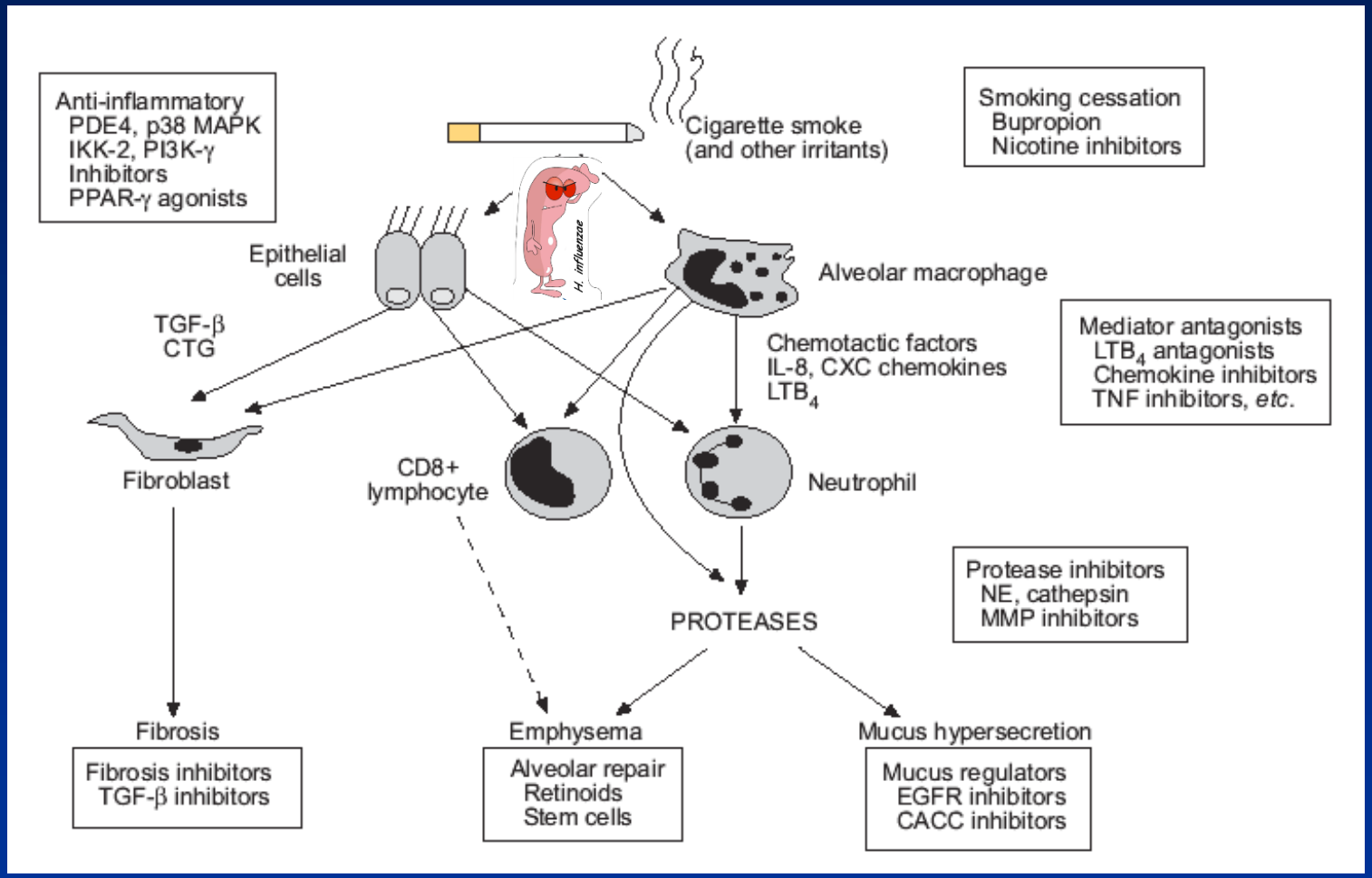
Colonización e Inflamación en la EPOC

Antoni Torres

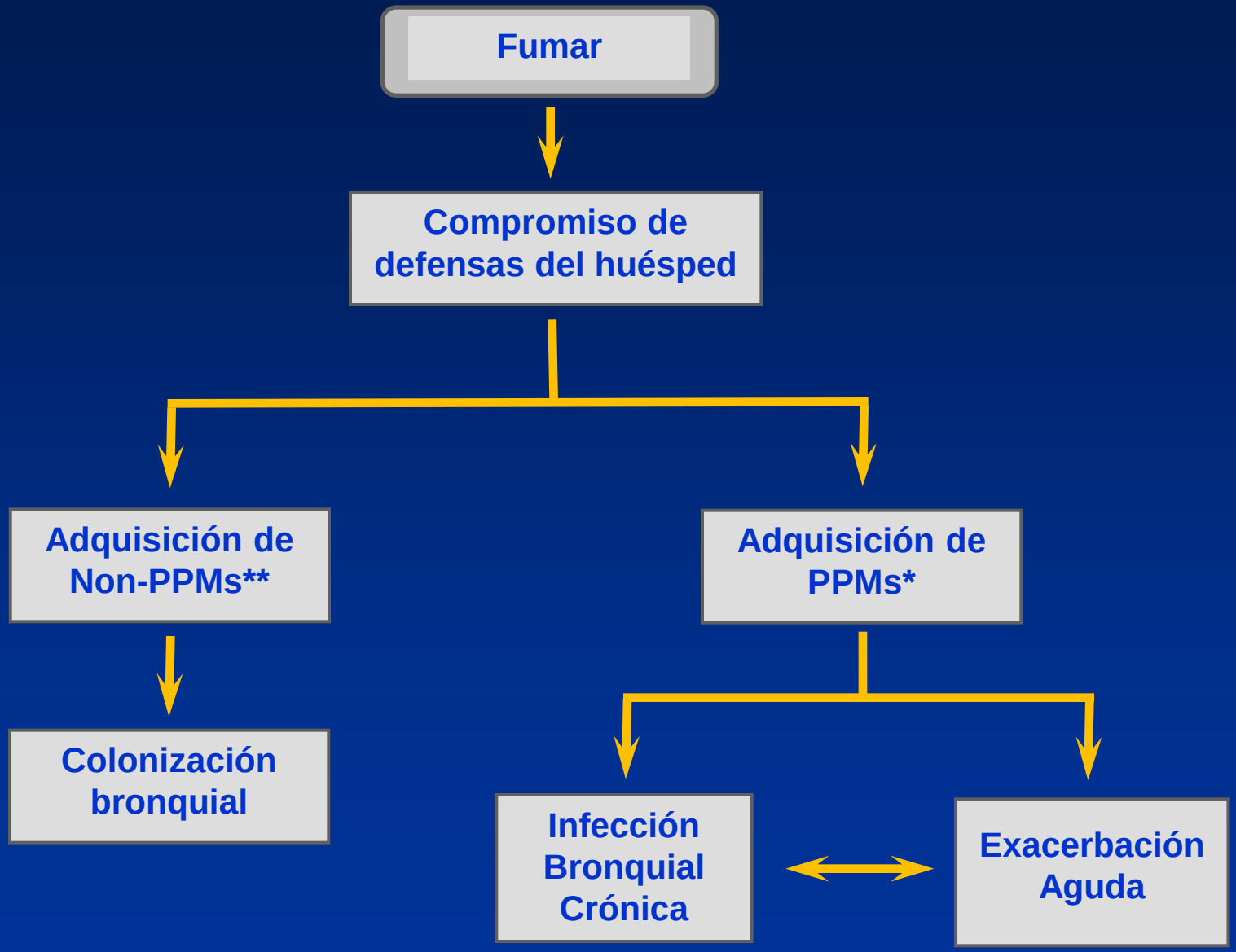
Universidad de Barcelona
Hospital Clinic, IDIBAPS

