

Infecció bronquial en la MPOC: importància i tractament

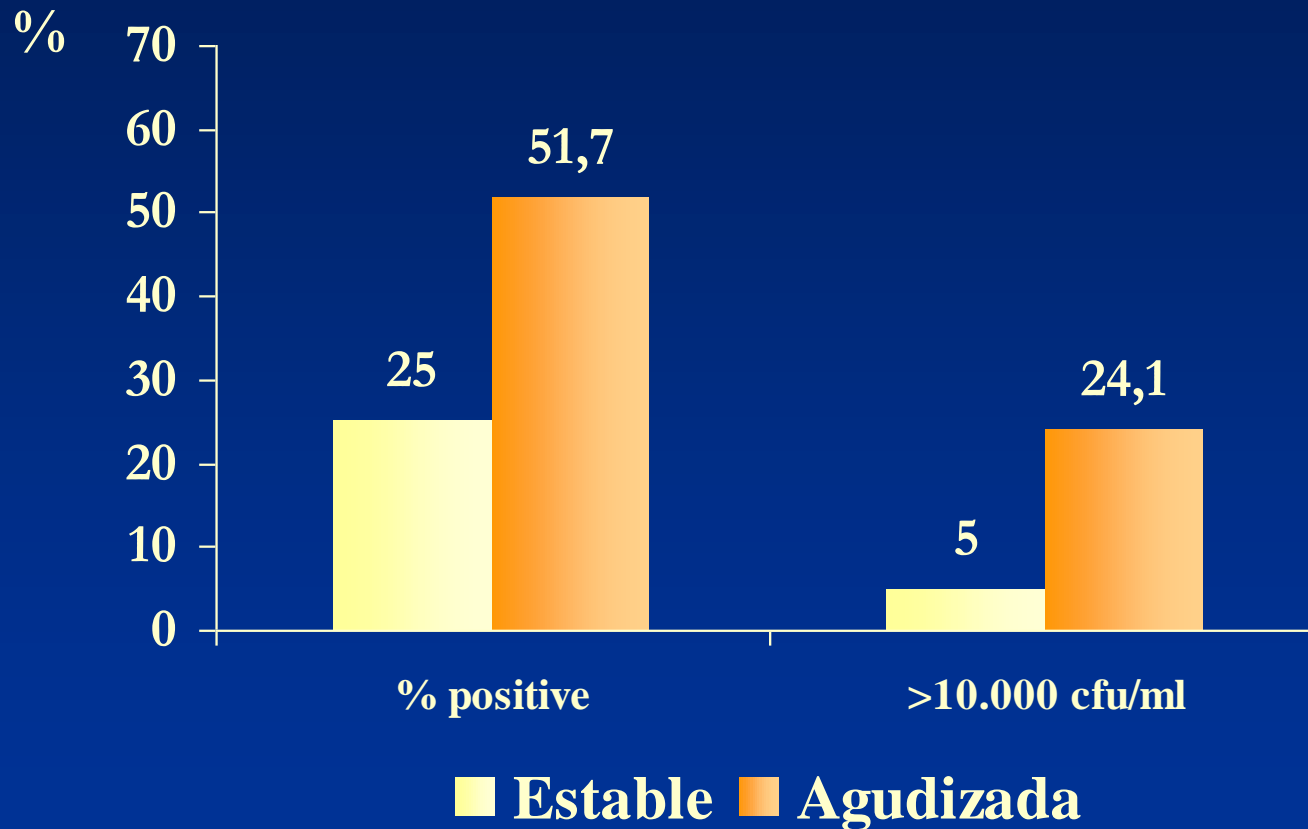
Marc Miravittles

Fundació Clínic. IDIBAPS

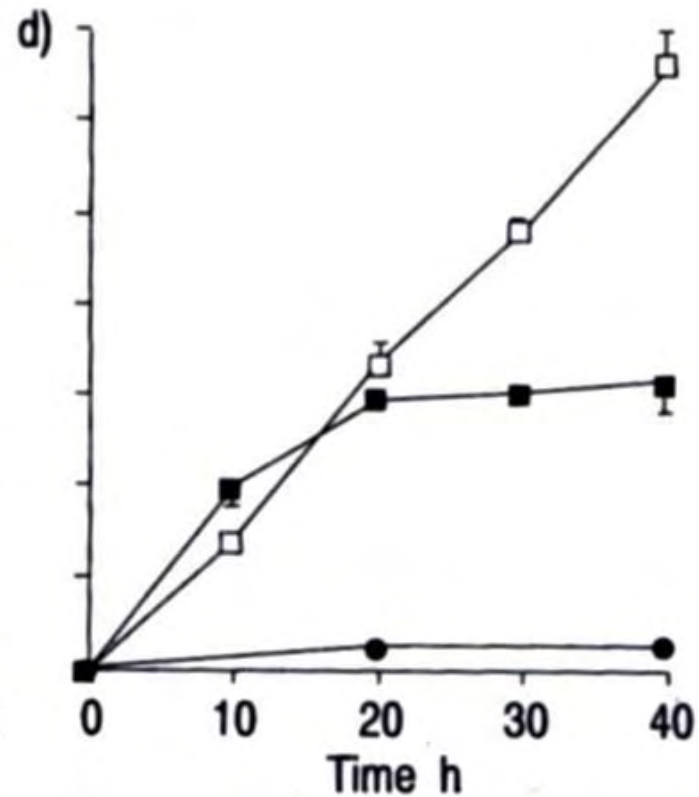
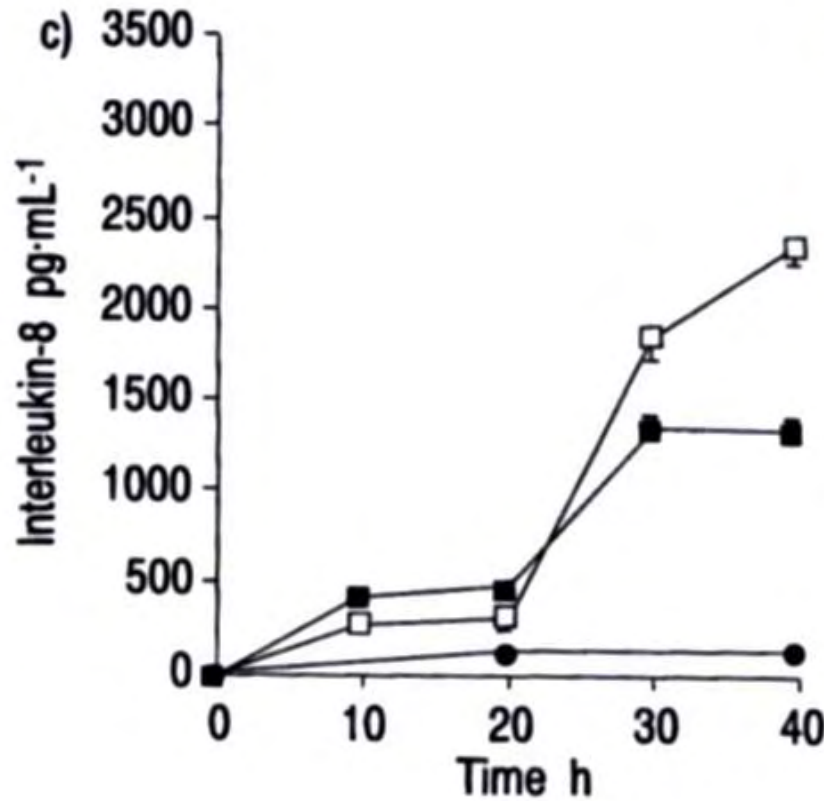
Hospital Clínic. Barcelona

marcm@separ.es

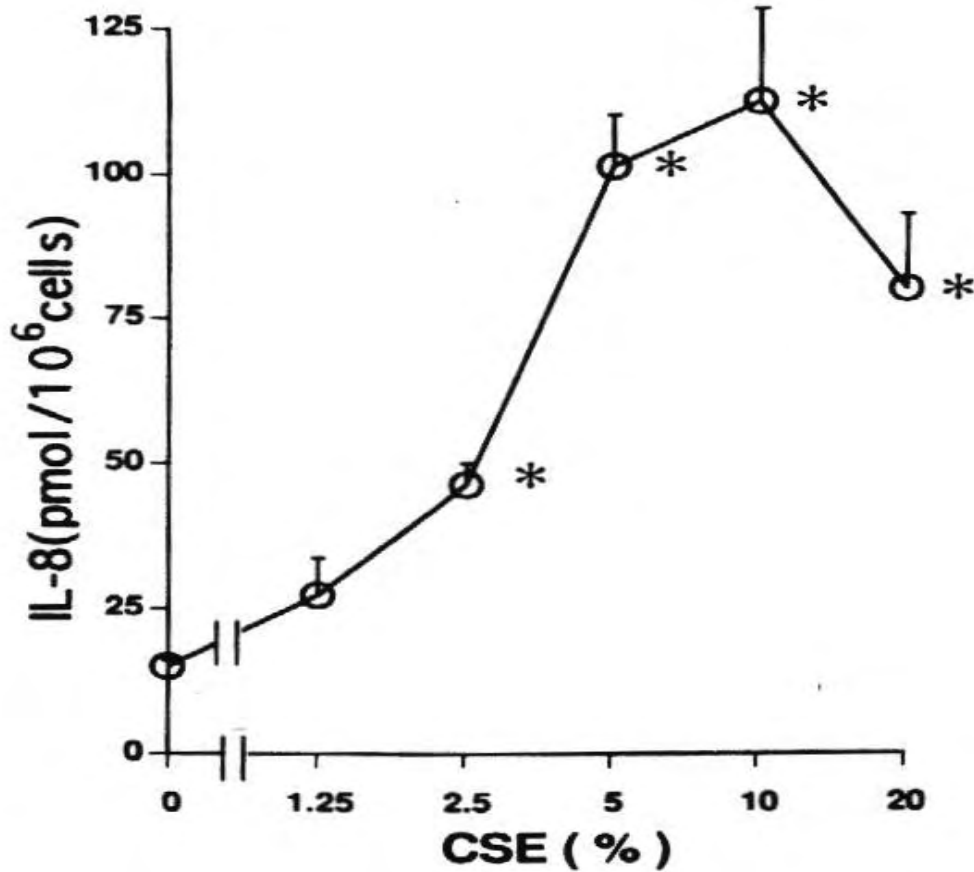
Cultivos de cepillo protegido en EPOC estable y agudizada



