

INTERRELACIONES COR - PULMÓ Patología cardíaca en la MPOC

XXXII Diada Pneumològica
2014



Marta López Sánchez
Unitat Funcional MPOC
Pneumologia
Hospital Universitari Bellvitge

Index

Introducció

- Importància patologia cardíaca en la MPOC: prevalença, mortalitat i mecanismes fisiopatològics

Controvèrsies

- Ecocardiografia en el pacient amb MPOC
- Aplicació noves eines diagnòstiques d'imatge (RMN, TC)
- Utilitat biomarcadors cardíacs (BNP, troponines)
- Impacte teràpia farmacològica MCV en la MPOC

Comorbiditat en la MPOC



Les aguditzacions i les **comorbiditats** poden contribuir a la gravetat general dels pacients individuals.



La MPOC es caracteritza també per la presència d'aguditzacions i per la freqüent presència de **comorbiditats** que poden contribuir a la gravetat en alguns pacients.

Comorbiditys generals MPOC

Study	CVD	DM	HTN	Ca	Depression	Osteoporosis
Mapel <i>et al.</i> [7]	65	12	45	18	-	-
Van Manen <i>et al.</i> [22, 133]	13	5	23	-	25	-
Sin <i>et al.</i> [134]	-	-	-	-	-	Women:33, Men:11
Soriano <i>et al.</i> [19]	22	-	-	4	-	-
Sidney <i>et al.</i> [18]	-	-	18	-	-	-
Sin <i>et al.</i> [135]	-	17.2	-	-	-	-
Ancchino <i>et al.</i> [8]	68.4	12.4	-	-	8	-
Cazzola <i>et al.</i> [136]	-	18.7	-	1.9	41.6	14.8

Prevalença MCV 28-70%

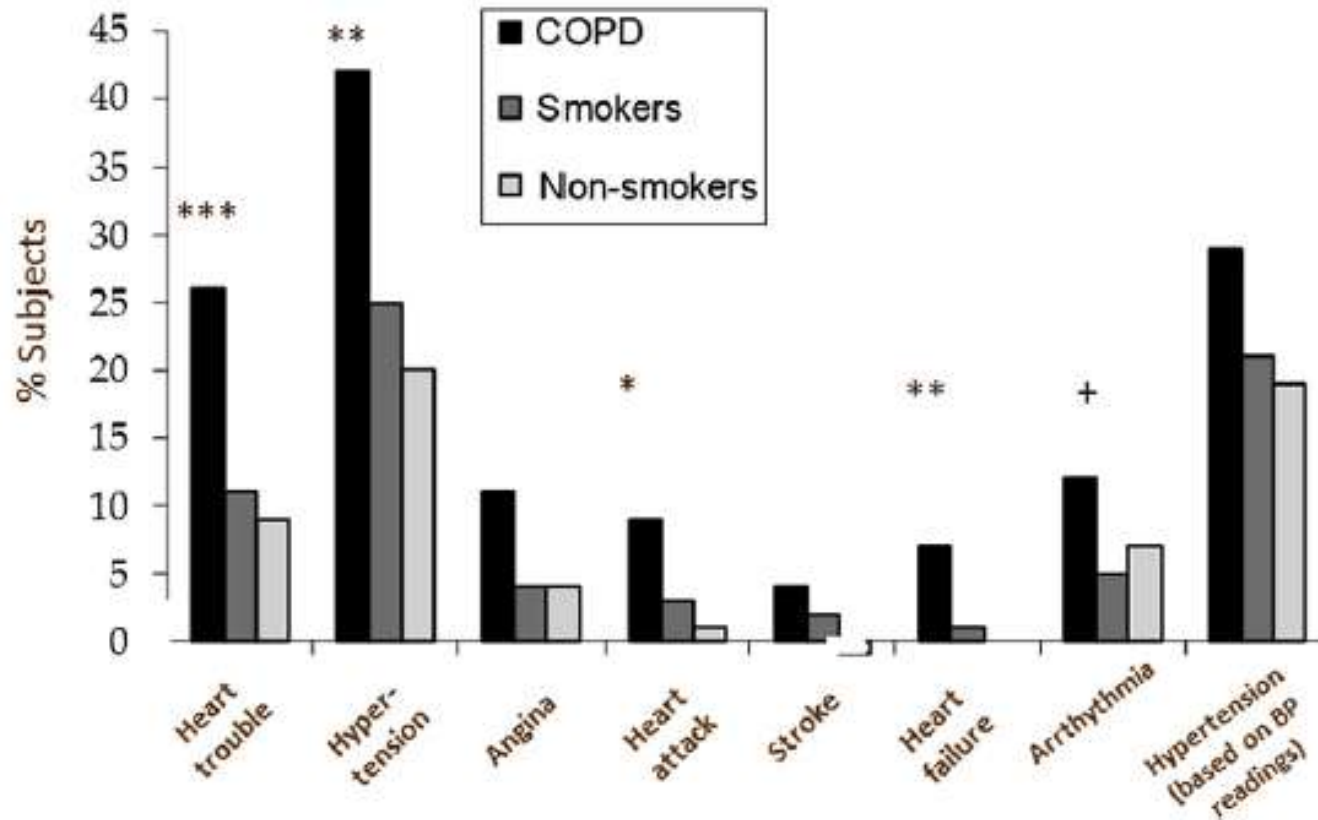
CVD: cardiovascular diseases, DM: Diabetes mellitus, HTN:hypertension, Ca:cancer

Tsiligianni et al. Curr Drug Targets 2013

Comorbiditat cardiovascular MPOC

ECLIPSE

n = 2164 MPOC GOLD II-IV



Miller et al. Respiratory Medicine 2013

MPOC - Infradiagnòstic insuficiència cardíaca

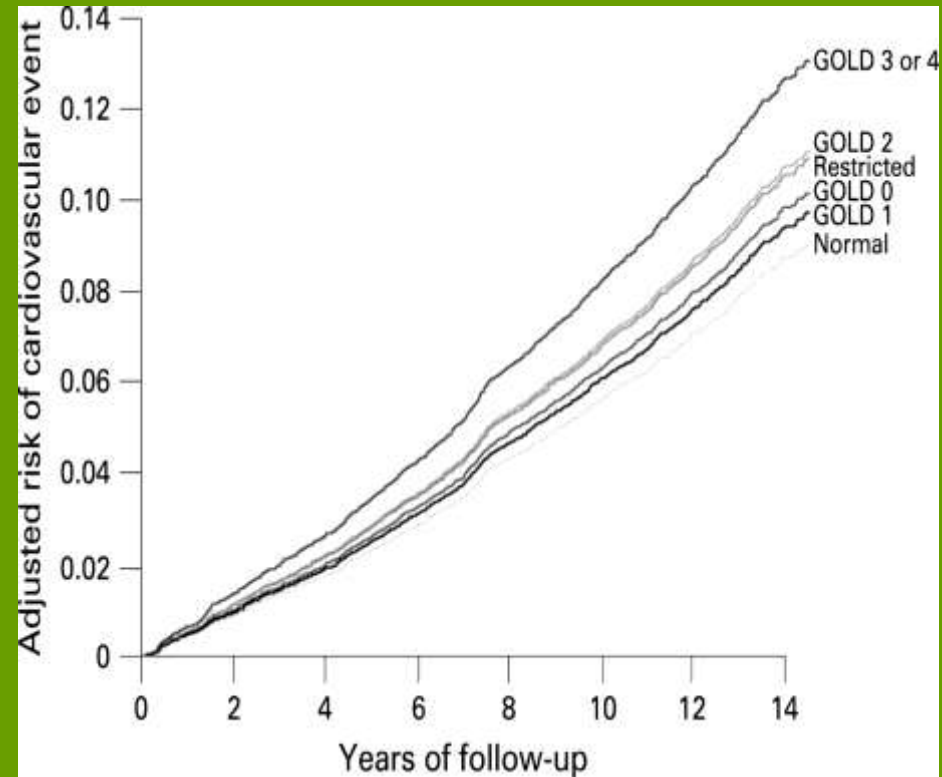
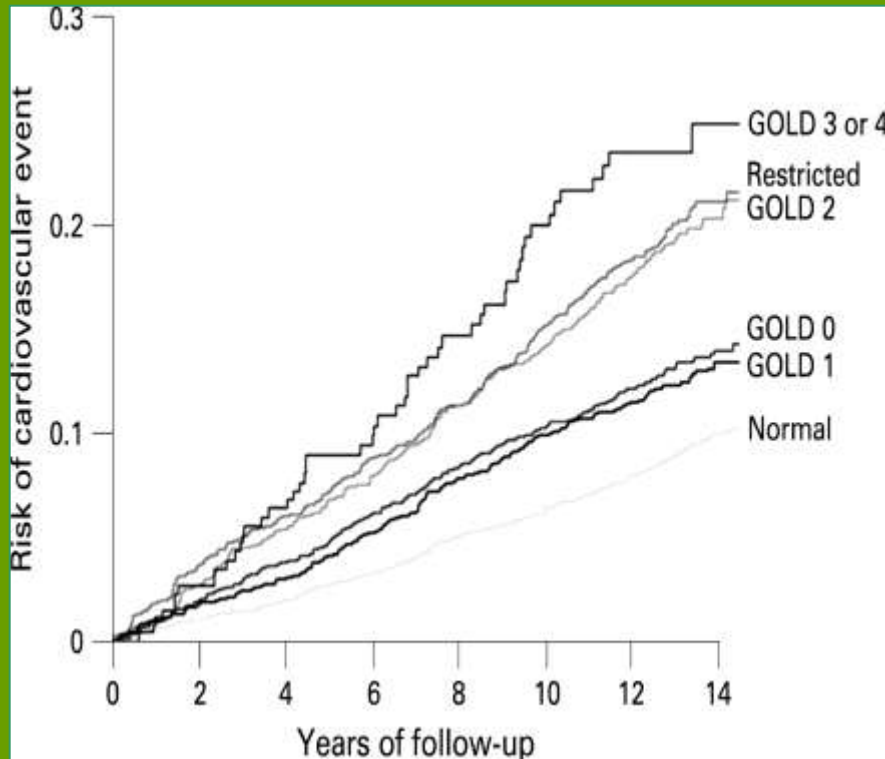
n = 405 MPOC > 65 anys, MPOC lleu

