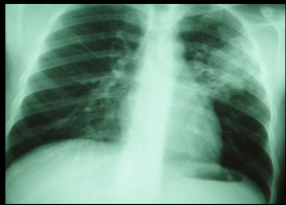


EPOC e infección

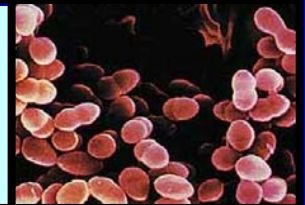
Comorbilidad en el EPOC



V Reunión de EPOC de la SEMI

Maspalomas

22 y 24 Abril 2010



Carolina Garcia-Vidal

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitari de Bellvitge

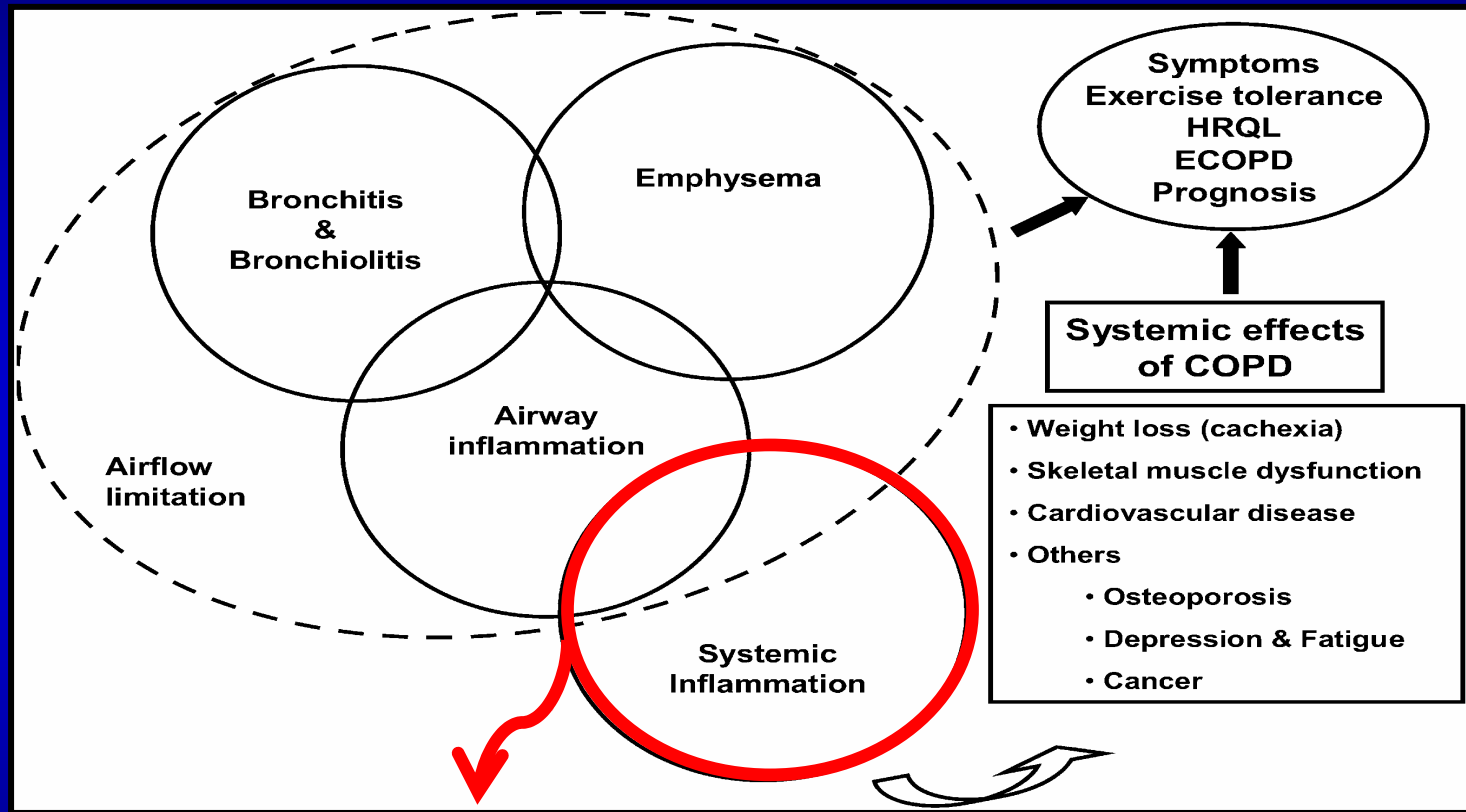
EPOC e infección

1. ¿Tiene el paciente EPOC más riesgo de infección que otros?
2. Microorganismos en la vía aérea del EPOC: colonización y exacerbación infecciosa
3. Neumonía en el EPOC
4. Infecciones oportunistas y EPOC

EPOC e infección

1. ¿Tiene el paciente EPOC más riesgo de infección que otros?
2. Microorganismos en la vía aérea del EPOC: colonización y exacerbación infecciosa
3. Neumonía en el EPOC
4. Infecciones oportunistas y EPOC

EPOC: enfermedad sistémica

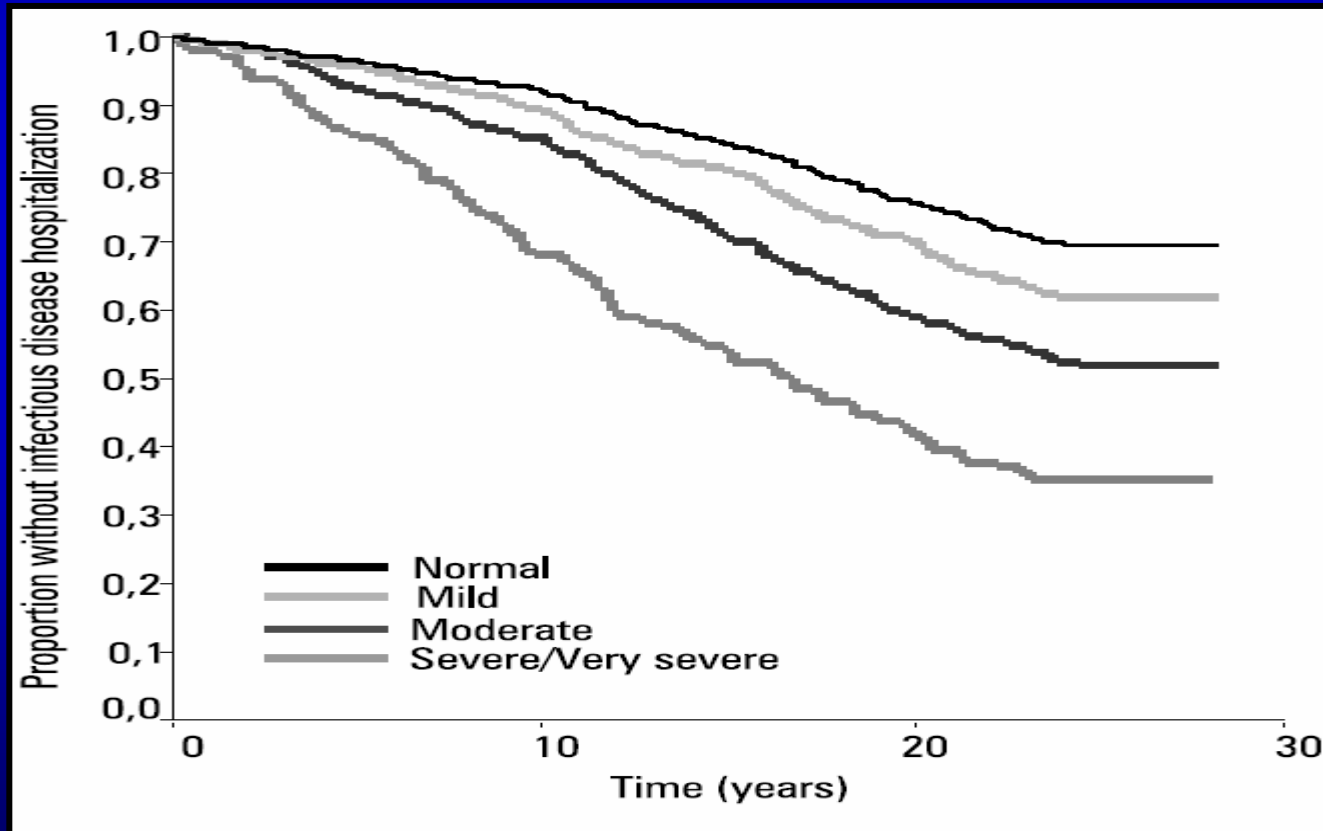


- Alteración en el número y función de leucocitos
- Elevación sistémica de citoquinas proinflamatorias

Riesgo de hospitalización por infección y EPOC

Copenhagen City Heart Study

3 333 hospitalizaciones por infección en 230 653 personas/año seguimiento



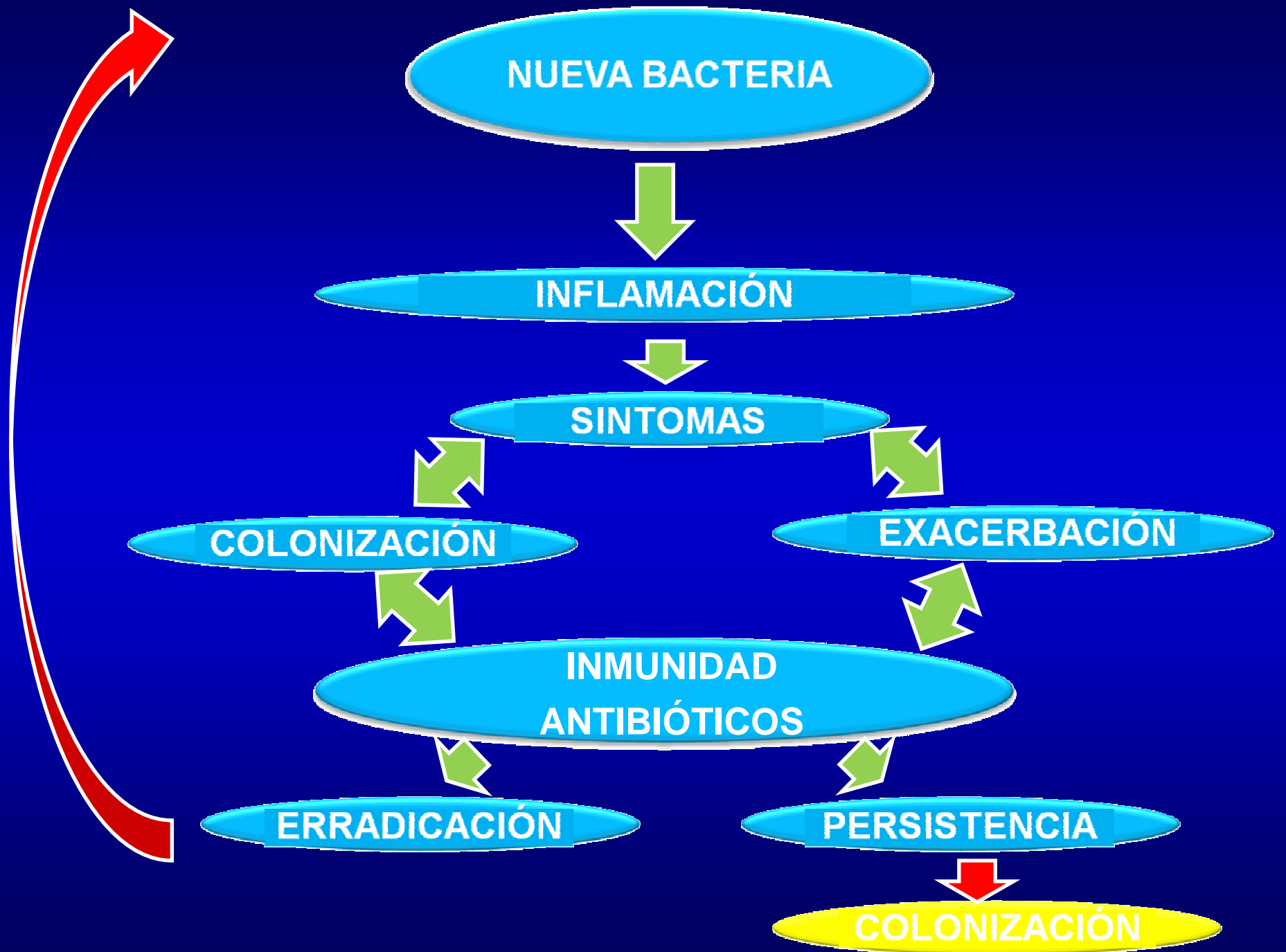
Riesgo de hospitalización por infección y EPOC

Table 1. Incidence and risk of infectious disease hospitalization in The Copenhagen City Heart Study cohort followed for 25 years after initial diagnosis of COPD (adapted from 15)

	No COPD N = 10190	Mild COPD GOLD stage 1 N = 708	Moderate COPD GOLD stage 2 N = 1156	Severe or very severe COPD GOLD stage 3 N = 335	Significance
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	P value*
Lower respiratory tract infection ¹ , n = 1411	1.0	1.2 (1.0–1.5)	2.0 (1.7–2.3)	3.3 (2.6–4.1)	< 0.0001
Upper respiratory tract infection ² , n = 312	1.0	0.95 (0.54–1.67)	1.98 (1.42–2.75)	5.26 (3.55–7.78)	< 0.0001
Influenza ⁶ , n = 67	1.0	0.93 (0.29–2.96)	1.27 (0.55–2.97)	1.89 (0.46–7.75)	0.78
Pulmonary abscess /pyothorax ³ , n = 54	1.0	0.91 (0.28–2.96)	1.32 (0.55–3.17)	6.02 (2.57–14.11)	< 0.001
Tuberculosis ⁴ , n = 64	1.0	1.11 (0.39–3.11)	2.28 (1.18–4.40)	3.11 (1.19–8.15)	0.02
Urinary tract infection ⁶ , n = 714	1.0	0.96 (0.69–1.33)	0.93 (0.70–1.24)	1.16 (0.69–1.95)	0.89
Sepsis ⁵ , n = 197	1.0	1.39 (0.83–2.35)	0.92 (0.53–1.60)	1.50 (0.61–3.72)	0.48
Skin infection ¹ , n = 401	1.0	1.01 (0.65–1.56)	1.07 (0.75–1.51)	0.67 (0.30–1.51)	0.77
Diarrhoeal disease ⁶ , n = 261	1.0	1.36 (0.83–2.23)	1.10 (0.69–1.76)	2.31 (1.14–4.69)	0.09
Other infections ⁶ , n = 844	1.0	1.01 (0.77–1.34)	1.04 (0.84–1.30)	1.08 (0.74–1.56)	0.97

