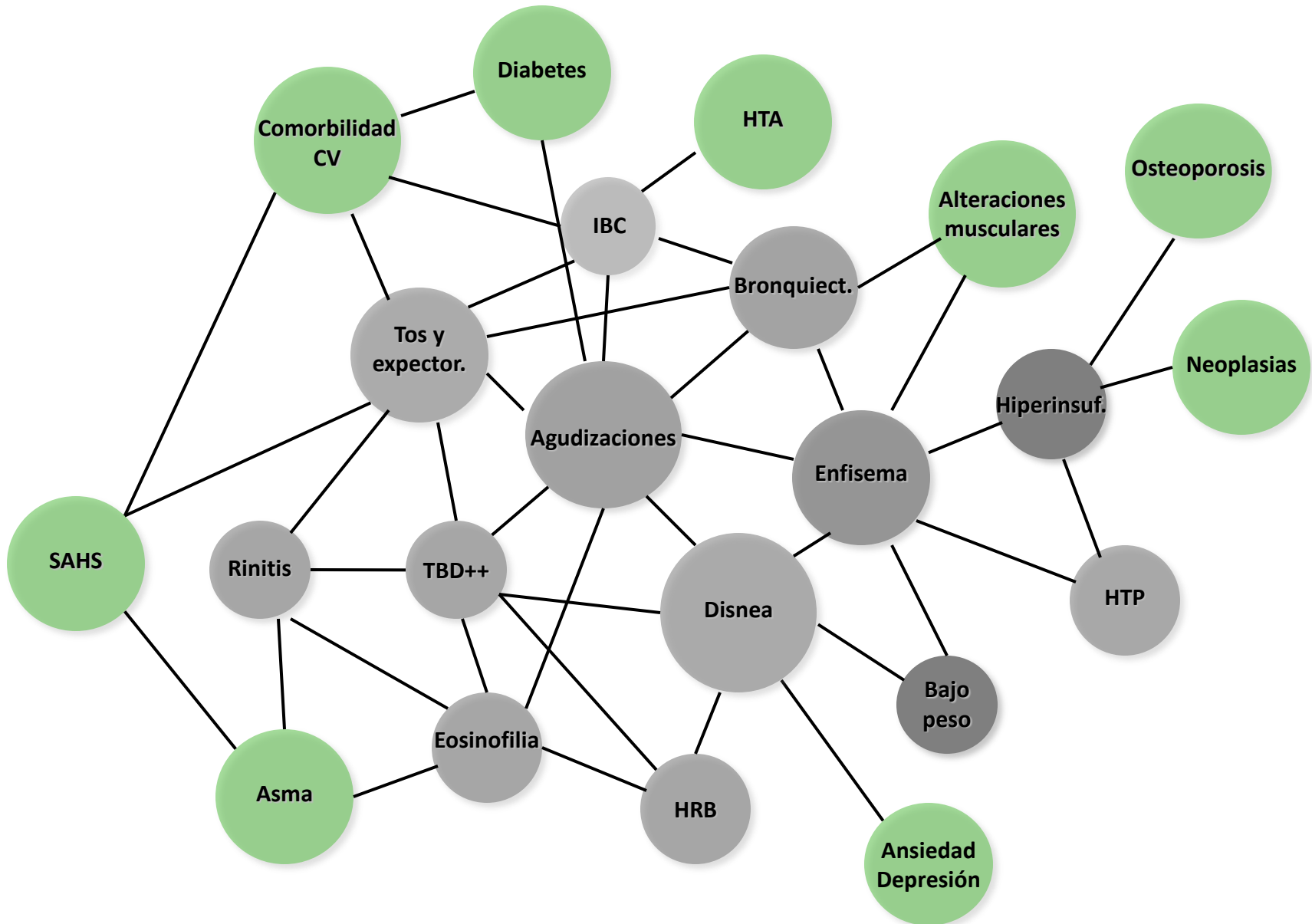


# Actualizaciones en EPOC: Comorbilidades. Necesidad de nuevos tratamientos Symposium SOCAP-2013



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



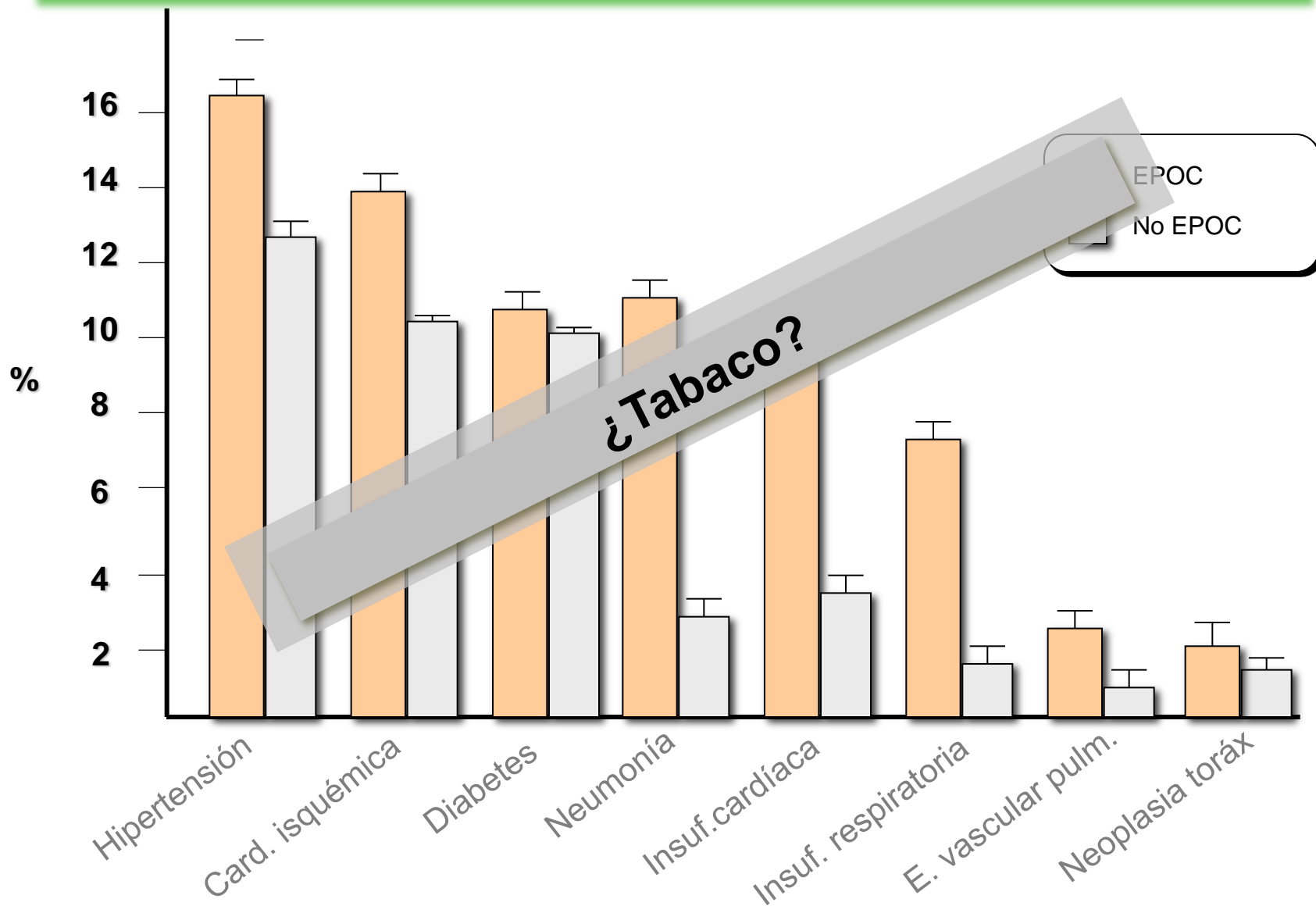
La EPOC, una enfermedad común prevenible y tratable, se caracteriza por una limitación al flujo aéreo persistente que es generalmente progresiva y se asocia a un incremento de respuesta inflamatoria crónica en la vía aérea y el pulmón a partículas o gases nocivos. Las agudizaciones y las **comorbilidades**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

