

Títol: Memòria final de la beca COMG
RESIDENTS 2019.

Centre: Cambridge Center Lung Infection, Royal
Papworth Hospital.

Membres de l'equip: Dr. Haworth, Professor Floto,
Dra. Baker, Dra. Hill, Dr. Johnson, Dra. Bakendaler.

Durada: 1 mes.

Anna Torrente Nieto

Servei Pneumologia.
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (ICS)
Hospital de Santa Caterina (IAS)
Ctra. de França, s/n | 17007 Girona
Tel. 972 941 343 / 972 940 200 ext. 2413
Idibgi.
Universitat de Girona
atorrente.girona.ics@gencat.cat

ÍNDIX

1. Introducció.....	3
2. Aspectes globals del servei.....	4
3. Aprenentatge.....	8
4. Recomanacions i opinió.....	20
5. Aplicabilitat pràctica de l'estada.....	21
6. Conclusions.....	22
7. Agraïments.....	22

INTRODUCCIÓ

El servei de pneumologia del *Royal Papworth Hospital* està format per sis àrees, del qual una és *Cambridge Centre for Lung Infection (CCLI)*. En aquesta àrea es basen en el diagnòstic i el tractament d'infeccions dificultoses pulmonars i està dividit en tres subespecialitats: *the Respiratory Immunology Clinic*, *the Adult Cystic Fibrosis Centre* i *the Lung Defence Clinic*. *The Respiratory Immunology Clinic* és la subàrea referent a nivell nacional en les infeccions pulmonars greus, persistents, inusuals, recurrents o recidivants, avalua les immunodeficiències i les respostes immunitàries danyades a la immunització. *The Adult Cystic Fibrosis Centre* supervisa l'atenció de més de 330 adults amb fibrosis quística. *The Lung Defence Clinic* atèn a més de 2000 pacients amb bronquièctasis associades amb immunodeficiència primàries i secundàries, malalties micobacteries no tuberculoses, malalties pulmonar relacionades amb *Aspergillus*, malalties autoimmunitàries, infecció infantil greu, aspiració crònica i discinèsia ciliar primària. Ambdues últimes subàrees mencionades, tenen la designació de *l'European Reference Network (ERN)*.

El director del CCLI és Dr. Charles Haworth, autor de més de 60 articles, sent l'autor principal de les directius de la *US Cystic Fibrosis Foundation & European Cystic Fibrosis Society NTM* (2016), primer autor de la *British Thoracic Society NTM* (2017) i coautor de *European Respiratory Society Bronchiectasis guidelines* (2017). Entre d'altres, el Dr. Haworth és membre honorari del Departament de Medicina de la Universitat de Cambridge, membre de la *British Thoracic Society Bronchiectasis guidelines committee* i *the European Cystic Fibrosis Society Scientific Committee*. Actualment, Dr. Charles Harworth forma part de diverses línies d'investigació en bronquièctasis i fibrosi quística.

El meu interès en les infeccions pulmonars recau en la prevalença d'aquestes, la complexitat de realitzar un correcte maneig (evitant el màxim les resistències i els efectes adversos) i el canvi pronòstic que suposa realitzar un bon maneig. En aquest centre reconegut, de referència nacional i amb referents europeus, com el dr. Haworth, vaig decidir que era on volia formar-me en aquest àmbit. A més, en aquest país, tenen incidències més elevades de diverses infeccions (com fúngiques o micobacteries no

tuberculoses) pel qual em permetria avaluar més casos en aquest mes. Afegint, estic col·laborant en un estudi de cohort retrospectiu sobre el cribatge de micobactèries no tuberculoses en pacients amb bronquièctasis, sent aquesta estada també profitosa per investigació.

ASPECTES GLOBAIS DEL SERVEI

Primer de tot, per entendre l'organització i funcionament de les Unitats cal entendre l'organització i funcionament del *Royal Papworth Hospital*. Aquest hospital es trobava en el campus biomèdic on s'englobaven diversos centres: *Addenbroke's Hospital* (hospital d'aguts), *Rosle Hospital* (hospital maternitat), centre de transfusió sanguinària i *Royal Papworth Hospital* (hospital de crònics predominantment en les especialitats de cardiologia i pneumologia), entre d'altres.

El *Royal Papworth Hospital* era un edifici nou, estrenat el maig 2019, amb totes les comoditats i facilitats d'un hospital nou. Es tractava d'un hospital especialitzat en pneumologia i cardiologia. Es visitaven pacients molt complexes, que en hospitals d'aguts i/o que els propis especialistes de la mateixa branca eren incapaços d'assumir-los. Més endavant de la memòria (en l'apartat d'aprenentatge), exposo els tractaments segons les guies i protocols que seguien en aquest hospital però, no sempre era fàcil seguir-les, ja que es tractaven pacients amb moltes al·lèrgies i intoleràncies que dificultaven molt la decisió terapèutica, sent aquesta molt concretament individualitzada i difícil de plasmar-la.

En aquest hospital s'organitzava amb una planta baixa (on hi havien les consultes externes, proves funcionals cardíaques i respiratòries, hospital de dia entre d'altres) i quatre plantes on es distribuïen les diferents Unitats. En termes generals, en aquestes plantes es trobaven les sales d'hospitalitzacions. Cada planta tenia una zona sud i nord i, en cadascuna d'elles; una ala est i oest. En el nostre cas, en la 4a planta sud es trobava: en l'ala oest, Unitat de Fibrosi quística i, l'ala est, la Unitat Clínica de Defensa Pulmonar. En les zones centrals de cada planta hi havien les sales de sessions. A part, l'hospital tenia una zona dedicada a despatxos dels metges especialistes on cadascun tenia el seu ordinador i la seva secretària personal.

