

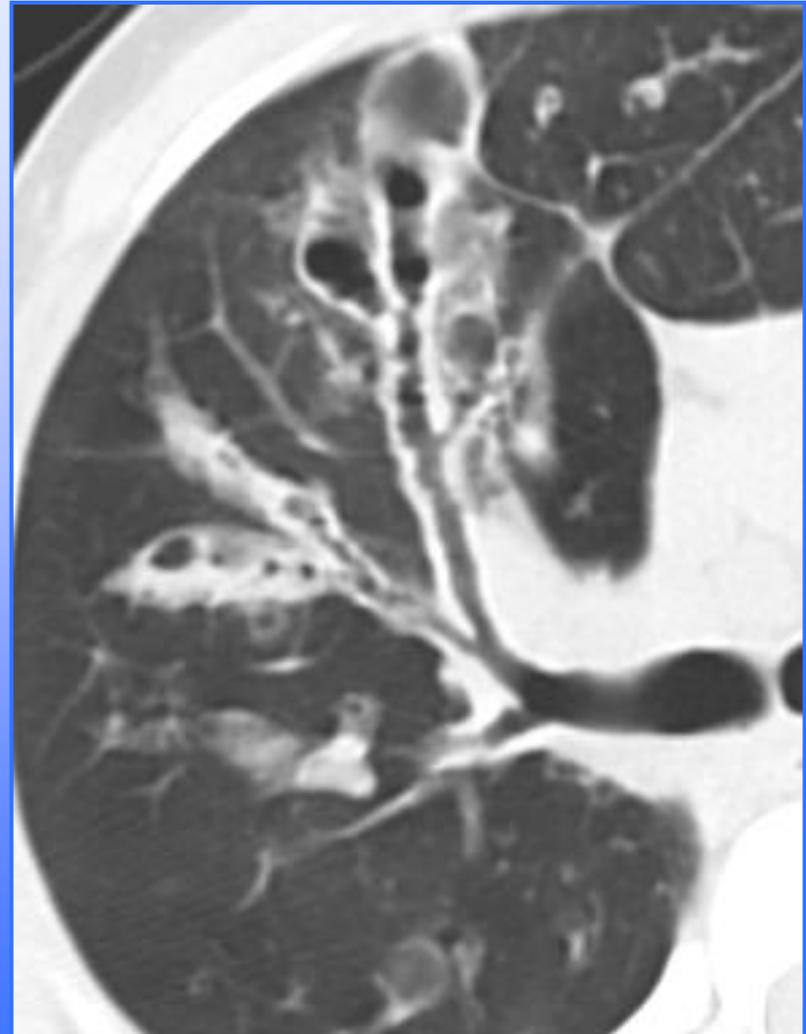
# XXVIII DIADA PNEUMOLÒGICA

**Infeccions i  
bronquiectasis  
Dr. Javier de Gracia**



26 i 27 Març 2010

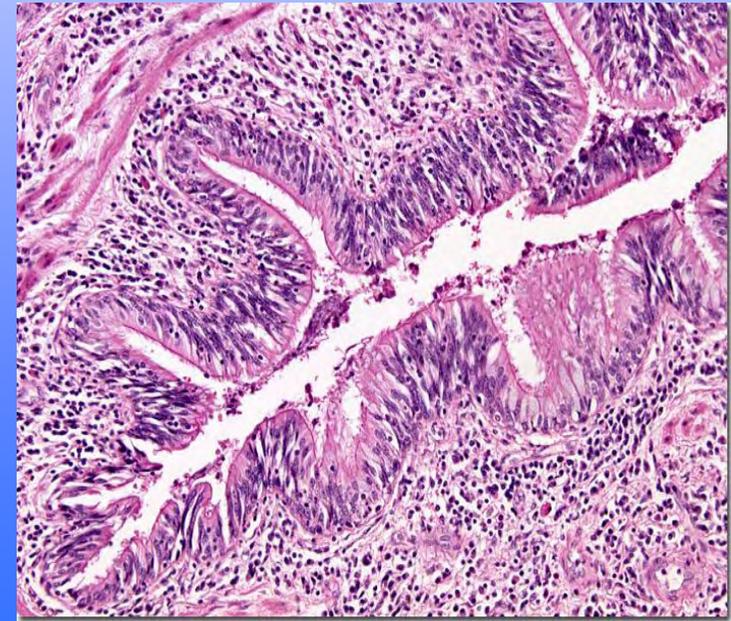
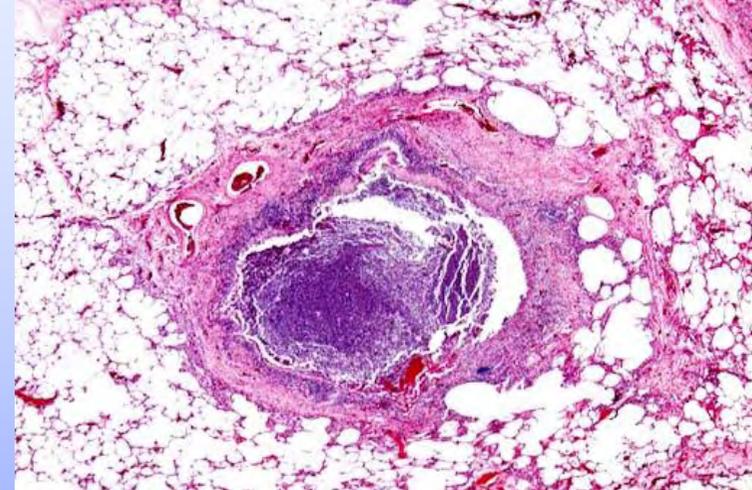
# ¿Qué son las bronquiectasias?



# Bronquiectasias citología



- Neutrófilos predominan en la luz
  - proteasas
- Macrófagos infiltran la pared
- Linfocitos T infiltran la pared bronquial
  - Folículos linfoides



# Etiología

<b><i>Postinfecciosas</i></b>	Bacterias, TBC, micobacterias atípicas, virus y hongos
<b><i>Alt del sistema mucociliar</i></b>	Síndromes de disquinesia ciliar
<b><i>Alteraciones bronquiales congénitas</i></b>	Sdr Mounier-Kuhn/ Williams-Campbell Secuestro broncopulmonar Traqueobroncomalacia
<b><i>Déficits moleculares</i></b>	Déficit de alfa 1 antitripsina Fibrosis quística
<b><i>Inmunodeficiencias primarias</i></b>	Déficits de anticuerpos o id celulares Deficits inmunitarios larvados
<b><i>Inmunodeficiencias secundarias</i></b>	QT, neoplasias, SIDA
<b><i>Causas locales (obstructivas)</i></b>	Intrínsecas (tumores, cuerpos extraños..) Extrínsecas (tumores, adenopatías..)
<b><i>Postrasplantes</i></b>	Bronquiolitis obliterante o EICH
<b><i>Neumonitis postinflamatoria</i></b>	Aspiración, RGE o inh gases tóxicos
<b><i>Enfermedades sistémicas</i></b>	Artritis reumatoide, Sdr Sjogren, EA, Sdr Marfan, EII, policondritis recidivante, Sarcoidosis
<b><i>Otras</i></b>	E. de las uñas amarillas, panbronquiolitis Síndrome de Swyer-James Aspergilosis broncopulmonar alérgica EPOC grave, Asma avanzado

# Patogenia de las bronquiectasias

Tabaco, infección,  
enf. respiratorias

Fc iniciales

Alt defensas  
pulmonares

**INFECCIÓN**  
(aguda /crónica)

**INFLAMACIÓN**

**Colonización**

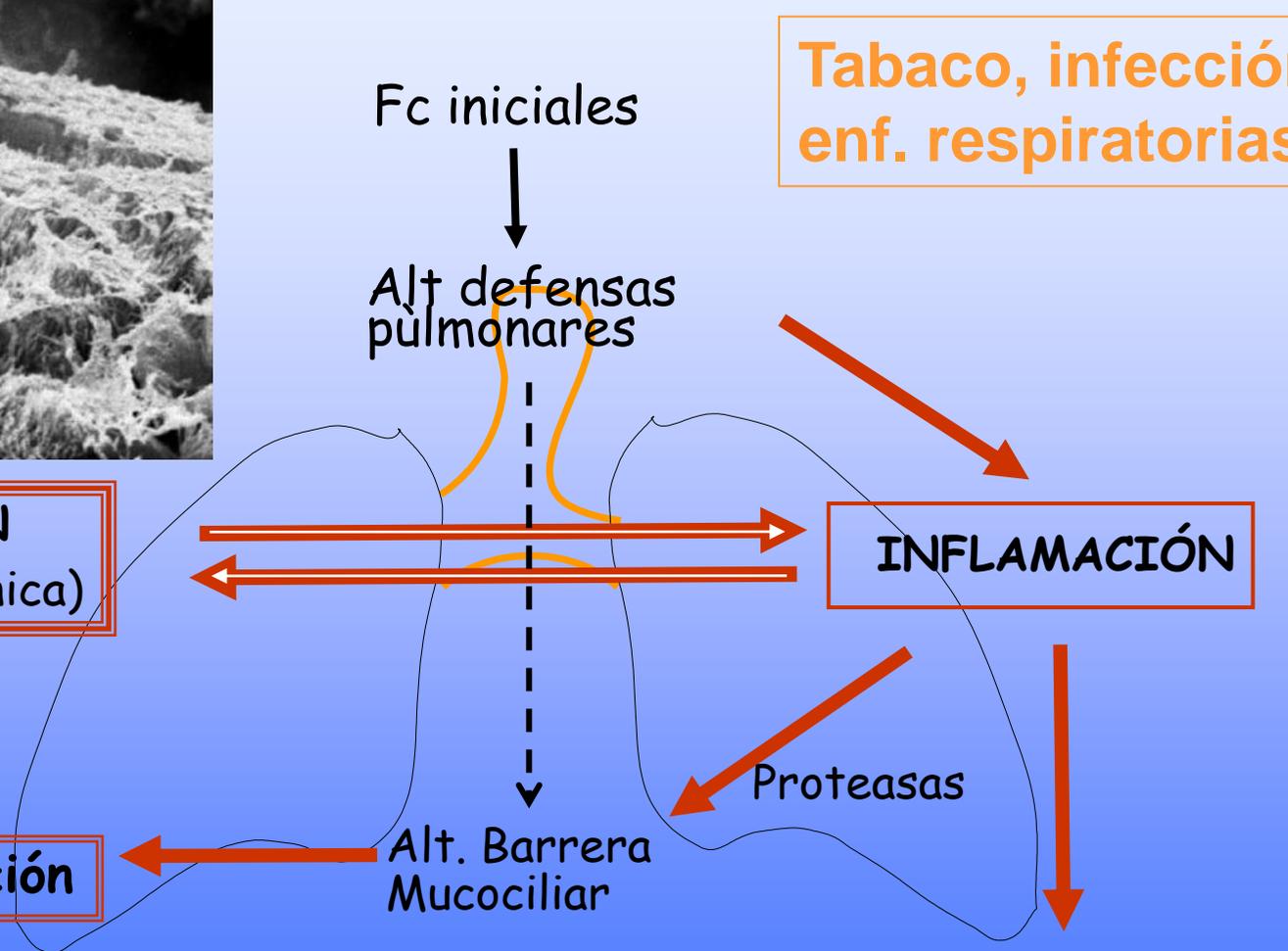
Alt. Barrera  
Mucociliar

Proteasas

Retención  
Moco

Daño tisular

Deterioro PFR



# Fibrosis quística



**S. Gartner, N. Cobos Barroso**

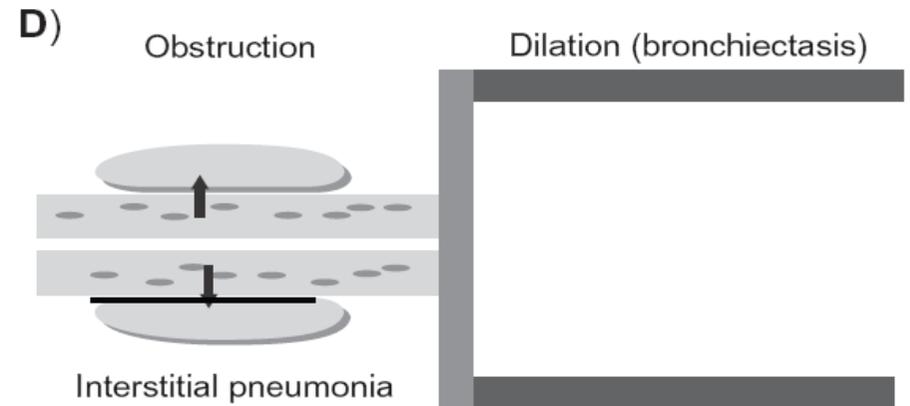
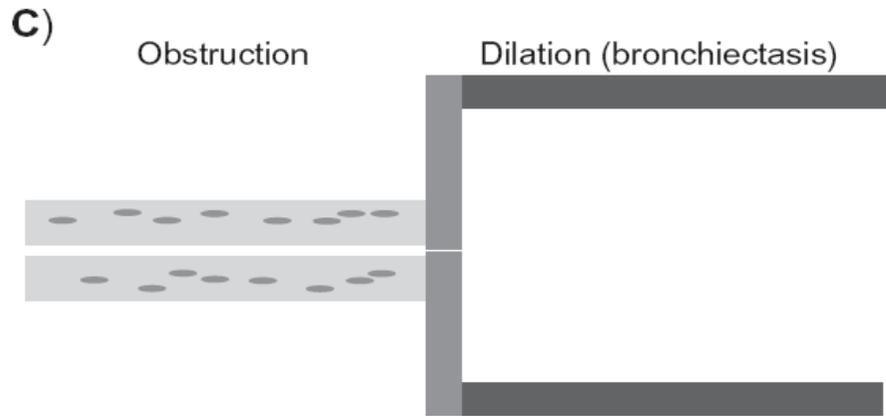
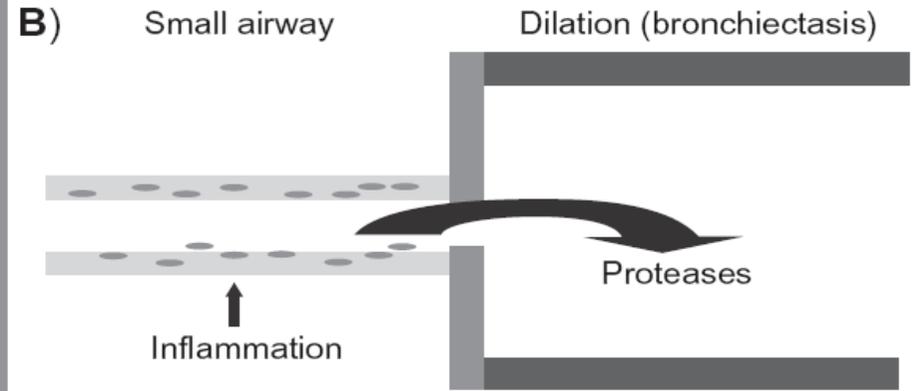
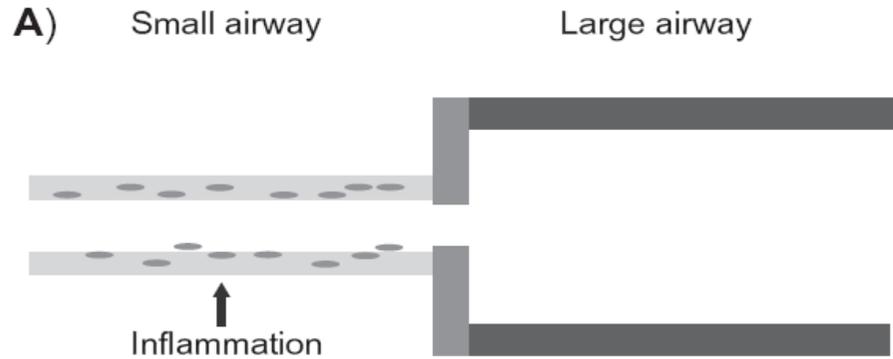
*Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Unidad de Fibrosis Quística. Barcelona.*