Importancia de la comorbilidad

**GesEPOC**  
Guía española de la EPOC

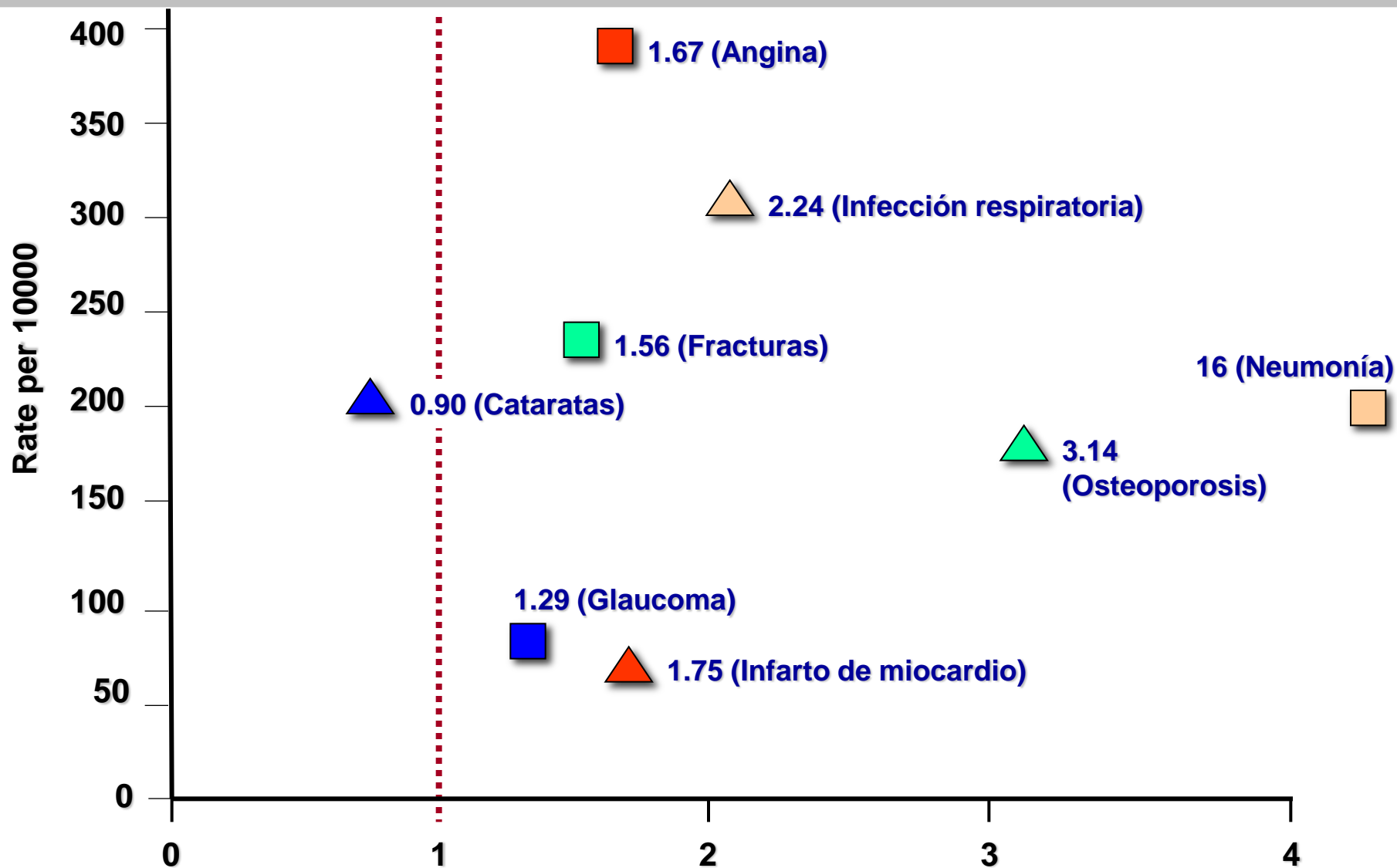
La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo que no es totalmente reversible. Esta limitación al flujo aéreo se suele manifestar en forma de disnea y, por lo general, es progresiva. La limitación al flujo aéreo se asocia con 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

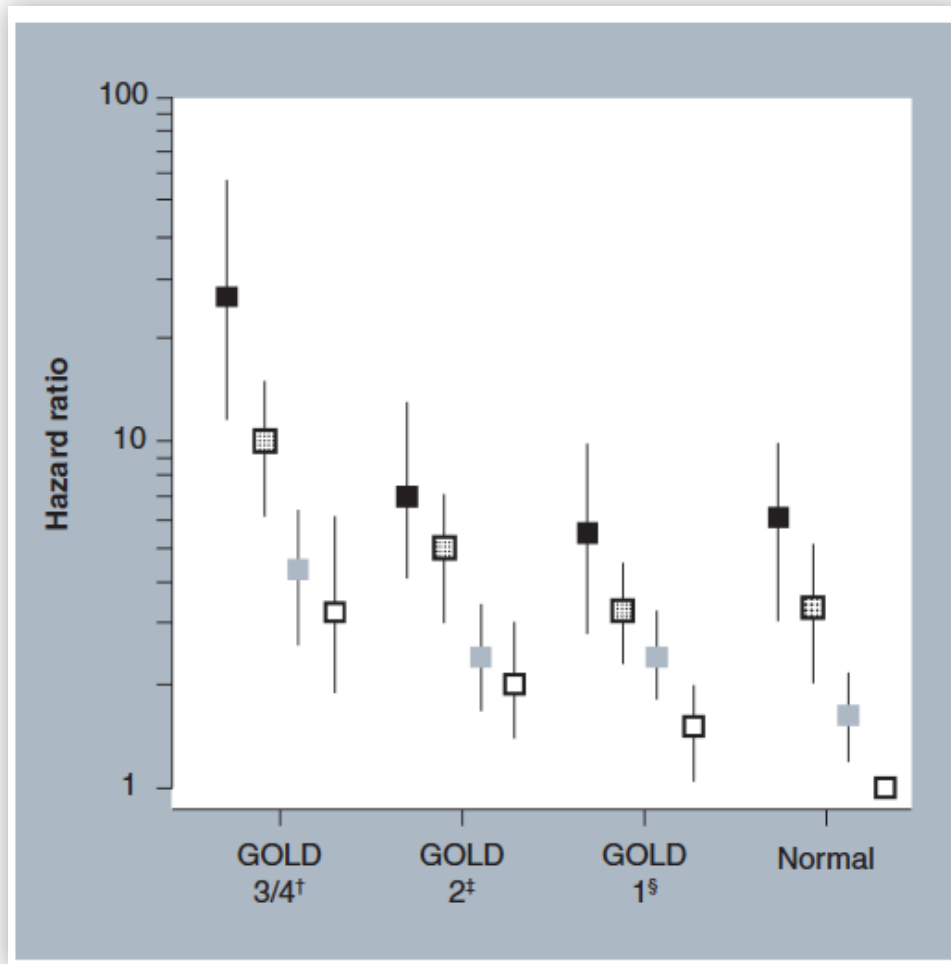


# La EPOC aumenta el riesgo de otros eventos médicos

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



# Impacto en mortalidad



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

# Impacto en mortalidad

1.664 pacientes

79 comorbilidades

51 meses

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

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

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

Comorbidity	Prevalence (%)	Hazard Ratio		P Value
		(95% confidence interval)		
<b>Oncologic</b>				
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
<b>Pulmonary</b>				
Pulmonary fibrosis	6.1	1.51	(1.13–2.03)	0.006
<b>Cardiac</b>				
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
<b>Gastrointestinal</b>				
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
<b>Endocrine</b>				
Diabetes with neuropathy	4	1.54	(1.05–2.27)	0.03
<b>Psychiatric</b>				
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.