EPOC e infección

1. ¿Tiene el paciente EPOC más riesgo de infección que otros?
2. **Microorganismos en la vía aérea del EPOC: colonización y exacerbación infecciosa**
3. **Neumonía en el EPOC**
4. **Infecciones oportunistas y EPOC**



NUEVA BACTERIA

INFLAMACIÓN

SINTOMAS

COLONIZACIÓN

EXACERBACIÓN

INMUNIDAD
ANTIBIÓTICOS

ERRADICACIÓN

PERSISTENCIA

COLONIZACIÓN

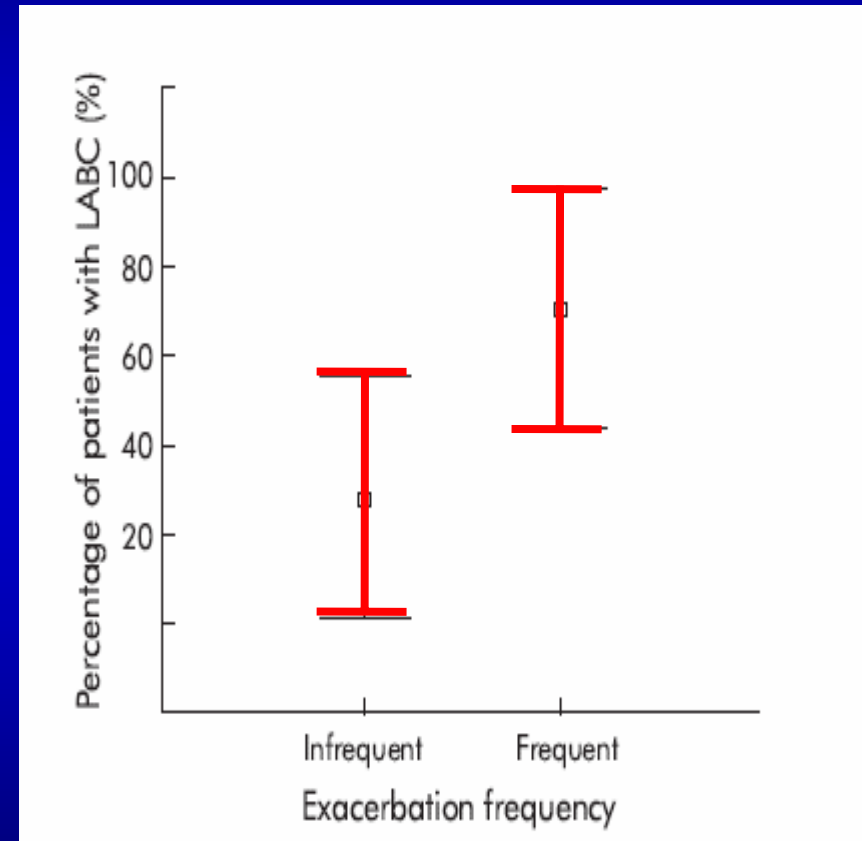
Relación entre la colonización y las exacerbaciones

29 pacientes

14 colonizados

Exacerbaciones anuales 2.6

Los pacientes **colonizados**
tienen **más exacerbaciones** e
incremento de parámetros
inflamatorios

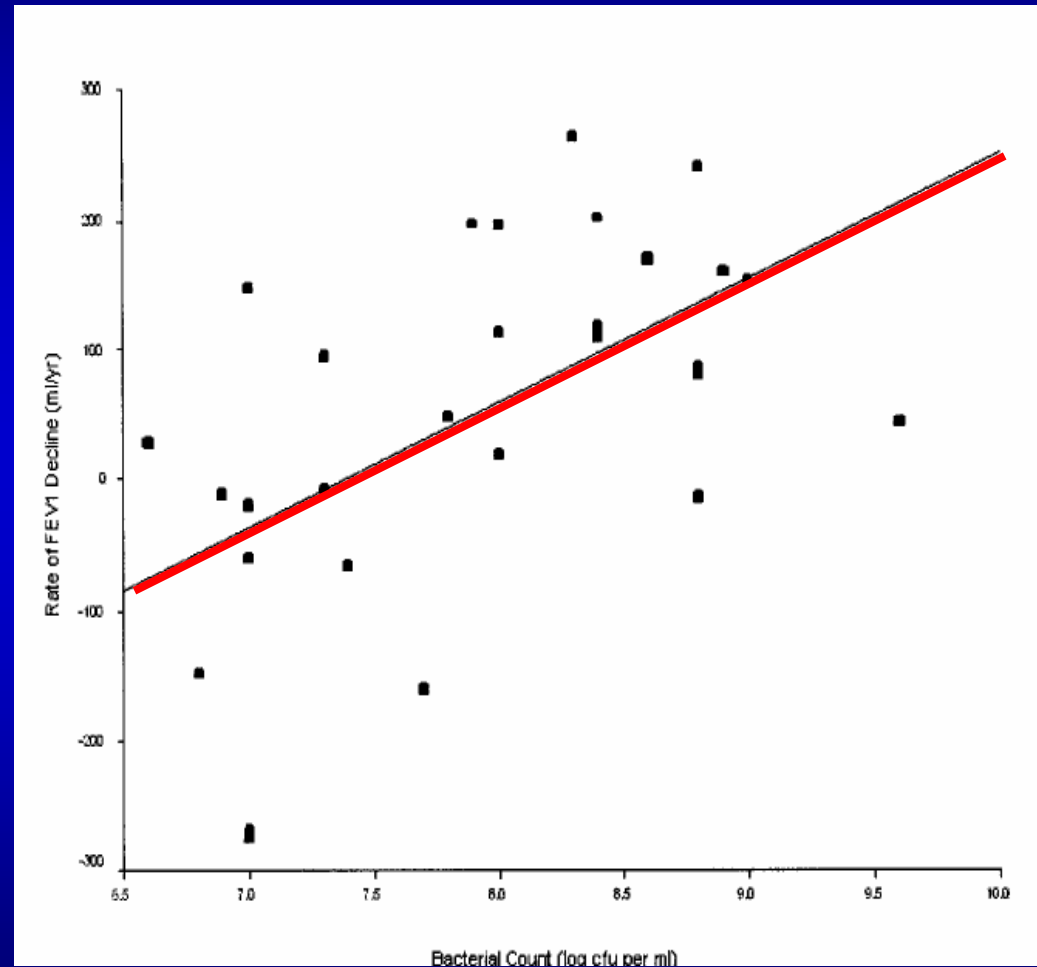


Carga bacteriana y disminución del FEV₁

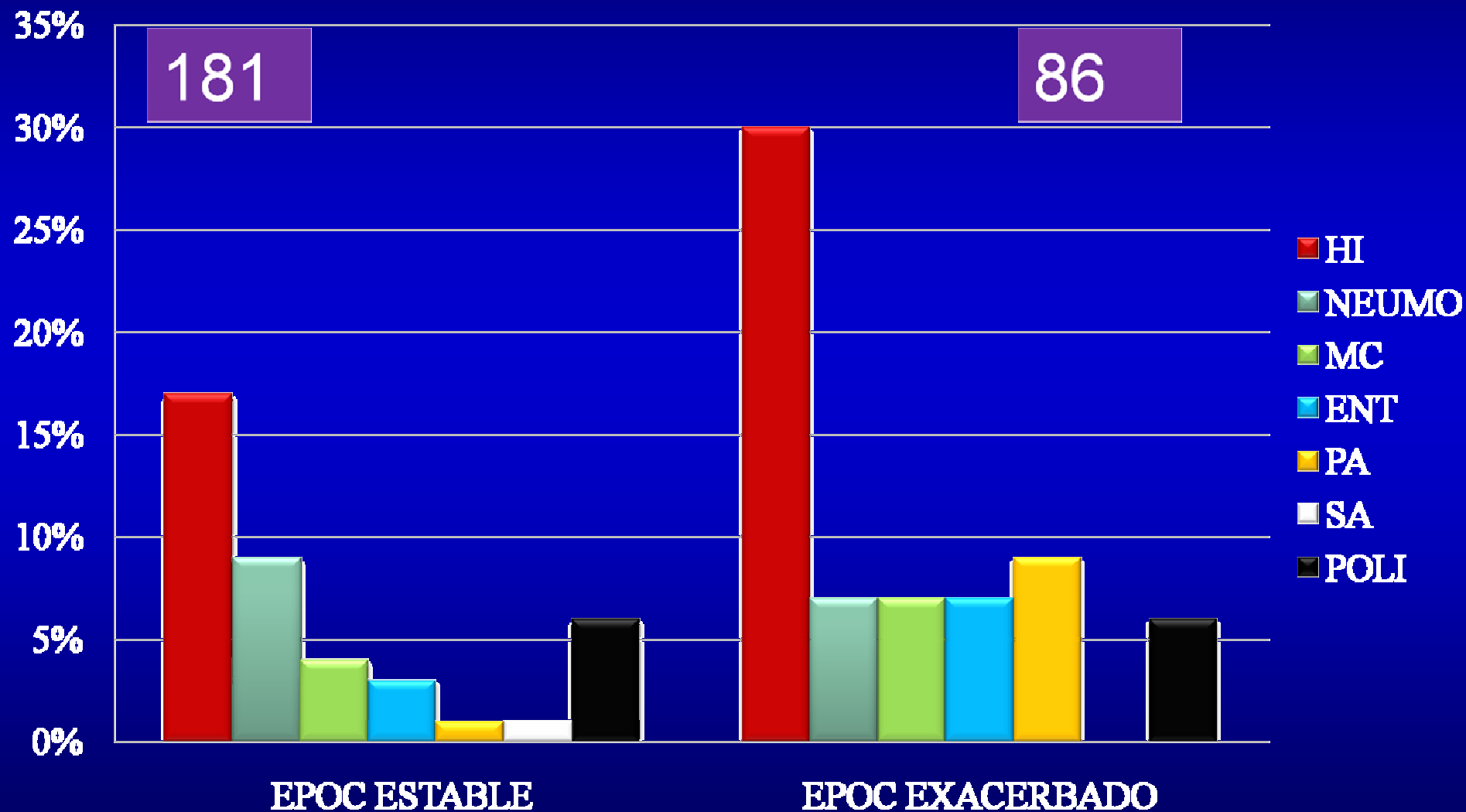
29 pacientes

El FEV₁ cae más ante:

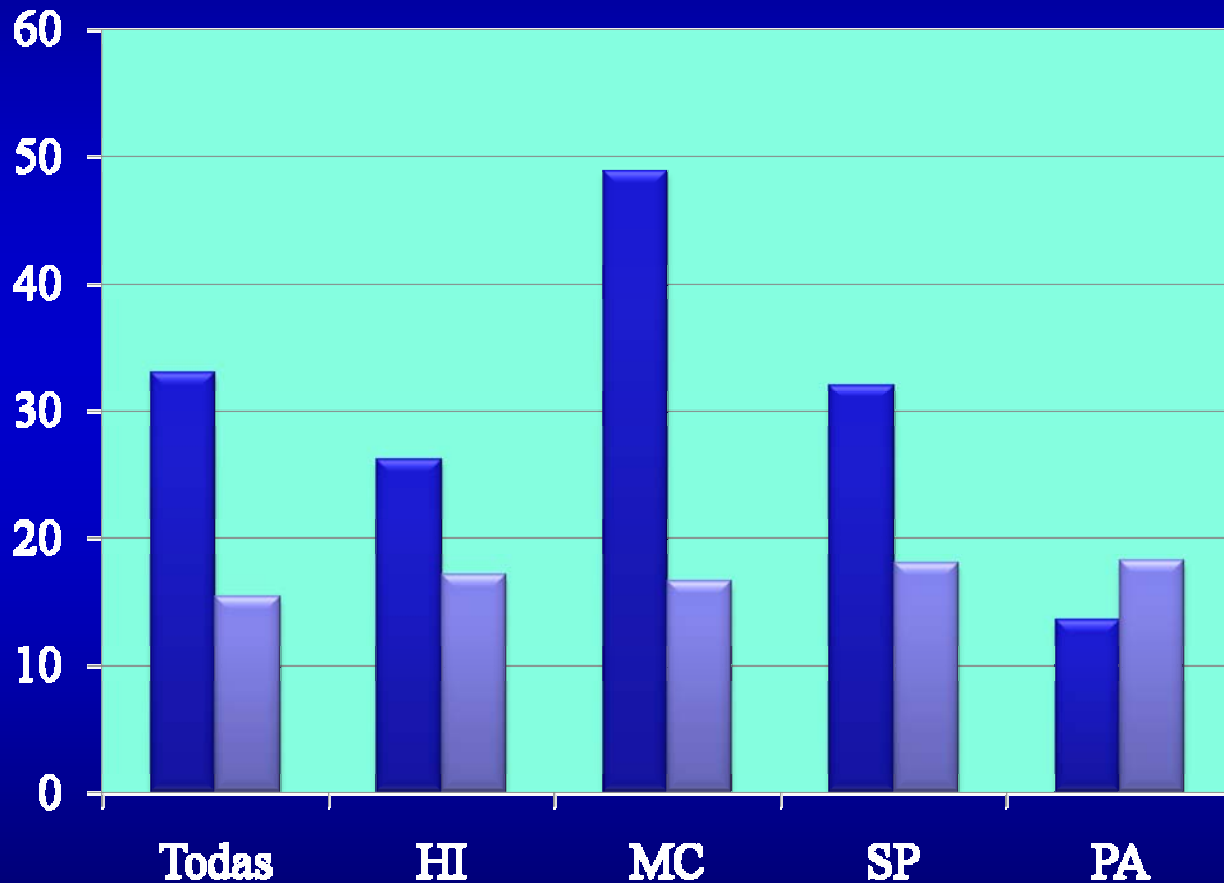
- Mayor carga bacteriana
- Cambio microorganismo
- Elevación IL-8



