

# **XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015**

## **PREVENCIÓ I TRACTAMENT DE LES SOBREINFECCIONS DE LES BRONQUIÈCTASIS**



**Grup respiratori CAMFiC de bronquièctasis**

**Sílvia Álvarez Álvarez**

**Xavier Flor Escriche**

**Elena Carrera Izquierdo**

**Amparo Hervas Docon**

**Maria Nualart Feliu**

**Núria Sanchez Ruano**

**Rosa Villafàfila Ferrero**

# ÍNDEX

- Definició de bronquièctasis i prevalença
- Etiologia
- Clínica
- Diagnòstic
- Tractament
  - Etiològic
  - Agudització
  - Colonització
  - Infecció bronquial crònica
- Prevenció de les sobreinfeccions
  - Macròlids
  - Corticoides inhalats/broncodilatadors
  - Rehabilitació
  - Mucolítics
  - Vacunes

# DEFINICIÓ BRONQUIÈCTASIS (BQ)

**Dilatacions anormals i irreversibles dels bronquis i bronquíols**



degut a destrucció de múscul i teixit connectiu elàstic, amb **alteració de l'epiteli ciliar.**

# FISIOPATOLOGIA

**Factor etiològic: Inflamació/Infeccions**

Infiltració neutrofílica



**Dany epitelial**



**Destrucció paret**



**Dilatació bronquial**



**Alteració ciliar**



**Retenció secrecions**

**Colonització bacteriana**



Alteració  
mecanismes de defensa

# EPIDEMIOLOGIA

- Nova Zelanda: 3.7/100.000 habitants
- EUA:
  - de 18 fins a 34 anys: 4,2/100.000 habitants
  - més de 75 anys: 272 per 100000 habitants

NO ESTUDIS DE PREVALENÇA A ESPANYA

# ETIOLOGIA

- **Desconeguda (50%)**
- Post-infecciosa/Post-pneumonia /infeccions infància: adenovirus, influenza, xarampió, *Bordetella pertussis*
- MPOC: 29-50% tenen bronquièctasis
- Asma
- TBC i micobacteris no-TBC
- Dèficit alfa-1-antitripsina
- Aspergil·losis broncopulmonar al·lèrgica (ABPA)
- Obstrucció mecànica: cossos estranys, tumors, adenop, taps moc
- ID: malnutrició, VIH, hipogammaglobulinèmia
- Fibrosi Quística: 50% amb Sd Kartagener (bronquièctasis + sinusitis + *situs inversus*)
- Inhalació gasos tòxics
- Aspiracions: RGE, disfàgia neuromotriu

# SOSPITA EN AP

Tos amb expectoració de llarga evolució sobretot si:

- Pacient jove, predominant dona sense historia de tabaquisme
- Hemoptisis
- Crepitants persistents en MPOC o asmàtics de llarga evolució
- Antics TBC
- Colonització per *P. aeuroginosa*

# CLÍNICA

- Inicialment molt silent que passa desapercebuda amb **tos (90%) i expectoració (75-90%)** que pot èsser mucopurulenta.
- Al cap d'uns anys podria evolucionar a fases més avançades de **dispnea (72-83%)**, astènia (43%) anorexia i pèrdua de pes amb hemoptisi (30-50%) i sinusitis



# EXPLORACIÓ

- Pot ser normal
- Estertors crepitants (70%), sibilàncies (34%),
- Acropàquies (2%), cianosi i finalment cor pulmonale.