### Índice COTE

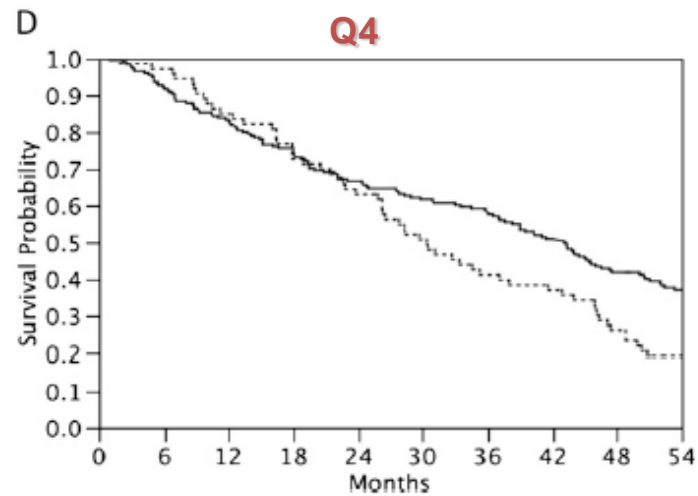
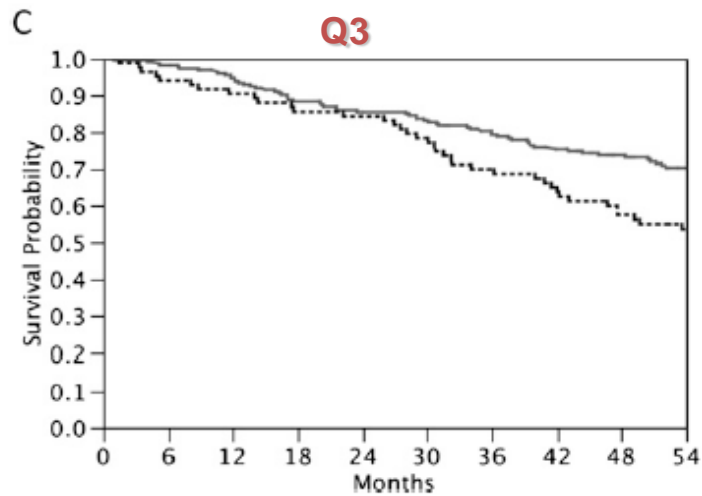
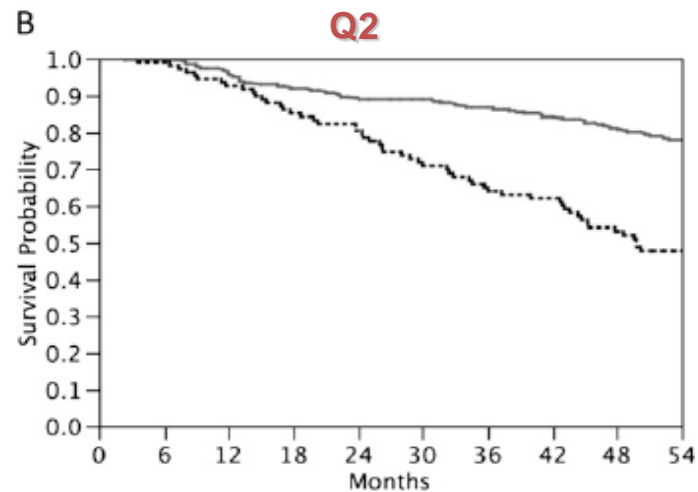
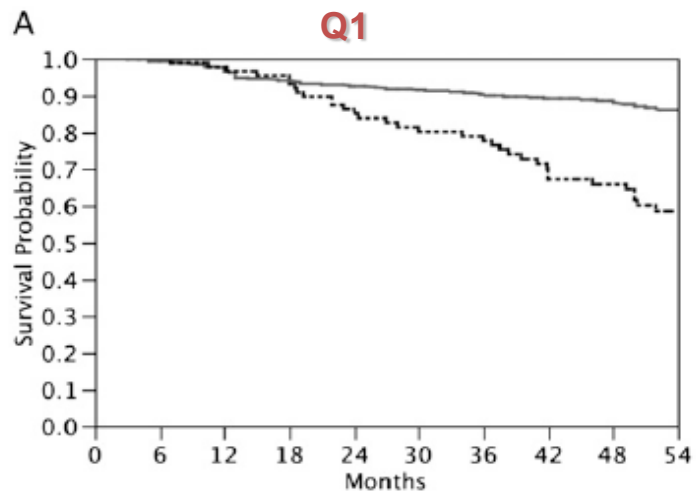
Comorbidity	Hazard Ratio	Point Assignment
Lung, esophageal, pancreatic, and breast* cancer	>2.00	6
Anxiety*	13.76	6
All other cancers		2
Liver cirrhosis	1.68	2
Atrial fibrillation/flutter	1.56	2
Diabetes with neuropathy	1.54	2
Pulmonary fibrosis	1.51	2
Congestive heart failure	1.33	1
Gastric/duodenal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

Hazard ratio <1.5 = 1,  $\geq 1.5$  = 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.

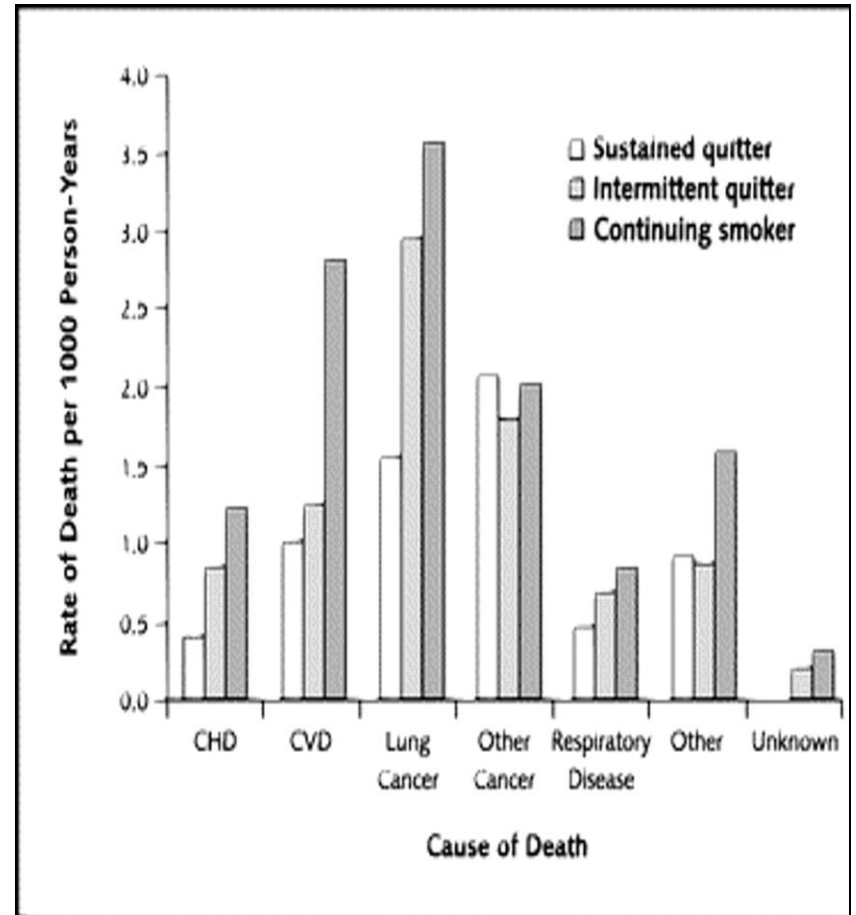
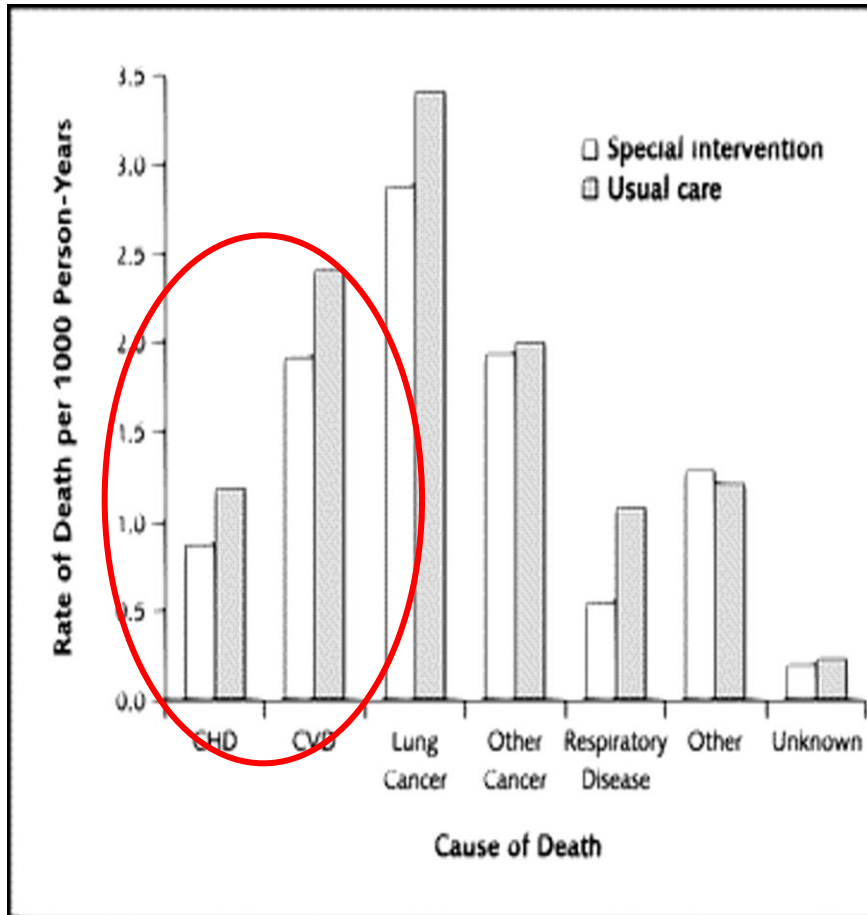