**A. Álvarez Fernández, J. de Gracia Roldán**

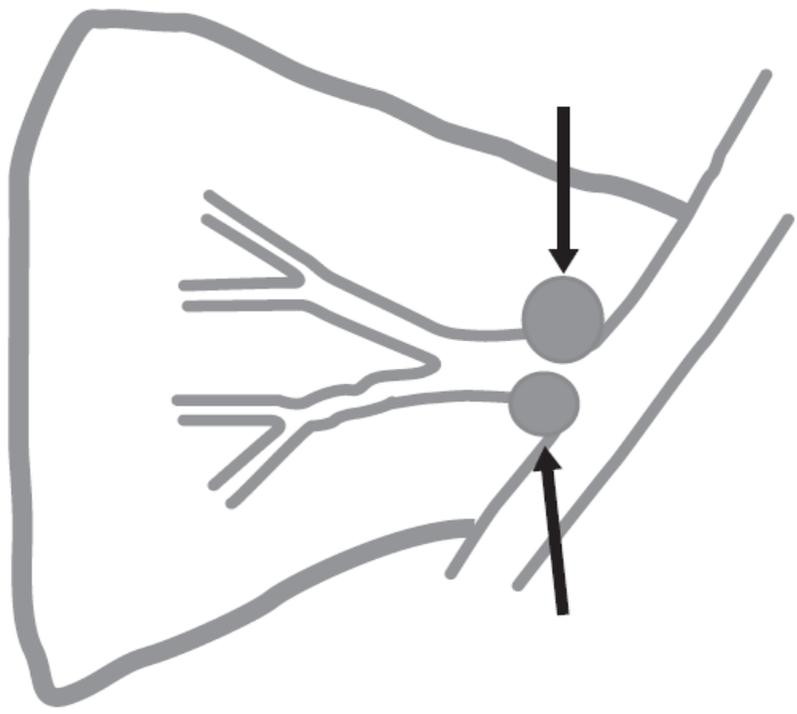
*Hospital General Universitario Vall d'Hebrón. Unidad de Fibrosis Quística. Barcelona.*



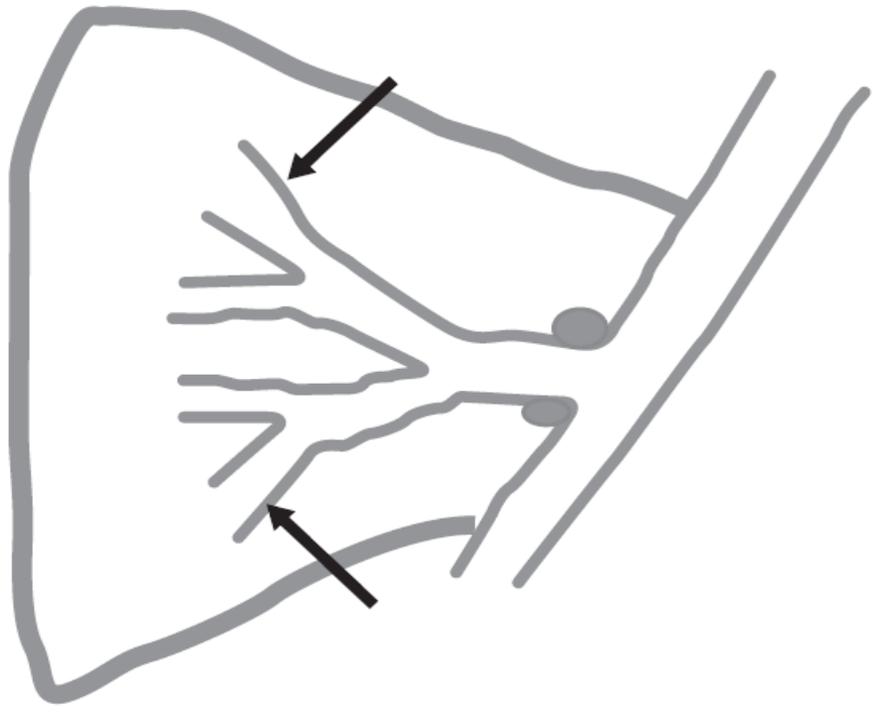
SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE NEUMOLOGIA  
Y CIRUGIA TORACICA  
(SEPAR)



**A)**

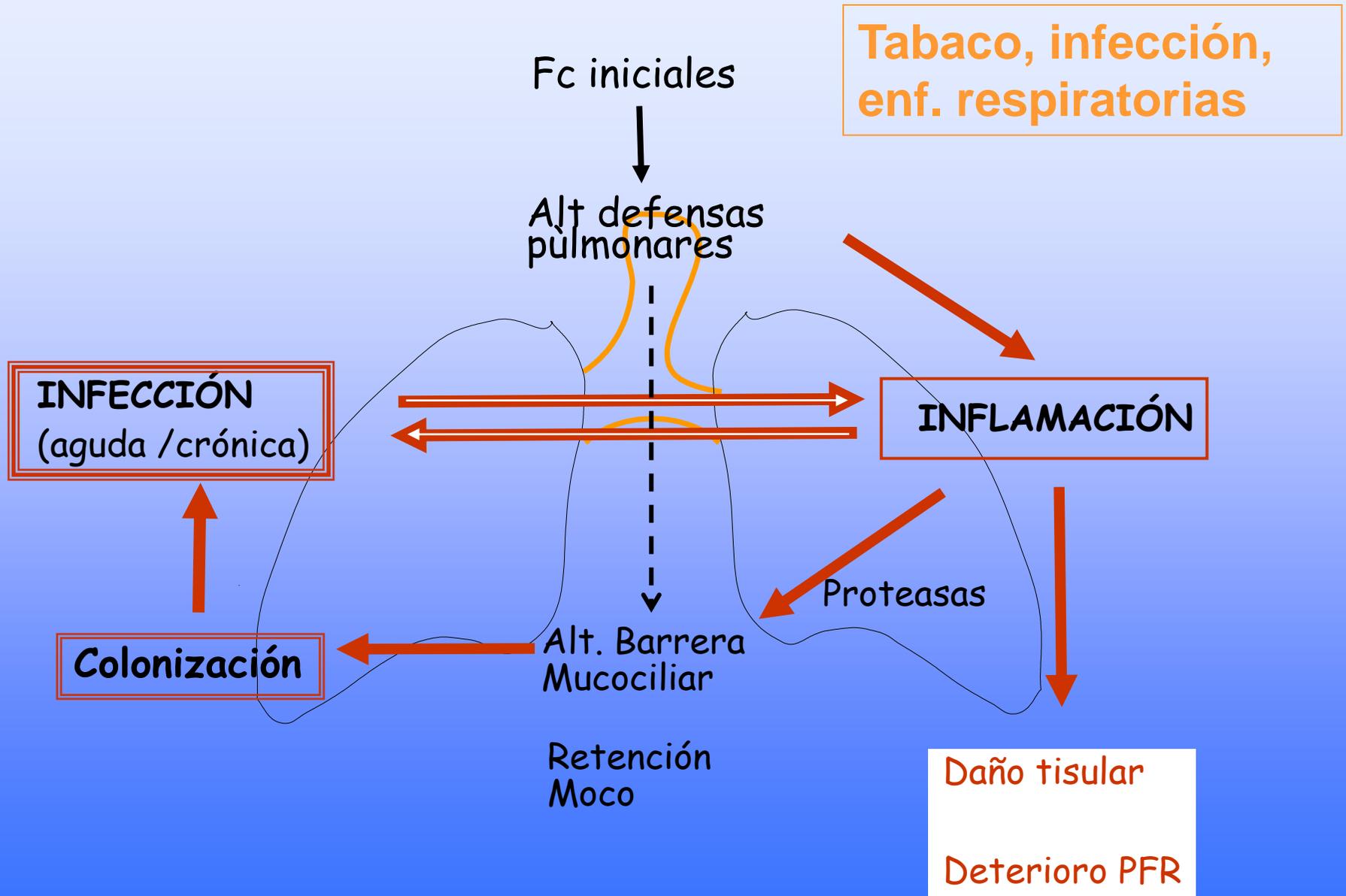


**B)**





# Patogenia de las bronquiectasias





# colonización – infección - inflamación

	<b>Grupo Control LBA N=10</b>	<b>BQ N=19</b>	<b>p</b>
$\alpha_1$ AT ( $\mu$ g/L) <sup>a</sup>	4(1-14)	1 (1-6)	0.028
PMN (%) <sup>b</sup>	3.75 $\pm$ 1.5	61 $\pm$ 27	0.002
CE-PMN ( $\mu$ g/L) <sup>a</sup>	7(0-26)	502 (0-8808)	0.08
CEL-PMN ( $\mu$ g/L) <sup>a</sup>	0(0-1)	3(0-1537)	0.03
CIE-PMN ( $\mu$ g/L) <sup>a</sup>	36(17-149)	0(0-68)	0.001

a) mediana (mínimo-máximo)

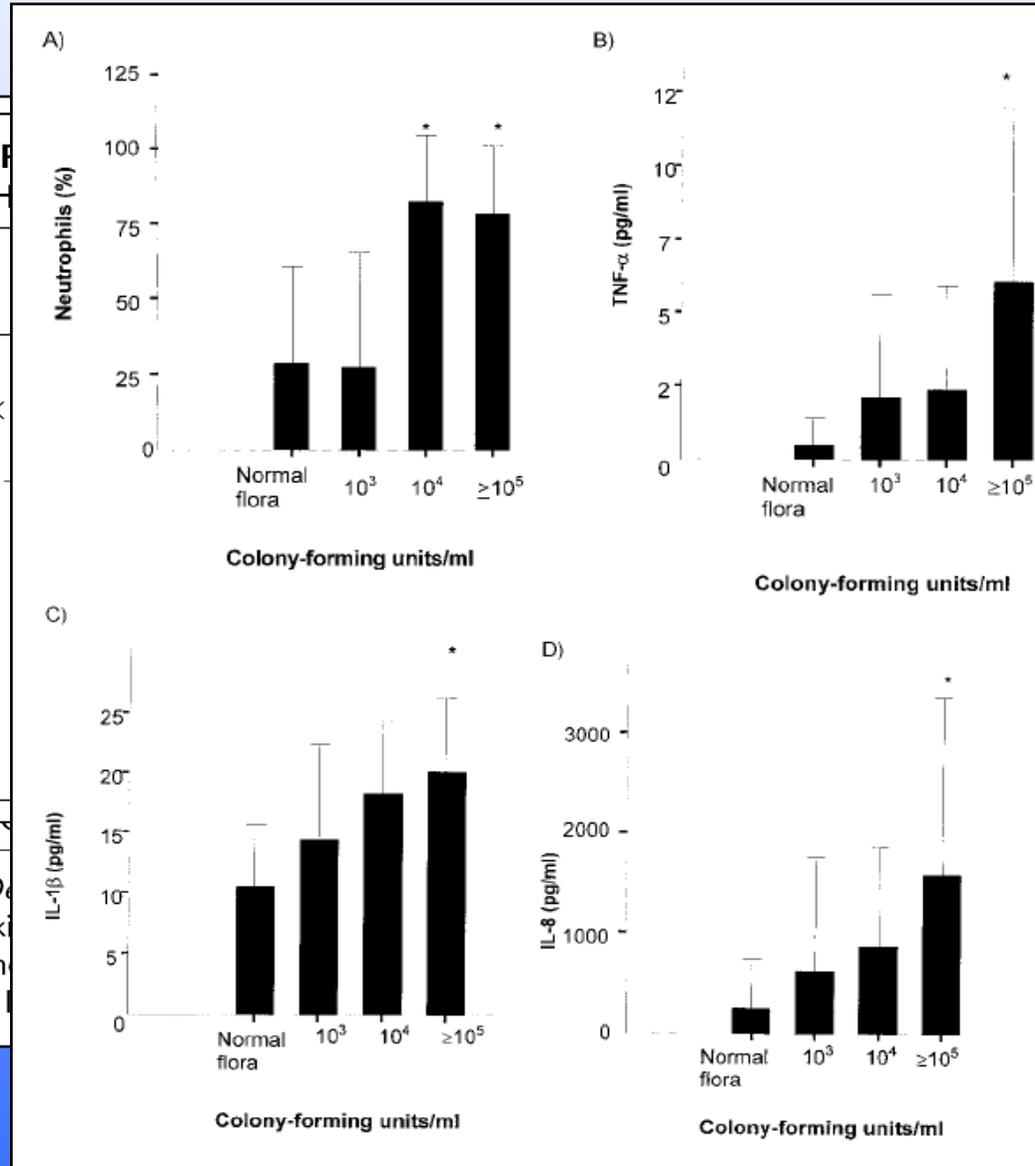
b) media  $\pm$  ds



## colonización – infección - inflamación

**TABLE 3. TOTAL DIFFERENTIAL LEUKOCYTE COUNTS IN PATIENTS WITH BRONCHIECTASIS WITH COLONIZATION**

Subjects, n  
 Total cell count,  $10^5$  cells  $\times$  ml  
 Neutrophils, %★  
 Neutrophils,  $10^5$  cells  $\times$  ml  
 TNF- $\alpha$ , pg/ml★  
 IL-1 $\beta$ , pg/ml★  
 IL-8, pg/ml★  
 IL-10, pg/ml  
 IL-6, pg/ml  
 Elastase,  $\mu$ g /L★  
 MPO, U/L★