ALAT 2012, Montevideo

Patogenia de la EPOC



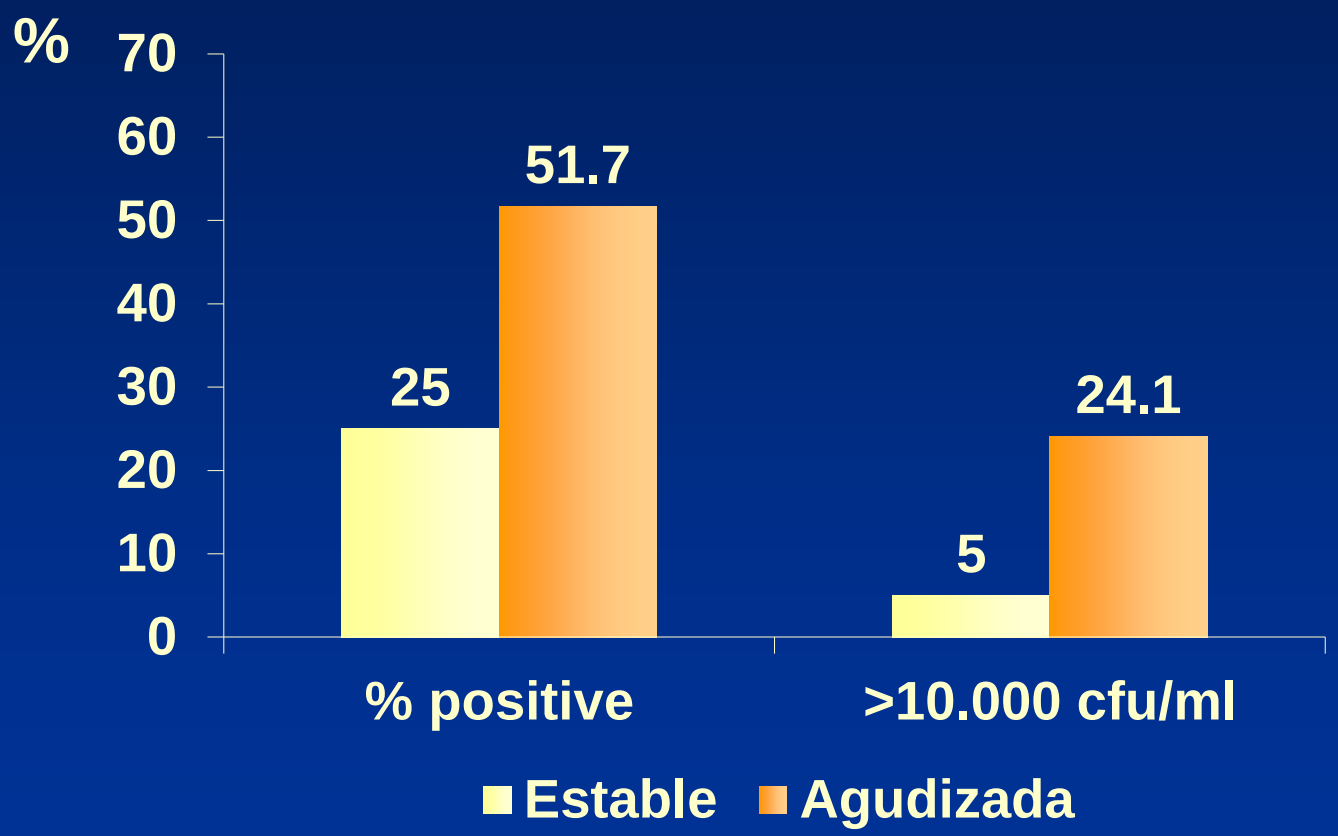
Barnes & Stockley. ERJ 2005;25:1084-1106



*PPMs: Microorganismos potencialmente patógenos
** Non-PPMs: Microorganismos potencialmente no patógenos

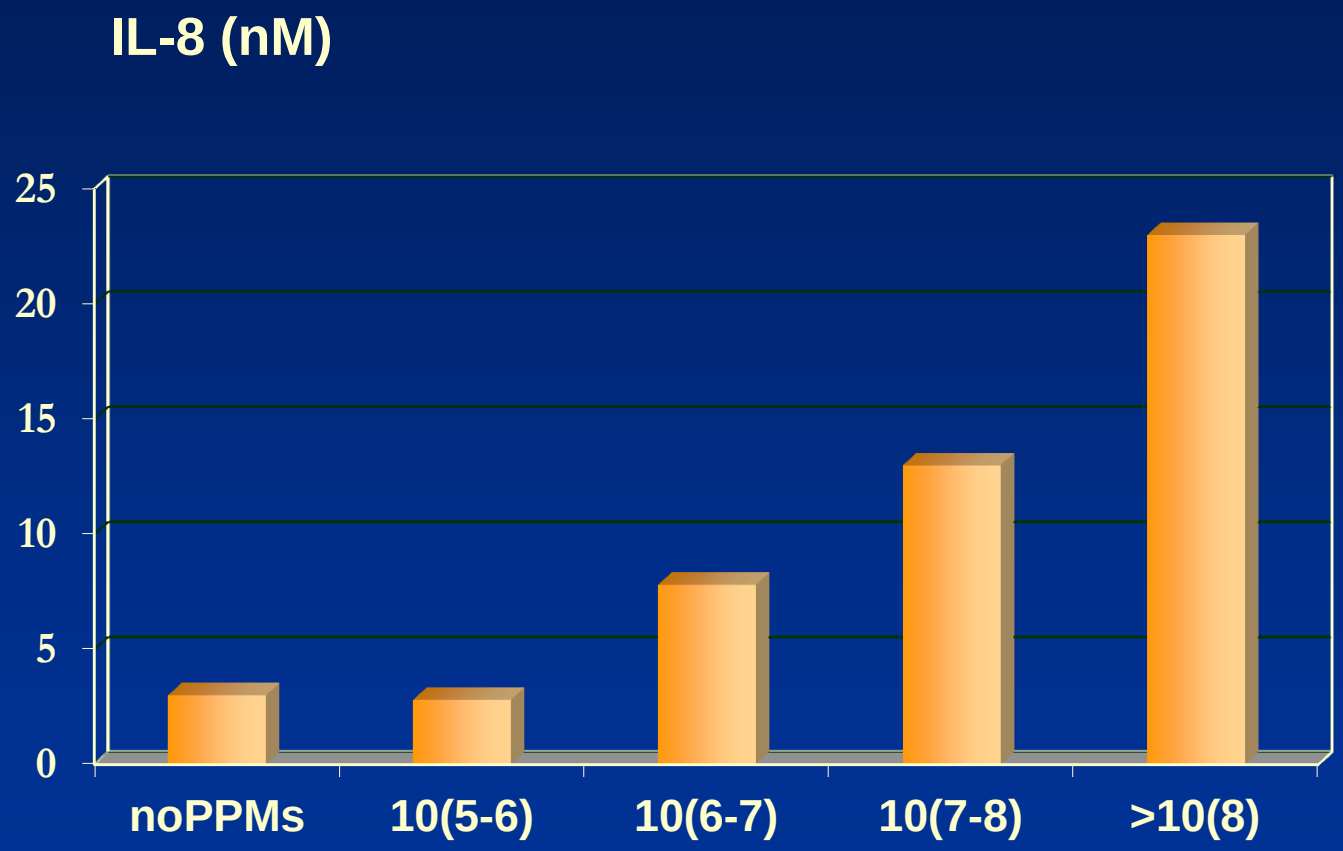

Infección Bronquial Crónica
Riesgo incrementado
Persistencia
Exacerbación Aguda
Intensidad
Duración
Intensidad
Duración
Inflamación bronquial
Inflamación sistémica
Declinación de FEV1
Compromiso de CdV

Cultivos de cepillo protegido en EPOC estable y agudizada



Monsó et al. AJRCCM 1995; 152: 1316-20

Colonización e inflamación

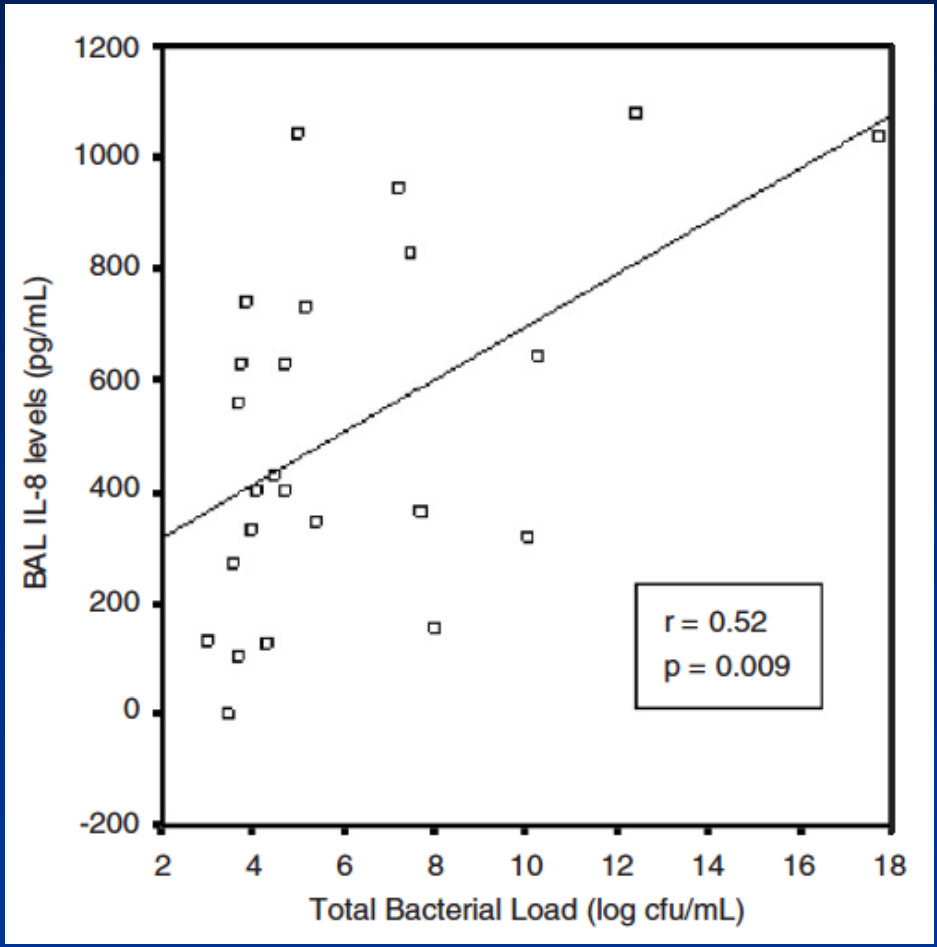


Cultivo cuantitativo de esputo en 160 pacientes en fase estable

Hill et al. Am J Med 2000; 109: 288-295

Inflamación pulmonar y carga bacteriana

Correlación entre carga total bacteriana del BAL y niveles de BAL IL-8 en pacientes con EPOC



