

# BRONQUIECTASIES: CONTROL DE LES INFECCIONS I SEGUIMENT

## Tractament amb antibiòtics inhalats: on, com i a qui?

Rosanel Amaro Rodríguez  
Neumòloga

Hospital Clinic Barcelona  
Barcelona, 19 de Octubre 2017



Barcelona  
19 d' Octubre  
de 2017

CLÍNIC  
BARCELONA  
Hospital Universitari

**Actualització en el maneig pràctic  
dels pacients amb bronquièctasis  
no fibrosi quística**

VIII JORNADES D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN  
PNEUMOLOGIA AIS BARCELONA ESQUERRA

*Esta presentación se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con la opinión de los laboratorios propietarios/comercializadores de las correspondientes moléculas/productos.*

# Agenda

- 1.- Dónde están indicados los antibióticos inhalados?
  - Indicación según el estadio de la enfermedad
- 2.- Cómo utilizar los antibióticos inhalados?
- 3.- A quienes va dirigido el tratamiento antibiótico inhalado?



## Asma



## EPOC



# Ventajas terapia inhalada

- Genera niveles altos de fármaco en las vías aéreas
- Limitada toxicidad sistémica debido a la baja absorción
- Rapidez de actuación
- No inactivación del fármaco antes de alcanzar su diana
- Disminución del impacto sobre la flora intestinal
- Adecuado para la terapia domiciliaria



