



Papel de las infecciones en la agudización de la EPOC

Néstor Soler

Pneumología. HCB-IDIBAPS

III Jornadas de Atención Primaria

06/05/2011



EPOC

Bacterias

Virus

**Co-
infección**

Polución

Alérgenos

Embolismo

??

AEPOC

**¿Es necesario el uso
generalizado de antibióticos?**

**¿En qué casos podemos
evitarlos?**

¿Existen marcadores clínicos y biológicos de infección útiles?



Agudización de la EPOC (AEPOC): “puntos clave”

- Ausencia de definición global
- El 60% de las AEPOC son ambulatorias
- La IR aguda condiciona la hospitalización
- Etiología: bacterias y virus en 50% de casos
- El 25-30% de los pacientes pueden tratarse en domicilio tras un alta precoz
- Antibióticos: AEPOC grave y purulencia



AEPOC: definición

- Duración 24 días-2 semanas
- Incremento de los síntomas > variaciones diarias
- No respuesta al tratamiento habitual
- Exclusión: neumonía, insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar, etc..



Causas de agudización

| | |
|--|--|
| Infecciones | Bacterias Virus Microorganismos intracelulares |
| Inhalación de gases o irritantes | Exposición laboral Exposición a agentes de polución |
| Escaso o mal cumplimiento terapéutico | Historia clínica |
| Alergia | Historia de atopia Exposición reciente a alérgenos Historia de Hiperreactividad bronquial Eosinofilia |
| Otras? | Microembolismos? Co-morbilidad? |



Microorganismos patógenos

| Agente microbiano | Papel en la AEPOC | Papel en fase estable |
|--|--|--|
| BACTERIAS <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> | 20-30% de agudizaciones 10-15% de agudizaciones 10-15% de agudizaciones 5-10%, enfermedad avanzada Significado poco definido Infrecuente, poco probable | Importante Importante Importante Probable en enfermedad avanzada No definido Improbable |
| VIRUS Rhinovirus Virus Parainfluenza Virus influenza A y B Virus Respiratorio Syncitial Adenovirus | 20-25% de agudizaciones 5-10% de agudizaciones 5-10% de agudizaciones 5-10% de agudizaciones 3-5% de agudizaciones | Improbable Improbable Improbable Controvertido Infección latente, significado indefinido |
| BACTERIAS ATÍPICAS <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 3-10% de agudizaciones | Detección frecuente, significado indefinido |
| HONGOS <i>Aspergillus</i> spp. | <10% de agudizaciones | Aislamiento frecuente, significado indefinido |



AEPOC: diagnóstico

- Diagnóstico clínico
- Exploración física poco relevante
- *Peak-flow* (PEF) y espirometría (FEV₁) no son útiles
- RX simple de tórax en AEPOC graves
- Examen de esputo en AEPOC moderadas-graves



AEPOC: clasificación

ATS-ERS 2004

| | Nivel I | Nivel II | Nivel III |
|-----------------------|----------|-----------|-----------|
| Grado EPOC | Leve/Mod | Mod/grave | Grave |
| Frecuencia AEPOC | + | +++ | +++ |
| Co morbilidad | + | +++ | +++ |
| Hemodinámica | Estable | Estable | Inestable |
| Taquipnea | Ausente | ++ | +++ |
| Músculos accesorios | Ausente | ++ | +++ |
| Respuesta terapéutica | Buena | Parcial | Mala |



Manejo de las AEPOC

Clasificación ATS-ERS

Relevancia clínica
Evolución (*outcome*)

NIVEL I

Tratamiento
ambulatorio

NIVEL II

Requiere
hospitalización

NIVEL III

Insuficiencia
respiratoria



AEPOC: factores de riesgo

- Co-morbididades (enfermedad cardiaca, diabetes, obesidad, insuficiencia renal, etc.)
- >2 AEPOC año previo
- $FEV_1 < 50\%$
- Edad avanzada



