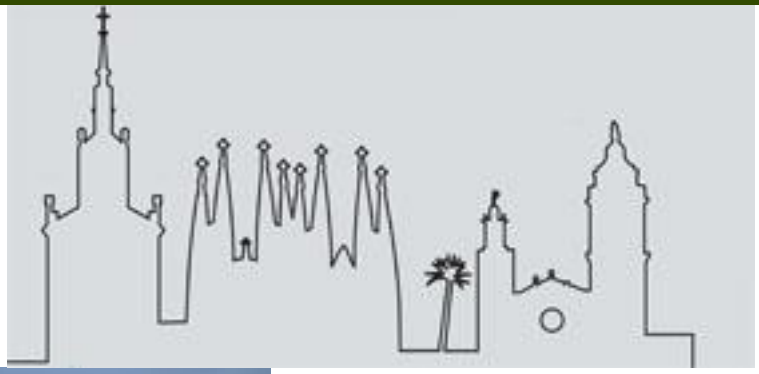
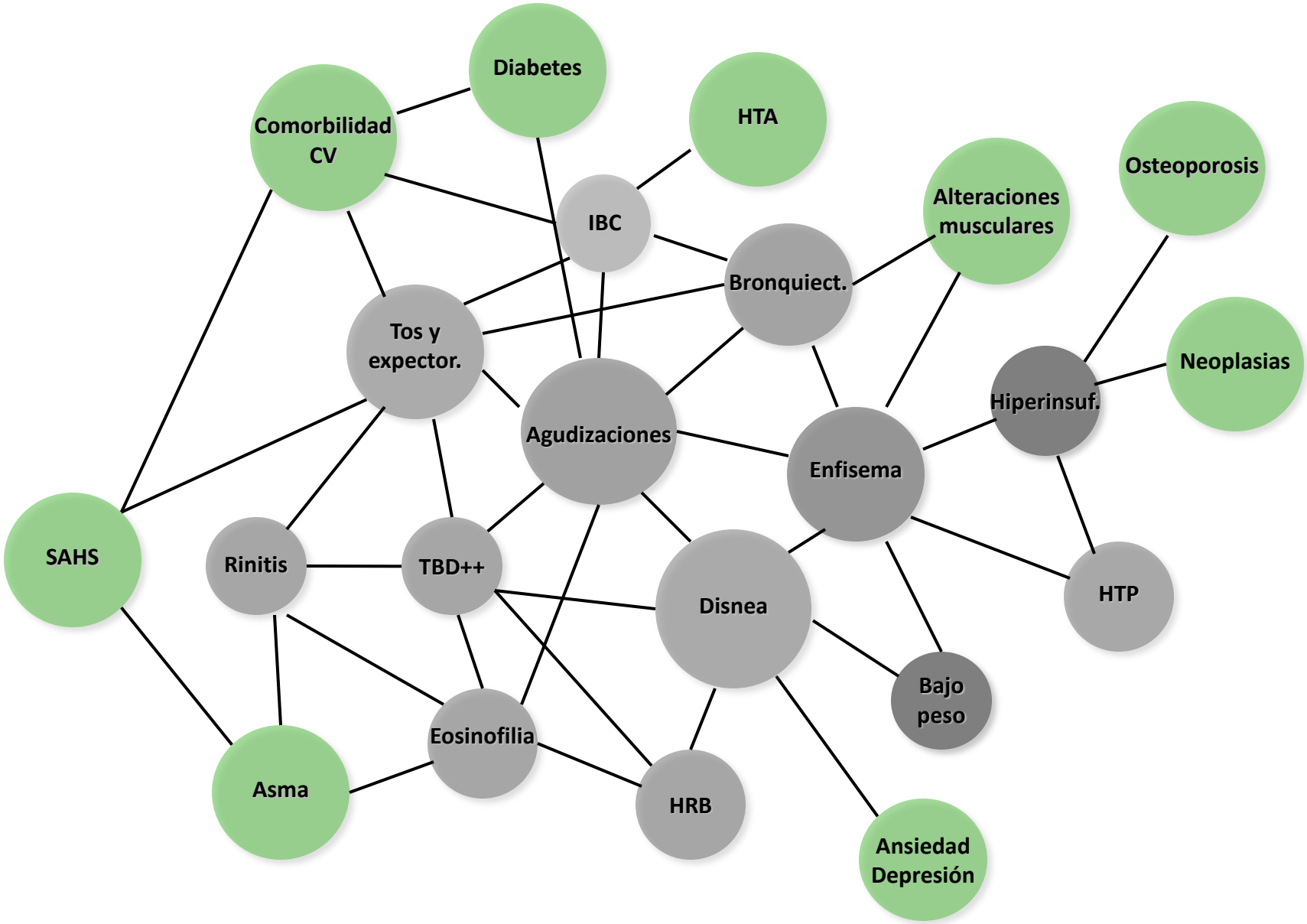
Actualizaciones en EPOC: Comorbilidades. Necesidad de nuevos tratamientos Symposium SOCAP-2013



Salud Santos
Unidad Funcional EPOC
Direcció Clínica de Malalties Respiratòries
Hospital Universitari Bellvitge

Heterogeneidad de la EPOC



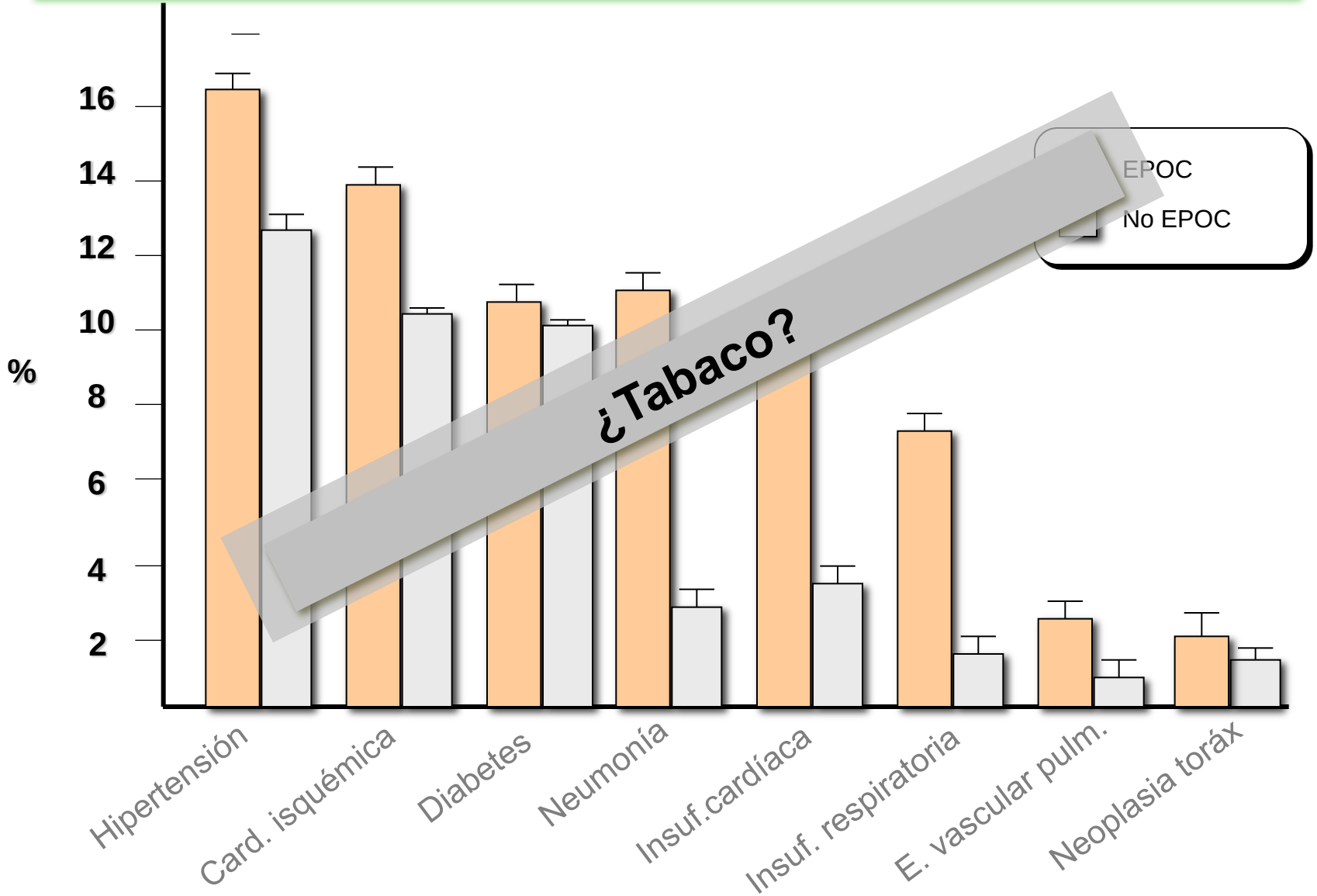
Importancia de la comorbilidad según GOLD y GesEPOC

La EPOC, una enfermedad común prevenible y tratable, se caracteriza por una limitación al flujo aéreo persistente que es generalmente progresiva y se asocia a un incremento de respuesta inflamatoria crónica en la vía aérea y el pulmón a partículas o gases nocivos. Las agudizaciones y las comorbilidades pueden contribuir a la gravedad general de los pacientes individuales.