Colonización bronquial y EPOC



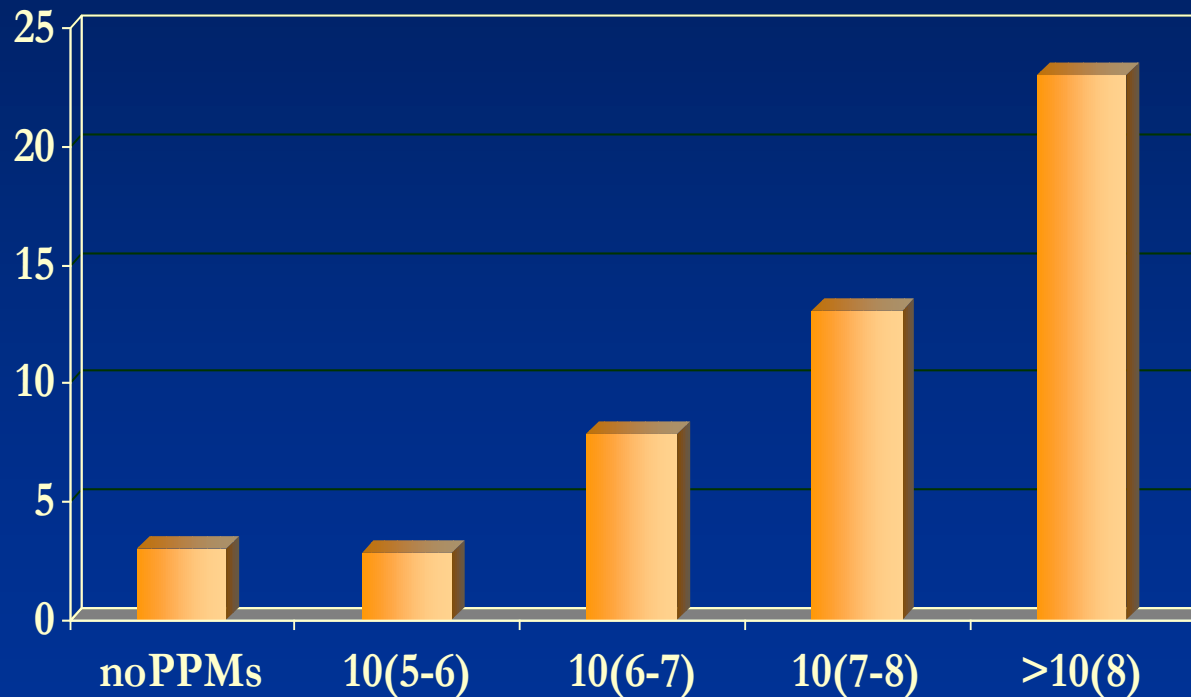
Patogenia de la EPOC



Producción de IL-8 por células epiteliales en respuesta a la exposición a extracto de humo de cigarrillo

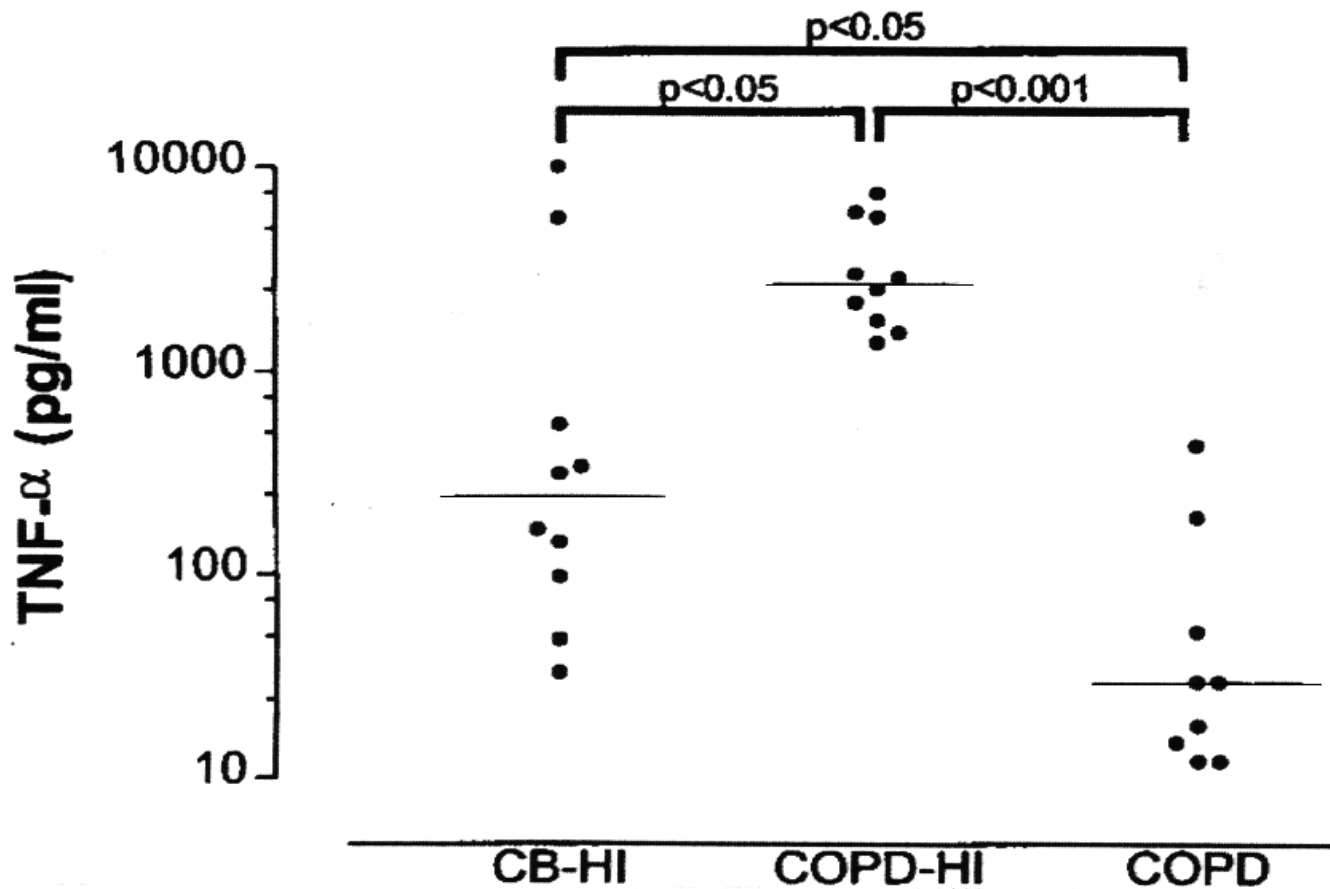
Colonización e inflamación

IL-8 (nM)