AEPOC frecuentes

N Engl J Med 2010; 363: 1128-1138

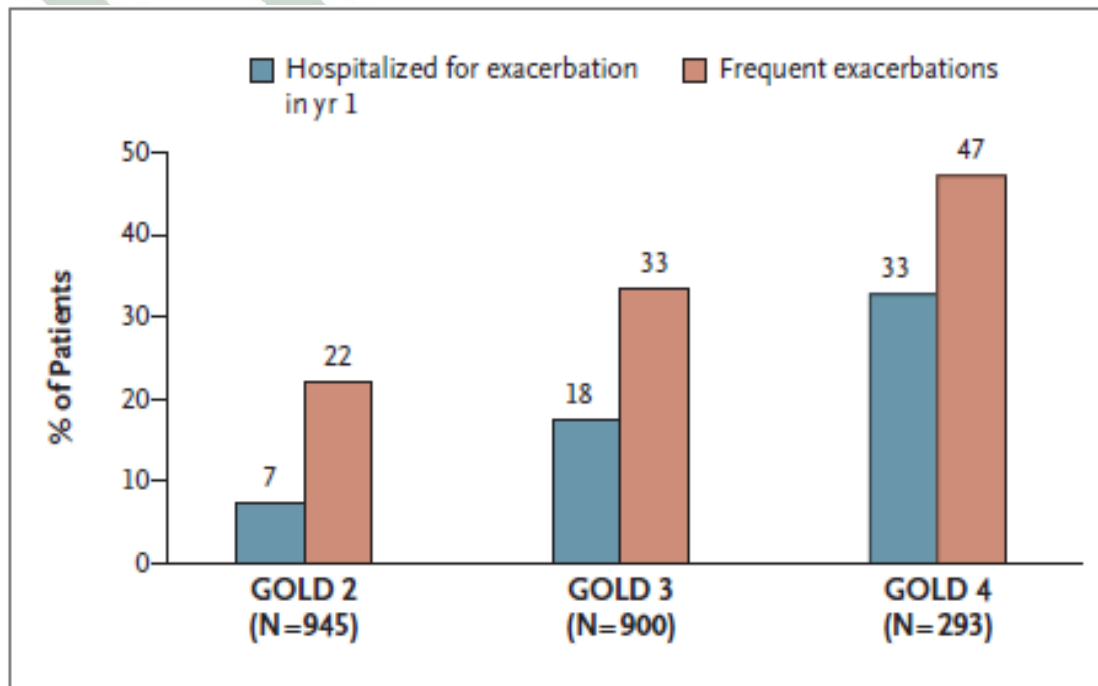


Figure 1. Association of Disease Severity with the Frequency and Severity of Exacerbations during the First Year of Follow-up in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

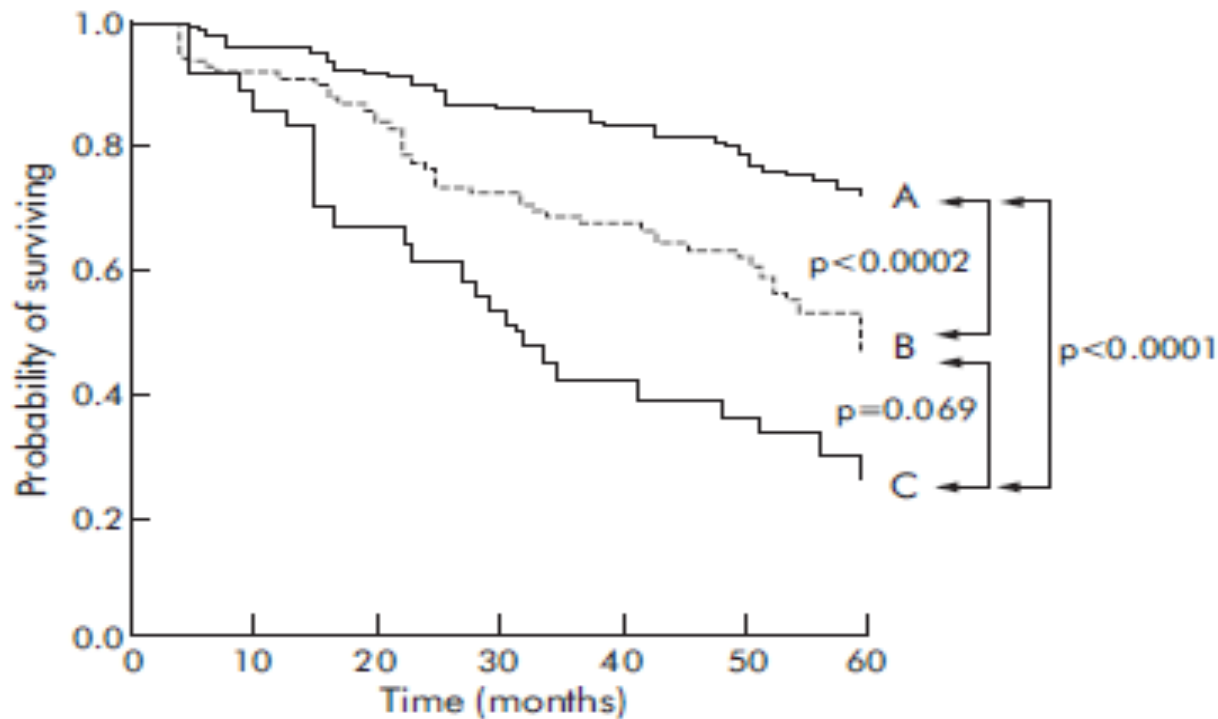
Patients with two or more exacerbations during the year were considered to have frequent exacerbations. An exacerbation requiring hospitalization was classified as severe. Disease severity was classified according to the stages of disease defined by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). $P < 0.001$ for both comparisons.

- La frecuencia de AEPOC < 1 año es un factor independiente de la gravedad
- Definición de fenotipo "agudizador"
- ≥ 2 AEPOC son "agudizadores frecuentes"



AEPOC recurrentes y mortalidad

Soler-Cataluña JJ et al. Thorax 2005; 60: 925-931



Group A: patients with no ECOPD; **Group B:** patients with 1-2 ECOPD requiring hospital management; **Group C:** patients with >3 ECOPD



The Diagnosis and Treatment of Elderly Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Bronchitis

Timothy E. Albertson, MD, MPH, PhD,† Samuel Louie, MD,*† and Andrew L. Chan, MB, ChB*†*

J Am Geriatr 2010; 58: 570-579.