# DIAGNÒSTIC

**Patró or: TCAR (TAC d'alta resolució)**

Sensibilitat TCAR: 96%

Sensibilitat TC: 60-80%

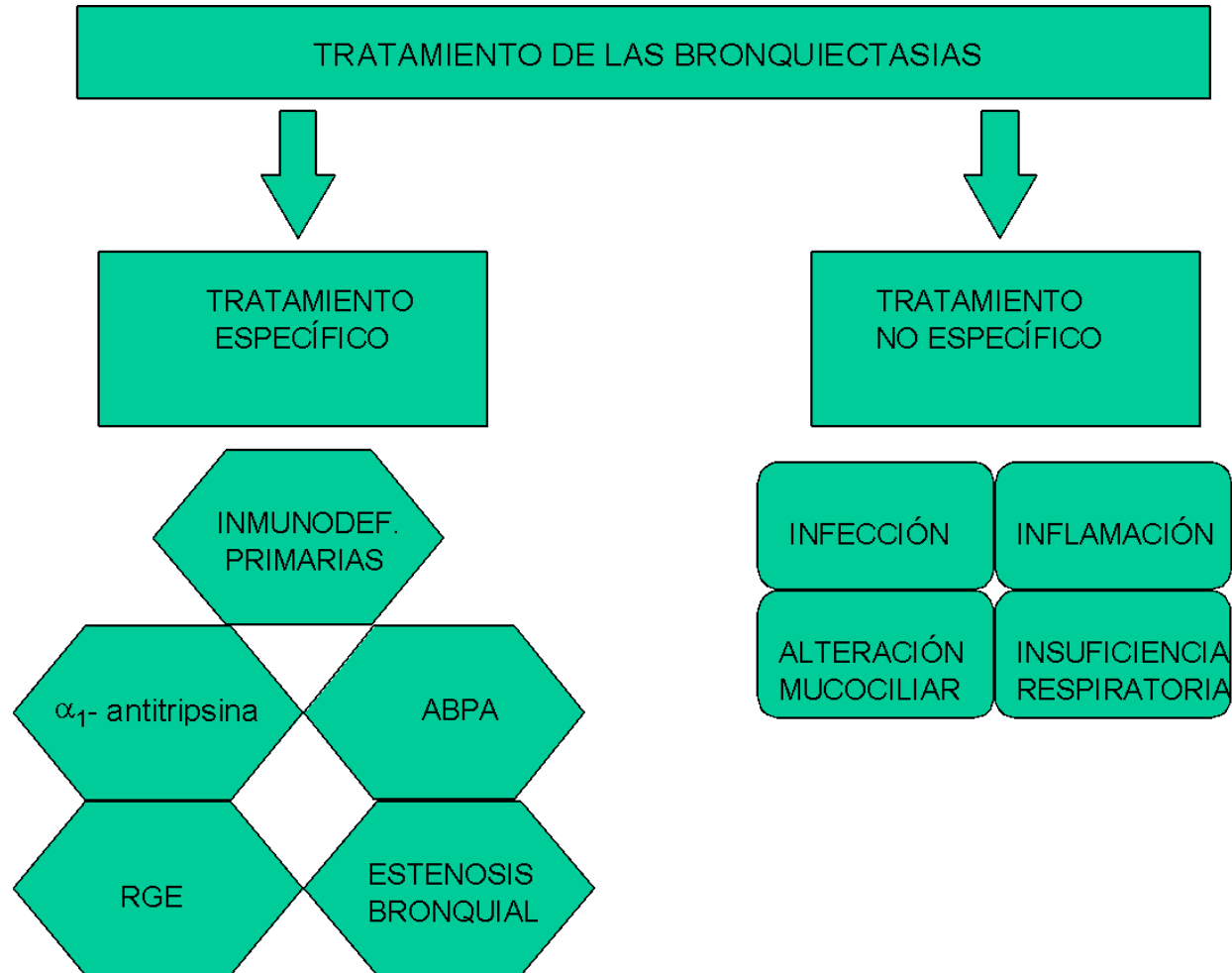
Sensibilitat Rx Tòrax: 43-73%



XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

# ÍNDEX

- Definició de bronquièctasis
- Prevalença
- Etiologia
- Clínica
- Diagnòstic
- **Tractament**
  - Etiològic
  - Agudització
  - Colonització
  - Infecció bronquial crònica
- Prevenició de les sobreinfeccions
  - Macròlids
  - Corticoides inhalats/broncodilatadors
  - Rehabilitació
  - Mucolítics
  - Vacunes



XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

# TRACTAMENT MÈDIC

- **Tractament de les exacerbacions.**
- Tractament de la colonització
- Tractament de la infecció bronquial crònica

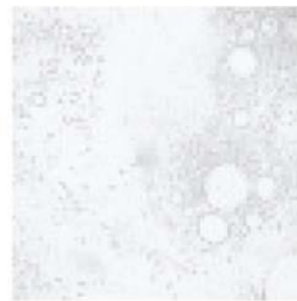
# EXACERBACIÓ

Presentació aguda de canvis a l'esput:  
(↑ volum, consistència, purulència o hemoptisis)

i/o

↑ dísipnea

MUCOID



MUCOPURULENT



PURULENT



PURULENT



M  
I  
L  
D



S  
E  
V  
E  
R  
E

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

# Com recollir l'esput?

1. Glopejar la boca amb abundant aigua varies vegades.
2. Recollir l'esput tras una expectoració profunda, **preferentment matinal**, en el pot esteril. Evitar l'alt contingut en saliva.
3. Traslladar l'esput urgentment a laboratori. **Si per qualsevol circumstància es retrassa l'enviament, tot i que no es recomanable, pot conservar-se refrigerat a la nevera a 4°C durant el mínim de temps possible (màxim 24h). MAI AL CONGELADOR.**



# Críteris Murray d'esput òptim

Grup	Nº cèl·lules/cpo 100X	
	Leucocitos	CEE
1	<10	>25
2	10-25	>25
3	>25	>25
4	>25	10-25
5	>25	<10

CEE: cèl·lules epitelials escamoses

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015



# TRACTAMENT

## Objectius principals:

- Disminuir la duració i la gravetat de l'episodi: ↓ **la progressió de les BQ**
- Allargar l'interval lliure d'infecció
- Disminució de la "càrrega bacteriana"
- Erradicació de microorganismes "potencialment patògens" (MPP)

Trencar cercle viciós infecció-inflamació



Importància diagnòstic etiològic i posterior tractament si és possible

Normal

BQ estable

BQ aguditzada

densitat de bacteris

grau d'inflamació

$10^6$

$10^4$

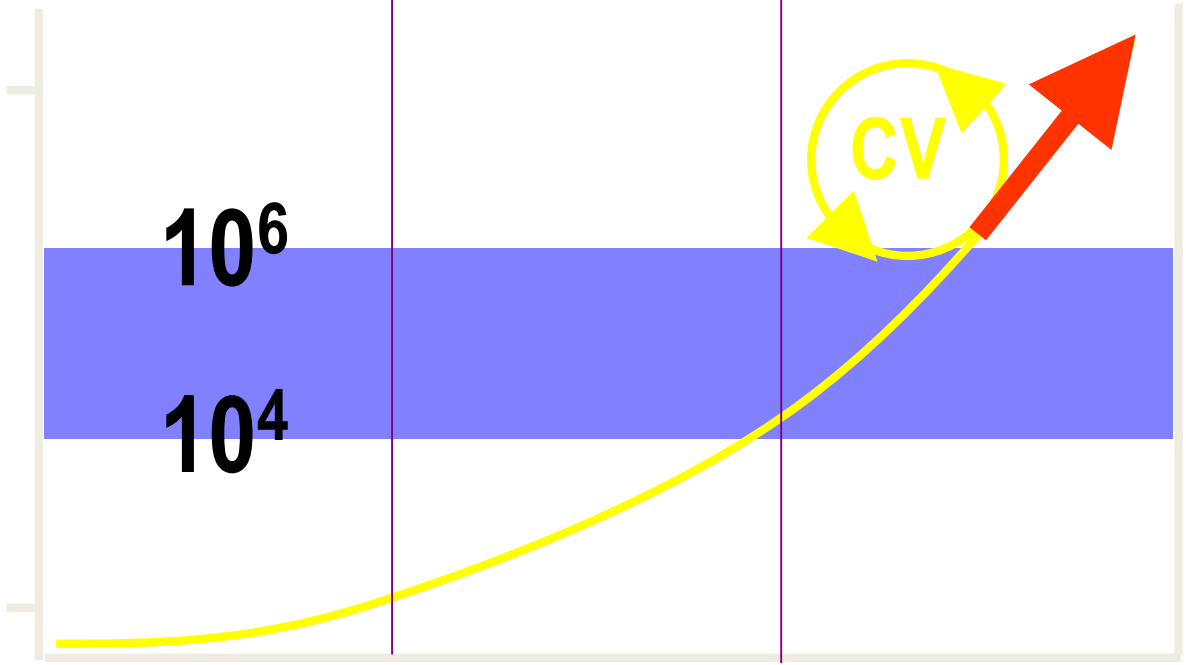
2-3 días

CV

eficàcia del drenatge

Normal	BQ estable	BQ aguditzada
--------	------------	---------------

**ANTIBIÒTICS**

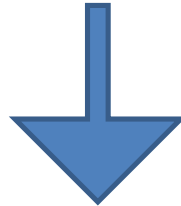


**CORTICOIDES**

(mucolítics?)

