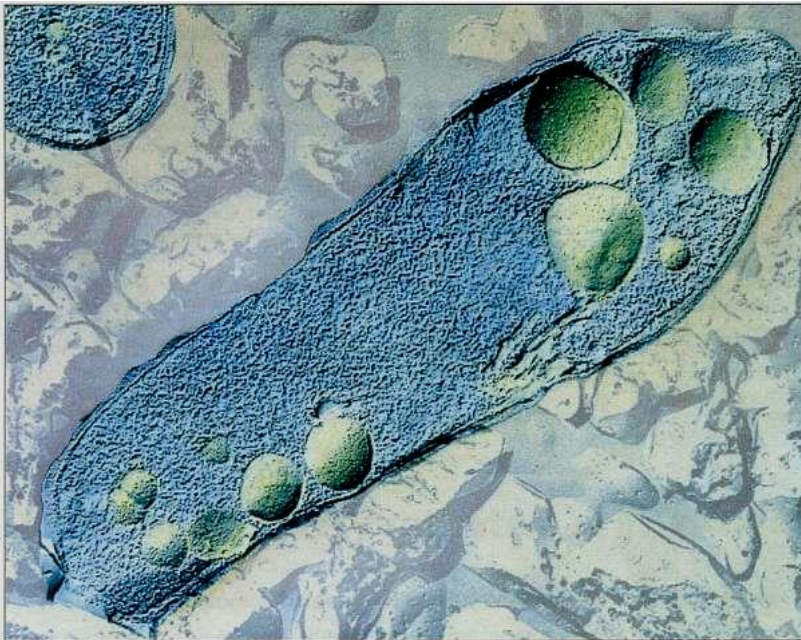


Tratamiento de la infección crónica por *Pseudomonas Aeruginosa* multiresistente



Pseudomonas Aeruginosa

**Bernat Togores.- Servei de Pneumologia
Hospital Universitari Son Dureta
Palma de Mallorca**

Servicio
Neumología Consultas

Remitente
BERNARDO, TOGORES SOLIVELLAS

Cama

Destino
Neumología Consultas

Comentario

Diagnóstico
-

Tipo de Muestra: ESPUTO

Nombre	P	Resultado	Valid
Cultivo cuantitativo (3)	↑	Se aislan >10⁶ ufc de:	arr
Comentario general	-	Cepa con CMI para tobramicina <256 mcg/ml.	arr
	-	Se puede utilizar este antibiótico por vía inhalat	arr
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-		arr

Antibiótico
Piperacilina/tazob
Ceftazidima
Imipenem
Meropenem
Tobramicina
Amikacina
Ciprofloxacino
Colistina

Pseudomonas aeruginosa

Resistente
Resistente
Resistente
Resistente
Resistente
Resistente
Intermedio
SENSIBLE

Leyenda

Facultativo

Colonización por PA.- Contexto Clínico

- . Fibrosis Quística**

- . > 80% de los enfermos adultos

- . Bronquiectasias no FQ**

- . 20 - 36% (El 2º más frecuente)

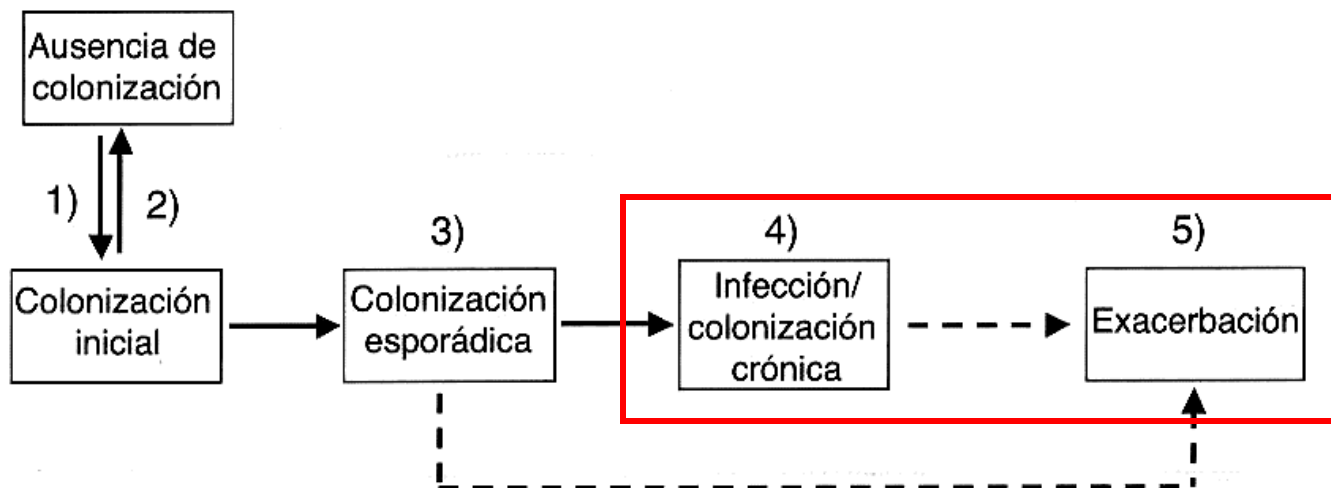
- . Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (30% col)**

- . 10% con OCFA leve y moderado

- . 50% con OCFA grave y muy grave

- . Paciente inmunodeprimido**

Colonización por PA.- Contexto Microb.