- Prevalencia >65 años
- Edad >80 años: mayor mortalidad al alta y 3 meses
- Factores asociados: comorbilidad cardiaca, aspiración, mal cumplimiento
- Mayor riesgo de resistencia bacteriana
- No ensayos clínicos de eficacia ATB
- Incremento de efectos adversos



Marcadores clínicos de infección en la AEPOC



Virus como causa de AEPOC

- ***Identificados en 30-50% de las AEPOC***
 - Depende de las técnicas diagnósticas (cultivos, PCR)
 - RNA viral hasta un 15% de pacientes estables
- ***Infección bacteriana secundaria***
- ***Mecanismos:***
 - Lesión directa en epitelio bronquial
 - Aumento producción de moco
 - Edema/exudación
- ***Hiperreactividad bronquial:***
 - Acción directa sobre receptores M2 muscarínicos
 - Reclutamiento de eosinófilos



AEPOC: Papel de las bacterias

- Mayor carga bacteriana en la vía respiratoria distal en 50% de AEPOC

Rosell A et al. Arch Intern Med 2005

- Asociación entre colonización bacteriana y frecuencia de agudizaciones

Patel IS et al. Thorax 2002

- Asociación entre aislamiento de nuevas cepas bacterianas patógenas y riesgo de agudización

Sethi S et al. N Engl J Med 2002

Sethi S et al. Am J Respir Crit Care Med 2007



Riesgo relativo de agudización bacteriana

| Nueva cepa | Frecuencia de agudización | | P | RR (95% CI) |
|---|---------------------------|-----------------|--------|------------------|
| | Cepa nueva | No cepa nueva | | |
| Cualquier cepa* | 89/270 (33.0) | 213/1385 (15.4) | <0.001 | 2.15 (1.83-2.53) |
| <i>H. influenzae</i> | 38/145 (26.2) | 257/1503 (17.1) | <0.001 | 1.69 (1.37-2.09) |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 41/84 (48.8) | 261/1571 (16.6) | <0.001 | 2.96 (2.39-3.67) |
| <i>S. pneumoniae</i> | 8/25 (32.0) | 294/1630 (18.0) | 0.001 | 1.77 (1.14-2.75) |
| <i>P. aeruginosa</i> | 3/22 (13.6) | 297/1631 (18.2) | 0.38 | 0.61 (0.21-1.82) |
| *Presencia <i>versus</i> ausencia de una nueva cepa en esputo | | | | |
| <i>Sethi et al. N Engl J Med 2002</i> | | | | |