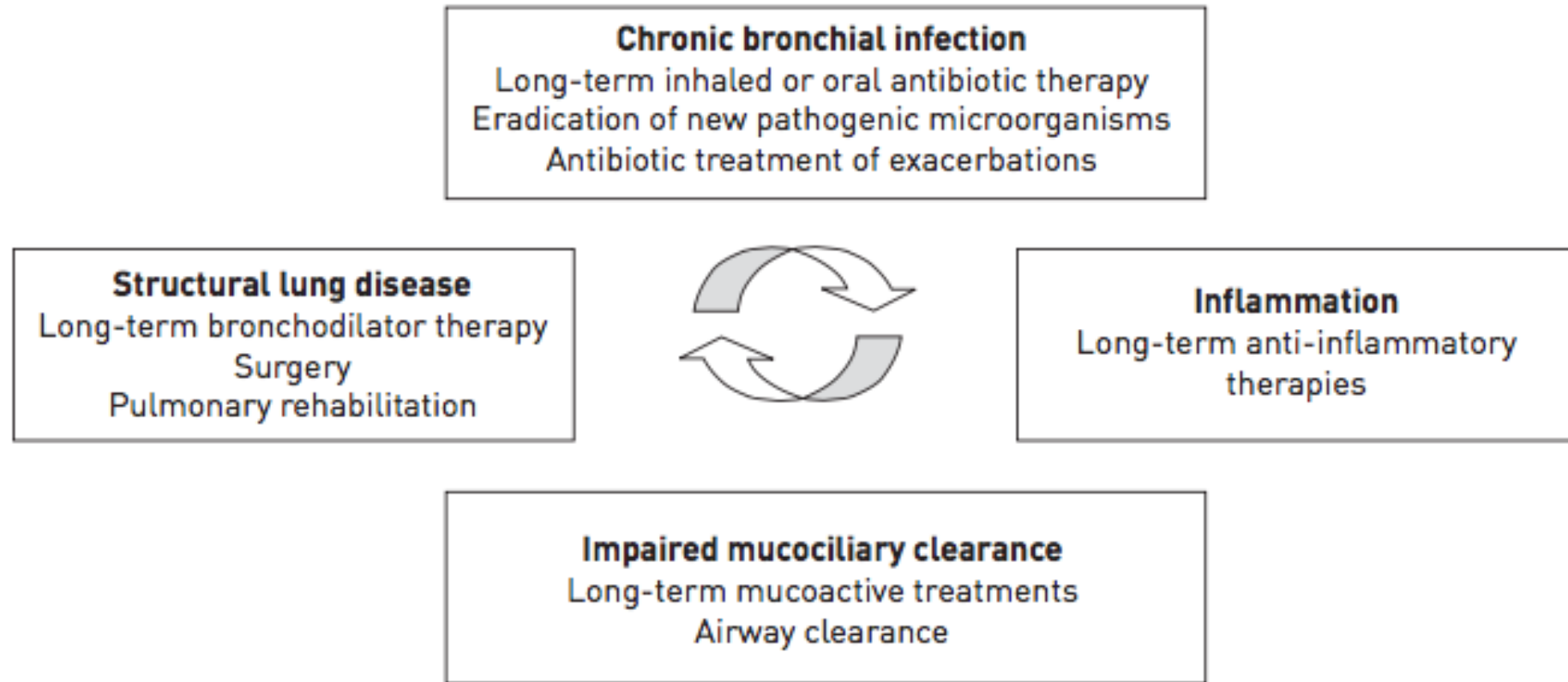


FIGURE 1 Treatments for bronchiectasis considered in this guideline according to the vicious cycle concept of bronchiectasis.

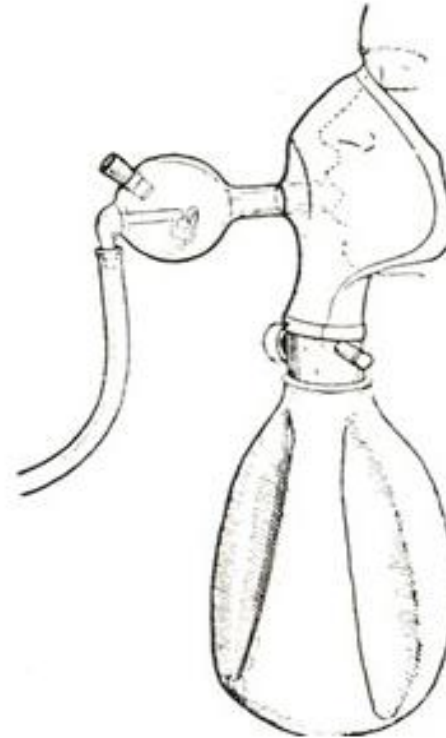


**1946 The first report of the dramatic effect of the new antibiotic, penicillin, in children with cystic fibrosis**

**1946 Di Sant'Agnesse PA, Andersen DH. Celiac Syndrome IV. Chemotherapy in infections of the respiratory tract associated with cystic fibrosis of the pancreas; observations with penicillin and drugs of the sulphonamide group, with special reference to penicillin aerosol. Am J Dis Child 1946; 72:17-61.**



**Fig. 12: Dr Paul di Sant'Agnesse.**  
From Doershuk CF. Cystic fibrosis in the 20th Century. AM Publishing, Ltd. Cleveland, Ohio, 2001. With permission of Dr Carl Doershuk.



**Fig. 11: Nebuliser used for administration of penicillin.**





# Dónde están indicados los antibióticos inhalados?

# Patrones y criterios microbiológicos en la colonización-infección pulmonar por *P. aeruginosa*

Estadios	Definición	Criterio microbiológico
<b>Infección inicial o primoinfección</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detección del primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i> en el árbol bronquial.</li> <li>- Puede existir respuesta inflamatoria</li> <li>- No suelen aparecer manifestaciones clínicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i></li> <li>- Cultivo positivo después de un año de negatividad tras haber realizado tratamiento</li> </ul>
<b>Infección intermitente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de cultivos intermitentes positivos y negativos para <i>P. aeruginosa</i> en muestras consecutivas tras la infección inicial</li> <li>- Suele existir respuesta inflamatoria.</li> <li>- Pueden no existir manifestaciones clínicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤50% de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos</li> </ul>
<b>Infección crónica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tres o más cultivos consecutivos positivos de <i>P. aeruginosa</i>, en al menos 6 meses en muestras separadas de 1 mes.</li> <li>- Existe respuesta inflamatoria caracterizada por expectoración purulenta persistente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;50% de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos</li> </ul>
<b>Exacerbación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aparición o aumento de síntomas respiratorios durante el curso de la infección crónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cultivo positivo para <i>P. aeruginosa</i></li> </ul>



# Indicación de los antibióticos inhalados

## ✓ Primoinfección

Ciprofloxacino 750mg cada 12h de por vía oral durante 3 semanas.