# Impacto en mortalidad



# Mortalidad en EPOC leve

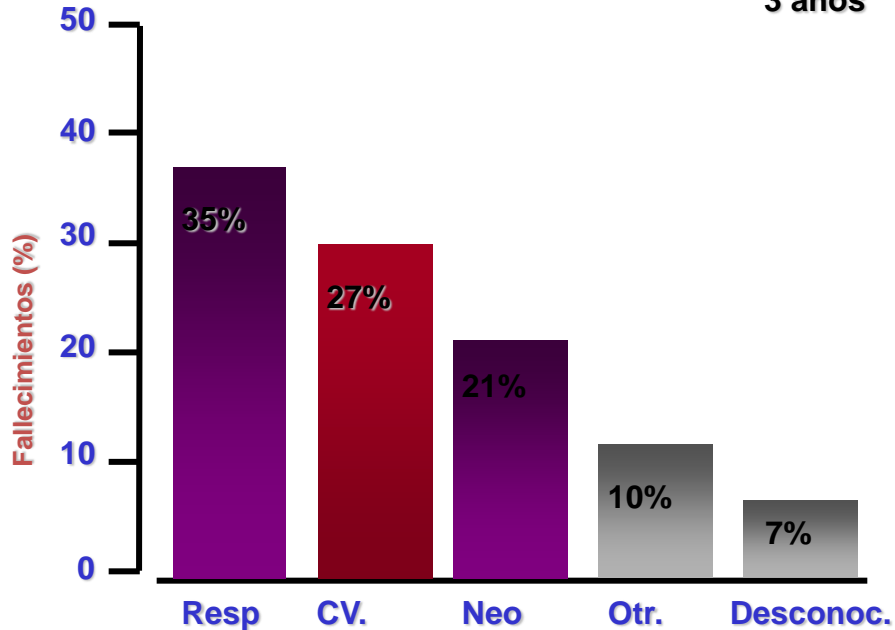
(5887 pacientes, edad media 48 años, seguimiento 14 años)