ACQUISICIÓN DE UNA NUEVA CEPA BACTERIANA

Virulencia
Mecanismos de
defensa del huésped

Cambios en la respuesta inflamatoria

Eliminación de
la cepa patógena

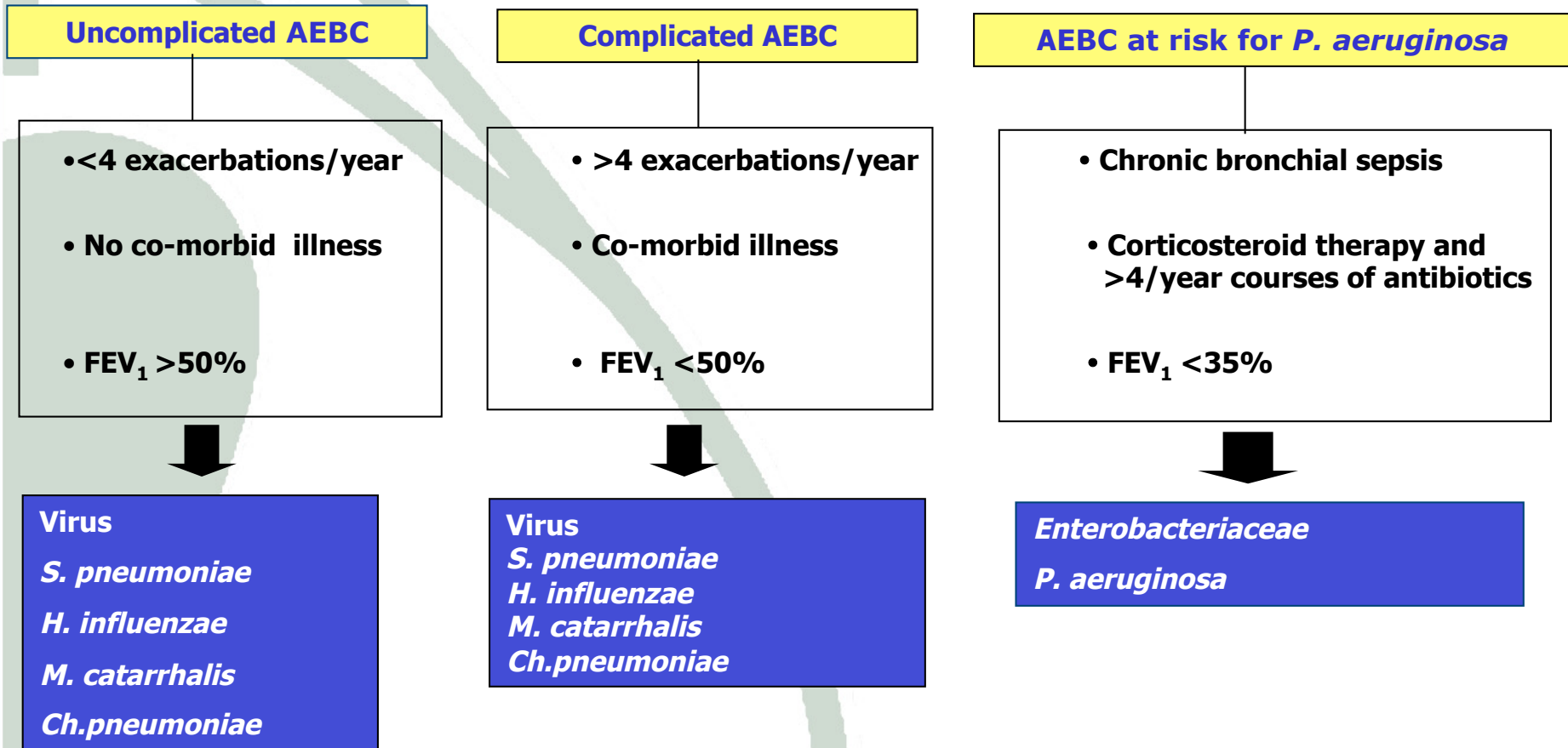
Aumento de los síntomas respiratorios

Respuesta inmune específica con o sin
antibióticos



AEPOC: factores de riesgo para infección bacteriana

Canadian respiratory guidelines 2008 Update





Factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa*

- $FEV_1 < 35\%$
- > 4 AEPOC/año
- Tratamiento antibiótico repetido
- Corticoesteroides
- Colonización por *P. aeruginosa* previa