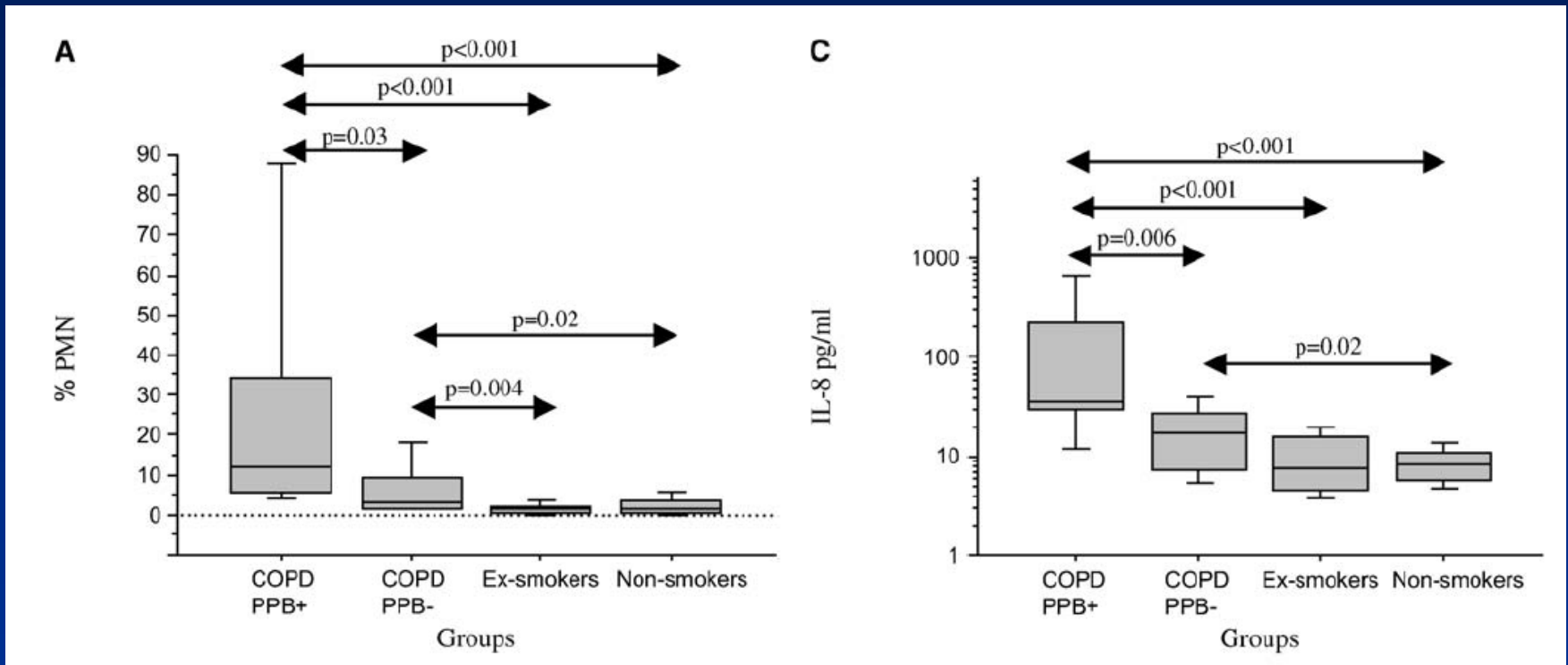


Cultivo
cuantitativo
de esputo
en 160
pacientes
en fase
estable

Colonización bronquial y EPOC

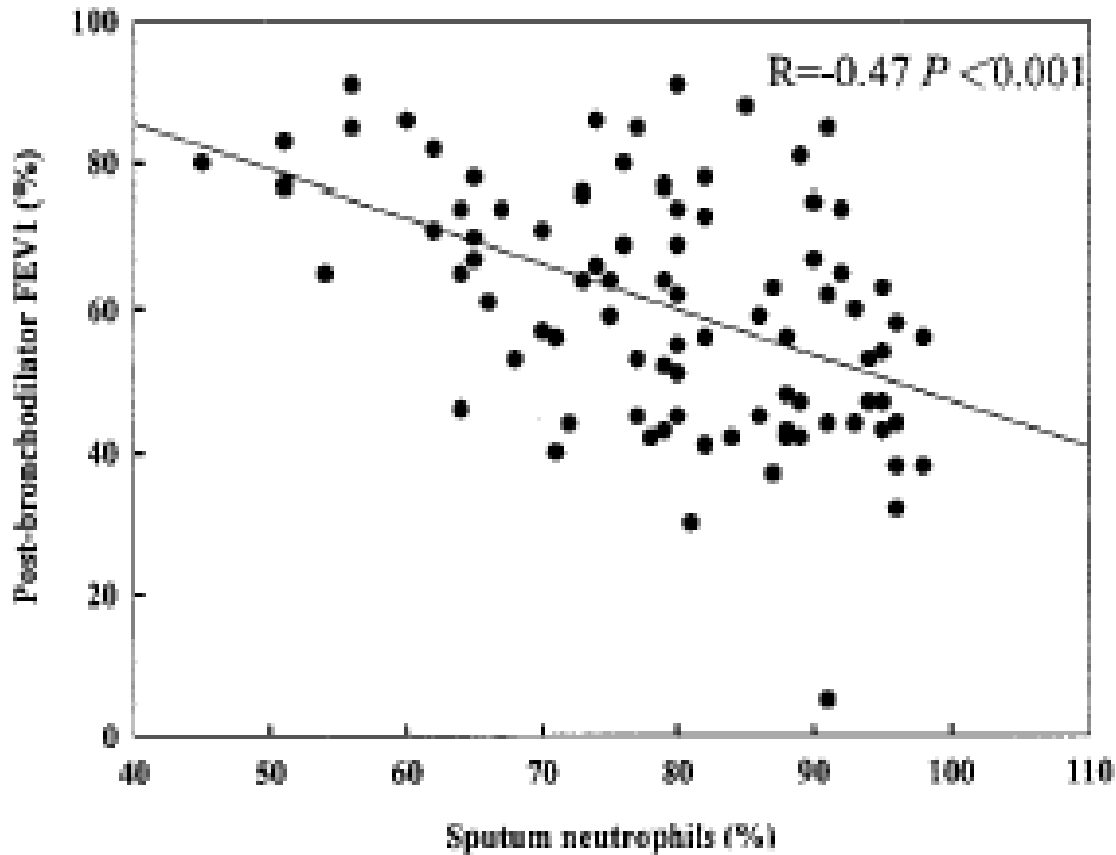


Impacto de la colonización



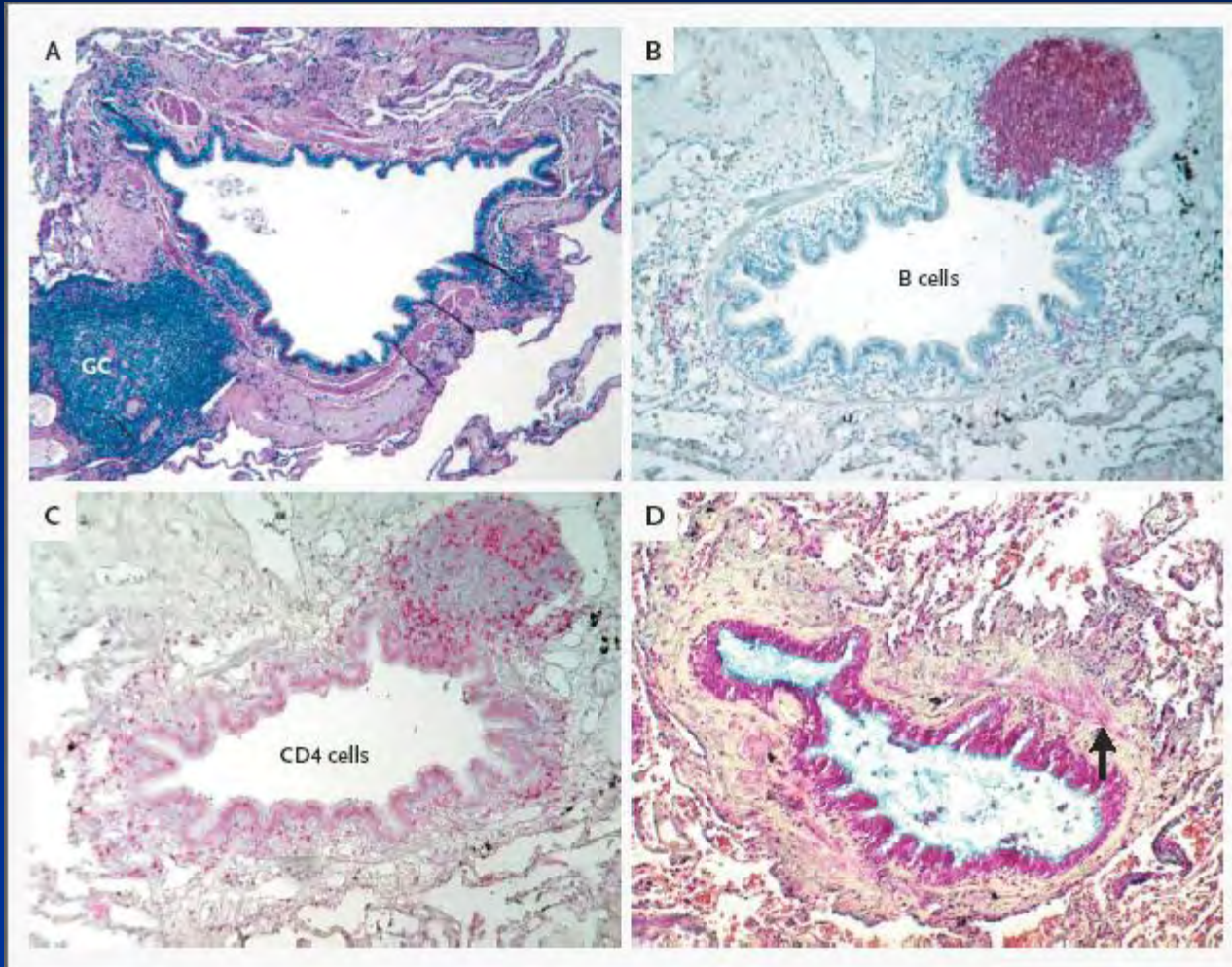
Determinaciones en BAL en pacientes exfumadores con EPOC con o sin colonización bronquial

Inflamación en la EPOC



Correlación
entre neutrofilia
en esputo
y alteración
de la función
pulmonar
en EPOC

Infección y EPOC

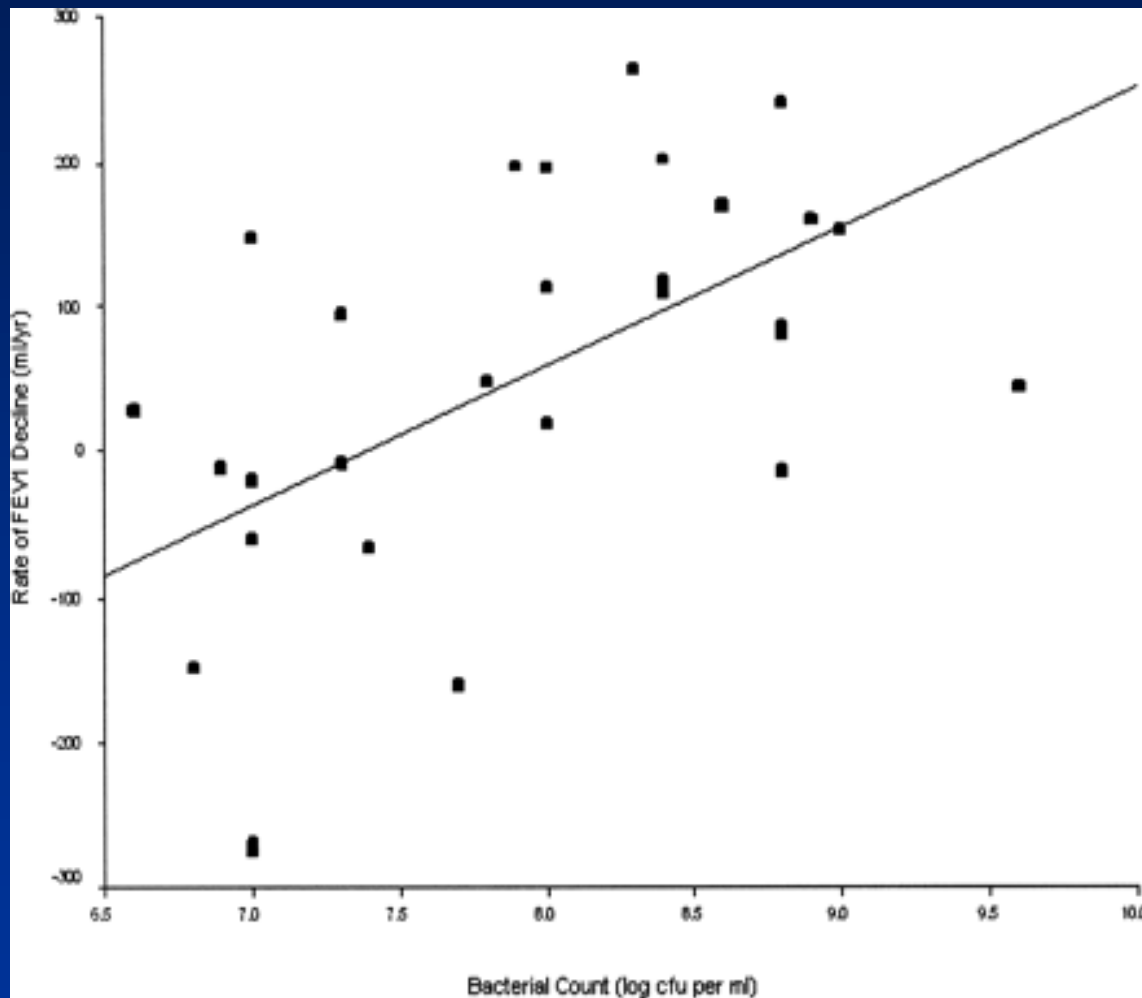


Hallazgos en la
pequeña vía
aérea en la
EPOC.
Folículos
linfoides con
centros
germinales

Infección y EPOC

“We also postulate that **colonisation and infection** of the lower airways are associated with an adaptive immune response that accounts for the **increase in lymphocytes** and their organisation into lymphoid follicles in patients with COPD.”