	Systolic heart failure (n = 42)	'Isolated' diastolic heart failure (n = 41)	All heart failure (n = 83)
Males			
Age (years)			
65-74 (n = 150)	26 [17.3% (11.6-24.4)]	11 [7.3% (3.7-12.7)]	37 [4.7% (18.0-32.4)]
≥ 75 (n = 73)	9 [12.3% (5.8-22.1)]	5 [6.8% (2.3-15.3)]	14 [19.2% (10.9-30.1)]
All ages (n = 223)	35 [15.7% (11.1-21.1)]	16 [7.2% (4.2-11.4)]	51 [22.9% (17.5-28.9)]
Females			
Age (years)			
65-74 (n = 112)	4 [3.6% (1.0-8.9)]	7 [6.3% (2.5-12.5)]	11 [9.8% (5.0-16.9)]
≥ 75 (n = 70)	3 [4.3% (0.9-12.0)]	18 [25.7% (16.0-37.6)]	21 [30.0% (19.6-42.1)]
All ages (n = 182)	7 [3.8% (1.6-7.8)]	25 [13.7% (9.1-19.6)]	32 [17.6% (12.3-23.9)]
All males and females			
Age (years)			
65-74 (n = 262)	30 [11.5% (7.9-15.9)]	18 [6.9% (4.1-10.6)]	48 [18.3% (13.8-23.5)]
> 75 (n = 143)	12 [8.4% (4.4-14.2)]	23 [16.1% (10.5-23.2)]	35 [24.5% (17.7-32.4)]
All ages (n = 405)	42 [10.4% (7.6-13.8)]	41 [10.1% (7.4-13.5)]	83 [20.5% (16.7-24.8)]

Rutten et al. Eur Heart J 2005

Relació funció pulmonar - risc cardiovascular

n = 14681, 45-64 anys

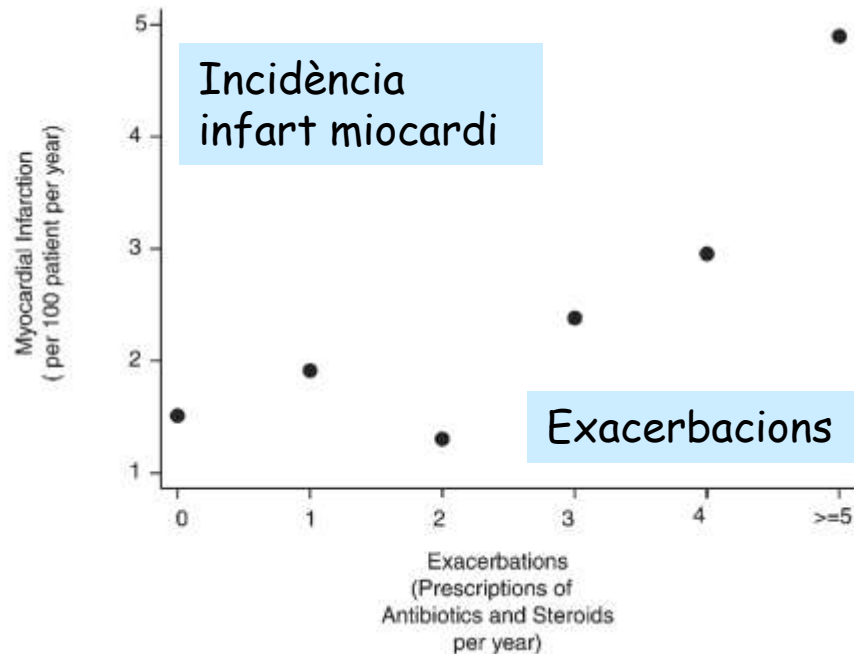


Johnston AK et al. Thorax 2008

Exacerbació MPOC - risc cardiopatia isquèmica

n = 25857 MPOC, seguiment 2 anys

Definition of Exacerbation	1-5 d		6-10 d		11-15 d		16-49 d	
	IRR (95% CI)	P Value	IRR (95% CI)	P Value	IRR (95% CI)	P Value	IRR (95% CI)	P Value
Antibiotics	1.14 (0.7-1.8)	.57	0.90 (0.5-1.5)	.71	0.71 (0.4-1.3)	.27	0.97 (0.7-1.3)	.80
Steroids	1.55 (0.9-2.8)	.15	1.37 (0.7-2.6)	.33	0.80 (0.3-1.8)	.59	1.04 (0.7-1.5)	.83
Antibiotics and steroids	2.27 (1.1-4.7)	.03	1.74 (0.8-4.0)	.19	0.90 (0.3-2.9)	.86	0.83 (0.5-1.4)	.51



Donaldson et al. Chest 2010

Exacerbació MPOC - mortalitat

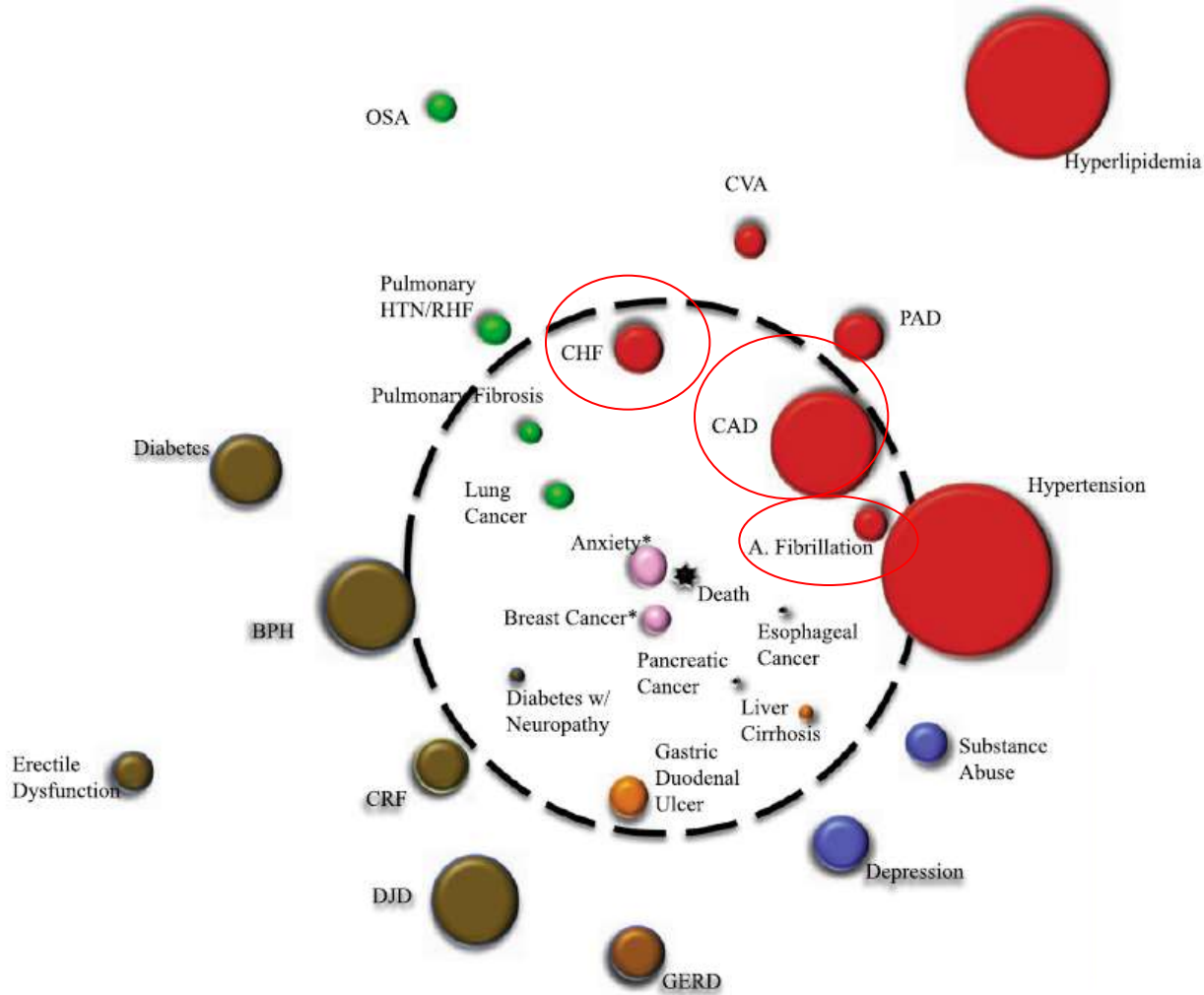
n = 43 MPOC, exacerbació greu

Characteristics	Cardiac Failure (n = 16)	Pneumonia (n = 12)	PTE (n = 9)	Respiratory Failure Secondary to COPD (n = 6)	p Value	Total
Age, yr	70 (64–75)	69 (67–72)	70 (59–74)	74 (67–85)	0.44	
Male gender	12 (75)	8 (66)	6 (66)	5 (83)	0.86	
History of tobacco smoking	12 (75)	11 (92)	7 (70)	3 (50)	0.47	
Duration of illness, yr	5 (3–12)	10 (5–10)	10 (5–18)	13 (10–16)	0.23	
Hospitalization in a previous year	8 (50)	5 (41)	3 (33)	3 (50)	0.83	
Comorbidities						
Chronic heart failure	12 (75)	6 (50)	2 (22)	5 (83)		25 (58)
Diabetes mellitus	3 (16)	2 (17)	3 (33)	1 (17)		9 (21)
Liver cirrhosis	0 (0)	2 (17)	0 (0)	0 (0)		2 (5)
Osteoporosis	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (17)		2 (5)
Peptic ulcer	4 (25)	2 (17)	1 (11)	2 (33)		9 (21)
Carcinomas	4 (25)	1 (8)	1 (11)	0 (0)		6 (14)
Atherosclerosis	10 (63)	5 (42)	0 (0)	4 (66)		19 (44)