AEPOC: predicción de agudización bacteriana

- **Gram de esputo y >2 AEPOC/año**

Van der Valk et al. Clin Infect Dis 2004

- **Esputo purulento**

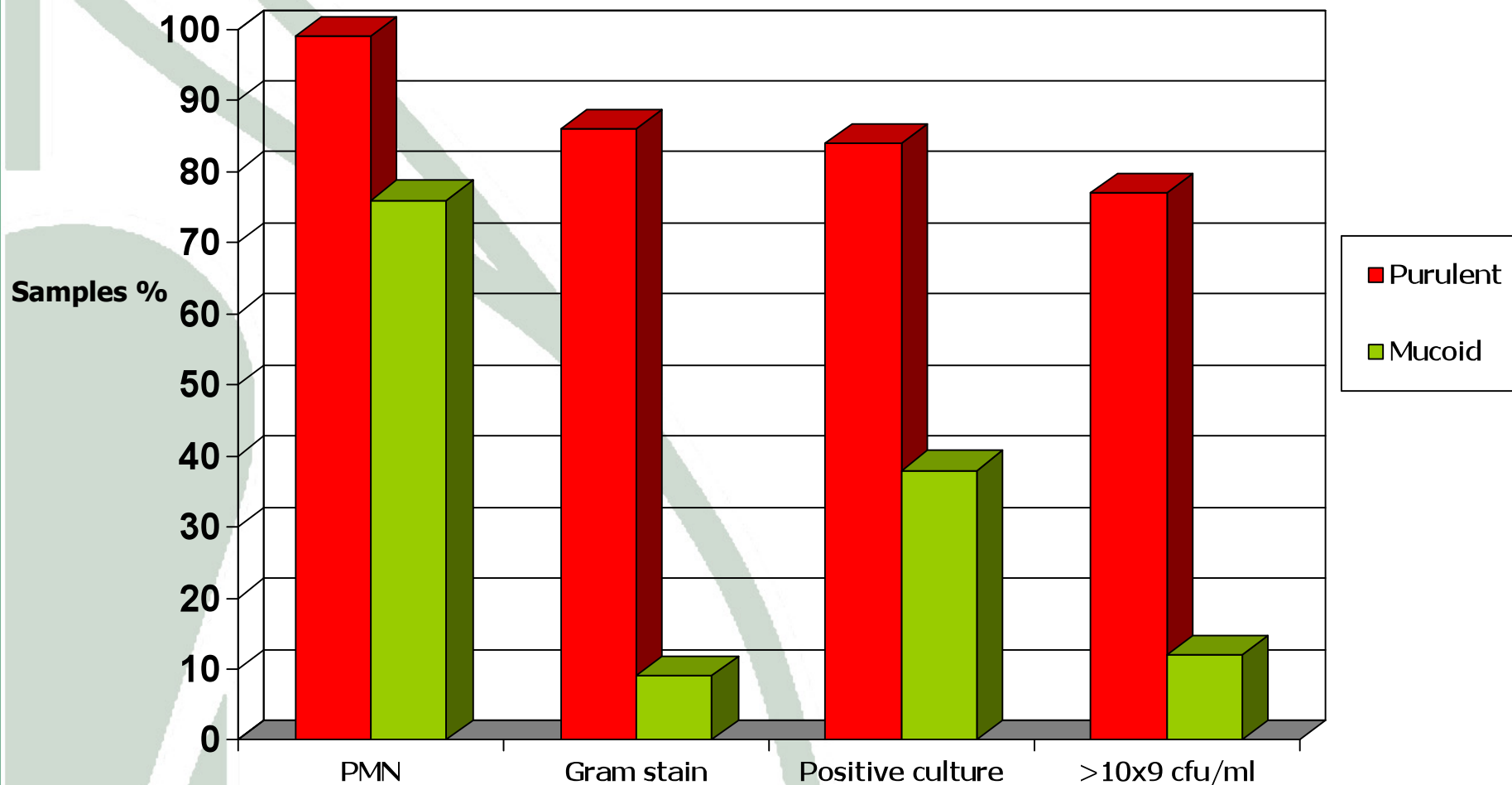
Stockley R et al. Chest 2000

- **Purulencia referida e ingresos/año**

Soler et al. Thorax 2007



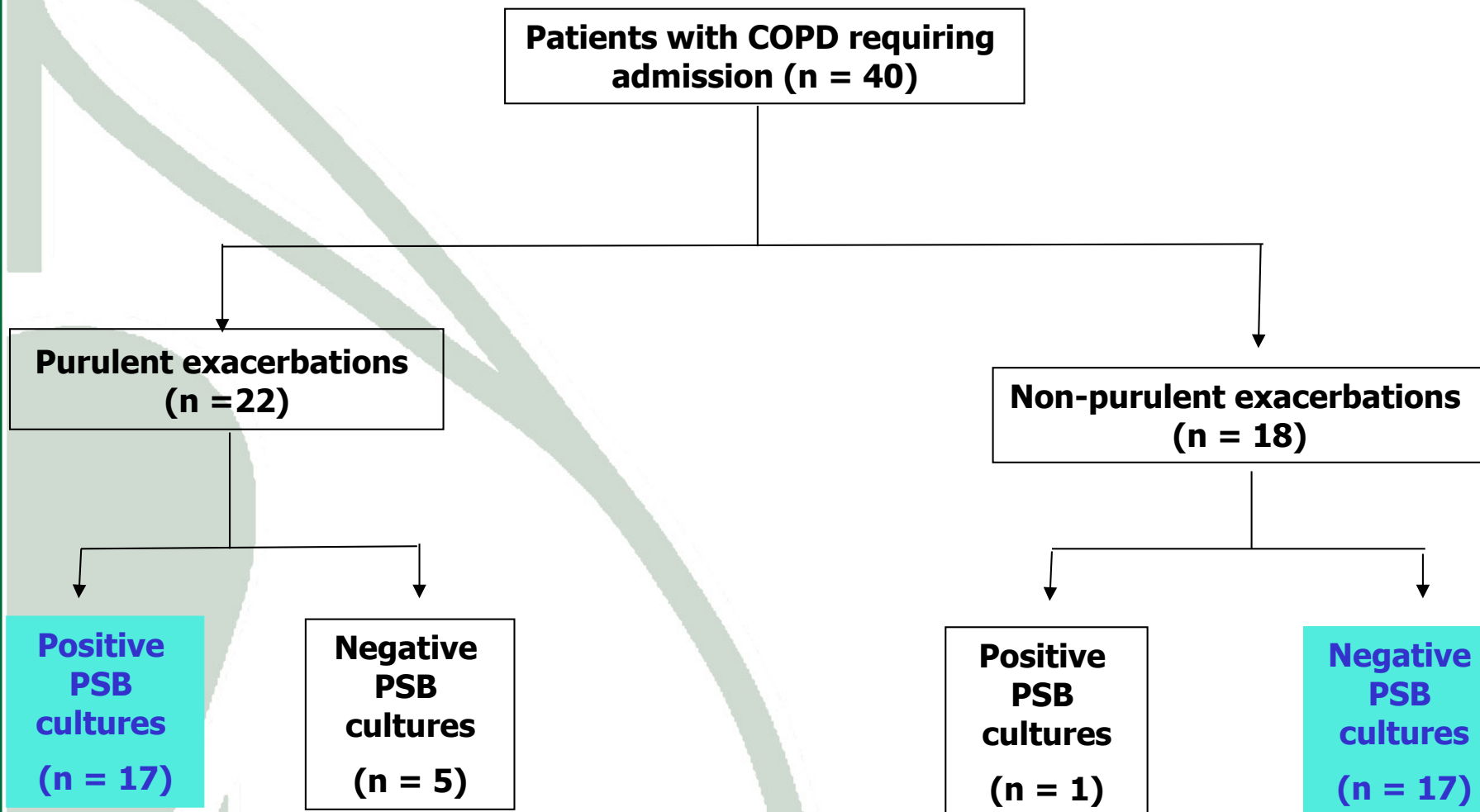
AEPOC purulentas



Stockley R et al. Chest 2000



AEPOC: infección bacteriana y purulencia referida



PREDICCIÓN DE INFECCIÓN BACTERIANA: S 88.9%, ES 76.2%, VPP: 77.3%, VPN 88.9%

Soler et al. Thorax 2007



Antibióticos: recomendación práctica

- AEPOC con purulencia o 3 síntomas cardinales (Anthonisen tipo-1)
- AEPOC grave o ingreso en UCI

¿PODEMOS DEJAR DE TRATAR A PACIENTES
CON AEPOC SIN PURULENCIA?



La controversia del tratamiento antibiótico



Dimensión del problema

- Las normativas recomiendan tratar con ATB
- Escasa información de los ensayos con placebo
- Pocos estudios en AEPOC hospitalizados
- Selección de ATB: las normativas son confusas



Estudios controlados con placebo

MUY HETEROGÉNEOS:

- Diferentes endpoints
- Antibióticos diversos
- Variabilidad en los diseños
- Diferente tamaño de la muestra



Antibióticos: ¿qué recomiendan las normativas?