# Mortalidad en EPOC moderado-grave

## Causas de muerte Estudio TORCH (EPOC moderado-grave)

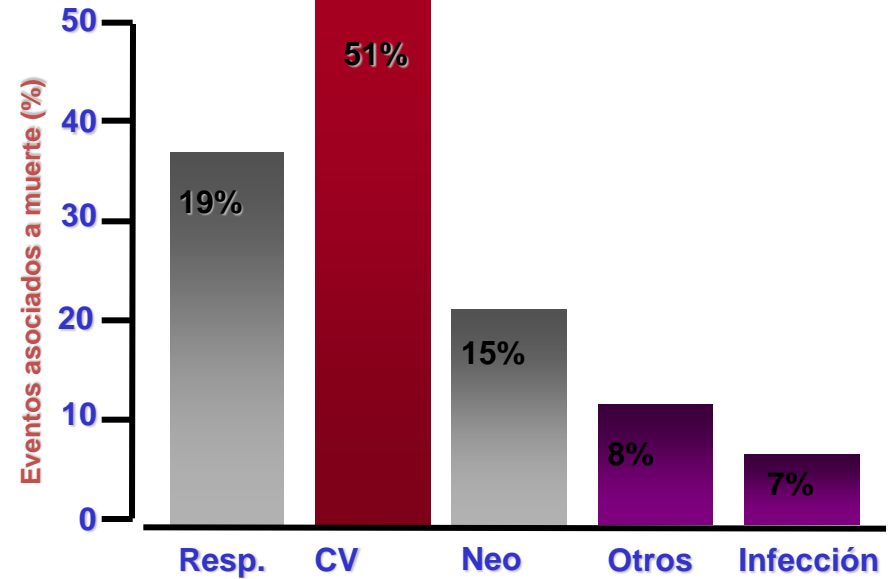
N = 911 / 6184  
(14.7%)  
3 años



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

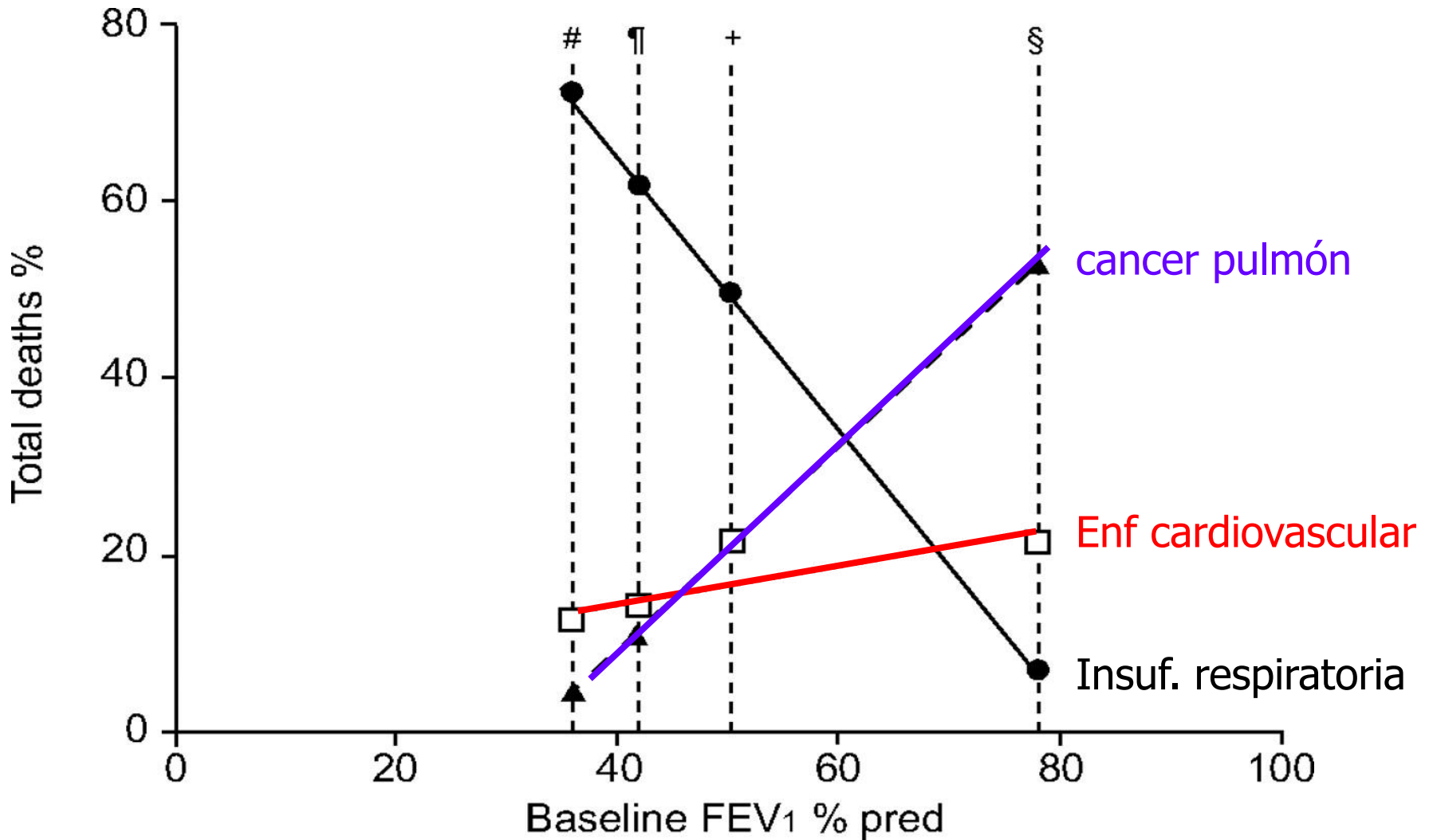
## Eventos adversos asociados con muerte Estudio INSPIRE (EPOC grave + exacerbaciones)

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

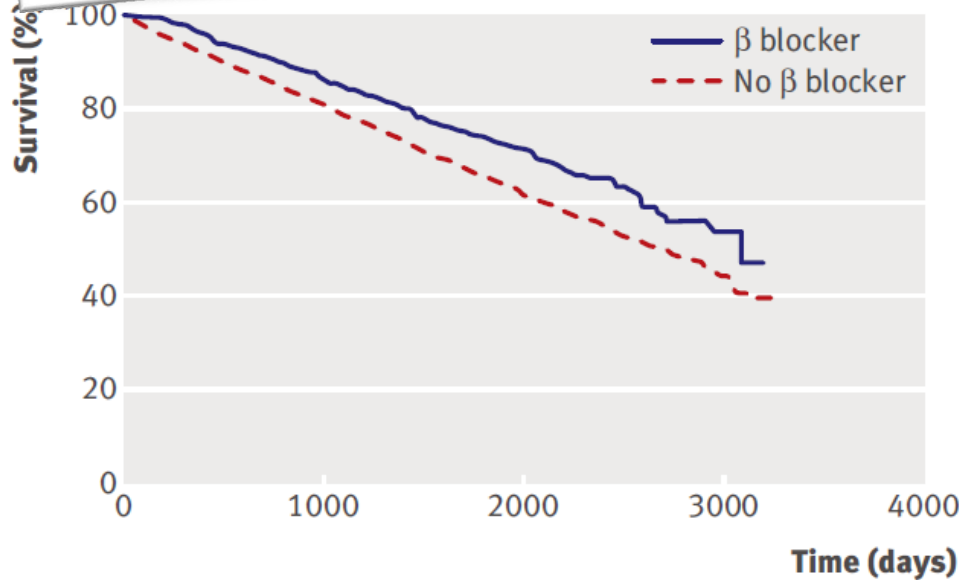


# Tratamiento de la comorbilidad: Fármacos para Enfermedad CV que mejoran la supervivencia en el EPOC

BMJ

## Effect of $\beta$ blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study

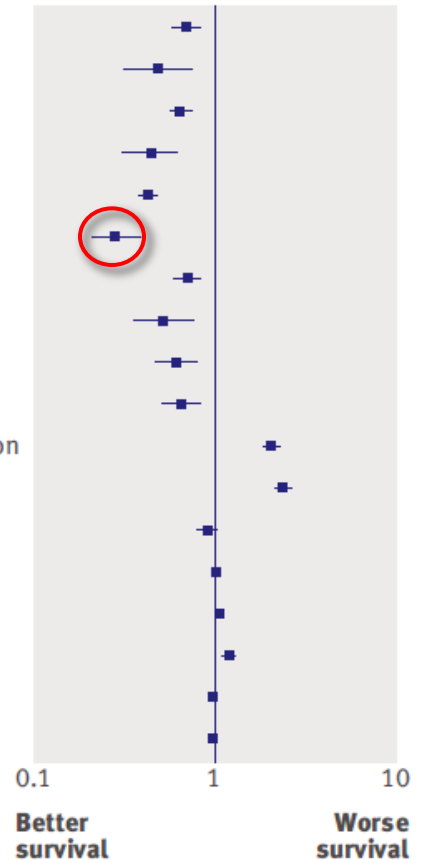
Philip M Short, clinical research fellow respiratory medicine,<sup>1</sup> Samuel I W Lipworth, medical student,<sup>2</sup> Douglas H J Elder, clinical research fellow cardiovascular medicine,<sup>3</sup> Stuart Schembri, consultant respiratory physician,<sup>4</sup> Brian J Lipworth, professor of respiratory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