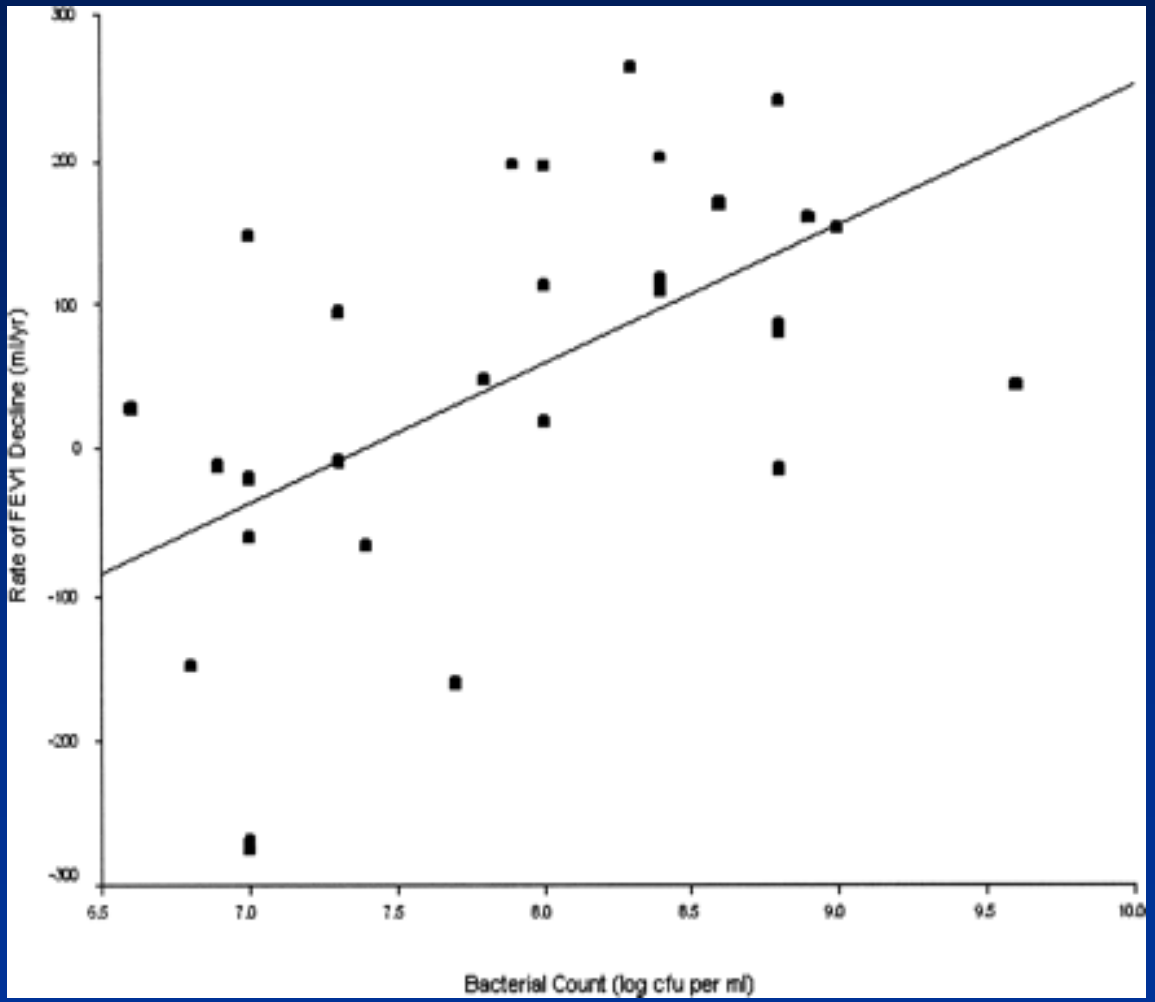
Tumkaya et al. Respir Med 2007;101:729-737

Prevalencia de la colonización en la EPOC

- 35,2% en muestras de PSB por broncoscopía
  - 11,5% Leve (FEV_1 65-79% teórico)
  - 27,8% Moderada (FEV_1 50-64% teórico)
  - 53,8% Grave (FEV_1 <50% teórico)