Microbiología en la exacerbación del EPOC



Adquisición de nuevas cepas y exacerbación del EPOC



Riesgo relativo (95% CI) de exacerbación:

1 MO 2.15 (1.83-2.63)

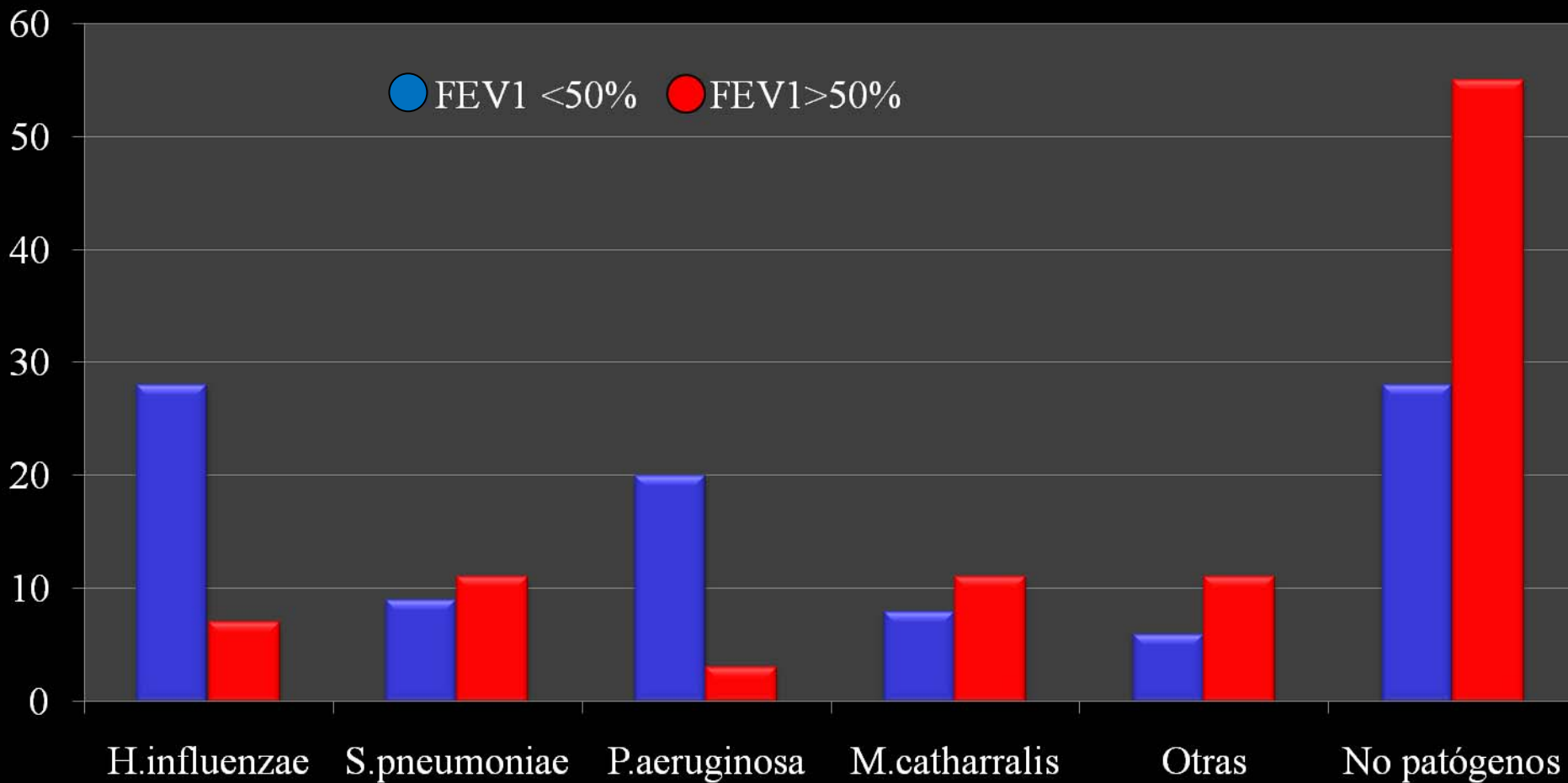
HI 1.69 (1.37-2.09)

MC 2.96 (2.39-3.67)

SP 1.77 (1.14-2.75)

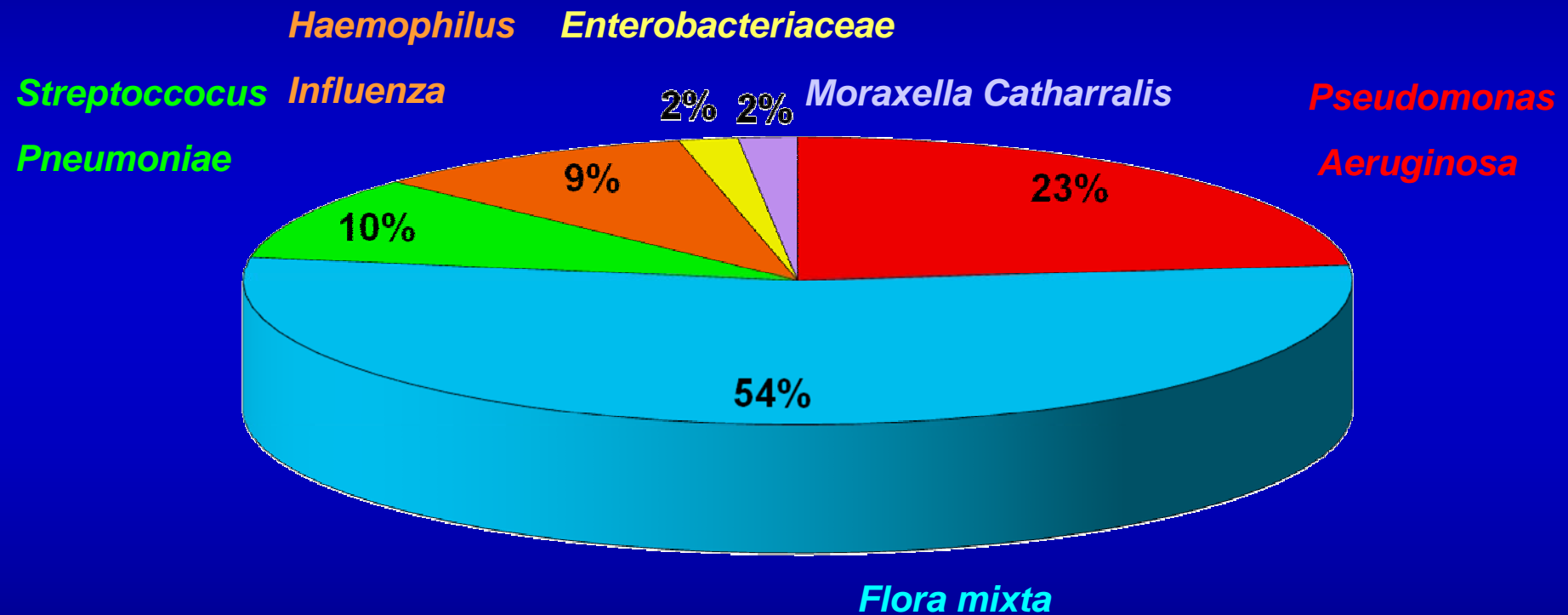
PA 0.61 (0.21-1.82)

Exacerbación en pacientes ambulatorios



Exacerbación en pacientes hospitalizados

Esputo válido en 119 pacientes.



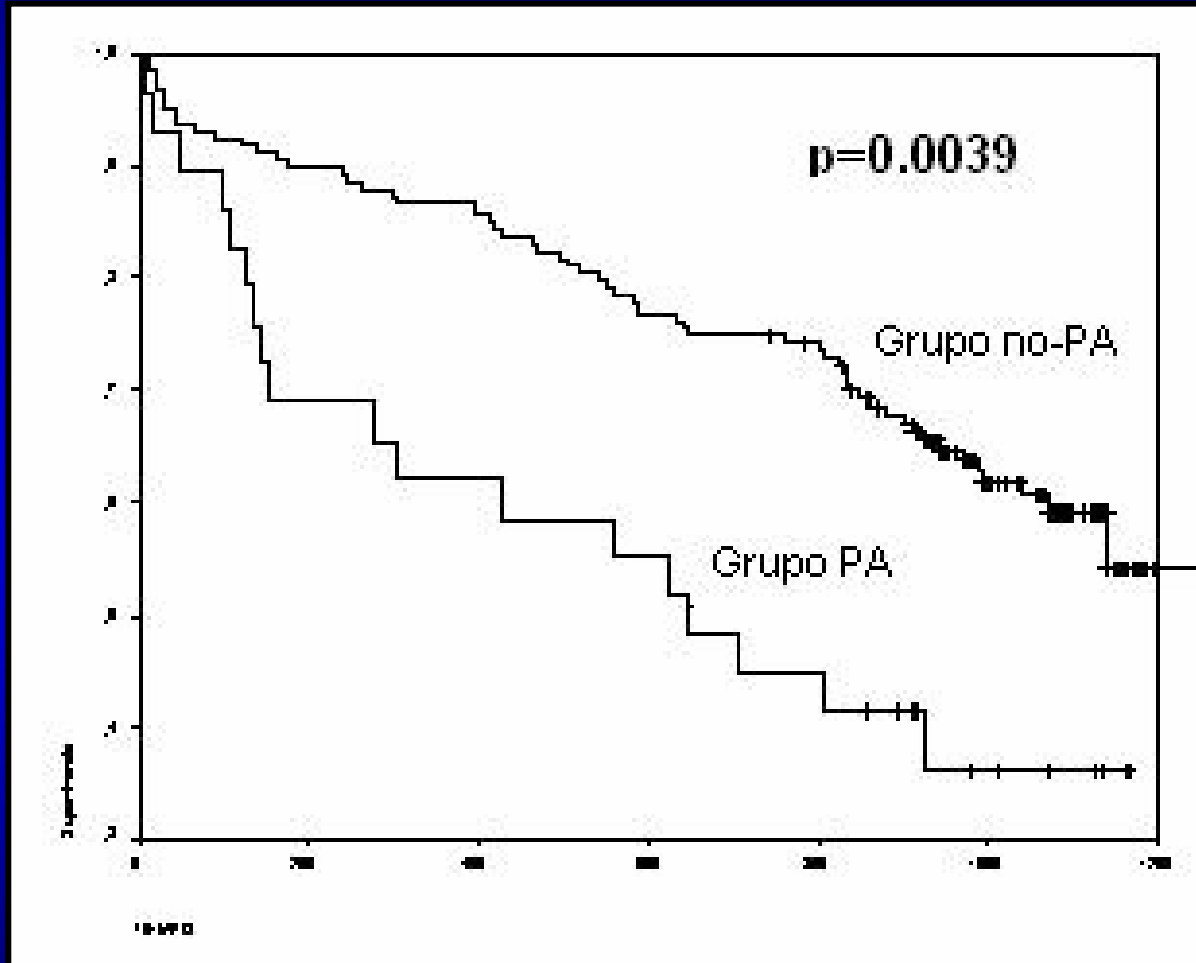
Los pacientes con cultivo de esputo positivo tuvieron valores de FEV1 más bajos ($p < 0,009$).

Factores de riesgo de PA en pacientes EPOC

Variable	p-value	OR
Índice BODE	0.005	2.18 (1.26-3.78)
Ingreso hospitalario previo	0.005	1.65 (1.13-2.43)
Corticoterapia	0.01	14.7 (2.28-24.8)
Aislamiento previo de PA	<0.001	23.1 (5.7-34.3)

Microbiología en el esputo y pronóstico

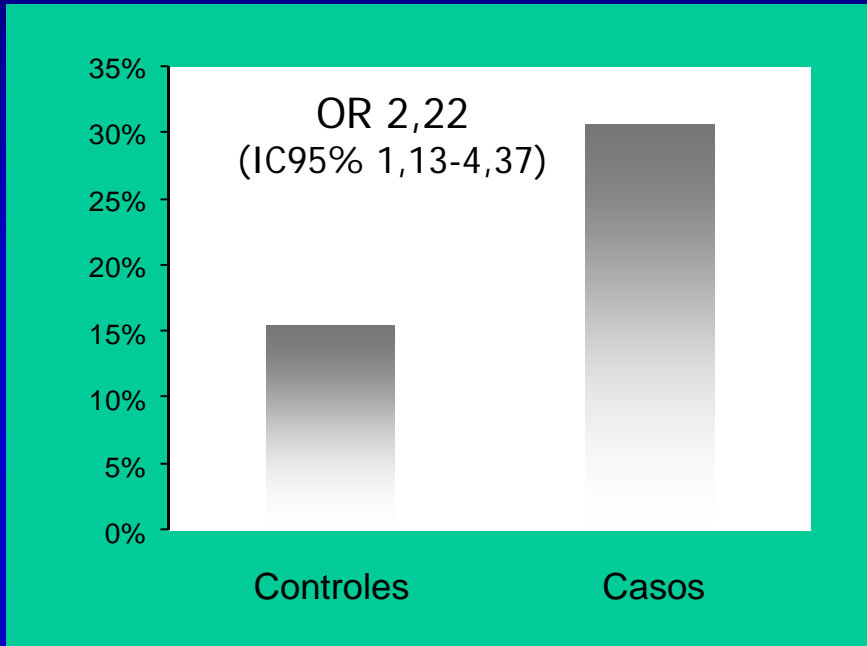
SUPERVIVENCIA



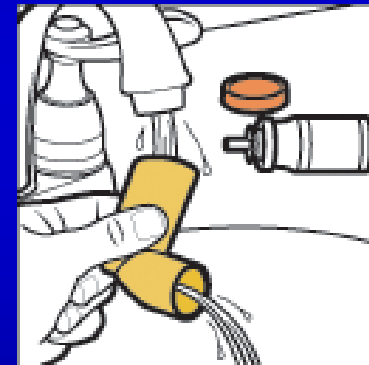
EPOC e infección

1. ¿Tiene el paciente EPOC más riesgo de infección que otros?
2. Microorganismos en la vía aérea del EPOC: colonización y exacerbación infecciosa
3. **Neumonía en el EPOC**
4. Infecciones oportunistas y EPOC