GOLD, 2009

NICE, 2004

ATS-ERS, 2004

SEPAR, 2009

ERS, 2005



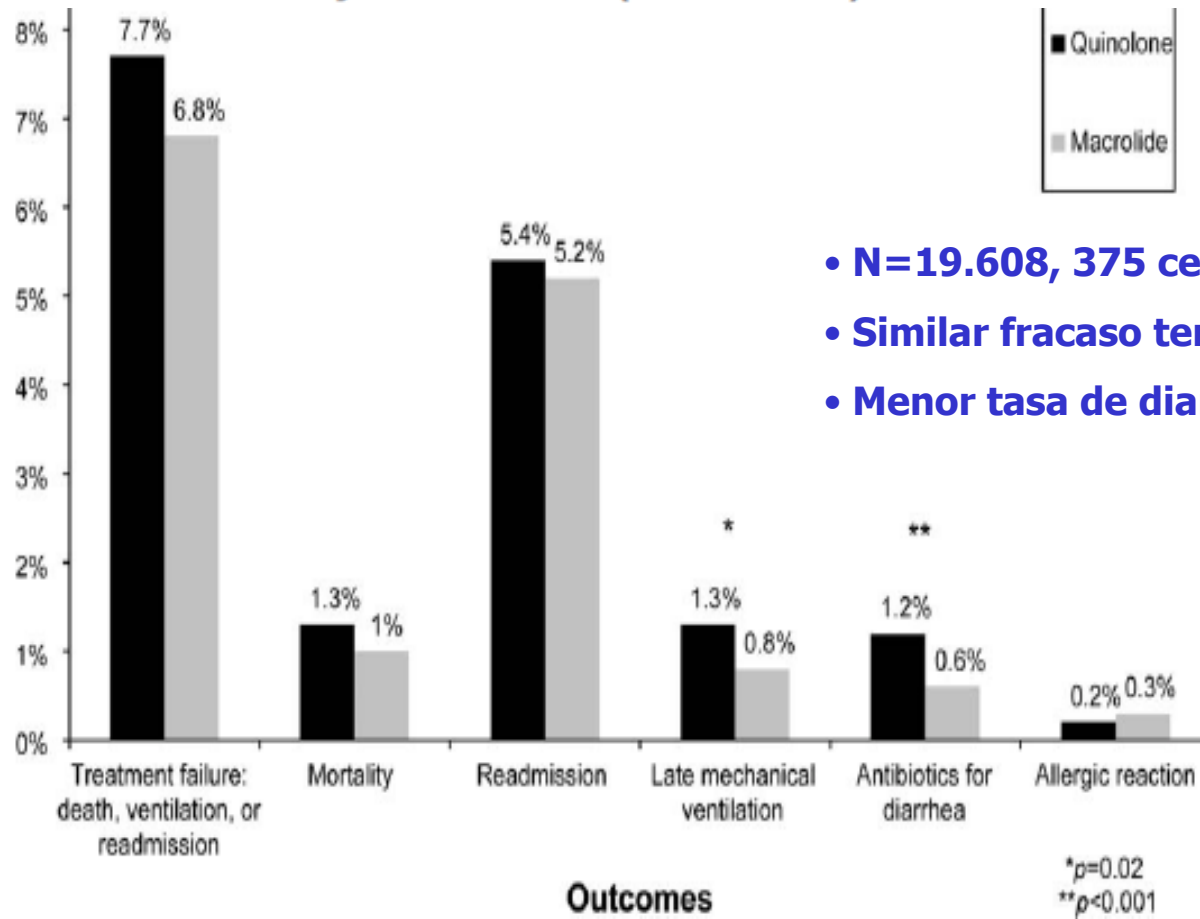
AEPOC: tratamiento antibiótico

| Grupo | Definición | Antibiótico |
|--|---|--|
| I. AEPOC no complicada | <ul style="list-style-type: none">• FEV₁ >50%• No comorbilidad• < 2 AEPOC/año | No |
| II. AEPOC complicada | <ul style="list-style-type: none">• FEV₁ <50%• Comorbilidad• > 2 AEPOC/año | Solo si purulencia AMX-CLAV <ul style="list-style-type: none">• Macrólidos• Levofloxacino o moxifloxacino |
| III. AEPOC complicada + riesgo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <ul style="list-style-type: none">• FEV₁ <50%• Comorbilidad• > 2 AEPOC/año• ATB repetidos• Corticoides | <ul style="list-style-type: none">• Levofloxacino o ciprofloxacino• Ceftazidima + fluorquinolona EV en pacientes críticos |



ORIGINAL RESEARCH

Comparative Effectiveness of Macrolides and Quinolones for Patients Hospitalized With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD)