Zalacain et al. ERJ 1999; 13: 343-348

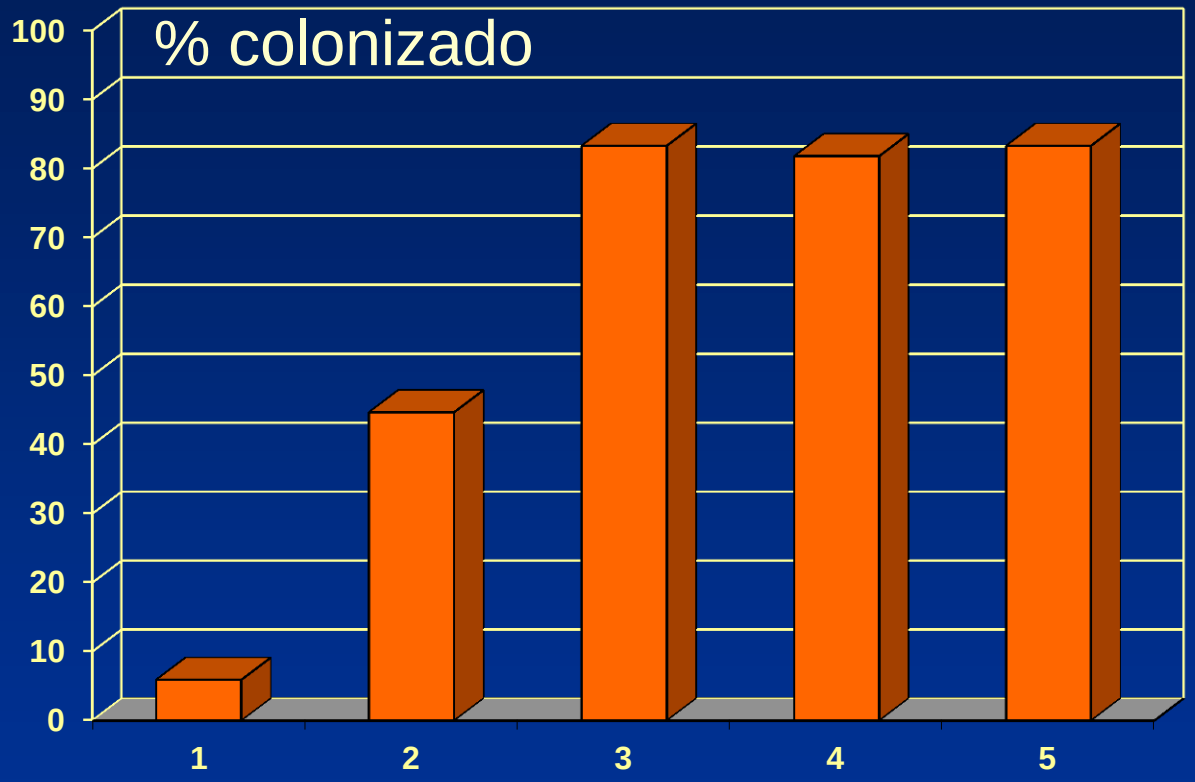
Colonización y función pulmonar



Correlación entre caída de FEV1 y carga bacteriana.
R= 0,56; p=0,001

Wilkinson et al. AJRCCM 2003;167:1090-1095

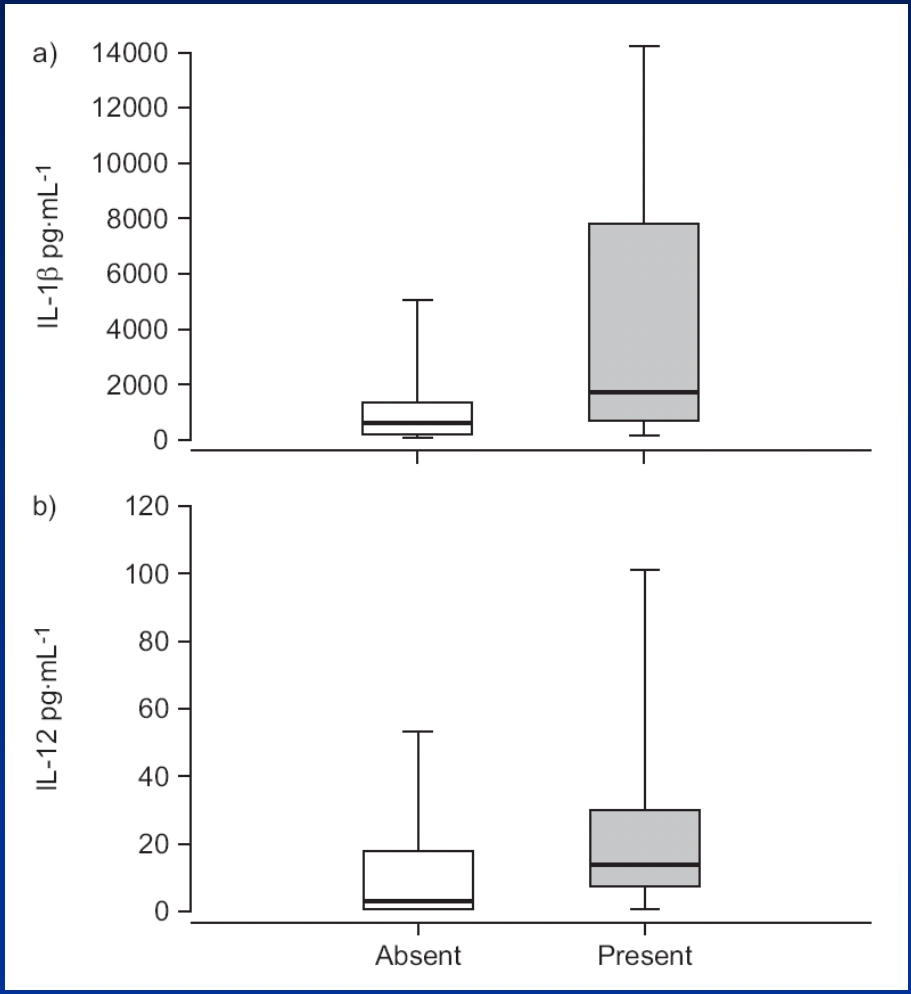
Colonización y Purulencia



Mucoide = 61.4% Purulento/mucopurulento= 38.6%

Miravitlles et al. Respir Res 2010; 11: 58

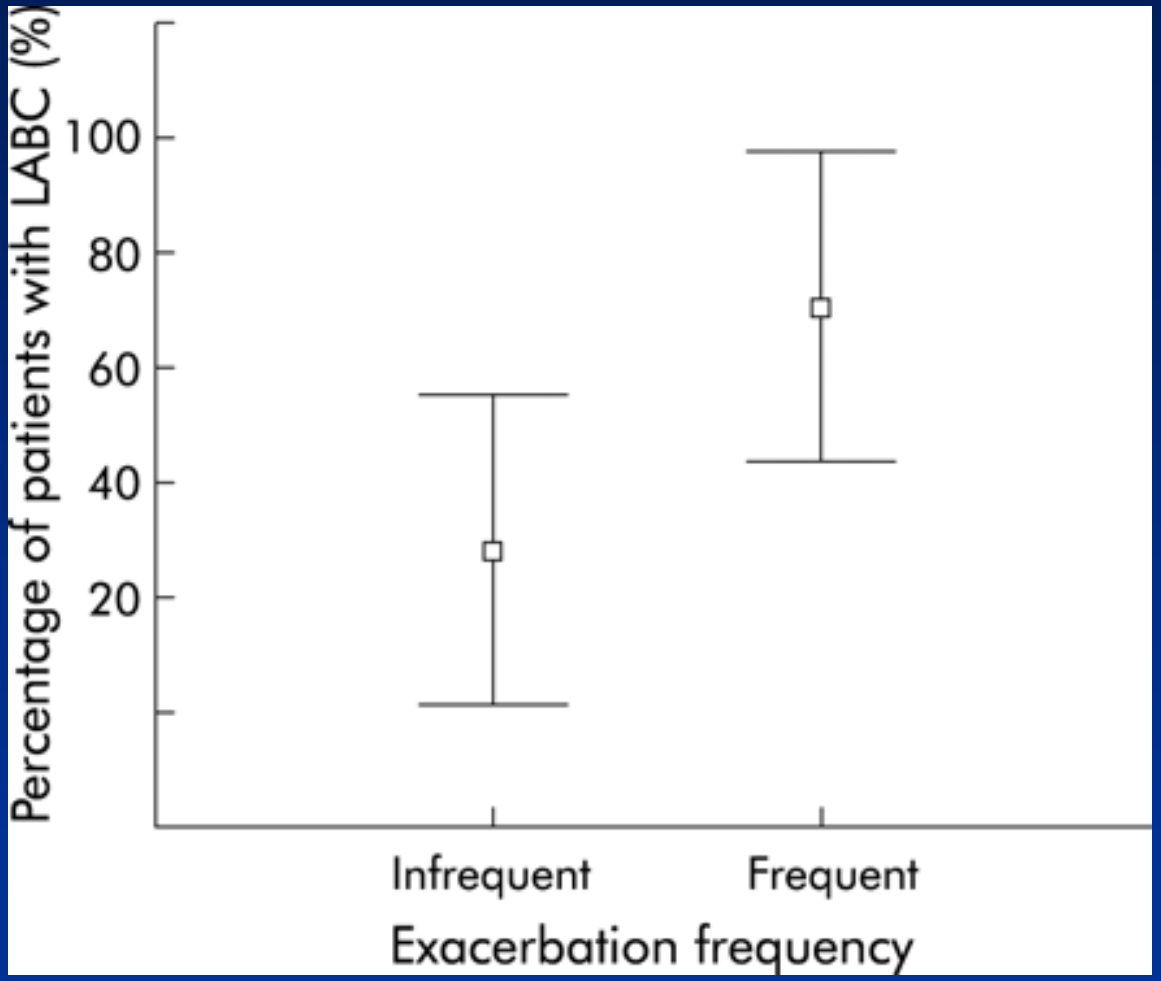
Colonización por Haemophilus e inflamación



Interleukina-1 β e IL-12 son marcadores de inflamación en esputo según la presencia de colonización bronquial por *Haemophilus influenzae*.

Marin et al. Eur Respir J 2010; 35: 295-302

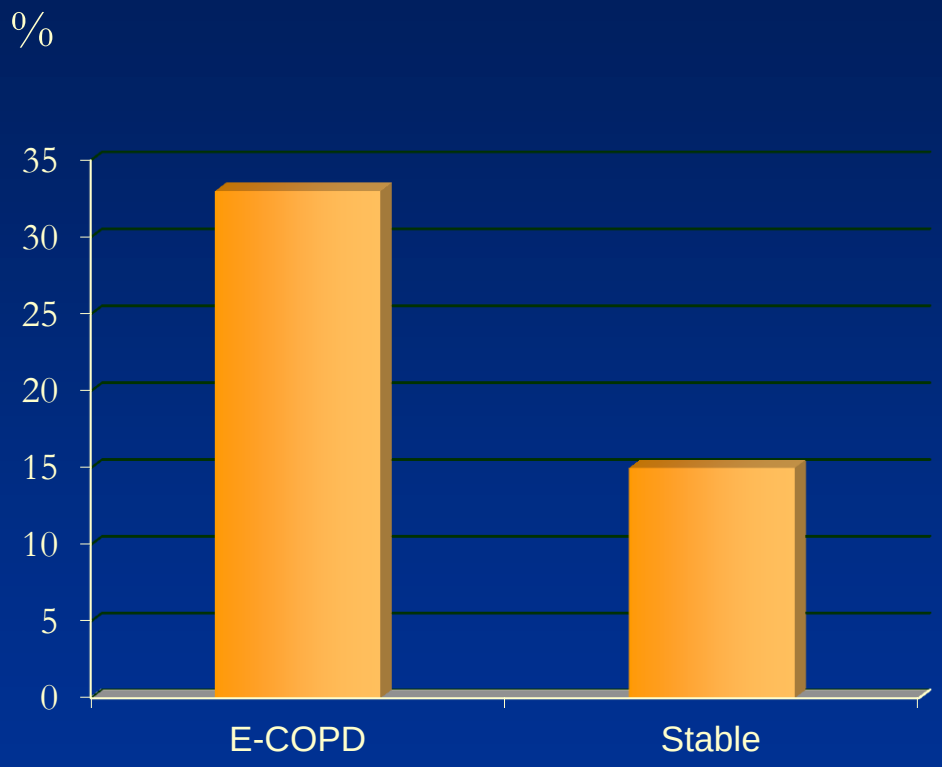
Colonización y Agudización



Relación entre colonización bacteriana y frecuencia de las agudizaciones.

Patel et al. Thorax 2002;57:759-764

La evidencia en contra de la colonización como factor de agudización



81 pacientes ambulatorios seguidos hasta por 56 meses: 374 Exacerbaciones de EPOC. Se tomaron muestras de esputo cada mes en la fase estable y durante la exacerbación de EPOC