Importancia de la comorbilidad

La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo que no es totalmente reversible. Esta limitación al flujo aéreo se suele manifestar en forma de disnea y, por lo general, es progresiva. La limitación al flujo aéreo se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas y gases, principalmente derivados del humo de tabaco, que pueden producir otros síntomas como tos crónica acompañada o no de expectoración. La EPOC se caracteriza también por la presencia de agudizaciones y por la frecuente presencia de comorbilidades que pueden contribuir a la gravedad en algunos pacientes

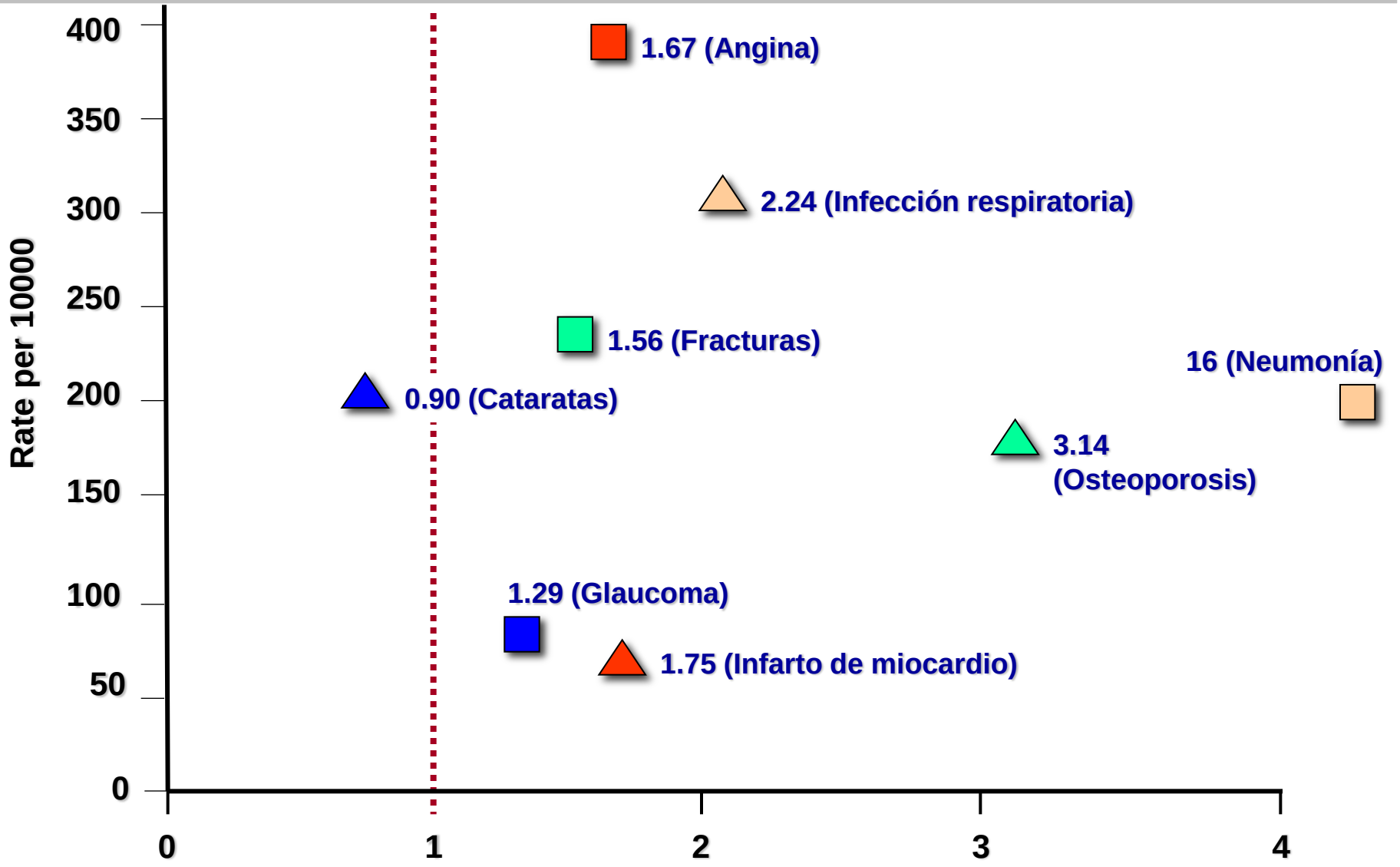
Comorbilidad en la EPOC: Informes de alta hospitalaria



Holguin F, et al. Chest 2005; 2005-2011

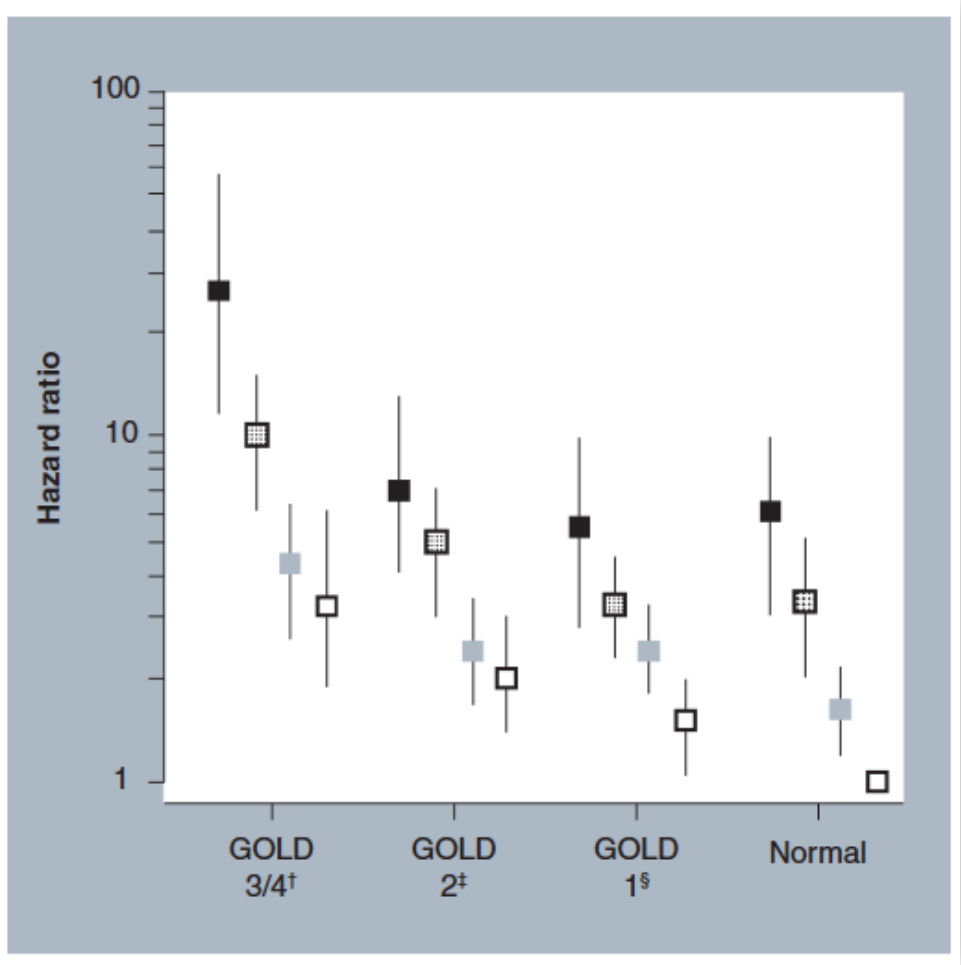
La EPOC aumenta el riesgo de otros eventos médicos

Riesgo relativo: 2699 pacientes con EPOC (46% FA) vs controles no EPOC (21% FA)



Soriano JB, et al. Chest 2005; 128: 2099-2107

Impacto en mortalidad



Nº de comorbilidades
- Ninguna
- 1
- 2
- 3

Comorbilidades evaluadas: DM, HTA y enfermedad cardiovacular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y/o ictus).