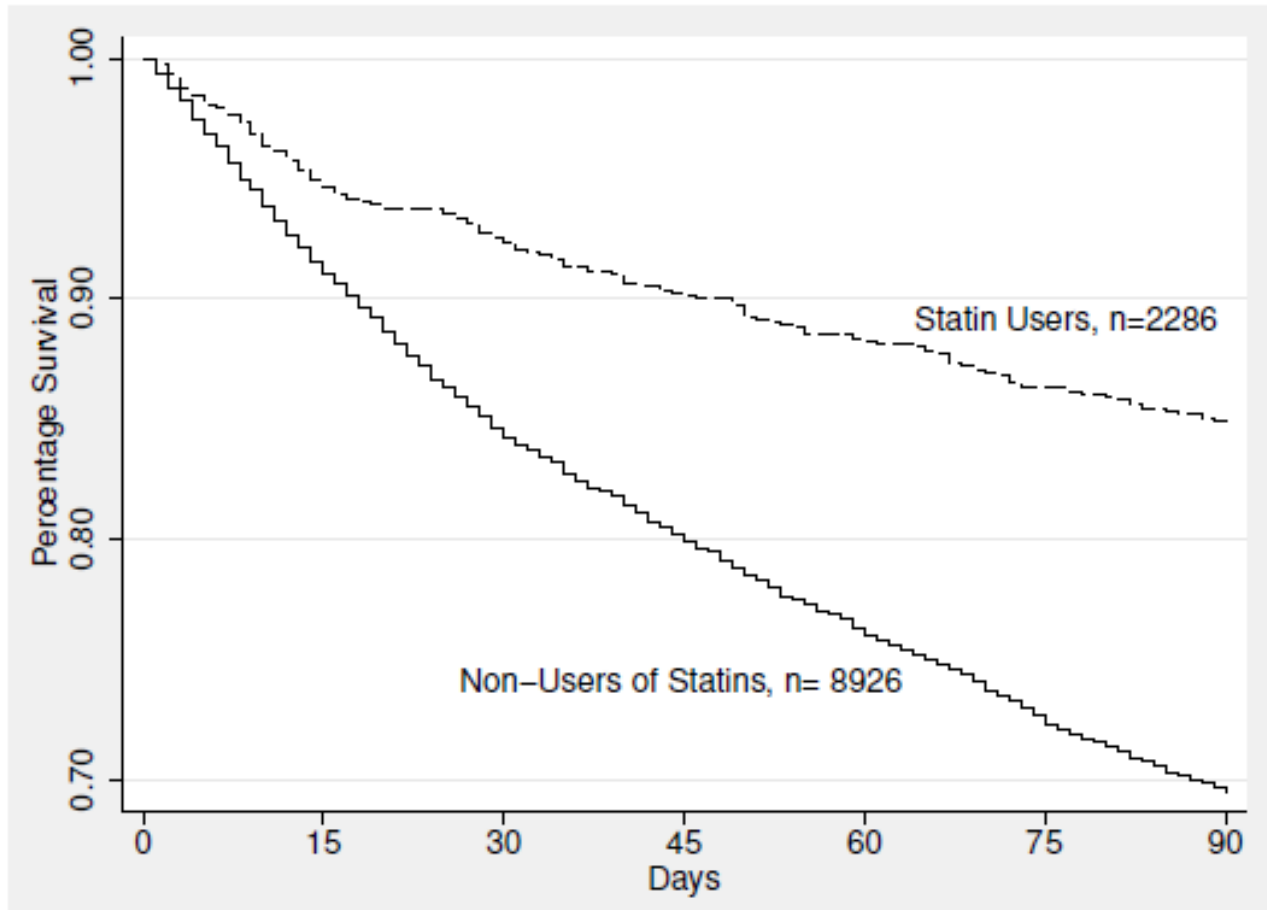
### Characteristic

- ICS
- ICS+BB
- ICS+LABA
- ICS+LABA+BB
- ICS+LABA+Tio
- ICS+LABA+Tio+BB
- LABA or Tio (no ICS)
- (LABA or Tio)+BB
- BB (no ICS)
- ICS+Tio
- Cardiovascular disease admission
- Respiratory disease admission
- Diabetes
- Smoking pack years
- Age at COPD diagnosis
- Sex
- FEV<sub>1</sub>
- Resting SaO<sub>2</sub>

### Hazard ratio (log<sub>10</sub> scale)



## Efecto del tratamiento en la comorbilidad





# 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.

# 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 EPOC (asociado a la edad)

- Presentan mayor número de factores de riesgo CV, además de la edad (obesidad (27%)

**¿Es la EPOC un factor de riesgo cardiovascular independiente?**

*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*

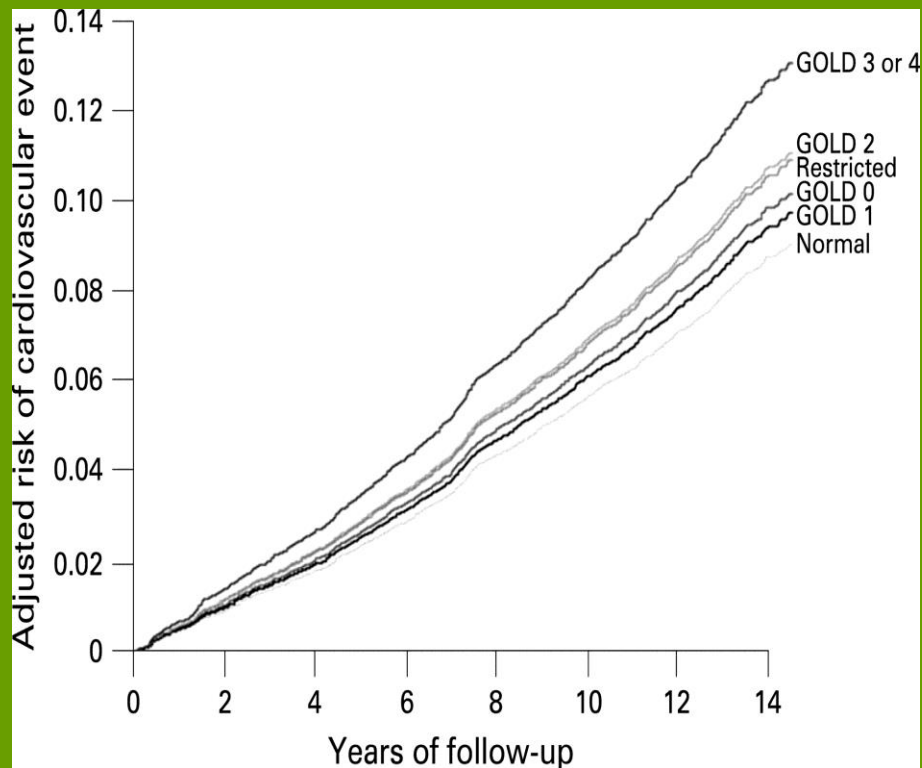
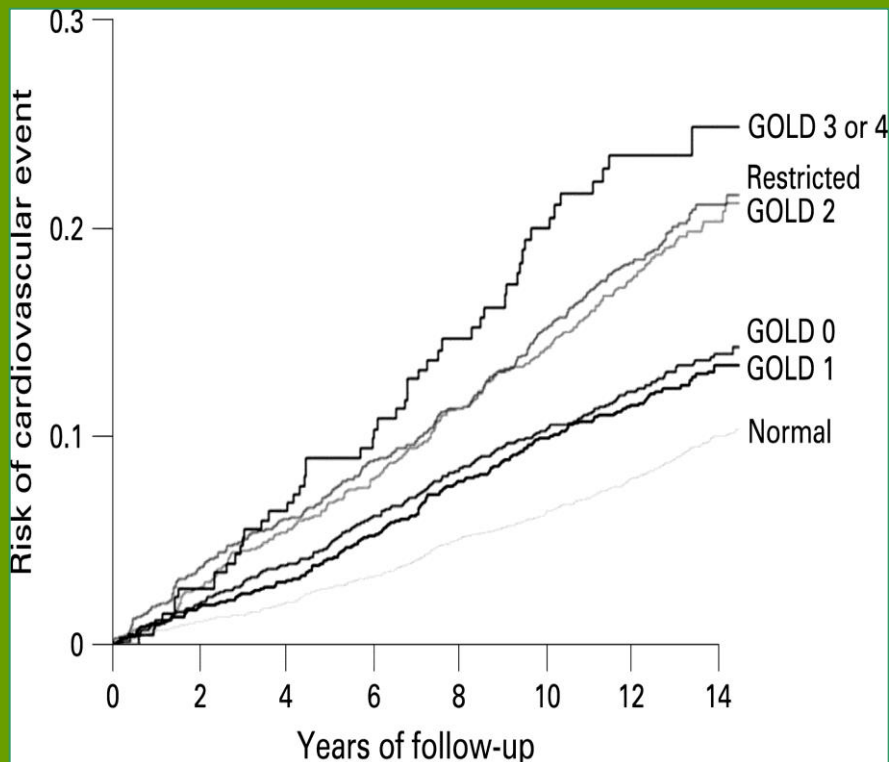


