be Used to Treat Ventilator-Associated Pneumonia?**

Zhang MD, Berra L, Klompas M  
Respir Care 2016;61(6):737–748

# Problemas

**TOS**

**BRONCOESPASMO**

**DEPÓSITO PULMONAR IRREGULAR**

**POCOS DATOS SOBRE  
FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÁMICA**



# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: ATB, DOSIS E INDICACIONES



## Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: a call for international guidelines

C. Solé-Lleonart<sup>1,2</sup>, J. A. Roberts<sup>3</sup>, J. Chastre<sup>4</sup>, G. Poulakou<sup>5</sup>, L. B. Palmer<sup>6</sup>, S. Biot<sup>7</sup>, T. Felton<sup>8</sup>, M. Bassetti<sup>9</sup>, C.-E. Luyt<sup>4</sup>, J. M. Pereira<sup>10</sup>, J. Riera<sup>11</sup>, T. Welte<sup>12</sup>, H. Qiu<sup>13</sup>, J.-J. Rouby<sup>14</sup> and J. Rello<sup>15</sup>, the ESGCIP Investigators

*Clin Microbiol Infect* 2016; **22**: 359–364

Antibiotic type	Asia (n = 37), n (%)	Europe (n = 32), n (%)	Australasia and North America (n = 18), n (%)	Total (n = 87), n (%)
Colistin base	4 (10.8)	11 (34.3)	9 (50)	24 (27.5)
CMS	0 (0)	30 (93.7)	6 (33.3)	36 (41.3)
Polymyxin B	2 (5.4)	2 (6.2)	1 (5.5)	5 (5.7)
Tobramycin	2 (5.4)	17 (19.4)	13 (72.2)	32 (36.7%)
Amikacin	7 (18.9)	9 (28.1)	7 (38.8)	23 (26.4)
Gentamicin	10 (27)	2 (6.2)	1 (5.5)	13 (14.9)
Netilmicin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vancomycin	1 (2.7)	0 (0)	1 (5.5)	2 (2.3)
β-Lactams	0 (0)	2 (6.2)	0 (0)	2 (2.3)
Carbapenems	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Macrolides	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aztreonam	0 (0)	0 (0)	3 (16.6)	3 (3.44)
Ribavirin	0 (0)	5 (15.6)	2 (11.1)	7 (8)
Pentamidine	0 (0)	4 (12.5)	6 (38.8)	10 (11.4)
Amphotericin B (prophylaxis)	2 (5.4)	4 (12.5)	3 (16.6)	9 (10.3)
Amphotericin B (treatment)	6 (16.2)	3 (9.3)	2 (11.1)	11 (12.6)
Other	1 (2.7)	2 (6.2)	2 (11.1)	5 (5.7)

CMS, colistin methanesulfonate.

# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: ATB, DOSIS E INDICACIONES

## Dosis

Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: a call for international guidelines

C. Solé-Lleonart<sup>1,2</sup>, J. A. Roberts<sup>3</sup>, J. Chastre<sup>4</sup>, G. Poulakou<sup>5</sup>, L. B. Palmer<sup>6</sup>, S. Blot<sup>7</sup>, T. Felton<sup>8</sup>, M. Bassetti<sup>9</sup>, C.-E. Luyt<sup>10</sup>, J. M. Pereira<sup>10</sup>, J. Riera<sup>11</sup>, T. Welte<sup>12</sup>, H. Qiu<sup>13</sup>, J.-J. Rouby<sup>14</sup> and J. Rello<sup>15</sup>, the ESGCIP Investigators