# TRACTAMENT EXACERBACIONS

- **IMPORTANT** → **Cultiu esput pre-antibiòtic!!**



(30-40% esputs NEGATIUS)

*H. influenzae* (+ freq) → 47%

*P. aeruginosa* → 24%

*S. pneumoniae* → 12%

*M. catarrhalis* → 6%

*S aureus* → 4% vigilar FQ o AspergilosisBPA

# BACTERIOLOGIA DE LES BRONQUIÈCTASIS

	Nicotra 1995 esputo(%) N=123	Pasteur 2000 esputo(%) N= 150	Alvarez 1999 esputo (%) N= 280	Pang 1989 CT $\geq 10^3$ (%) N= 23	Angrill 2002 CT $\geq 10^2$ (%) N= 75
<b>MPPs</b>	<b>88%</b>	<b>77%</b>	<b>75%</b>	<b>59%</b>	<b>60%</b>
<i>H.influenzae</i>	18%	23%	29%	29%	47%
<i>Ps.aeruginosa</i>	19%	20%	30%	24%	24%
<i>Ps.fluorescens</i>				6%	
<i>Ps.mucoide</i>	7%				
<i>S.pneumoniae</i>	6%	8%	8%	6%	12%
<i>M.catharralis</i>	1%	13%			6%
<i>S. aureus</i>	4%	9%		12%	4%

## ORIGINAL ARTICLE

Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis:  
microbiological pattern and risk factors

J Angrill, C Agustí, R de Celis, A Rañó, J Gonzalez, T Solé, A Xaubet, R Rodriguez-Roisin,  
A Torres

CT:Cateter Telescopado

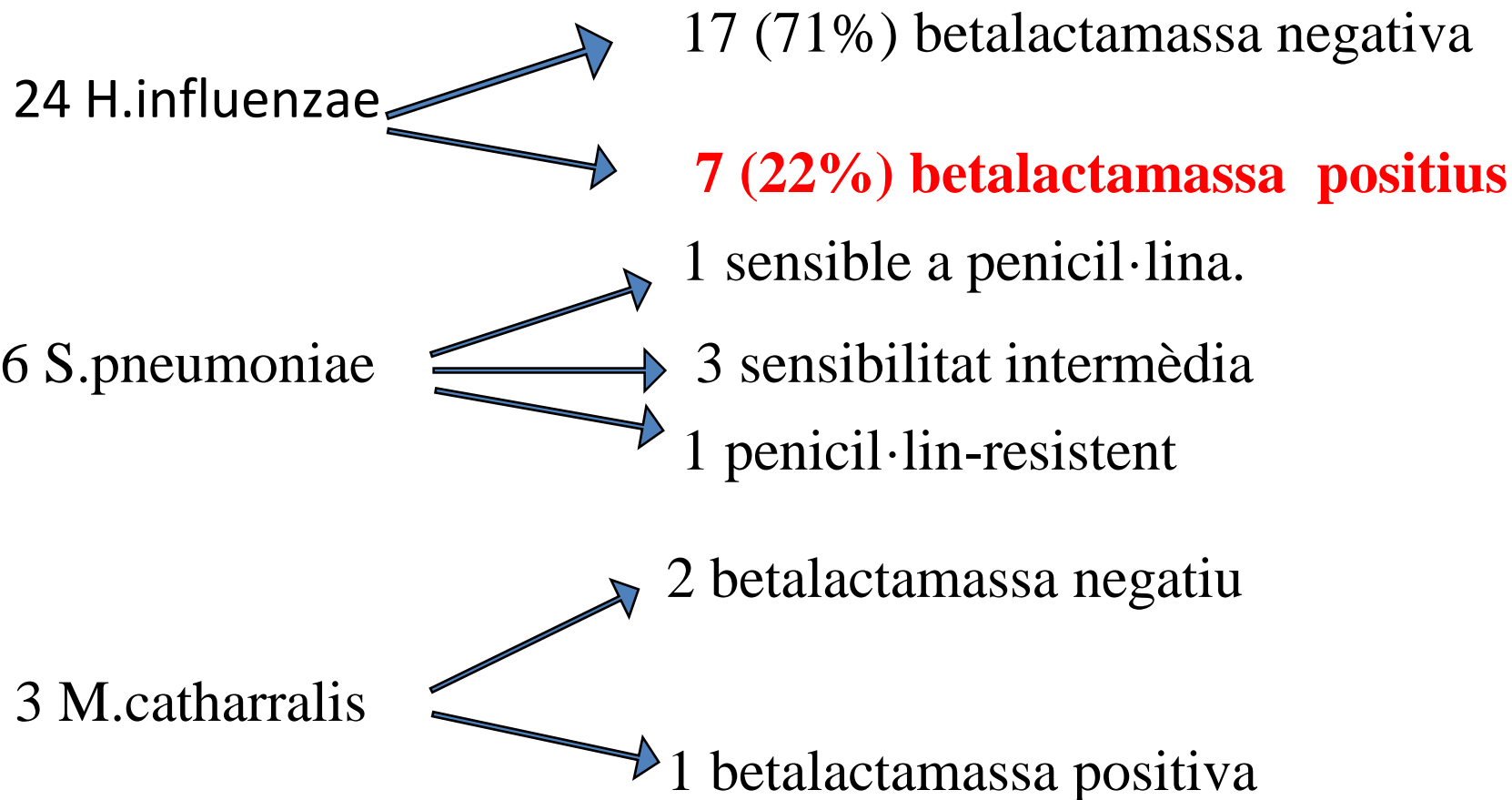
Thorax 2002; 57: 15-19



XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015



# SENSIBILITAT ANTIBIÒTICA(I)



XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

# SENSIBILITAT ANTIBIÒTICA (II)

8 P.aeruginosa → 7 sensibles a Ciprofloxacine  
→ 1 resistant a Ciprofloxacine

3 cepes mucoides → 1 sensible a Ciprofloxacine  
→ 2 resistents a Ciprofloxacine

4 S.aureus → 3 oxacilin-sensibles  
→ 1 oxacilin-sensible

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015



# GRAVETAT D'EXACERBACIONS

## Exacerbació greu:

- Taquipnea
- Insuficiència respiratòria aguda o crònica reaguditzada
- Deteriorament de la SatO<sub>2</sub> de forma significativa o funció respiratòria
- T<sup>a</sup> > 38°C
- Hipercapnia (pCO<sub>2</sub> > 45)
- Inestabilitat hemodinàmica
- Deteriorament de l'estat cognitiu