Colonización y función pulmonar

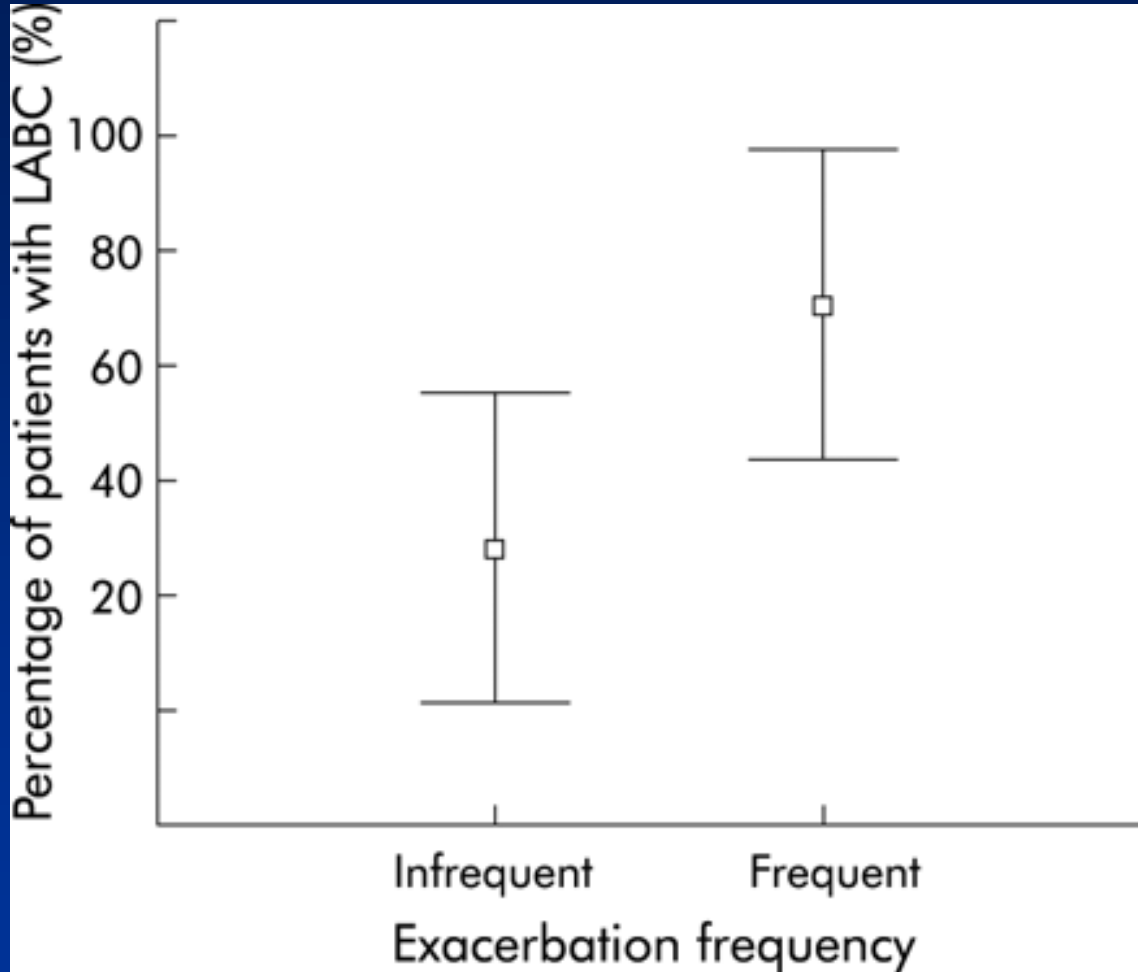


Correlación entre
caída de FEV1 y
carga bacteriana.
 $R= 0,56$; $p=0,001$

Colonización y función pulmonar

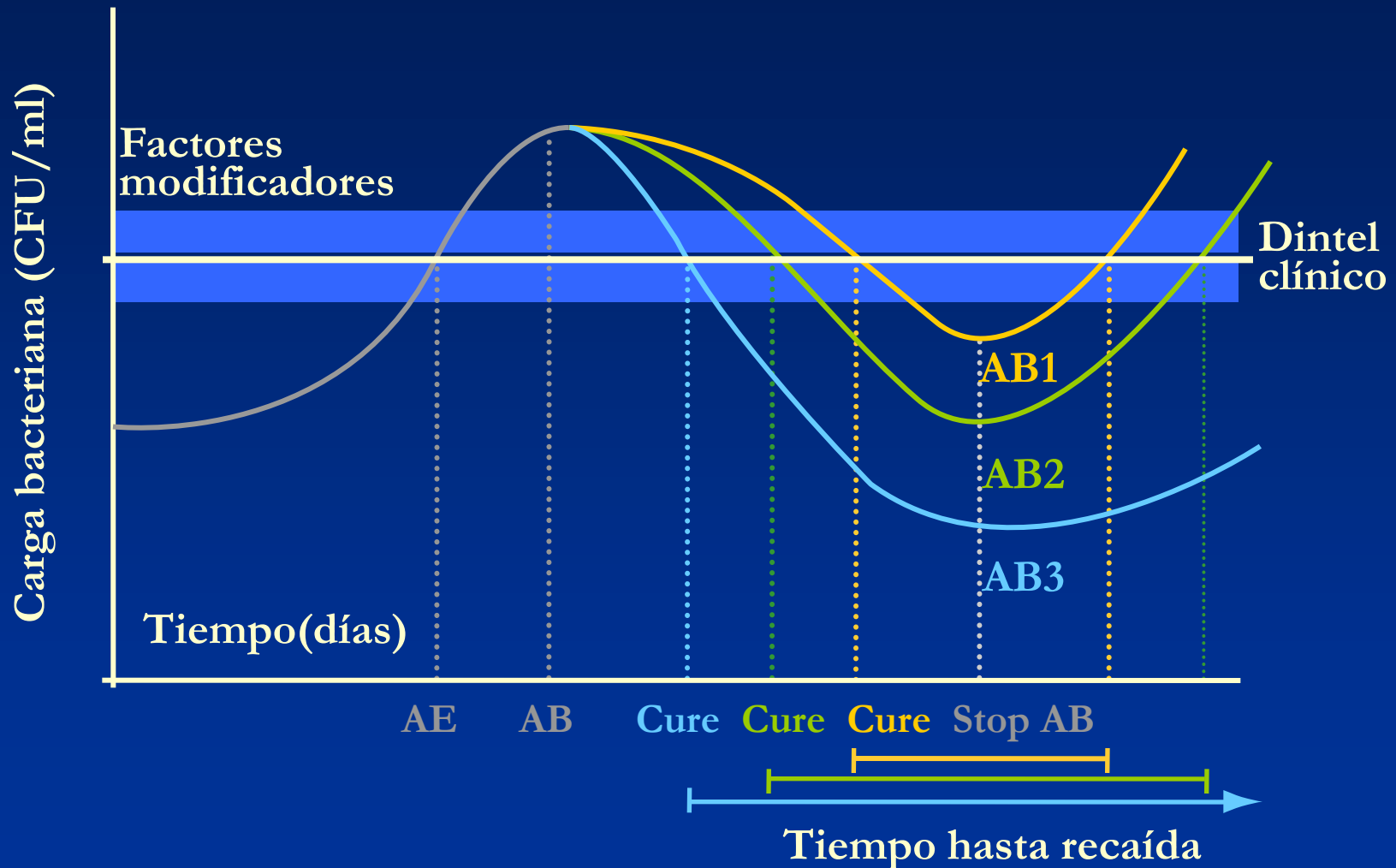
This neutrophilic inflammatory response, mainly found in patients colonised by *H. influenzae*, *P. aeruginosa* or enterobacteria (27 out of 40 neutrophilic samples, 67.5%), showed a statistically significant relationship with FEV₁ declines over the median decline during follow-up in our sample of moderate COPD patients (OR 2.67, 95% CI 1.07–6.62; p=0.03).

Colonización e infección

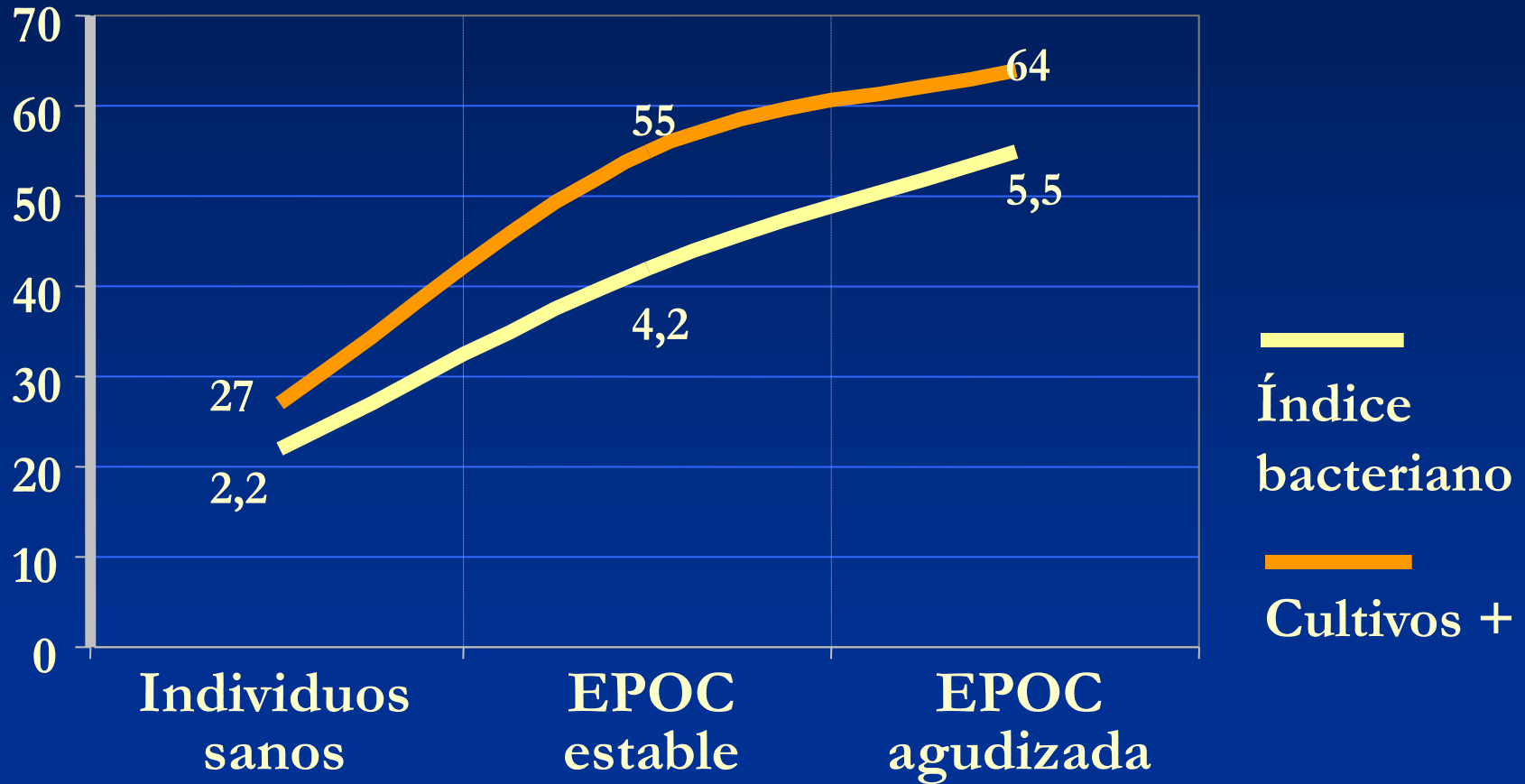


Relación entre colonización bacteriana y frecuencia de las agudizaciones.

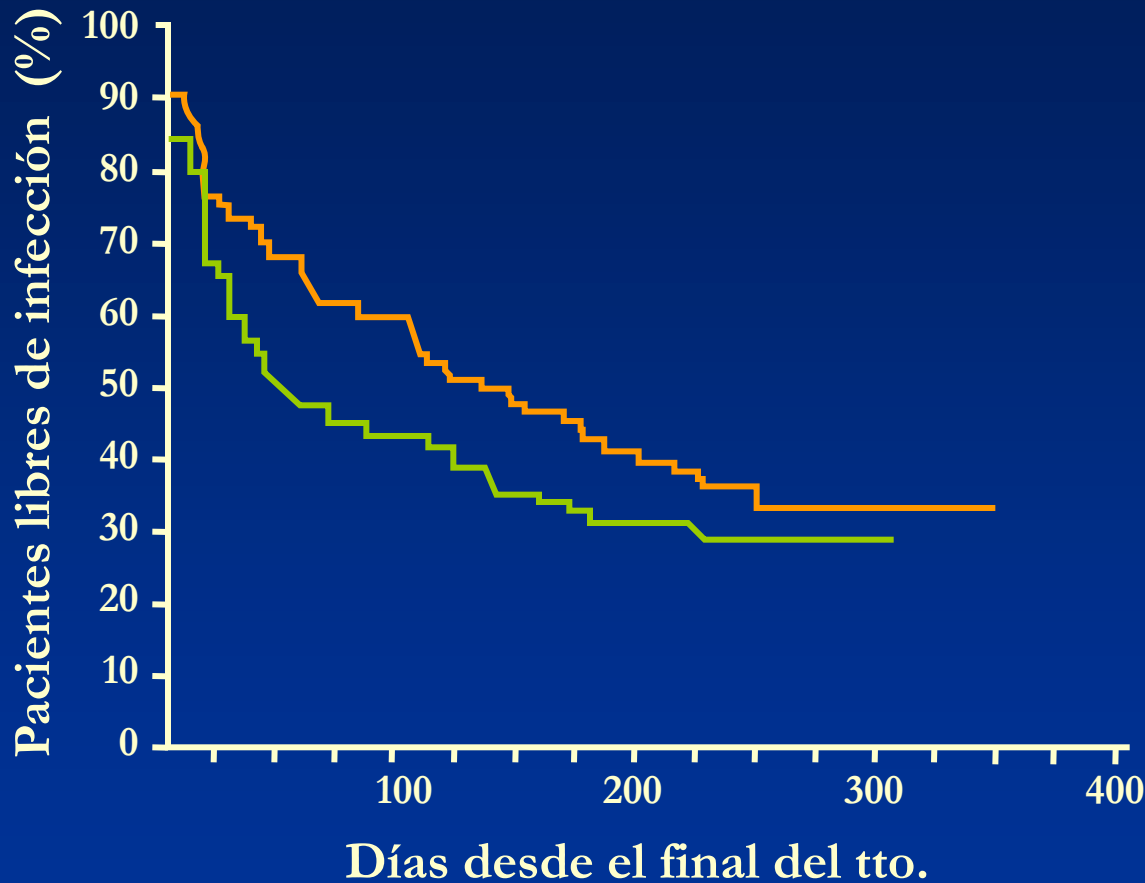
El “fall & rise” de las agudizaciones bacterianas de la EPOC