*Clin Microbiol Infect* 2016; **22**: 359–364

**TABLE 4.** Doses of nebulized colistin methanesulfonate prescribed for VAP and VAT

Dose	Asia (n = 37)		Europe (n = 32)		Australasia, Latin America and North America (n = 18)		Total (n = 87)	
	VAP, n (%)	VAT, n (%)	VAP, n (%)	VAT, n (%)	VAP, n (%)	VAT, n (%)	VAP, n (%)	VAT, n (%)
1 MIU/8 hours	1 (2.7)	3 (8.1)	5 (15.6)	7 (21.8)	2 (11.1)	1 (5.5)	8 (10.3)	11 (12.6)
2 MIU/8 hours	4 (10.8)	4 (36.3)	10 (31.5)	6 (18.7)	0 (0)	0 (0)	14 (16)	10 (11.4)
2 MIU/12 hours	1 (2.7)	3 (8.1)	5 (15.6)	4 (12.5)	1 (5.5)	1 (5.5)	7 (8)	8 (9.1)
3 MIU/8 hours	2 (5.4)	1 (2.7)	7 (21.8)	4 (12.5)	2 (11.1)	1 (5.5)	11 (12.6)	6 (6.8)
5 MIU/12 hours	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.1)	2 (11.1)	0 (0)	3 (3.4)	1 (1.1)
5 MIU/8 hours	2 (5.4)	0 (0)	3 (9.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5.7)	0 (0)
Other dose	15 (40.5)	15 (40.5)	1 (3.1)	3 (9.3)	3 (16.6)	4 (22.2)	19 (21.8)	22 (25.2)

MIU, million international units; VAP, ventilator-associated pneumonia; VAT, ventilator-associated tracheobronchitis.

**TABLE 5.** Doses of nebulized tobramycin and amikacin prescribed for VAP and VAT

Dose	Asia (n = 37)		Europe (n = 32)		Australasia, Latin America and North America (n = 18)		Total (n = 87)	
	VAP, n (%)	VAT, n (%)	VAP, n (%)	VAT, n (%)	VAP, n (%)	VAT, n (%)	VAP, n (%)	VAT, n (%)
<b>Tobramycin</b>								
150 mg/12 hours	3 (8.1)	4 (10.8)	3 (9.3)	2 (6.2)	2 (11.1)	0 (0)	8 (9.1)	6 (6.8)
300 mg/24 hours	3 (8.1)	7 (18.9)	3 (9.3)	3 (9.3)	1 (5.5)	1 (5.5)	7 (8)	11 (12.6)
300 mg/12 hours	6 (16.2)	1 (2.7)	7 (21.8)	3 (9.3)	6 (33.3)	4 (22.2)	19 (21.8)	8 (9.1)
Other dose	14 (37.8)	14 (37.8)	1 (3.1)	2 (6.2)	2 (11.1)	3 (16.6)	17 (19.5)	19 (21.8)
<b>Amikacin</b>								
15 mg/kg/24 hours	3 (8.1)	7 (18.9)	1 (3.1)	2 (6.2)	1 (5.5)	0 (0)	5 (5.7)	9 (10.3)
15 mg/kg/12 hours	6 (16.2)	1 (2.7)	0 (0)	1 (3.1)	2 (11.1)	1 (5.5)	8 (9.1)	3 (3.4)
20 mg/kg/24 hours	3 (8.1)	5 (13.5)	3 (9.3)	1 (3.1)	1 (5.5)	1 (5.5)	7 (8)	7 (8)
20 mg/kg/12 hours	0 (0)	0 (0)	3 (9.3)	0 (0)	1 (5.5)	1 (5.5)	4 (4.5)	1 (1.1)
Other dose	3 (8.1)	12 (32.4)	3 (9.3)	3 (9.3)	4 (22.2)	4 (22.2)	10 (11.4)	19 (21.8)

VAP, ventilator-associated pneumonia; VAT, ventilator-associated tracheobronchitis.