Zvezdin et al. Chest 2009

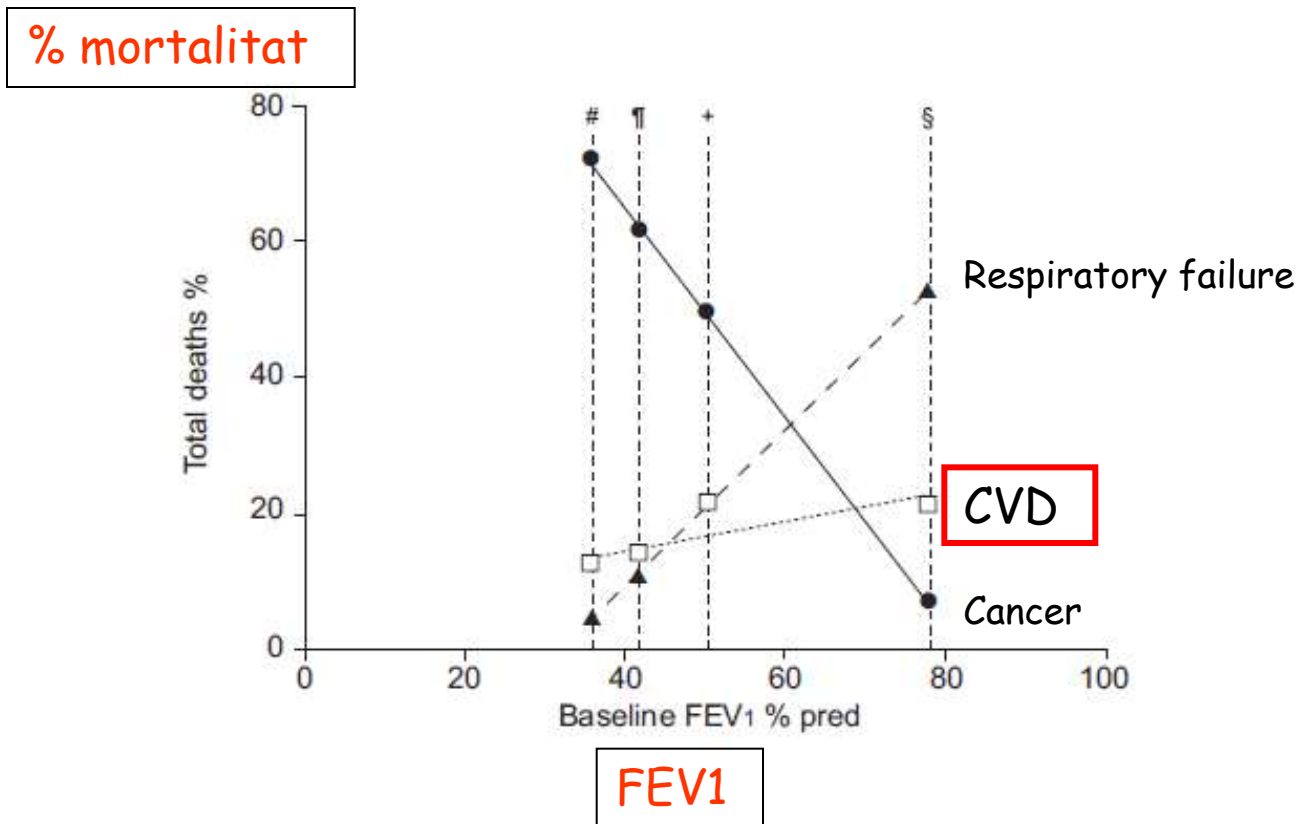
Mortalitat general MPOC

Seguiment 5 anys



Divo M et al. AJRCCM 2012

Mortalitat MPOC - funció pulmonar

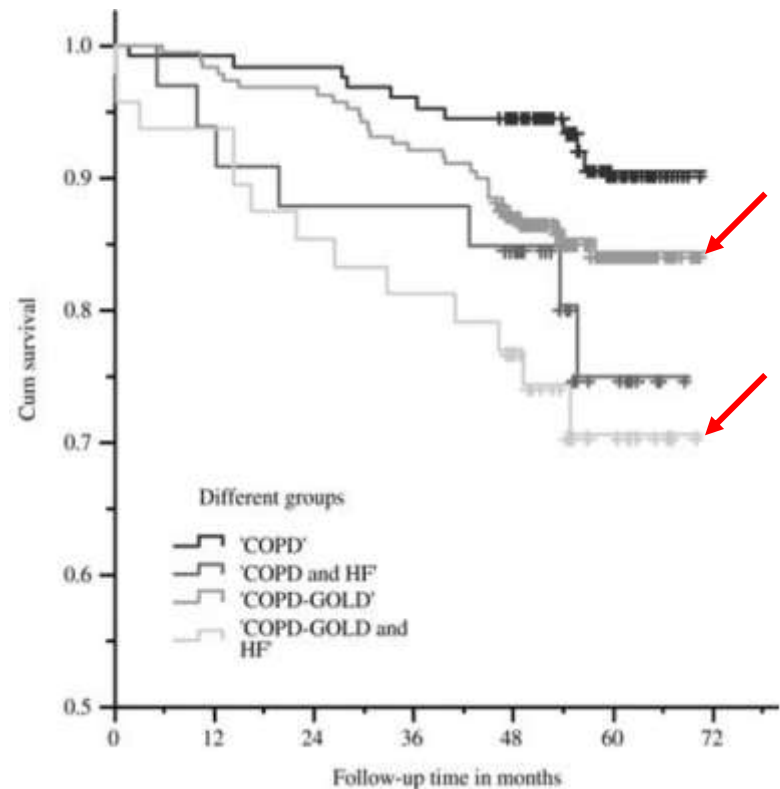


Sin et al. ERJ 2006

Mortalitat MPOC - impacte cardiopatia

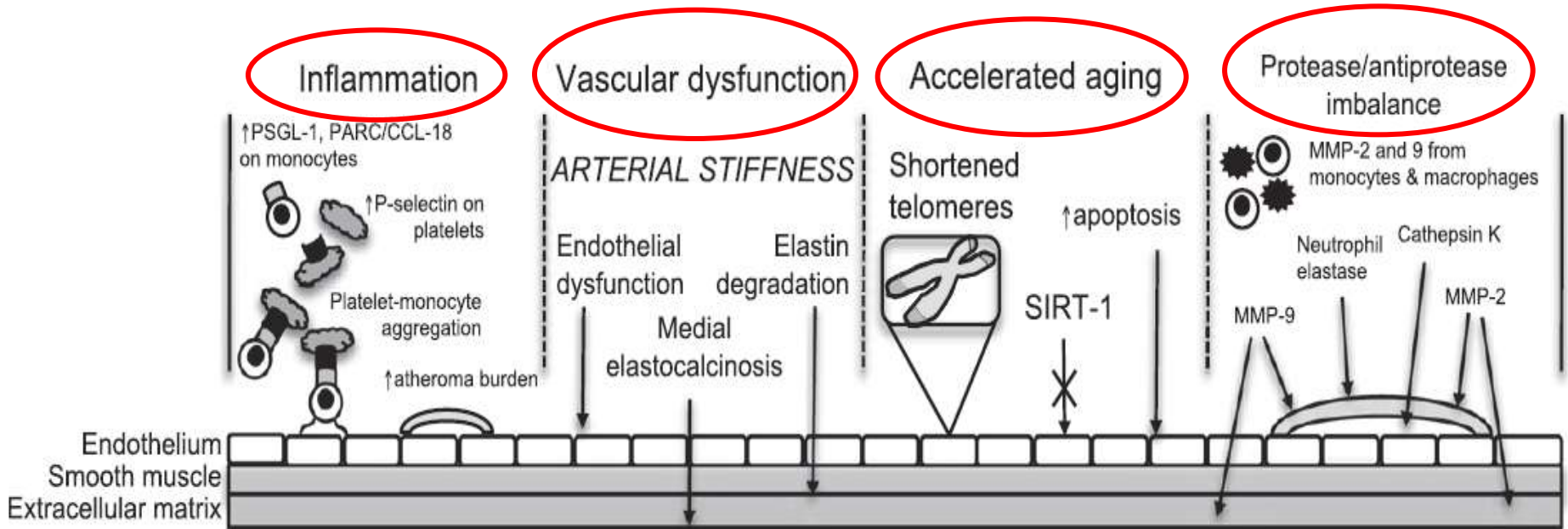
n = 405 patients > 65 anys, MPOC lleu

	Crude HR	95% CI	Adjusted HR ^a	95% CI
.....				
'Chronic obstructive pulmonary disease' (n = 404)				
All-cause mortality	2.5	1.5–4.2	2.1	1.2–3.6
Hospital admissions ^b	1.4	0.9–2.4	1.4	0.8–2.3
Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	1.1	0.7–1.7	0.9	0.6–1.5
Pneumonia	1.3	0.7–2.3	1.3	0.7–2.3
'Chronic obstructive pulmonary disease-GOLD' (n = 244)				
All-cause mortality	2.3	1.2–4.4	2.0	1.0–4.0
Hospital admissions ^b	1.3	0.7–2.5	1.3	0.7–2.5
Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	1.1	0.7–1.8	1.0	0.6–1.7
Pneumonia	1.4	0.7–3.0	1.3	0.6–2.9