**BALF OF PATIENTS WITH COLONIZATION**

Colonized Patients

22

22 (2-384)

★57 (0-98)‡

9.5 (0-377)

★8 (0-186)‡

156 (55-308)

★363 (0-5,520)‡

0 (0-5,520)

8 (0-115)

★231 (15-2,930)‡

★46.2 (0-1,067)‡

IL-8 = Interleukin-8; TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor- $\alpha$



## Colonización bronquial crónica y función pulmonar

	n	Germen	FVC%	FEV1%
Angrill	70	No colonizado	88 18	85 22
2002	210	Colonizado	78 18	70 23
			0,02	<0,005

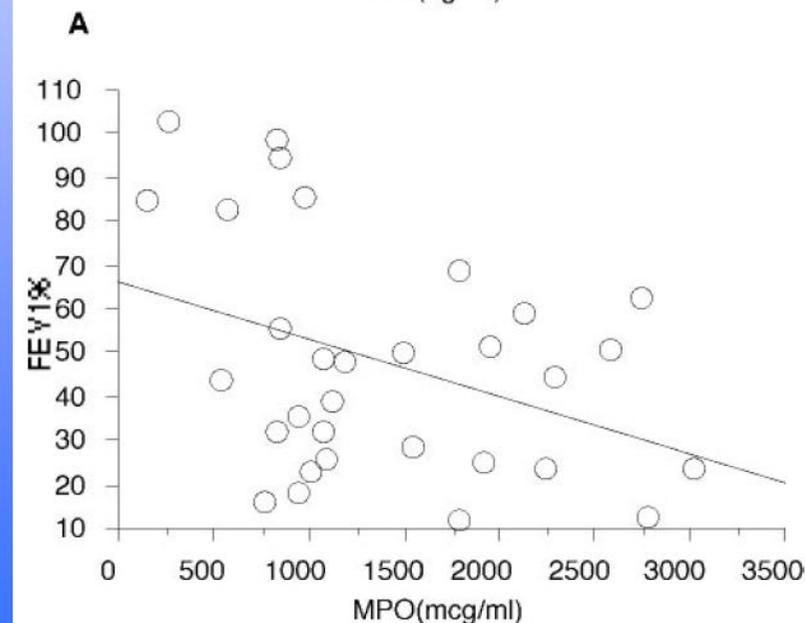
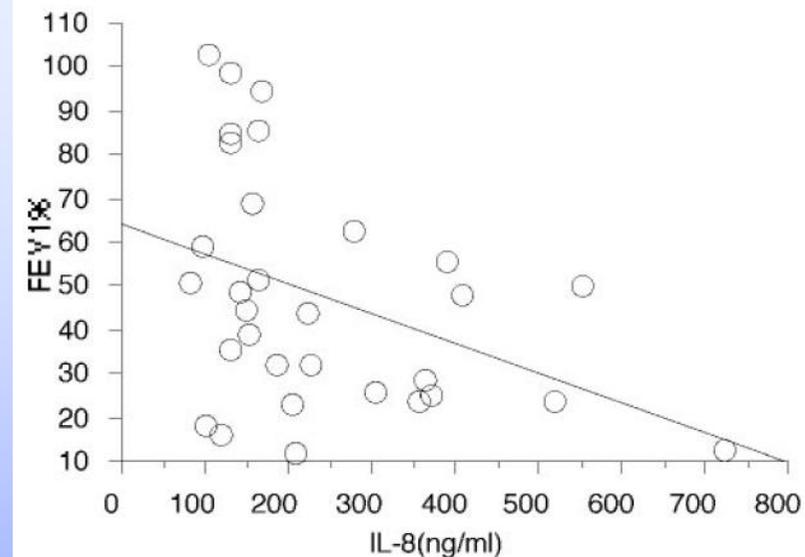
	n	Germen	FVC	FEV1
Evans	12	P. aeruginosa	1,26	0,68
1996	37	No P. aerugin	2,07	1,21
			< 0,05	
De Gracia	59	P. aeruginosa	2,3	1,5
1999	58	H. influenzae	2,7	1,9
			< 0,05	



# Infección bronquial crónica (FQ)

factores de riesgo de FEV1 < 60%

- Fibrosis quística (16 pacientes)
- Muestras de esputo
- los niveles elevados de IL-8, mieloperoxidasa y DNA-neutrófilos se asocian con:
  - deterioro de la función pulmonar



# FQ

inflam - coloniz - PFR

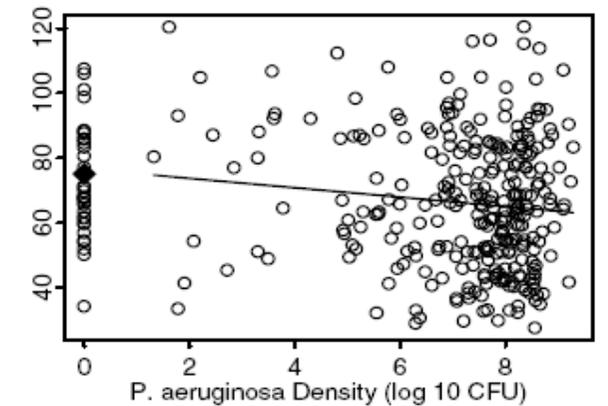
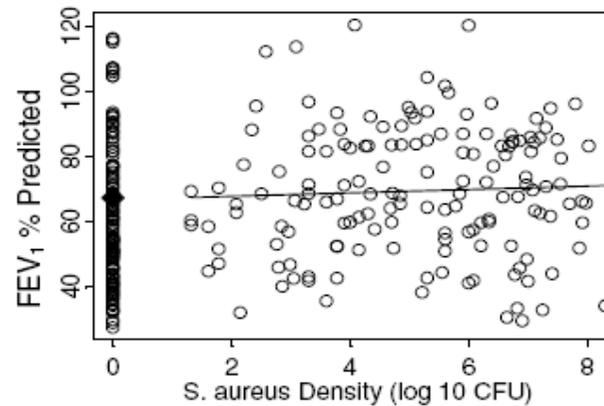
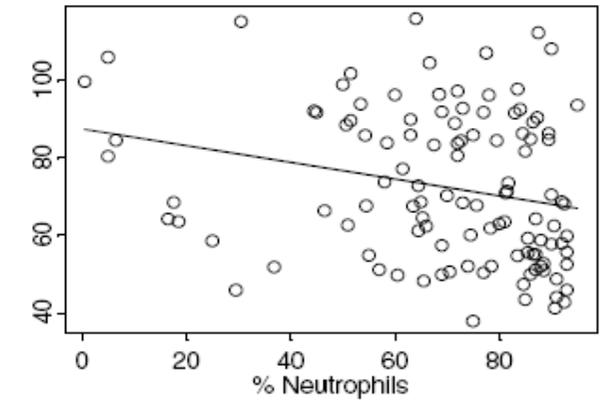
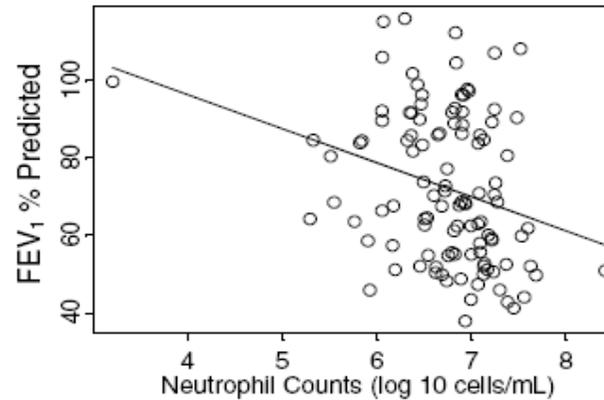
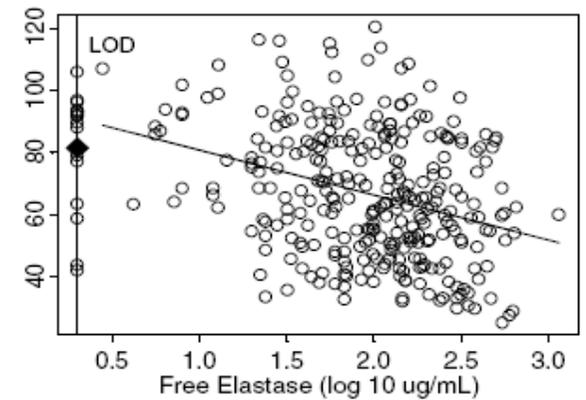
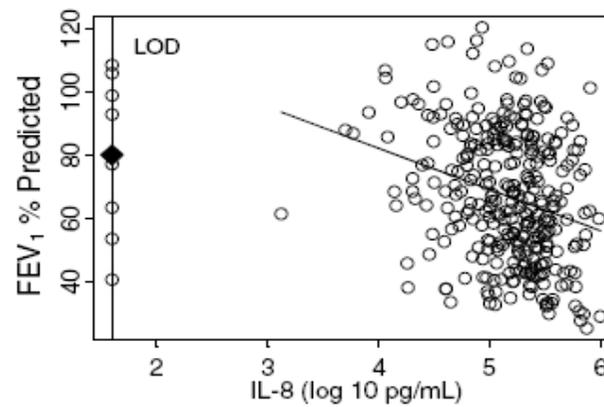
## Declive PFR

↑ elastasa

↑ neutrófilos

↑ IL8

Pseudomona (Log 10 CFU)