## INDICACIONES

- ✗ ERRADICACIÓN Y CONTROL DE INF. BRONQUIAL CRÓNICA POR Ps. AERUGINOSA EN FIBROSIS QUÍSTICA
- ✗ INF. BRONQUIAL CRÓNICA POR Ps. AERUGINOSA Y otros G- SIN FIBROSIS QUÍSTICA
- ✗ **NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA**
- ✗ PROFILAXIS INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA EN NEUTROPÉNICOS Y TRASPLANTADOS
- ✗ PROFILAXIS DE NEUMONÍA POR Pneumocystis Jirovecci CD4<200



# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: ATB, DOSIS E INDICACIONES

## Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: a call for international guidelines

C. Solé-Lleonart<sup>1,2</sup>, J. A. Roberts<sup>3</sup>, J. Chastre<sup>4</sup>, G. Poulakou<sup>5</sup>, L. B. Palmer<sup>6</sup>, S. Blot<sup>7</sup>, T. Felton<sup>8</sup>, M. Bassetti<sup>9</sup>, C.-E. Luyt<sup>4</sup>, J. M. Pereira<sup>10</sup>, J. Riera<sup>11</sup>, T. Welte<sup>12</sup>, H. Qiu<sup>13</sup>, J.-J. Rouby<sup>14</sup> and J. Rello<sup>15</sup>, the ESGCIP Investigators

*Clin Microbiol Infect* 2016; **22**: 359–364



**TABLE 1.** Indications for use of Neb including whether they are used in global (intravenous plus nebulized, or alone) or as sole (Neb alone) therapy/prophylaxis

Characteristic	Asia (n = 37)		Europe (n = 32)		Australasia, North America and Latin America (n = 18)		Total (n = 87)	
	Global, n (%)	Neb alone, n (%)	Global, n (%)	Neb alone, n (%)	Global, n (%)	Neb alone, n (%)	Global, n (%)	Neb alone, n (%)
VAP treatment	32 (86.4)	7 (18.9)	16 (50)	1 (9.3)	10 (55.5)	0 (0)	58 (66.6)	8 (9.1)
VAT treatment	31 (83.7)	9 (24.3)	19 (59.3)	9 (28.1)	6 (33.3)	2 (11.1)	56 (64.3)	20 (22.9)
Prophylaxis	25 (67.5)	16 (43.2)	10 (31.2)	9 (28.1)	9 (50)	1 (5.5)	44 (50.6)	26 (29.8)
MDRO treatment	28 (75.6)	6 (16.2)	27 (84.3)	3 (9.3)	12 (66.6)	0 (0)	67 (77)	9 (10.3)
MDRO colonization	23 (62.1)	10 (27.0)	17 (53.1)	11 (34.3)	6 (33.3)	1 (5.5)	46 (52.8)	22 (25.2)
Viral infection treatment	23 (62.1)	9 (24.3)	7 (21.8)	5 (15.6)	4 (22.2)	0 (0)	34 (39.1)	14 (16)
Fungal prophylaxis	25 (67.5)	8 (21.6)	7 (21.8)	6 (18.7)	9 (50)	3 (16.6)	41 (47.1)	17 (19.5)
Fungal treatment	21 (56.7)	6 (16.2)	8 (25)	4 (12.5)	3 (16.6)	0 (0)	32 (36.8)	10 (11.4)

IV, intravenous antibiotic therapy; MDRO, multidrug-resistant organism; Neb, nebulized antibiotic therapy; VAP, ventilator-associated pneumonia; VAT, ventilator-associated tracheobronchitis.

# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: ATB, DOSIS E INDICACIONES

Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: a call for international guidelines

C. Solé-Lleonart<sup>1,2</sup>, J. A. Roberts<sup>3</sup>, J. Chastre<sup>4</sup>, G. Poulakou<sup>5</sup>, L. B. Palmer<sup>6</sup>, S. Blot<sup>7</sup>, T. Felton<sup>8</sup>, M. Bassetti<sup>9</sup>, C.-E. Luyt<sup>4</sup>, J. M. Pereira<sup>10</sup>, J. Riera<sup>11</sup>, T. Welte<sup>12</sup>, H. Qiu<sup>13</sup>, J.-J. Rouby<sup>14</sup> and J. Rello<sup>15</sup>, the ESGCIP Investigators

*Clin Microbiol Infect* 2016; **22**: 359–364



TABLE 1 Clinical indications used to guide prescription of nebulized antibiotics

Characteristic	Asia (n = 37), n (%)	Europe (n = 32), n (%)	Australasia, Latin America and North America (n = 18), n (%)	Total (n = 87), n (%)
Prophylaxis immunocompetent	5 (13.5)	1 (3.1)	0 (0)	6 (6.8)
Prophylaxis immunocompromised	12 (32.4)	7 (21.8)	4 (22.2)	23 (26.4)
Empirical treatment for increased pulmonary secretions	10 (27)	1 (3.1)	0 (0)	11 (12.6)
Empirical treatment for fever or leucocytosis	10 (27)	2 (6.2)	0 (0)	12 (13.7)
Empirical treatment for decreased PaO <sub>2</sub>	5 (13.5)	0 (0)	0 (0)	5 (5.7)
Empirical treatment for pulmonary x-ray infiltrates	6 (16.2)	1 (3.1)	0 (0)	7 (8)
Positive pulmonary specimen cultures	10 (27)	8 (25)	4 (22.2)	22 (25.2)
Positive pulmonary specimen cultures with MDRO	20 (54)	30 (93.7)	12 (66.6)	62 (71.2)

MDRO, multidrug resistant organism.

Valencia 7 de Marzo de 2017



## NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

### ¿QUÉ DICEN LOS ESTUDIOS?

#### Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis

Fernando G Zampieri<sup>1,2,3\*</sup>, Antonio P Nassar Jr<sup>1,2,4†</sup>, Dimitri Gusmao-Flores<sup>1,5,6</sup>, Leandro U Taniguchi<sup>2,7</sup>, Antoni Torres<sup>8</sup> and Otavio T Ranzani<sup>1,8,9,10</sup>

Critical Care (2015) 19:150

Honore et al. *Critical Care* (2015) 19:265  
DOI 10.1186/s13054-015-0966-x



LETTER

Open Access

Nebulized colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: we still need to straighten out the dose!

Patrick M. Honore\*, Rita Jacobs, Inne Hendrickx, Elisabeth De Waele, Jouke De Regt and Herbert D. Spapen



Gurjar *Journal of Intensive Care* (2015) 3:3  
DOI 10.1186/s40560-015-0072-9



REVIEW

Open Access

Colistin for lung infection: an update

Mohan Gurjar

## **NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA**

### **¿QUÉ DICEN LOS ESTUDIOS?**

En base a la evidencia actual, que es de baja calidad, la adición al tratamiento sistémico de antibióticos nebulizados **PUEDE SER BENEFICIOSA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON NAVM** sobre todo, cuando se debe a **BACTERIAS G-MULTIRRESISTENTES**



## NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN

### Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis

Fernando G Zampieri<sup>1,2,3\*</sup>, Antonio P Nassar Jr<sup>1,2,4\*</sup>, Dimitri Gusmao-Flores<sup>1,5,6</sup>, Leandro U Taniguchi<sup>2,7</sup>, Antoni Torres<sup>8</sup> and Otavio T Ranzani<sup>1,8,9,10</sup>

Critical Care (2015) 19:150

### META-ANÁLISIS

6 ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS + 6 ESTUDIOS OBSERVACIONALES  
**END-POINT PRIMARIO: TASA DE CURACIÓN CLÍNICA CON LOS ATB NEBULIZADOS**

### RESULTADO

**MAYOR TASA DE CURACIÓN CLÍNICA → RR 1,23 IC95% (1,06-1,43)**  
NO diferencias en curación microbiológica, mortalidad, duración de VM  
o de la estancia en UCI

**NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN  
MECÁNICA**

**CONCLUSIÓN**

**ALTA HETEROGENEIDAD DE ESTUDIOS**



**NECESIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS DE ALTA CALIDAD**



# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: ATB, DOSIS E INDICACIONES

## NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN

Honore et al. *Critical Care* (2015) 19:265  
DOI 10.1186/s13054-015-0966-x



LETTER

Open Access



Nebulized colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: we still need to straighten out the dose!