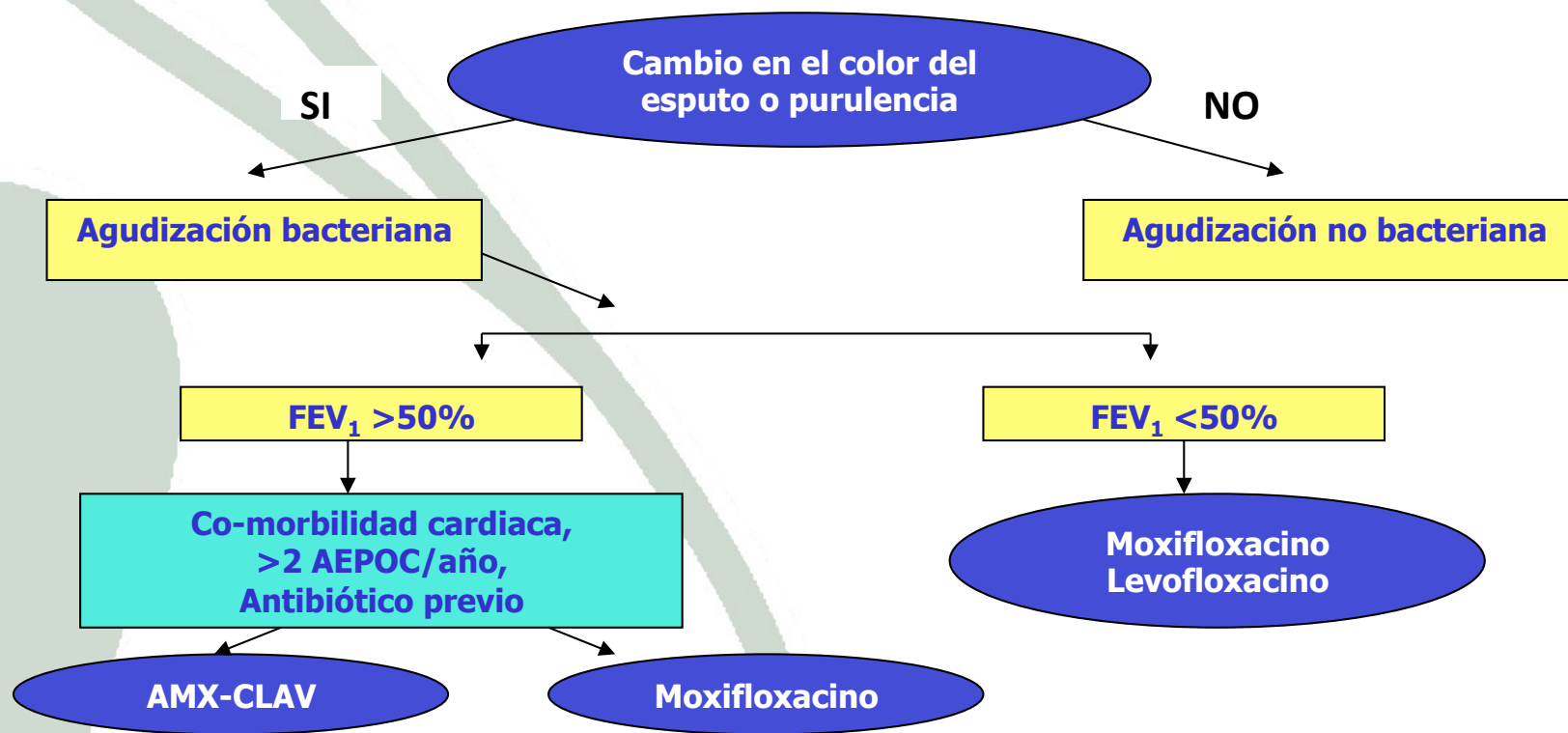


- N=19.608, 375 centros
- Similar fracaso terapéutico
- Menor tasa de diarreas

FIGURE 1. Outcomes of quinolone-treated and macrolide-treated patients in the sample matched by propensity score.



Tratamiento antibiótico de las AEPOC



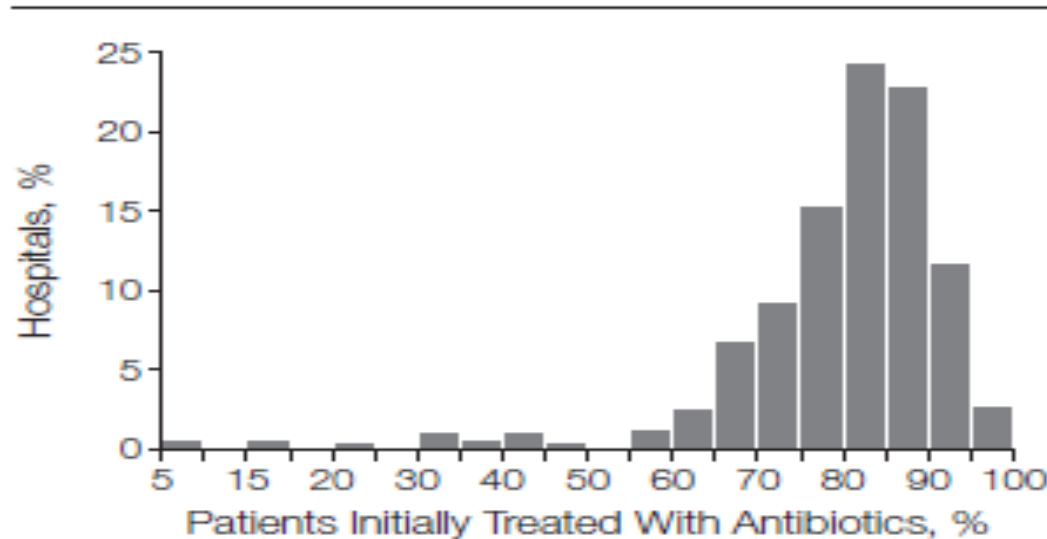
AMX-CLAV: amoxicilina-ácido clavulánico: 875/125mg x 8h o 1000/125mg x 12h