La Unitat de Clínica de Defensa Pulmonar, es tractaven les següents patologies: bronquièctasis idiopàtiques, bronquièctasis secundàries (infecció prèvia, malalties autoimmunitàries, immunodeficiències, discinècia ciliar primària, reflux gastroesofàgic/aspiració recurrent), asma o MPOC amb exacerbacions infeccioses recurrents, malalties micòtiques (incloent aspergilosis i ABPA) i infeccions micobacteriana no tuberculosa (incloent *M. avium*, *M. xenopi* i *M. abscessus*). Aquesta unitat la formaven 5 metges especialistes (categoritzat en la seva jerarquia com *consultants*): Dra. Baker, Dra. Hill, Dr. Johnson, Dr. Haworth i Professor Floto. També hi formaven part 3 metges en formació (categoritzat per la seva jerarquia: 1 *FY – Foundation Year-*, 1 *CMT –Core Medical Training-* i 1 *SpR –Specialty Registrar-*).

A nivell estructural i funcionament, estava formada per la sala de consultes externes i la sala d'hospitalització. La sala de consultes externes (compartida amb l'Unitat de Fibrosi Quística) estava formada per un passadís que dóna accés a una sala de treball (amb 10 ordinadors aproximadament) i 10 consultoris per visitar els pacients (cadascun amb un ordinador, 3 cadires pels visitants, una llitera, una pica i paperera). Cada metge especialista i fisioterapeuta tenien un consultori assignat des d'on realitzaven la seva tasca. Durant les visites es realitzava una anamnesi en relació a la malaltia actual, es repassaven amb el pacient els resultats de les proves i es decidia pla conjuntament. Rarament es realitzava l'exploració física del pacient. Per cada pacient tenien entre 30 minuts i 1 hora per visitar-lo.

La sala d'hospitalització estava dividida en dos seccions: els pacients ingressats i els pacients ambulatoris que requerien tractament endovenós que es podia realitzar sense requeriment d'ingrés. La zona de pacients ingressats estava formada per dues parts: una de sis habitacions i, l'altra per quatre habitacions laterals dels quals dues tenien pressió negativa. Hi havia una mitjana de 8 a 12 pacients ingressats. Els pacients es visitaven de dilluns a divendres pel matí: el metge en formació amb l'especialista el dilluns i divendres i, la resta de dies només els metges en formació (*SpR/CMT/FYI*). Els dies que l'especialista no passava planta, estava sempre disponible en el busca personal. La tasca a la planta seguia sempre la mateixa sistemàtica, ens repassàvem tots els pacients ingressat de forma telemàtica i posteriorment es visitàvem segons criteri de gravetat. Seguidament repassàvem el tractament pautat i es sol·licitaven les proves. Finalment, s'iniciava la tasca administrativa.

La zona de tractament endovenós ambulatori eren diverses sales de revisió sense llit d'hospitalització, constituïdes per cadires, pica i paperera. Els pacients es visitaven durant al matí de dilluns a divendres a partir de les 11h, visitant-se entre 1 a 3 pacients al dia. La visita d'aquests pacients era comprovar que es realitzava el tractament, si havia patit efectes adversos i conèixer com havia evolucionat la clínica des de l'inici del tractament. Si aquests pacients es visitava pel metge especialista rarament es realitzava exploració física. Si es visitava per un metge en formació, quasi sempre es realitzava exploració física.

Cada mes, un metge especialista era responsable de la planta d'hospitalització, sent rotacional. Durant els caps de setmana i les tardes hi havia un metge especialista localitzable (que no té per a què coincidir amb el metge especialista responsable aquell mes de l'hospitalització).

La Unitat de fibrosi quística estava formada pels mateixos 5 metges especialistes que la Unitat Clínica de Defensa Pulmonar i 2 metges en formació (1 *FY/CMT* i 1 *SpR*).

Aquesta unitat també constava d'una sala de consultes externes i la sala d'hospitalització. La dinàmica de cada visita era la mateixa descrita en la Unitat Clínica de Defensa Pulmonar. La sala de consultes externes (compartida amb la Unitat Clínica de Defensa Pulmonar) ha estat explicada prèviament. El professional sanitari (dietistes, fisioterapeutes, infermeres especialitzades, metges especialistes) treballava des de la sala de treball i el pacient acudia a una consulta assignada. Cada professional sanitari, per ordre (primer infermeria, dietista, fisioterapeuta i per últim el metge especialista), acudia a visitar el pacient. Posteriorment a la visita de cada professional, en la sala de treball es comentava la situació actual del pacient per consensuar maneig conjunt. Aquestes consultes estaven organitzades segons la infecció bronquial crònica que tenia el pacient, sent així: els dilluns a la tarda es visitaven els pacients amb infecció bronquial crònica per *Pseudomona aeruginosa* fenotip LES (*Liverpool Epidemic Strain*) o MES (*Manchester Epidemic Strain*), caracteritzades per ser resistents i de més difícil erradicació. Els dimarts a la tarda, infecció bronquial crònica per MRSA i també els pacients amb infecció crònica amb *Burkholderia cepacia*. Dimecres al matí destinada la resta de pacients amb FQ. Divendres a la tarda, malaltia per M. abscessus.

En la sala d'hospitalització consta de 10 habitacions pròpies i amb possibilitat de 4 habitacions més perifèriques en les altres dues plantes. La capacitat total de pacient són 14 pacients. També tenia diverses habitacions destinades a realitzar tractament endovenós a domicili. Els pacients es visitaven amb el mateix règim que en la Unitat de Defensa Pulmonar. La única variació era que els dimecres a la 13:30h hi havia la sessió multidisciplinària dels pacients ingressats amb fibrosi quística i posteriorment, en el torn de la tarda, es visitaven els pacients amb el metge especialista.

Els diferents pacients que acudien per realitzar tractament endovenós ambulatori, eren atesos per l'equip de Clínica de Defensa Pulmonar, amb la mateixa dinàmica que els pacients ambulatoris de la Clínica de Defensa Pulmonar.

L'organització dels metges especialistes era la mateixa que la Unitat Clínica de Defensa Pulmonar.