Mannino DM et al, Eur Respir J 2008; 32: 962-9

Impacto en mortalidad

1.664 pacientes

79 comorbilidades

51 meses

Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Miguel Divo[1], Claudia Cote[2†], Juan P. de Torres[3], Ciro Casanova[4], Jose M. Marin[5], Victor Pinto-Plata[1], Javier Zulueta[3], Carlos Cabrera[6], Jorge Zagaceta[3], Gary Hunninghake[1], and Bartolome Celli[1]; for the BODE Collaborative Group

TABLE 2. COMORBIDITIES WITH THE STRONGEST ASSOCIATION WITH INCREASED RISK FOR DEATH

Comorbidity	Prevalence (%)	Hazard Ratio	(95% confidence interval)	*P* Value
Oncologic				
Lung cancer	9.1	2.02	(1.63–2.51)	<0.001
Pancreatic cancer	0.4	2.72	(1.18–6.30)	0.02
Esophageal cancer	0.4	2.79	(1.15–2.79)	0.02
Breast cancer*	7	6.18	(1.07–35.68)	0.04
Pulmonary				
Pulmonary fibrosis	6.1	1.51	(1.13–2.03)	0.006
Cardiac				
Atrial fibrillation/flutter	13	1.56	(1.25–1.96)	<0.001
Congestive heart failure	15.7	1.33	(1.06–1.68)	0.02
Coronary artery disease	30.2	1.27	(1.06–1.54)	0.01
Gastrointestinal				
Gastric/duodenal ulcers	11.5	1.32	(1.05–1.66)	0.02
Liver cirrhosis	2.5	1.68	(1.07–2.65)	0.02
Endocrine				
Diabetes with neuropathy	4	1.54	(1.05–2.27)	0.03
Psychiatric				
Anxiety*	13.8	13.76	(2.13–88.63)	0.006

*Calculated on the female cohort and excluding male-specific comorbidities from the multivariate analysis.

Divo M et al. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 155-61

Impacto en mortalidad

Índice COTE

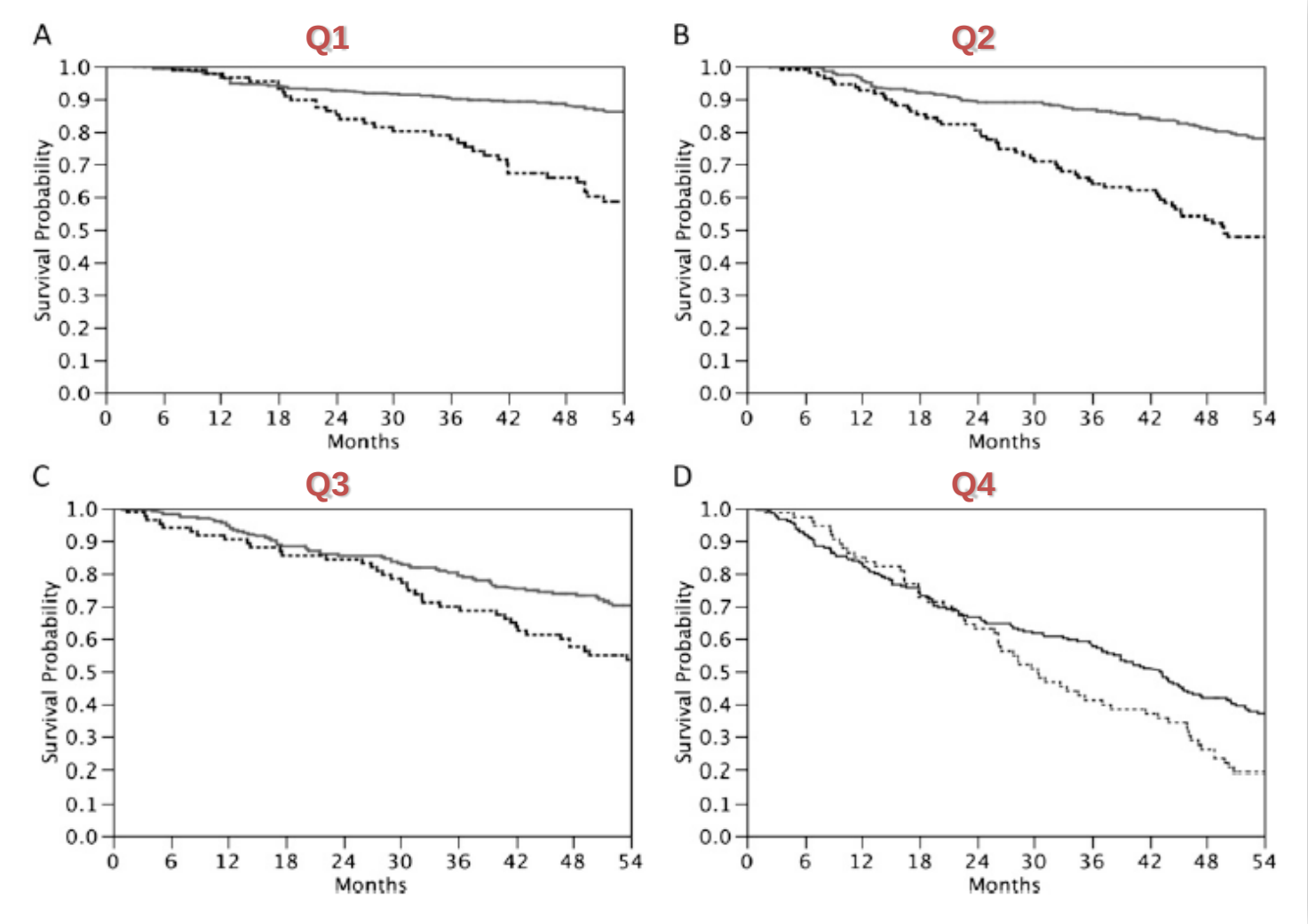
Comorbidity	Hazard Ratio	Point Assignment
Lung, esophageal, pancreatic, and breast* cancer	>2.00	6
Anxiety*	13.76	6
All other cancers		2
Liver cirrhosis	1.68	2
Atrial fibrillation/flutter	1.56	2
Diabetes with neuropathy	1.54	2
Pulmonary fibrosis	1.51	2
Congestive heart failure	1.33	1
Gastric/duodenal ulcers	1.32	1
Coronary artery disease	1.28	1

Hazard ratio <1.5 = 1, ≥1.5 = 2, and 6 for lung, pancreatic, esophageal, and breast cancer, similar to the value assigned in the Charlson Comorbidity.

*Valid on the female population only.