Porcentaje de adquisición de nuevas cepas

RR=2.15 (1.8-2.5); p<0.01

Sethi et al. N Engl J Med 2002;347:465-471

Colonización bronquial

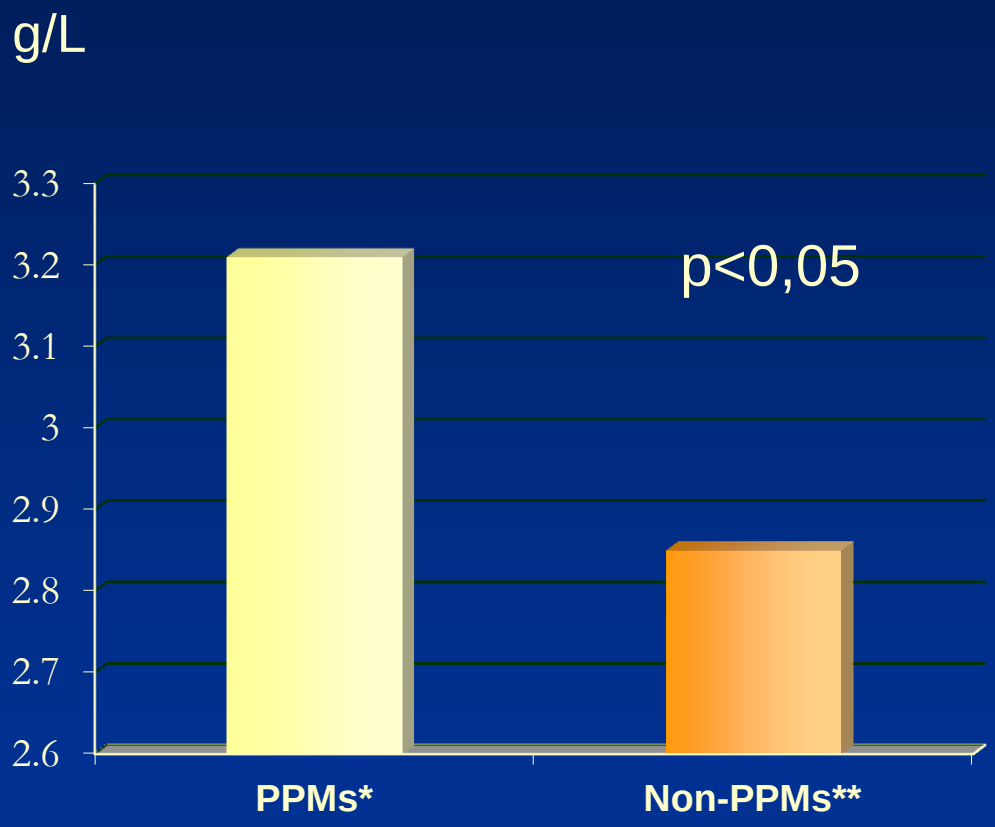
¿o no?

Colonización:

La presencia y multiplicación de microorganismos sin invasión o daño tisular

Mosby’s Medical Dictionary. 8th Edition

Colonización e inflamación sistémica



Concentraciones plasmáticas de fibrinógeno en 27 pacientes colonizados frente a 40 pacientes no colonizados

*PPMs: Microorganismos potencialmente patógenos
** Non-PPMs: Microorganismos potencialmente no patógenos

Banerjee et al. Eur Respir J 2004; 23: 685-691

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype

Alvar Agustí[1,2*], Lisa D. Edwards[3], Stephen I. Rennard[4], William MacNee[5], Ruth Tal-Singer[6], Bruce E. Miller[6], Jørgen Vestbo[7,8], David A. Lomas[9], Peter M. A. Calverley[10], Emiel Wouters[11], Courtney Crim[3], Julie C. Yates[3], Edwin K. Silverman[12], Harvey O. Coxson[13], Per Bakke[14], Ruth J. Mayer[3], Bartolome Celli[12], for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators

Methods and Findings: Six inflammatory biomarkers in peripheral blood (white blood cells (WBC) count and CRP, IL-6, IL-8, fibrinogen and TNF-α levels) were quantified in 1,755 COPD patients, 297 smokers with normal spirometry and 202 non-smoker controls that were followed-up for three years. We found that, at baseline, 30% of COPD patients did not show evidence of systemic inflammation whereas 16% had persistent systemic inflammation. Even though pulmonary abnormalities were similar in these two groups, persistently inflamed patients during follow-up had significantly increased all-cause mortality (13% vs. 2%, $p<0.001$) and exacerbation frequency (1.5 (1.5) vs. 0.9 (1.1) per year, $p<0.001$) compared to non-inflamed ones. As a descriptive study our results show associations but do not prove causality. Besides this, the inflammatory response is complex and we studied only a limited panel of biomarkers, albeit they are those investigated by the majority of previous studies and are often and easily measured in clinical practice.

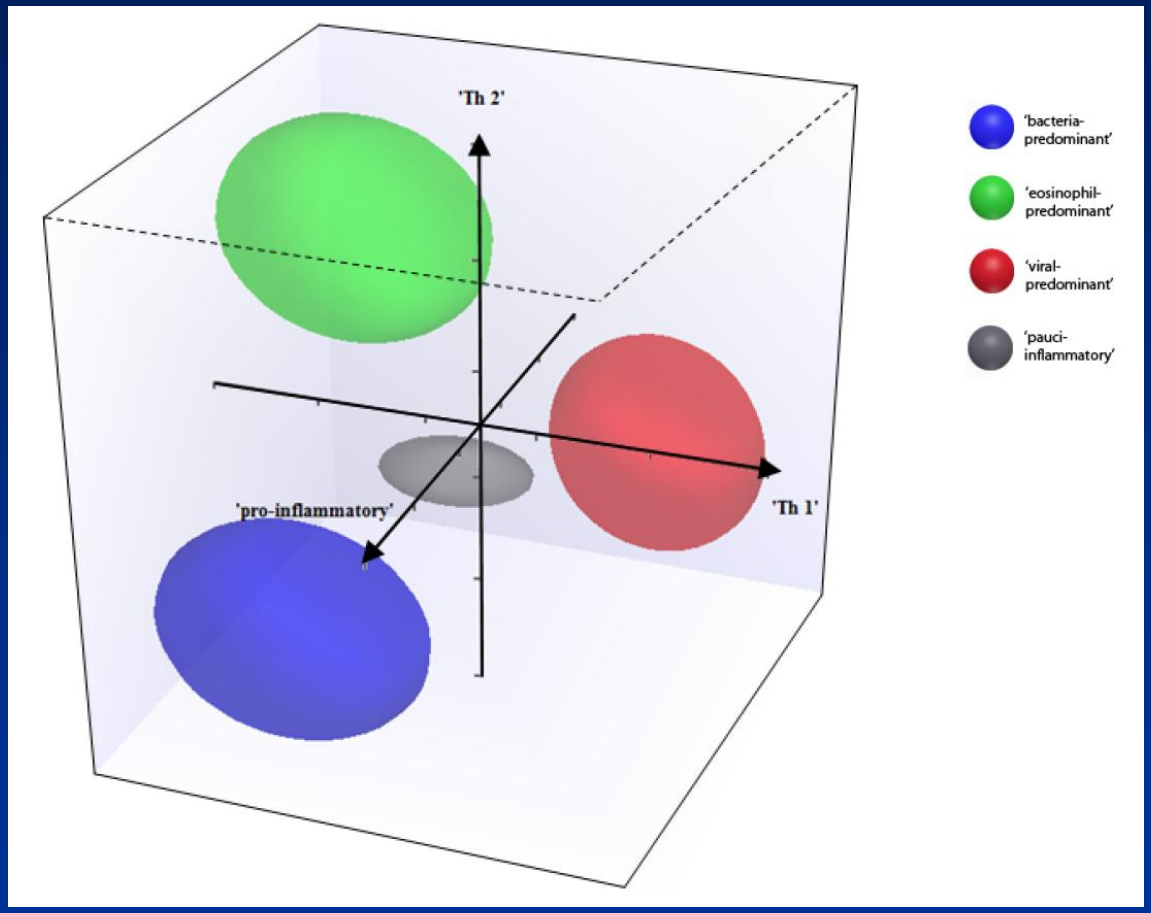
Fenotipos exacerbadores

Estudio sobre 182 exacerbaciones en 86 pacientes:

Atópicos 20%.

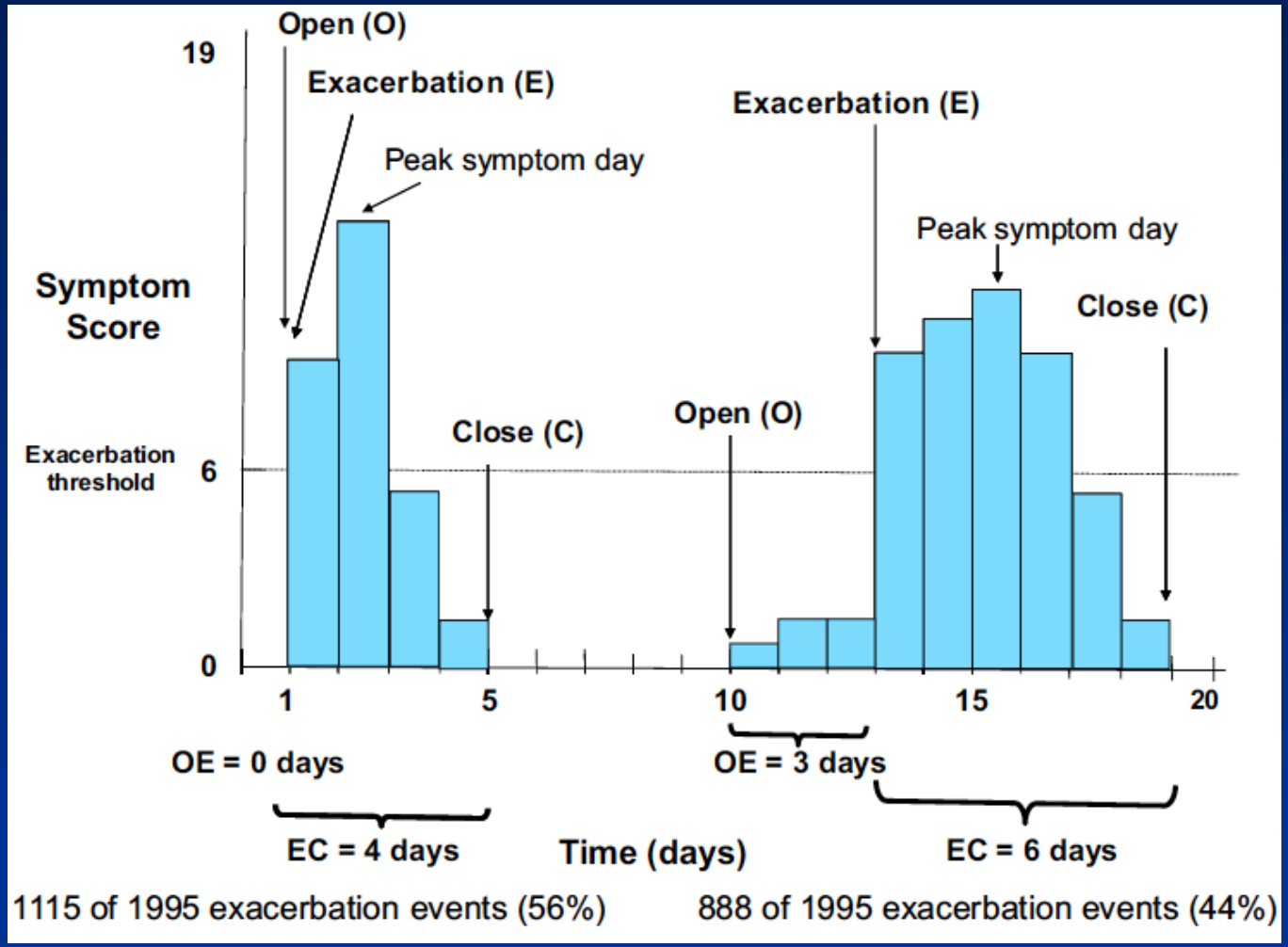
Colonizados 28%.