Falta de eficacia: Tratamiento inhalado (3-12 meses)

Alternativa: dos antibióticos por EV con actividad antipseudomónica durante 14-21 días

\* *S. aureus* resistente a meticilina según antibiograma

## ✓ Colonización bronquial intermitente y crónica

## ✓ Infección bronquial crónica



# Indicación de los antibióticos inhalados

## ✓ Primoinfección

Ciprofloxacino 750mg cada 12h de por vía oral durante 3 semanas.

Falta de eficacia: Tratamiento inhalado (3-12 meses)

\* *S. aureus* resistente a meticilina según antibiograma

## ✓ Colonización bronquial intermitente y crónica

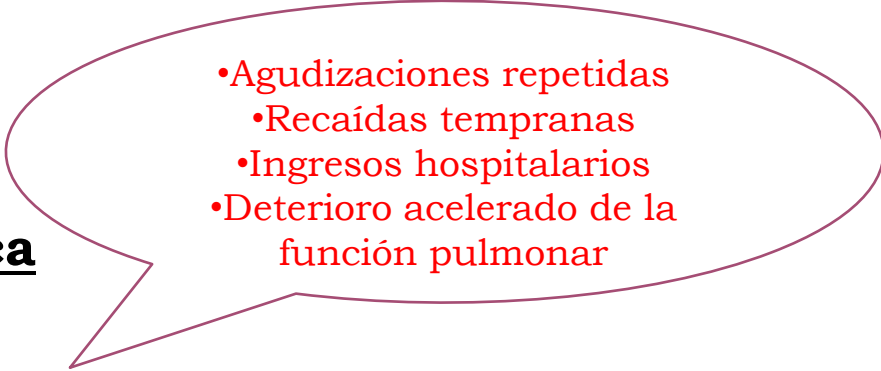
## ✓ Infección bronquial crónica

Tratamiento oral antipseudomónico (habitualmente fluoroquinolonas del tipo ciprofloxacino o levofloxacino)

Tratamiento intravenoso (ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem, aminoglucósidos o aztreonam)

Tratamiento antibiótico inhalado prolongado (tobramicina o colistina).

En pacientes más graves: combinación de dos de las tres opciones anteriores, habitualmente antibióticos inhalados más antibióticos sistémicos (orales o intravenosos).

- 
- Agudizaciones repetidas
  - Recaídas tempranas
  - Ingresos hospitalarios
  - Deterioro acelerado de la función pulmonar



# Indicación de los antibióticos inhalados

Adv Ther. 2008;25(10):1019-1030.  
DOI:10.1007/s12325-008-0105-z

ORIGINAL RESEARCH

## **Tobramycin Nebulizer Solution in Severe COPD Patients Colonized with *Pseudomonas Aeruginosa*: Effects on Bronchial Inflammation**

Roberto Dal Negro  
Claudio Micheletto  
Silvia Tognella  
Marilia Visconti  
Claudio Turati

UOC di Pneumologia, Ospedale Orlandi, Bussolengo, Verona, Italy

13 pacientes

Tobramicina inhalada 300mg/12 horas durante 14 días

Disminución de marcadores inflamatorios (al finalizar las 2 semanas de tratamiento), de la densidad bacteriológica y de las exacerbaciones (42%) en los 6 meses post tratamiento