La Unitat d'Immunologia Clínica Respiratòria es trobava situada en Hospital Addenbroke i una metgessa especialista en immunologia (Dra. Baxendale) realitzava suport clínic i de laboratori a l'Hospital Royal Papworth. El suport clínic que hi havia era: consultes externes; els dimarts 9h a 14h i dijous 14h a 17h, i hospital de dia; tot el dijous. Des de les consultes externes es sol·licitaven l'estudi immunològic, realitzant-se les analítiques en el mateix hospital, just després de les consultes. Des de l'hospital de dia es realitzava el tractament amb immunoglobulines, tant endovenoses com l'aprenentatge per via subcutània. L'estructuració i funcionament de l'Hospital de dia era la següent: una habitació on es realitzaven les entrevistes i presa de constants inicials (amb llitera, aparell per mesurar les constants, ordinador pel personals sanitari i cadires), una sala de monitorització (llits amb monitor utilitzats en la primera vegada d'infusió de les immunoglobulines) i una sala amb butaques per realitzar les successives dosis de la teràpia (en les posteriors trobades).

En aquest centre, realitzaven setmanalment comitès formats per equips multidisciplinars per debatre els diferents casos per millorar un maneig conjunt. En el cas de la Unitat Clínica de Defensa Pulmonar era els dijous a les 12:00h on acudien els metges especialistes, radiologia i microbiologia. Es debaten els pacients de difícil maneig per

obtenir el maneig més òptim. En el cas de la Unitat de Fibrosi Quística era els dimecres a la 13:30h, on acudien la psicòloga, treballadors socials, infermeria especialitzada, fisioterapeutes, dietistes, farmacèutiques hospitalàries, metge especialista rotant aquell mes a la planta i metges en formació. A part, un cop al mes s'organitzava la reunió mensual de treball en l'àrea de fibrosi quística, on acudien pneumòlegs, infermeria especialitzada i diferent personal de l'hospital encarregada de la gestió de recursos, per debatre els recursos utilitzats, necessitats i millores.

A Anglaterra, tenen una sanitat pública i universal, on s'inclou atenció gratuïta en els hospitals i centres d'atenció primària, però no inclou la medicació. El funcionament de la sanitat és similar a la d'Espanya però amb més recursos. La particularitat que destaco és el sistema de formació dels especialistes mèdics. En aquest país es realitza un graduat en medicina d'una duració de 5 anys. Després, realitzen un rotatori durant dos anys (FY) on assumeixen responsabilitats com els residents de primer i segon any en la nostra formació. Posteriorment realitzen una tria entre especialitat mèdica, quirúrgica i primària, i realitzen un sistema de troncalitat durant 2-3 anys (CMT) assumint responsabilitat com resident de 2n i 3r any. En aquest moment, realitzen l'examen MRCP (Diploma and Speciality Certificate Examinations) i, només aprovant, poden realitzar especialitat mèdica (SpR) durant 4-5 anys, triant el centre per entrevista personal. Si volen realitzar el doctorat poden prorrogar 3 anys aquesta última etapa. Un cop finalitzada aquesta trajectòria són titulats metges especialistes.

APRENTATGE

Per adquirir els coneixements i l'experiència obtinguda ha sigut per l'assistència reiterada en les diferents Unitats de dilluns a divendres de 8:30h a 18h. El professional responsable de la rotació ha sigut el Dr. Haworth amb qui he establert especial vincle. Altres facultatius que he estat són: Dra. Hill, Dr. Johnson, Dra. Baker, Dra. Ukor, Dra. Bashford, Dr. Flowers, Dr. Evans, Dra. Eneje. També he estat en relació amb altres metges en formació com Dra. Grieco, Dr. Kim, Dra. Walder, Dra. Boyton i Dr. Safin.

Durant la rotació em van proporcionar les diferents guies i protocols que aplicaven als seus pacients. D'aquests protocols discutíem reiteradament per realitzar un maneig òptim. A continuació els adjunto la bibliografia dels protocols i guies recomanades:

- Els protocols de Fibrosi Quística que em van recomanar el primer dia que vaig arribar eren els protocols que es trobaven la pàgina web *Cystic Fibrosis Trust* en l'apartat *The work we do* en el subgrup *Resources for CF professionals* i en el subapartat *Consensus documents*.
- Haworth C S et al. British Thoracic Society guidelines for management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017;72:iii1-ii64. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
- Polverino E. et al European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50; 170062. doi: 10.1183/13993003.00629-2017.
- Antimicrobial guidelines for the treatment of Infective Bronchiectasis Exacerbations in Adult Non-Cystic Fibrosis patients. Papworth Hospital NHS Foundation Trust. *Pendent de revisió*.
- Antibiotic guidelines for the treatment of adult Cystic Fibrosis patients. Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust. *Pendent de revisió*.
- Maghrabi F et al. The Management of Chronic Pulmonary Aspergillosis: The UK National Aspergillosis centre Approach. *Curr Fungal Infect Resp* (2017) 11: 242-251. Doi: 10.1007/s12281-017-0304-7.
- McCusker et al. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011, 7 (suppl1): S11.

L'aprenentatge realitzat ha sigut molt ampli i enriquidor per la meva formació. A continuació el relataré, de forma breu, segons els objectius de la meva rotació.

MALALTIES PULMONARS RELACIONADES AMB L'ASPERGILLUS

En relació a la prevenció de l'Aspergillus es recomana evitar muntanyes de fulles mortes, abono orgànic, tancar les finestres si hi ha treball de construcció o excavacions en l'exterior, utilitzar màscara facial en llocs amb pols, utilitzar purificador d'aire a casa i evitar secar la roba en el dormitori o en la sala d'estar (ideal a l'aire lliure o en secadora), entre d'altres. És important recordar que és impossible evitar completament el seu contacte.