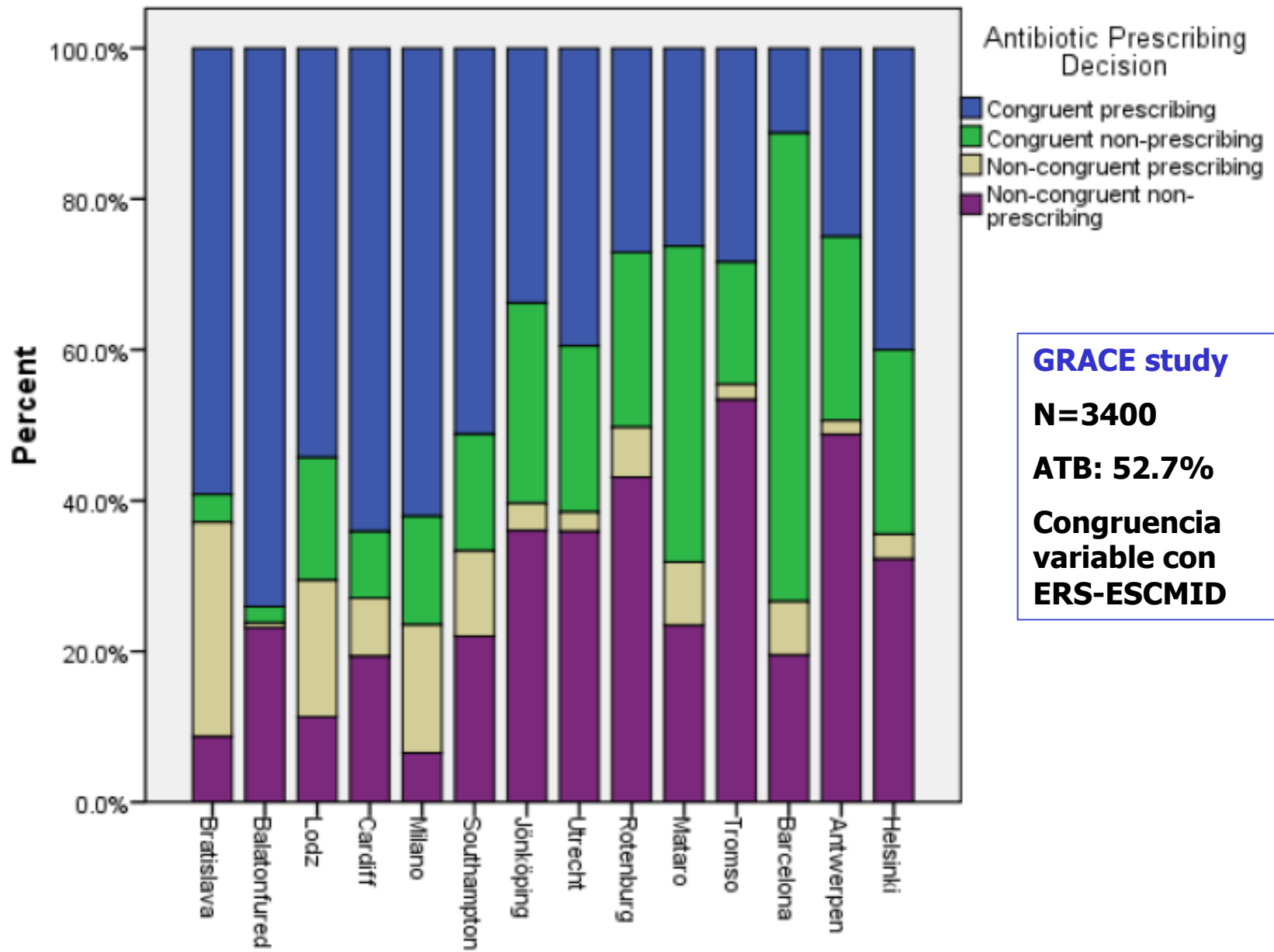
Antibiotic Therapy and Treatment Failure in Patients Hospitalized for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Rothberg MB et al. JAMA 2010; 303: 2035-2042

Figure 2. Antibiotic Treatment in the Hospital Sample



- **N=84.621**
- **413 hospitales EEUU**
- **Cohorte retrospectiva**
- **76% ATB \geq 2 días**
- **Tasa de prescripción: 65-95%**



Kelly M et al. ERJ 2011



Uso generalizado de antibióticos: consecuencias

- Incremento de neumococo R (50% cepas con S intermedia)
- *Pseudomonas aeruginosa* R (20% quinolonas, 15% imipenem)
- *S. aureus* metilicin-R (50% cepas)
- Enterococo vancomicina-R (30% cepas)

Wenzel R. N Engl J Med 2004; 351: 523-526

Powers JH. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 547-551



Es posible un uso racional de antibióticos?

- Diagnóstico clínico
- Aplicación de las normativas:
 - ATB eficaz y seguro
 - Dosis y pauta óptimas
 - Valorar las interacciones
- Considerar el coste/eficacia