Infección bacteriana y EPOC



Tiempo libre de infección

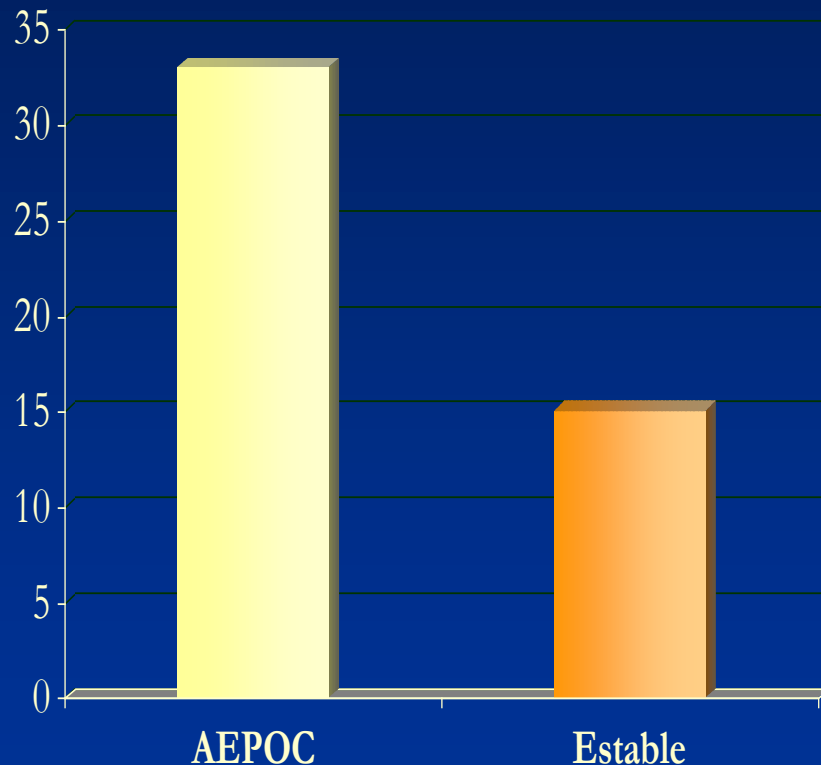


N° ACOPD en los
12 meses previos
($p < 0,01$)

Patógeno persistente
Al final de la terapia
($p < 0,01$)

Adquisición de nuevas cepas y AEPOC

%

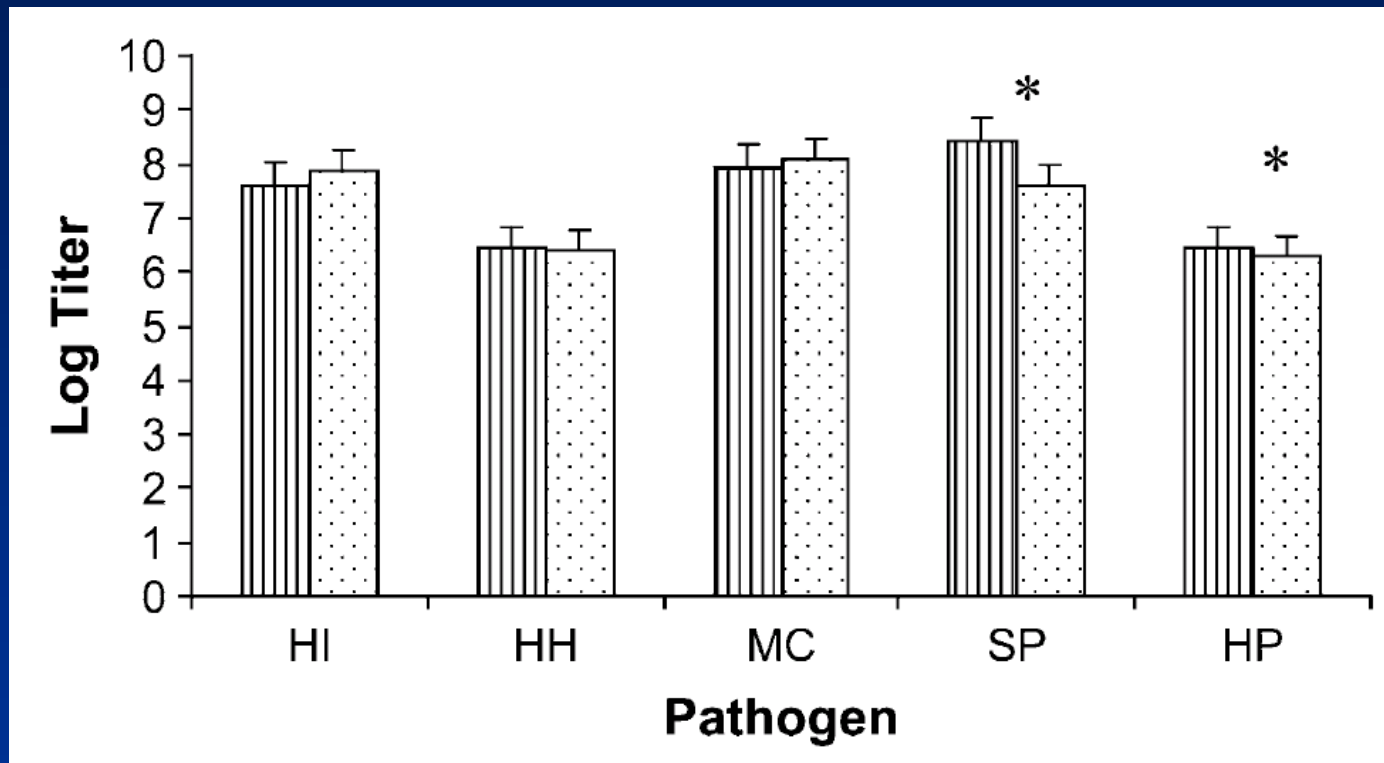


81 EPOC durante 56 meses: 374 AEPOC.
Esputo cada mes en fase estable y en AEPOC

Porcentaje de adquisición de nuevas cepas

RR=2,15 (1,8-2,5); $p < 0,01$

Adquisición de nuevas cepas y AEPOC



Concentraciones bacterianas en el esputo para cada microorganismo en fase estable y durante la agudización

Bacterial load or change in serotype?

Bacterial Load and Exacerbations of COPD

To the Editor:

From the Authors:

HATEM ABUSRIWIL
ROBERT A. STOCKLEY
The University of Birmingham
and
University Hospital Birmingham Foundation Trust
Birmingham, United Kingdom

SANJAY SETHI
TIMOTHY F. MURPHY
University at Buffalo
State University of New York
Buffalo, New York

Nuevas cepas en A-EPOC

Incremento entre $10^{7,28}$ y $10^{7,76}$ representa un 7% de incremento

- $10^{7,28} = 19.954.607$ cfu/mL
- $10^{7,76} = 57.543.993$ cfu/mL

Representa un 202% o un aumento de 3 veces la carga bacteriana basal.

No se tiene en cuenta el cambio de color del esputo (bacterias presentes en agudizaciones no infecciosas)

Causas de las A-EPOC

Recaída precoz:

Defensas inadecuadas
Erradicación insuficiente
Misma cepa bacteriana

Rotar
Antibióticos

Recaída tardía:

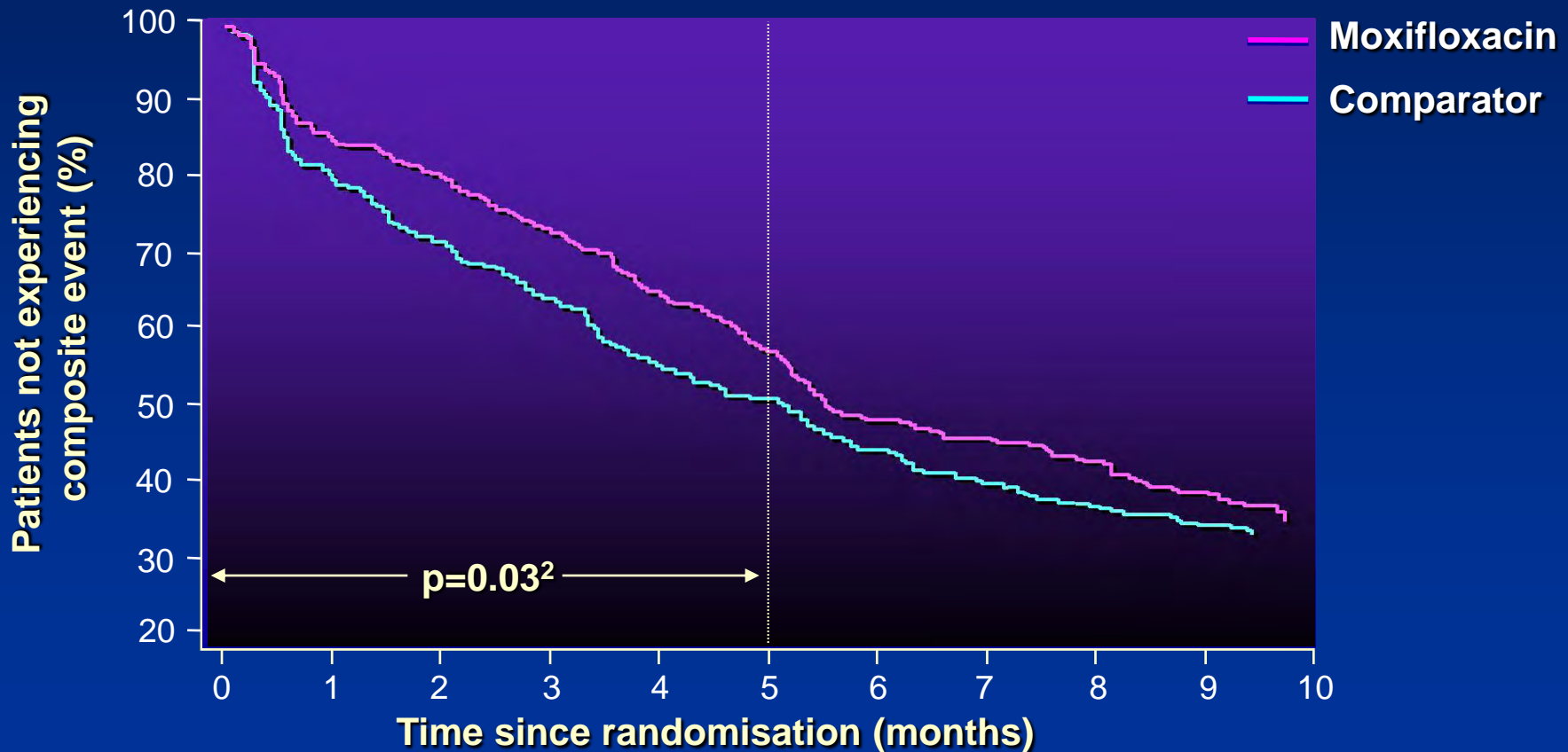
Falta de respuesta AC
Nueva cepa bacteriana