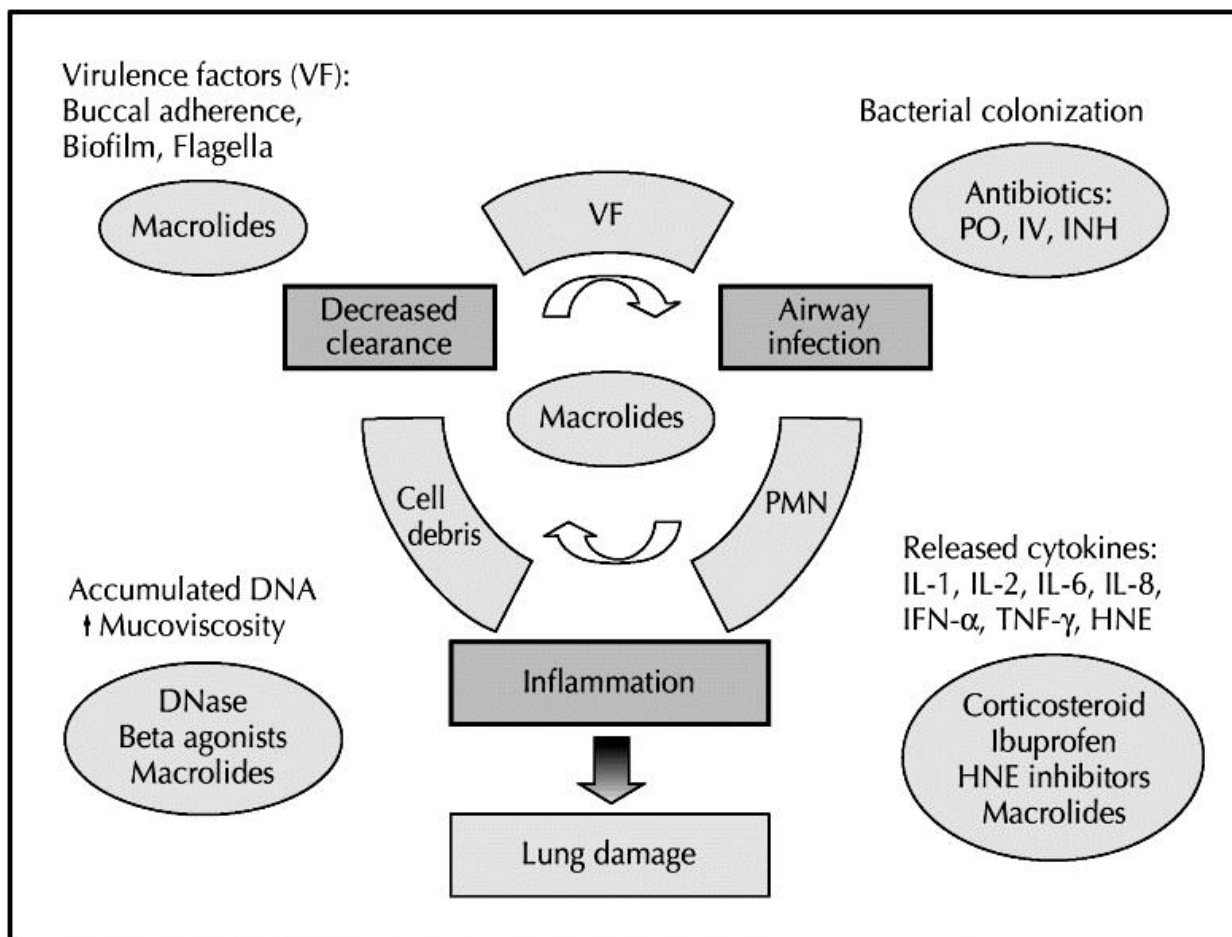
Objetivos teóricos del tratamiento antimicrobiano en cada fase

1. Prevención de la colonización inicial (tratamiento profiláctico)
2. Erradicación de la colonización inicial
3. Aclaramiento e intento de erradicación de la colonización esporádica
4. Aclaramiento de la densidad bacteriana en la infección/colonización crónica
5. Aclaramiento de la masa bacteriana durante las exacerbaciones

Colonización por PA.- Contexto Microb.

- . Tres cultivos positivos en un periodo de seis meses**
- . Incremento importante del inóculo bacteriano**
- . Colonias mucoides, variedad de morfotipos, biopelículas**
- . Cepas hipermutadoras (FQ: 30%, EPOC y BQ: 53%)**
- . Multiresistencia (2 o más familias de antibióticos)**
- . Erradicación Imposible**
- . Aclaramiento de la densidad bacteriana**