Reducción de los ingresos hospitalarios



# Indicación de los antibióticos inhalados

*Internal Medicine Journal* 37 (2007) 495–498

BRIEF COMMUNICATION

## **Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis**

D. P. Steinfort and C. Steinfort

Respiratory Department, Geelong Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

18 pacientes (14 con BQ y 4 con EPOC grave) con infección crónica por microorganismos gram negativos MR

Colistina inhalada durante 18 meses

Tratamiento seguro

Puede enlentecer la caída de la función pulmonar

Mejora la calidad de vida










# Cómo utilizar los antibióticos inhalados?



# Antibióticos comercializados para su uso por vía inhalatoria

Antibióticos y formulación	Nombre comercial	Dosis	Sistema de inhalación	
Colistina (solución para inhalación) COL	Colistina GES ®	0,5-2 millones UI 2-3 veces/día	Variable	
	Promixin ®	0,5-1 millón de UI (1 millón = 80 mg) 2-3 veces/día	I-Neb AAD	
Colistina (polvo seco para inhalación) (COL-P)	Colobreathe®	1.662.500 UI (125mg) 2 veces al día	Turbospin	
Tobramicina (solución para inhalación) TNS	Tobi ®	300mg/5ml 2 veces/día	Pari LC-plus	
	Bramitob ®	300mg/4 ml 2 veces al día		
Tobramicina (polvo para inhalación) TIP	TOBI podhaler®	112mg 2 veces al día	Podhaler	
Aztreonam lisina (solución para inhalación) AZLI	Cayston®	75mg 3 veces al día	Alterra	



# Dispositivos para la administración de fármacos inhalados

Nebulizadores ultrasónicos, jet y malla

Inhaladores de polvo seco



# Dispositivos para la administración de fármacos inhalados

## Nebulizadores ultrasónicos

Nebulizan grandes volúmenes de líquido.

No se utilizan con ATB ya que se disipan en forma de calor desestabilizando la naturaleza del fármaco.

Se emplean para BD y solución salina.



# Dispositivos para la administración de fármacos inhalados

## Nebulizadores jet

Neb. jet con débito constante



Flujo de aerosol continuo.

Suele perderse del 60-70% en el ambiente, contaminándolo.

Neb. jet con efecto Venturi durante la inspiración



Sistemas de válvulas que se abren en inspiración y se cierran en espiración, minimizando la pérdida de aerosol en el ambiente.

Neb. jet dosimétricos o de liberación adaptada de aerosol



Liberan aerosol según el flujo respiratorio, reduciendo casi totalmente la liberación del fármaco al ambiente.



# Dispositivos para la administración de fármacos inhalados

## Nebulizadores de malla

Neb. de malla vibratoria

eFlow rapid® (Pari)



Reduce el tiempo de nebulización al 50-65% dependiendo del fármaco.

Limita el volumen residual.

Estudiado con solución salina hipertónica y tobramicina.

Alterra®



Volumen residual despreciable.

Tiempo de nebulización 2-3m

Limita el volumen residual.



# Dispositivos para la administración de fármacos inhalados

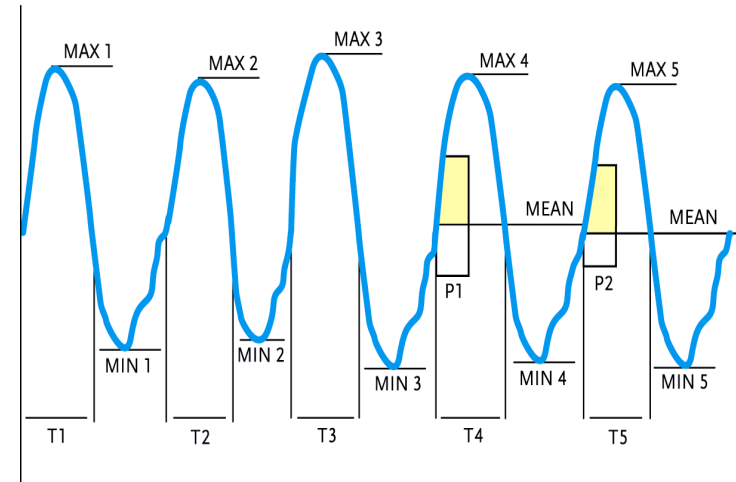
## Nebulizadores de malla

### Neb. de malla vibratoria

I-neb ® (Respironics)