EPOC: factor de riesgo de padecer neumonía



- **Uso de medicación inhalada:**
OR 1,44 (IC95% 1,02-2,04)



- **En pacientes muy ancianos (>85a):**

HR 3,4 (IC95% 2,3-5,0)

Almirall J, et al. ERJ 1999

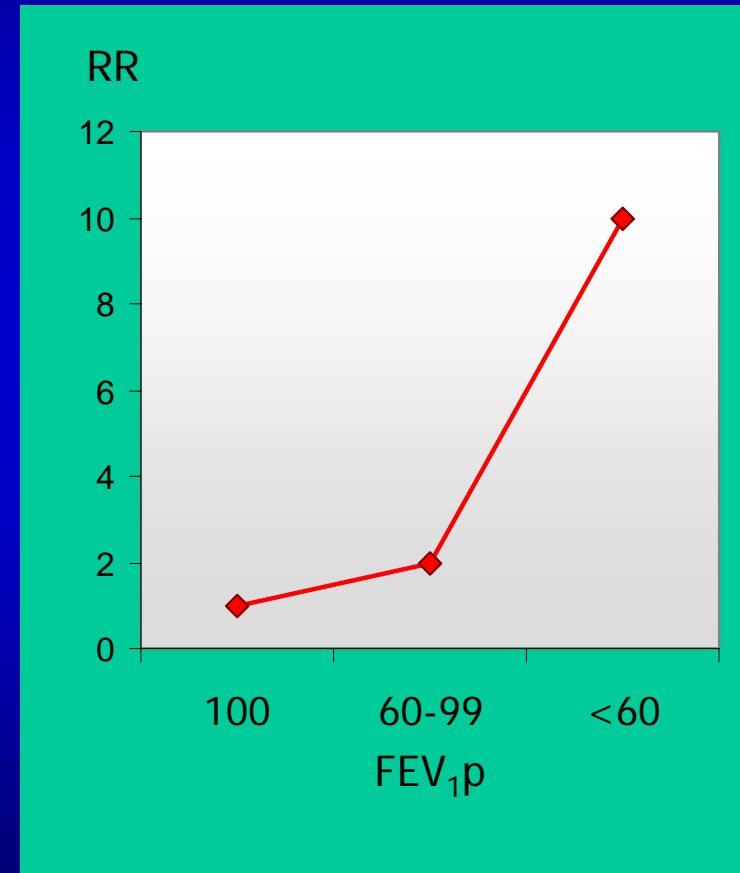
Almirall J et al. ERJ 2008

A Sliedrecht A, et al. Thorax 2008

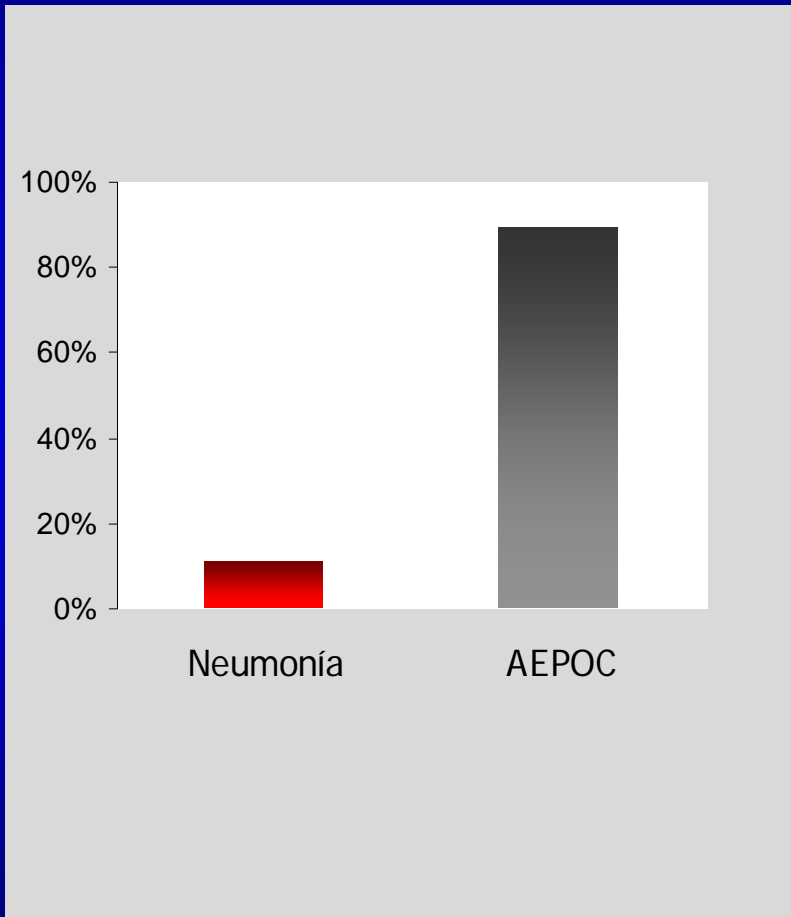
Severidad de EPOC y riesgo de neumonía

Copenhagen City Heart Study

Variable	RR	95% CI
AGE yr	1.20	(1.10 – 1.25)
FEV ₁ %pred		
≥100	1.0	
60–99	2.0	(0.3–10)
<60	10.0	(2.1–46)
BMI kg·m ⁻²		
<20	13	(1.5–113)
20–29	3.0	(0.4–22)
≥30	1.0	



Agudización del EPOC por neumonía



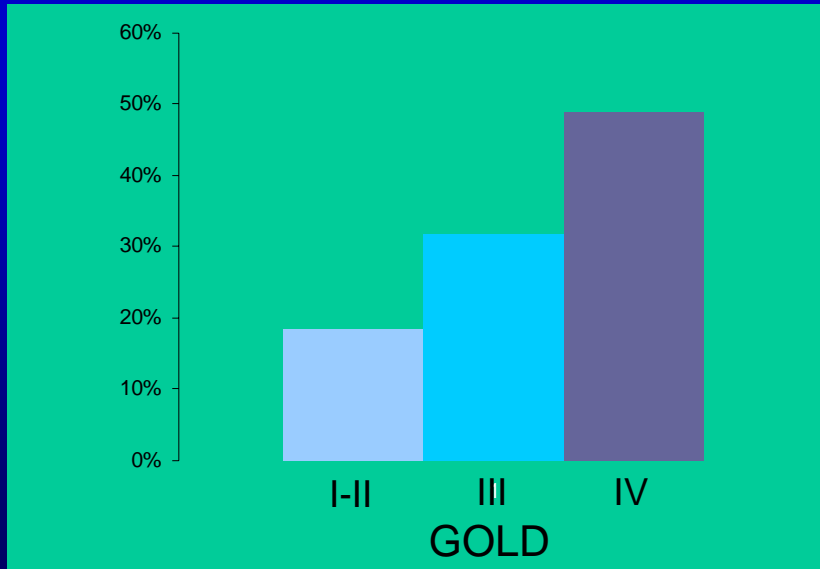
- Comienzo más brusco de los síntomas
- Mayor hipoxemia
- Mayor porcentaje de ingreso en UCI
- Mayor necesidad de VMI
- Mayor estancia hospitalaria
- Más mortalidad

De la exacerbación a la neumonía



- Pacientes más ancianos
- Asocian disfunción renal

■ Mayor gravedad de la EPOC

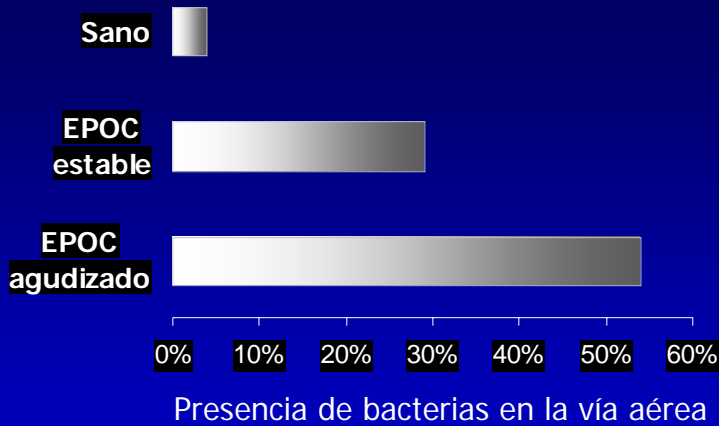


Estadio III: OR 2,08
(IC95% 1,53-2,82)

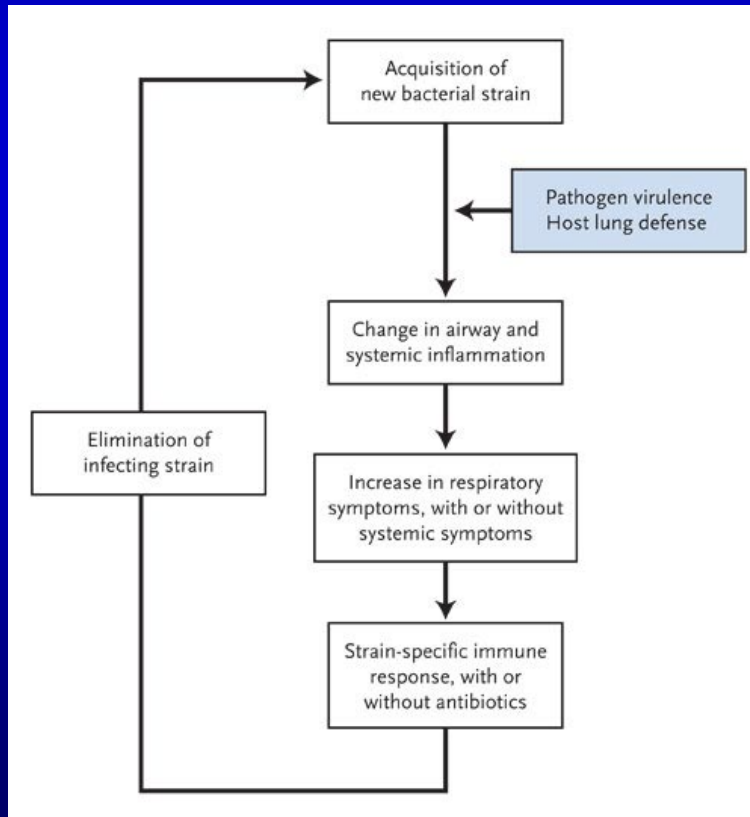
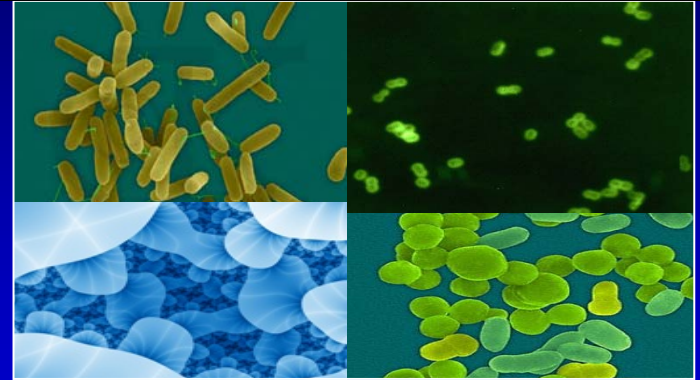
Estadio IV: OR 4,27
(IC95% 3,00-6,09)

¿Por qué es la EPOC un factor de riesgo para la neumonía?