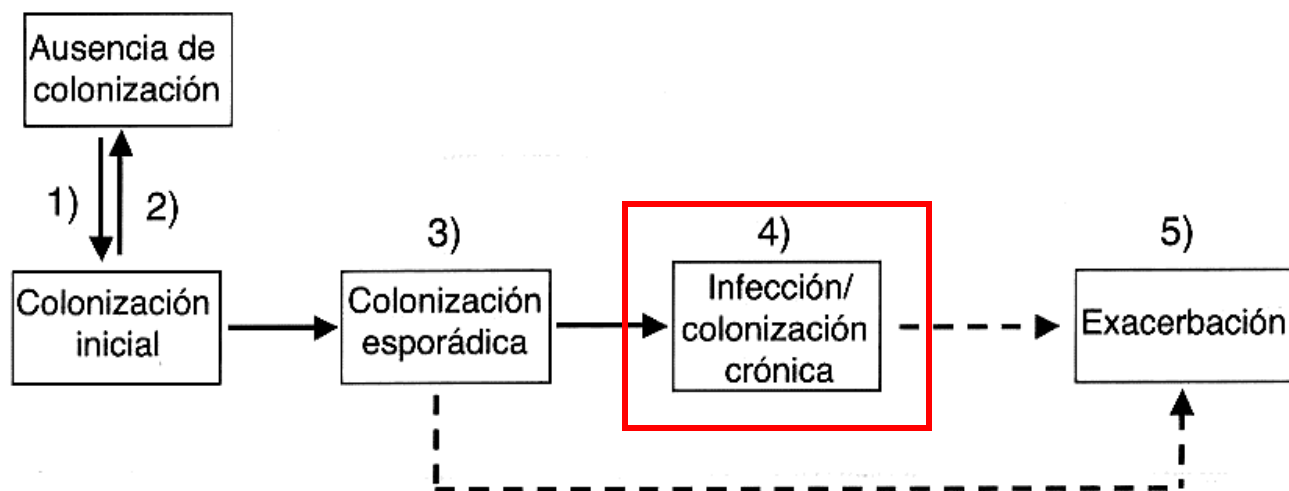
Colonización por PA.- Patogénesis



Colonización por PA.- Clínica

- . ↑ Daño anatómico. ↑ Del inóculo y compartimentalización**
- . Deterioro más rápido de la función pulmonar**
- . Más morbilidad y mortalidad**
- . Aumento del número de exacerbaciones**
- . Incremento de la frecuencia de ciclos de tratamiento**
- . Extensión de la multiresistencia**
- . Selección de patógenos oportunistas multiresistentes**

Colonización por PA.- Secuencia microb.



Objetivos teóricos del tratamiento antimicrobiano en cada fase

1. Prevención de la colonización inicial (tratamiento profiláctico)
2. Erradicación de la colonización inicial
3. Aclaramiento e intento de erradicación de la colonización esporádica
4. Aclaramiento de la densidad bacteriana en la infección/colonización crónica
5. Aclaramiento de la masa bacteriana durante las exacerbaciones

Colonización por PA.- Tratamiento

Fase de estabilidad clínica (mantenimiento)

Reducir la carga bacteriana



Reducir el estímulo y la respuesta inflamatoria



Disminuir el daño pulmonar

Mantener o mejorar la función pulmonar

Disminuir la frecuencia de las exacerbaciones

↑ Calidad de vida y ↓ Mortalidad

Colonización por PA.- Tratamiento

Fase de estabilidad clínica (mantenimiento)

Reducir la carga bacteriana

1) Antibióticos:

- . Uso regular vía parenteral / 3-4 meses (ciclos 14 - 21 d)**
- . Uso continuo vía aerosol de:**
 - . Colistemetato sódico: 2 millones u /12 horas**
 - . Tobramicina (TOBI): 300 mgr/12 horas (28 d)**

Antibióticos IV en uso regular en FQ

Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection.

Szaff, M. Hoiby, N. Flensburg, E W.

(Tob + Carben. u otro betalact.)

8cta Paediatrica Scandinavica. 72(5):651-7, 1983 Sep (n: 51S / 58C) (Super.: 54%-58%)

Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs.

Elborn, J, Prescott, R, Stack, B, and col.

Thorax. 55(5):355-358, May 1, 2000

(n: 28S / 32C)

Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis.

Breen, L; Aswani, N The Cochrane Database Systematic Reviews. Volume(4), 2007

... We have found no conclusive evidence to show that an elective regimen of intravenous antibiotics is more effective than a symptomatic regimen in reducing deterioration in respiratory function in CF. Neither is there statistically significant evidence to suggest that an elective regimen encourages the formation of antibiotic resistant micro-organisms and hence increased mortality....

Colonización por PA.- Tratamiento

Fase de estabilidad clínica (mantenimiento)

Reducir la carga bacteriana

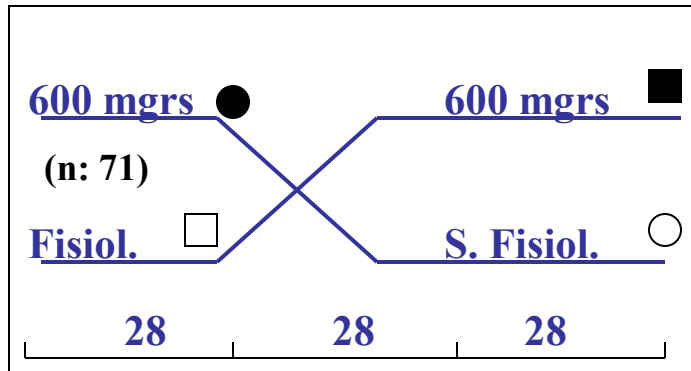
1) Antibióticos:

- . Uso regular vía parenteral / 3-4 meses (ciclos 14 - 21 d)**
- . Uso continuo vía aerosol de:**
 - . Colistemetato sódico: 2 millones u /12 horas**
 - . Tobramicina (TOBI): 300 mgr/12 horas (28 d)**