# Relación entre función pulmonar e incidencia / recurrencia de eventos cardiovasculares

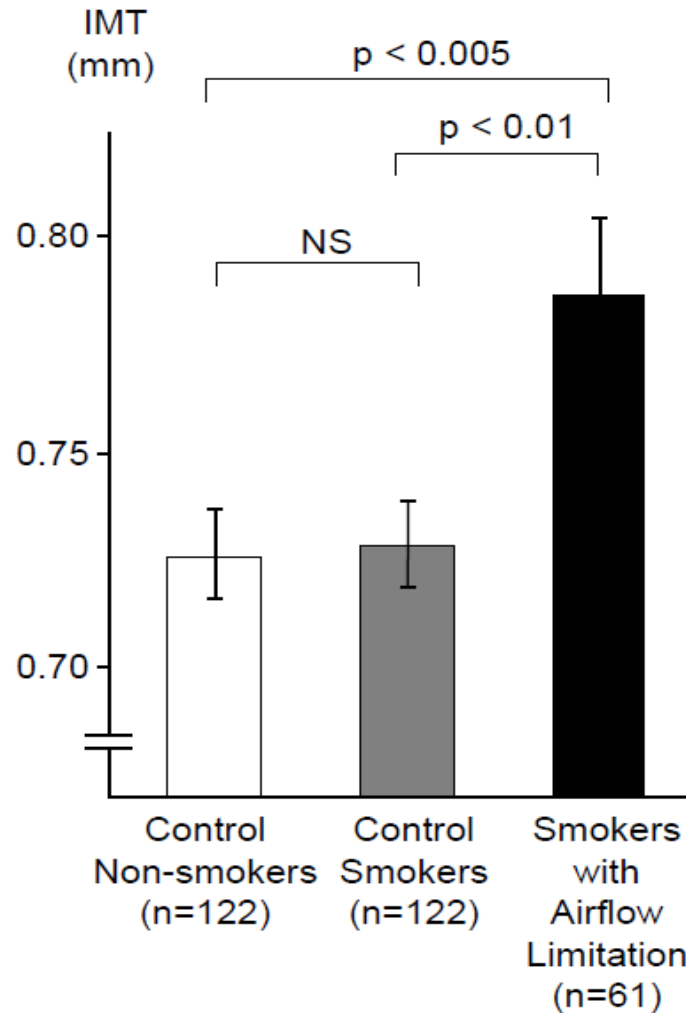
n=14.681 sujetos Edad 45-64 años Seguimiento:15 años	RR GLOBAL respecto a sujetos sanos	RR AJUSTADO POR FACTORES CONFUSORES (edad, sexo, raza, tabaco, DM, HTA, colesterol, FN)
EPOC GOLD 2	2.9 (2.4-3.6)*	1.4 (1.1-1.8)*
EPOC GOLD 3-4	3.0 (2.0-4.5)*	1.3 (0.8-2.1)

*Johnston AK, Thorax, 2008;63:599*

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



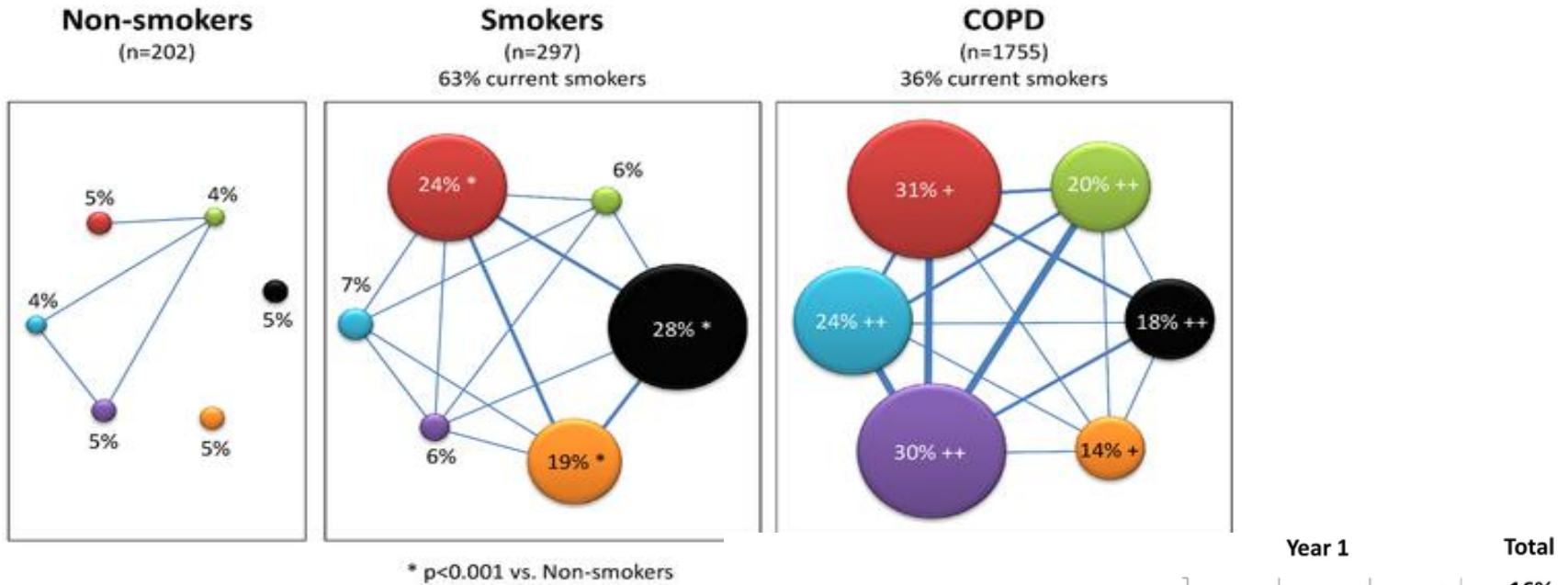
# Mayor arterioesclerosis (subclínica) en fumadores con EPOC



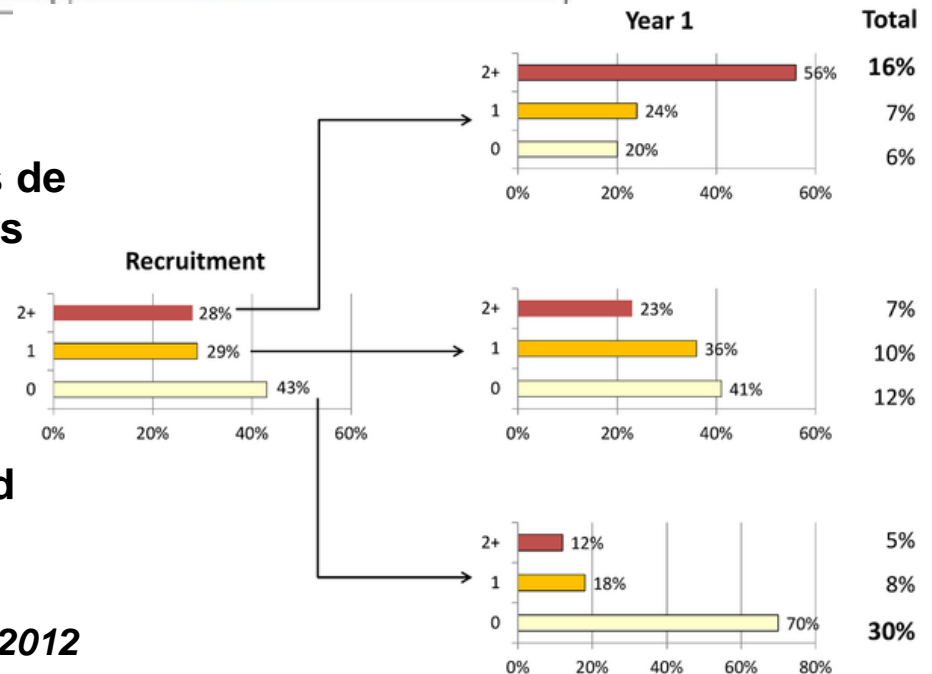
# Cuál es el mecanismo que une EPOC y Enf. cardiovascular?