Divo M et al. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 155-61

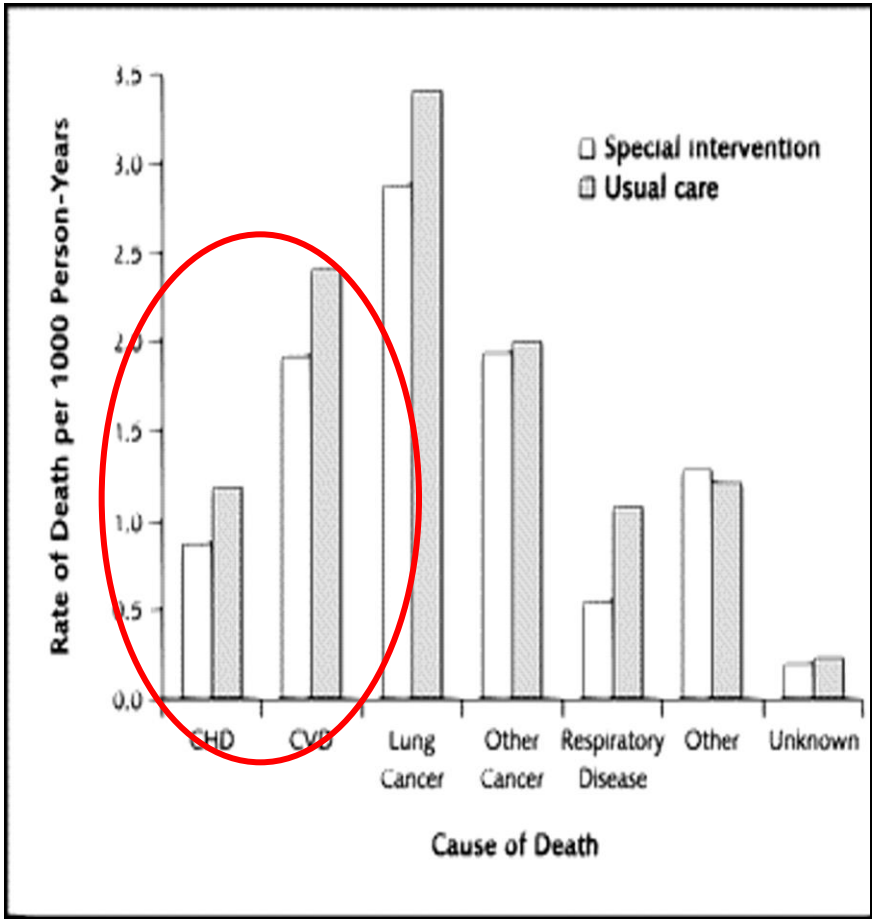
Impacto en mortalidad

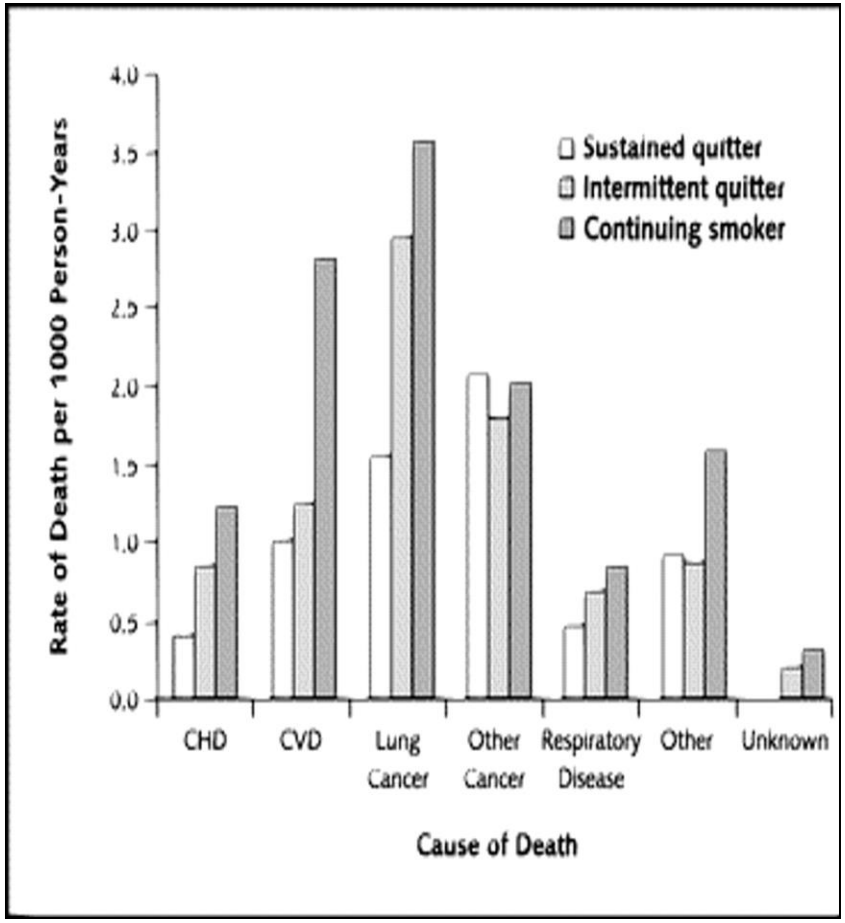


Divo M et al. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 155-61

Mortalidad en EPOC leve

(5887 pacientes, edad media 48 años, seguimiento 14 años)



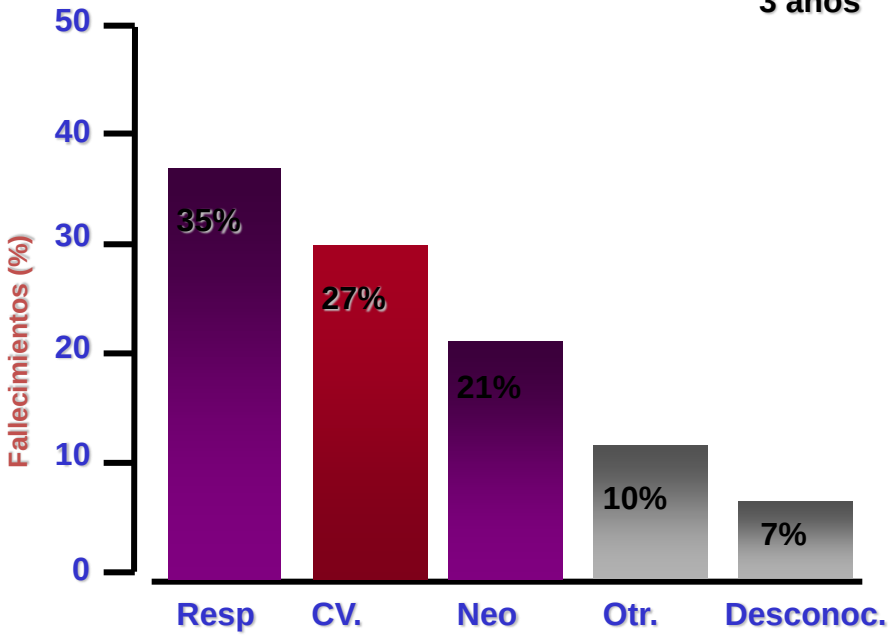


Anthonisen et al. Ann Intern Med 2005;142:233

Mortalidad en EPOC moderado-grave

Causas de muerte
Estudio TORCH
(EPOC moderado-grave)

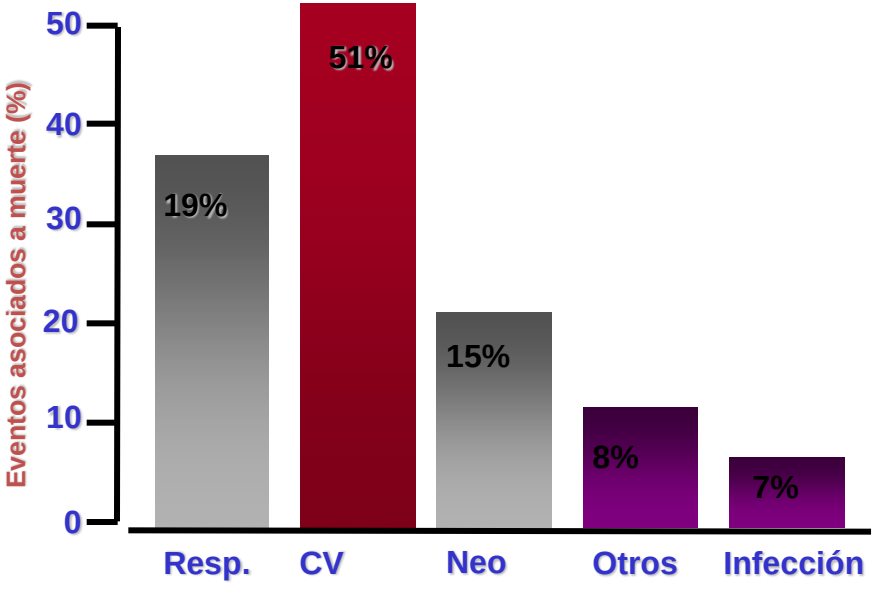
N = 911 / 6184
(14.7%)
3 años



McGarvey LP, et al. Thorax 2007;62:411

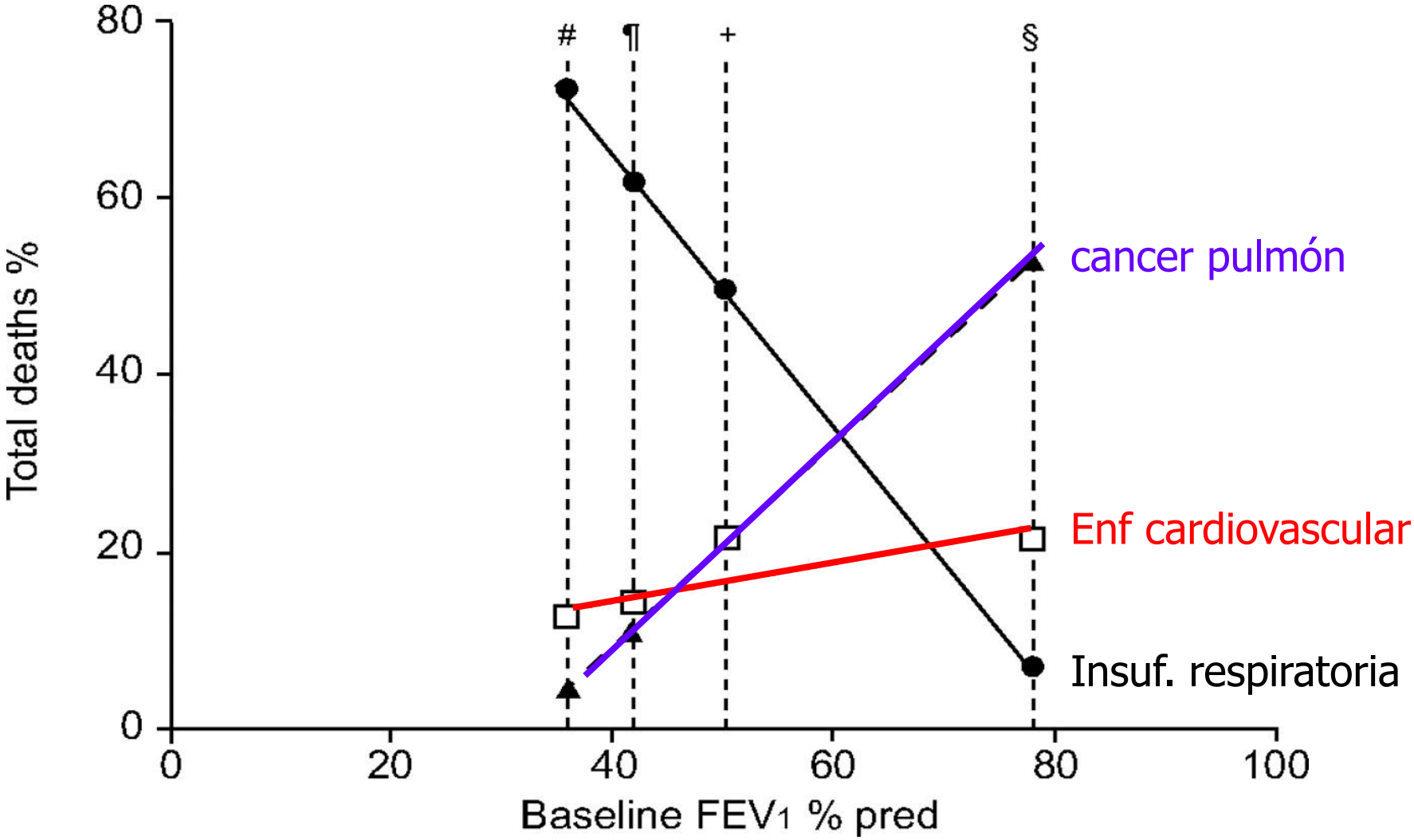
Eventos adversos asociados con muerte
Estudio INSPIRE
(EPOC grave + exacerbaciones)