Mismo
Antibiótico

Tiempo libre de infección

Población ITT, N=730

*Fracaso, próxima ABC o necesidad de tratamiento antibiótico adicional¹



1) Reporting period: from randomisation up to 9 months post-study therapy

2) Log rank test showed statistically significant superiority of moxifloxacin for up to five months post-treatment

Erradicación bacteriana

	<i>H. pylori</i>	<i>H. influenzae</i>
Persistencia	+	+
Inflamación	+	+
Síntomas recurrentes	+	+
Efectos a largo plazo	+	+
Diagnóstico	+	+/-

Impacto de las agudizaciones

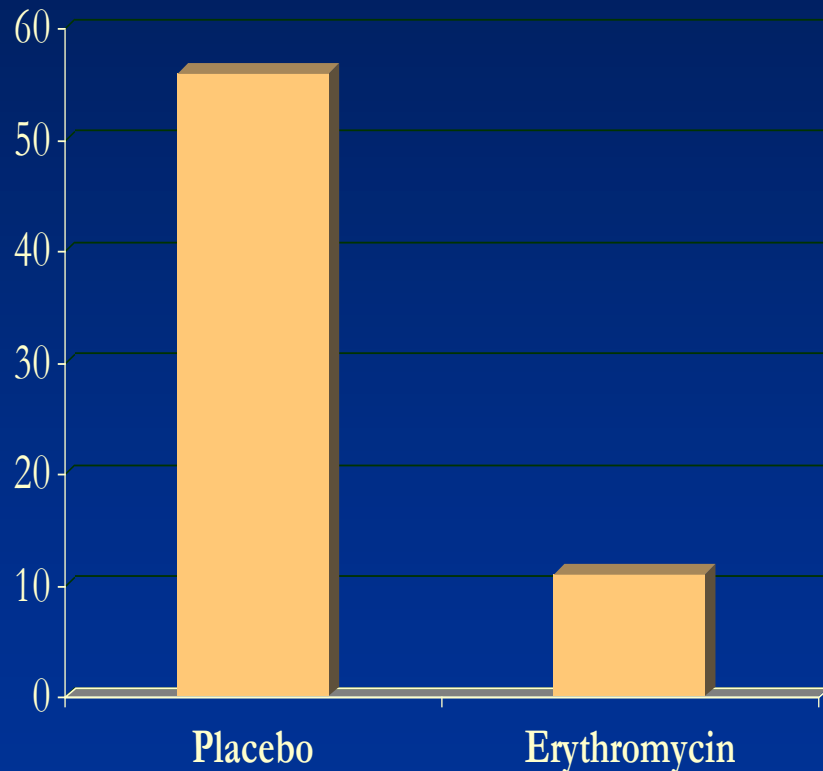


Prophylactic antibiotics in COPD: previous trials

- 9 trials including 1055 subjects
- All were done before 1970
- Relative risk of exacerbation was 0.91 (0.84-0.99)
- Oleandomycin, Oxytetracycline, Penicillin
- Small to full doses, continuous use
- Working men with Chronic Bronchitis

Antibiotic prophylaxis of E-COPD

% patients with E-COPD

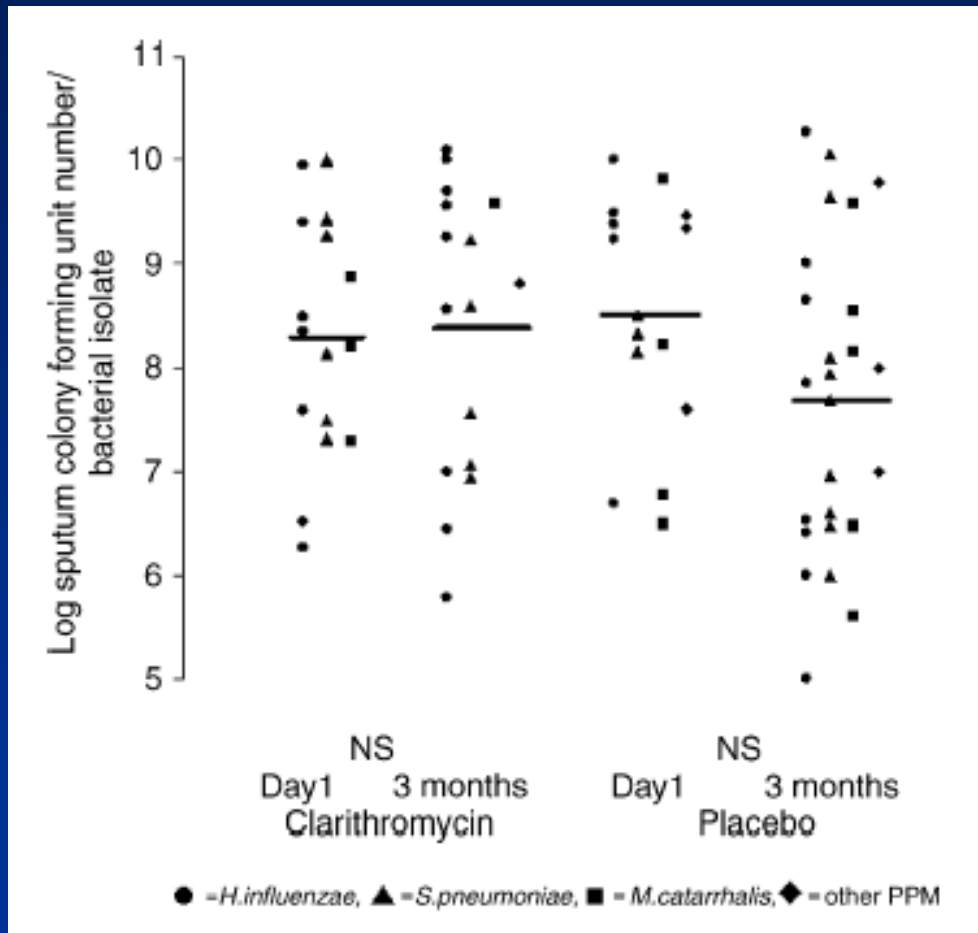


Randomised, placebo-controlled, not blinded study in 109 COPD patients.

Erythromycin 200 to 400 mg/daily for one year.

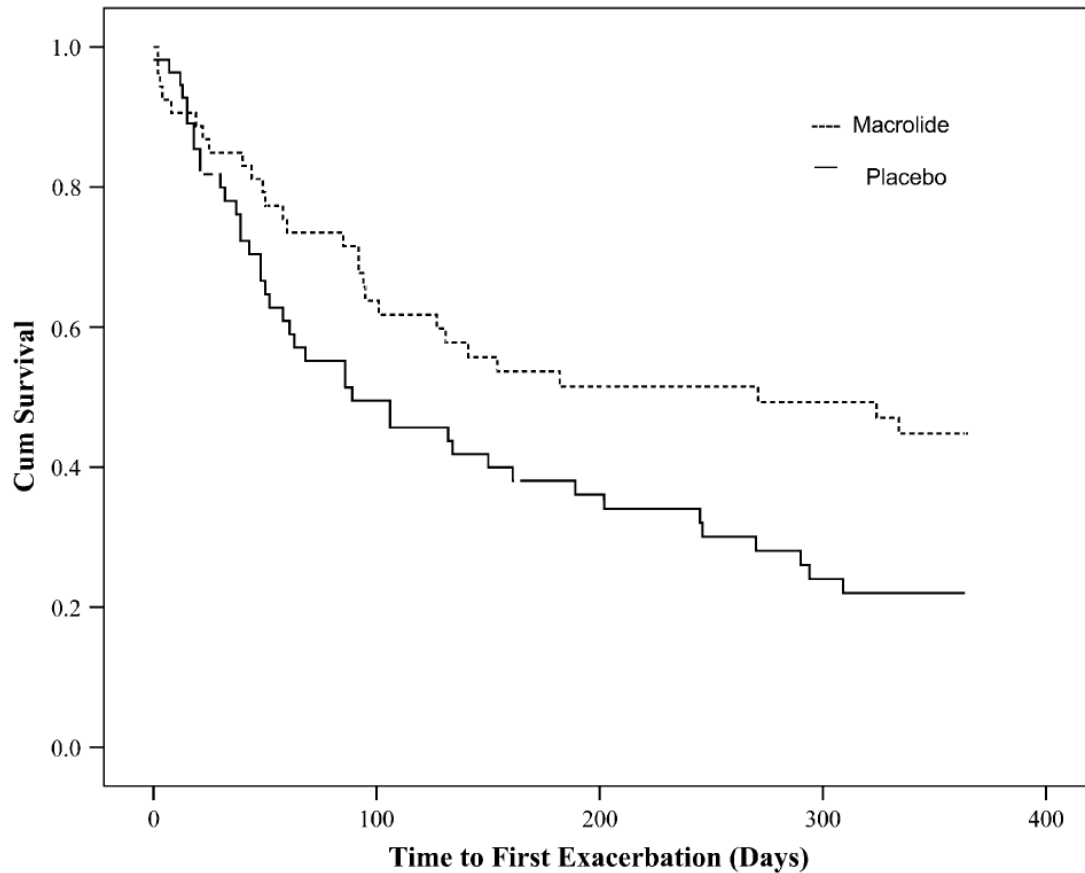
Relative risk of E-COPD in control group: 4.71 (1.5-14.5); p=0.007

Antibióticos en EPOC estable



Tratamiento con claritromicina 500 mg/día o placebo en 66 pacientes, 22 de ellos con PPMs en esputo al inicio. No cambios en bacteriología, agudizaciones o HRQoL

Prevencción de agudizaciones con macrólidos



Proporción de pacientes sin agudizaciones vs tiempo hasta la primera agudización en tratados con eritromicina o placebo ($p=0,02$)

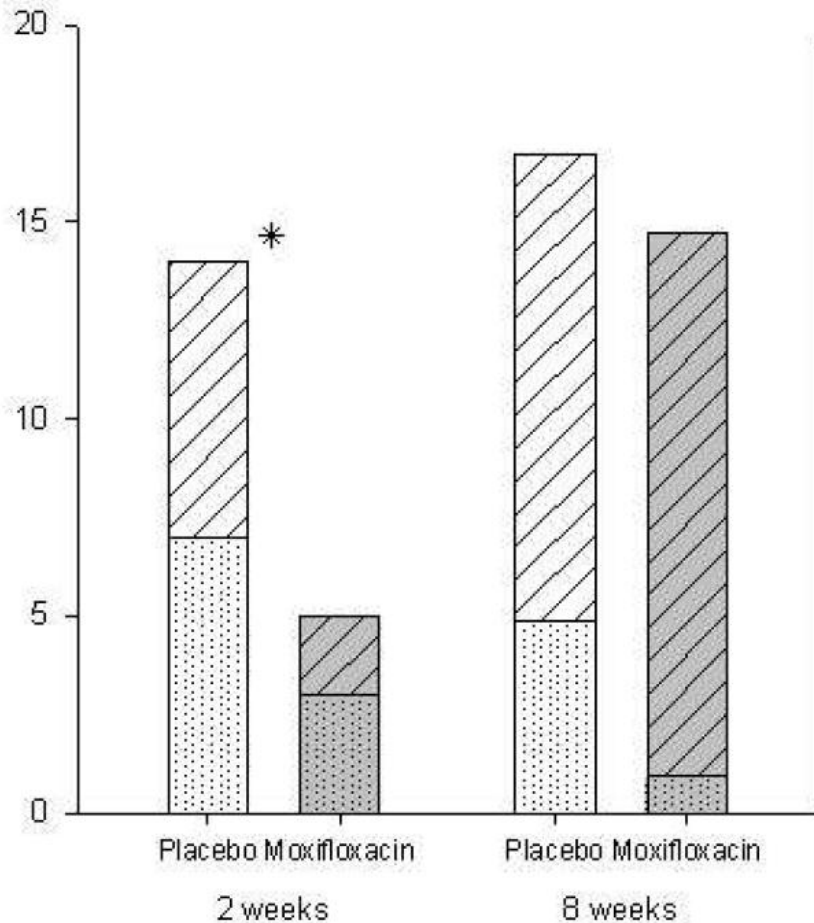
Eur Respir J 2009; 34: 1066–1071
DOI: 10.1183/09031936.00195608
Copyright©ERS Journals Ltd 2009



Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD

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

Treatment of colonisation



Colonisation at 2 and 8 weeks.