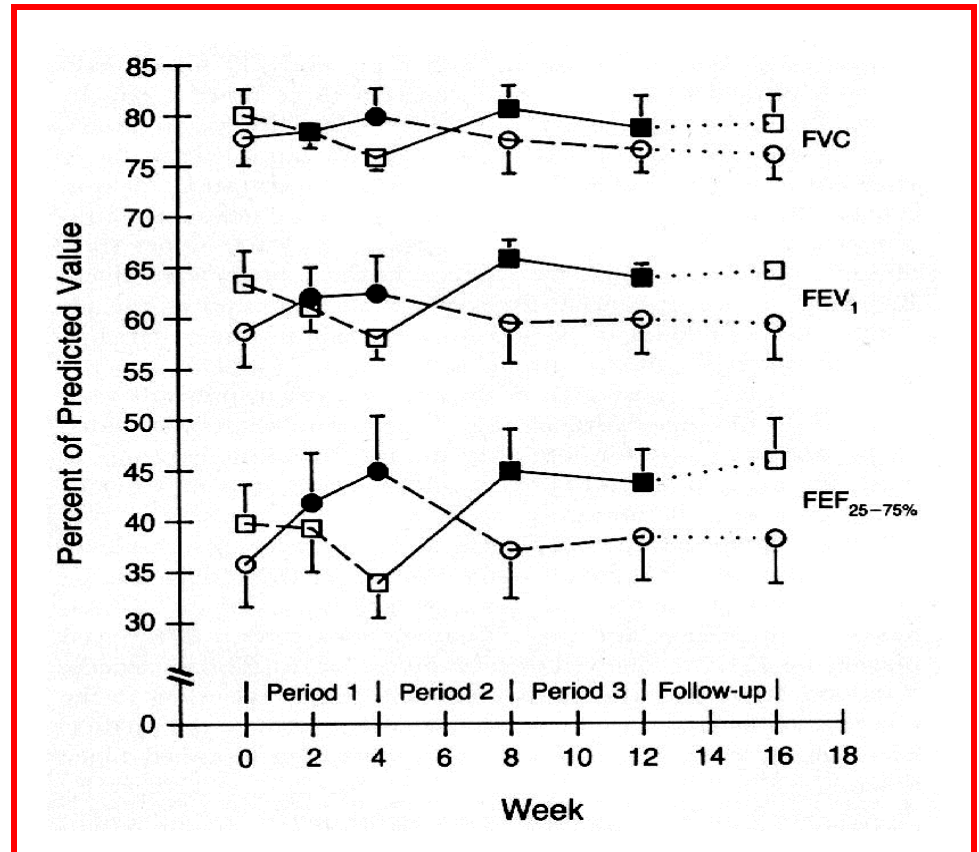
Antibióticos nebulizados en FQ

Efficacy of Aerosolized Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis.

Bonnie W. Ramsey, Henry L. Dorkin, Jay D. Eisenberg, and col. *N Engl J Med* 1993; 329:1659 -1660, Nov 25, 1993

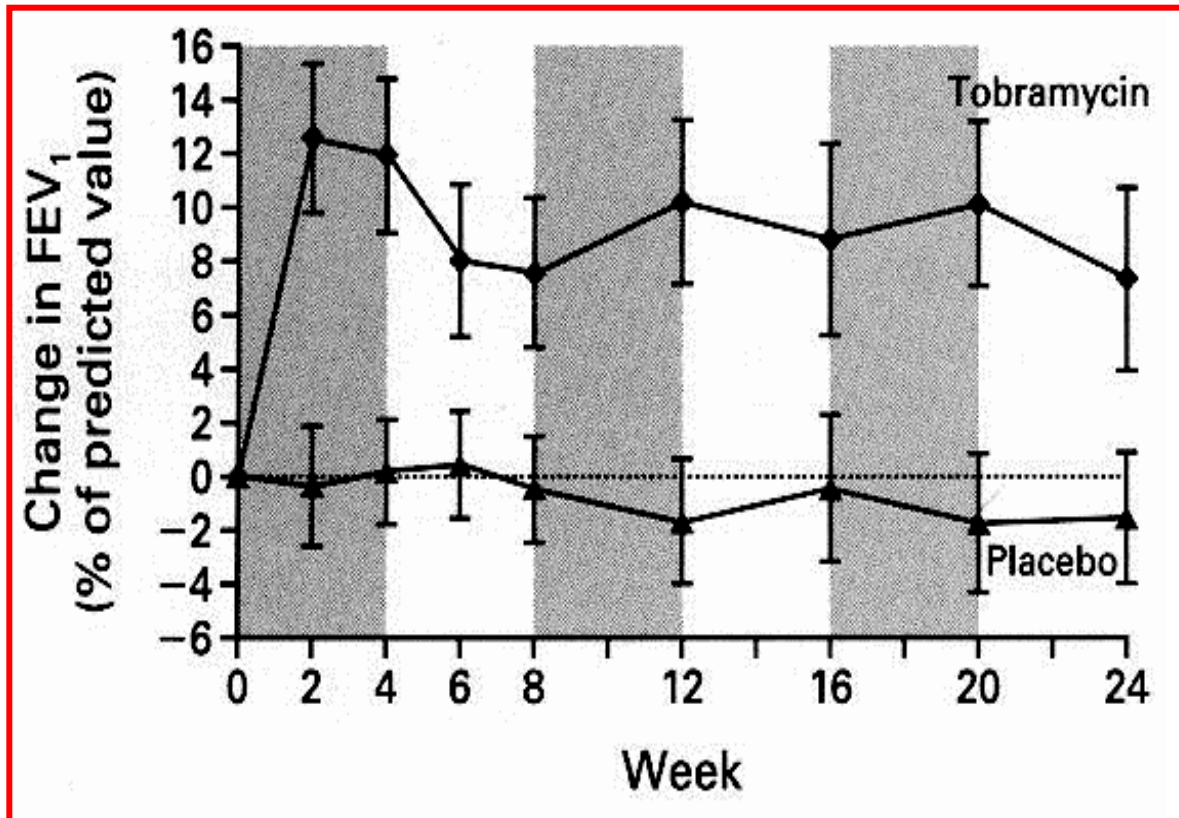


- ↓ Densidad de P.A
- No oto-nefrotoxicidad
- Resistencia bac. similar



Antibióticos nebulizados en FQ

Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *Bonnie W. Ramsey, M.D., Margaret S. Pepe, Ph.D., and for The Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group.* N Engl J Med 1999; 340: 23 - 30, Jan 7, 1999



- . ↑ Función Pulmonar
- . ↓ Densidad bacteriana
- . ↓ Hospitalización
- . Sin toxicidad

n: 464 (232T/232P)

Antibióticos nebulizados en FQ

Efficacy of Aerosolized Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis.