En relació al diagnòstic de l'aspergil·losis es basa en la clínica, radiologia, microbiologia i anàlisi de sang. La clínica és inespecífica sent el més comú la disnea, tos crònica, expectoració crònica, disconfort toràcic, pèrdua de pes i fatiga. A nivell radiològic es pot manifestar de diferents maneres: aspergiloma, nòduls, cavitació, engruiximent pleural, consolidació, pèrdua de volum pulmonar. Es recomana realització de TC. Un cop sospitat clínicament i radiològicament s'ha de valorar a nivell microbiològic i anàlisi de sang, sent molt útil IgG *Aspergillus* (generalment confirmatori), precipitines i cultius esput (tot i que la seva presència no confirma el diagnòstic però pot ajudar) on es recomana la realització PCR *Aspergillus*. Aquest és important perquè ens pot caracteritzar la sensibilitat antibiòtica i excloure infeccions micobacterianes. En casos individualitzats es pot plantejar RBA.

Hi ha criteris diagnòstic pel diferent maneig de l'aspergil·losis pulmonar crònica (aspergiloma, aspergil·losis amb cavitat pulmonar crònica, aspergil·losis amb fibrosis crònica, nòdul *Aspergillus*, aspergil·losis subaguda invasiva, aspergil·losis crònica necrotitzant...) que es poden consultar en diverses guies (ERS, ESCMID). A continuació faig un petit resum d'algunes entitats. Definim com aspergil·losis pulmonar crònica cavitada aquella que presenta clínica de 3 mesos de símptomes respiratoris (o sistèmics) o progressió anormal a nivell de TC de la cavitació, engruiximent pleural o bola fúngica, associat a Ig G *Aspergillus* elevat o microbiològicament aïllat, sense immunosupressió (o mínima). Es defineix com aspergil·losis pulmonar invasiva aquella que en la biòpsia del teixit presenta diagnòstic molecular, sent típica sobretot en pacients immunodeprimits (neutropènia). L'aspergil·losis broncopulmonar al·lèrgica és aquella amb clínica compatible, cultius seriats positius per *Aspergillus* amb anàlisi sanguínia amb Ig E total >1000ng/mL i elevació Ig E específica *Aspergillus*. Es considera bronquitis per *Aspergillus* quan trobem l'aïllament del microorganisme i clínica però no compleix la resta de criteris per forma part d'altres entitats.

En relació el tractament de l'aspergil·losis depèn del tipus d'afectació per *Aspergillus* que es tingui. En el cas ABPA utilitzen voriconazol o itraconazol (primera línia), posaconazol (segona línia). En l'aspergil·losis pulmonar invasiva: voriconazol (primera línia), amfotericina B (segona línia), posaconazol (3a línia), caspofungina (4a línia). En la bronquitis *Aspergillus*: voriconazol (primera línia), posaconazol (2a línia), amfotericina B (3a línia), caspofungina (4a línia). En l'aspergil·losis pulmonar crònica

cavitada: itraconazol o voriconazol (primera línia), posaconazol (segona línia), amfotericina B (tercera línia). En l'Aspergiloma: en el cas asimptomàtics i sense progressió en 6-24 mesos, recomanen observació. En el cas de símptomes valorar intervenció quirúrgica associat a voriconazol o caspofungina per prevenir empiema. Algun metge especialista amb qui valorava els pacients, era més partidari utilitzar el posaconazol com a primera línia (abans que itraconazol/voriconazol) per tenir menys efectes adversos, presentant bons resultats.

LA PREVENCIÓ, EL DIAGNÒSTIC, EL MANEIG I TRACTAMENT DE LES MICOBACTERIES NO TUBERCULOSES (MNT)

Com a prevenció de MNT es recomana: evitar contactes amb l'aigua com la natació, aerosols com jacuzzi i dutxes, tasques de jardineria (o fer-ho amb protecció). Es recomana una bona nutrició i evitar IMC baixos. Realitzar tractament immunosupressors només en casos estrictament necessaris.

El diagnòstic de la malaltia per MNT es basa en uns criteris clínic i radiològics (que cal complir els dos) i al menys un dels criteris microbiològics. Els criteris clínic-radiològics: presentar símptomes respiratoris compatibles associat a una lesió radiològica com nòdul, cavitació o bronquièctasis multifocals amb petits nòduls, sempre que s'hagin exclòs altres diagnòstics alternatius. Els criteris microbiològics: 2 mostres esput diferents amb cultius positius, un cultiu positiu en BAL o una biòpsia transbronquial/pulmonar amb histologia compatible (granuloma) o qualsevol biòpsia compatible associada a un cultiu esput o endoscòpica positiva.

El diagnòstic de la malaltia MNT no indica tractament necessari, cal fer un balanç de risc-benefici abans d'iniciar el tractament. El tractament s'hauria de realitzar fins un mínim de 12 mesos després de la conversió dels cultius.

Tractament en la malaltia per *Mycobacterium avium* complex. Si es considera una malaltia no greu es recomana tractament amb rifampicina, etambutol, azitromicina/claritromicina tres cops a la setmana. En el cas que sigui una malaltia greu (frotis tracte respiratori positiu, amb cavitació pulmonar, infecció greu o símptomes

greus amb signes de malaltia sistèmica) es recomana rifampicina etambutol i azitromicina/claritromicina diària, associant si s'escau amikacina ev o nebulitzada durant 3 mesos. En el cas de resistència a macròlids es recomana realitzar tractament amb rifampicina, etambutol i isoniazida/moxifloxacín, associant si s'escau amikacina ev o nebulitzada durant 3 mesos.

Tractament en la malaltia per *Mycobacterium abscessus*. En el cas que sigui sensible a macròlids, una primera fase de mínim un mes de duració amb tractament endovenós amb amikacina, tigeciclina, i si es tolera imipenem endovenós, i claritromicina/azitromicina via oral. La següent fase es recomana amikacina nebulitzada amb claritromicina/azitromicina amb 1-3 antibiòtics dels següents segons tolerància: clofazimina, linezolid, minociclina, moxifloxacín o cotrimoxazol. En el cas de resistència a macròlids, una primera fase (mínim un mes) amb amikacina i tigeciclina endovenoses associat si es tolera imipenem. La fase manteniment es recomana: amikacina nebulitzada associat a 2-4 antibiòtics dels següents: clofazamina, linezolid, minociclina, moxifloxacín o cotrimoxazol.