N = 59 / 1323
(4.4%)
2 años



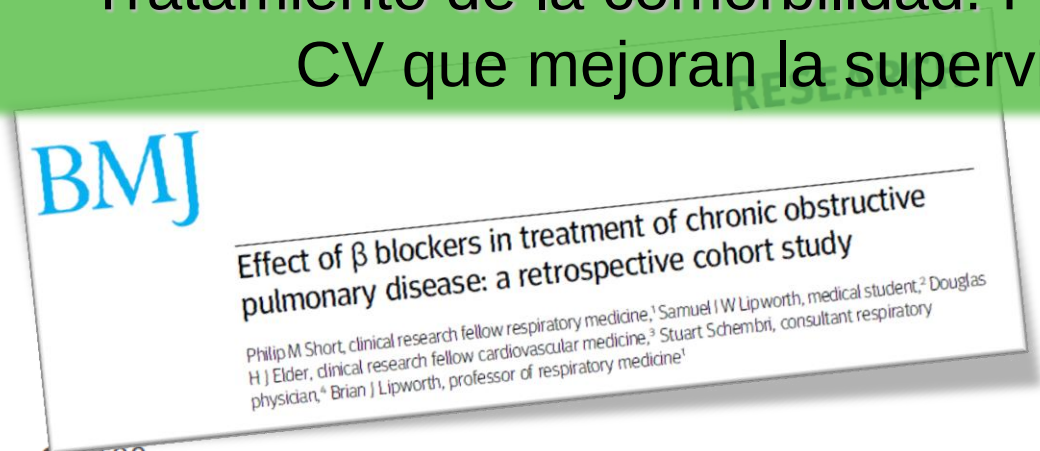
Wedzicha JA, Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:19

Relación entre función pulmonar basal y causas de mortalidad



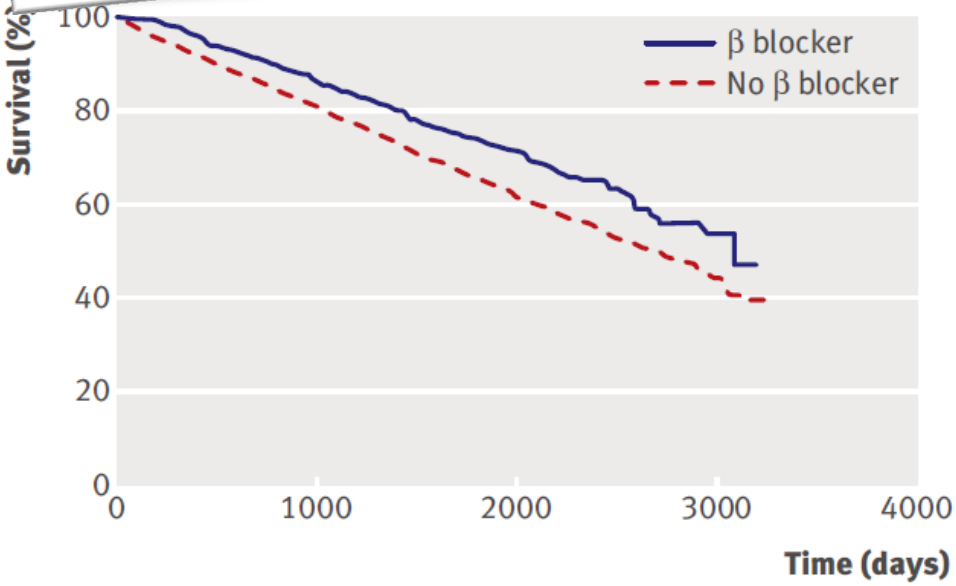
Sin et al, ERJ 2006;28:1245

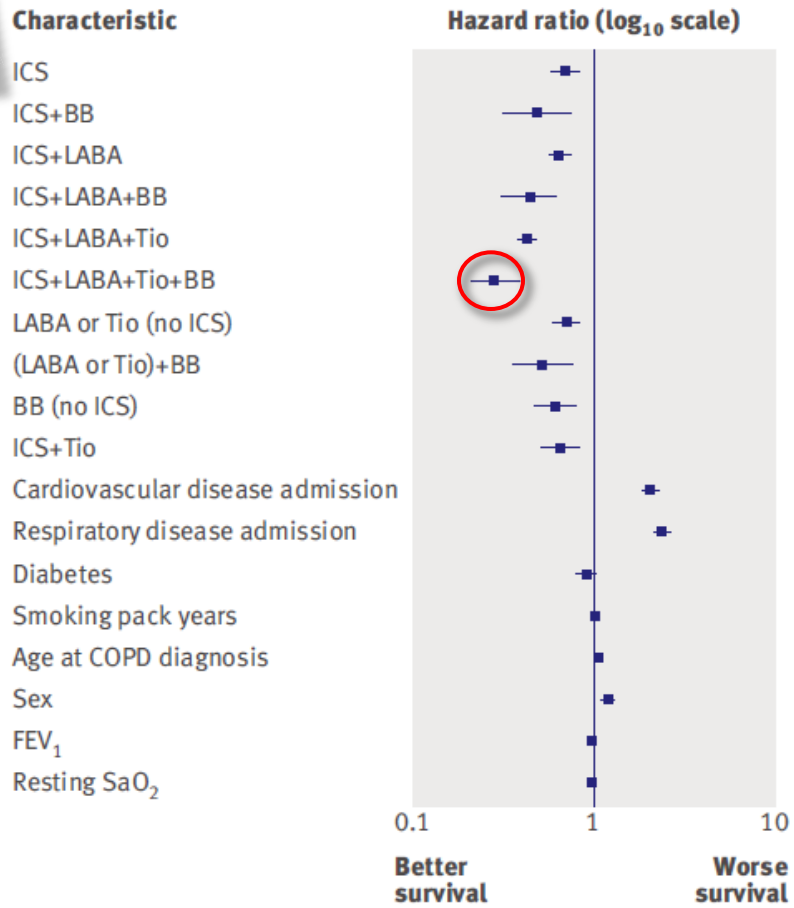
Tratamiento de la comorbilidad: Fármacos para Enfermedad CV que mejoran la supervivencia en el EPOC


BMJ

Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study

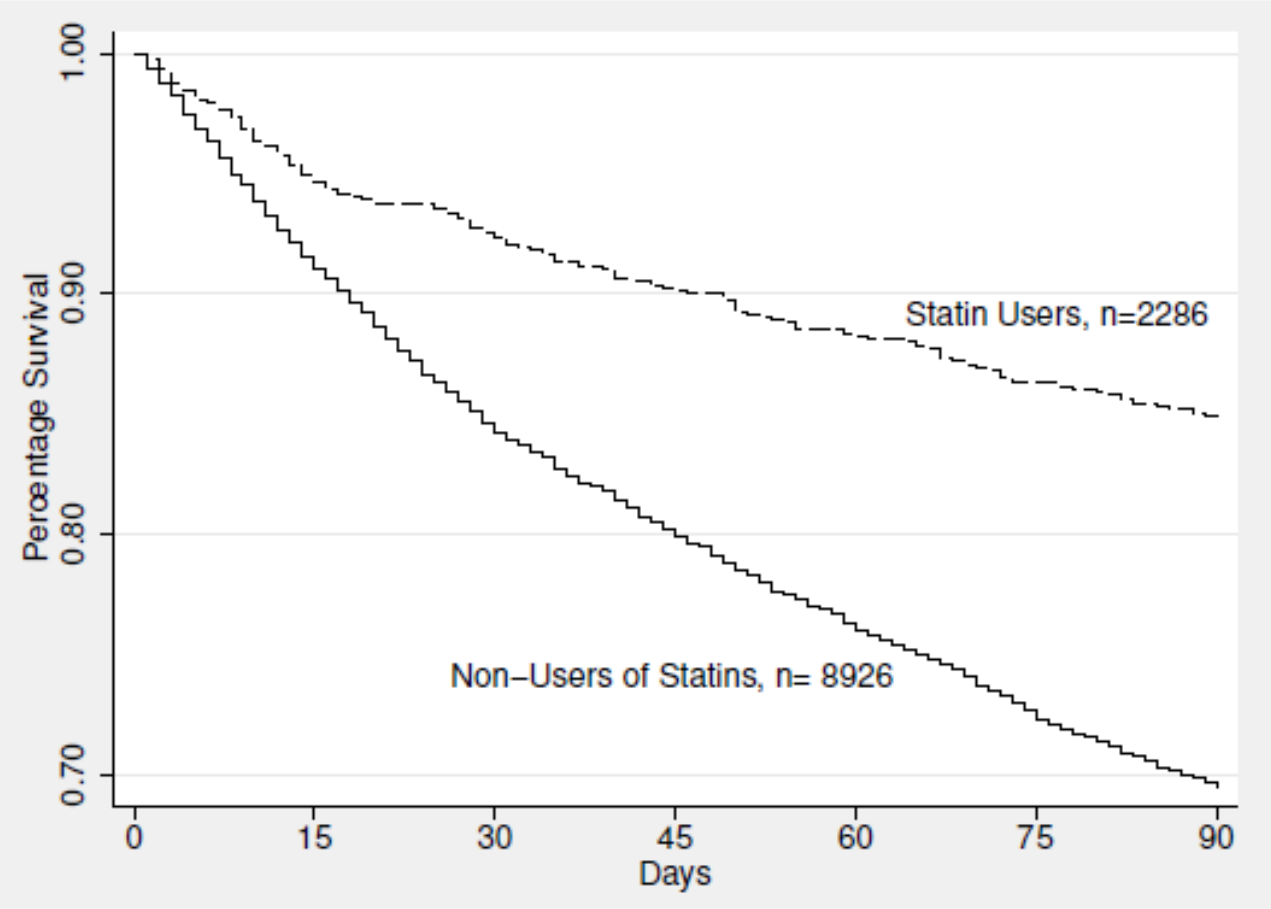
Philip M Short, clinical research fellow respiratory medicine,[1] Samuel I W Lipworth, medical student,[2] Douglas H J Elder, clinical research fellow cardiovascular medicine,[3] Stuart Schembri, consultant respiratory physician,[4] Brian J Lipworth, professor of respiratory medicine[1]