Patrick M. Honore<sup>\*</sup>, Rita Jacobs, Inne Hendrickx, Elisabeth De Waele, Jouke De Regt and Herbert D. Spapen

### CARTA AL DIRECTOR

**ANÁLISIS ESTUDIO PREVIO → DOSIS USADAS SON INSUFICIENTES PARA GARANTIZAR UNA BUENA EFICACIA**

**DOSIS 160 mg CADA 8h PARA INF. PULMONARES SEVERAS SERÍAN SUFICIENTES**

**USO DE ALTAS DOSIS DE COLISTINA NEBULIZADA NO SE ASOCIA A UN MAYOR RIESGO DE FALLO RENAL**



ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: **ATB, DOSIS E INDICACIONES**

## **NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA**

### CONCLUSIÓN

**COLISTINA NEBULIZADA** ES UNA IMPORTANTE ALTERNATIVA PARA EL **TRATAMIENTO DE NAVM POR BACTERIAS G- MULTIRRESISTENTE** SIEMPRE QUE SE USEN A DOSIS SUFICIENTES



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 7 de Marzo de 2017

# NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Gurjar Journal of Intensive Care (2015) 3:3  
DOI 10.1186/s40560-015-0072-9



JOURNAL OF  
INTENSIVE CARE

REVIEW

Open Access

Colistin for lung infection: an update

Mohan Gurjar

## REVISIÓN SISTEMÁTICA

### EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA COLISTINA NEBULIZADA EN PACIENTES CON NAVM

INCLUSIÓN 16 ESTUDIOS

**8 ESTUDIOS** → COLISTINA INH COMO ADYUVANTE A TRATAMIENTO IV FRENTE A COLISTINA IV

**8 ESTUDIOS** → COLISTINA INH MONOTERAPIA

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 7 de Marzo de 2017



## NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

### CONCLUSIÓN

COLISTINA NEBULIZADA COMO ADYUVANTE A TERAPIA SISTÉMICA SE ASOCIA A:

MAYOR ERRADICACIÓN BACTERIANA {OR 1,57; IC95% (1,14-2,15)}

REDUCCIÓN DE MORTALIDAD RELACIONADA CON LA INF. {OR 0,58; IC95% (0,34-0,96)}

COLISTINA NEBULIZADA SE ASOCIA A MEJORES RESULTADOS EN EL TRATAMIENTO DE NAVM, AUNQUE LA EVIDENCIA ES DE BAJA CALIDAD



# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: ATB, DOSIS E INDICACIONES

## NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Gurjar Journal of Intensive Care (2015) 3:3  
DOI 10.1186/s40560-015-0072-9



REVIEW

Open Access

### Colistin for lung infection: an update

Mohan Gurjar

- ✗ Pertenece al grupo de las **POLIMIXINAS**
- ✗ **ACTIVIDAD BACTERICIDA** contra **G-**, escasamente **G+** y anaerobios
- ✗ **MEC. ACCIÓN:** **interacciona contra el LÍPIDO A** de la mem. externa de LPS.
- ✗ **MEC. RESISTENCIA:** **Mutación del LÍPIDO A** del LPS bacteriana

## COLISTINA



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 7 de Enero de 2014

## NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Gurjar Journal of Intensive Care (2015) 3:3  
DOI 10.1186/s40560-015-0072-9



REVIEW

Open Access

Colistin for lung infection: an update

Mohan Gurjar

**Table 2 Spectrum of activity of colistin**

### Gram-negative bacteria

Susceptible	Resistant	Variable
Gram-negative bacilli: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Bordetella pertusis</i> , <i>Legionella pneumophila</i>	Gram-negative bacilli: <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Morganella morganii</i> , <i>Serratia</i> spp., <i>Edwardsiella tarda</i> , <i>Burkholderia</i> spp., <i>Brucella</i> spp.  Gram-negative cocci: <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	Gram-negative bacilli: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Aeromonas</i> spp., <i>Vibrio</i> spp.



# NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Gurjar Journal of Intensive Care (2015) 3:3  
DOI 10.1186/s40560-015-0072-9



REVIEW

Open Access

Colistin for lung infection: an update

Mohan Gurjar

ALTA → hígado, riñón, corazón, músculo

✗ DISTRIBUCIÓN

BAJA → huesos, LCR, pulmón, cav. Pleural

COLISTINA

✗ SINERGISMO

**COLISTINA + RIFAMPICINA**

**COLISTINA + CARBAPENEMS**

**COLISTINA + LEVOFLOXACINO**

COLISTINA + TIGECICLINA



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 7 de Marzo de 2017



# NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Gurjar Journal of Intensive Care (2015) 3:3  
DOI 10.1186/s40560-015-0072-9



REVIEW

Open Access

## Colistin for lung infection: an update

Mohan Gurjar

### DOSIS

Body weight <40 kg: 0.5 MIU (40 mg) of CMS every 12 h

Body weight >40 kg: 1.0 MIU (80 mg) of CMS every 12 h

For recurrent or severe pulmonary infection: 2.0 MIU (160 mg) of CMS every 8 h

**COLISTINA**

**TOXICIDAD**

**NEFROTOXICIDAD**

**NEUROTOXICIDAD**

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 7 de Marzo de 2017



# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: RECOMENDACIONES

## ¿QUÉ RECOMIENDAN LAS GUÍAS?

### **Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia**

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, DECEMBER 2004 AND THE IDSA GUIDELINE COMMITTEE, OCTOBER 2004

Aerosolized antibiotics have not been proven to have value in the therapy of VAP (Level I) (256). However, they may be considered as adjunctive therapy in patients with MDR gram-negatives who are not responding to systemic therapy (Level III) (255).

Intensive Care Med (2009) 35:9–29  
DOI 10.1007/s00134-008-1336-9

SPECIAL ARTICLE

## ATB NEBULIZADOS

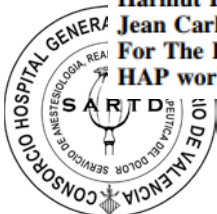
HAY DATOS  
LIMITADOS

TRATAMIENTO NAVM  
POR BACTERIAS G-  
MULTIRRESISTENTES

Antoni Torres  
Santiago Ewig  
Harmut Lode  
Jean Carlet  
For The European  
HAP working group

**Defining, treating and preventing hospital  
acquired pneumonia: European perspective**

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 7 de Marzo de 2017





# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: RECOMENDACIONES

## ¿QUÉ RECOMIENDAN LAS GUÍAS?



Cochrane Database of Systematic Reviews

### Aerosolised antibiotics for the management of healthcare-associated pneumonia (HCAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP) (Protocol)

Enuh HA, Enuh CU, Ezedunukwe IR, Diaz KT, Nfonoyim J

The utilization of aerosolised antimicrobials as an adjuvant to intravenous antibiotics for patients with multidrug-resistant VAP caused by gram-negative bacteria has shown beneficial results, with encouraging clinical response, bacterial eradication and reduction in the mortality rate (Czosnowski 2009; Ioannidou 2007). Emphasis is placed on the potential contribution of good adjunctive therapy to systemic antibiotic treatment. A combination of aerosolised and systemic antibiotics will decrease the requirement for systemic antimicrobial agents as well as the duration of therapy. Most recent studies support the use of aerosolised antimicrobial agents as an adjuvant or rescue therapy in the treatment of VAP and HCAP due to multidrug-resistant pathogens resistant to other forms of systemic antibiotics (Arnold 2012; Luyt 2009)