Tractament en la malaltia per *Mycobacterium kansasii*. Es recomana tractament amb rifampicina, etambutol i isoniacida/azitromicina/claritromicina.

Tractament en la malaltia per *Mycobacterium malmoense*. En el cas de malaltia no greu, es recomana rifampicina amb etambutol i azitromicina/claritromizina. En el cas de malaltia greu (mateixos criteris que *Mycobacterium avium* complex) es recomana tractament amb rifampicina associat a etambutol amb azitromicina/claritromicina i considerar associar amikacina endovenosa o nebulitzada durant 3 mesos.

Tractament en la malaltia per *Mycobacterium xenopi*. En el cas de malaltia no greu, es recomana rifampicina amb etambutol amb azitromicina/claritromizina i moxifloxacín/isoniacida. En el cas de malaltia greu (mateixos criteris que *Mycobacterium avium* complex) es recomana tractament amb rifampicina, etambutol, azitromicina/claritromicina, moxifloxacín/isoniacida i considerar associar amikacina endovenosa o nebulitzada durant 3 mesos.

LA FIBROSI QUÍSTICA EN L'ADULT I LES SEVES COMPLICACIONS

El maneig d'aquests pacients és multidisciplinari i requereix un centre especialitzat en aquesta patologia. El maneig multidisciplinari ha d'incloure: un metge de família (com a suport de la resta de comorbiditats i actualització de la medicació prescrita per l'especialista amb FQ), pneumòleg especialista, infermera especialitzada (suport general i suport psicosocial en les diferents fases de la malaltia: diagnòstic, primer ingrés, primer cicle antibiòtic endovenós, qüestions reproductives, trasplantament, problemes de final de vida), fisioterapeuta, dietista, psicòleg clínic, treballador social i farmacèutic (per proveir la medicació i monitoritzar d'aquesta, revisions anuals, gestió de formularis, contribuir en l'educació i formació, assessorament de la responsabilitat legal i ètica i també en l'adquisició de medicaments de difícil accés).

Les complicacions, les classificaré per aparells o sistemes. Aparell respiratori: bronquièctasies, atelectàsies, hiperinsuflació, infiltrats, risc d'infeccions agudes i cròniques (tos i expectoració) amb predomini d'infecció per *Burkholderia cepacia* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, MSSA-MRSA, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus* spp, NTM, entre d'altres. Pneumotórax, aspergilosis broncopulmonar al·lèrgica, hemoptisi, insuficiència respiratòria. Aparell digestiu: malaltia de reflux gastroesofàgic, síndrome intestinal obstrucció distal, restrenyiment, prolapse rectal, pancreatitis recurrents agudes, hepatoesplenomegàlia, cirrosis biliar focal o multilobular (es pot valorar trasplantament hepàtic). Endocrinologia i nutrició: diabetis mellitus, alteracions en el metabolisme de la glucosa, dificultats per menjar - malnutrició, hipoproteïnèmia, edemes, complicacions secundàries a deficiències de vitamines liposolubles, retràs de la pubertat. Otorrinologia: poliposi nasals i sinusitis crònica. Reumatologia: artropatia i ostopènia (per malnutrició, ús de corticoesteroides i l'activitat física). Aparell reproductor: masculí; azoospermia per agenèsia de deferents, femení; candidiasi vaginal, incontinença urinària. Psicològics-psiquiàtrics: trastorns alimentaris, trastorns ansietat, trastorns depressius.

El tractament em basaré en la teràpia específica moduladora i el tractament de les diferents complicacions respiratòries.

Teràpia moduladora CFTR. Actualment hi ha dos tractaments permesos: ivacaftor indicat en les mutacions de classe III (mutacions que alteren obertura del canal: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R) i lumacaftor amb ivacaftor, aquest indicat pels pacients homozigots F508del. Actualment, està en estudi la triple teràpia per pacients heterozigots F508del.

En l'aparell respiratori. Tractament general: la rehabilitació respiratòria és molt important per poder eliminar el màxim de secrecions possibles per disminuir obstrucció bronquial, reduir les exacerbacions i millorar la funció pulmonar. Els fàrmacs que alteren les propietats de l'esput: la DNasa que disminueix la viscositat i la nebulització de sèrum hipertònic que augmenta la hidratació. Els broncodilatadors normalment s'utilitzen abans de realitzar exercici, la fisioteràpia respiratòria i les nebulitzacions de fàrmacs. Els corticoides inhalats només en pacients amb clínica hiperreactivitat bronquial, evitant sempre que es pugui l'administració via oral. Els macròlids s'usen per reduir la freqüència de les exacerbacions i millorar la funció pulmonar.

En les infeccions pulmonars agudes i exacerbacions recomanen teràpia erradicadora en la primera troballa: *Pseudomona aeruginosa* es recomana tobramicina nebulitzada 28 dies (1a línia), ciprofloxacín oral 4 setmanes associat tobramicina nebulitzada o colistina nebulitzada 4 setmanes (2a línia). En MRSA (cal contactar amb el microbiòleg per sensibilitat antibiòtica): una opció podria ser rifampicina amb fucidin; altres tractaments com claritromicina, doxiciclina, linezolid i cotrimoxazol. En les exacerbacions es recomana: *Pseudomona aeruginosa* es recomana ciprofloxacín via oral durant 2 setmanes i, si és intolerant, cotrimoxazol o azitromicina durant 2 setmanes. En el cas de tractament endovenós hi ha diverses combinacions segons les al·lèrgies del pacient: ceftazidima/tazocel/meropenem/aztreonam associat tobramicina/colistina/2 antibiòtics del primer bloc (ceftazidima/tazocel/meropenem/aztreonam). En el cas d'associar infecció per MRSA (*Pseudomona aeruginosa* i MRSA) es recomana fosfomicina amb tobramicina associat o no amb vancomicina/teicoplanin. En el cas de *Staphylococcus aureus* es recomana cloxacilina oral o endovenosa. En el cas de MRSA doxiciclina o rifampicina via oral i vancomicina associa a rifampicina/fosfomicina via endovenosa. En el cas *Haemophilus influenzae* recomanen tractament amoxicilina o amoxicilina clavulànic i, si hi ha tolerància als betalactàmics es pot valorar doxiciclina, cotrimoxazol, ceftriaxona o cefuroxima. En el cas *Stenotrophomonas maltophilia* es