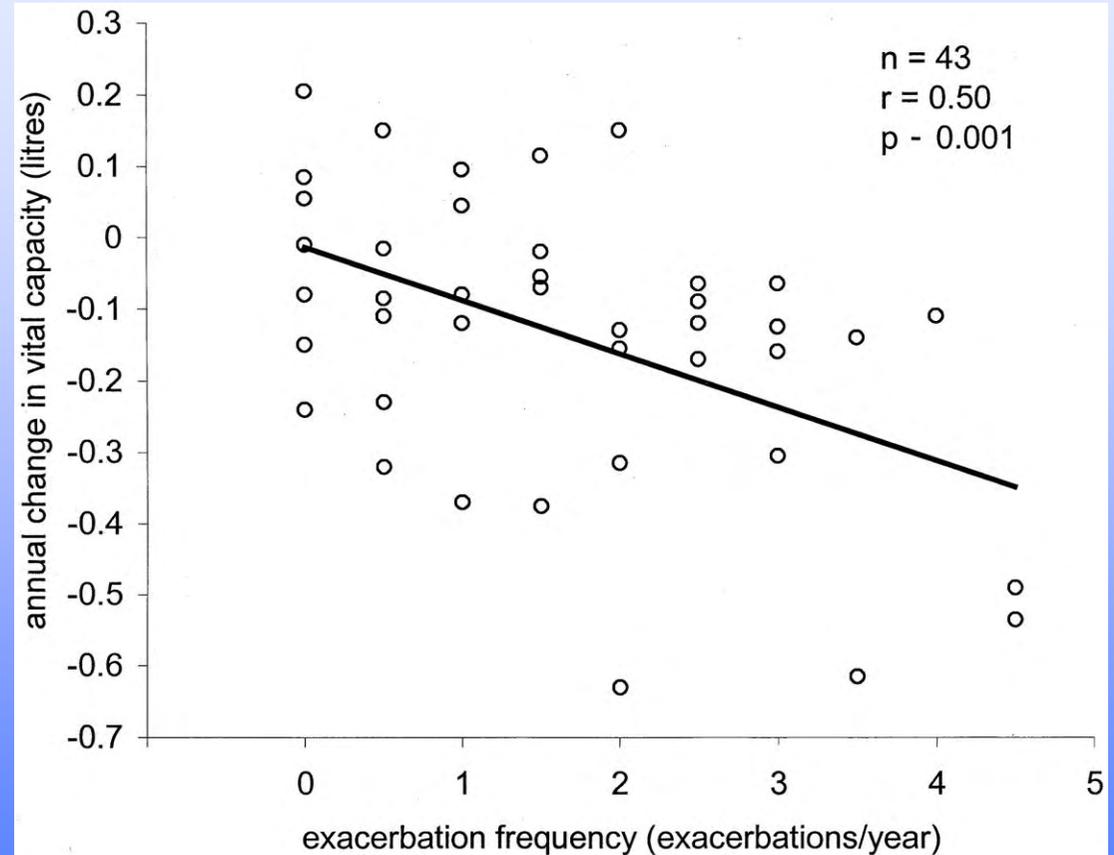


# Infección bronquial crónica FQ

## exacerbaciones agudas y función pulmonar

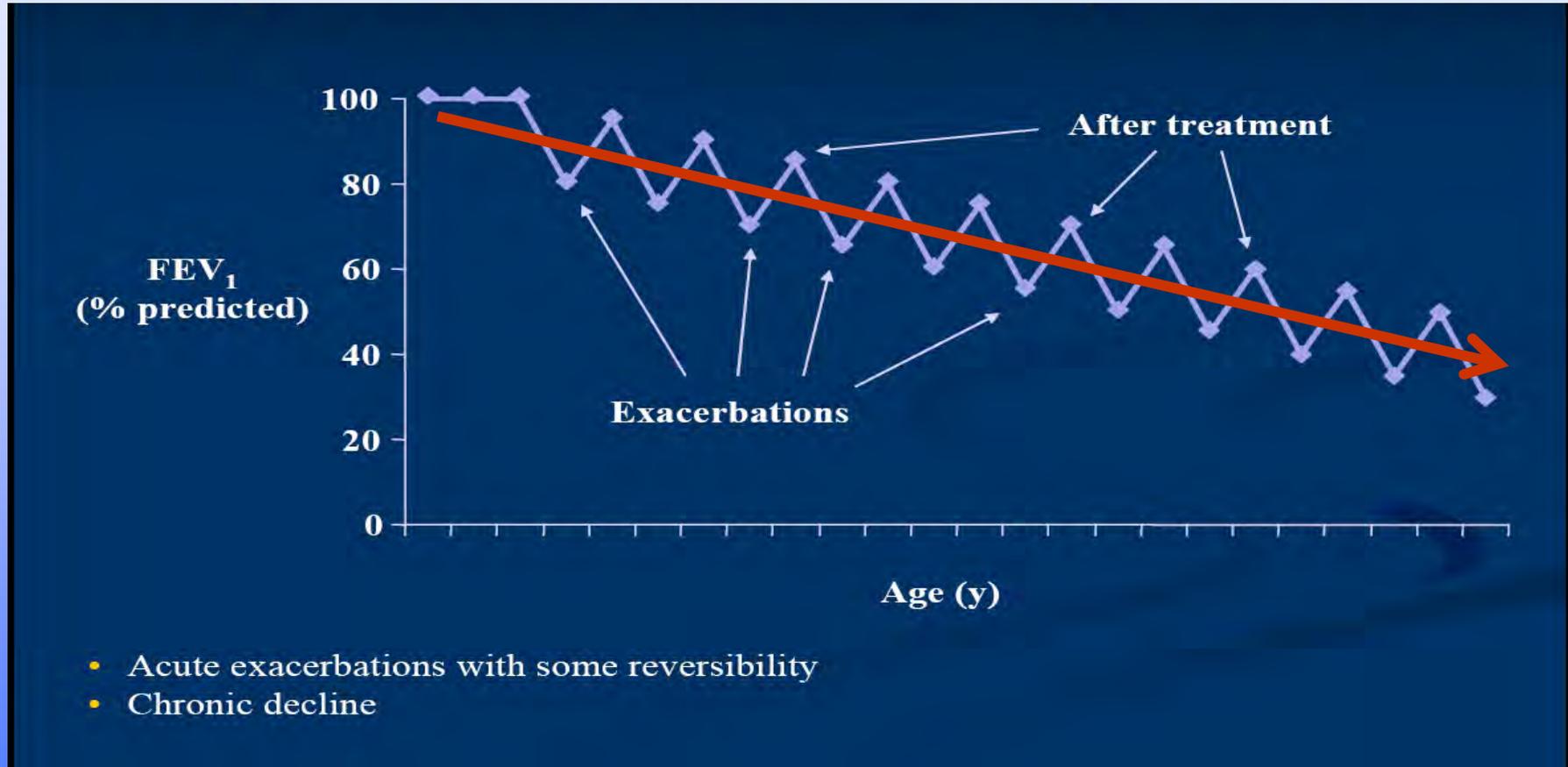


**Correlación entre número de exacerbaciones y pérdida de función pulmonar**



# Infección bronquial crónica (FQ)

## exacerbaciones y función pulmonar





# BQ - EPOC

## Colonización bronquial crónica y función pulmonar

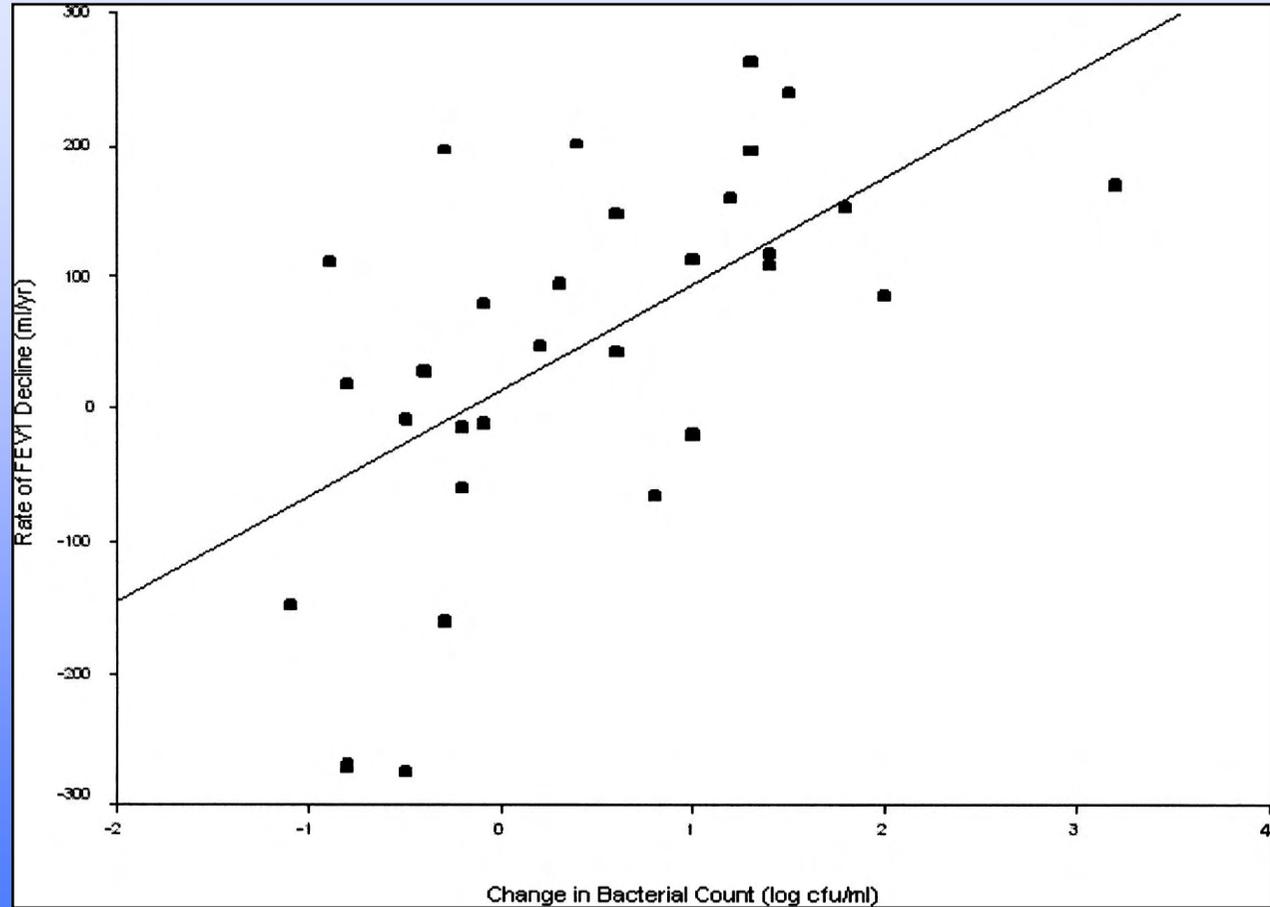
### 30 pacientes / 1 año

↑ carga bacteriana

↑ declive FEV<sub>1</sub>

↑ IL8

P < 0.001



# BQ FQ – BQ no FQ – EPOC

patrón colonización, infección

	BQ FQ	BQ no FQ	EPOC
<i>Haemophilus influenzae</i>	++	++++	++++
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	++	+++
<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	++++	++	+
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	++	±	±
<i>Burkholderia cepacia</i>	++	±	±
<i>Aspergillus spp.</i>	++	+	+
Virus	+	++	++

# Colonización/infección bronquial crónica

	Pang ARRD 89 23p (CT)	Pasteur AJRCC 00 150p	Angrill Thorax 02 75p (CT)	Wilson ERS 06/09 169p	Grupo TIR SEPAR 10 1923p
<i>H.influenzae</i>	23	17	32	25	12
<i>Pseudomonas</i>	18	24	16	22	23
<i>S.aureus</i>	9	7	3	21	8
<i>S.pneumoniae</i>	4	4	8	4	4
MRSA					1
Otros	5	14	9	11	8
No germen	41	23	31	42	40

# CRONOINFECCIÓN:

## PACIENTE CON INFECCIÓN BRONQUIAL CRÓNICA

**Virus**

***Mycoplasma / Chlamydia***

**Neumococo**

***H. Influenzae***

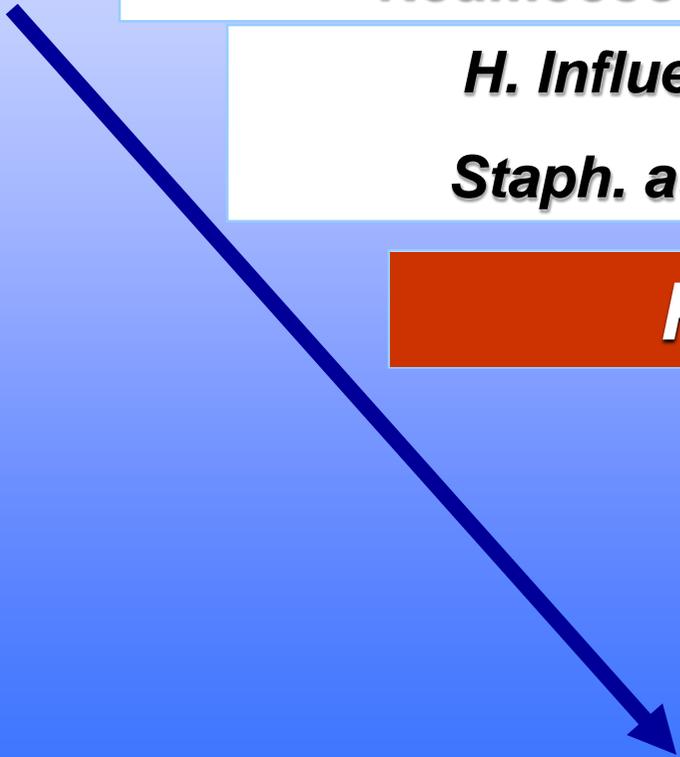
***Staph. aureus***

***Pseudomonas aeruginosa***

***S. Maltophilia***

***B.cepacia***

**Otros BGN**



# Infección bronquial crónica (FQ)

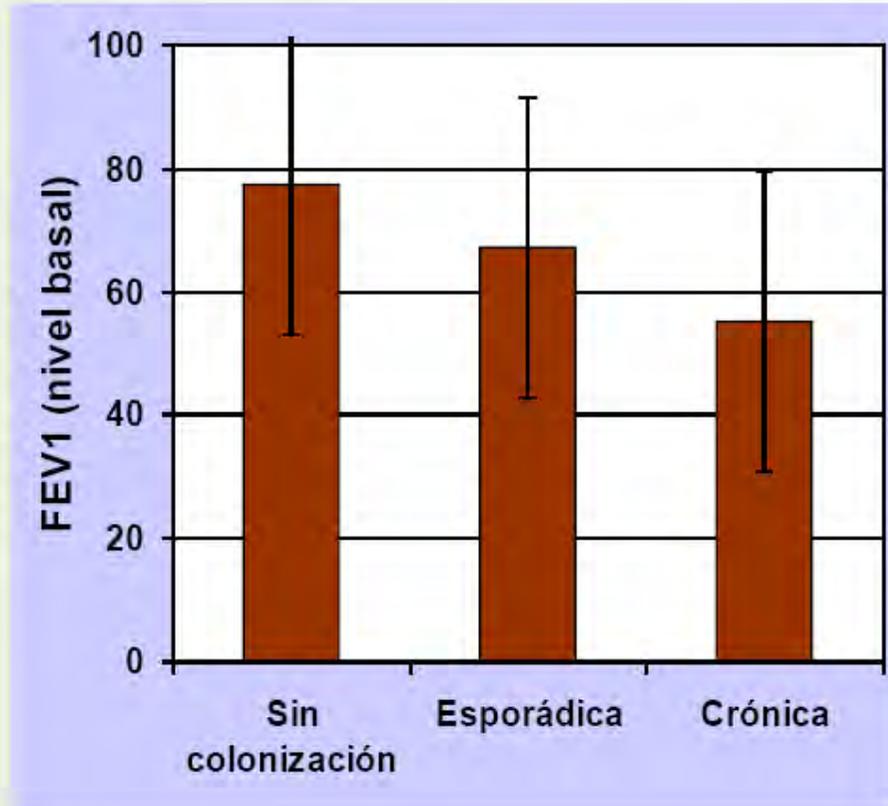
factores de riesgo de FEV1 < 60%

**TABLE 7—Relative Risk Ratio of Having FEV<sub>1</sub> Less Than 60% in Different Age Cohorts With Regard to Genotype, Gender, Pancreatic Status, and for Patients With Pancreatic insufficiency Also With Regard to Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection, Diabetes, and Cirrhosis<sup>1</sup>**

Age cohort (years)	Genotype AB vs. C		PI vs. PS		Male vs. female	PA vs. non-PA		Diabetes vs. non-diabetes		Cirrhosis vs. noncirrhosis
		CL		CL			CL		CL	
≤ 12	NS		1.2	1.1–1.3	NS	3	1.6–6.2	NS		NS
13–18	NS		1.5	1.3–1.6	NS	2.5	1.4–4.6	NS		NS
19–24	3	1.7–5	2.6	1.1–6.5	NS	1.7	1.1–2.8	1.5	1.1–2.2	NS
25–30	NS		NS		NS	3	1.4–7.1	1.5	1.1–2.5	NS

<sup>1</sup>PS, pancreatic sufficiency; NS, not significant; genotype: A, homozygosity for ΔF508; B, severe/severe mutation; C, one or two missense mutations; CL, 95% confidence limits.