- 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**



# 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*

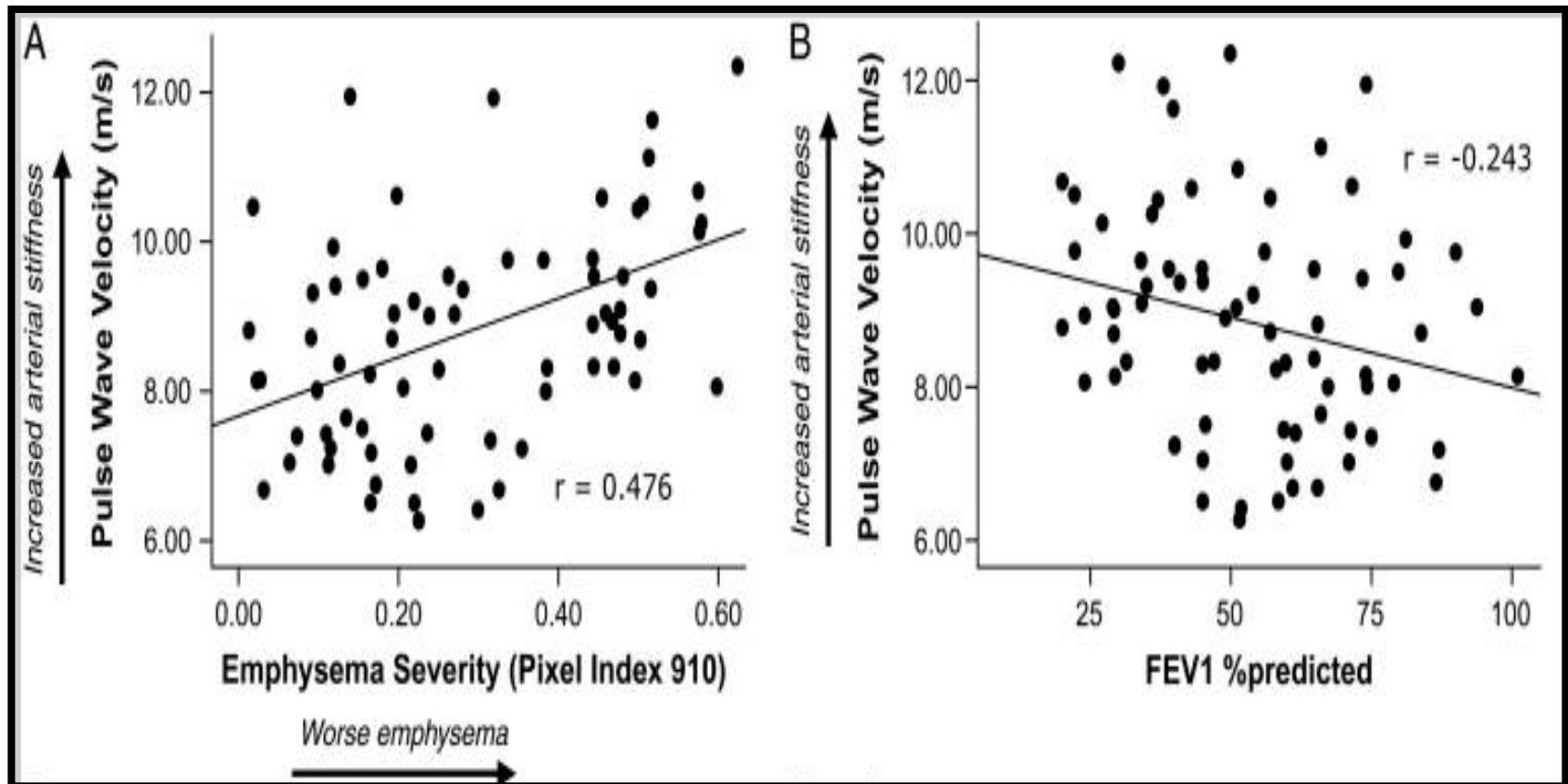
**There was a 2.27-fold (95% CI, 1.1-4.7;  $P = .03$ ) increased risk of MI 1 to 5 days after exacerbation**

*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





# 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

- $\beta$ -agonistas podrían aumentar la morbilidad y mortalidad cardiovascular debido a estímulo simpático directo:

43

## **CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Inhaled short acting  $\beta$  agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction

S Suissa, T Assimes, P Ernst

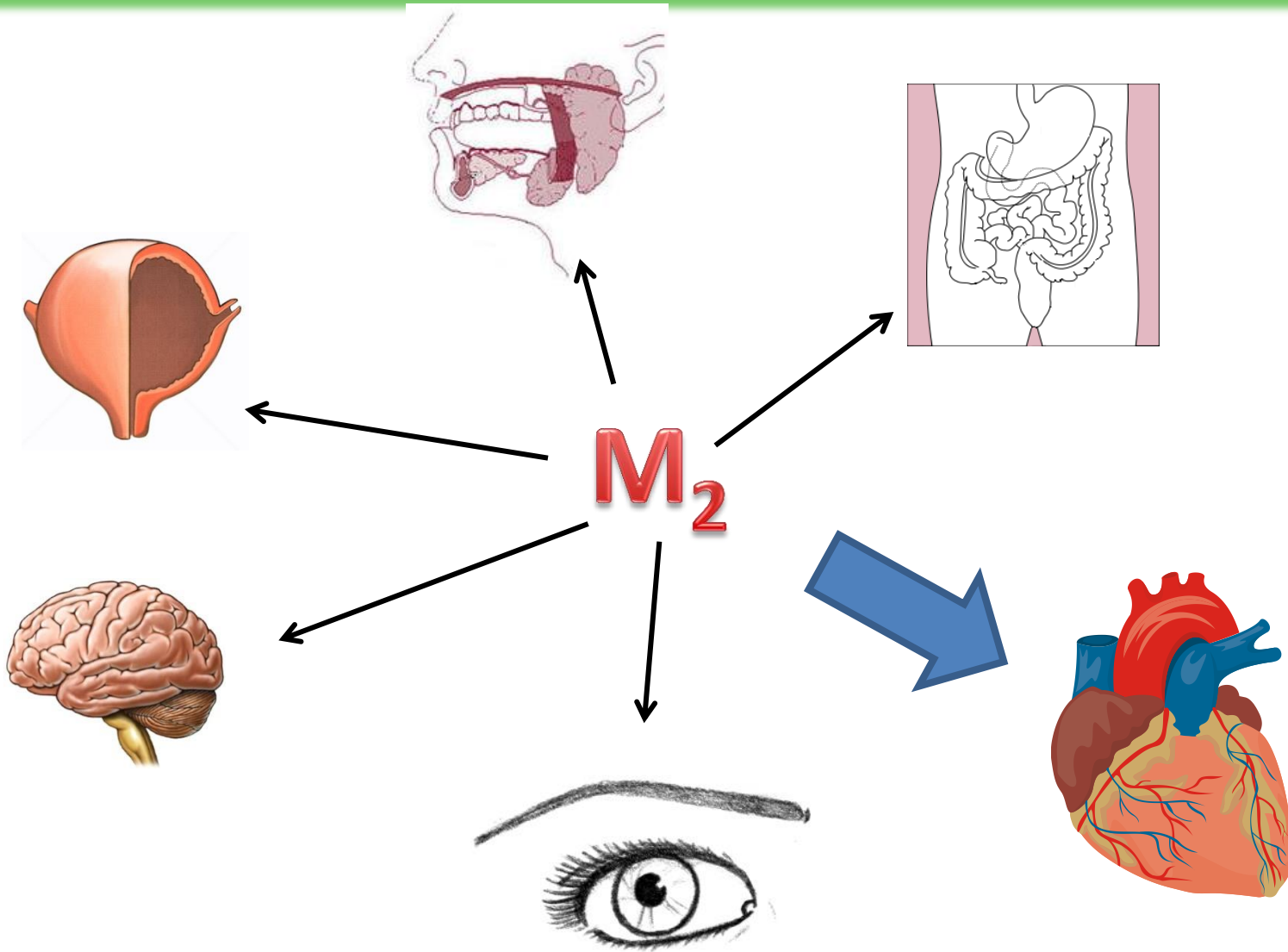
---

*Thorax* 2003;58:43-46

## **Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results**

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

# Efectos anticolinérgicos a nivel sistémico





- 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 ( $\beta$ -B,DL, antiplaq?)

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

- Que controle bien los síntomas de los pacientes (disnea) en su cotidianeidad, con el menor esfuerzo, con la menor variabilidad de síntomas
- Que reduzca las exacerbaciones
- Fácil de usar (aumenta la adherencia)
- Seguro y tengan en cuenta las interacciones farmacológicas (sobre todo la CV)

¿Hacia dónde nos dirigimos?