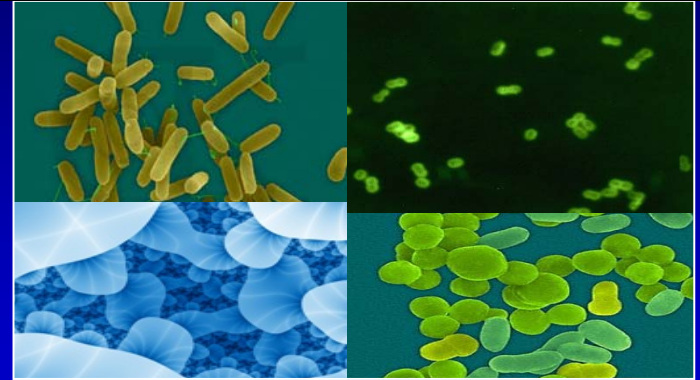
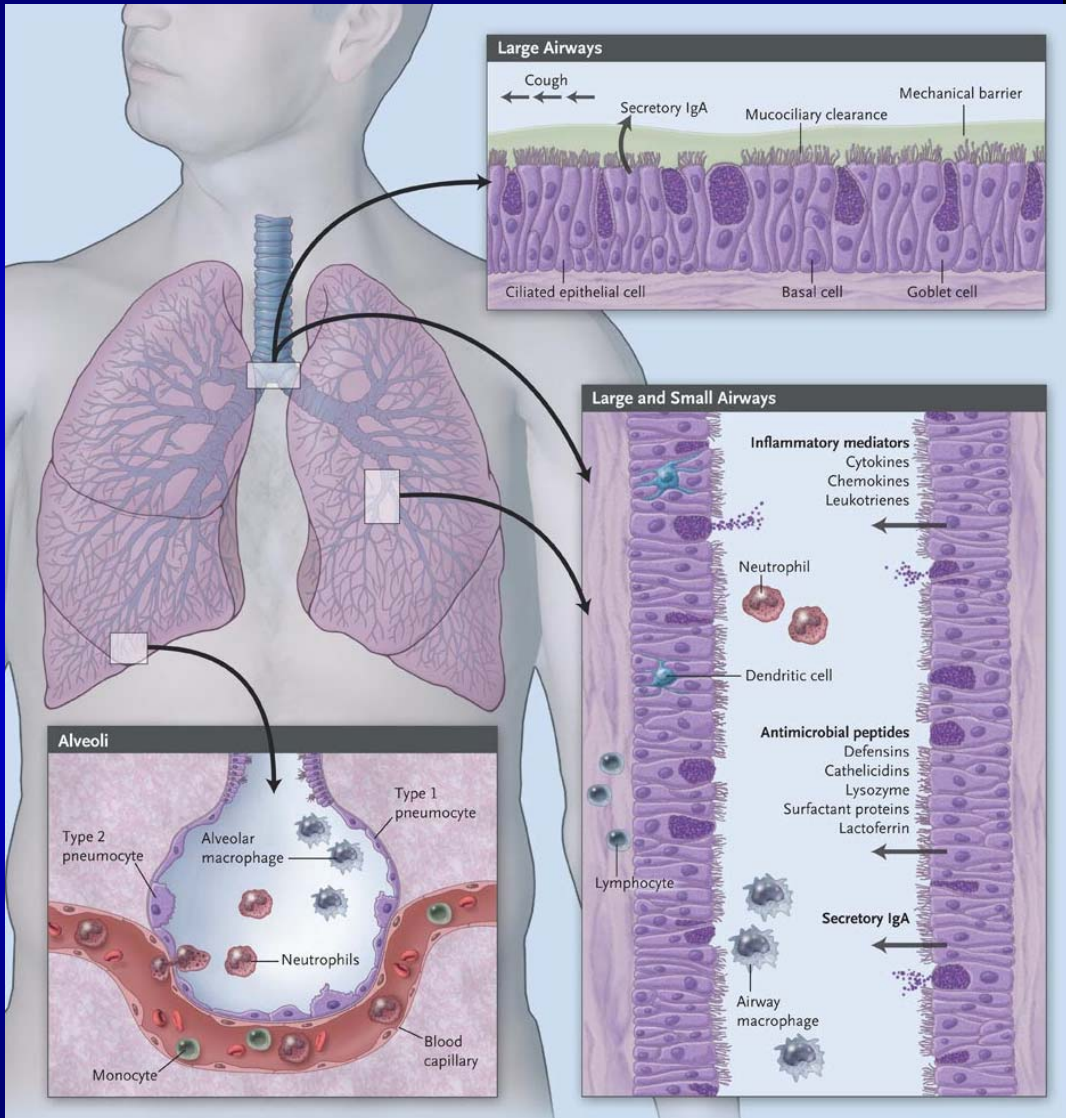


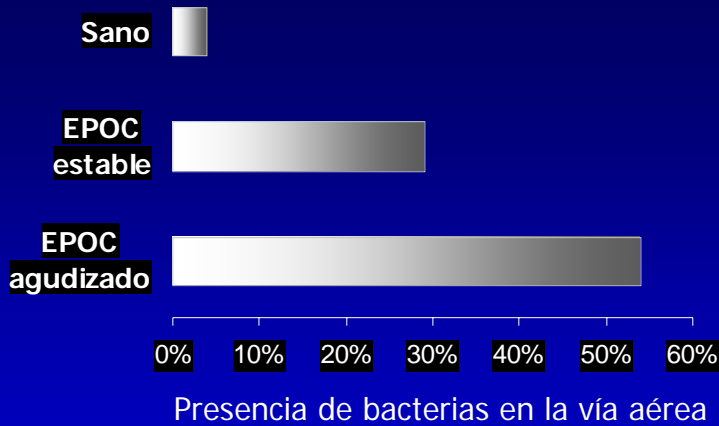


50% de las agudizaciones de EPOC son **bacterianas**

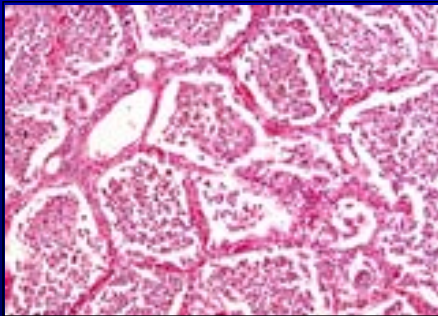
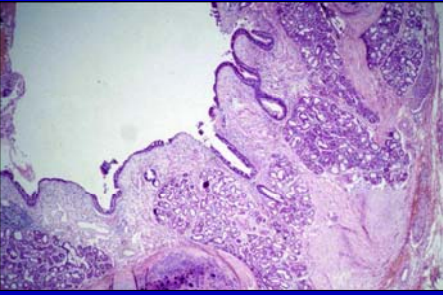
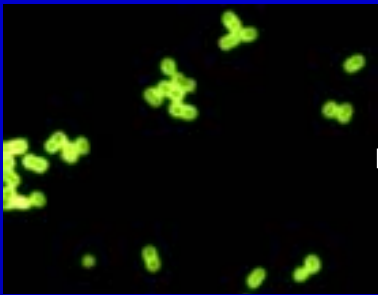
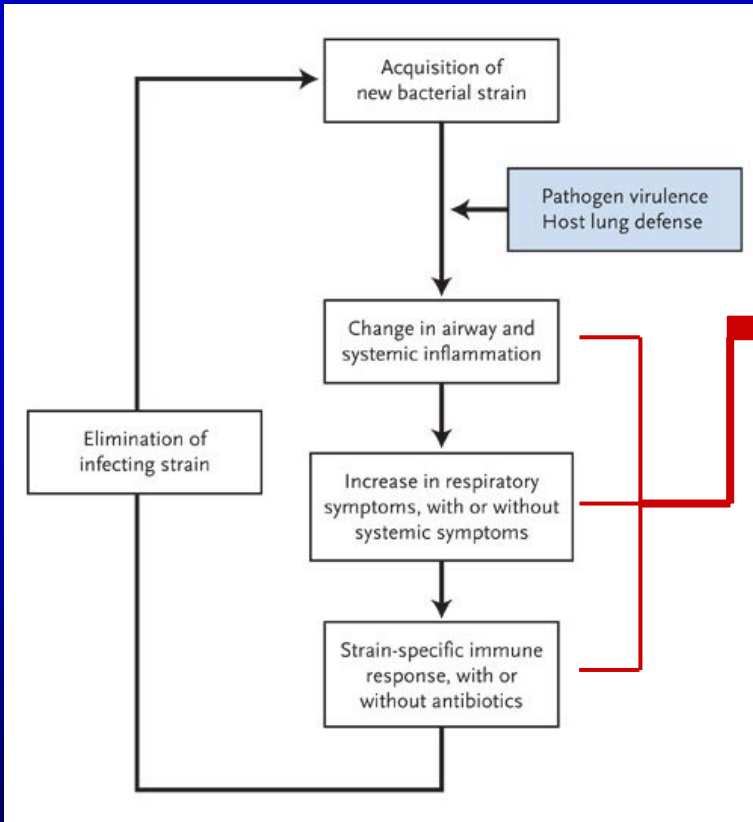
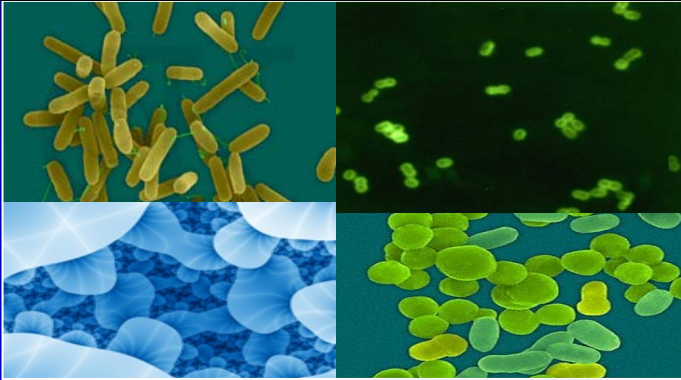


50% de las agudizaciones de EPOC son **bacterianas**





50% de las agudizaciones de EPOC son **bacterianas**



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

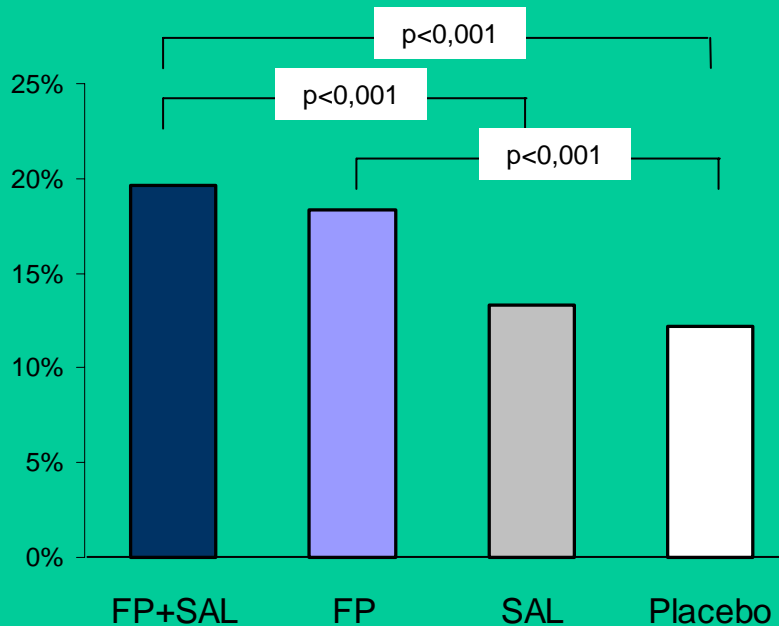
FEBRUARY 22, 2007

VOL. 356 NO. 8

Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival
in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Peter M.A. Calverley, M.D., Julie A. Anderson, M.A., Bartolome Celli, M.D., Gary T. Ferguson, M.D., Christine Jenkins, M.D.,
Paul W. Jones, M.D., Julie C. Yates, B.S., and Jorgen Vestbo, M.D., for the TORCH investigators*

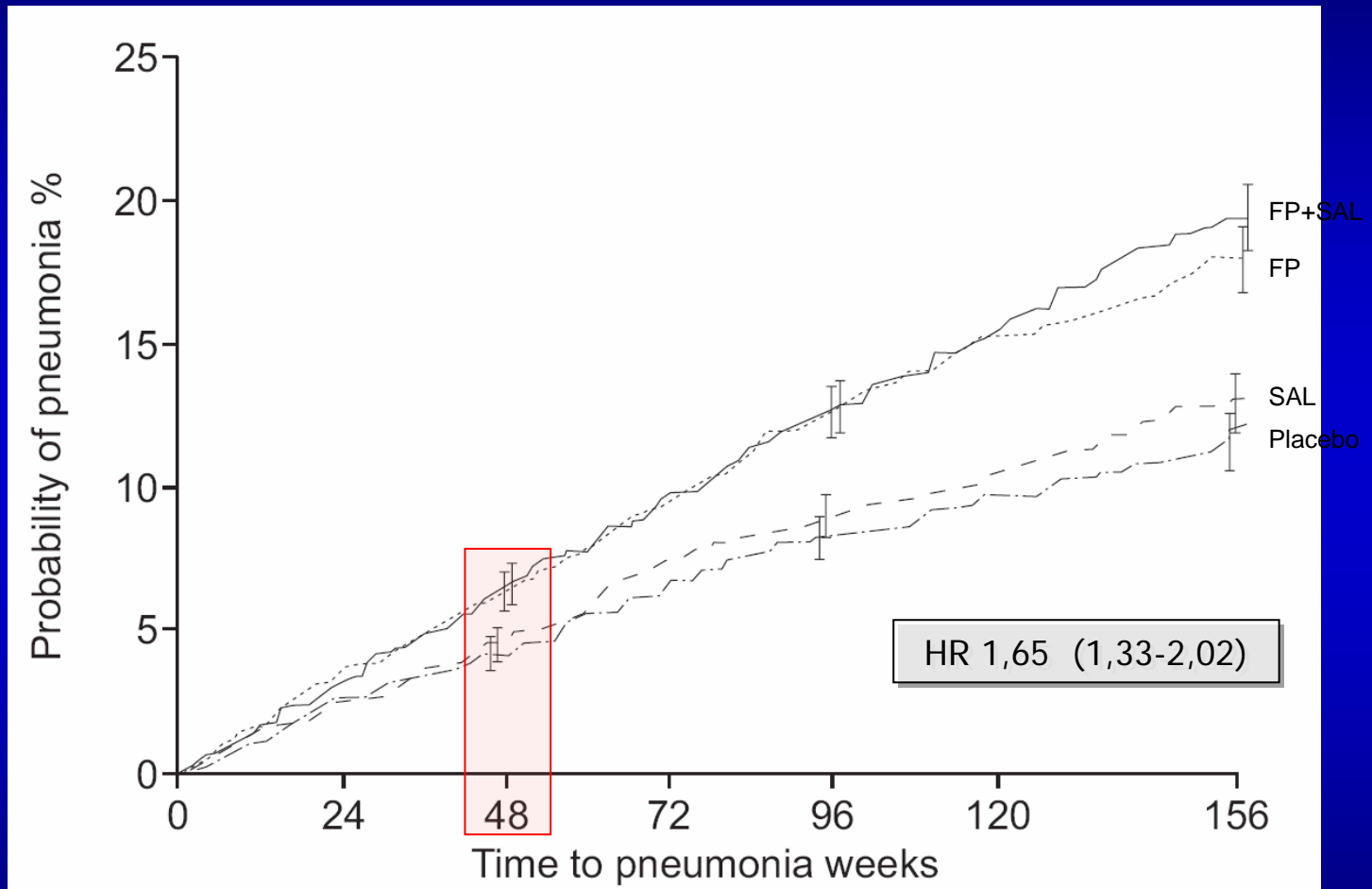
- Mayor probabilidad de neumonía en el grupo que recibía **1000 µg/día fluticasona**