recomana com a primera línia cotrimoxazol i segona línia tobramicina/colistina associat a ceftazidima/levofloxacín/tigeciclina/minociclina. En *Achromobacter* spp es recomana tractament amb piperacilina-tazobactam associat a tigeciclina i colistina/amikacina endovenosa. Com a segona línia es podria utilitzar tigeciclina associat cotrimoxazol associat a colistina/amikacina endovenosa. En *Pandoreae* spp es recomana tractament amb piperacilina-tazobactam associat a cotrimoxazol i, com a segona línia; imipenem amb cilastatin associat a tigeciclina amb possibilitat d'associar amikacina endovenosa. En la *Burkholderia cepacia* complex es recomana de forma empírica cotrimoxazol oral/minociclina oral o altres opcions endovenoses com tobramicina associada a cotrimoxazol/temocilina/ceftazidima/piperacilina-tazobactam/meropenem/aztreonam/imipenem amb cilastatina.

En les infeccions pulmonars cròniques: en *Pseudomona aeruginosa*: colistina nebulitzada, tobramicina nebulitzada, aztreonam nebulitzat o levofloxacín nebulitzat. En *Burkholderia cepacia* complex: tobramicina nebulitzada, ceftazidima nebulitzada, meropenem nebulitzat, aztreonam nebulitzat o temocilina nebulitzada. Es recomana profilaxis en *Staphylococcus aureus*: en el cas MSSA cloxacilina via oral, en el cas MRSA (o al·lèrgia a la penicil·lina) doxicilina o trimetoprim oral i en el cas *Pseudomona aeruginosa*: azitromicina com a primera opció, sinó cotrimoxazol.

En el cas hemoptisi amenaçant recomanen mesures generals habituals de l'hemoptisi, tractament endovenós, suspendre tractament nebulitzat i fisioteràpia respiratòria fins les primeres 24-48h de remissió d'aquesta. En el cas que es pugui realitzar, es recomana l'embolització de les artèries bronquials patològiques.

En el cas de pneumotórax: sempre que sigui possible realitzar tractament conservador i, en el cas de persistència o recidiva es pot plantejar pleurodesis limitada o resecció de bulles per via toracoscòpica.

En casos insuficiència respiratòria crònica es pot realitzar tractament amb VNI, i sempre que compleixin tots els criteris d'inclusió i cap dels d'exclusió, es pot plantejar el trasplantament pulmonar .

IMMUNODEFICIÈNCIES PRIMÀRIES MÉS SELECTIVES.

Les immunodeficiències primàries (IDP) són un grup heterogeni de trastorns caracteritzats per la falta o deficiència d'un o més components del sistema immnològic, identificant-se en l'actualitat més de 130 trastorns diferents. La majoria tenen un defecte hereditari en el desenvolupament i en el sistema immunològic (per això és important la història familiar). També hi ha formes adquirides.

Les IDP es poden classificar en trastorns de la immunitat adaptativa (relacionants amb immunodeficiències cel·lular limfòcits T –IFN-g i mutacions AIRE-, immunodeficiències limfòcits B –Ig G, Ig A, immunodeficiència comú variable [IDCV], agammaglobulinèmia lligada cromosoma X- , immunodeficiències combinades –sd Wiskott Aldrich, sd diGeorge, atàxia telangiectàsia, immunodeficiències combinades greus-) i trastorns de la immunitat innata (defecte dels fagocits –malalties granulomatoses cròniques, síndrome hiper Ig E, deficiència adhesió del leucòcit- i defectes del complement).

Els pacients amb IDP tenen més risc de patir infeccions, al·lèrgies, malalties autoimmunitàries, neoplàsies malignes i les complicacions associades a infeccions i inflamació. Són malalties cròniques i greus, per això cal un tractament el més precoç possible per evitar més complicacions.

Són difícils de reconèixer a causa dels símptomes inespecífics. Els símptomes més típics són infeccions freqüents greus i /o inusuals, com pneumònies, sinusitis, osteomielitis, candidiasis cutànies, otitis, abscessos cutanis, infeccions per micobacteries (tant en adults com nens) i retràs en el desenvolupament dels nens. Els símptomes són inespecífics però cal sempre tenir-ho present i ho hem de sospitar en diarrees de llarga duració, eczemes greus, pèrdua de pes i bronquièctasis.

En els pacients amb dèficit de limfòcits T (típic neutropènia amb limfopènia) són més típiques les infeccions per salmonella, micobacteries atípiques, candidiasis mucocutànies i malalties autoimmunitàries.

En pacients amb dèficit cèl·lules B presenten més risc d'infeccions per bacteries encapsulades amb infeccions recurrents sinopulmonars, malalties autoimmunitàries i malalties neoplàsiques (aquestes dues últimes sobretot en IDCV)

En les immunodeficiències combinades (que presenten tendència a la trombocitopènia), tenen més risc de sagnats, de patir eczema, infeccions recurrents bacterianes i virals, malalties autoimmunitàries i malalties sinopulmonars. En el defecte fagòcits hi ha més risc d'infeccions greus, abscessos, granulomes, infeccions cutànies, pulmonars, ossos. En el defecte del complement tenen més risc de malalties autoimmunitàries, infeccions per Neisseria (sobretot en dèficits C5, C6, C7, C8, C9) i infeccions recurrents per bacteris encapsulats (sobretot C3).

El seu diagnòstic acostuma a ser tardà tot i que varien amb l'edat. Les immunodeficiències primàries de la infància acostumen a ser més greus.