Utiliza la tecnología adaptada de aerosol (AAD), lo que permite la administración del fármaco únicamente durante la fase inicial de la respiración.



- Analiza los cambios de presión durante las 3 primeras respiraciones del paciente
- Empieza a liberar aerosol a partir de la cuarta respiración
- Libera aerosol solo durante la primera fase de cada inspiración (50- 80%)



# Dispositivos para la administración de fármacos inhalados

## Inhaladores de polvo seco

### Turbospin®



Diseñado para al administración de colistina.

Reutilizable.

Menos de 60 segundos en administrar el fármaco

### Podhaler®



Diseñado para al administración de tobramicina.

Baja resistencia al flujo aéreo para que los pacientes puedan generar suficiente flujo aéreo y asegurar así la correcta inhalación del fármaco.



# Factores que determinan adherencia

- Facilidad de administración
- Frecuencia de dosis
- Velocidad de liberación
- Facilidad de transporte
- Elección apropiada del antibiótico







# FACTORES DETERMINANTES DEL TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN

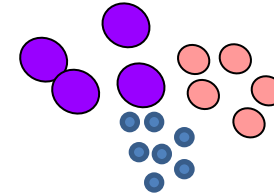
- CONTROL DE LA INFECCIÓN
- - Esputo más mucoso
- - Disminución de las agudizaciones y menos ingresos hospitalarios
- - Menor consumo de tratamiento IV
- - Mejoría de la calidad de vida del paciente



# ¿Qué factores influyen en el tratamiento con antibióticos inhalados?

1.

Factores relacionados con las partículas



2.

Factores relacionados con el paciente



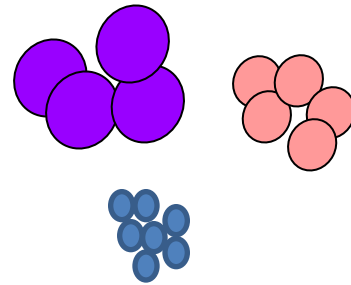
3.

Factores relacionados con el sistema de nebulización



1.

Factores relacionados con las partículas



# Factores relacionados con las partículas

## Solución del fármaco

- pH: 4,5-8,7
- Osmolaridad: 150-550 mOsm/kg
- Concentración de cloro entre 31-300nM

Las soluciones se fragmentan mejor que las suspensiones

Volumen del fármaco a administrar

Se recomienda entre 3-4 ml con un volumen residual entre 0.5-1.5 ml. En los nebulizadores de malla se utilizan volúmenes menores.

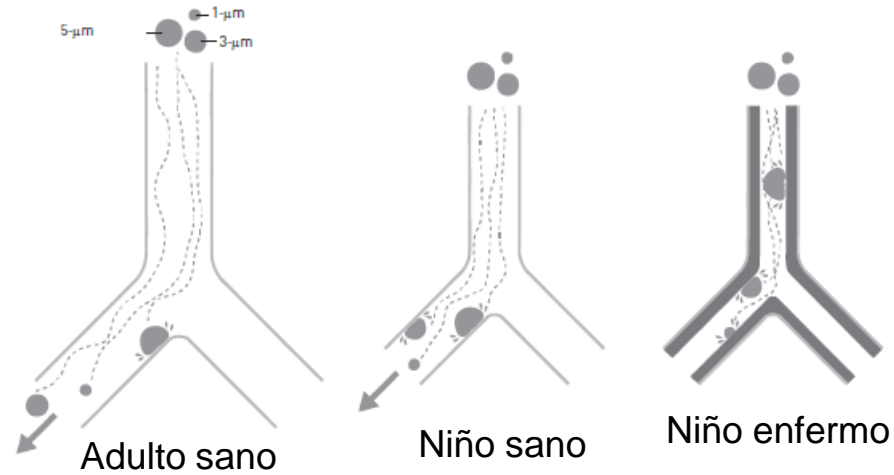


2.