Inflamación eosinofílica de la vía aérea 27%



Bafadhel et al AJRCCM 2011; 184: 662-671

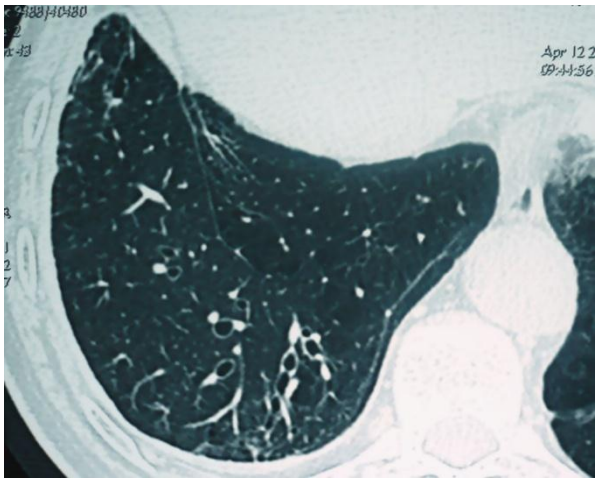
Fenotipos Exacerbadores

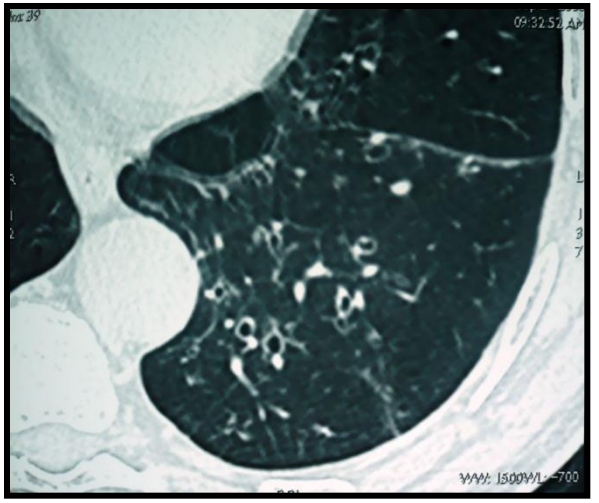


Aaron et al. Thorax 2012; 67: 238-243

EPOC y Bronquiectasias

Patients with bronchiectasis n (%)	53 (57.6%)
Type, n (%) [+]	
-Cilindrical	48 (90.6%)
-Cystic	10 (18.9%)
Location, n (%)	
-Only upper lobes	6 (11.3%)
-Only lower lobes	32 (60.4%)
-Only lingula or middle lobule	15 (28.3%)
-Only right	7 (13.2%)
-Only left	5 (9.4%)
-Bilateral	41 (77.4%)
-Central bronchiectasis	2 (3.8%)
Extension, n (%)	
-Localized (only 1 lobule)	8 (15.1%)
-Disseminated (4 or more lobules)	10 (18.9%)
-Nº affected lobules, mean (SD)	2.1 (2.2)
-Nº affected segments, mean (SD)	3.8 (4.6)





Martínez-García et al. Chest 2011; 140: 1130-37

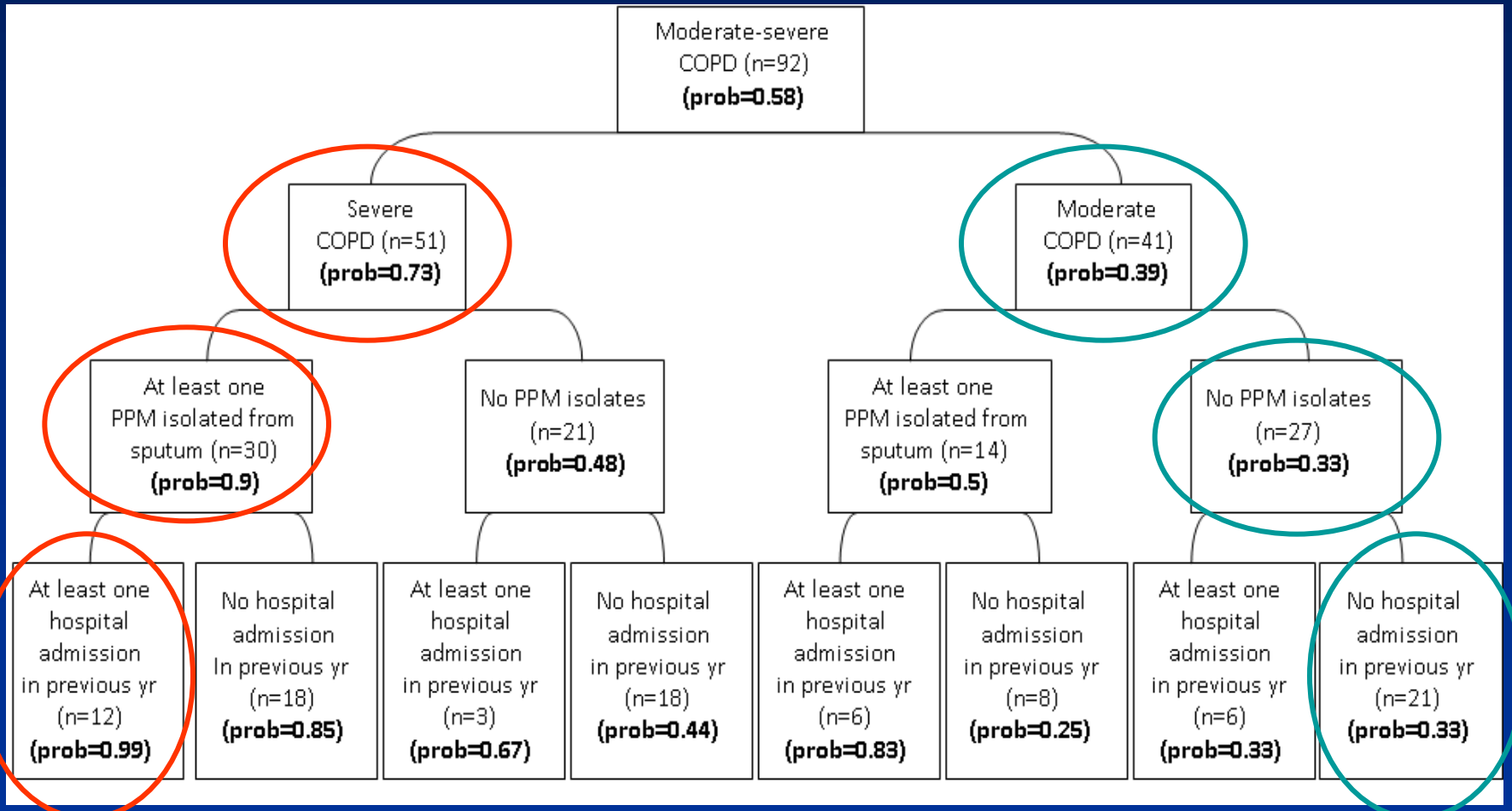
EPOC y Bronquiectasias

	Univariate analysis		Adjusted multivariate analysis	
Variables in the equation	**OR (95% CI)**	**p**	**OR (95% CI)**	**p**
Severe COPD (FEV1≤50%)	4.13 (1.71-9.94)	0.001	***3.87 (1.38-10.5)***	***0.01***
PPM isolates*	5.19 (2.08-12.9)	0.001	***3.59 (1.3-9.9)***	***0.014***
At least one hospital admission in the previous year	3.07 (1.09-8.65)	0.024	***3.07 (1.07-8.77)***	***0.037***
At least four acute antibiotic treatments	4.73 (1.26-17.7)	0.012	3.1 (0.58-15.5)	0.18
Chronic expectoration	4.89 (1.5-15.86)	0.004	2.8 (1.02-7.7)	0.054
Home oxygen therapy	4.12 (1.38-12.3)	0.007	1.1 (0.25-4.9)	0.89
Fibrinogen (mg/dl)	1.01 (1-1.01)	0.011	1.1 (0.99-1.01)	0.49
Albumin (mg/dl)	0.21 (0.05-0.86)	0.03	0.5 (0.08-3.02)	0.28