## (\*) EXACERBACIONS

A) LLEU		TRACTAMENT D'ELECCIÓ	ALTERNATIVA
	<i>H.influenzae</i>	Amoxi-clavulànic 875/125mg /8h v.o.	Amoxicilina 1-2g /8h v.o. Ciprofloxacino 750mg /12h v.o. Azitro 500mg /24h v.o.
	<i>S.aureus</i>	Cloxacilina 500-1000mg /6h v.o.	Amoxi-clavulànic 875/125mg /8h v.o.
	<i>P.aeruginosa</i>	Ciprofloxacino 750mg /12h v.o.	Levofloxacino 750mg /24h v.o.
<b>B) GREU o SENSE resposta al tx. via oral .</b>			
	<i>H.influenzae</i>	Derivar a hospital	
	<i>P.aeruginosa</i>	Derivar a hospital	

Cobrir bacteris aïllats  
+ Glucocorticoïdes sistèmics .  
+ BD curta

Es necessiten dosis altes d'ATB per penetrar bé a la mucositat

# TRACTAMENT DE LES EXACERBACIONS

## Duració

- Pautes mínim 10 dies d'ATB vo (10-21 dies)  
(opnió d'experts grau D guies SEPAR i British).

*Es requereixen estudis que evaluin temps més curts de tract. en pacients lleus.*

- Azitromicina 3-5 dies
- Mínim **14-21** dies per *Pseudomonas spp*
- **Ajustar ATB segons antibiograma**

Fins que l'esput sigui no-purulent

# Via d'administració en exacerbacions

## Norma general vía oral!!

Quan endovenosa?

1. Exacerbacions greus
2. Presència de multi-resistències
3. Segons germen i patologia de base (P.aeruginosa i FQ)

I antibiòtics nebulitzats en exacerbacions?

Les dades actuals **no** recomanen la seva utilització ni sol ni associat a ATB oral

Bilton et al. Chest 2006: 130:1503.

# TRACTAMENT ANTIBIÒTIC DE LES EXACERBACIONS GREUS O SENSE RESPOSTA VIA ORAL

Exacerbació greu o que no responen a la via oral :  
derivar a l'hospital .....Via endovenosa

## 2. Agudización grave o sin respuesta a v.o.

*H. influenzae*

Amoxicilina-clavulánico:  
1-2 g/8 h i.v.

Ceftriaxona: 2 g/24 h i.v.

*Pseudomonas*

Ceftacidima: 2 g/8 h i.v.  
+  
tobramicina: 5-10 mg/kg  
/24 h i.v., o amikacina:  
15-20 mg/kg/24 h i.v.

Imipenem: 1 g/8 h;  
piperacilina/tazobactam:  
4 g/8 h; aztreonam:  
2 g/8 h; cefepima:  
2 g/8 h; meropenem:  
2 g/8 h;  
o ciprofloxacino:  
400 mg/12 h i.v.  
+  
amikacina: 15-20 mg/kg/  
24 h i.v.

Normativa SEPAR. [Arch Bronconeumol. 2008;44\(11\):629-40](#)

# TRACTAMENT-EXACERBACIÓ

I si no tenim cultius previs?



Revisar la presència de factors de risc per a Pseudomonas:

- Hospitalització recent
- Administració freqüent (>4 cicles el darrer any) o recent (els darrers 3m) d'ATB
- Malatia greu
- Aïllaments previs de Pseudomas aeruginosa en exacerbacions o colonitzats

## TRACTAMENT-EXACERBACIÓ

	Via oral	Via endovenosa
Sense factors de risc per a PA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicilina-ac clavulanico 875mg/8h</li> <li>- <b>Levofloxacino 500mg/24h</b></li> <li>- <b>Moxifloxacino 400mg/24h</b></li> <li>- Ceftidoren 400mg/12h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicilina-clavulanico</li> <li>- Ceftriaxona</li> <li>- Cefotaxima</li> <li>- Levofloxacino</li> </ul>
<b>Amb factors de risc per a P. A.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciprofloxacino <b>750mg/12h</b></li> <li>- Levofloxacino <b>750mg/24h</b></li> </ul>	- Betalactámico parenteral con actividad antipseudomónica



UpToDate Gener 2015

Revalorar posteriorment amb antibiograma

Martínez MA, Máiz L, de Gracia J. Med Clin (Barc) 2009;133 (11).433-440



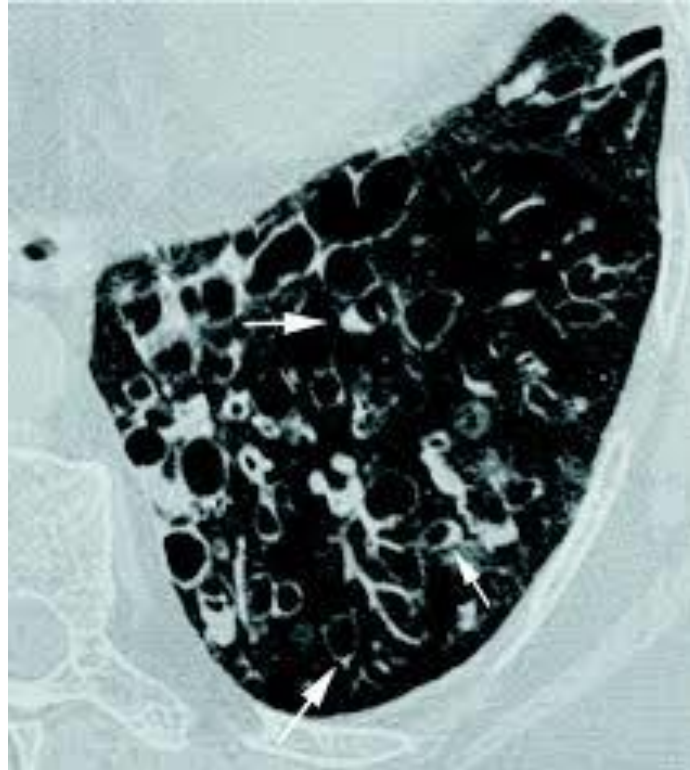
I segons la British Thoracic Society...