Bonnie W. Ramsey, Henry L. Dorkin, Jay D. Eisenberg, and col.

N Engl J Med 1993; 329:1659 -1660, Nov 25, 1993

Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis.

Bonnie W. Ramsey, M.D., Margaret S. Pepe, Ph.D., and for The Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group.

N Engl J Med 1999; 340: 23 - 30, Jan 7, 1999

Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection.

Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C

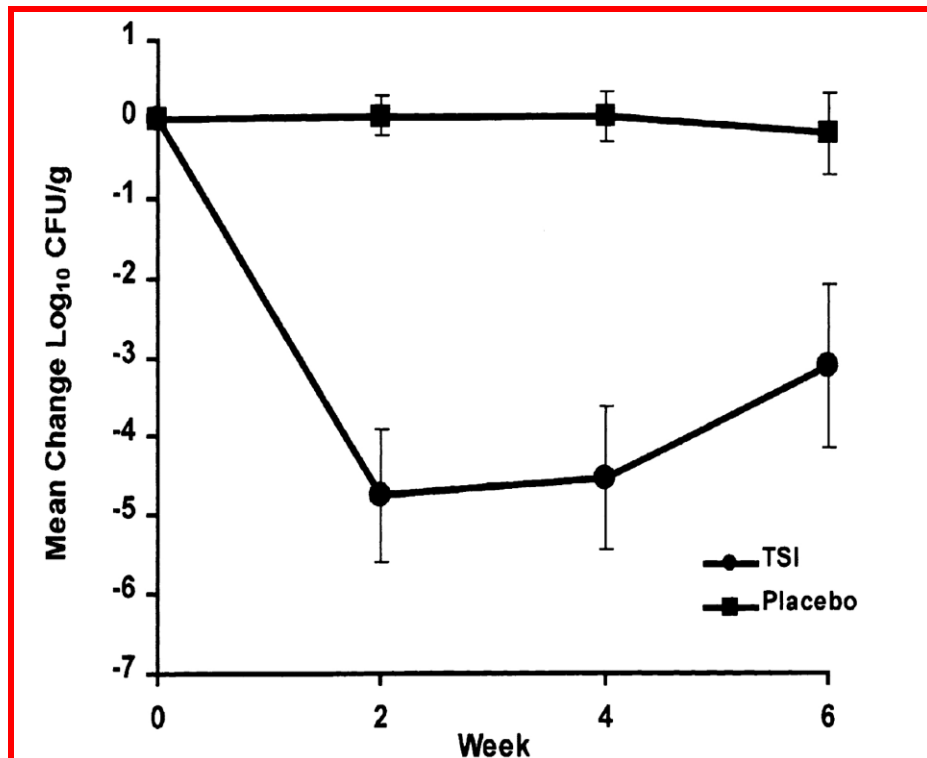
J Antimicrob Chemother; 19: 831 - 838, 1987

Antibióticos nebulizados en BQ no FQ

Tobramycin Solution for Inhalation Reduces Sputum *pseudomonas aeruginosa* Density in Bronchiectasis

Alan F. Barker, Leslie Couch, Stanley B. Fiel and col.

Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 162, Number 2, August 2000, 481-485



35% Erradicación

32% ↓ 2 log₁₀

32% No responden

26% ↑ MIC x 4 (semana 6)

84% en cada grupo: 1 ef. adv.

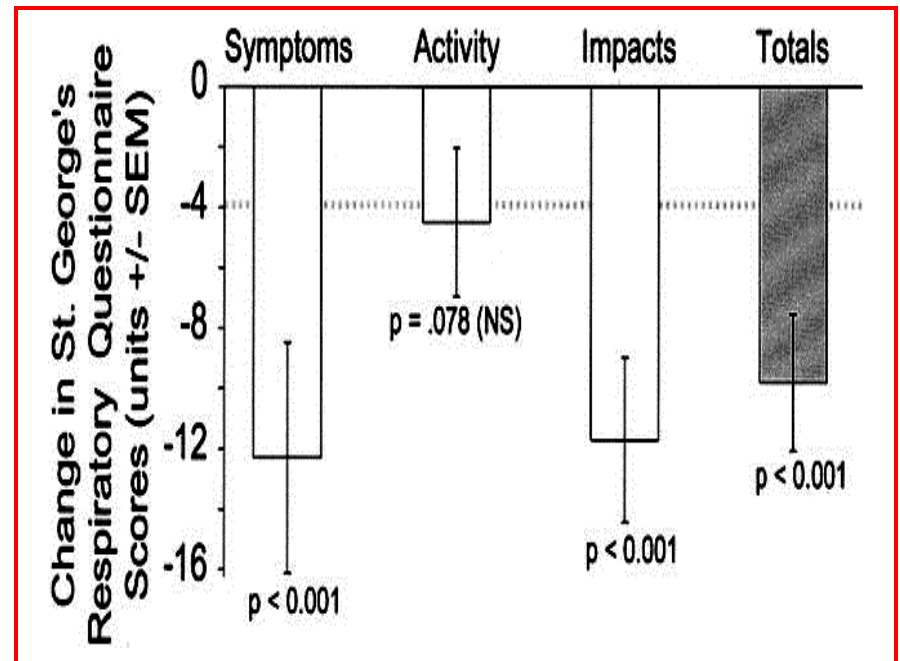
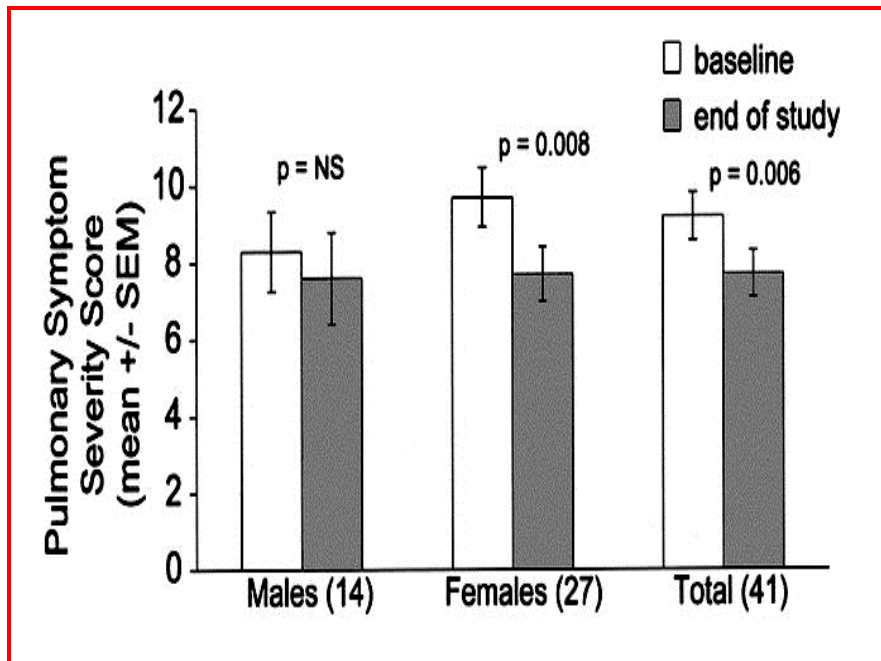
n: 74 (37 T /37 P)