Martínez-García et al. Chest 2011; 140: 1130-37

EPOC y Bronquiectasias

Probabilidad (pretest) de tener bronquiectasias de acuerdo a las características de la EPOC



Martínez-García et al. Chest 2011; 140: 1130-37

EPOC y Bronquiectasias

Parámetro	LL BC* No	LL BC* Si	p
IL-8 en esputo en estado estable	3.6 (1.9-4.6)	4.6 (3.2-5.8)	0.001
IL-6 en esputo en estado estable	62.6 (13-178)	96.2 (19-219)	0.03
Tiempo para la recuperación después de la exacerbación, días	10	12	0.001

EPOC (n=54), FEV1 media = 0.97 L.
Frecuencia de bronquiectasias 50%, en Lóbulo Inf 33%

* LL BC : Lower Lobe Bacterial Colonisation (Colonización Bacteriana del Lóbulo Inferior)

Patel et al. AJRCCM 2004; 170: 400-407

Riesgo de colonización por *P.aeruginosa*

Autor, año	Factores de riesgo
Eller, 1998	FEV1 < 35% Pretratamiento con antibióticos
Miravitlles, 1999	FEV1 < 50%
Monsó, 2003	FEV1 bajo Uso de esteroides orales Antibióticos en los 3 meses previos Efecto protector de la vacuna contra influenza
Allegra, 2005	FEV1 < 35%
Lode, 2007	FEV1 < 35% Uso de esteroides sistémicos Antibióticos en los 3 meses previos
García-Vidal, 2009	Indice de BODE empeorado Admisiones en al año anterior Esteroides sistémicos Aislamiento previo de *P. aeruginosa*

Estrategias contra la colonización (¿infección?) crónica

1-ESTRATEGIAS ANTIBIÓTICAS

2-ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA FUNCIÓN CELULAR

3-ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA INMUNIDAD HUMORAL

Eur Respir J 2009; 34: 1066–1071
DOI: 10.1183/09031936.00195608

Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD

M. Miravitlles*, A. Marín#, E. Monsó¶, S. Vilà*, C. de la Roza+, R. Hervás¶, C. Esquinas*, M. García¶, L. Millares¶, J. Morera¶ and A. Torres§

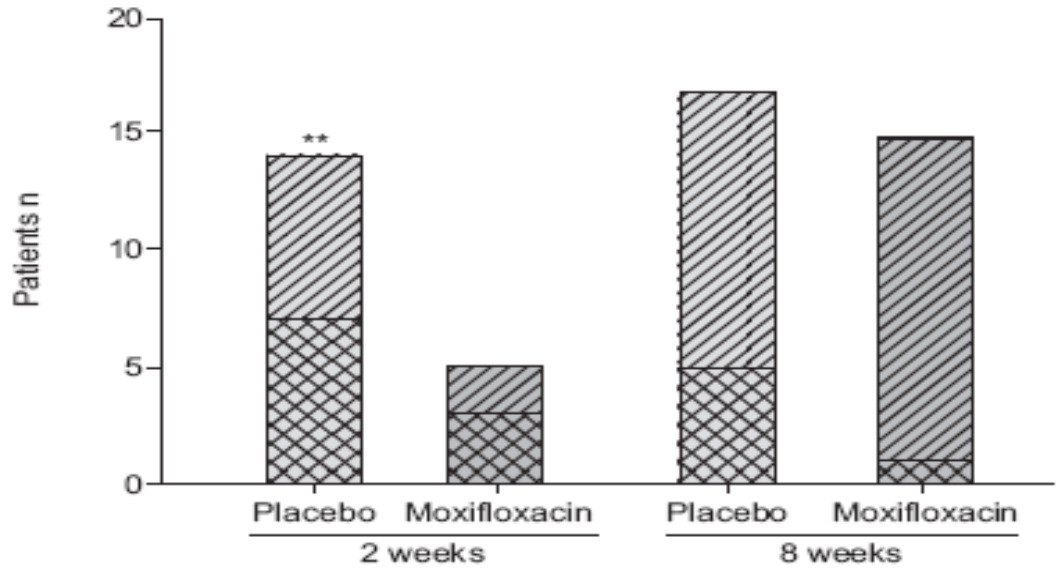


FIGURE 1. Number of patients with positive isolation of potentially pathogenic microorganisms (PPMs) in sputum at 2 and 8 weeks after randomisation. Numbers are the result of adding the percentage of patients with persistent (▨) and newly acquired (▨) strains identified by sputum culture and detection of the DNA of PPMs by PCR (table 2). **: p=0.01.

Sethi *et al. Respiratory Research* 2010, **11**:10
http://respiratory-research.com/content/11/1/10

RESPIRATORY RESEARCH

RESEARCH **Open Access**

Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial

Sanjay Sethi[1*], Paul W Jones[2], Marlize Schmitt Theron[3], Marc Miravitlles[4], Ethan Rubinstein[5], Jadwiga A Wedzicha[6], Robert Wilson[7], the PULSE Study group

Methods: Stable patients with COPD were randomized in a double-blind, placebo-controlled trial to receive moxifloxacin 400 mg PO once daily (N = 573) or placebo (N = 584) once a day for 5 days. Treatment was repeated every 8 weeks for a total of six courses. Patients were repeatedly assessed clinically and microbiologically during the 48-week treatment period, and for a further 24 weeks' follow-up.