- Amoxicilina 500mg/8h de 14-21 dies
- Claritromicina 500mg/12h de 14-21 dies

Vigilar amb perfils diferents de bacteris patògens segons regió

*Pasteur MC et al. British Thoracic Society Bronchiectasis Non-CF guideline Group. Thorax 2010*





## XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

# TRACTAMENT MÈDIC

- Tractament de les exacerbacions.
- Tractament de la colonització bronquial crònica
- Tractament de la infecció bronquial crònica

DIFERENCIAR ENTRE:  
COLONITZACIÓ  
VS  
INFECCIÓ BRONQUIAL CRÒNICA

# 1. COLONITZACIÓ BRONQUIAL CRÒNICA

• Presència d'una població bacteriana en la mucosa bronquial que **no** indueix resposta inflamatòria amb repercussió clínica, excepte un increment en l'expectoració mucosa.

Quan tractar?    ATB ...resistències  
                         Sí demora.....conseqüències



## •Tipus de colonitzacions

- **Colonització inicial:** Un primer cultiu positiu fora d'un procés d'agudització i no aïllat en cultius diaris previs
- **Colonització intermitent:** Cultius alternants positius i negatius per a un mateix MPP (amb almenys 1 mes de diferència entre ells). Sol reflectir una colonització bronquial crònica de baix grau o per un nombre baix de colònies, que en ocasions no són detectables en l'esput
- **Colonització crònica:** Quan es detecta el mateix MPP en 3 o més cultius consecutius i separats entre si al menys 1 mes durant un període de 6 mesos

\* MPP: Microorganismes potencialment patògens

## 2. INFECCIÓ BRONQUIAL CRÒNICA

- Presència d'una població bacteriana que genera una resposta inflamatòria tal que provoca l'aparició de símptomes clarament discernibles en el pacient que la pateix, en general, **una expectoració purulenta crònica.**



- Sol acompanyar-se d'afectació sistèmica i un augment en el nombre d'aguditzacions

# INDICACIONS DE TRACTAMENT

- **A. Colonització bronquial inicial:**

Malgrat no hi ha evidències clares del tractament ATB en pacients amb colonització crònica inicial no FQ, s'accepta fer tractament si aïllem *Pseudomonas aeruginosa*(PA) donat:

- Els efectes nocius de PA

Això marca un punt d'inflexió

Sí PA: Deteriorament progressiu posterior?  
Marcador de gravetat?

Relació amb major agudizac. i més greus  
Pitjot QL  
Major vol. i purulència esput i  
Pitjor FP

**PA : tractament agressiu i precoç**

Arch Bronconeumol. 2011;47:599-609. - Vol. 47 Núm.12 DOI: 10.1016/j.arbres.2011.06.003

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

# INDICACIONS DE TRACTAMENT

- **A. Colonització bronquial inicial:**

- La troballa de PA ja en un primer cultiu d'una mostra respiratòria s'hauria de plantejar la utilització d'un tractament antibiòtic intens, ja que suposaria, almenys en teoria, l'última oportunitat d'erradicar a PA, fet molt més improbable una vegada que aquest microorganisme colonitza de forma crònica la via aèria.



Arch Bronconeumol. 2011;47:599-609. - Vol. 47 Núm.12 DOI: 10.1016/j.arbres.2011.06.003

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

# INDICACIONS DE TRACTAMENT

- **A. Colonització bronquial inicial per Pseudomona Aeruginosa:**

**Ciprofloxacino oral 750 mg/12 h ( 3 setmanes)**



O alternativa: 2 antibiòtics per via intravenosa amb activitat antipseudomònica durant 14-21 dies

- Si manca d'eficàcia del tractament oral/ev (persistència cultiu +): **HOSPITAL**
  - Afegir al tractament oral/ev: 1 antibiòtic inhalat (tobramicina o colistimetato de sodi) de **3-12 mesos** → **Recomanació consistent. Qualitat d'evidència moderada.**)

Arch Bronconeumol. 2011;47:599-609. - Vol. 47 Núm.12 DOI: 10.1016/j.arbres.2011.06.003



# TRATAMENT ANTIBIÒTIC CRÒNIC

## Normativa SEPAR

Colonización inicial  
(esputo mucoso)

*Pseudomonas*

Ciprofloxacino: 750 mg/  
12 h v.o.  
+  
tobramicina: 300 mg/12 h  
inhalado, o  
colistimetato de sodio:  
1-2 mU/12 h<sup>a</sup> inhalado  
Continuar el antibiòtico  
inhalado

Tratamiento i.v. con  
2 fármacos  
+  
tobramicina: 300 mg/12 h  
inhalado, o colistimetato  
de sodio: 1-2 mU/12 h<sup>a</sup>  
inhalado  
Continuar el antibiòtico  
inhalado

3 semanas

3-12 meses

Normativa SEPAR. [Arch Bronconeumol. 2008;44\(11\):629-40](#)

# INDICACIONS DE TRACTAMENT CRÒNIC

## A. Colonització bronquial inicial :

- Per a la resta de MPP no hi ha cap evidència científica que avaluï el tractament antibiòtic en aquesta situació, per la qual cosa haurà individualitzar-se.
- La BTS també recomana el tractament antibiòtic segons antibiograma en la colonització inicial per **Staphylococcus aureus resistent a la meticil·lina** a causa de l'impacte negatiu sobre el pacient.

# INDICACIONS DE TRACTAMENT

## B. Tractament de la colonització bronquial intermitent o crònica (Es tracten IGUAL)

- Administració perllongada d'antibiòtics en cas de:
  - Colonització intermitent o crònica per *Pseudomona Aeruginosa* (PA),
  - Per altres MPP:
    - sí aguditzacions repetides (*segons la normativa de la BTS almenys 3 aguditzacions l'any amb necessitat de tractament antibiòtic sistèmic*),
    - Recaigudes al cap de poc temps
    - Ingressos hospitalaris
    - o deteriorament accelerat de la funció pulmonar

La pauta a seguir serà la mateixa que per a la infecció bronquial crònica

# INDICACIONS DE TRACTAMENT

## C. Tractament de la infecció bronquial crònica

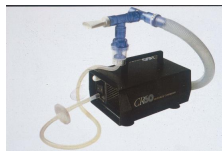
- Antibiòtic a llarg termini davant de:
  - Infecció crònica per PA en tots els casos
  - Altres MPP si apareixen:
    - » aguditzacions repetides
    - » recaigudes primerenques
    - » ingressos hospitalaris
    - » deteriorament accelerat de la funció pulmonar.