Els signes clínics de sospita d'immunodeficiència i que s'ha de derivar a immunòleg per completar estudi són: > 8 otitis/any, > 2 sinusitis greus/any, > 2 mesos antibiòtic sense efecte, > 2 pneumònies/any, alteració del creixement o pes en un infant, infeccions recurrents cutànies o abscessos, aftes persistents < 1 any de vida, necessitat d'antibiòtics endovenosos per vèncer infecció, > 2 infeccions de difícil eliminació i antecedents familiars IDP.

Les proves diagnòstiques a realitzar són: anàlisi de sang complet amb frotis (per evidenciar limfopènia, cèl·lules fagocítiques inusuals, qualsevol anormalitat hematològica), citometria de flux (per enumerar cèl·lules B, T, NK i receptors adhesió que poden estar relacionats amb defectes immunitaris específics), estudi de complement (per trastorns de deficiència de complement), medicació sèrica Ig G, Ig A, Ig E, Ig M i , en el cas que aquestes immunoglobulines estiguin baixes o hi hagi una alta sospita de IDP caldria realitzar medicació de títols d'anticossos específics en el sèrum en resposta als antígens d'una vacuna (generalment G) per poder confirmar el diagnòstic, i veure si està disminuïda o absent la resposta. En trastorns innats, per confirmar el diagnòstic es poden fer assaigs de funció de neutròfils i assaig d'estimulació de citoquines. En casos individualitzats es pot plantejar mètodes específics moleculars.

El tractament fonamental en aquests trastorns és el reemplaçament amb immunoglobulines, sobretot en la deficiència anticossos. Aquest tractament també s'utilitza en les immunodeficiències combinades o immunodeficiències combinades greus (aquesta última té un pronòstic infaust, excepte si es realitza trasplantament de medul·la òssia o trasplantament cèl·lules mare hematopoiètiques). En moltes d'elles es recomana profilaxis antibiòtics i antifúngica per prevenir la freqüència i la gravetat de les infeccions. A més, segons el tipus d'immunodeficiència primària també es recomanen seguiment otorrinologia, reemplaçament de citoquines, vacunació i control amb funcions pulmonars, entre d'altres.

PATOLOGIA PULMONAR CAUSADA PER ASPIRACIÓ CRÒNICA

La patologia pulmonar causada per aspiració crònica es distingeixen dos síndromes: la pneumonitis per aspiració (lesió pulmonar aguda causada per la macroaspiració del reflux del contingut gàstric) i la pneumònia per aspiració. (infecció causada per l'aspiració de contingut de l'orofaringe o contingut gàstric, no sempre hi ha un esdeveniment clar d'aspiració).

La fisiopatologia és diferent en aquests dos síndromes. La pneumonitis per aspiració succeeix quan el àcid gàstric entra en contacte amb epiteli de les vies respiratòries i té un efecte directe i corrosiu en les primeres dues hores després de l'aspiració. Posteriorment, a les 4-6h, es realitza una resposta inflamatòria neutròfila, involucrant tot tipus de cèl·lules inflamatòries (molècules adhesió, factor de necrosis tumoral alfa, IL-8, ciclooxigenasa, lipooxigenasa...) sent les més importants els neutròfils i el complement. En el cas que el pacient presenti una colonització gàstrica per bacteris gramnegatius (pacients amb nutrició enteral, gastroparesia, obstrucció de l'intestí prim), es pot ocasionar infecció pulmonar per aquests bacteris (a part de la inflamació aguda) ocasionant una pneumònia per aspiració. La pneumònia per aspiració, succeeix quan hi ha una aspiració de material orofaringe colonitzat o aspiració contingut gàstric colonitzat. En el cas que la càrrega bacteriana sigui baixa i l'hoste tingui un sistema immunitari en bon funcionament (tos, aclarament ciliar, resposta immunitària humoral i cel·lular...) es pot evitar aquesta entitat.

El diagnòstic es basa en pacients amb factors de risc (disminució del nivell de consciència, disfàgia, alteració de la motilitat gàstrica etc...) i símptomes com tos, asfíxia, disnea, cianosi, taquipnea, taquicàrdia, ronquera. Posteriorment a l'aspiració es pot associar signes inflamatoris aguts com febre, taquicàrdia, taquipnea, leucocitosi, tos, expectoració, hipòxia i empitjorament de la radiografia de tòrax habitual (amb aparició d'infiltrats o empitjorament de radiografies prèvies: si el pacient està reclinat presenta afectació amb predomini dels segments posteriors dels lòbuls superiors i apicals inferiors, i si el pacient està en bipedestació presenta més afectació dels lòbuls inferiors). Aquest quadre pot progressar fins a SDRA (síndrome de distress respiratori de l'adult). De vegades, el diagnòstic és de difícil a causa de l'aspiració silent (asíntomàtica) o la no presència de testimonis en l'aspiració. Si el pacient presenta factors de risc, clínica compatible i s'ha exclòs altres causes es pot diagnosticar.

El tractament depèn si es tracta d'una pneumònia per aspiració (tractament antibiòtic empíric d'ampli espectre inicial i posterior desescalar segons el microorganisme obtingut dels cultius) o una pneumonitis aspirativa (maneig de suport). En el cas d'aspiració presenciada o sospitada cal sempre reduir el mínim el risc d'aspiració addicional: cap lateralitzat, capçalera 45°, oxigen humidificat, broncodilatadors nebulitzats si és necessari. Si hi ha indicació, s'hauria de valorar la intubació orotraqueal, realització de broncoscòpia (per aspiració de sòlids de gran volum) o col·locació de sonda nasogàstrica (si cal descompressió gàstrica). En el cas que els cultius no hi hagi creixement bacterià, no presenti malalties periodontals greus, ni pneumònia necrotitzant ni abscessos (evidenciats per TC) es podria plantejar la supressió de l'antibioteràpia.

INVESTIGACIÓ EN EL CAMBRIDGE CENTER LUNG INFECTION, ROYAL PAPWORTH HOSPITAL.

Actualment presenten diversos projectes en marxa, des d'estudi de fisiopatologia de la fibrosi quística fins automonitorització digital de la pròpia malaltia.

He pogut conèixer més a fons dos projectes de recerca en què participen, en pacients amb fibrosi quística.