# BQ – Idiopáticas Colonización bronquial por *Ps*



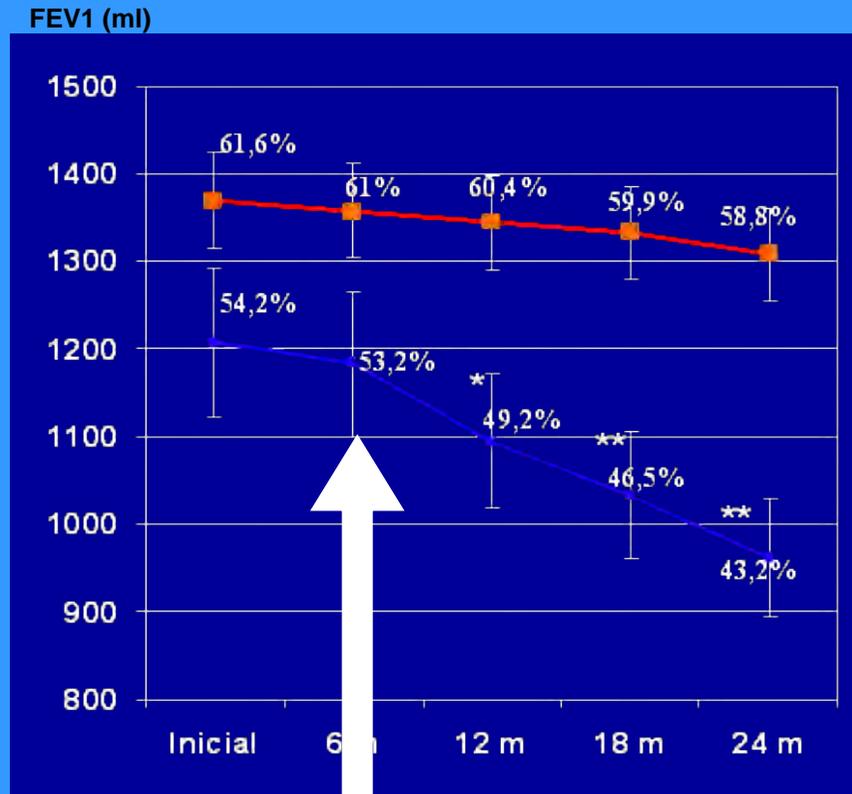
- La colonización por *P. aeruginosa*
  - se produce en los pacientes con peor función pulmonar
  - no condiciona aparentemente una disminución de la función pulmonar



**Marcador de severidad de las bronquiectasias**

# BQ – Colonización bronquial por *Ps*

50 ml/año

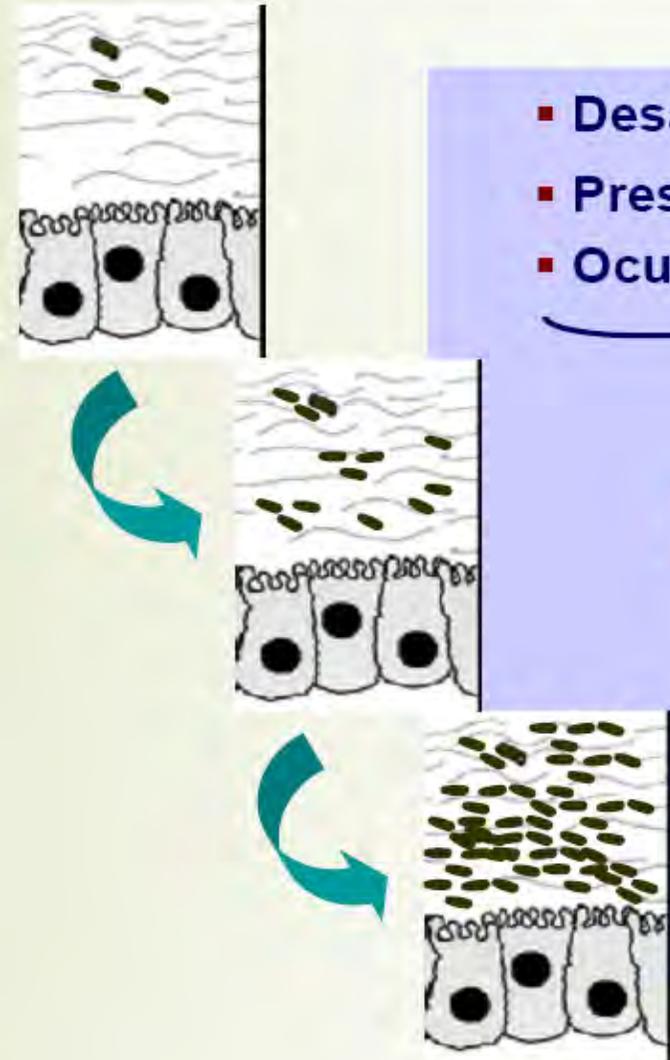


70-120 ml/año

Col crónica *P aeruginosa*  
Múltiples agudizaciones  
Inflamación sistémica

Martínez-García et al. Chest 2007; 132: 233

# Colonización patogénica BQ



- Desarrollo en la superficie mucosa sin invadir los tejidos
- Presencia de un elevado nº de bacterias ( $>10^{10}$  cel./g tejido)
- Ocupación de una gran superficie mucosa

Patogénesis pasiva

Exoproductos patogénicos  
Variantes con mayor virulencia

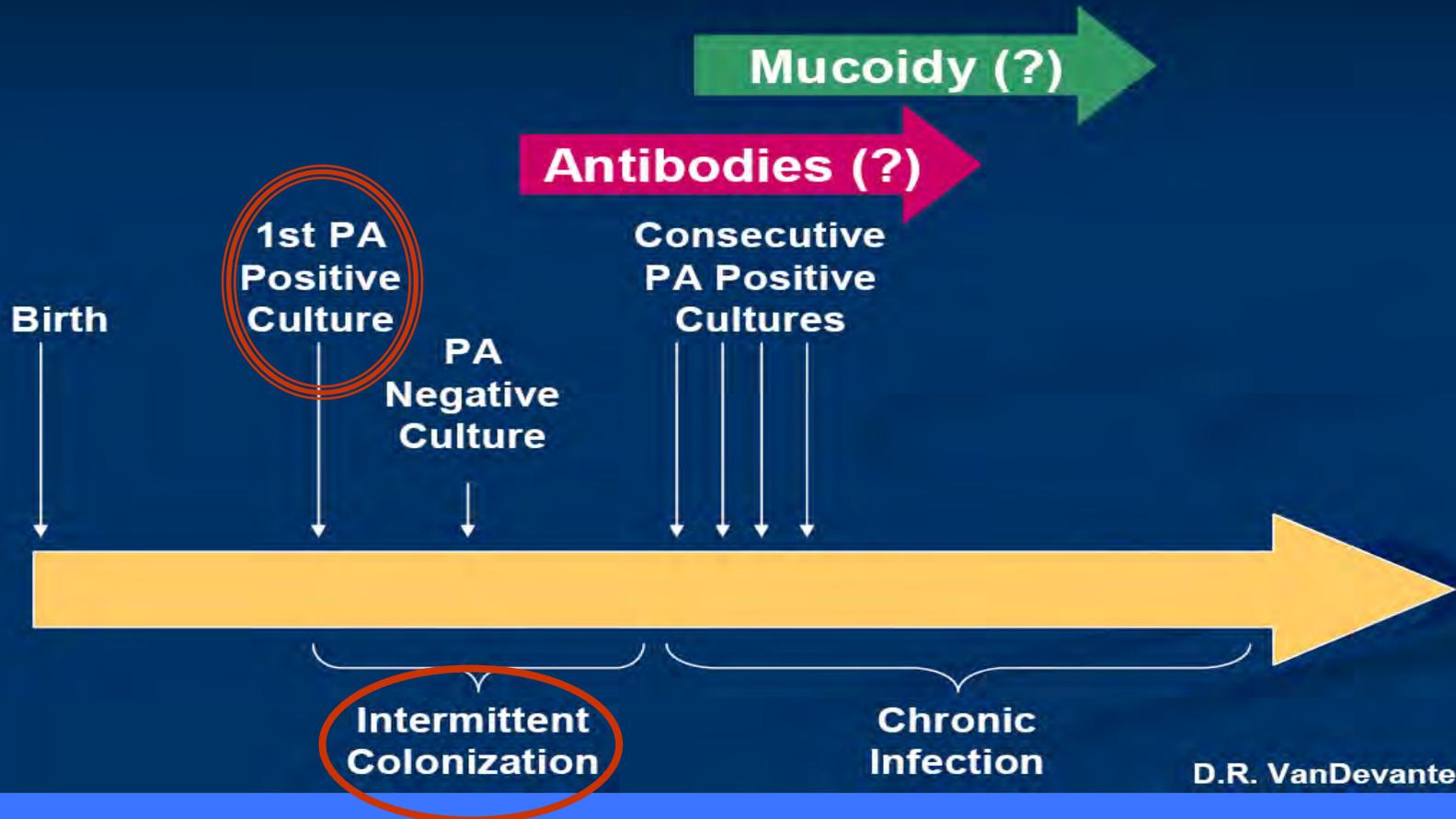
Patogénesis activa

COLONIZACIÓN – INFECCION

# Colonización inicial / intermitente

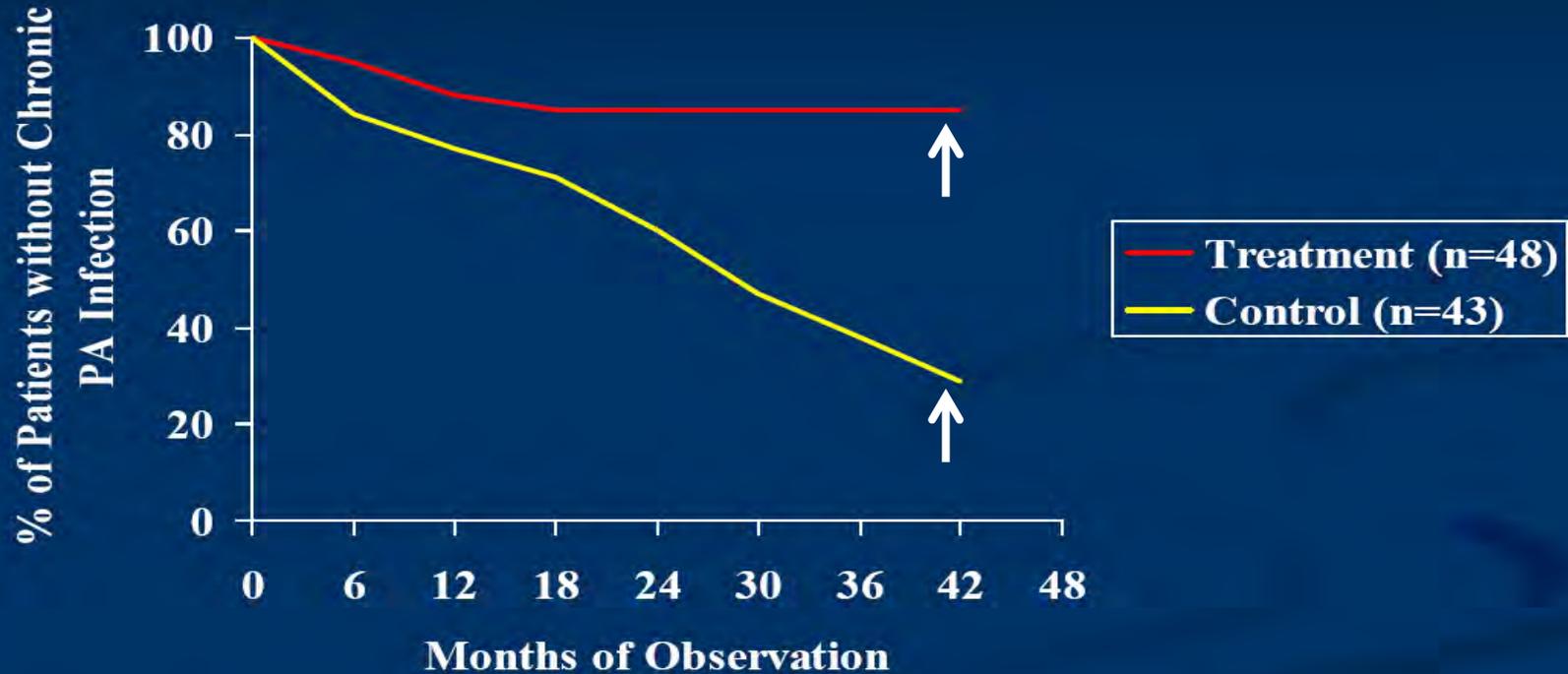
¿Cuándo intentar la erradicación de la *Ps*?

## Microbiologic Evolution



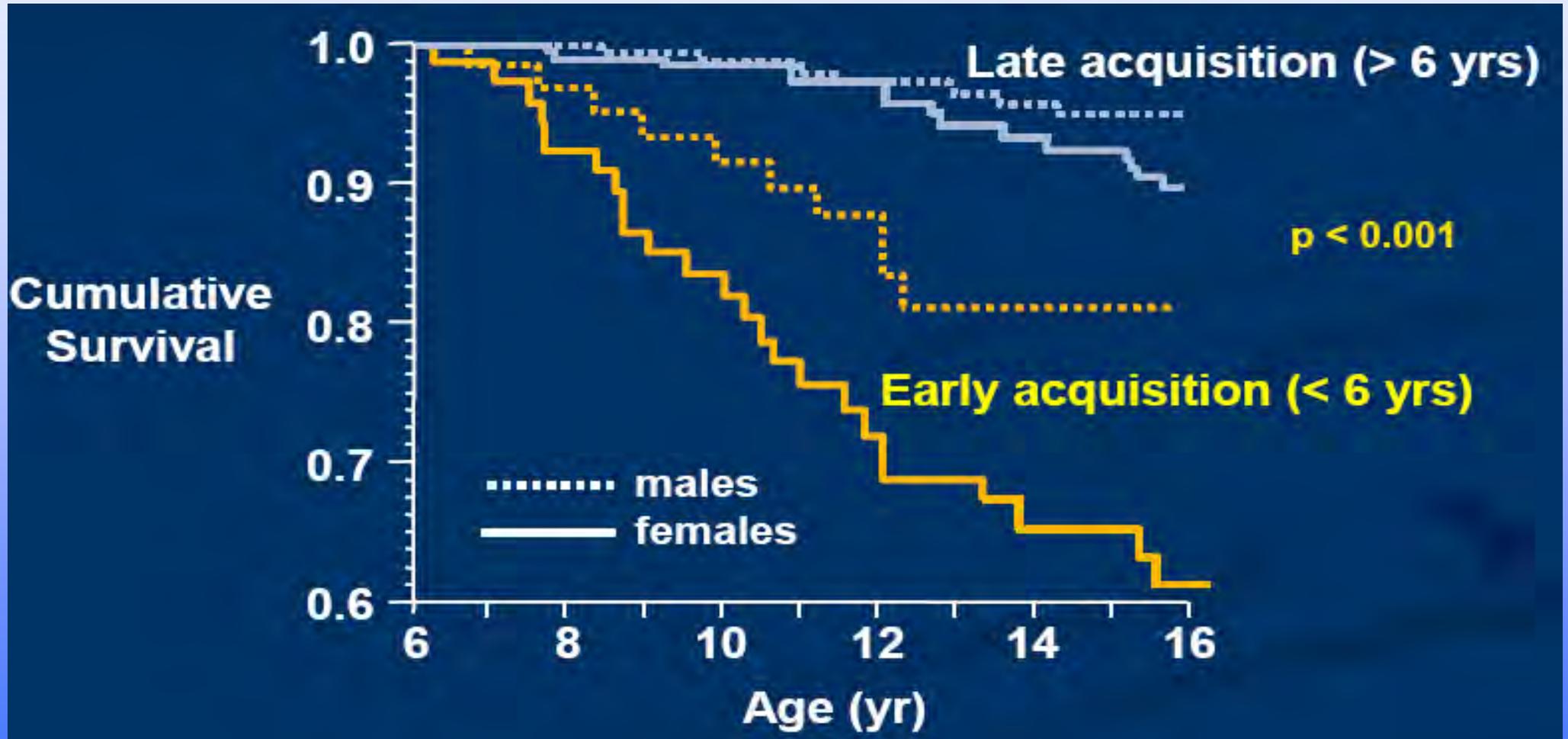


# Tratamiento inicial colonización *Ps*



Frederiksen B, et al., *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330-335

# BQ – FQ Colonización bronquial por *Ps*



Frederiksen B, et al., *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330-335

# Mortality in Bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival.

<sup>1</sup>M.R. Loebinger MA, MRCP,

**ERJ Express. Published on April 8, 2009 as doi: 10.1183/09031936.00003709**

## Mortality Risk Factors

All the measured variables were included in a univariate analysis shown in Table 2.