# INDICACIONS DE TRACTAMENT

## C. Tractament de la infecció bronquial crònica

Diverses pautes de tractament antibiòtic prolongat amb resultats dispars segons la via d'administració:

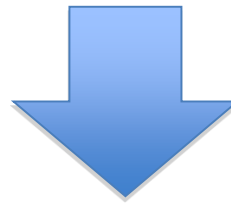
- » tractament **oral** antipseudomònic (fluoroquinolones del tipus ciprofloxacina o levofloxacina) → Vigilem reaccions (estudi Rayne)
- » tractament **intravenós** (ceftazidim, meropenem, meracil·lina-tazobactam, imipenem, aminoglicòsid, vancomicina, rifamicina)
- » tractament antibiòtic **inhalat** prolongat (tobramicina o colistina)
- » Una opció en pacients més greus és la **combinació** de dues o les tres opcions anteriors, habitualment antibiòtics inhalats més antibiòtics sistèmics (orals o intravenosos).



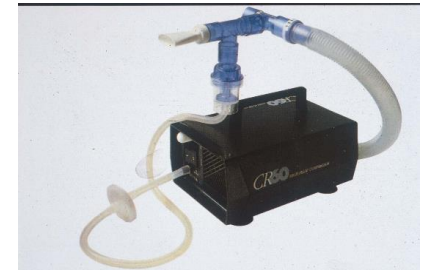
**NO HI HA CLARA VIA D'ELECCIÓ**

# TRACTAMENT ANTIBIÒTIC NEBULITZAT

- Avantatges teòriques:
  - Major concentració a la via aèria
  - Reduïda absorció sistèmica → menys efectes adversos

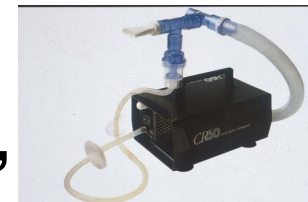


Però...



S'han fet estudis de fase II i III amb ATB inhalats

# TRACTAMENT ANTIBIÒTIC NEBULITZAT



- Estudis en fase II i III amb **colistina, aztreonam, gentamicina, tobramicina**:
  - Disminució de la càrrega bacteriana
  - No milloria en la qualitat de vida (excepte colistina)
  - No disminució de les exacerbacions
  - Efectes adversos (aztreonam i tobramicina)
- Problema en compliment...
- Noves formulacions de ciprofloxacino liposomal i pols seca

# TRATAMENT ANTIBIÒTIC CRÒNIC. Normativa SEPAR

La pauta a seguir serà la mateixa en la colonització bronquial intermitent, colonització bronquial crònica i infecció bronquial crònica

La pauta y el tiempo de administración dependen del control de la infección, que se verifica con la obtención y el mantenimiento de un esputo lo más mucoso posible y la disminución de las agudizaciones

Infección bronquial crónica (esputo purulento)	<u><i>H. influenzae</i></u>	Amoxicilina-clavulánico: 875/125 mg/8 h v.o.	Ciprofloxacino: 750 mg/12 h v.o.; o amoxicilina: 1-2 g/8 h v.o.; o	Prolongada. Depende de control de la infección (mantenimiento de esputo mucoso)
	<u><i>S. aureus</i></u>	Cloxacilina: 500-1.000 mg/6 h v.o.	Amoxicilina-clavulánico: 875/125 mg /8 h v.o.	
	<u><i>Pseudomonas</i></u>	Tobramicina: 300 mg/12h inhalado en ciclos alternos de 28 días <sup>b</sup> , o colistimetato de sodio: 1-2 mU/12 h inhalado <sup>a</sup>		
	<u><i>Burkholderia cepacia</i></u>	Cotrimoxazol: 160/800 mg/12 h v.o.	Doxiciclina: 100 mg/12 h v.o., o tobramicina: 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días <sup>b</sup>	
	<u><i>Stenotrophomonas</i></u>	Cotrimoxazol: 160/800 mg/12 h v.o.	Doxiciclina: 100 mg/12 h v.o.	

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015



# CONCLUSIÓ TRACTAMENT ANTIBIÒTIC CRÒNIC

- **Diferents estudis mostren que el tractament crònic amb ATB pot ser beneficiós:**
  - ↓ símptomes i exacerbacions
  - Millorant qualitat de vida
  - Modificant la resposta inflamatòria i probablement el dany pulmonar (sobretot en exacerbadors freqüents i malaltia greu) → **PERÒ NO CANVI EN LA FUNCIÓ PULMONAR**
- Problema: resistències amb ciprofloxacino 90 dies → 2 de 10 casos (Estudi Rayne)

# ÍNDEX

- Definició de bronquièctasis
- Prevalença
- Etiologia
- Clínica
- Diagnòstic
- Tractament
  - Etiològic
  - Agudització
  - Colonització
  - Infecció bronquial crònica
- **Prevenció de les sobreinfeccions**
  - Macròlids
  - Corticoides inhalats/broncodilatadors
  - Rehabilitació
  - Mucolítics
  - Vacunes

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015



# MACRÒLIDS

El mecanisme d'acció no es del tot conegut:

1. Disminueix la secreció del clor (Cl) per l'epiteli bronquial i l'estímul de secreció macrofàgic. Disminueix el volum i l'aigua de l'esput
2. Altera la morfologia i producció d'exotoxines i el biofilm per *Pseudomonas aeruginosa*.
3. Disminueix la migració neutrofílica cap a la llum bronquial i els nivells d'IL-8
4. Disminueixen la producció de radicals superòxid



**EFECTE ANTIINFLAMATORI**

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

# MACRÒLIDS

Poc estudis en BQ no FQ

	EMBRACE: New Zealand		BLESS: Australia		BAT: Netherlands	
	Placebo	Azithromycin 500 mg three times per week	Placebo	Erythromycin 400 mg twice daily	Placebo	Azithromycin 250 mg once daily
<b>Subjects n</b>	70	71	58	59	40	43
<b>Male %</b>	29	32	43	36	30	42
<b>Mean age years</b>	59.0	60.9	63.5	61.1	64.6	59.9
<b>Baseline data</b>						
FEV1 % predicted at baseline	67.3	67.1	70.1	66.9	82.7	77.7
Exacerbation rate pre-trial	3.93 (mean)	3.34 (mean)	Not reported	Not reported	4.0 (median)	5.0 (median)
SGRQ	36.6	31.9	38.1	36.7	40.2	40.6
<b>Outcomes</b>						
Change in FEV1 with treatment	-0.04	0	-4.0	-1.6 <sup>#</sup>	-0.10	1.03 <sup>#</sup>
Change in SGRQ from baseline	-1.92	-5.17	-1.3	-3.9	-4.12	-12.18 <sup>#</sup>
Total exacerbations in 12 months during trial n	178	109	114	76	78	39
Mean exacerbation rate during trial (per patient)	2.54	1.54 <sup>¶</sup>	1.97	1.27 <sup>#</sup>	1.95	0.91 <sup>¶</sup>

SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire. #: p<0.05 compared with placebo. ¶: p<0.001 compared with placebo group.