Triple teràpia (ivacaftor+tezacaftor+VX-445/VX-659) en pacients amb mutacions homozigòtica F508del o amb un sol al·lel amb aquesta mutació (heterozigota). És un estudi en fase 3, que fins l'actualitat ha demostrat una milloria significativa del FEV1 10% (en pacients homozigots) i 13% (en pacients heterozigots) en el primer mes de tractament. Actualment tenen 4 pacients inclosos en l'estudi de mutació heterozigota. Estan pendents dels resultats. He evidenciat participació de pacients en la planta com a consultes externes amb millores importants FEV1 en les primeres setmanes de tractament.

PROJECT BREATHE en pacients en fases inicials de la malaltia. És un estudi realitzat només en aquest hospital amb col·laboració de Magic Bullet, Microsoft Digital i Universitat de Cambridge. El seu objectiu és millorar la qualitat de vida dels pacients, disminuir les hospitalitzacions o les assistències innecessàries a un centre sanitari. Per aquest motiu realitzen un estudi prospectiu d'un sol centre amb l'intenció d'una mostra de 100 pacients (actualment recolectats uns 50 pacients), a qui se'ls proporciona un espiròmetre, pulsioxímetre, un rellotge que permet la monitorització de la freqüència cardíaca i el descans nocturn. Les variables de l'estudi són: FEV1, SatO2, temperatura, pes, tos i expectoració, freqüència cardíaca, benestar i descans nocturn. Els pacients poden veure aquestes variables a través d'una aplicació al mòbil i veure l'evolució. Actualment estan pendent d'obtenir més mostra i d'avaluar els resultats. Per ara, els impressiona que els pacients tenen un reforç positiu al veure la milloria de diverses variables, com la funció pulmonar, fent que els motivi la realització del tractament i sembla que millora la qualitat de vida (no està demostrat per el moment). He vist participació de pacients en la planta com a consultes externes.

RECOMANACIONS I OPINIÓ

El Cambridge Center Lung Infection del Royal Papworth Hospital considero que és un bon lloc per realitzar la rotació externa per la implicació del personal en l'acolliment, formació i benestar del rotant extern i els recursos disponibles.

Actualment, es tracta d'un hospital amb unes instal·lacions impecables, ben dotades i molt espaioses. Tenen un personal molt entregat a la labor de medicina (tant a l'assistencial com la investigadora) i en la teva formació. Des del primer dia es van

preocupar per la meua formació amb docència, material de lectura a casa (guies, protocols, articles i tot el que demanessis) i proposta de calendari formatiu, sempre oberts a qualsevol tipus de canvi. Durant tot el mes, van invertir molt de temps per discutir guies, prevenció, maneigs i tractaments prevenció dels pacients. A més, també es van preocupar pel meu oci i fer-me conèixer la cultura del país. També destaco la relació dins l'equip on regnava un ambient molt respectuós, formal i amb molt de companyerisme per obtenir un benefici conjunt pels pacients.

Aquesta recomanació la realitzaria a tots aquells residents de pneumologia interessats per les infeccions pulmonars i també per aquells que no hi tenen tant d'interès, ja que a part del coneixement en aquest àmbit també em va proporcionar valors personals importantíssims que utilitzaré al llarg de la meua professió. Penso que és molt indispensable tenir l'oportunitat de rotar en altres centres estrangers per veure diferents formes de treballar, diferents punts de vista i diferents recursos. Aquest fet et permet valorar les coses bones del teu centre i millorar aquelles que es poden millorar. A més, també et permet establir contactes per un futur i poder treballar conjuntament. En resum, animo a les noves generacions a què realitzin aquesta rotació.

APLICABILITATS PRÀCTICA DE L'ESTADA

A nivell de coneixements m'ha permès practicitat, útil en el meu dia dia, en el maneig de les infeccions fúngiques sobretot l'*Aspergillus*, destacant la prevenció, el diagnòstic i el seu tractament. També, un maneig òptim de les infeccions per micobacteries no tuberculoses. Estic capacitada de realitzar una bona pràctica de les patologies pulmonars causades per aspiració crònica. He adquirit els coneixements per poder realitzar el maneig dels pacients amb fibrosi quística i un maneig bàsic dels pacients amb immunodeficiències primàries més selectives.

De totes aquestes patologies tinc les guies, protocols i els articles més rellevants, sent un bon material de consulta quan sigui necessari.

CONCLUSIONS

Aquesta estada m'ha permès conèixer el funcionament i estructuració d'un servei de pneumologia en un país estranger. Aquest fet, et permet valorar i adquirir noves idees pel servei de pneumologia on treballi posteriorment a la finalització de la meva residència.

He aconseguit adquirir coneixements dels objectius establerts. He après sobre malalties pulmonars fúngiques, micobacteries no tuberculosos, aspiració crònica. He tractat pacients amb fibrosi quística i immunodeficiències primàries selectives, abordant també les seves complicacions. He pogut conèixer un altre centre investigació i els projectes que realitzen així com el seu funcionament intern. A més, tinc la bibliografia més important d'aquestes patologies, així com els protocols i guies que utilitzen diàriament. Tot aquest conjunt permet una aplicabilitat pràctica de l'estada en el meu dia habitual.

Recomano fortament la realització d'una rotació externa i, més en aquest centre ja que el tracte, els coneixements adquirits i les instal·lacions ha permès una formació excel·lent.

En definitiva, ha sigut una estància que m'ha permès madurar professionalment, personalment i això ha permès adquirir moltes qualitats que em permetran ser millor pneumòloga.

AGRAÏMENTS

Volia agrair el dr. Orriols l'acceptació de realitzar l'estada. També a la dra. Vendrell per facilitar-me el contacte del dr. Haworth i les facilitats posades per realitzar l'estada. Agraïxo al dr. Haworth i tot el seu equip, la implicació i la preocupació professional i personal durant aquest mes. Finalment, volia agrair a la beca per residents 2019 de la COMG pel suport econòmic realitzat.