Factores relacionados con el paciente

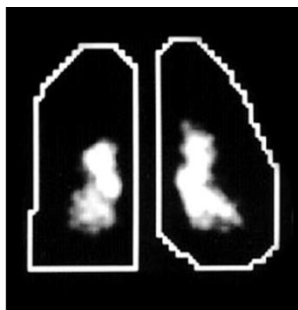


➤ **Diámetro y anatomía de las vías aéreas**

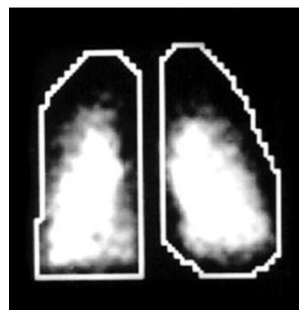


Tiddens H. Eur Respir J 2014; 44:1308

➤ **Calidad de la inhalación** (inspiración rápida y superficial vs lenta y profunda)



Inspiración rápida



Inspiración lenta

Estado de la vía aérea

La vía aérea debe estar limpia

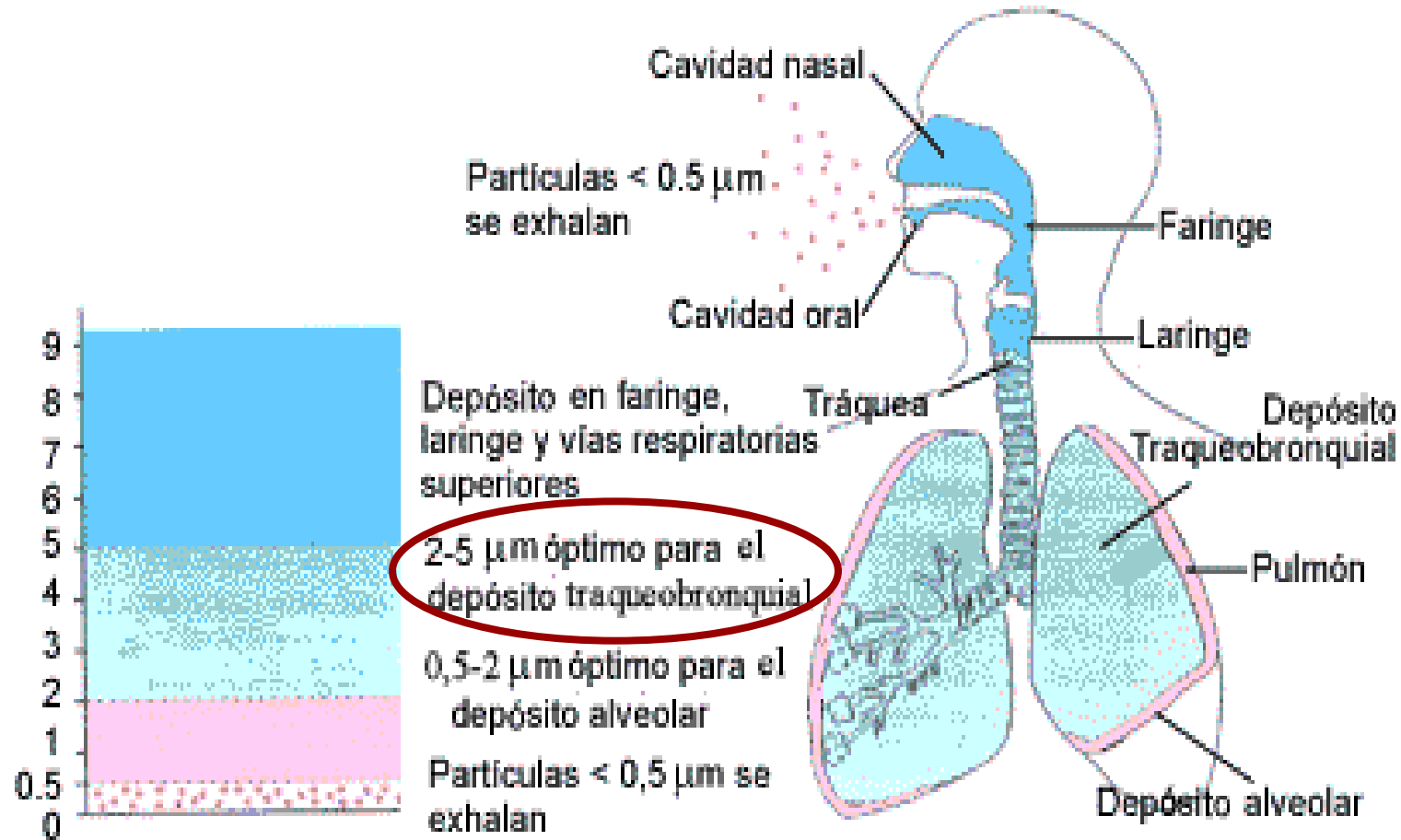
Uso de BD y fisioterapia antes de la inhalación