Antibióticos nebulizados en BQ no FQ

A Pilot Study of the Safety and Efficacy of Tobramycin Solution for Inhalation in Patients With Severe Bronchiectasis*.

Scheinberg, Paul, MD, FCCP, Shore, Eric MD

Chest. 127(4):1420-1426, April 2005.



(N: 41)

Antibióticos nebulizados en BQ no FQ

Inhaled Tobramycin: Not Just for Cystic Fibrosis Anymore?

LoBue, Philip A. MD, FCCP

Chest. 127(4):1098-1101, April 2005. (Editorial)



- . Muestras pequeñas
- . Estudios a corto plazo
- . Diferentes “outcomes” (dens. bacteriana, PFR, síntomas)
- . Más frecuencia de broncoespasmo que en FQ
- . Son necesarios más ensayos y mejor

Antibióticos nebulizados.- Eficacia

- . Se alcanzan concentraciones muy elevadas**
- . Disminución de la carga bacteriana**
- . Mejoran la función pulmonar o disminuyen su declive**
- . Reducción en el número de hospitalizaciones**
- . Sin producir nefro ni ototoxicidad constatable**

- . Puede haber aumento gradual de la CMI (> 128 mg/l)**
- . Abandonos por broncoconstricción y dificultad respiratoria**

Colonización por PA.- Tratamiento

Fase de estabilidad clínica (mantenimiento)

Reducir la carga bacteriana

2) Macrólidos (Inmunomodulador) :

. Azitromicina: 500 mgr / 48 h (periodo indefinido)

3) Efecto sobre el aclaramiento mucociliar

. Suero salino hipertónico (7%): 1 aerosol / 12 h

. DNase (Pulmozime 2.5 mgr): 1 aerosol / 24 h

4) Medidas de control epidemiológico (segregación)

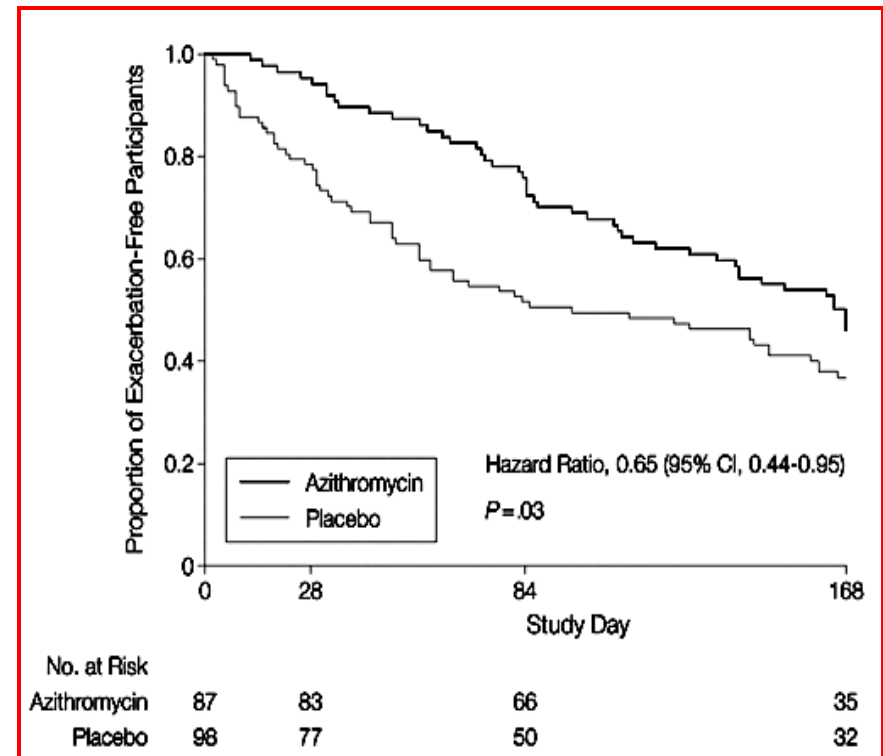
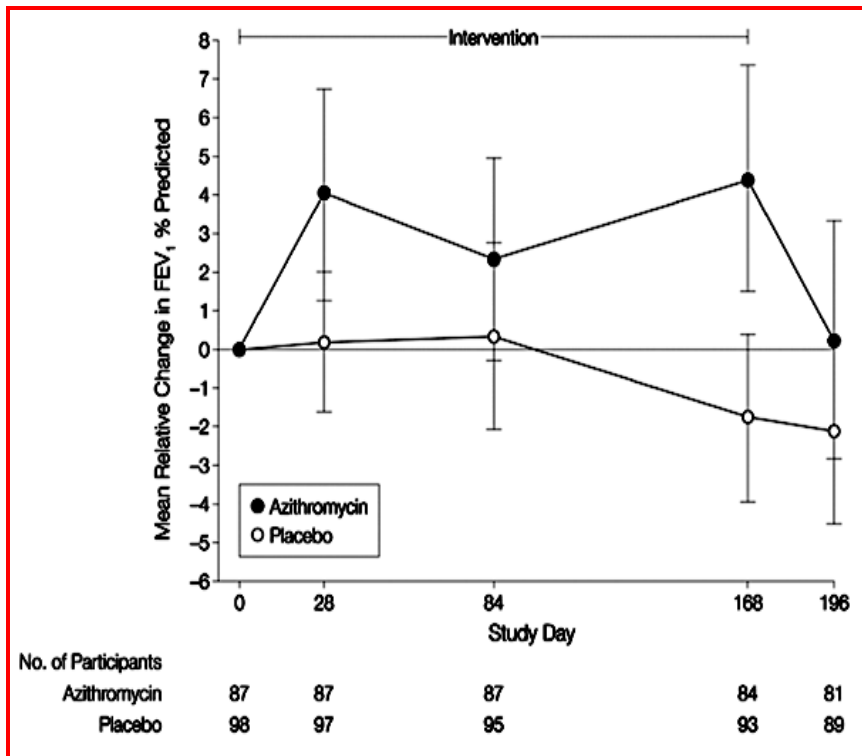
Colonización por PA.- Macrólidos