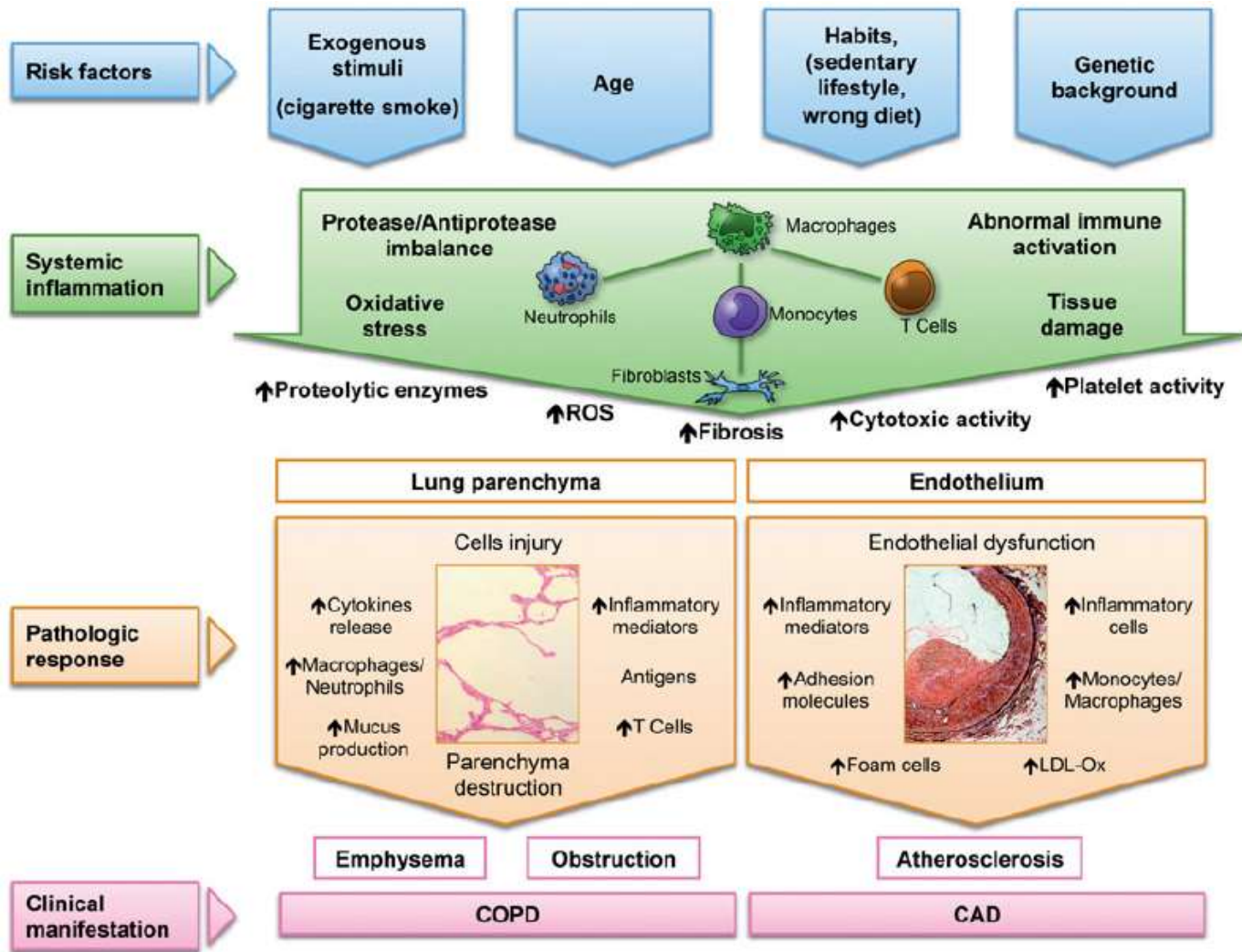
Boudestein et al. Eur J Heart F 2009

Mecanismes patogènics MCV



Maclay et al. Chest 2013

Mecanismes fisiopatològics MPOC / MCV

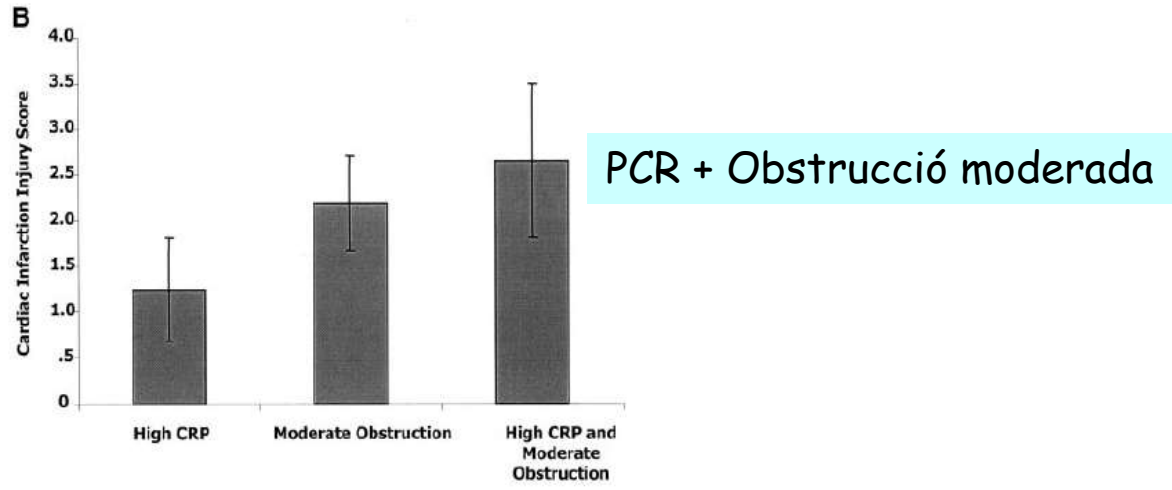
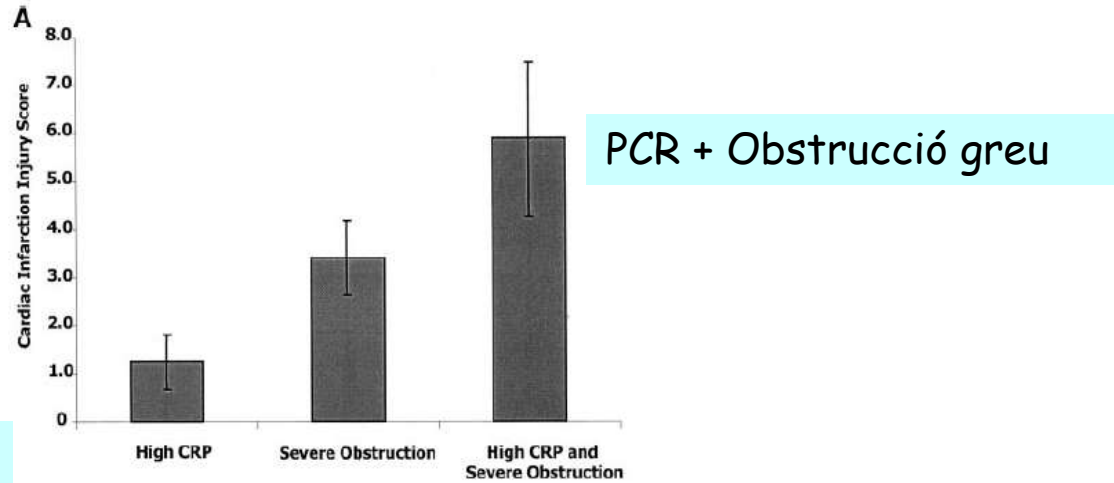


Roversi et al. Eur J Clin In 2014

Inflamació sistèmica - risc cardiovascular MPOC

n = 6629 > 50 anys

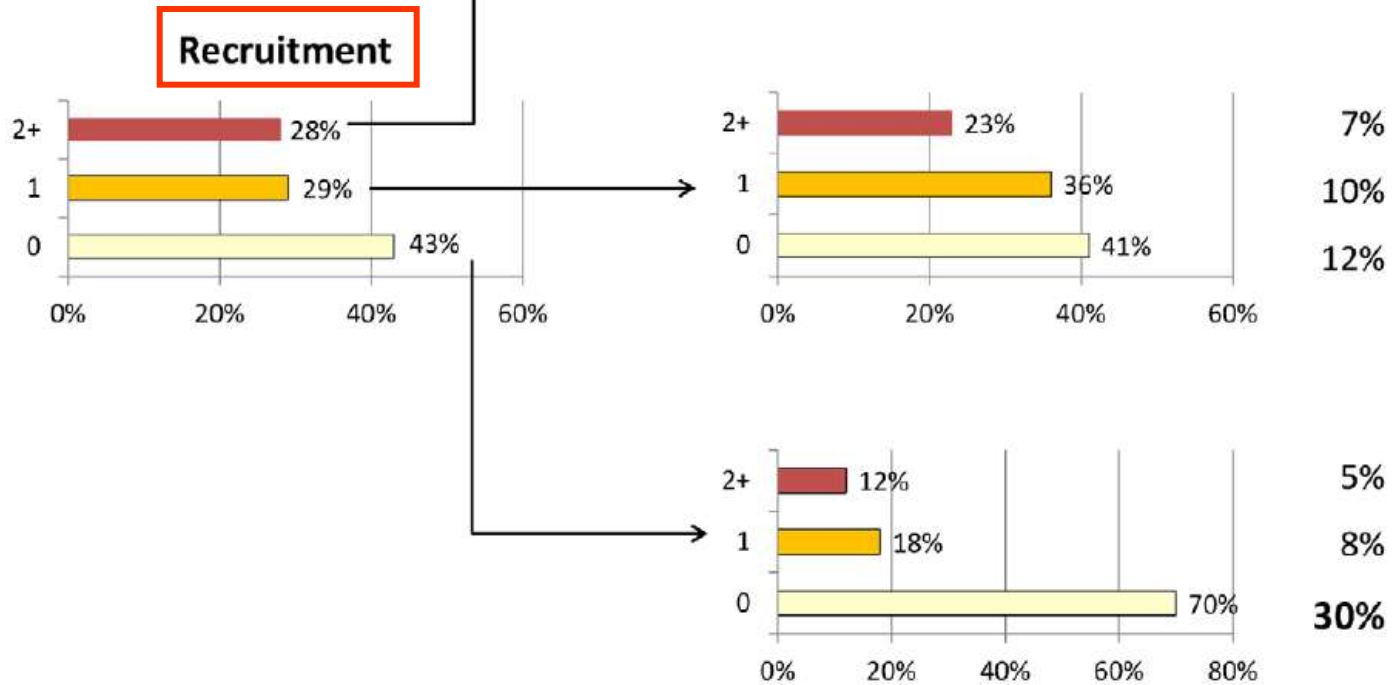
Risc IM



Sin et al. Circulation 2003

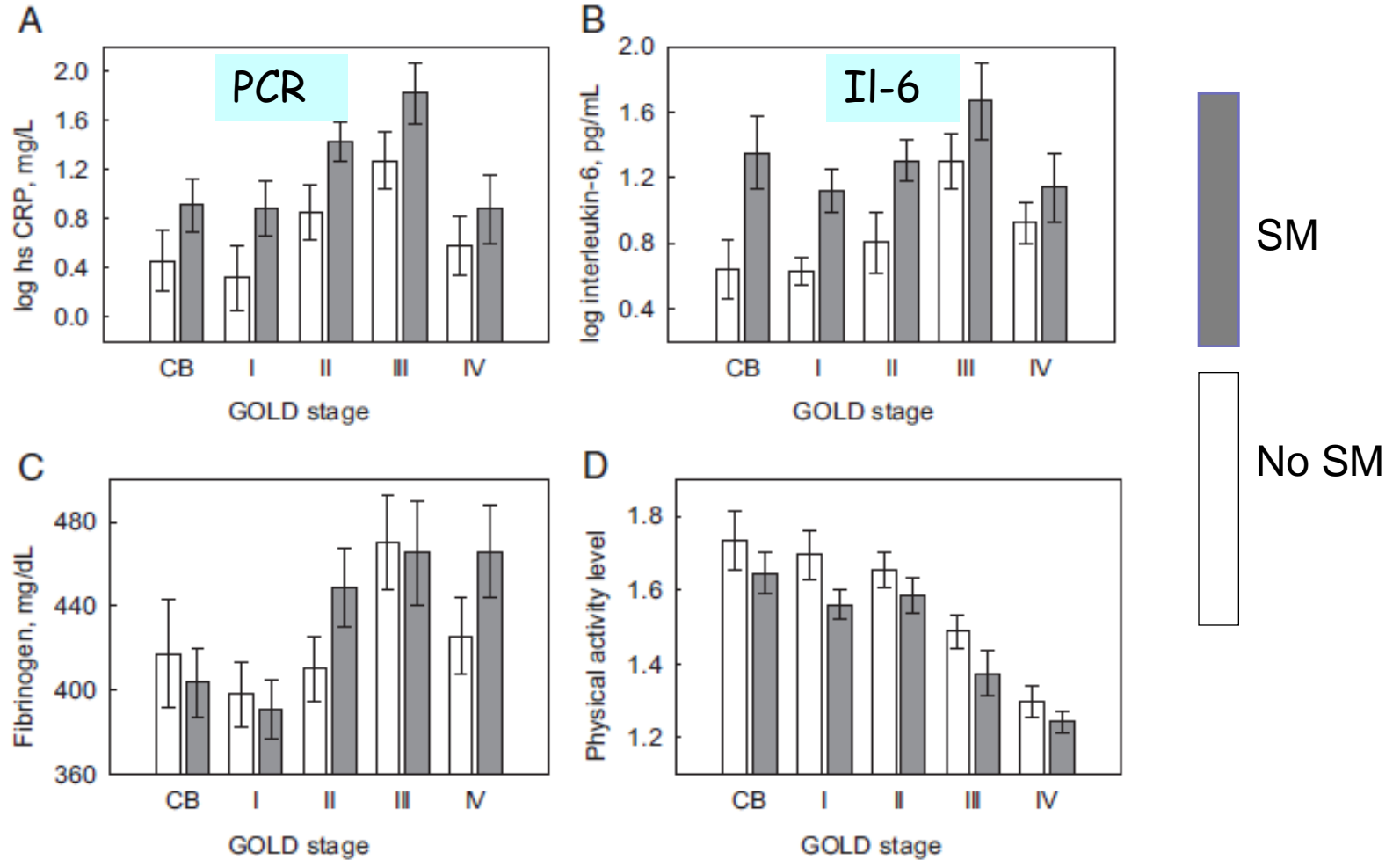
Inflamació sistèmica persistent en la MPOC

2 o més marcadors inflamatoris



Síndrome metabòlica en la MPOC

n = 200, GOLD I-IV + BC



Watz et al. Chest 2009

Importància patologia cardíaca en la MPOC

- La patologia cardíaca és molt prevalent al llarg de tota la història natural de la MPOC.
- La coexistència de les dues malalties incrementa el risc de mortalitat.
- La MCV i la MPOC comparteixen factors de risc i mecanismes fisiopatològics.
- És necessari un enfoc diagnòstic i terapèutic més eficient.