Short PM, et al. BMJ 2011; 342: d2549

Efecto del tratamiento en la comorbilidad



Mortensen EM, et al. Respir Res 2009; 28: 10: 45-283

Update GOLD 2013:

COPD AND COMORBIDITIES

COPD often coexists with other diseases (comorbidities) that may have a significant impact on prognosis. In general, the presence of comorbidities should not alter COPD treatment and comorbidities should be treated as if the patient did not have COPD.

Cardiovascular disease (including ischemic heart disease, heart failure, atrial fibrillation, and hypertension) is a major comorbidity in COPD and probably both the most frequent and most important disease coexisting with COPD. Cardioselective beta-blockers are not contraindicated in COPD.

Osteoporosis and ***anxiety/depression***, major comorbidities in COPD, are often under-diagnosed and are associated with poor health status and prognosis.

Lung cancer is frequently seen in patients with COPD and has been found to be the most frequent cause of death in patients with mild COPD.

Serious ***infections***, especially respiratory infections, are frequently seen in patients with COPD.

The presence of ***metabolic syndrome*** and manifest ***diabetes*** are more frequent in COPD and the latter is likely to impact on prognosis.

TRIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

La cardiopatía isquémica es más frecuente en pacientes con EPOC

- Los pacientes con EPOC tienen un "**perfil de riesgo cardiovascular desfavorable**" respecto a población no E[illegible] (asociado a la edad)

- Presentan mayor [illegible] de riesgo CV, además de[illegible] la edad): [illegible], obesidad (27%)

de Lucas et al. Arch Bronconeumol 2008;238:233

- Existen evidencias de que el daño miocárdico está enmascarado y infradiagnosticado en los pacientes con EPOC

Brekke P et al Respir Med 2008;102:1243

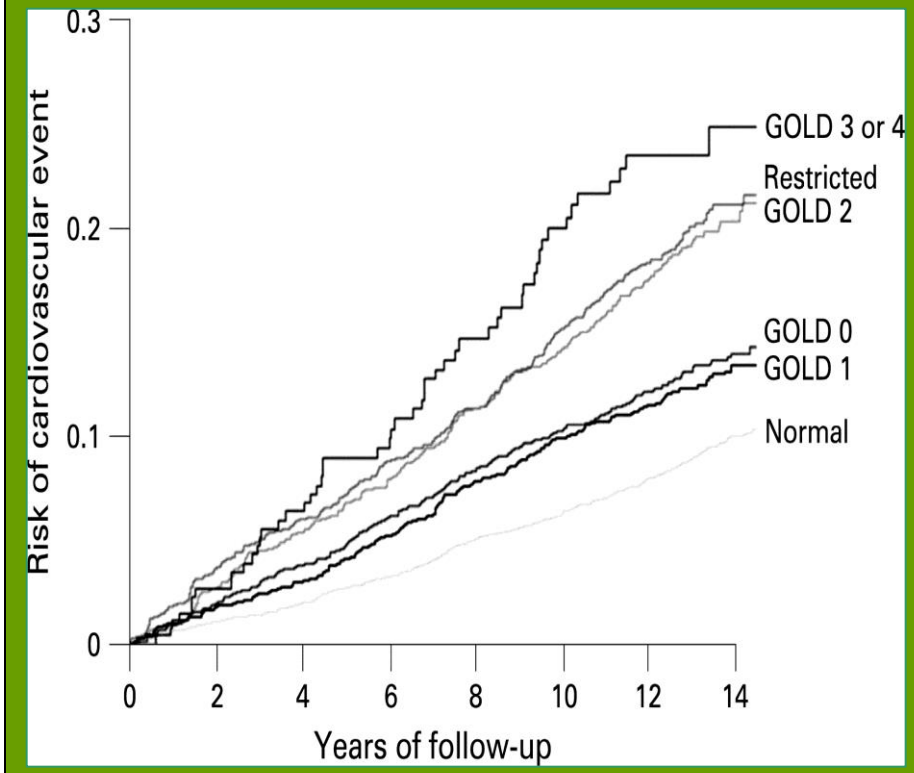
¿Es la EPOC un factor de riesgo cardiovascular independiente?

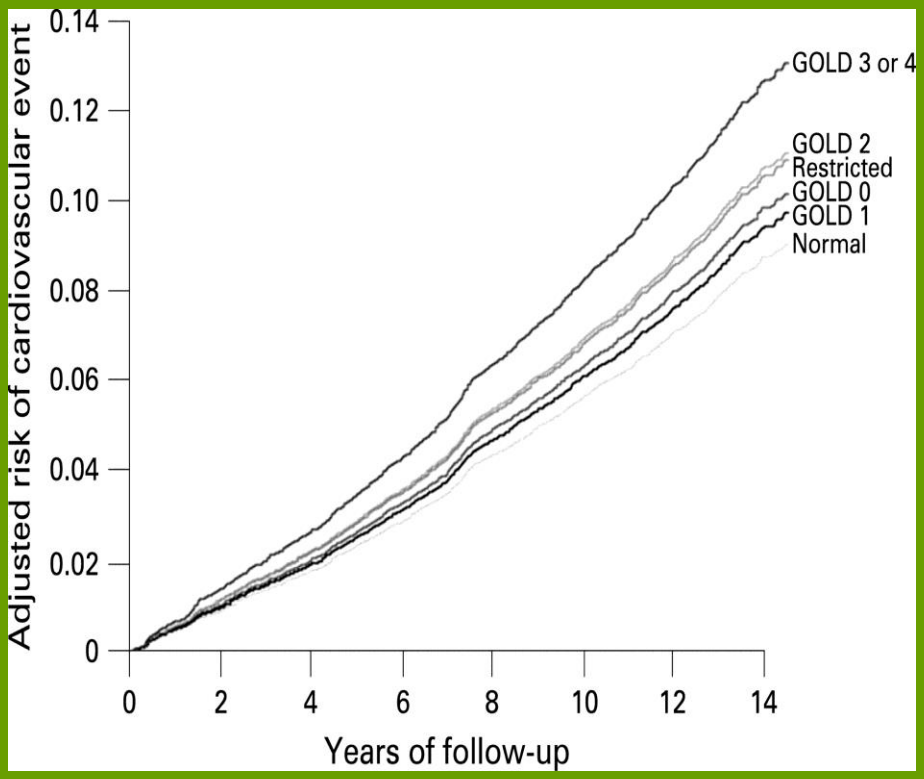
Relación entre función pulmonar e indicencia / recurrencia de eventos cardiovasculares

n=14.681 sujetos Edad 45-64 años Seguimiento:15 años	RR GLOBAL respecto a sujetos sanos	RR AJUSTADO POR FACTORES CONFUSORES (edad, sexo, raza, tabaco, DM, HTA, colesterol, FN)
EPOC GOLD 2	2.9 (2.4-3.6)*	1.4 (1.1-1.8)*
EPOC GOLD 3-4	3.0 (2.0-4.5)*	1.3 (0.8-2.1)