3.

Factores relacionados con el sistema de nebulización



# Depósito en función del tamaño de partícula



# Factores relacionados con el sistema de nebulización

Un sistema ideal sería aquel...

Liberación de dosis en el tiempo más corto posible.

Menor número de administraciones diarias

Flujo del nebulizador

Limpieza y mantenimiento



# Desventajas terapia inhalada

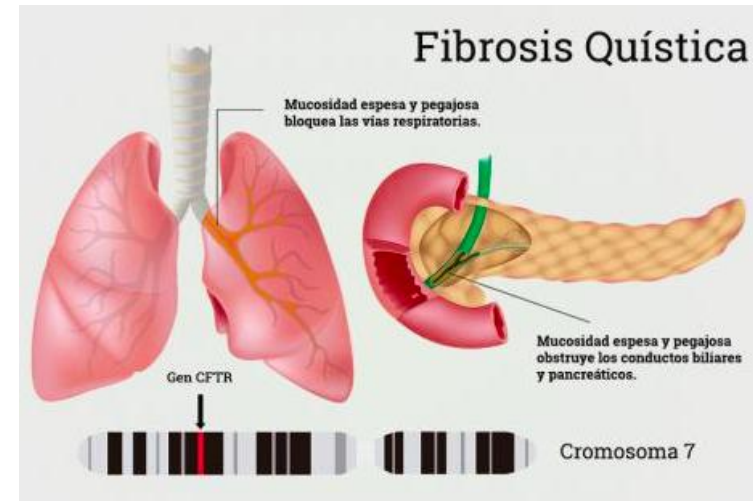
- Efectos irritativos locales: broncoespasmo, disfonía e irritación de garganta, disnea, hemoptisis, acúfenos...
- Toxicidad sistémica
- Tiempo de nebulización
- Depósito pulmonar irregular
- Contaminación ambiental, del equipo y el paciente
- Colonización fúngica
- Coste elevado
- Necesidad de entrenamiento al paciente: uso incorrecto, mal cumplimiento