# ANTIBIOTERAPIA NEBULIZADA: **FUTURO**

## **FUTURO**

*ClinicalTrials.gov*

NCT01969799

### **Aerosolized Amikacin and Fosfomycin in Mechanically Ventilated Patients With Gram-negative Pneumonia (IASIS)**

To demonstrate the safety and efficacy of adjunctive therapy with the Amikacin fosfomycin inhalation system (AFIS) versus aerosolized placebo to treat Gram-negative pneumonia in mechanically ventilated patients receiving IV antibiotics.



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 7 de Marzo de 2017**

**Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia**

Charles-Edouard Luyt<sup>1</sup>, Marc Clavel<sup>2</sup>, Kalpalatha Guntupalli<sup>3</sup>, Jay Johannigman<sup>4</sup>, John I Kennedy<sup>5</sup>, Christopher Wood<sup>6</sup>, Kevin Corkery<sup>7</sup>, Dennis Gribben<sup>8</sup> and Jean Chastre<sup>1</sup>

**Safety and Tolerability of Nebulized Amoxicillin-Clavulanic Acid in Patients with COPD (STONAC 1 and STONAC 2)**

COPD: JOURNAL OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
2016, VOL. 0, NO. 0, 1-7

L.C. Nijdam<sup>a</sup>, M.D.M. Assink<sup>b</sup>, J.C. Kuijvenhoven<sup>c</sup>, M.E.A. de Saegher<sup>c</sup>, P.D.L.P.M. van der Valk<sup>c</sup>, J. van der Palen<sup>d,e</sup>, M.G.J. Brusse-Keizer<sup>c</sup>, and K.L.L. Movig<sup>a</sup>

**Optimization of nebulized delivery of linezolid, daptomycin, and vancomycin aerosol**

Drug Design, Development and Therapy 2014:8

**MP-376 (Aeroquin™, Levofloxacin for Inhalation) in Patients With Cystic Fibrosis**

# CONCLUSIONES

1. Las NAMV son una de las complicaciones infecciosas más frecuentes en la UCI y existen pocas opciones terapéuticas actuales.
2. ATB nebulizada tiene ventajas respecto a la terapia iv pero es necesario combinarla.
3. Los factores que más afectan a la ATB nebulizada son la cantidad y el tamaño de las partículas, el patrón ventilatorio y la vía aérea.
4. Hay 3 tipos diferentes de nebulizadores: neumáticos, ultrasónicos y de malla vibratoria siendo estos últimos los mejores.
- 5. Los ATB nebulizados asociados a la terapia sistémica podrían ser beneficiosos en la NAMV ocasionada por BGN multirresistentes.**



# BIBLIOGRAFÍA

1. Zampieri et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* (2015)19:150.
2. Honore et al. Nebulized colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: we still need to straighten out the dose!. *Critical Care* (2015)19:265.
3. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *Journal of Intensive Care* (2015)3:3.
4. Blanquer J, et al. SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(10);510-520.
5. Valachis A, et al. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Med*. 2015 Mar;43(3):527-33



## BIBLIOGRAFÍA

6. Rotstein C, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008 Jan;19(1):19-53
7. Torres A, et al. European HAP wrking group. Definig, treating and prevening hospital acquired penumonia: European perspective. *Intesive Care Med.* 2009 Jan;35(1):9-29
8. File TM. Treatment of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated penumonia in adults. Jun, 2015. In: *UpToDate*, Basow, DS
9. Enuh HA, et al. Aerosolised antibiotics for the management of healthcare-associated pneumonia (HCAP) and ventilator-associated pneumonia(VAP). *Cochraen Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3.





**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 7 de Marzo de 2017**