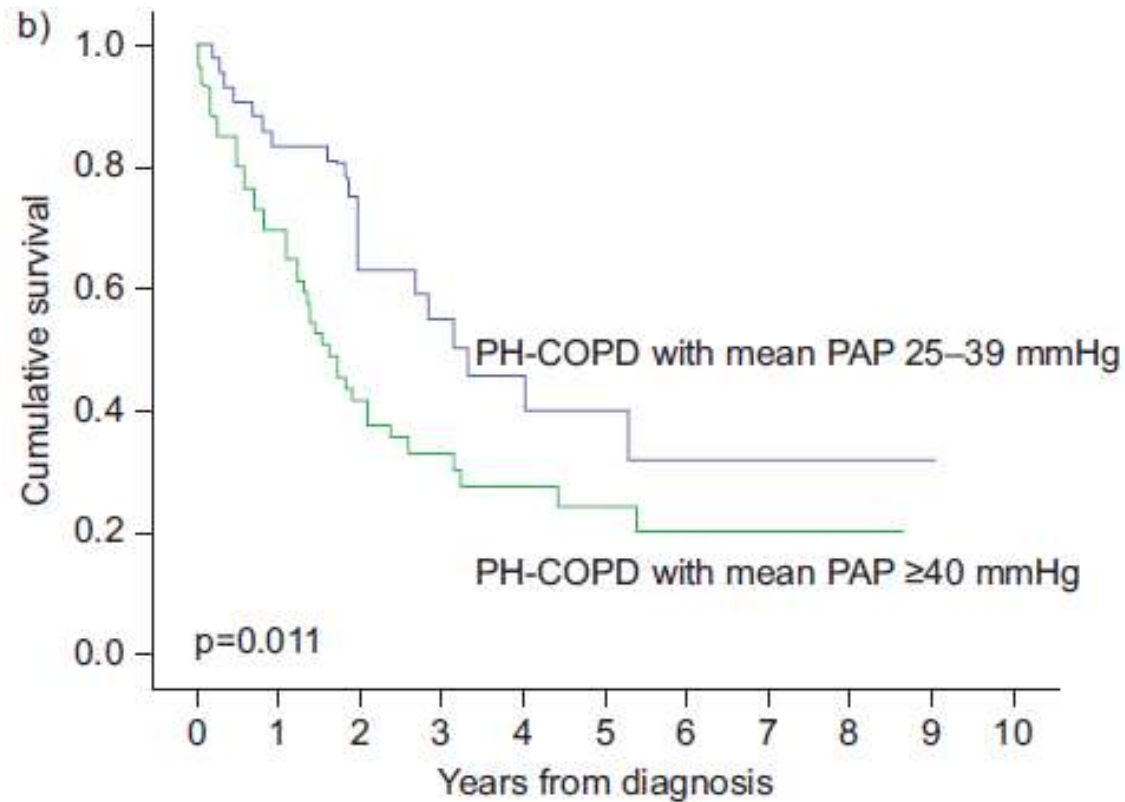
Controvèrsies

1. Ecocardiografia en el pacient amb MPOC
2. Aplicació noves eines diagnòstiques d'imatge (RMN, TC)
3. Utilitat biomarcadors cardíacs (BNP, troponines)
4. Impacte teràpia farmacològica MCV en la MPOC

Hipertensió pulmonar MPOC - supervivència

n = 101, registre ASPIRE (n = 1737 HP)

Cateterisme cardíac

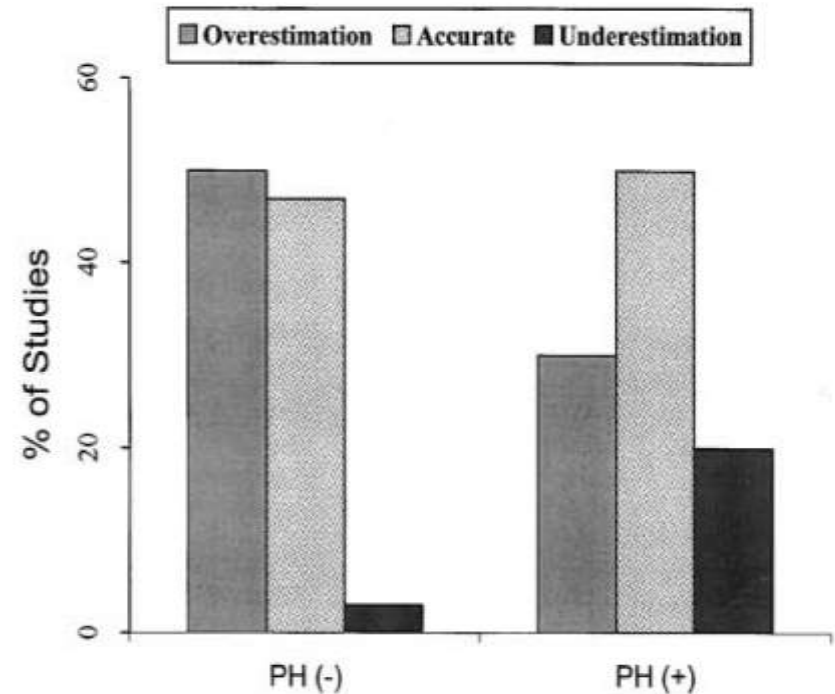
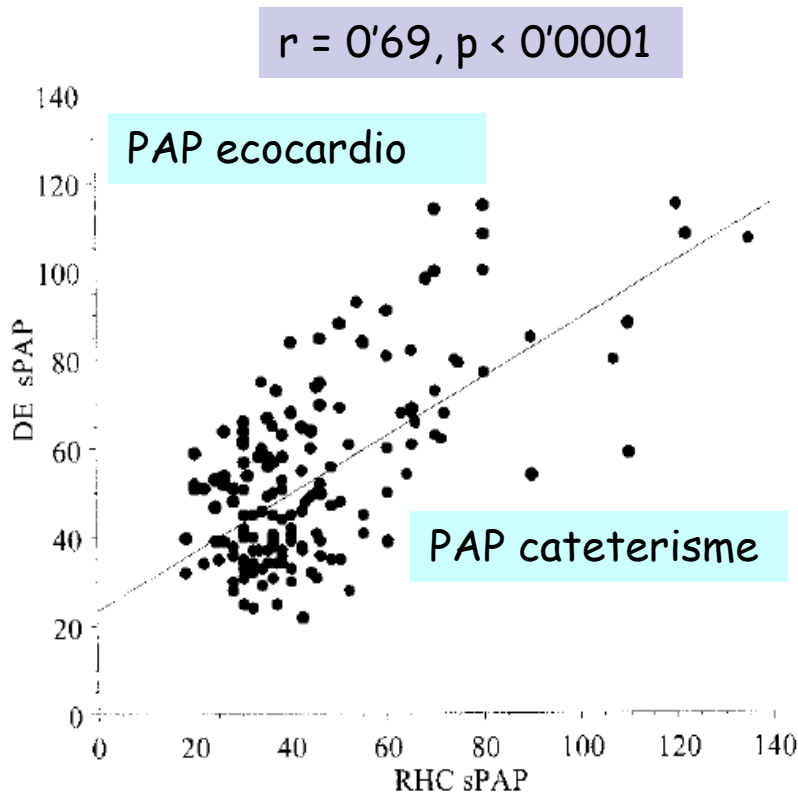


Hurdman et al. ERJ 2013

Ecocardiografia vs cateterisme cardíac

n = 374 candidats TP

Prevalença HP 25%



Arcasoy et al. AJRCCM 2003

Valoració disfunció VD en MPOC

n = 36 MPOC FEV1 > 50%

Table 4 Right ventricular function and pulmonary arterial pressure.

	Patients (n = 36)	Controls (n = 14)
<u>RV free wall thickness in diastole (cm)</u>	0.59 ± 0.14 [†]	0.45 ± 0.06
RV internal dimension in diastole (cm)	2.5 ± 0.5	2.5 ± 0.5
Estimated pulmonary arterial systolic pressure (mmHg)	22.9 ± 2.1 (n = 15)	20.3 ± 3.2 (n = 6)
Pulmonary acceleration time (ms)	188.7 ± 27.0 [†]	216.9 ± 27.9
<u>Tei index</u>	0.10 ± 0.05 [‡]	0.07 ± 0.03
Lateral tricuspid annulus peak velocity (cm/s)	12.0 ± 1.9 [†]	14.2 ± 1.6
Basal RV free wall		
Peak systolic velocity (cm/s)	9.2 ± 1.9*	10.8 ± 1.8
Myocardial relaxation time (ms)	47.9 ± 33.7 [†]	12.6 ± 16.6
Strain (%)	-18.6 ± 5.4 [†]	-24.3 ± 2.6
Peak systolic strain rate (s ⁻¹)	-1.4 ± 0.4 [†]	-1.8 ± 0.4
Isovolumic acceleration (cm/s ²)	1.6 ± 0.6 [†]	2.3 ± 0.6

Data are presented as mean ± standard deviation.

*p < 0.05, [†]p < 0.01, [‡]p < 0.001 in comparison with control subjects.