**En quiénes están  
indicado los antibióticos  
inhalados?**

## Fibrosis quística

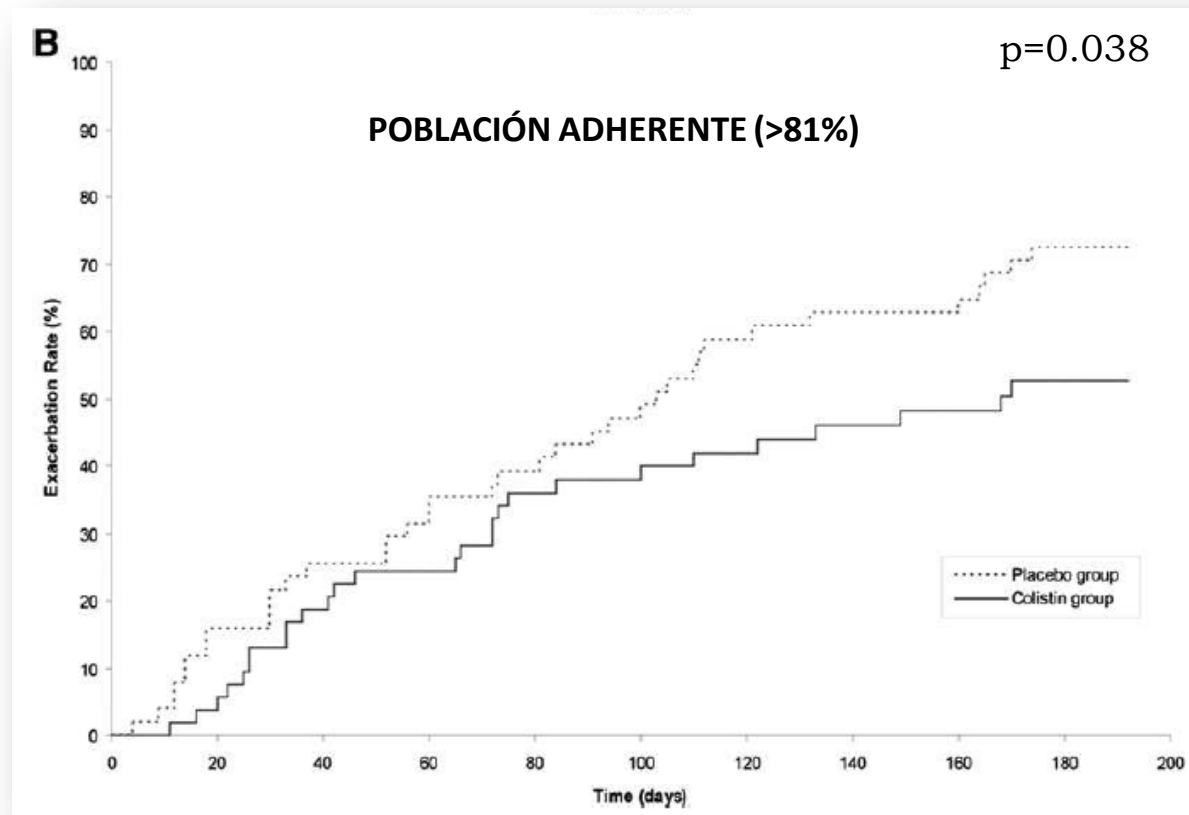


# Eficacia clínica: tratamiento infecciones BE

## Inhaled Colistin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection

Charles S. Haworth<sup>1</sup>, Juliet E. Foweraker<sup>2</sup>, Peter Wilkinson<sup>3</sup>, Robert F. Kenyon<sup>4</sup>, and Diana Bilton<sup>5</sup>

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 189 Number 8 | April 15 2014



Placebo:  
103 días

Colistina:  
168 días

**Promixin** aumenta de forma significativa el tiempo hasta la 1<sup>a</sup> exacerbación





# Opciones de futuro

- En quién está indicado: 3 o más exacerbaciones en el año previo
- Ensayos clínicos futuros
- Duración y dosis del tratamiento



# Gracias por vuestra atención

[ramaro@clinic.cat](mailto:ramaro@clinic.cat)