# MACRÒLIDS

## – Azithromycin for prevention of exacerbation in non-CF bronchiectasis (EMBRACE):

- **Azitromicina 500mg 3 cops a la semana. 6 mesos n=141**
- Almenys **una** exacerbació
- Resum:
  - Disminució significativa d'exacerbacions (RR: 0,38, 95% IC 0,26-0,54)
  - Fàrmac ben tolerat

Wong C et al. Lancet. 2012 Aug 18;380(9842):660-7

# MACRÒLIDS

## – The Bronchiectasis and Long Term Azithromycin treatment (BAT):

- **Azitromicina 250mg/24h tots el dies. 52 setmanes**
- Es van incloure pacients amb **≥ 3 infeccions** del tracte respiratori inferior
- Resultats:
  - Disminució d'exacerbacions (HR 0,29 [95% IC 0,16-0,51]) i millora QoL significativa
  - Augment EA: 21% diarrea, 19% abdominalgies
  - Resistències en el grup Azitro 88%, placebo 26%

Altenburg J et al. JAMA. 2013 Mar 27;309(12):1251-9

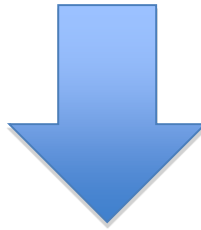
# MACRÒLIDS

- The bronchiectasis and Low dose Erythromycin (BLESS):
  - **Eritromicina etilsuccinato 400mg/12h. 12 mesos**
  - Al menys **2 exacerbacions** en l'any previ
  - Resultats:
    - Disminució d'exacerbacions significativa (RR 0,57 [95% IC 0,42-0,77])  
i millora QoL

Serisier DJ et al. JAMA. 2013 Mar 27;309(12):1260-7

# CONCLUSIÓ MACRÒLIDS

- **Milloria de la QoL**
- **Disminució de les exacerbacions**



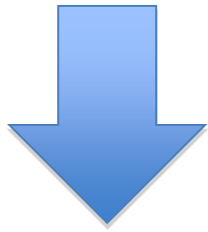
Però...

En tots 3 estudis va haver reducció d'exacerbacions (no de forma significativa) en el grup placebo...



# CONCLUSIÓ MACRÒLIDS

- **Milloria de la QoL**
- **Disminució de les exacerbacions**



Però...

Un subanàlisis del BLESS va comparar la microbiota basal i a la setmana 48:

- Canvis significatiu de la microbiota al grup eritromicina (p= 0,03)**
- Pacients amb PA no va haver canvi de composició de la microbiota significativa
- Pacients amb bacteris no-PA van patir canvi significatiu de la microbiota



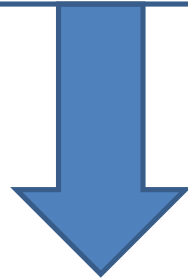
Desplaçament de *H. influenza* per bacteris macròlids-tolerants (inclòs PA)

Rogers GB et al. Lancet Respir Med. 2014 Dec;2(12):988-96

# CONCLUSIÓ MACRÒLIDS

- Quin són els pacients candidats?

- Pacients amb colonització crònica per PA i/o
- BTS → 3 o més exacerbacions/anys (2010)



2012: EMBRACE ( $\geq 1$  exacerbacions/any)  
2013: BLESS ( $\geq 2$  exacerbacions/any)  
2015: UpToDate: ( $\geq 2$  exacerbacions/any)

No hi ha establert un número d'exacerbacions guia

# ÍNDEX

- Definició de bronquièctasis
- Prevalença
- Etiologia
- Clínica
- Diagnòstic
- Tractament
  - Etiològic
  - Agudització
  - Colonització
  - Infecció bronquial crònica
- Prevenció de les sobreinfeccions
  - Azitromicina
  - **Corticoides inhalats/broncodilatadors**
  - Rehabilitació
  - Mucolítics
  - Vacunes

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015



# CORTICOIDES INHALATS

- Redueixen volum d'esput en 24h, dispnea, tos, necessitat de B2 de rescat, marcadors inflamatoris i milloren la qualitat de vida

Elborn JS et al. Respir Med 1992;86:121

Tsang KW et al. Thorax 2005;60:239

Martinez-Garcia MA et al. Respir Med 2006; 100:1623

- Increment dels efectes adversos, **no millora en exacerbacions ni funció pulmonar**

• No es recomana de forma general, només si coexisteix amb:

- Més broncorrea
- Obstrucció al flux aeri → asma

# CORTICOIDES INHALATS

- En adults, l'evidència actual no recolza la utilització rutinària de CI en BQ tret dels pacients diagnosticats d'asma
- No hi han estudis de seguretat en BQ sobre pneumònies o infeccions per micobacteries no TBC

(Recomendacions SEPAR y Bristish)

· · · XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015 · · ·



# TRACTAMENT BRONCODILATADOR

## Beta 2 inhalats i anticolinèrgics inhalats

- 30% amb presència de MPOC o Asma
- Benefici de la broncodilatació per la malaltia de base.



- No hi han estudis que avaluin el tractament amb B2 de curta-llarga duració ni d' anticolinèrgics en BQ .



- Espirimetria +PBD per cercar pacients que es beneficien de broncodilatació

· · · XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015 · · ·

# TRACTAMENT BRONCODILATADOR

## Metilxantines

- En el moment actual no hi han evidències que avalin la seva utilització en el tractament dels pacients amb BQ

· · · XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015 · · ·



Fundació Institut Català  
de Farmacologia



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut



# ÍNDEX

- Definició de bronquièctasis
- Prevalença
- Etiologia
- Clínica
- Diagnòstic
- Tractament
  - Etiològic
  - Agudització
  - Colonització
  - Infecció bronquial crònica
- Prevenció de les sobreinfeccions
  - Azitromicina
  - Corticoides inhalats/broncodilatadors
  - **Rehabilitació**
  - Mucolítics
  - Vacunes