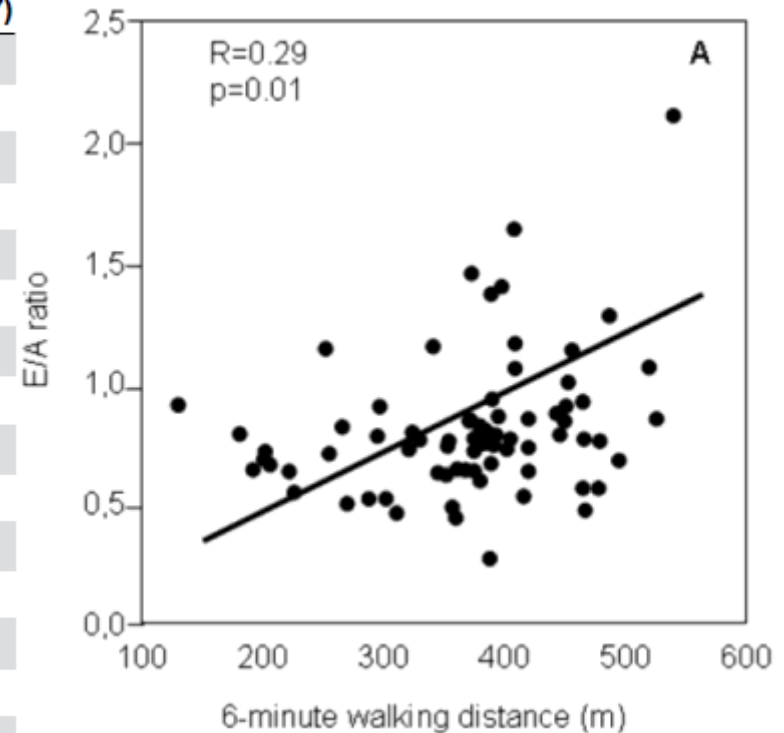
Sabit et al. Respir Med 2010

Disfunció diastòlica VE en MPOC

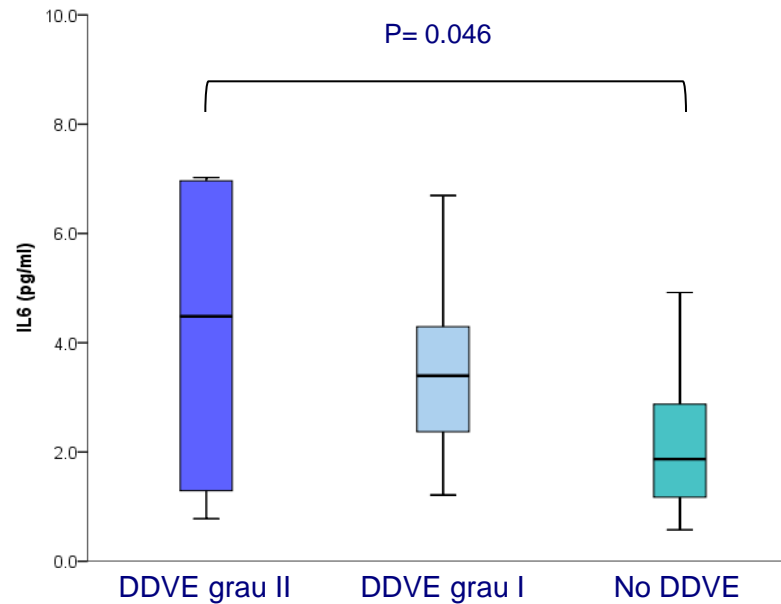
n = 73, FEV1 30-50%

Prevalença 90%

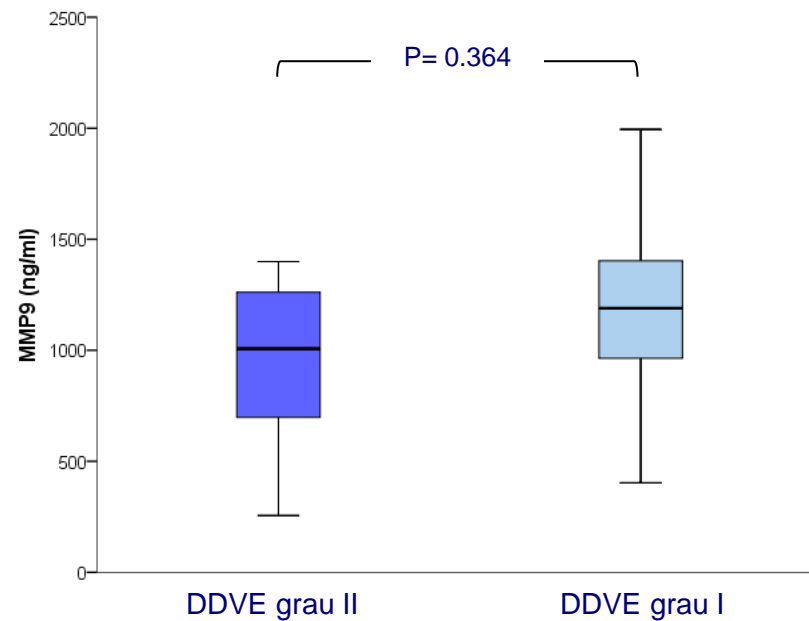
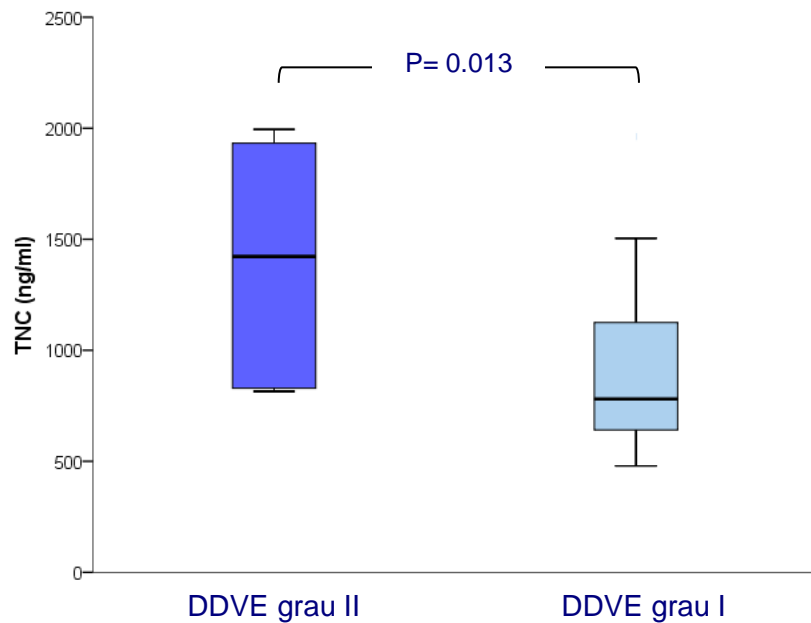
Variables	Non LVDD (n=7)	LVDD Type I (n=57)	LVDD Type II (n=7)
Septal thickness, mm*	9 ± 2.5	11 ± 1.8	10.4 ± 1.7
Posterior wall, mm	9.8 ± 1.4	9.9 ± 1.7	9.6 ± 1.6
LVED diameter, mm*	48.8 ± 5.2	46.1 ± 6.9	52.9 ± 3.7
LVES diameter, mm*	29.8 ± 4.3	29.3 ± 5.2	34.1 ± 3.1
LA diameter, mm	35.8 ± 3	36.6 ± 6.7	38.3 ± 6.0
LVED volume, mL*	63.1 ± 17.5	78.3 ± 24.6	96.3 ± 20.2
LVES volume, mL*	21.2 ± 9	28.8 ± 11.9	36.3 ± 9.6
LV stroke volume, mL	42 ± 9	49.5 ± 14.9	60.0 ± 12.5
LVEF, %	68.1 ± 5.3	63.6 ± 6.8	61.3 ± 4.4
sPAP, mmHg	39.2 ± 8.1	38.7 ± 12.6	36.3 ± 11.4
TAPSE, mm	21.3 ± 3.7	21.2 ± 4.1	23.1 ± 2.3
Basal E/A ratio*	1.1 ± 0.2	0.7 ± 0.2	1.2 ± 0.1
Valsalva E/A ratio*	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.2
E/e' ratio	7.3 ± 1.9	8.7 ± 2.9	11.5 ± 4.9
DT, ms*	207.5 ± 65.4	257.2 ± 62.8	177.6 ± 38.7



Característica	MPOC DDVE (n = 35)	MPOC No DDVE (n = 7)	p
IL-6, pg/mL	3.46 [2.36 - 4.74]	1.87 [1.10 - 3.28]	0.045
Leucocits x10E9/L	7.4 [6.6 - 8.7]	7.3 [4.6 - 11.2]	0.776
Fibrinogen, g/L	4.9 [4.3 - 6.1]	4.9 [4.3 - 6.1]	0.963
PCR, mg/L	6.00 [3.00 - 13.00]	1.00 [1.00 - 2.25]	0.001



Característica	DDVE grau II (n = 6)	DDVE grau I (n = 29)	p
TNC, ng/mL	1422 [825 - 1948]	781 [640 - 1139]	0.013
MMP9, ng/mL	1006 [697 - 1261]	1189 [961 - 1423]	0.364



Ecocardiografia - exacerbació de MPOC

	All subjects n=342	Previous cardiac disease [#]			Comparisons	
		Yes Group 1 n=80	No		Group 1 versus 2/3 p-value	Group 2 versus 3 p-value
			CV risk factors (group 2) n=139	No CV risk factors (group 3) n=114		
Left Ventricle						
Enlarged end-diastolic diameter* (n=293)	17 (6)	9 (14)	5 (4)	3 (3)	0.001	0.700
Diastolic dysfunction grade ≥3 (n=282)	34 (12)	8 (14)	11 (9)	15 (15)	0.632	0.127
Ejection fraction ≤50% (n=294)	39 (13)	17 (27)	10 (8)	12 (12)	0.000	0.291
Global left ventricle impairment (any of the above) (n=278)	74 (27)	27 (47)	22 (19)	25 (27)	0.000	0.166
Right heart						
Mid end-diastolic right ventricle diameter >33 mm (n=234)	70 (30)	20 (39)	31 (31)	19 (23)	0.117	0.265
Transtricuspid regurgitant velocity ≥2.8 m·s ⁻¹ (n=179)	34 (19)	7 (16)	17 (24)	10 (17)	0.535	0.348
Global right heart impairment (any of the above) (n=181)	87 (48)	22 (54)	38 (50)	27 (44)	0.437	0.504
Global left and/or right impairment (n=201)	129 (64)	36 (77)	50 (60)	43 (63)	0.048	0.707

Freixa et al. ERJ 2013

Ecocardiografia en el pacient amb MPOC

- Tot i les limitacions (obesitat, hiperinflació), és útil per a la valoració de disfunció ventricular i HTP.
- Sobrediagnostica la HP en pacients amb malaltia més evolucionada.
- La DDVE és molt freqüent en la MPOC i podria tenir relació amb la inflamació sistèmica. La TNC podria ser un marcador de remodelat ventricular.