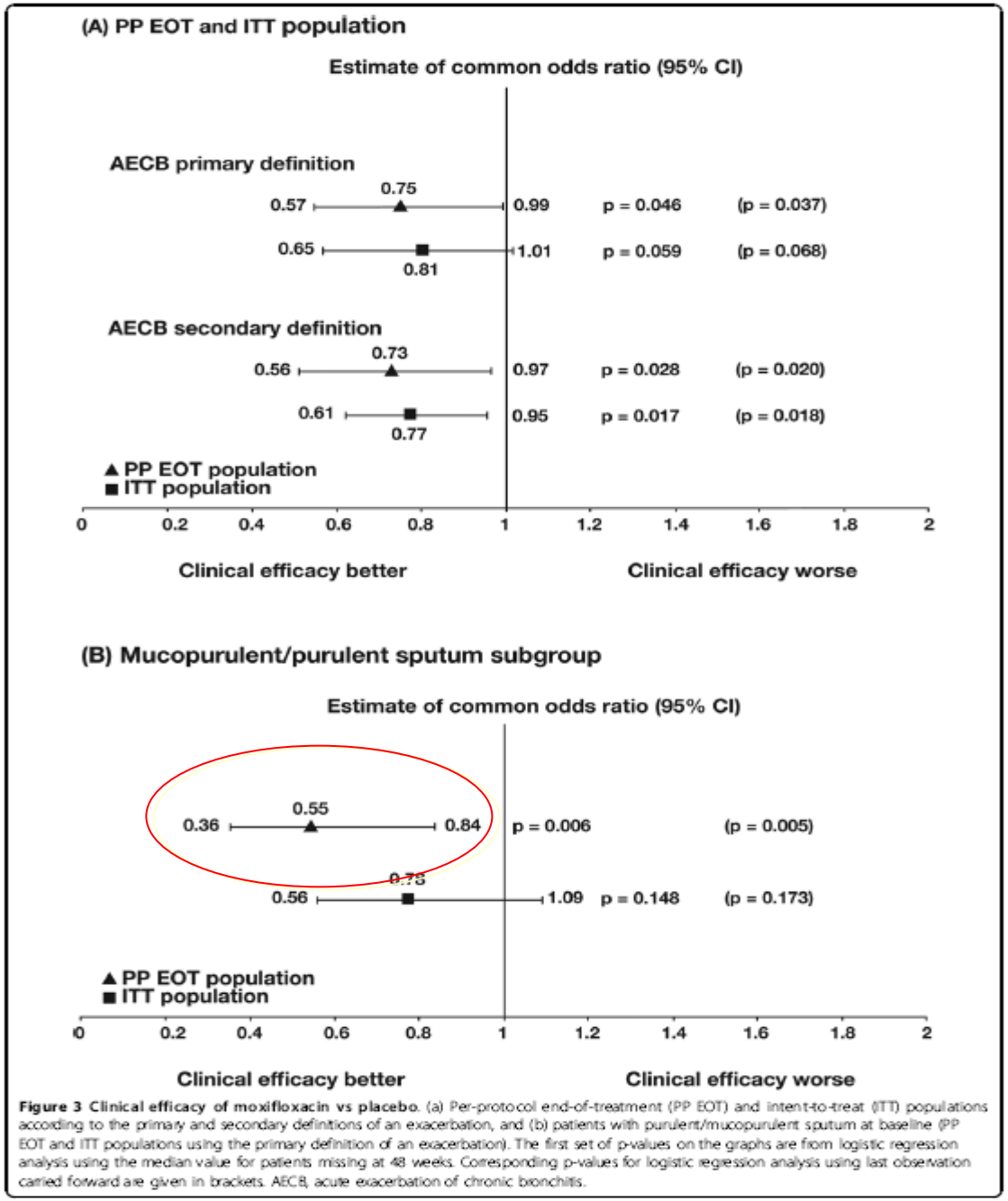


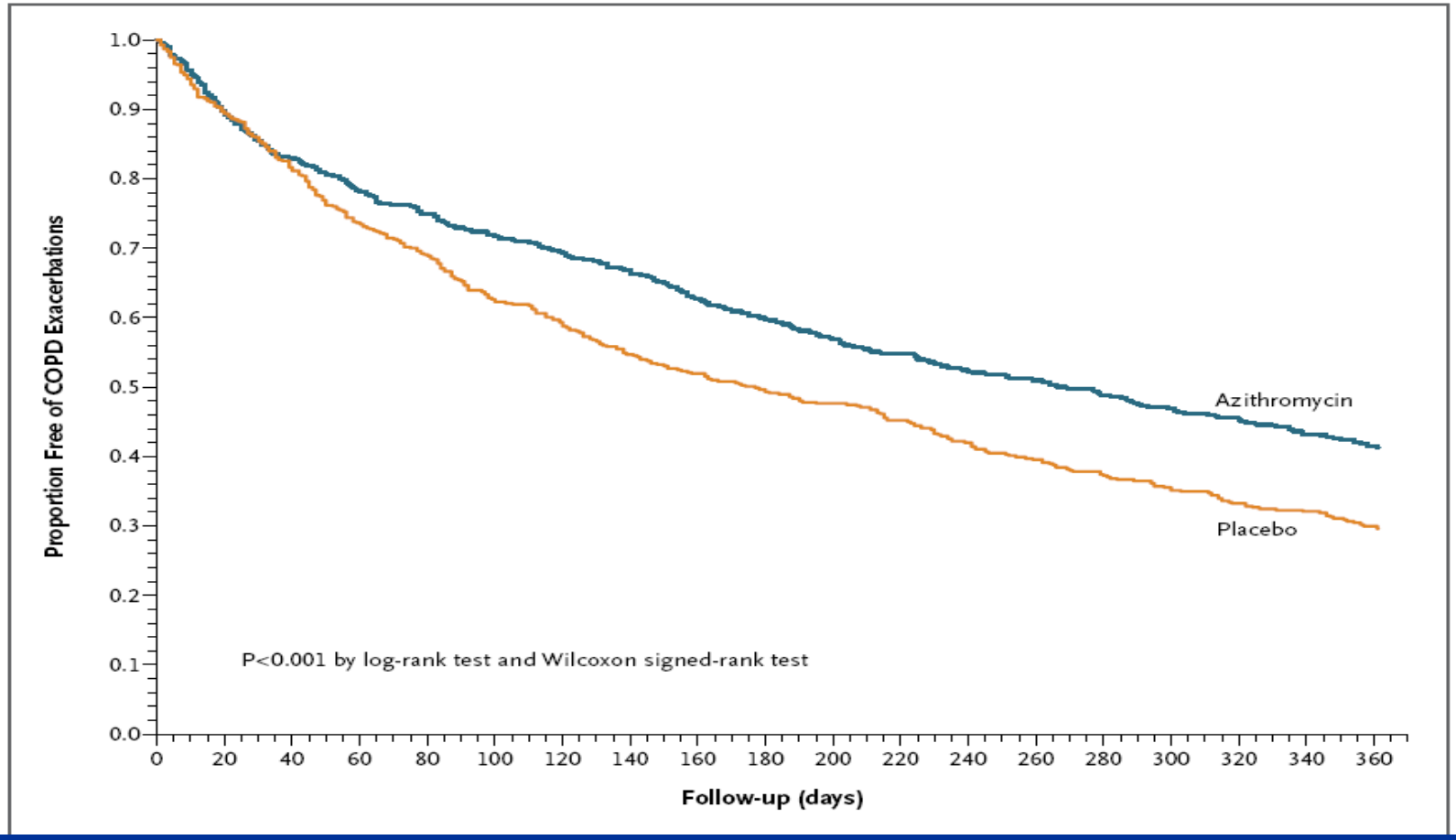
Figure 3 Clinical efficacy of moxifloxacin vs placebo. (a) Per-protocol end-of-treatment (PP EOT) and intent-to-treat (ITT) populations according to the primary and secondary definitions of an exacerbation, and (b) patients with purulent/mucopurulent sputum at baseline (PP EOT and ITT populations using the primary definition of an exacerbation). The first set of p-values on the graphs are from logistic regression analysis using the median value for patients missing at 48 weeks. Corresponding p-values for logistic regression analysis using last observation carried forward are given in brackets. AECB, acute exacerbation of chronic bronchitis.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

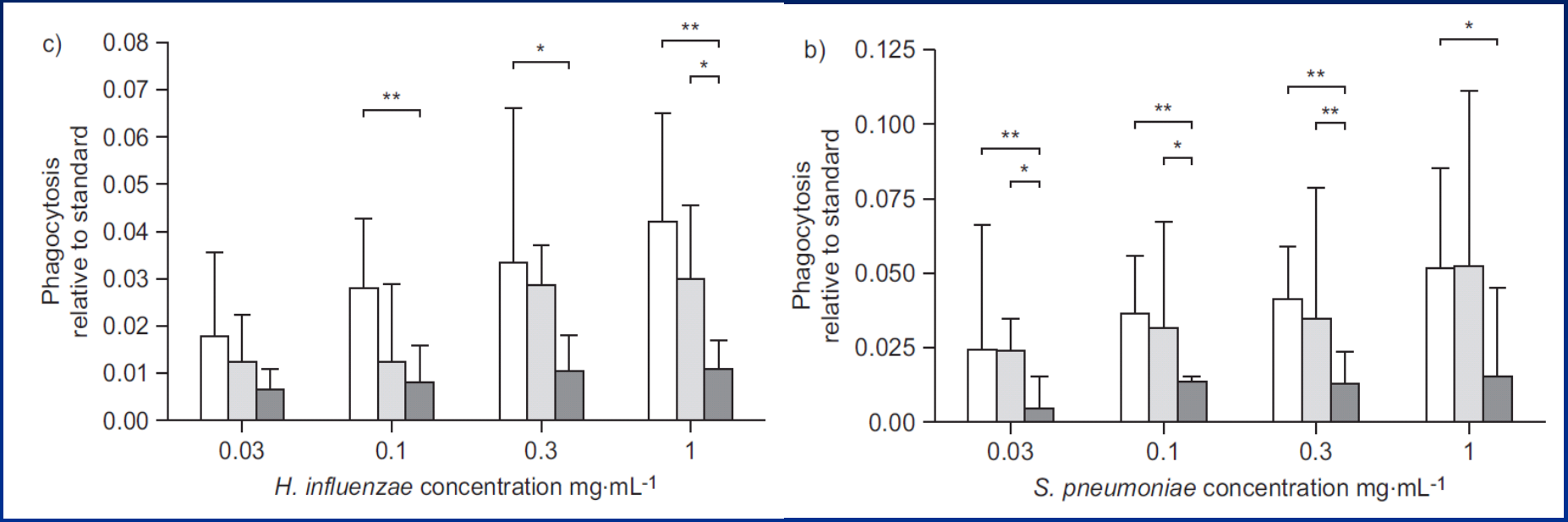
ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 25, 2011 VOL. 365 NO. 8

Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD

Richard K. Albert, M.D., John Connett, Ph.D., William C. Bailey, M.D., Richard Casaburi, M.D., Ph.D., J. Allen D. Cooper, Jr., M.D., Gerard J. Criner, M.D., Jeffrey L. Curtis, M.D., Mark T. Dransfield, M.D., MeiLan K. Han, M.D., Stephen C. Lazarus, M.D., Barry Make, M.D., Nathaniel Marchetti, M.D., Fernando J. Martinez, M.D., Nancy E. Madinger, M.D., Charlene McEvoy, M.D., M.P.H., Dennis E. Niewoehner, M.D., Janos Porsasz, M.D., Ph.D., Connie S. Price, M.D., John Reilly, M.D., Paul D. Scanlon, M.D., Frank C. Sciurba, M.D., Steven M. Scharf, M.D., Ph.D., George R. Washko, M.D., Prescott G. Woodruff, M.D., M.P.H., and Nicholas R. Anthonisen, M.D., for the COPD Clinical Research Network



Alteraciones de la fagocitosis de los macrófagos en la EPOC



Respuestas fagocitarias de los macrófagos derivados de monocitos de no fumadores, exfumadores y pacientes con EPOC

Taylor et al. Eur Respir J 2010; 35: 1039-1047

Conclusiones

1-La colonización bronquial es frecuente en el paciente EPOC estable

2-Las consecuencias de ello se traducen en mayor inflamación, más agudizaciones y perdida de función pulmonar

3-Las estrategias antibióticas han sido parcialmente efectivas

4-La existencia asociada de bronquiectasias y los defectos en la inmunidad pueden jugar un papel importante