Bottom: persistence

Upper: acquired

* $p < 0.01$

RESEARCH

Open Access

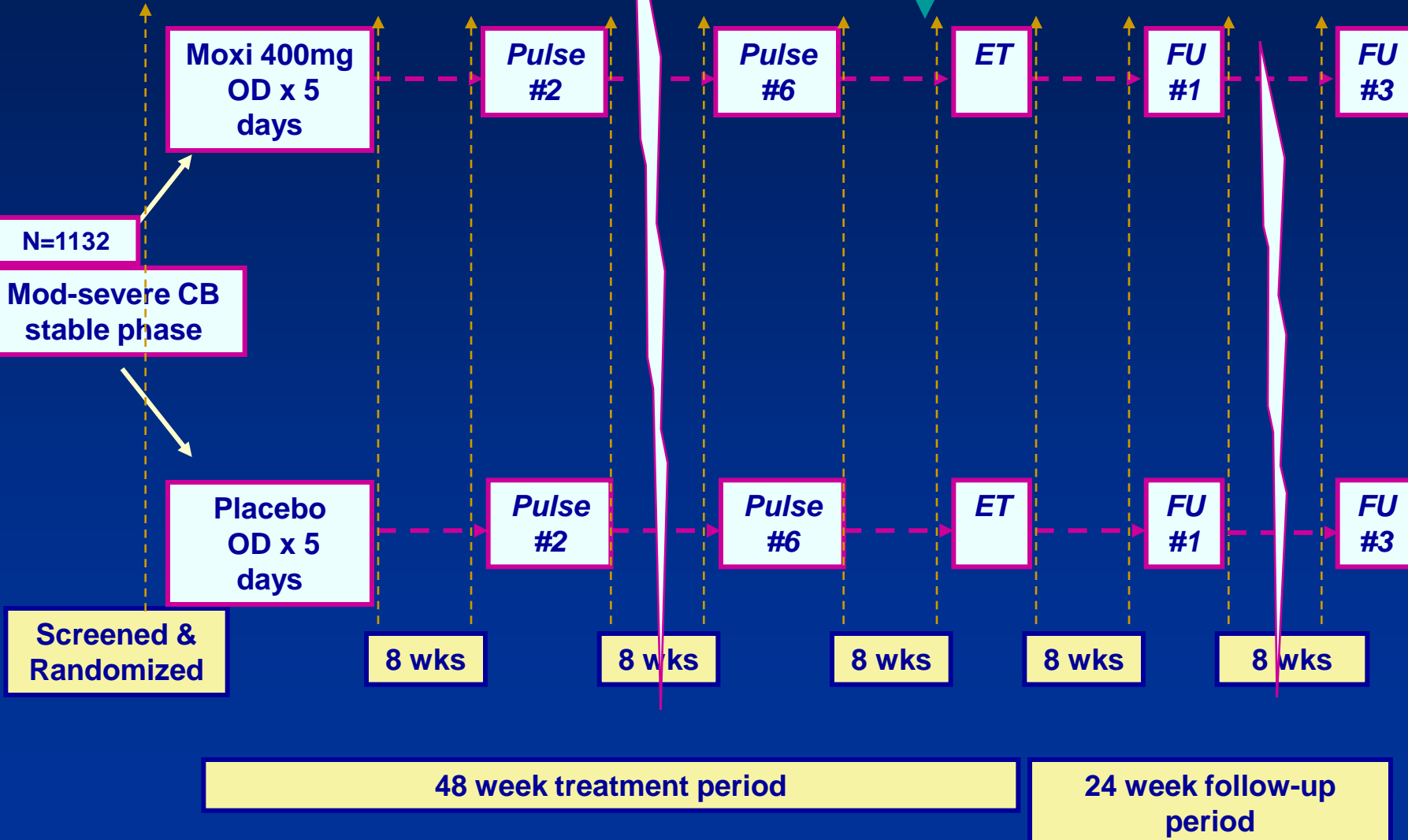
Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial

Sanjay Sethi^{1*}, Paul W Jones², Marlize Schmitt Theron³, Marc Miravittles⁴, Ethan Rubinstein⁵, Jadwiga A Wedzicha⁶, Robert Wilson⁷, the PULSE Study group

Trial overview

Primary variable:
no. of
exacerbations

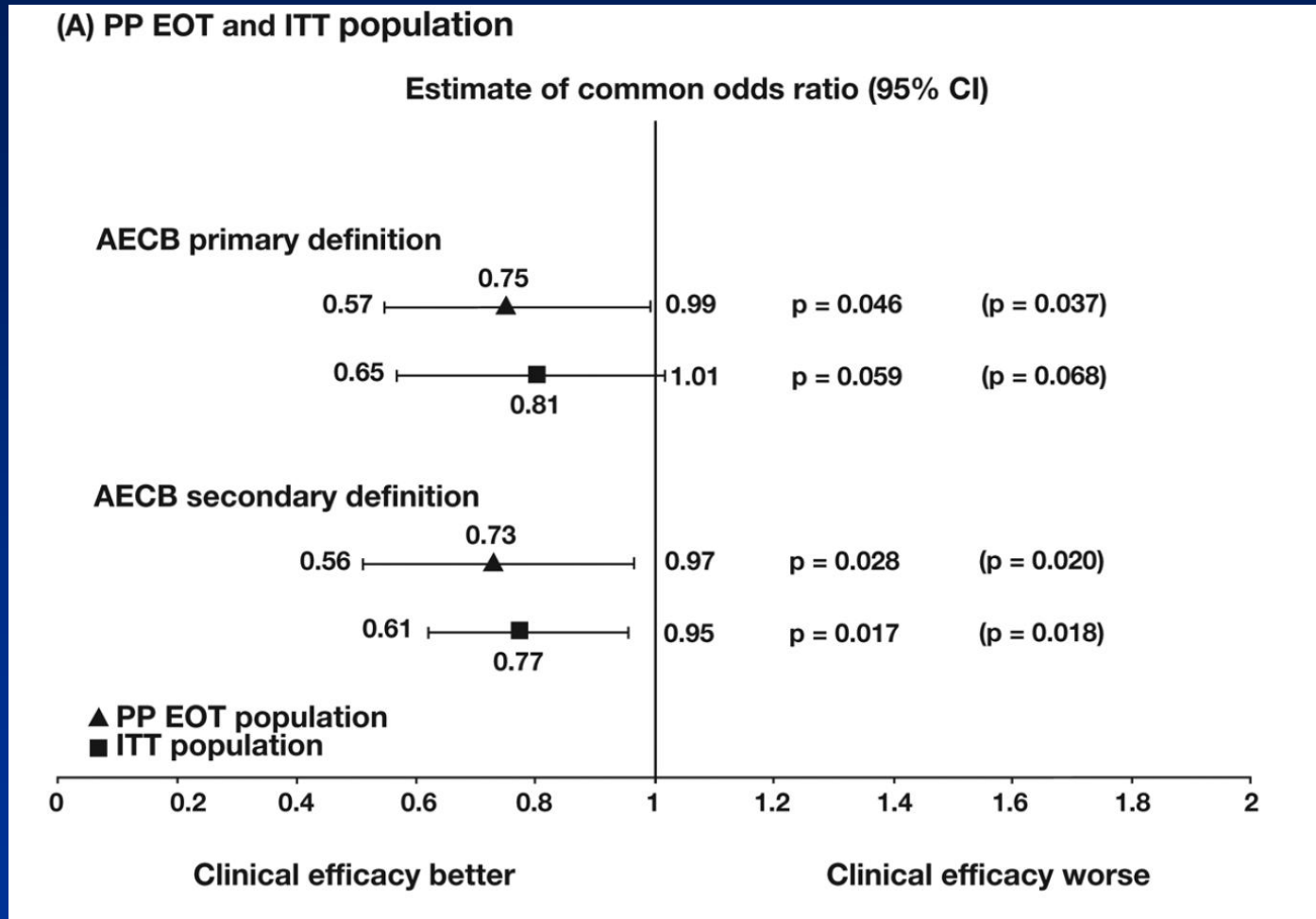
Secondary variables:
•no. of exacerbations
•diff in lung function
•HEOR
•QoL, etc.