**Table 2**

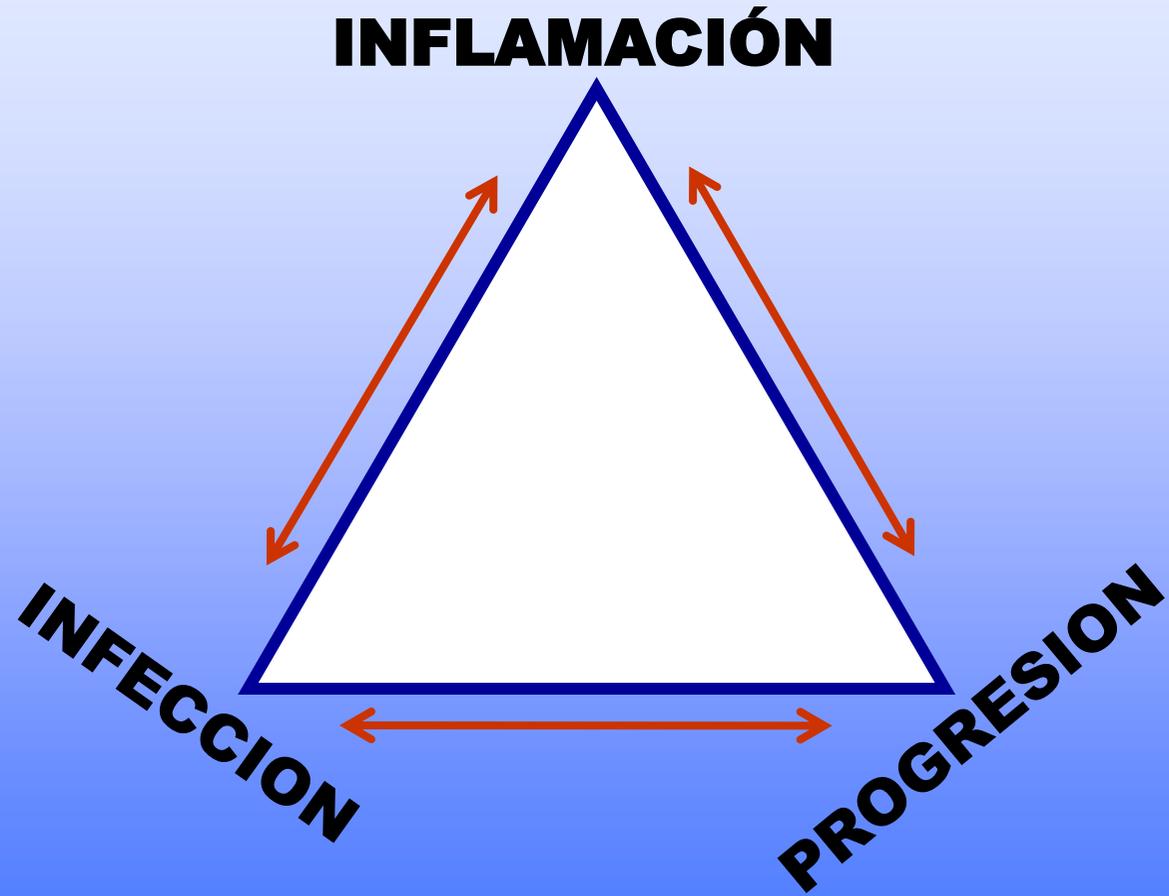
<b>Parameters</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b><i>p</i> value</b>
Sex	1.96 (0.92-4.20)	0.082
Age	1.06 (1.02-1.09)	<b>0.001</b>
Smoker	1.78 (0.87-3.63)	0.120
<b>PSA/Non-PSA</b>	<b>2.33 (1.04-5.18)</b>	<b>0.039</b>

# Infección bronquial crónica

**Con independencia de la etiología, en la colonización / infección bronquial crónica:**

- Correlación entre densidad bacteriana y marcadores de inflamación
- Correlación entre densidad bacteriana y exacerbaciones pulmonar
- Mayor inflamación mayor declive de la función pulmonar
- Mayor nº de exacerbaciones mayor declive de función.
- Todo ello es especialmente cierto en la colonización / infección crónica por *P.aeruginosa*
- *Ps aeruginosa* predictor mortalidad

# Patogenia BQ



# CHEST<sup>®</sup>

Official publication of the American College of Chest Physicians

## The Problem of Bronchiectasis: A Review

BERNARD E. McGOVERN

Chest 1949; 15:208-221  
DOI: 10.1378/chest.15.2.208

## The Problem of Bronchiectasis\* A Review

BERNARD E. McGOVERN, M.D., F.A.C.P., F.C.C.P.  
North Hollywood, California

**Bronchiectasis**, like pulmonary tuberculosis, is a **killer of men**; but bronchiectasis, unlike tuberculosis, kills on a fairly definite schedule. Tuberculosis, unless in a terminal state, tends to heal if given a chance; and we see many people who once had far advanced active pulmonary tuberculosis, who have regained a measure of health and economic independence; but we see very few bronchiectatic patients with far advanced disease who are ever able to do more than live a **miserable**, dependent existence;

# CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

## The Problem of Bronchiectasis: A Review

BERNARD E. McGOVERN

*Chest* 1949;15:208-221  
DOI 10.1378/chest.15.2.208

found, in a group of two hundred bronchiectatic patients, who had acquired their disease in the first ten years of life, that few were living after forty years of age. Riggins,<sup>2</sup> from observations at the Bellevue and Lennox Hill Hospitals, New York City, agreed with Head for the most part; but also saw a fair sprinkling of bronchiectatic patients in their sixth or seventh decades. While Roles and Todd<sup>3</sup> observed a forty-seven per cent mortality in forty-nine non-surgically treated patients that were followed for six years. Clagett and Deterling, Jr.,<sup>4</sup> stated that some bronchiectasis was found in two per cent of all the necropsied cases at the Mayo Clinic.

# CHEST

off  
Tt<sup>0</sup> quirúrgico

The Pr

BERNARD

Chest 194  
DOI 10.13

Tt<sup>0</sup> etiológico

Vacunación infantil

Prevención frente TBC

Tt<sup>0</sup> antibiótico

The treatment  
is palliative: pos  
sulpha drugs, and  
tration; or sulfa  
episodes; vaccine

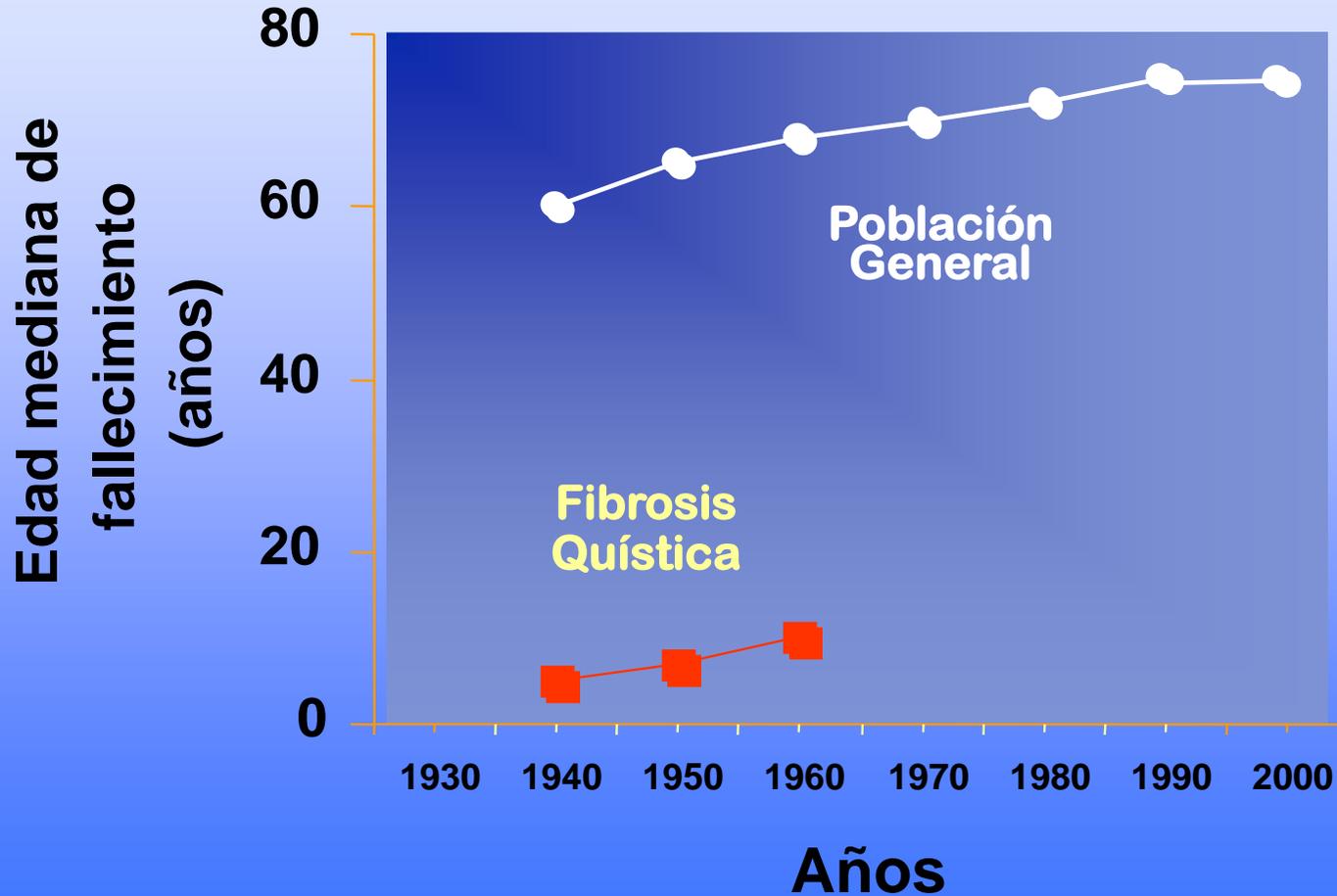
ed for surgery  
e; penicillin,  
osol adminis-  
ing the acute  
ous); general