Azithromycin in Patients With Cystic Fibrosis Chronically Infected With *Pseudomonas aeruginosa*. A Randomized Controlled Trial.

Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett, and col.

JAMA 2003; 290: 1749 - 1756

n: 185 (87A/98 P)



Macrólidos.- Mecanismos de acción

Virulencia bacteriana:

- . Inhibe *quorum sensing* ... ↓ alginato.... ↓ Biofilm
- . Efecto sinérgico ? (Bactericida en fase estacionaria de PA)
- . ↓ Adherencia bacteriana sobre el epitelio respiratorio
- . ↓ Expresión de flagelina ↓ Motilidad.... ↓ Biofilm

Viscosidad del esputo: ↓ (Restaura canales de cloro, MRP)

Inflamación: . ↓ PCR

- . Solo *in vitro*: ↓ IL8, TNFalfa
↓ Activ. neutrofilica y elastasa

Colonización por PA.- Tratamiento

Fase de estabilidad clínica (mantenimiento)

Reducir la carga bacteriana

2) Macrólidos (Inmunomodulador) :

. **Azitromicina: 500 mgr / 48 h (periodo indefinido)**

3) Efecto sobre el aclaramiento mucociliar

. **Suero salino hipertónico (7%): 1 aerosol / 12 h**

. **DNase (Pulmozime 2.5 mgr): 1 aerosol / 24 h**

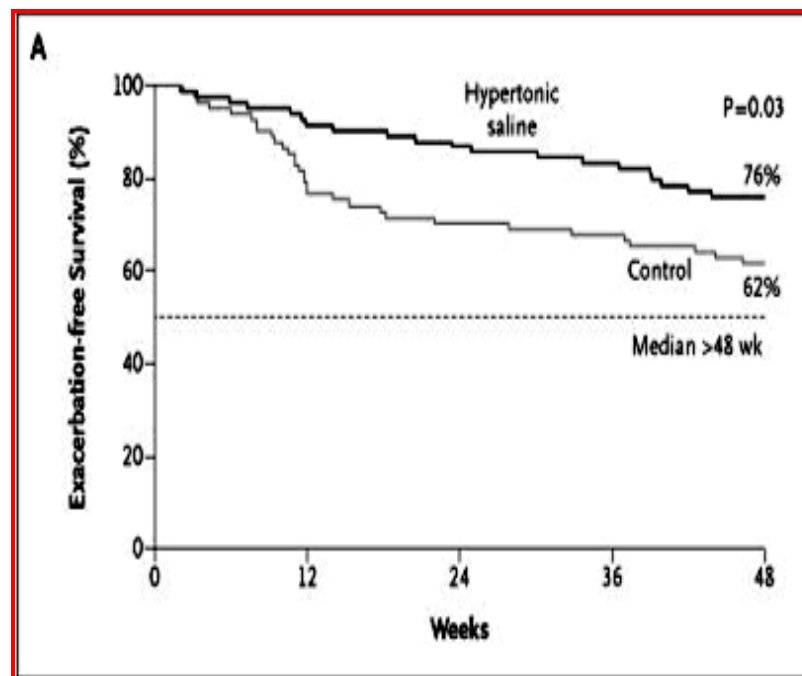
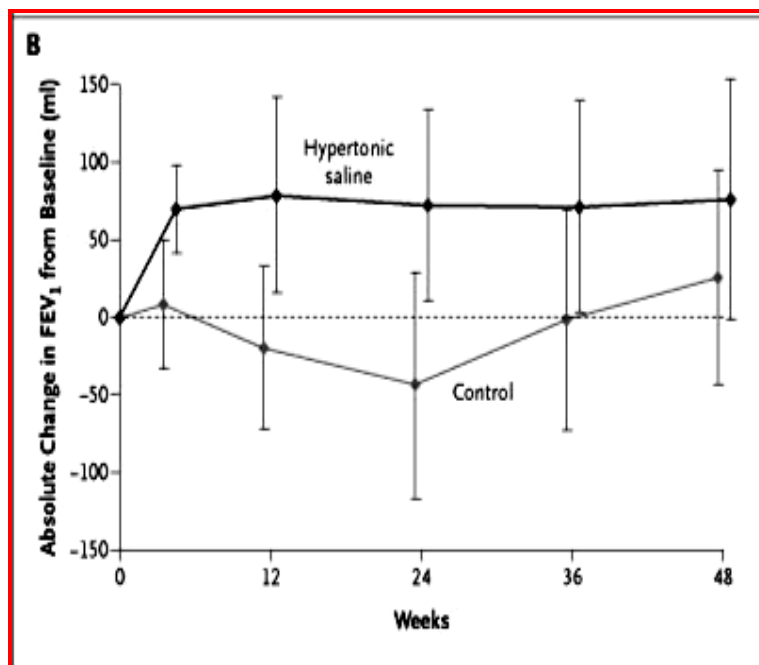
4) Medidas de control epidemiológico (segregación)