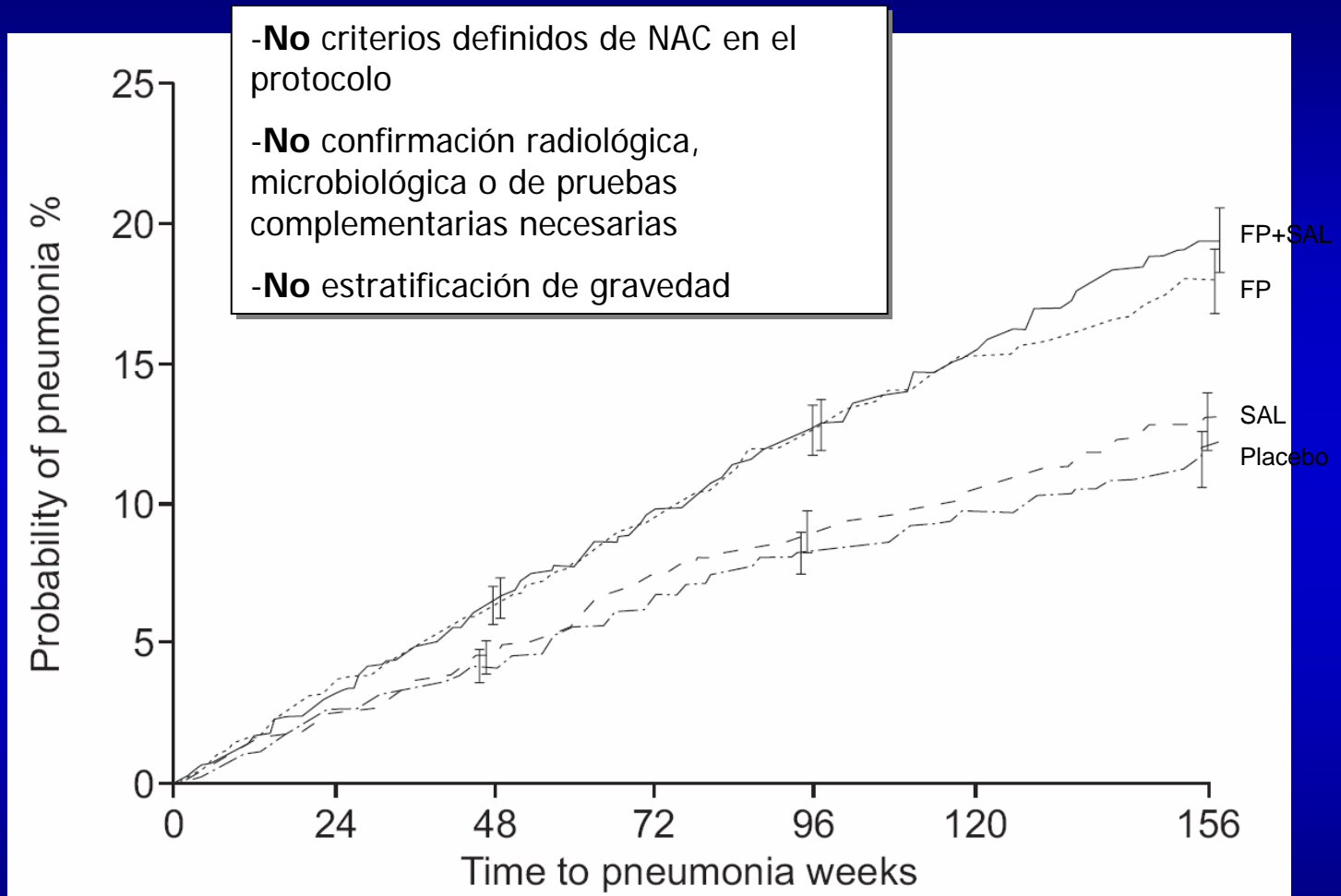
- Incremento del riesgo en un 1,6 sobre placebo

Since the finding was unexpected, there was no prospective definition of pneumonia in the study protocol (e.g., confirmation on chest radiography).

Probabilidad de neumonía y uso de corticoides inhalados



¿Neumonía?



Probabilidad de neumonía y uso de corticoides inhalados

Uso de ICS y riesgo de NAC

23.942 EPOC+ ICS	vs	95.768 controles
---------------------	----	---------------------

- **Aumento del 70%** de riesgo de ingreso por NAC

(RR 1,70 IC95% 1,63-1,77)

- **Aumento del 53%** de las muertes a los 30-d del grupo ICS

- Relación dosis-respuesta

- **Equivalencia del riesgo a pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con corticoides orales a dosis bajas**

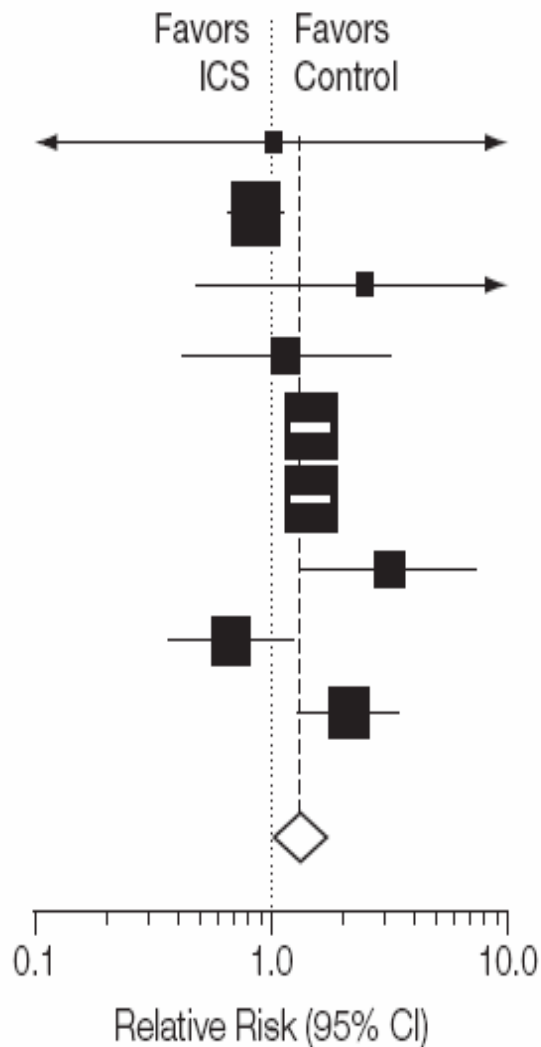
- **Reducción del riesgo a los 6 meses de suprimir el tratamiento**

Probabilidad de neumonía y uso de corticoides inhalados

11 estudios multicéntricos

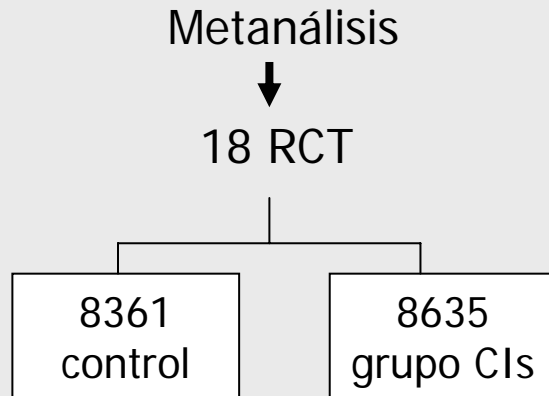
14.426 p. FEV1 medio 51%, duración media 2 años

Aumento del riesgo de NAC en un 34%

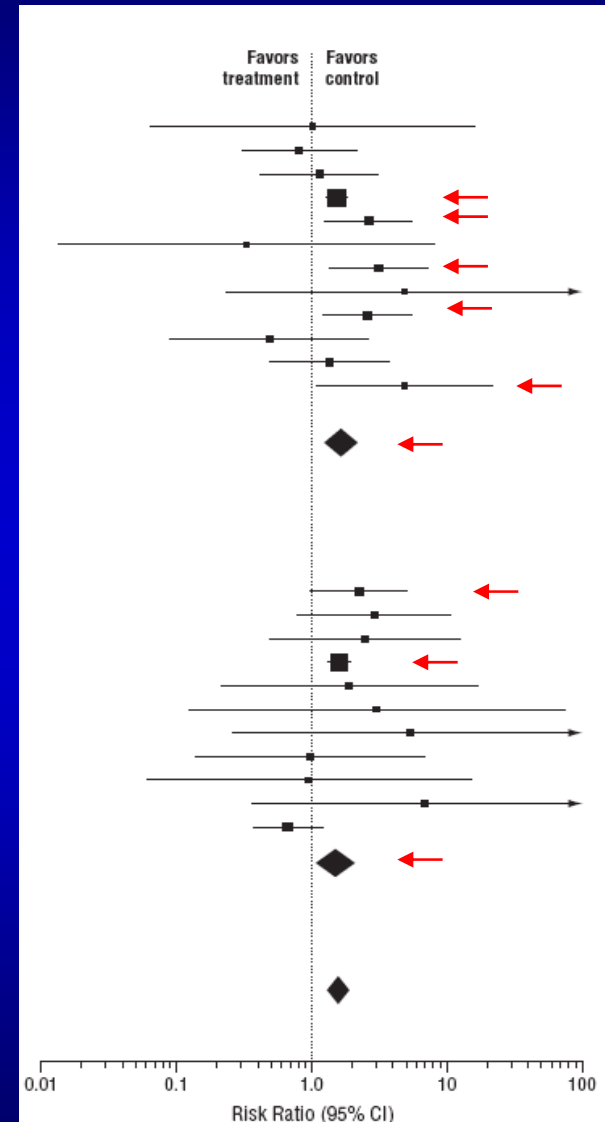


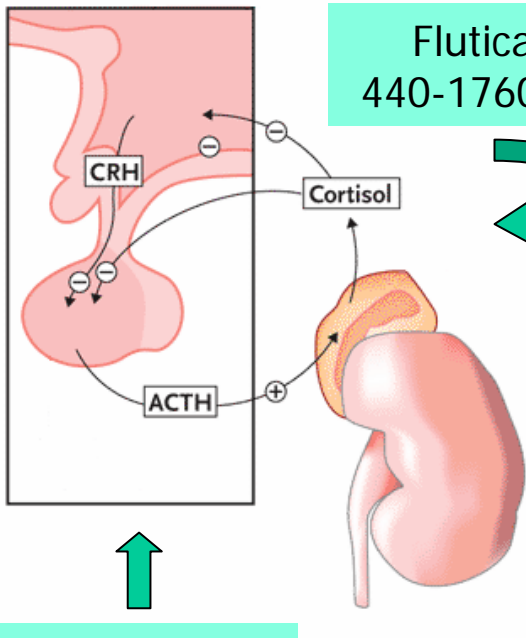
	RR	(IC 95%)
Dosis más altas	1,46	(1,10-1,92)
Duración más corta (<2a)	2,12	(1,47-3,05)
Mayor gravedad (FEV1<40%)	1,90	(1,26-2,85)
Combinación con LABA	1,57	(1,35-1,82)

Riesgo de neumonía



- Riesgo de neumonía
(RR 1,60, IC95% 1,33-1,92)
- Riesgo de neumonías graves
(RR 1,71, IC95% 1,46-1,99)
- Mortalidad global o por neumonía **no** aumentada