Johnston AK, Thorax, 2008;63:599

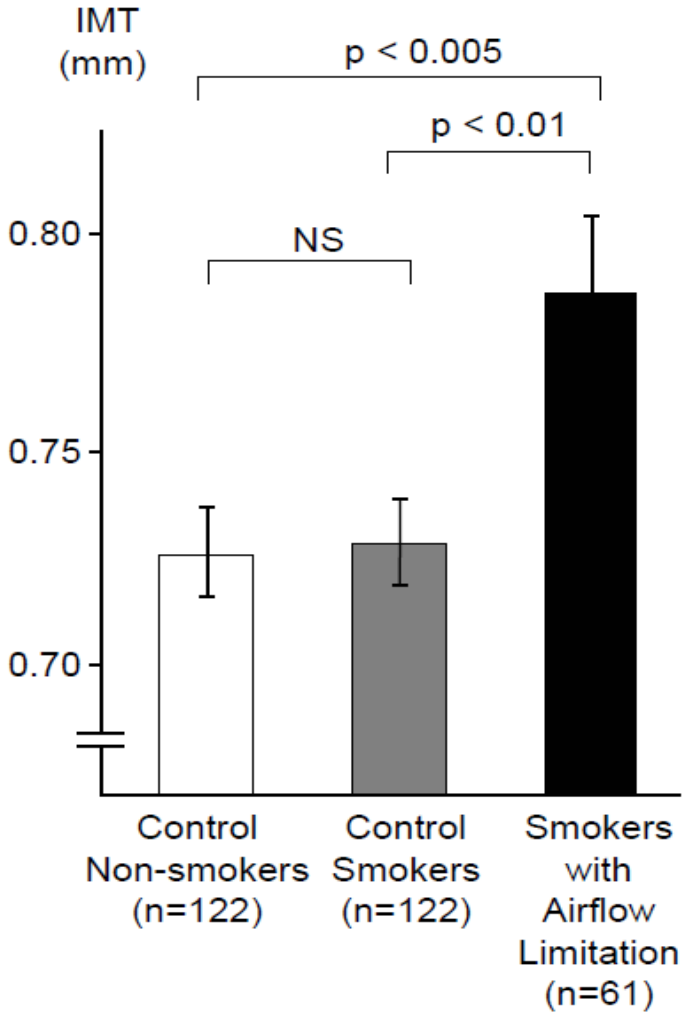
Curvas Kaplan–Meier de incidencia o recurrencia de evento CV de los sujetos según el estadio GOLD





Johnston AK, Thorax, 2008;63:599

Mayor arterioesclerosis (subclínica) en fumadores con EPOC

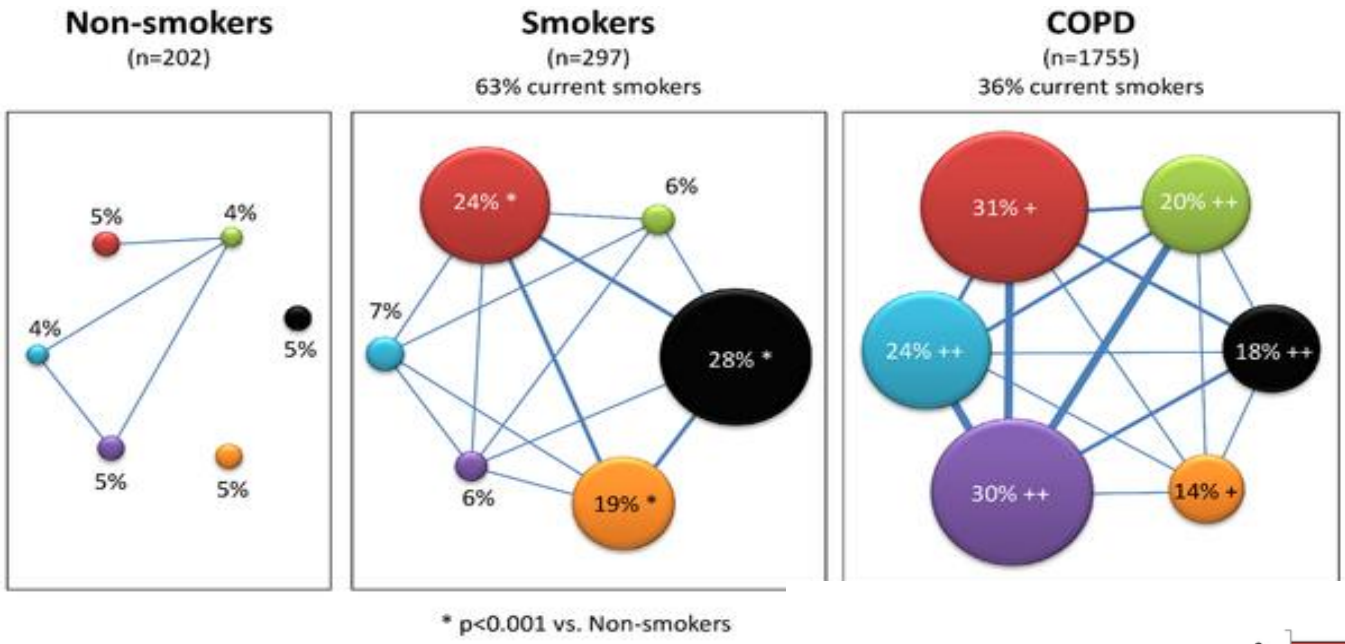


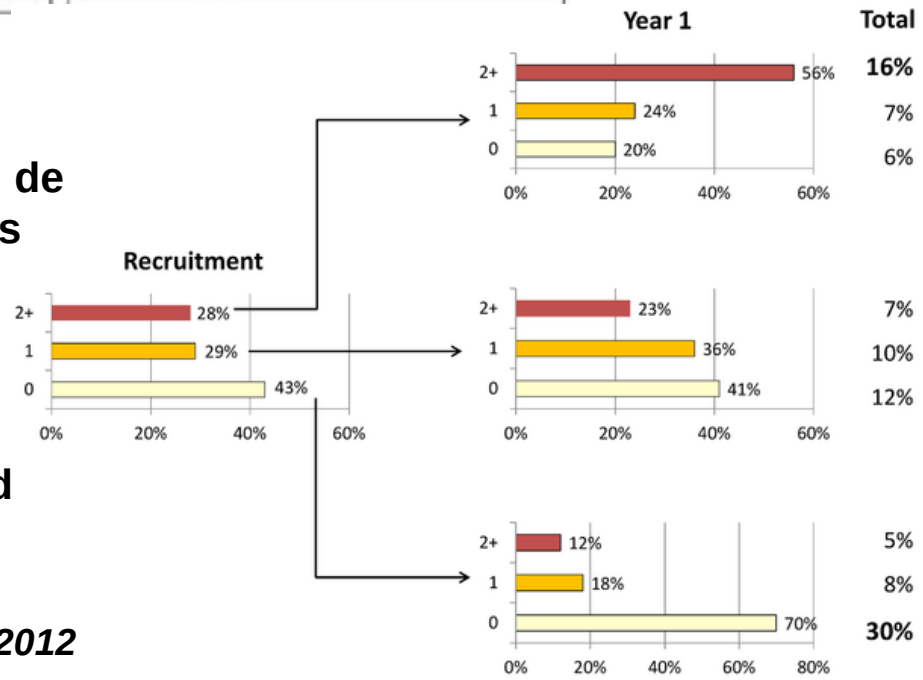
Iwamoto et al, Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 35

Cuál es el mecanismo que une EPOC y Enf. cardiovascular?

- Inflamación sistémica de “bajo grado” pero “persistente”
- Aumento de la rigidez vascular
- Efecto del tratamiento broncodilatador para la EPOC

Inflamación sistémica. Estudio ECLIPSE





- **Marcadores inflamatorios elevados de manera persistente en el 16% de los pacientes (al menos 2 de 4)**
- **Esos pacientes tenían más exacerbaciones y mayor mortalidad**

Agustí A et al, Plos one, 2012

Relación entre enfermedad CV y exacerbaciones

CHEST

Original Research

COPD

Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD

Gavin C. Donaldson, PhD; John R. Hurst, PhD; Christopher J. Smith, BA; Richard B. Hubbard, DM; and Jadwiga A. Wedzicha, MD