Aclaramiento mucociliar.- S. Hipersalino

A Controlled Trial of Long-Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis

Elkins, Mark R.; Robinson, Michael; Rose, Barbara R. And col

Volume 354(3), 19 January 2006, pp 229-240



↓ Baja laboral - escolar

↑ Calidad de vida
(n: 164)

Sin cambios microbiol.

Colonización por PA.- Exacerbación

Sintomas:

- . Anorexia, fatiga y pérdida de peso
- . Aumento de la tos
- . Cambio en cantidad y aspecto del esputo
- . Disnea/disminución de la tolerancia al esfuerzo
- . Hemoptisis
- . Aumento de la sensación de congestión torácica

Signos:

- . Fiebre mantenida $> 38^{\circ}$
- . Deterioro del $FEV_1 > 10\%$
- . Disminución de la $SaO_2 > 10\%$
- . Cambios en la auscultación
- . Cambios radiológicos (nuevos infiltrados)
- . Aumento de los anticuerpos contra PA

Colonización por PA.- Tratamiento

Fase de exacerbación (1)

Reducir de forma rápida la carga bacteriana

1) Antibióticos en asociación via parenteral :

. Piperacilina / ticarcilina ó

. Ceftazidima / cefepima ó

. Imipenem / meropenem ó

. Aztreonam



+ Aminoglicosido

(tobramina o amika)

Colimicina

Siempre en función de resultado de microbiología

Colonización por PA.- Tratamiento

Fase de exacerbación (1)

Reducir de forma rápida la carga bacteriana

- . A dosis máxima para pacientes FQ**
- . Preferentemente en combinación**
- . Mínimo de 14 días prorrogable a 21 días**
- . Según antibiograma**
- . En las pan resistentes: según ciclo precedente eficaz**
- . No siempre el antibiograma predice el resultado clínico**
- . Los estudios de sensibilidad frente a ATB en combinación?**

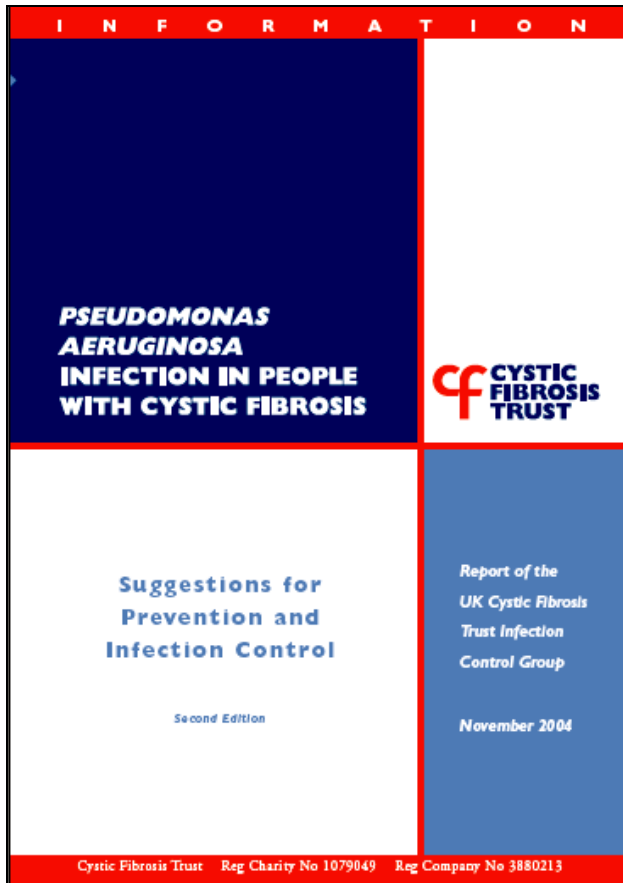
Colonización por PA.- Tratamiento

Fase de exacerbación (2)

Reducir de forma rápida la carga bacteriana

- 2) Mantener Antibióticos en aerosol**
- 3) Ingreso hospitalario: . Exacerbación moderada o grave**
- 4) A domicilio: . Exacerbación leve (bomba de perfusión)**
- 4) Valorar en la leve el uso de ciprofloxacino oral**
- 5) Medidas de control de barrera**
- 6) En exacerbación grave: valorar corticoides**

Medidas de control epidemiológico



- . Lavado manos, fonendoscopio, etc
- . Habitación individual
- . Pruebas, fisiot, escuela, etc, separados
- . Sistema de nebulización exclusivo
- . Política de segregación:
 - . Escuela separada
 - . No campos de vacaciones
 - . No piscina, saunas, SPA
 - . Consultas y fisioterapia
 - . Puesto laboral