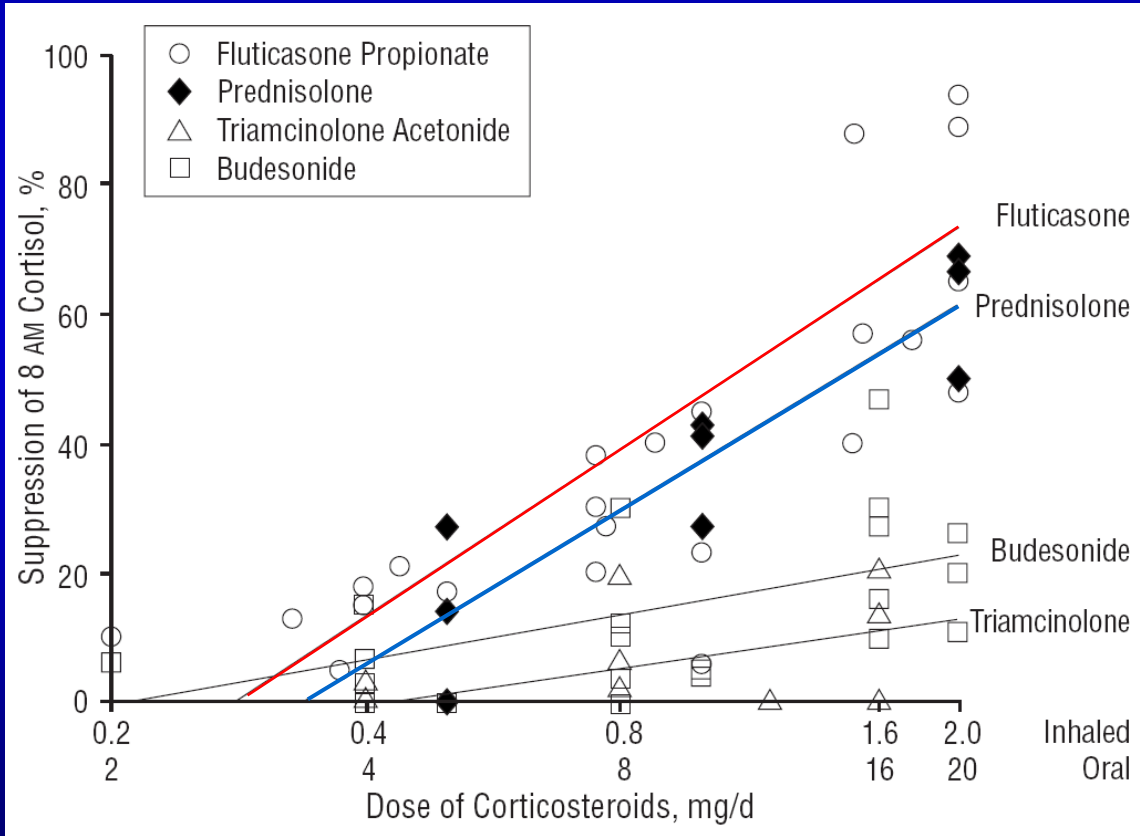




Fluticasona
440-1760 µg/día

Prednisona
5-20 mg/día

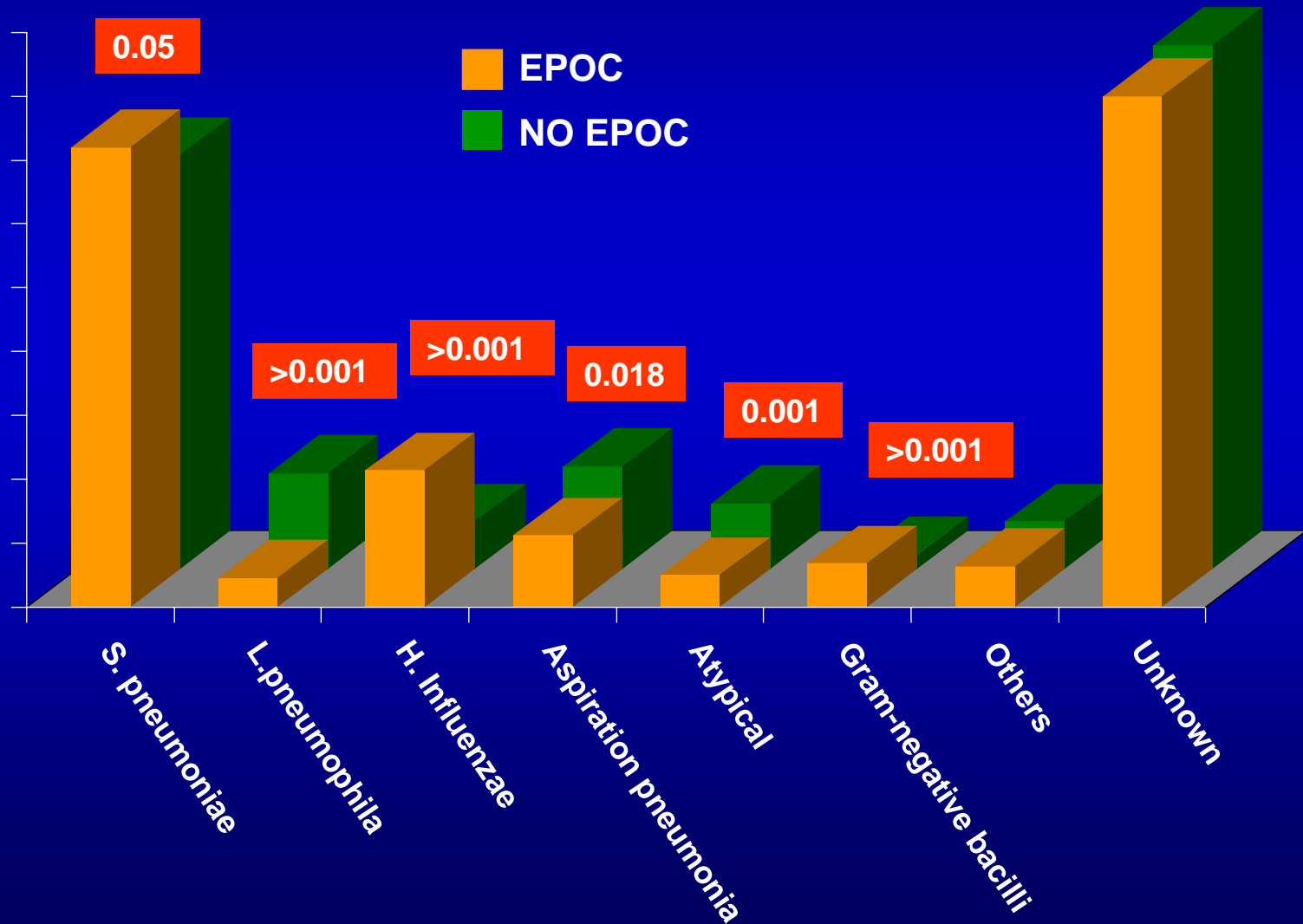
Supresión eje adrenal



Etiología de la neumonía en el EPOC

Hospital Universitari de Bellvitge

3420 pacientes con neumonía estudiados prospectivamente (1995-2009)

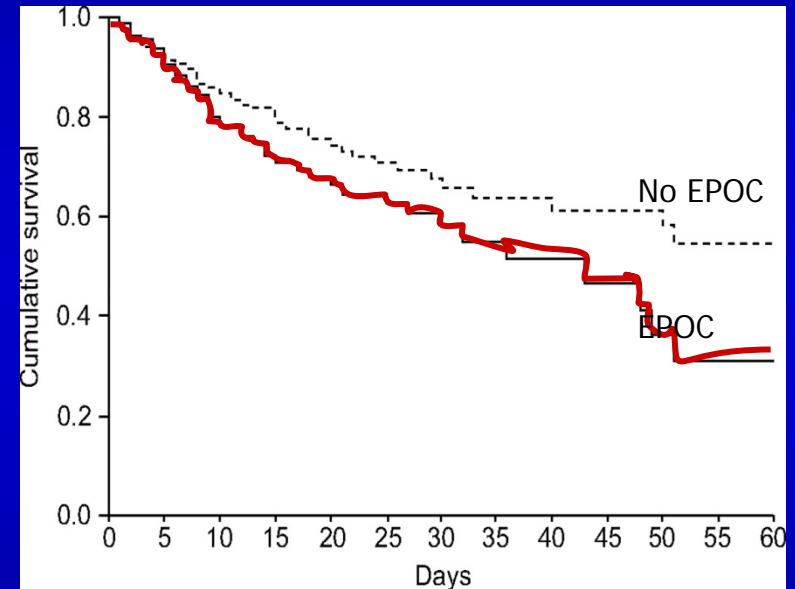


EPOC y neumonía: pronóstico



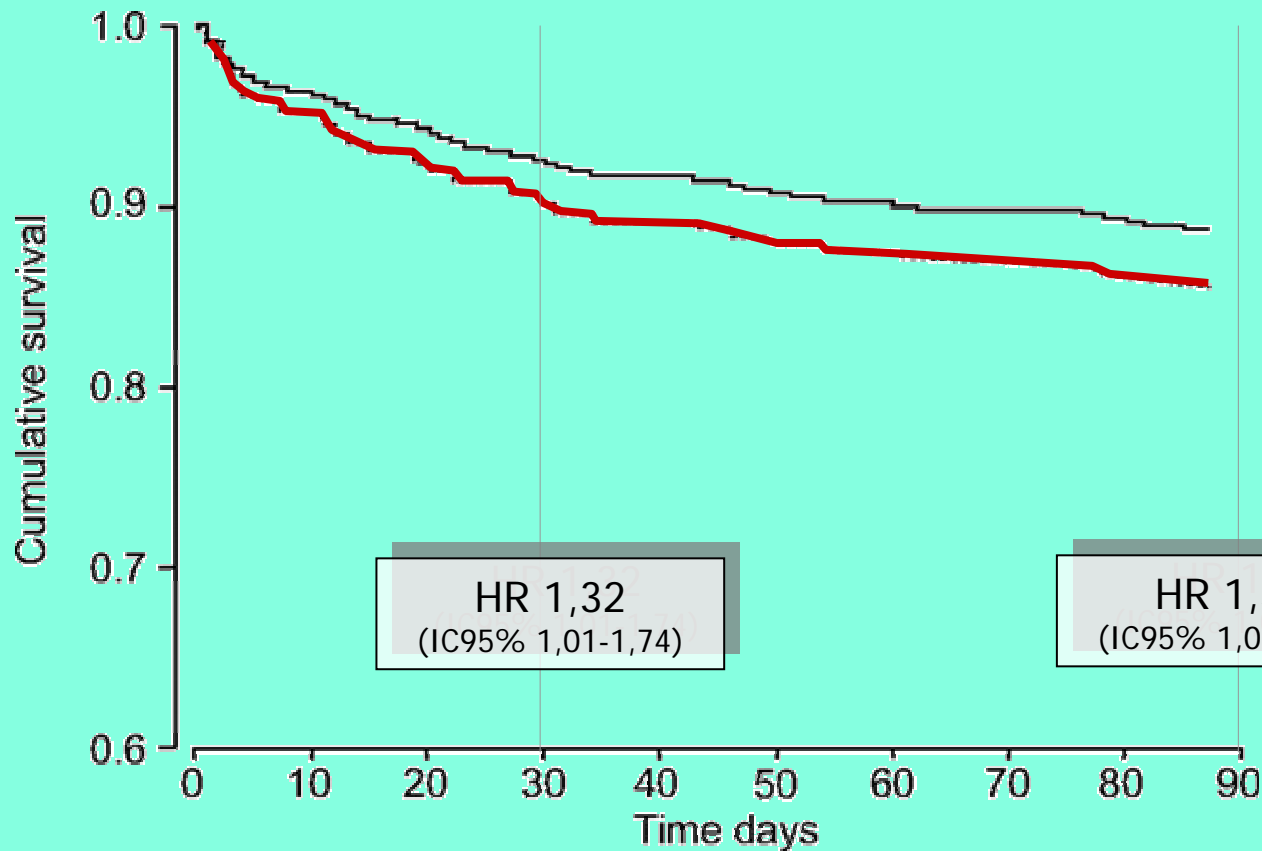
EPOC factor de mal pronóstico en NAC

- 428 NAC grave (41,1%) EPOC
- Mayor mortalidad en el grupo EPOC (30,1% vs 21,4%), relacionada con:
 - neumonía bilateral
 - bacteriemia
 - shock
- Mayor porcentaje de *Pseudomonas aeruginosa*



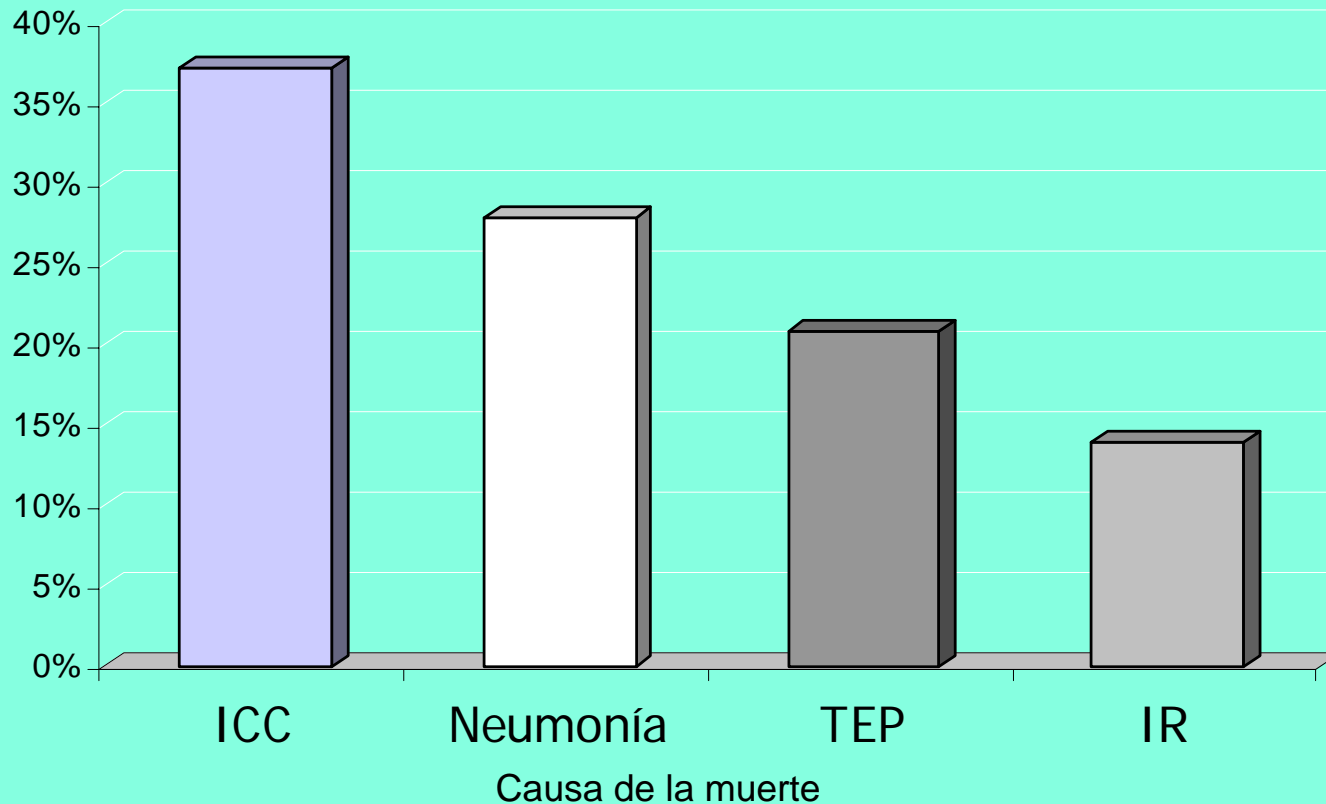
OR 1,58 (IC95% 1,01-1,43)

EPOC factor de mal pronóstico en NAC



Causas de mortalidad en la EPOC

Revisión autopsias de EPOC agudizados



EPOC y neumonía, ¿mal pronóstico?