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015



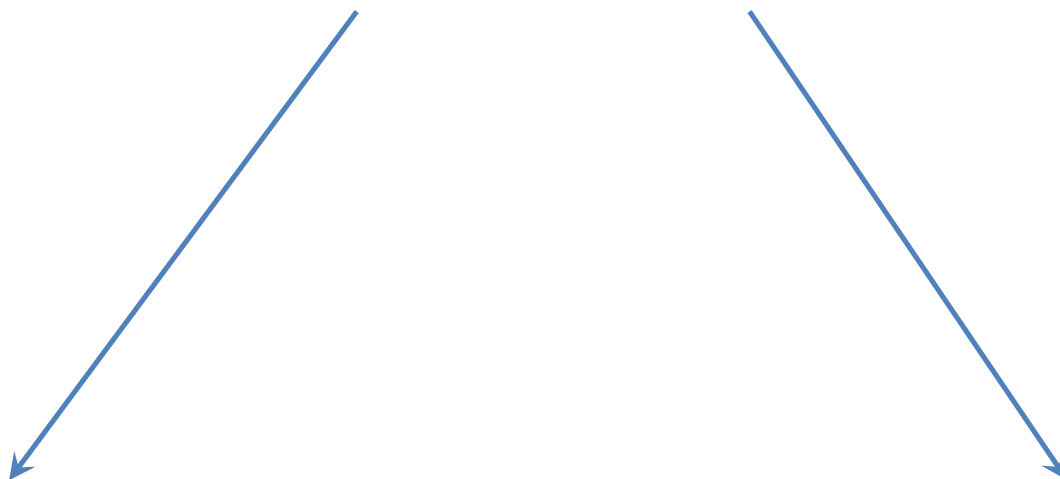


# REHABILITACIÓ RESPIRATÒRIA

## Objectius

- **Mobilitzar i ajudar a la l'expectoració de secrecions**
- Millorar la eficiència de la ventilació
- Mantenir o millorar la tolerància a l'exercici
- Disminuir la dísipnea i el dolor toràcic
- Optimitzar la capacitat funcional del pacient

# REHABILITACIÓ RESPIRATÒRIA



Tècnica de drenatge de secrecions = Fisioteràpia

Exercici

# TÈCNICA DE DRENATGE DE SECRECIIONS

A qui va dirigit?

1. Pacients amb BQ amb tos crònica productiva i/o presentin impactacions mucoides en el TCAR
2. Pacients amb BQ amb tos NO productiva s'hauria d'explicar aquestes tècniques per utilitzar-les durant les exacerbacions

# TÈCNICA DE DRENATGE DE SECRECIIONS

- Es recomana de **1 a 3 vegades el dia** després de fer el tractament broncodilatador (i previ als antibiòtics inhalats)
- Es pot fer combinacions de varies tècniques i que pugui autogestionar el pacient
- Mirar preferències

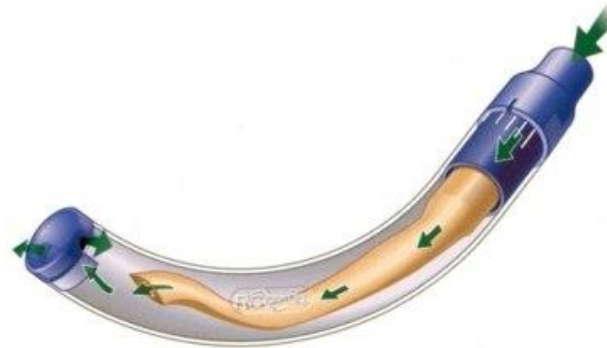
Vendrell et al. Arc bronconemol 2008. Normativa SEPAR



Acapella®



Flutter®



RC Cornet®

# EXERCICI

- Fer exercici físic **aeròbic** millora la tolerància física i la qualitat de vida.

A qui va dirigit?

- Pacients amb **díspnea** que afecta a les activitats de la vida diària

Vendrell et al. Arc bronconemol 2008. Normativa SEPAR

# EXERCICI

- Recomanació:

Exercici de moderat a intens durant 30 min de 3 a 4 vegades a la setmana o exercici moderat tots el dies.

- Sempre associat a fisioteràpia respiratòria

Vendrell et al. Arc bronconemol 2008. Normativa SEPAR

# ÍNDEX

- Definició de bronquièctasis
- Prevalença
- Etiologia
- Clínica
- Diagnòstic
- Tractament
  - Etiològic
  - Agudització
  - Colonització
  - Infecció bronquial crònica
- Prevenció de les sobreinfeccions
  - Macròlids
  - Corticoides inhalats/broncodilatadors
  - Rehabilitació
  - **Mucolítics**
  - Vacunes



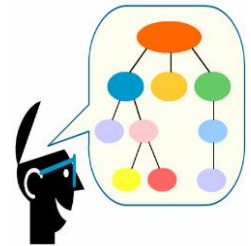
# MUCOLÍTICS EN BRONQUIÈCTASIS:

## De la teoria...

- Capacitat de destruir estructures quimiofísiques de les secrecions  
→ **facilita eliminació del moc**
- L'eliminació dels taps de moc de la petita i mitjana via, permet el reclutament del pulmó i per tant **millorar els paràmetres espiromètrics**
- La retenció de moc pot afavorir el creixement bacterià, i per tant recurrència o persistència de la infecció pulmonar.



- Millorant l'eliminació pot disminuir aquest risc



# MUCOLÍTICS EN BRONQUIÈCTASIS: ...a la pràctica (VI)

- **N-acetilcisteïna/carbocisteïna** → No existeixen assaigs clínics aleatoritzats que avalin el seu ús, tot i que la BTS es recomana individualitzar el seu ús

- Mucolítics no disponibles a primària:

- Bromhexina
- Solució salina hipertònica
- DNAsa\*
- Manitol nebulitzat
- Erdosteine

- Assaigs clínics escassos, amb n petites i resultats contradictoris
- No evidències clíniques ni assaigs suficients per realitzar la seva recomanació
- Individualitzar

\* Sí efecte beneficiós en BQ amb Fibrosis quística



# VACUNACIÓ

No estudis específics sobre la repercussió de la vacunació contra influença i pneumococ, però es recomanen



# Recull

- Pocs assaigs clínics aleatoritzats en BQ no FQ, mostres reduïdes, seguiment a curt plaç, pacients molt seleccionats i heterogènis
- **Tractament d'exacerbacions segons cultiu pre-ATB**
- Colonització inicial amb PA valorar tractament
- Colonització intermitent/crònica es tracta igual que una infecció bronquial crònica
- **Macròlids: disminueixen exacerbacions i millora qualitat de vida**
- No evidència de la utilització de CI (excepte asma), broncodilatadors, mucolítics, vacunació



**camfic**

societat catalana de  
medicina familiar i  
comunitària