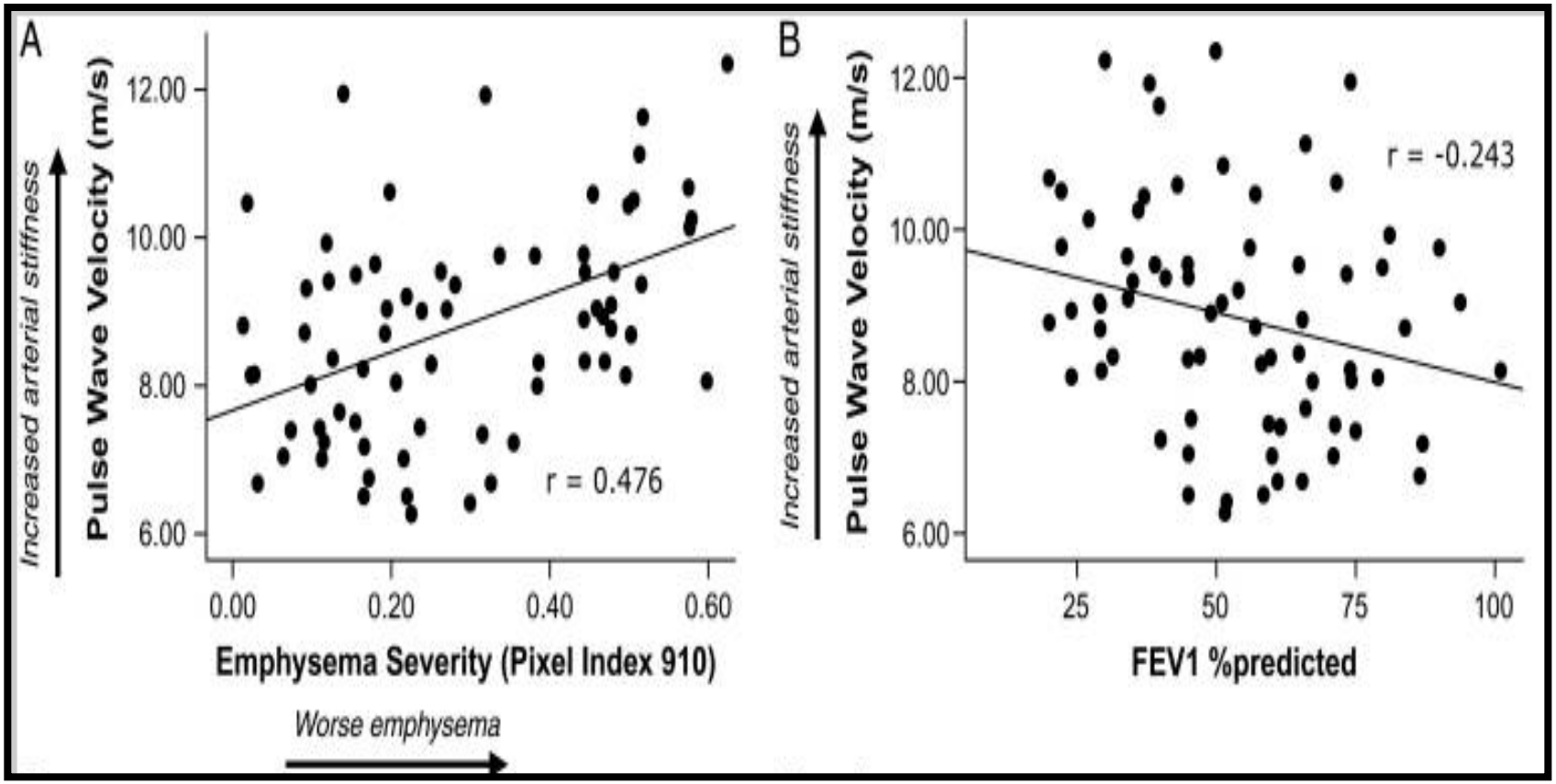
There was a 2.27-fold (95% CI, 1.1-4.7; *P* 5 .03) increased risk of MI 1 to 5 days after exacerbation

Donaldson G et al, Chest 2010;137:1091

Cuál es el mecanismo que une EPOC y Enf. cardiovascular?

- Inflamación sistémica de “bajo grado” pero “persistente”
- Aumento de la rigidez vascular
- Efecto del tratamiento broncodilatador para la EPOC

Rigidez vascular en relación con el enfisema y la severidad de la obstrucción



McAllister et al, AJRCCM, 2007;176(12): 1208–1214

Cuál es el mecanismo que une EPOC y Enf. cardiovascular?

- Inflamación sistémica de “bajo grado” pero “persistente”
- Aumento de la rigidez vascular
- Efecto del tratamiento broncodilatador para la EPOC

Efecto del tratamiento broncodilatador inhalado sobre la Enf.Cardiovascular

- β-agonistas podrían aumentar la morbilidad y mortalidad cardiovascular debido a estimulo simpático directo:

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Inhaled short acting β agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction

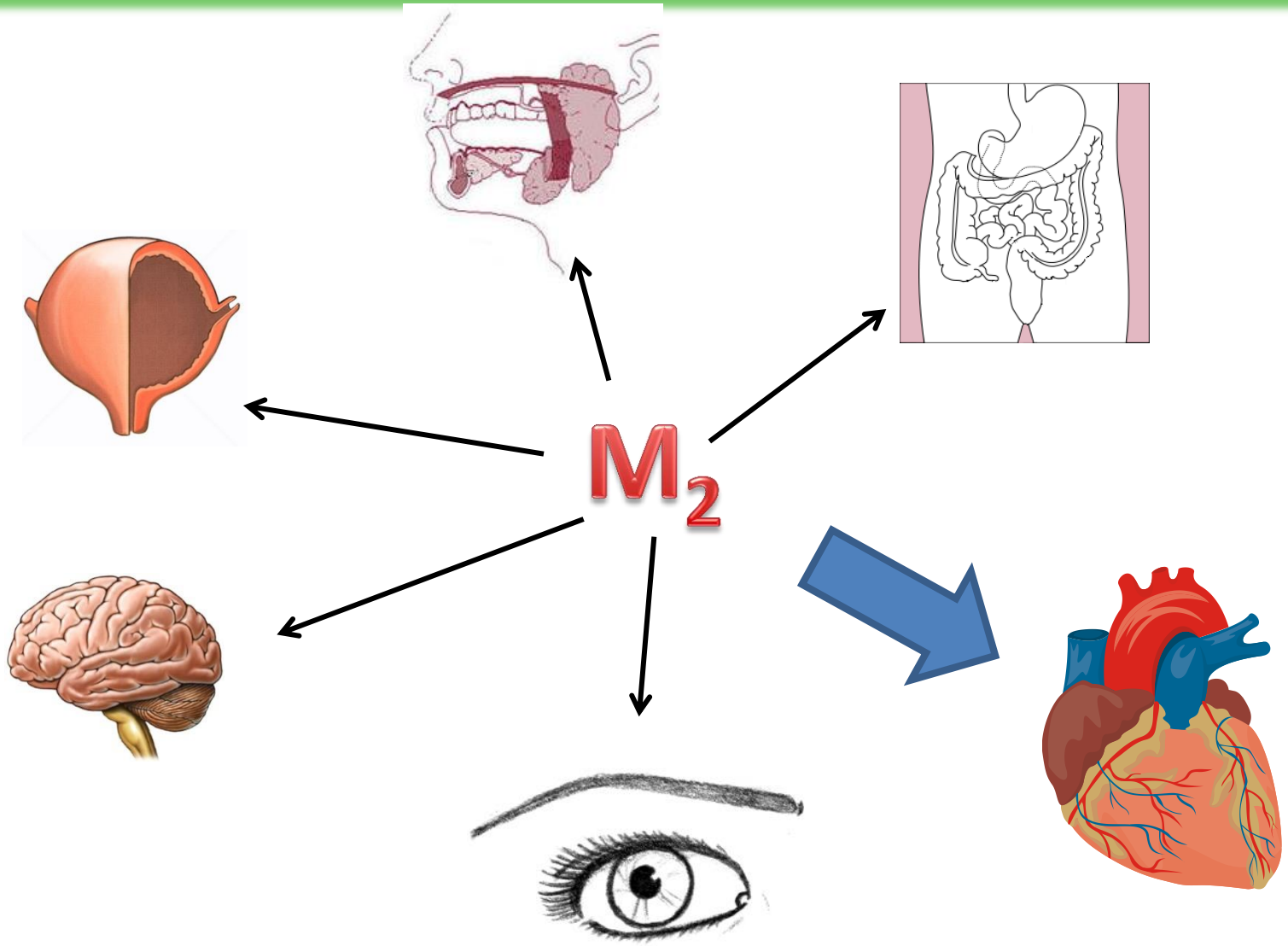
S Suissa, T Assimes, P Ernst

Thorax 2003;**58**:43–46

Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results

Peter M A Calverley,[1] Julie A Anderson,[2] Bartolome Celli,[3] Gary T Ferguson,[4] Christine Jenkins,[5] Paul W Jones,[6] Courtney Crim,[7] Lisa R Willits,[2] Julie C Yates,[7] Jørgen Vestbo,[8] on behalf of the TORCH Investigators

Efectos anticolinérgicos a nivel sistémico



Abrams P, et al. Br J Pharmacol 2006

- No hay evidencia de que haya que tratar a los pacientes con EPOC y CI de forma diferente. Sin embargo, los estudios realizados se basan en pacientes que tienen sólo EPOC

- No existen estudios a largo plazo realizados en pacientes con EPOC y Cardiopatía isquémica (ensayos clínicos en desarrollo)

Se necesitan estudios que aborden:

1. Mecanismos de inflamación sistémica como factor de unión entre RCV y EPOC

2. Efectos sobre morbi-mortalidad CV de fármacos empleados en EPOC

3. Desarrollo de estrategias preventivas primarias y/o secundarias de enfermedad CV en pacientes con EPOC (β-B,DL, antiplaq?)

¿Qué le pedimos a un nuevo fármaco para la EPOC?

¿Hacia dónde nos dirigimos?

- Que controle bien los [illegible] pacientes (disnea) en su con[illegible]erzo, con la variabilidad di[illegible]
- Que ret[illegible]erbaciones
- Fá[illegible]jar (aumenta la adherencia)
- [illegible]eguros y tengan en cuenta las [illegible]dades e interacciones farmacológicas (s[illegible]re todo la CV)