Table 3 Severity of disease and mortality according to presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Variable	COPD	No COPD	<i>p</i> value
	45 cases, <i>n</i> (%)	90 controls, <i>n</i> (%)	
PSI , IV and V	37 (82.2)	73 (81.1)	0.8
FEV ₁ , mean (SD)	42.36 (11.22)		NA
Multilobar involvement	5/24 (20)	16/48 (33.3)	0.1
Pleural effusion	3 (6.7)	14 (15.6)	0.1
Shock	1 (2.2)	15 (16.7)	0.02
ICU admission	3 (6.7)	11 (12.5)	0.3
Mechanical ventilation	0 (0)	8 (8.8)	0.04
Mortality	1 (2.2)	14 (15.6)	0.02

PSI: pneumonia severity index;
FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; NA: not available

Pronóstico de la neumonía en el EPOC

Hospital Universitari de Bellvitge

Outcomes (%)

	EPOC (n=192)	No EPOC (n=3229)	<i>P</i>
Bacteremia	10	15	<.001
ICU admission	8	9	NS
Mechanical ventilation	6	6	NS
Time to clinical stability (median)	3	4	NS
Length of hospital stay (median)	7	7	NS
Early case fatality-rate (<48h)	2	3	NS
Overall case fatality-rate (30 d)	8	8	NS

Recurrencia de la neumonía

TABLE 3. Risk factors associated with recurrent pneumonia by univariate and multivariate analyses

	Univariate analysis Odds ratio (95% CI)	Multivariate analysis Odds ratio (95% CI)
Age >65 years	2.352 (1.579–3.504)	2.182 (1.370–3.475)
Male sex	1.197 (0.846–1.694)	0.762 (0.499–1.164)
Lack of pneumococcal vaccination	1.634 (1.148–2.325)	1.909 (1.302–2.798)
Lack of influenza vaccination	2.000 (1.391–2.876)	2.379 (0.991–2.268)
COPD	1.922 (1.344–2.748)	1.534 (1.021–2.303)
Corticosteroid therapy (≤20 mg/day)	2.323 (1.312–4.115)	1.971 (1.047–3.713)

CI, confidence interval, COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

EPOC e infección

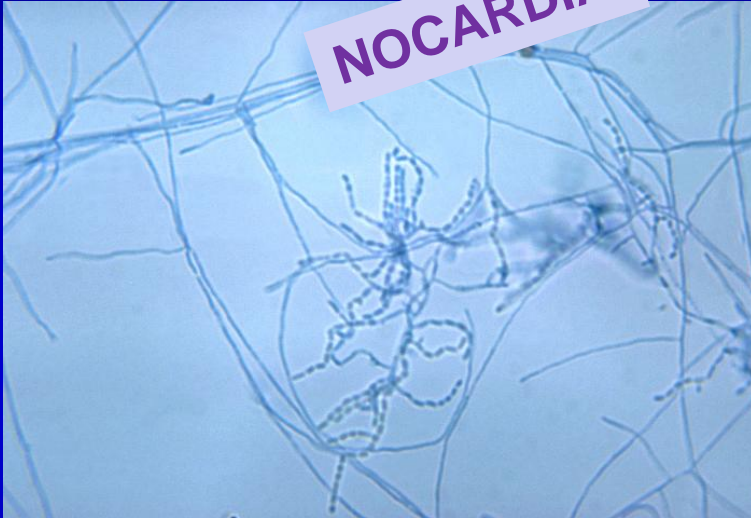
1. ¿Tiene el paciente EPOC más riesgo de infección que otros?
2. Microorganismos en la vía aérea del EPOC: colonización y exacerbación infecciosa
3. Neumonía en el EPOC
4. Infecciones oportunistas y EPOC

Factores de riesgo de infección oportunista en el EPOC

- Alteraciones de la **estructura** del parénquima pulmonar
- Cursos prolongados o ciclos repetidos de **esteroides**
 - alteración de la inmunidad celular
 - deterioro de la función de neutrófilos y macrófagos
- Frecuentes tratamientos con **antibióticos**
- **Hospitalizaciones** repetidas
- Presencia de **comorbilidades**
 - alcoholismo, diabetes mellitus, malnutrición..

Infección oportunistas en el EPOC

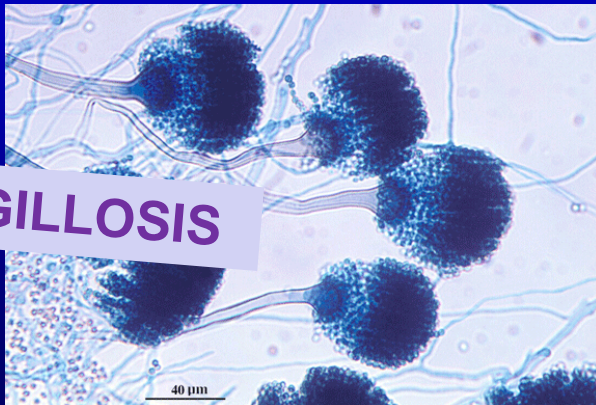
NOCARDIA



**PNEUMOCYSTIS
JIROVECI**



ASPERGILLOSIS



TUBERCULOSIS

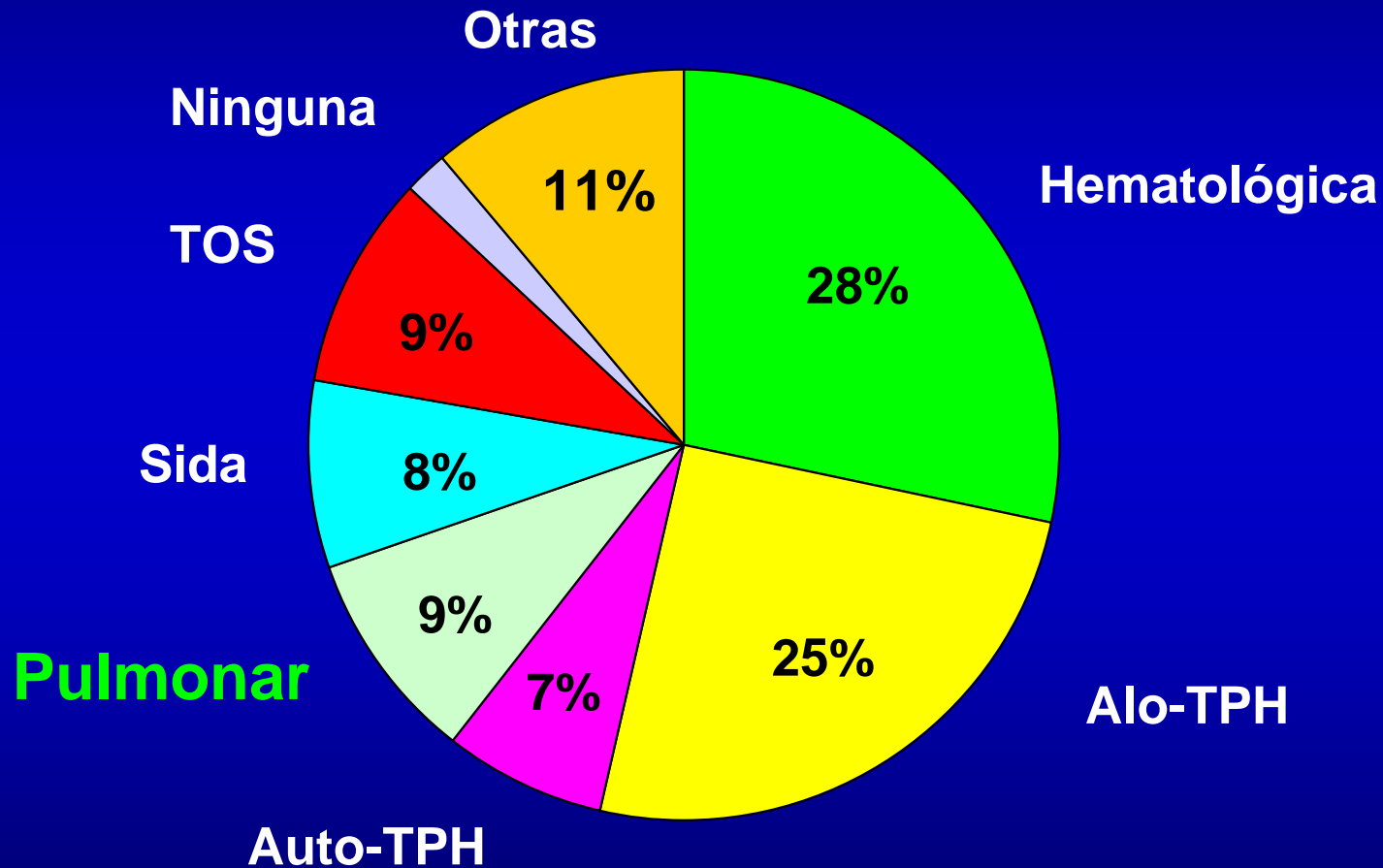


Tuberculosis y EPOC

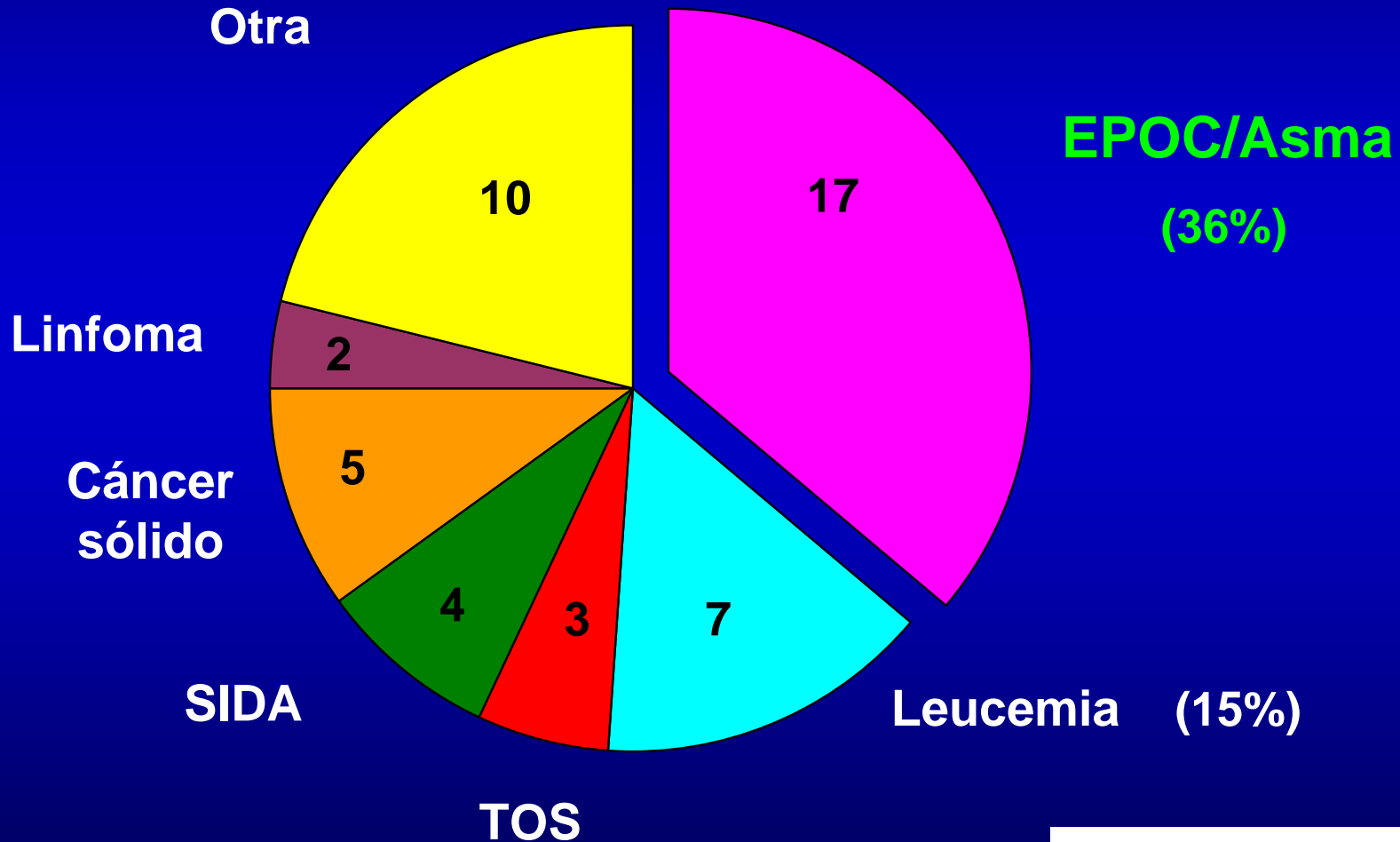
Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease

- En la mayoría de series, EPOC es la comorbilidad más frecuente de los pacientes con tuberculosis.
- A pesar de ello, existen pocos datos (y controvertidos) sobre las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la tuberculosis en pacientes EPOC.

Enfermedad primaria en 595 pacientes con aspergilosis invasora



Enfermedad de base en 48 casos de aspergilosis invasora (1999-2005)



Características de 24 casos de API en pacientes con EPOC*

Edad media/sexo masculino	66 años / 83%
<i>Aspergillus fumigatus</i>	75%
Otro patógeno	54%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46%
Corticoesteroides	91%
Antibióticos previos	76%
Ventilación mecánica	75%
Media duración síntomas	11 días
Diagnóstico autopsia	67%
Exitus	100%

* descripción de 8 casos y revisión

Rello J, et al. CID 1998

Diagnóstico y tratamiento en 13 pacientes con EPOC y AI *

	Aislamiento	TAC	No. detecciones GMN	Esteroides (mg/Kg/d)	Tratamiento
1	Esputo + AET	SI	0	0,9	Anfo B
2	Esputo + LBA	SI	0	0,9	Itraconazol
3	AE + LBA	NO	2	1,6	Voriconazol
4	AET	NO	0	1,4	Anfo B
5	AET	NO	0	1,2	No
6	AET + LBA	NO	0	0,8	No
7	AET + LBA	NO	0	1,9	No
8	AET + LBA	SI	1	0,8	Anfo B
9	AET + LBA	NO	0	1,2	Anfo B
10	AET	NO	0	1,6	Anfo B
11	AET + LBA	NO	1	0,7	Anfo B
12	AET	NO	0	1,1	Anfo B
13	AET + LBA	SI	3	1,1	Anfo B

* UCI, SDRA. Exitus 100%

Ader F, et al. CMI 2005

Aspergilosis invasora en pacientes ingresados en UCI

- Estudio prospectivo
- 73 UCIs en España
- 9 meses (1998-1999)
- Adultos, >7 d. ingreso
- AET, urocultivo, frotis orofaríngeo y aspirado gástrico cada semana
- Análisis retrospectivo casos con *Aspergillus*

Total pacientes 1756

Aspergillus spp. 36

- colonizados 20

- enf. invasora 14

Factores de riesgo

- corticoesteroides (OR= 4,5)

- EPOC (OR= 2,9)

Mortalidad

- colonizados 50%

- enf. invasora 80%



MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN!!

carolina@bellvitgehospital.cat