Demographics

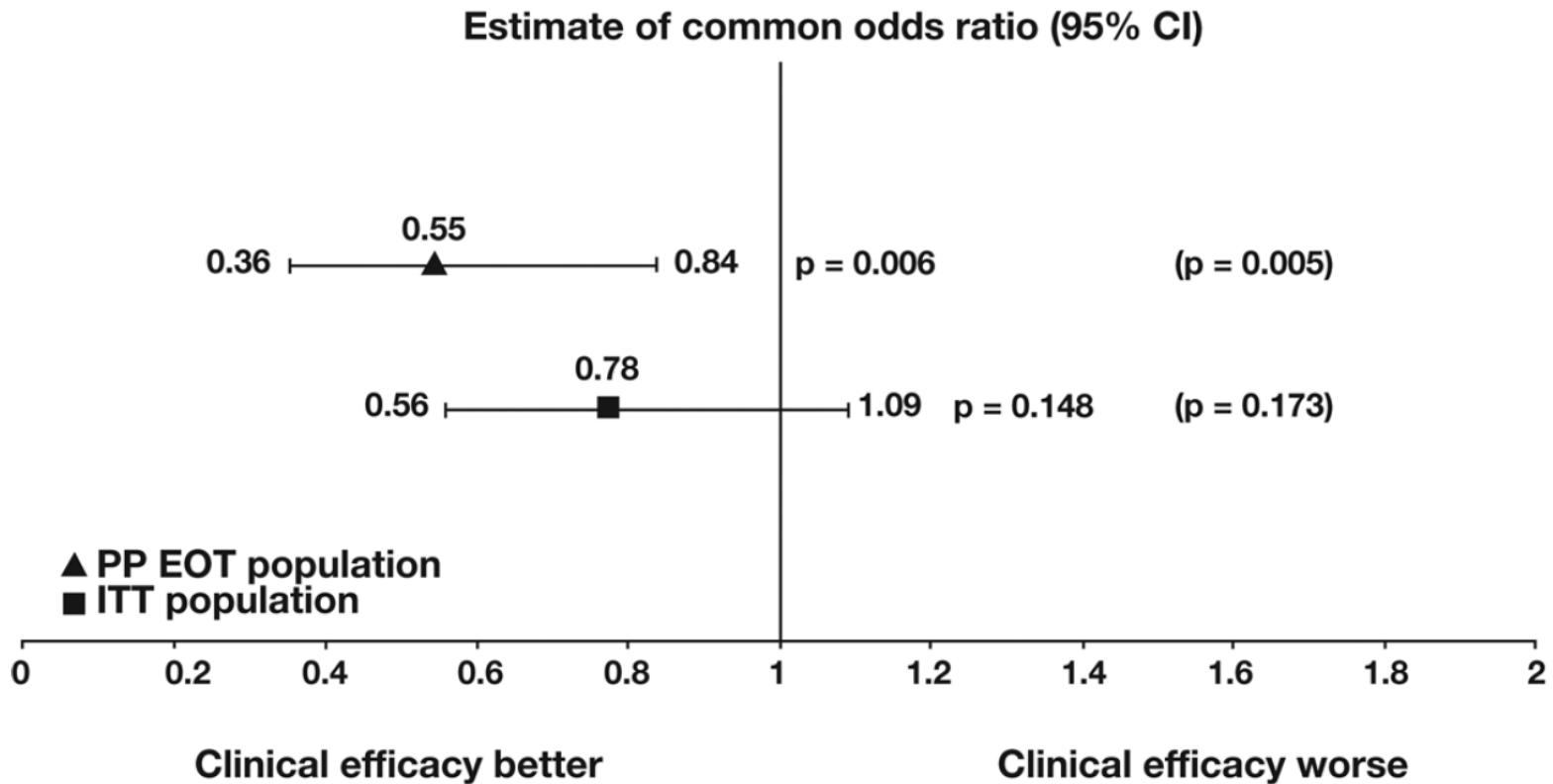
	ITT			PP		
	Moxiflox N=569	Placebo N=580	<i>p</i>	Moxiflox N=351	Placebo N=387	<i>p</i>
Age, mean (SD)	66.1 (8.9)	66.6 (8.9)	0.35	65.8 (8.9)	66.2 (8.7)	0.53
Sex (male), n (%)	422 (74)	428 (74)	0.88	263 (75)	291 (75)	0.98
Race (white), n (%)	426 (75)	421 (73)	0.57	257 (73)	283 (73)	0.53
Current smokers, n (%)	198 (35)	187 (32)	0.35	122 (35)	121 (31)	0.32
Pack years, mean (SD)	54.0 (30.3)	52.5 (29.9)	0.38	53.6 (27.5)	54.2 (28.8)	0.84
FEV ₁ , % predicted mean (SD)	40.6 (15.6)	42.2 (16.4)	0.08	39.8 (13.9)	41.3 (14.2)	0.14

Clinical efficacy of Moxifloxacin vs placebo



Clinical efficacy of Moxifloxacin vs placebo

(B) Mucopurulent/purulent sputum subgroup



Non-purulent



Clear

Purulent



Yellow



Green



Rust

**Courtesy of R. Wilson. Host Defence Unit. Royal
Brompton Hospital London, UK**

Colour and purulence

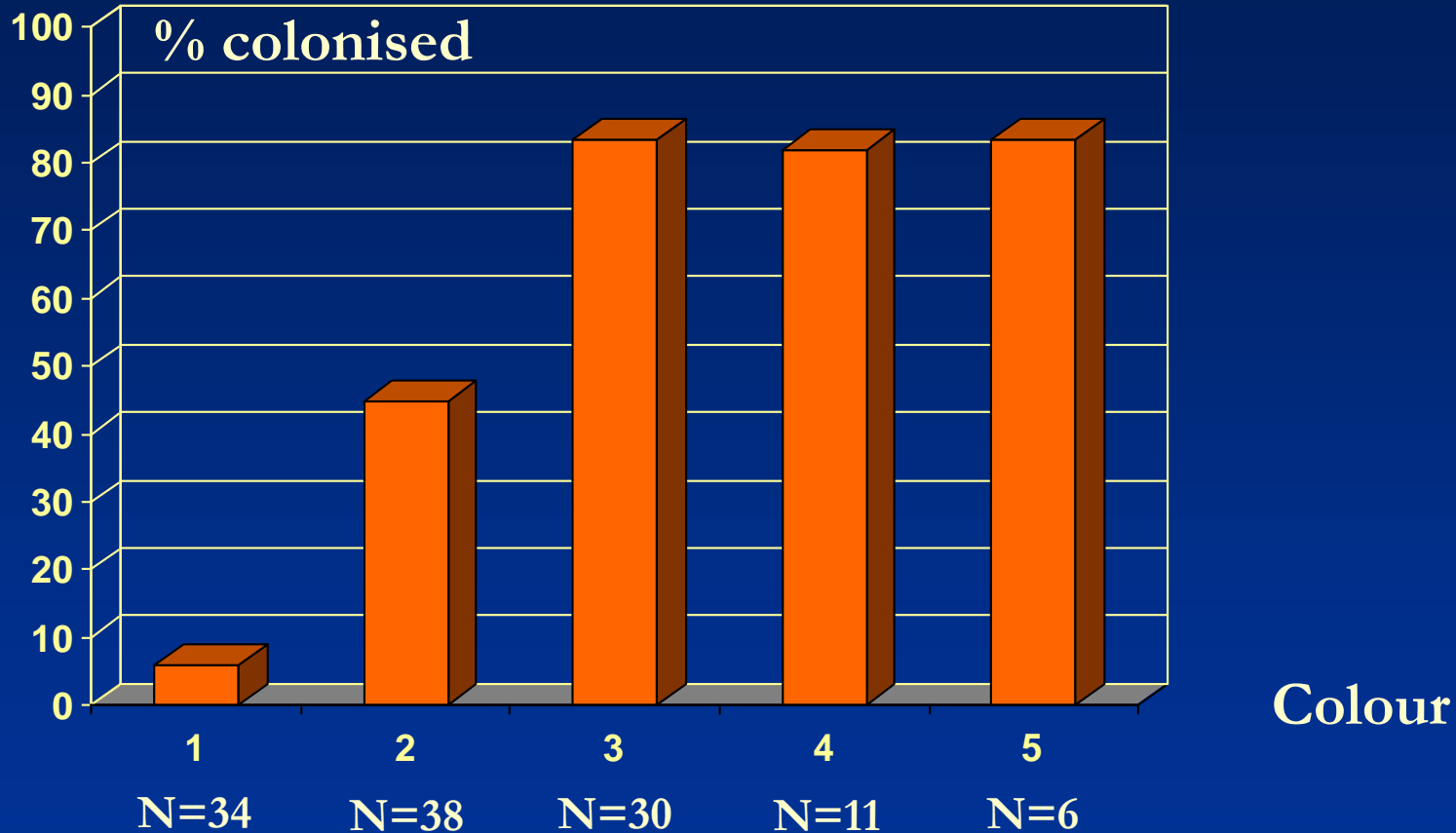
		Moxifloxacin (N=351)	Placebo (N=387)	P-value
Sputum color	Clear	127 (36)	145 (38)	0.40
	Yellow	106 (30)	122 (32)	
	Green	33 (9)	24 (6)	
	Rust	8 (2)	15 (4)	
	White	64 (18)	67 (17)	
	Missing	13 (4)	14 (4)	
	Sputum quality	Mucoid	209 (60)	
Mucopurulent		113 (32)	116 (30)	
Purulent		18 (5)	13 (3)	
Missing		11 (3)	13 (3)	

PPMs pre-treatment

Population	Baseline [#] respiratory pathogen	Moxifloxacin n/N (%)	Placebo n/N (%)
Per Protocol– End of Treatment	No	242/351 (68.9)	266/387 (68.7)
	Yes	109/351 (31.1)	121/387 (31.3)
Intent to Treat	No	390/569 (68.5)	393/580 (67.8)
	Yes	179/569 (31.5)	187/580 (32.2)

[#]Baseline defined as screening and/or randomisation visit

Colonisation and purulence



Mucoid= 61.4% Purulent/mucopurulent= 38.6%

Infección crónica

Colonización

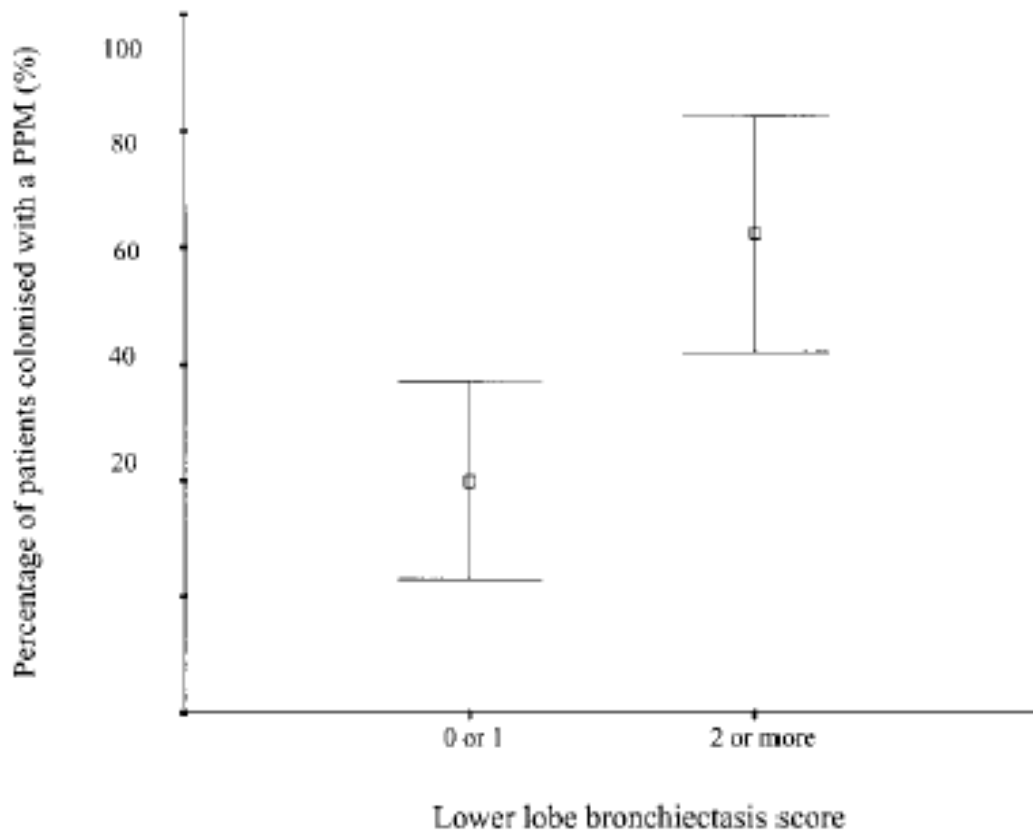
Agudización

**Infección
crónica**

Prevalencia de la colonización en la EPOC

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

Colonización en EPOC y bronquiectasias



Relación entre la extensión de las bronquiectasias y la colonización por PPMs.

Tiempo de recuperación de síntomas:

BQ+ 12 días

BQ- 10 días

P=0,001

Infección crónica en EPOC

- Al menos 2 de los siguientes:
 - FEV1 < 50%
 - Bronquiectasias por TC
 - ≥ 2 agudizaciones en el año previo o 1 en los últimos 2 meses
- Más:
 - 3 cultivos de esputo + para MPPs separados una semana
 - Aumento en la disnea (CAT?)