# Fibrosis quística

## supervivencia

### Supervivencia media

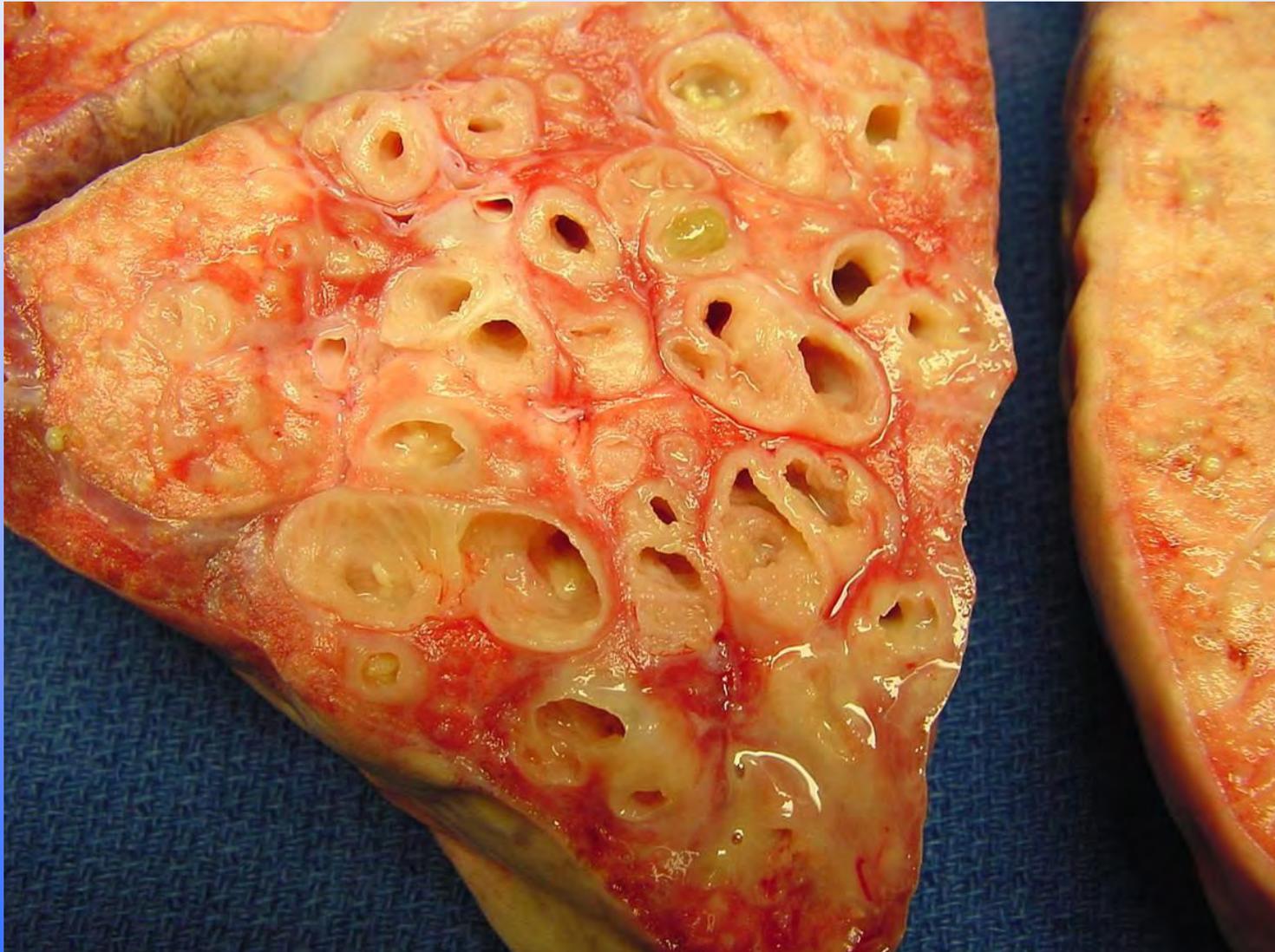


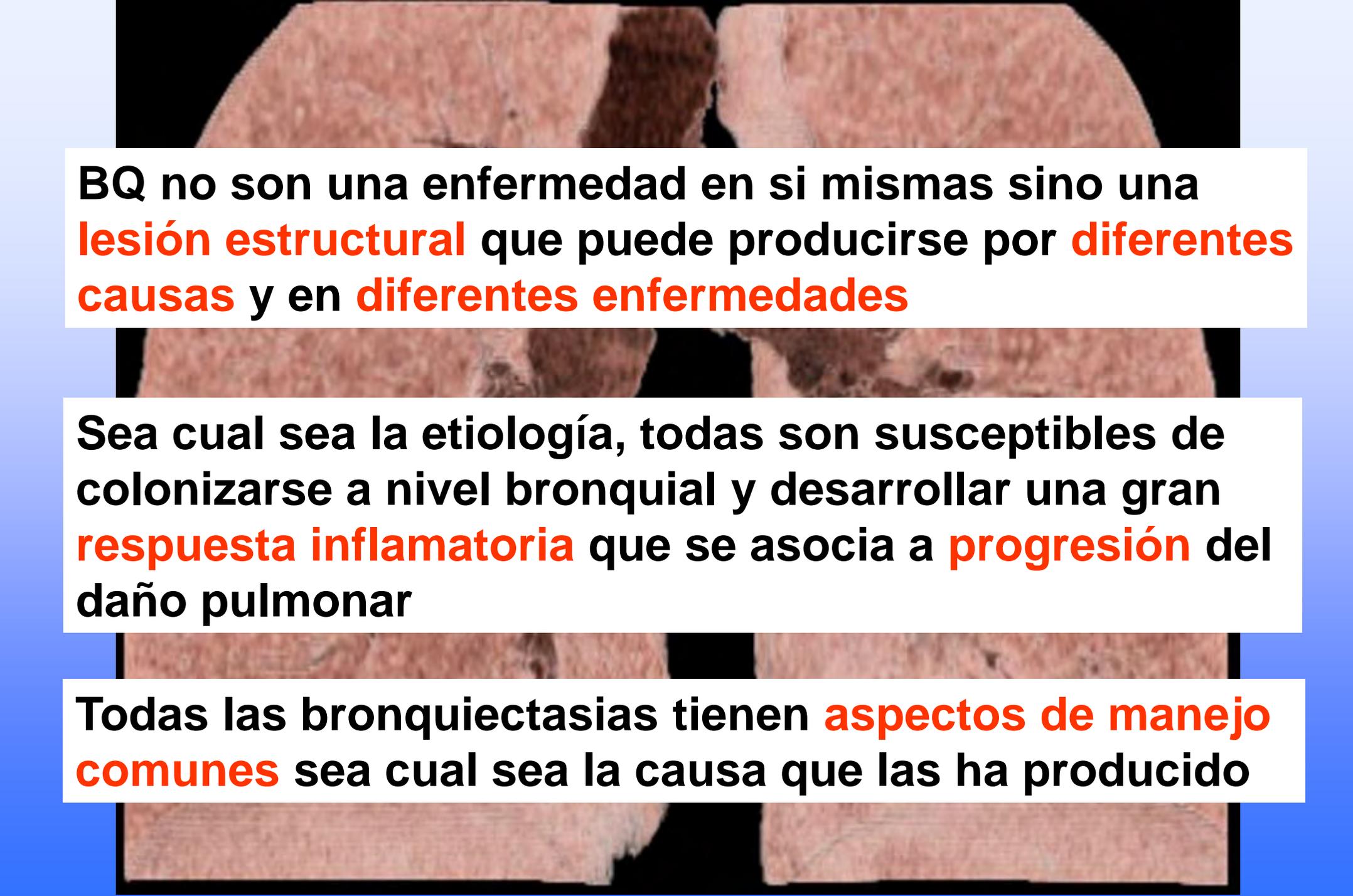
# Fibrosis quística

supervivencia



## Supervivencia media





BQ no son una enfermedad en si mismas sino una **lesión estructural** que puede producirse por **diferentes causas** y en **diferentes enfermedades**

Sea cual sea la etiología, todas son susceptibles de colonizarse a nivel bronquial y desarrollar una gran **respuesta inflamatoria** que se asocia a **progresión** del daño pulmonar

Todas las bronquiectasias tienen **aspectos de manejo comunes** sea cual sea la causa que las ha producido

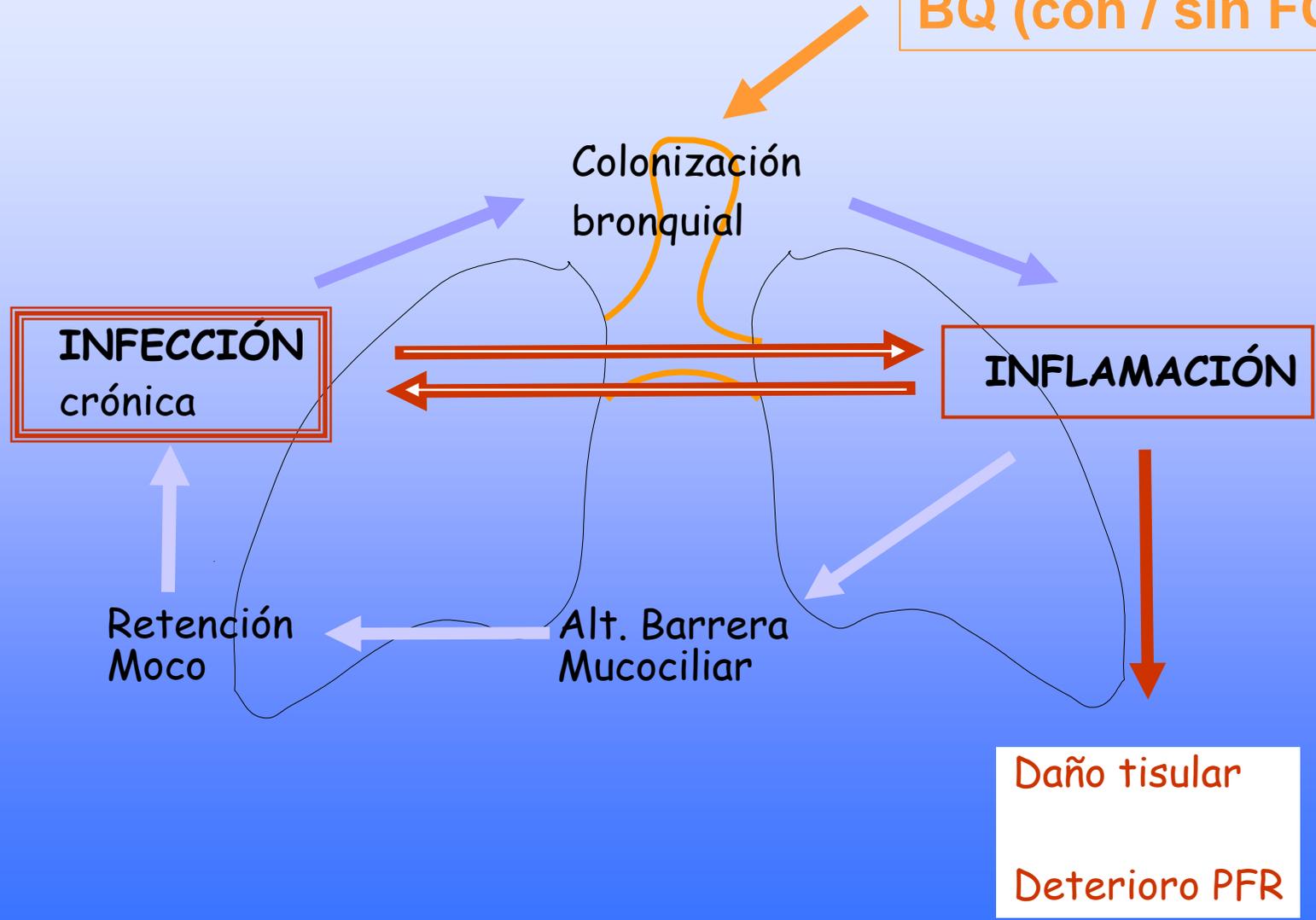


# **INFECCIÓN CRÓNICA – INFLAMACIÓN – FUNCIÓN PULMONAR**

# colonización / infección – inflamación

tratamiento

**EPOC**  
**BQ (con / sin FQ)**

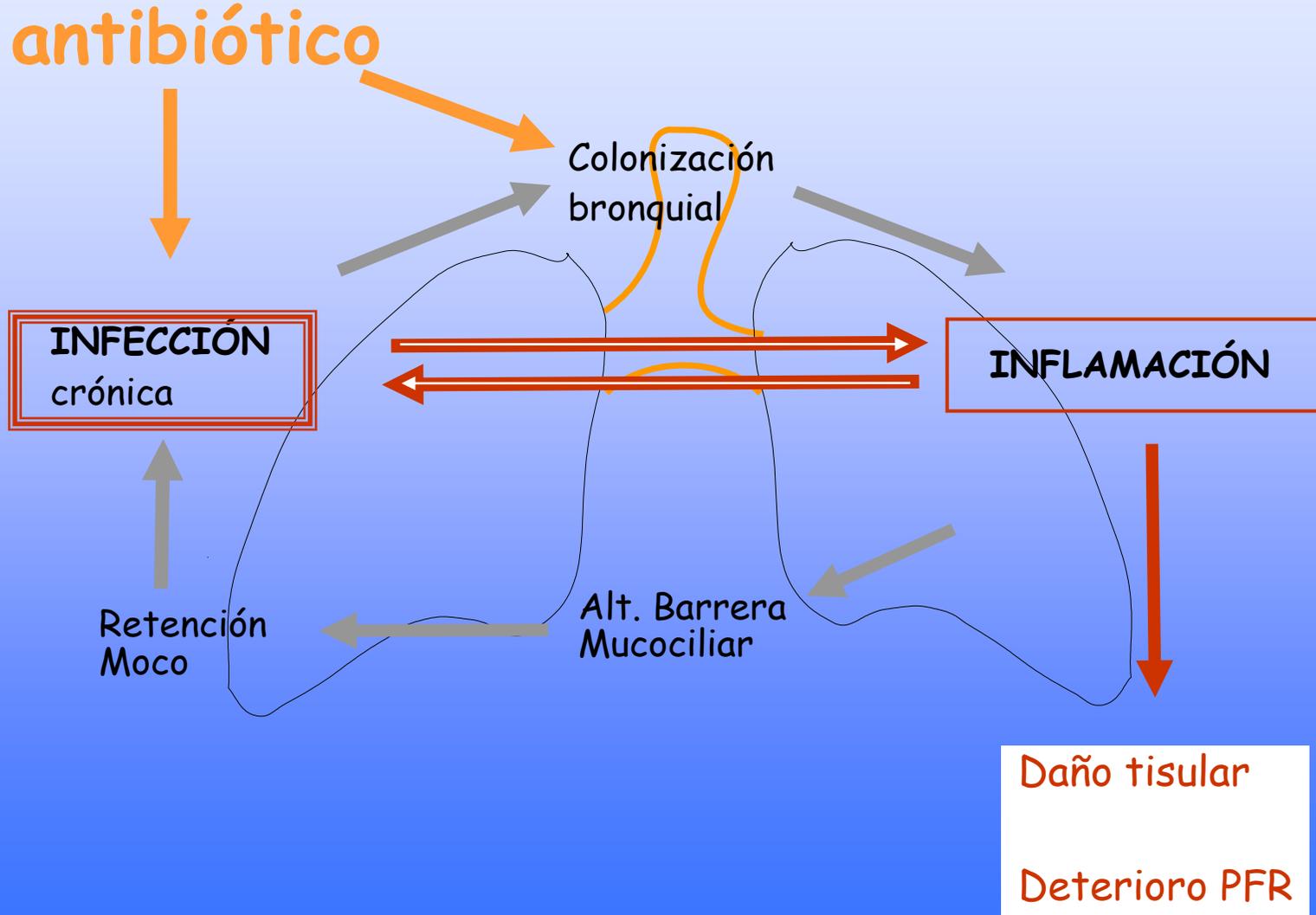


# INFECCIÓN CRÓNICA – INFLAMACIÓN – FUNCIÓN PULMONAR

**BRONQUIECTASIAS NO FQ**

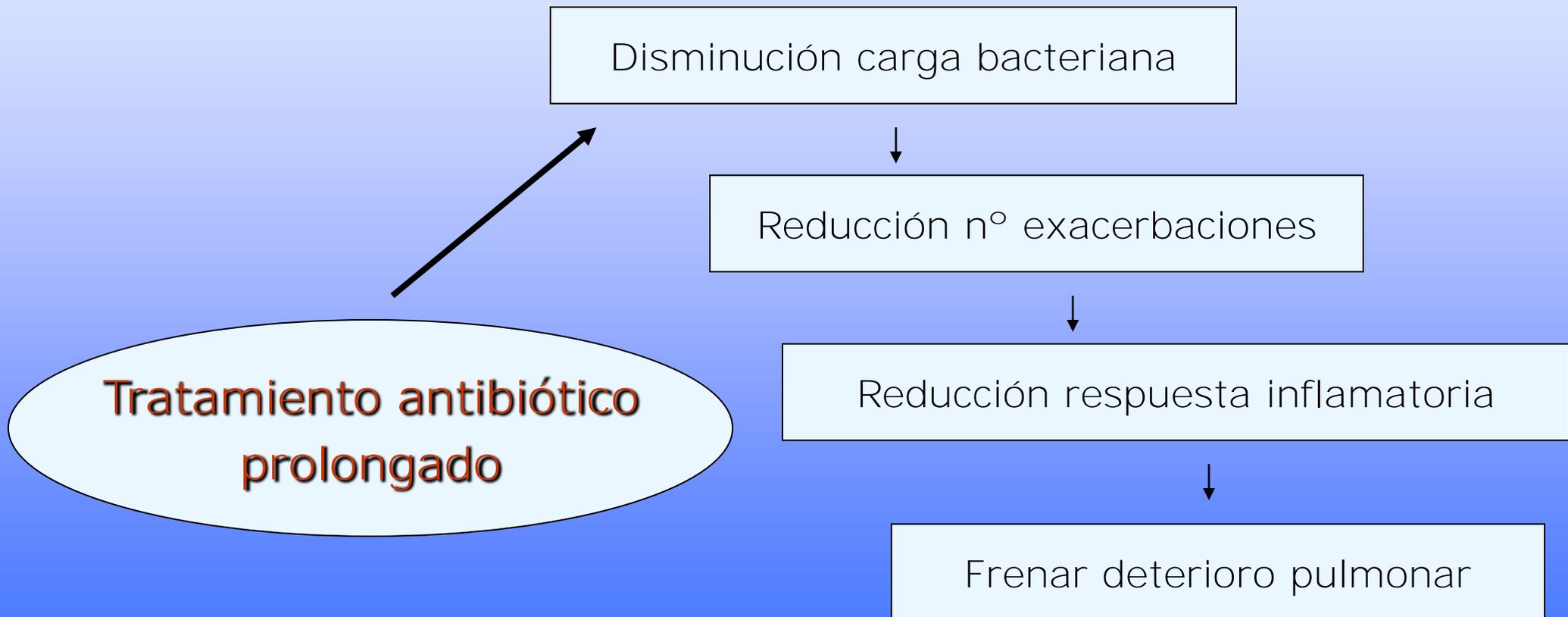
# colonización / infección – inflamación