Controvèrsies

1. Ecocardiografia en el pacient amb MPOC
2. Aplicació noves eines diagnòstiques d'imatge (RMN, TC)
3. Utilitat biomarcadors cardíacs (BNP, troponines)
4. Impacte teràpia farmacològica MCV en la MPOC

Valoració ventricle dret i esquerre per RMN

Variables	Emphysema Group	Control Group	p Value
Left ventricle			
End-diastolic volume index, mL/m ²	66 ± 12	84 ± 15	0.0022
End-systolic volume index, mL/m ²	34 ± 9	34 ± 11	0.9550
Ejection fraction, %	48 ± 7	60 ± 8	0.0006
SVI, mL/m ²	31 ± 6	50 ± 7	0.0001
Right ventricle			
End-diastolic volume index, mL/m ²	73 ± 12	91 ± 15	0.0042
End-systolic volume index, mL/m ²	41 ± 11	42 ± 11	0.7463
Ejection fraction, %	44 ± 9	54 ± 7	0.0067
SVI, mL/m ²	32 ± 7	48 ± 8	0.0001
Septal curvature, cm	0.33 ± 0.05	0.37 ± 0.06	0.177

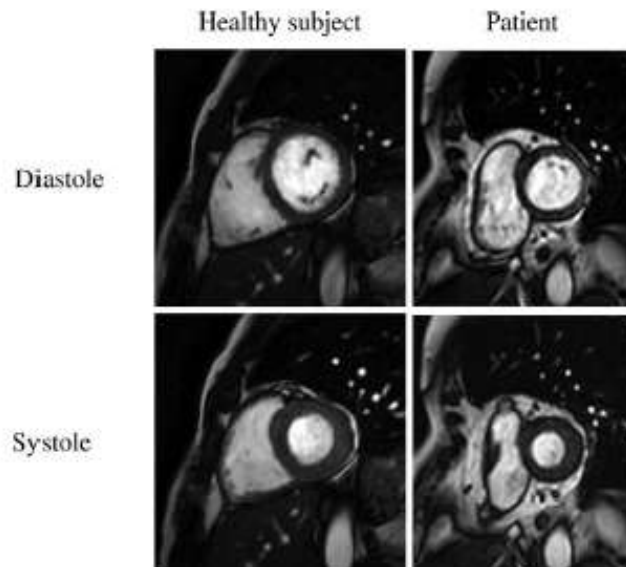
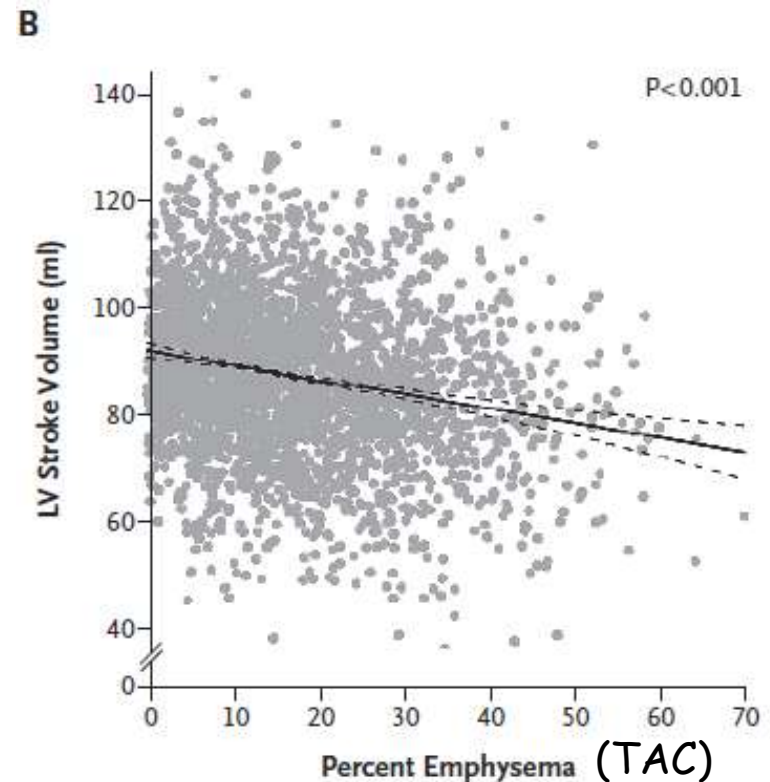
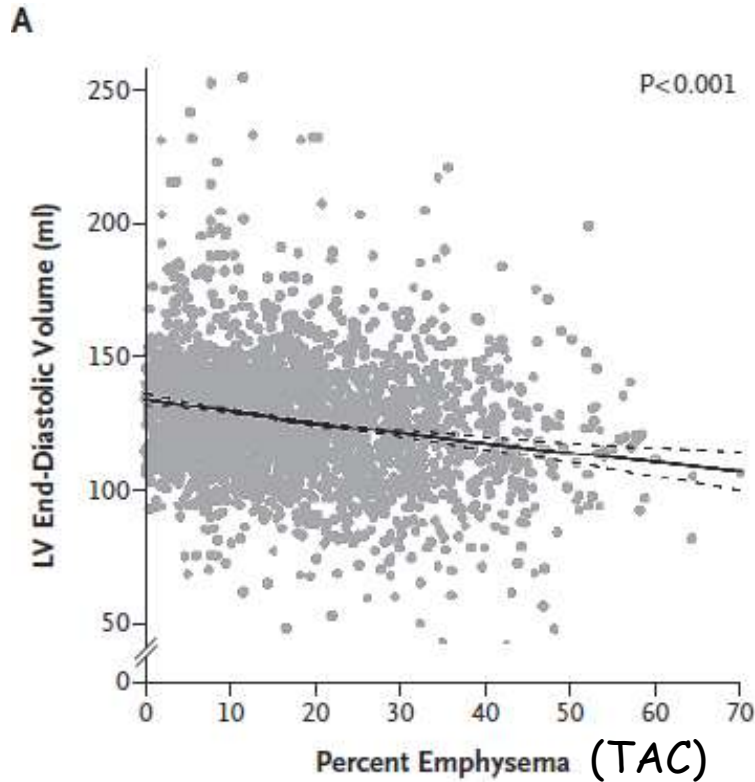


FIGURE 1. Short-axis MRI of the heart in a healthy subject and a patient with severe emphysema. Note the smaller end-diastolic volumes of the emphysema patient.

Jorgensen et al. Chest 2007

Disfunció ventricular esquerra en MPOC (1)

n = 2816, MESA, 45 - 84 anys

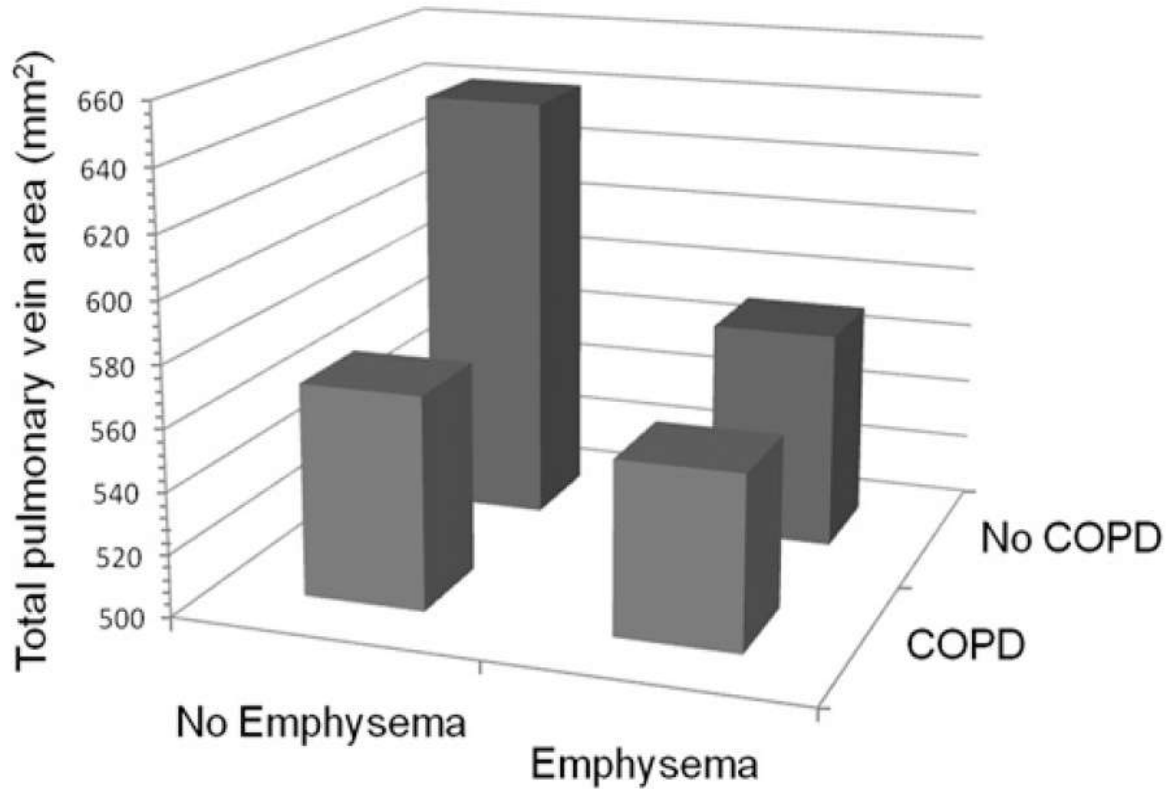


Barr et al. NEJM 2010

Disfunció ventricular esquerra en MPOC (2)