tratamiento



# Colonización – infección bronquial crónica

## objetivos del tratamiento



# BQ: Tratamiento

## Infección bronquial crónica

- **AB:** microorg y antibiograma
- **Tiempo:** control infección:       - esputo mucoso  
  - infecciones
- **Vía:**   - oral  
              - inhalada: | - Infección por *Pseudomonas*  
                                  - Microrg.resistentes al AB oral  
                                  - No respuesta clínica al AB oral  
                                  - Efectos 2º al AB oral

Colistimetato  
de sodio  
(2 mU/12h\*)

Tobramicina  
libre de aditivos  
(300 mg/12h)

Nebulizadores apropiados

E. adversos: broncoespasmo, disnea, molestias torácicas

Broncodilatadores y drenaje de secreciones previo

Cuidado: insuficiencia renal o hipoacusia

\* nebulizador I-neb

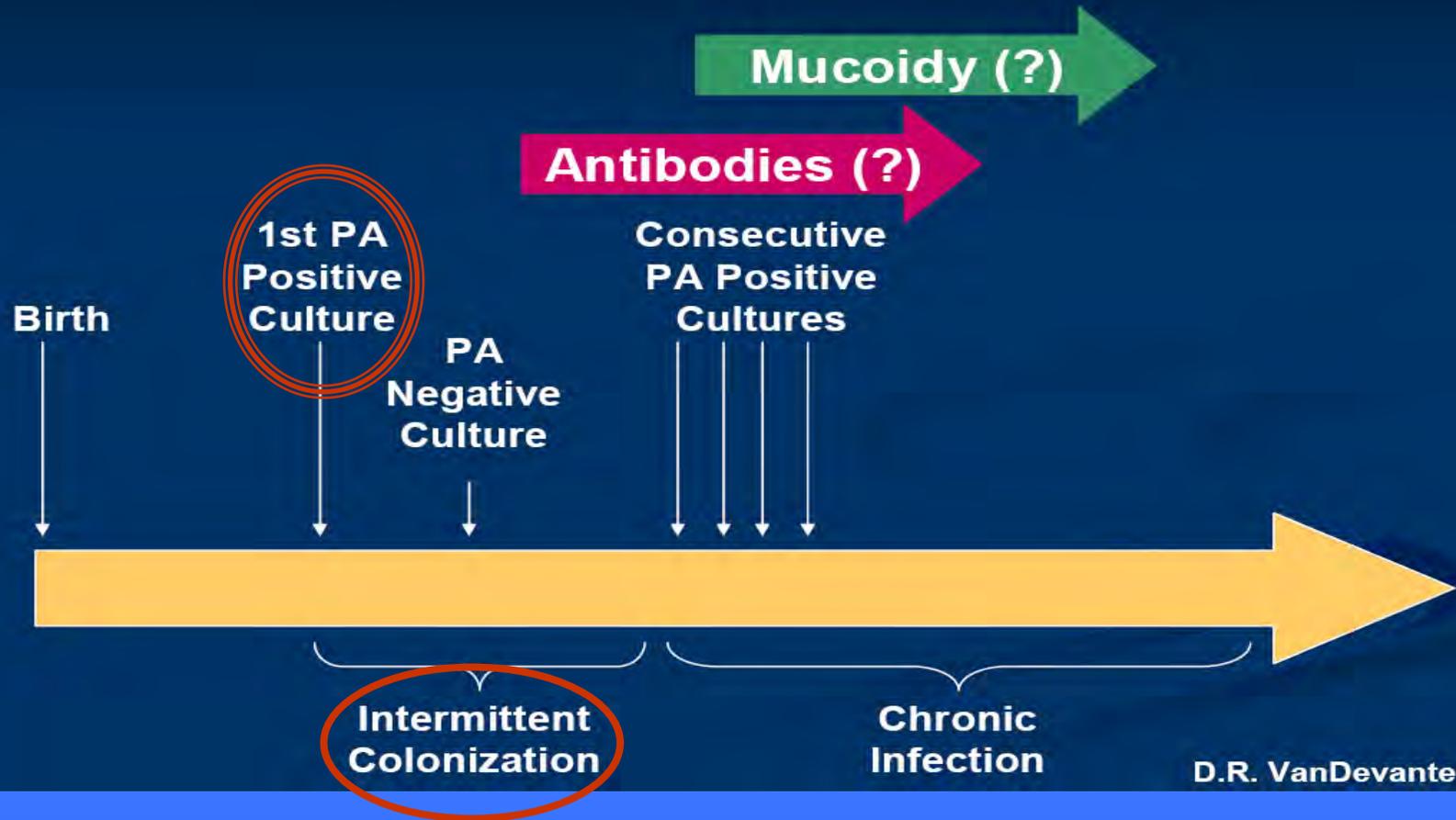
RC. CE moderada



# Colonización inicial / intermitente

## ¿Cuándo intentar la erradicación de la *Ps*?

### Microbiologic Evolution



**Barker AF. NEJM 2002; 346:1383-1393**

## **Enfermedad infrecuente**

- Prevalencia desconocida
- Incidencia ha disminuido en la era antibiótica y vacunación infantil
- Prevalencia alta en **poblaciones aisladas** con pobre acceso a los centros de salud

# Chronic Cough Due to Bronchiectasis

## ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Mark J. Rosen, MD, FCCP

(*CHEST* 2006; 129:122S-131S)

- En BQ no FQ el Tt<sup>o</sup> con antibióticos nebulizados no debería ser utilizado

ERS TASK FORCE IN COLLABORATION WITH ESCMID

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections

M. Woodhead\*, F. Blasi<sup>#</sup>, S. Ewig<sup>¶</sup>, G. Huchon<sup>+</sup>, M. Leven<sup>§</sup>, A. Ortqvist<sup>f</sup>,  
T. Schaberg<sup>\*\*</sup>, A. Torres<sup>##</sup>, G. van der Heijden<sup>¶¶</sup> and T.J.M. Verheij<sup>¶¶</sup>



**Barker AF. NEJM 2002; 346:1383-1393**

## **Enfermedad infrecuente**

- Prevalencia desconocida
- Incidencia ha disminuido en la era antibiótica y vacunación infantil
- Prevalencia alta en **poblaciones aisladas** con pobre acceso a los centros de salud

## **Bronchiectasis**

**Last Updated:** January 31, 2007

**Ethan E Emmons, MD,**

**Internationally:** Bronchiectasis is a major cause of morbidity in less-developed countries, especially in countries with limited access to medical care and antibiotic therapy.



### Bronchiectasis\*

*Anne E. O'Donnell, MD, FCCP*

*Chest 2008;134;815-823*

**B**ronchiectasis, which was once considered to be an orphan disease with fading relevance in the developed world in the late 20th century,<sup>1</sup> is now being diagnosed with increasing frequency in North America and around the globe. Bronchiectasis, which was initially described by Laennec<sup>2</sup> in 1819, is an abnormal dilatation of bronchi and bronchioles due to repeated cycles of airway infection and inflammation.<sup>3,4</sup> Bronchiectasis causes severe pulmonary infections and loss of lung function, results in chronic morbidity, and may contribute to premature mortality.<sup>5,6</sup> There are multiple genetic, anatomic, and systemic causes of bronchiectasis. Cystic fibrosis

## Exacerbations in cystic fibrosis: 4 · Non-cystic fibrosis bronchiectasis

A B Chang and D Bilton

*Thorax* 2008;63;269-276



### ABSTRACT

Bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis (CF) is increasingly recognised as an important and major primary respiratory disease in developing countries. In affluent countries, bronchiectasis is also increasingly recognised in subsections of communities (such as indigenous peoples) as well as a co-existent disease/co-morbidity and disease modifier in respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease. The epidemiology, pathogenesis,

*Normativa SEPAR:  
Diagnóstico  
y tratamiento  
de las bronquiectasias*

RECOMENDACIONES SEPAR

51

Vendrell M, De Gracia J, Olveira C, Martínez MA,  
Girón R, Máiz L, Cantón R, Coll R, Escibano A,  
Solé A

Sociedad Española de Neumología  
y Cirugía Torácica

SEPAR



*Normativa SEPAR:  
Diagnóstico  
y tratamiento  
de las bronquiectasias*

RECOMENDACIONES SEPAR

51

# Registro de Bronquiectasias

## Etiología (I)

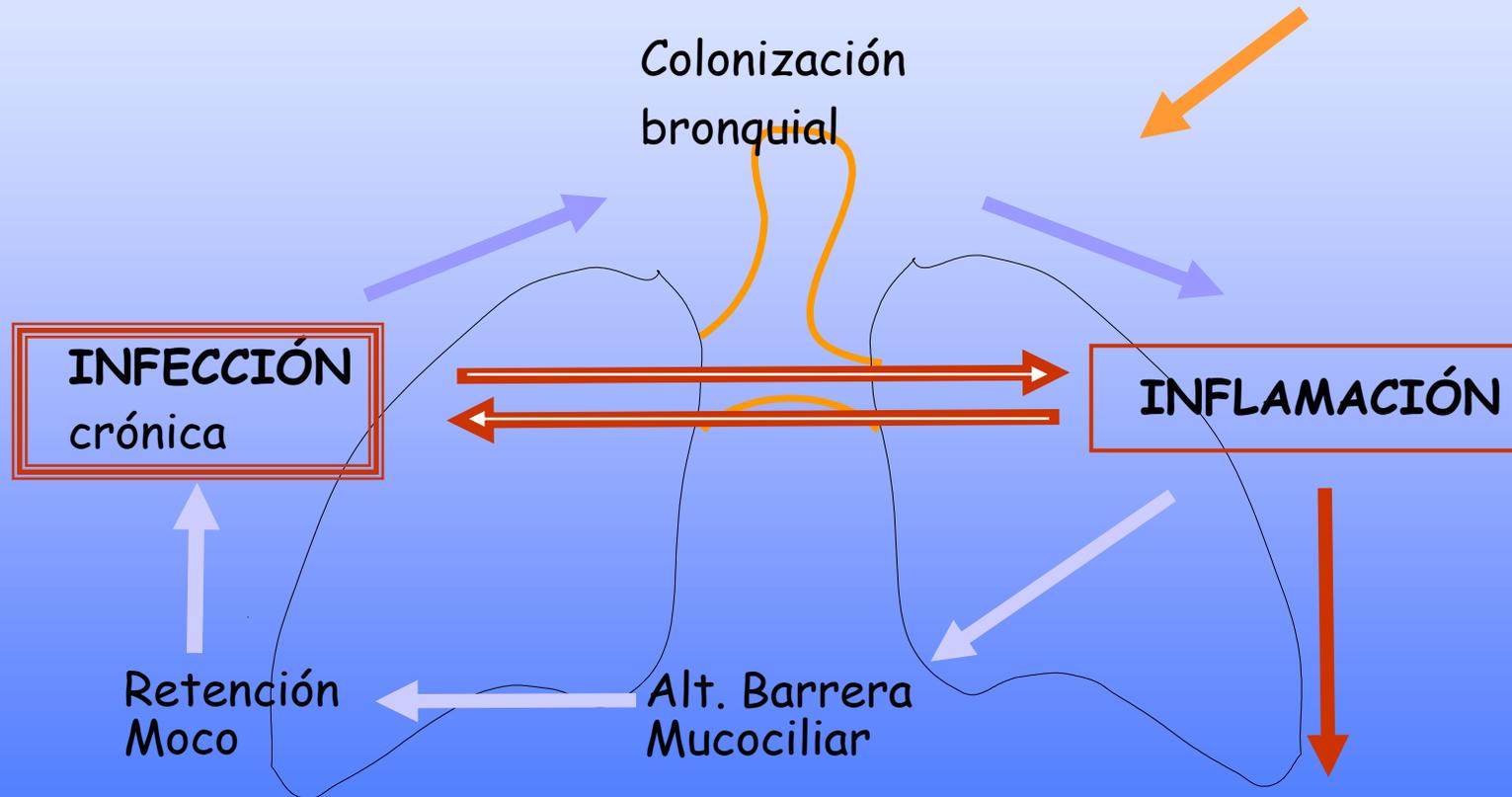
%	Ellis Thorax 1981 111p	Trucksis CCTID 1991 100p	Pasteur AJRCCM 2000 150p	Li ERJ 2005 136p	Shoemark RM 2007 165p	Wilson ERC 2001/6 69p
Infecciones	46	16	29	4	34	32
Aspiración			2	18	1	1
Sd Cilio		1	2	15	10	11
Inmunodef.		1	8	34*	4	6
FQ		31*	3		1	1
EPOC						
Otras	5	6	3	4	21	24
Idiopáticas	49	45	53	25	26	26

# Nebulizadores electrónicos



# Colonización / infección – inflamación

EPOC  
BQ (con / sin FQ)



Daño tisular  
Deterioro PFR