n = 165, MESA, 88 MPOC

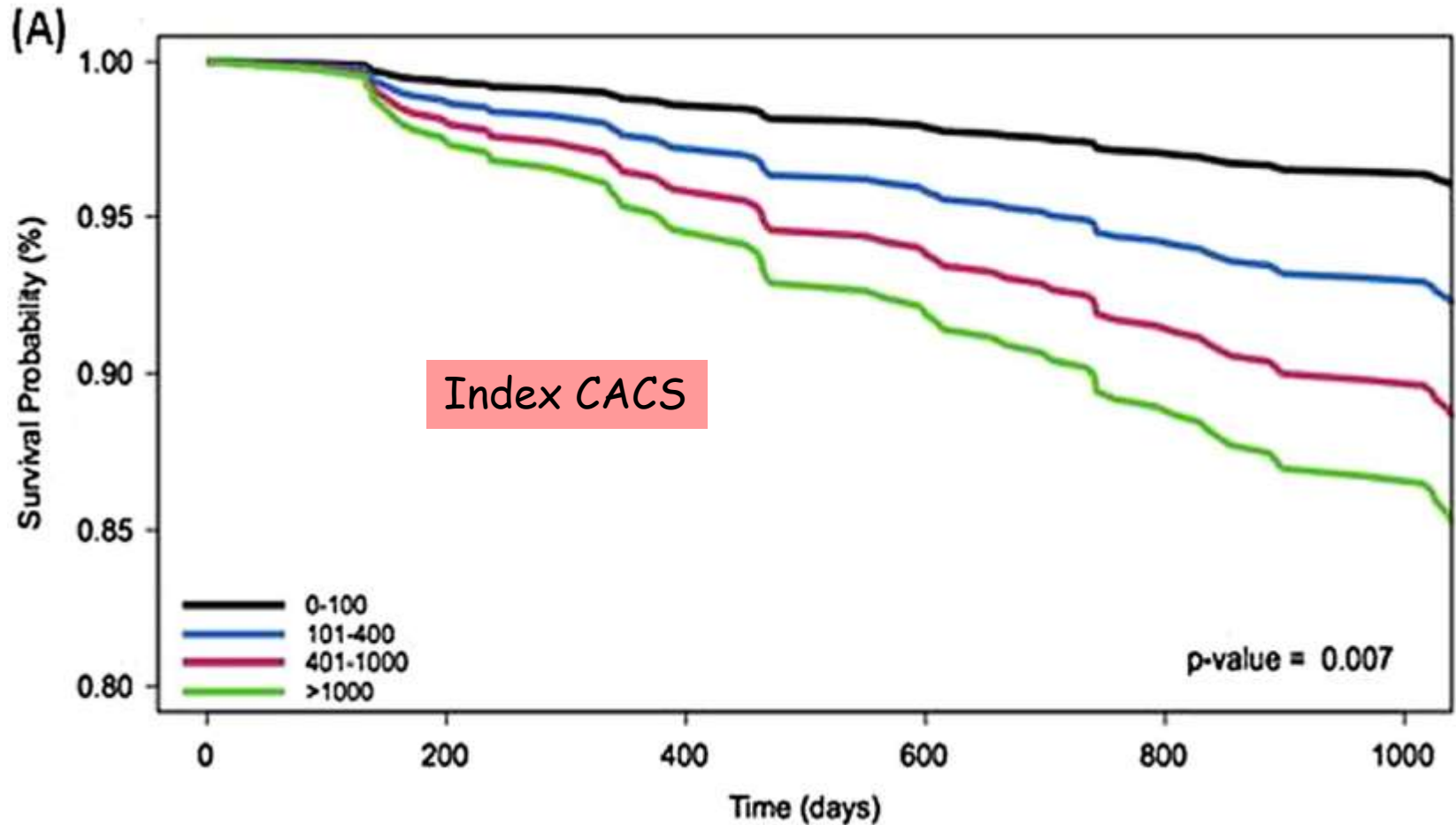
Superfície total VP



Smith et al. Chest 2014

Calcificació artèries coronàries per CT

n = 942, 672 MPOC, FEV1 49% (ECLIPSE)



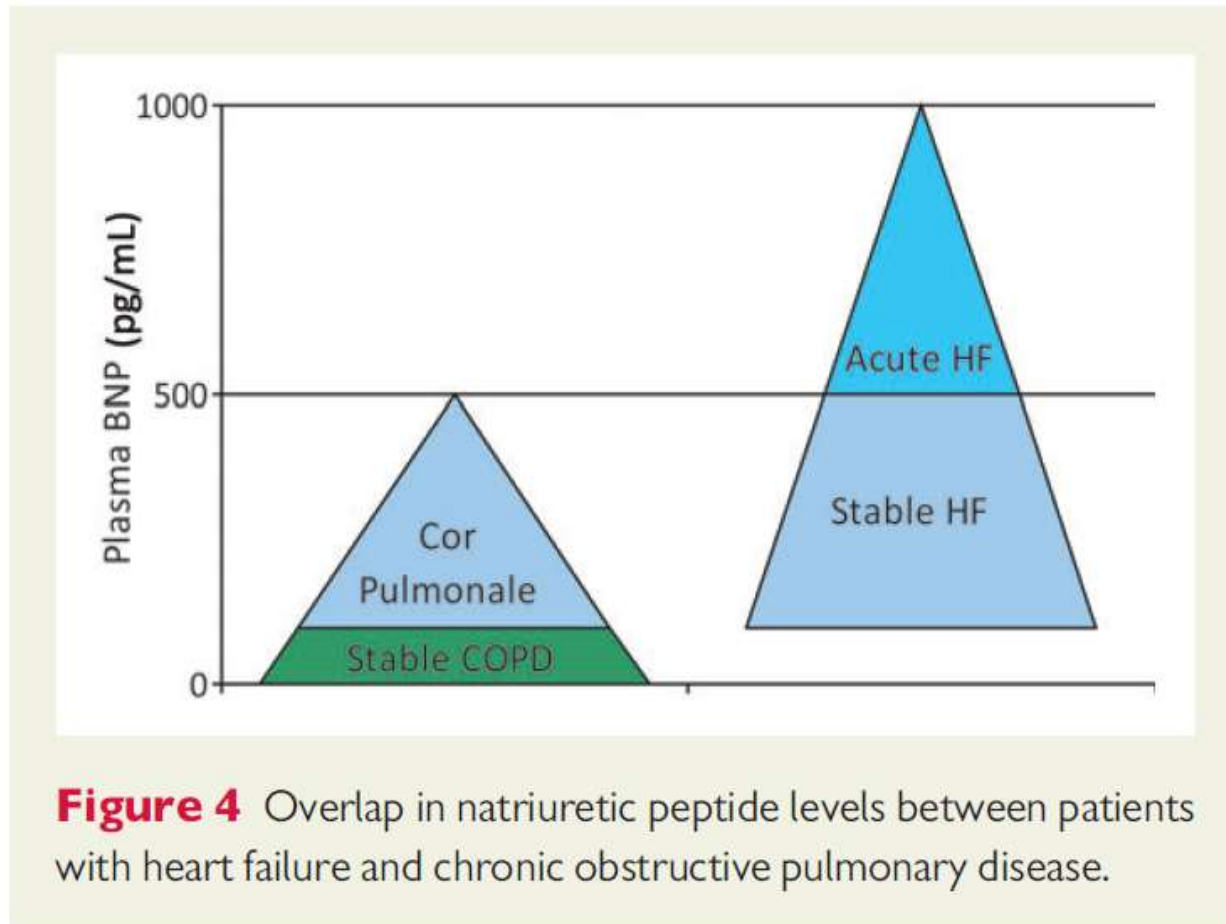
Aplicació noves eines diagnòstiques d'imatge (RMN, TC)

- La RMN és útil per l'estudi cardíac a la MPOC proporcionant mesures directes d'estructura i funcionals.
- El CACS (TC) pot ajudar al diagnòstic de cardiopatia isquèmica subclínica.
- No substitueix el cateterisme cardíac / proves d'estrés miocàrdic en el diagnòstic definitiu de la cardiopatia isquèmica.

Controvèrsies

1. Ecocardiografia en el pacient amb MPOC
2. Aplicació noves eines diagnòstiques d'imatge (RMN, TC)
3. Utilitat biomarcadors cardíacs (BNP, troponines)
4. Impacte teràpia farmacològica MCV en la MPOC

Marcadors bioquímics en la MPOC



Hawkins et al. Eur J Heart F 2013

Insuficiència cardíaca crònica (disfunció sistòlica)

BNP: 20% falsos negatius

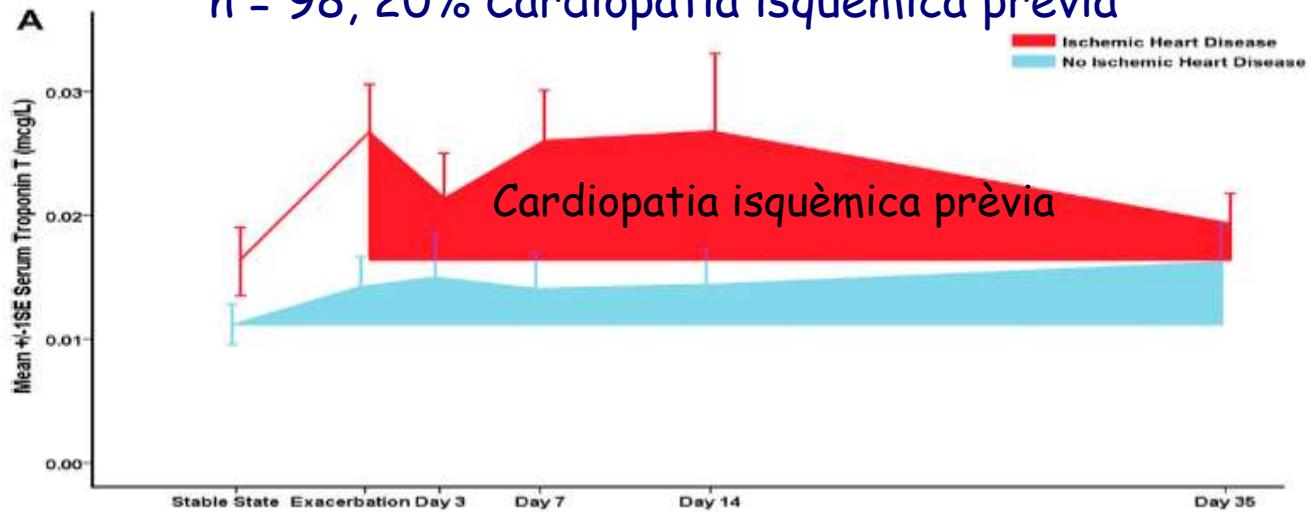
	Overall (n=558)	Symptomatic With BNP <100 pg/mL (n=106)	Symptomatic With BNP ≥100 pg/mL (n=343)	<i>P</i>
Age, y	59±14	54±13	61±14	<0.01
Sex, % men	71	65	74	<0.01
Pathogenesis, % ischemic	51	19	65	<0.01
LV ejection fraction, %	25±10	28±10	24±10	<0.01
LV end-diastolic dimension, mm	60±11	59±9	61±11	0.04
LA dimension, mm	47±8	44±8	48±8	0.06
Comorbidities, %				
Hypertension	67	68	67	0.28
Diabetes	32	27	35	0.10
Atrial fibrillation	51	30	61	<0.01
Creatinine ≥1.5 mg/dL	22	6	28	<0.01
Medications				
Diuretics	94	92	94	0.36
ACE inhibitor/ARB	83	88	82	0.07
β-Blockers	57	52	58	0.12

Tang et al. Circulation 2003

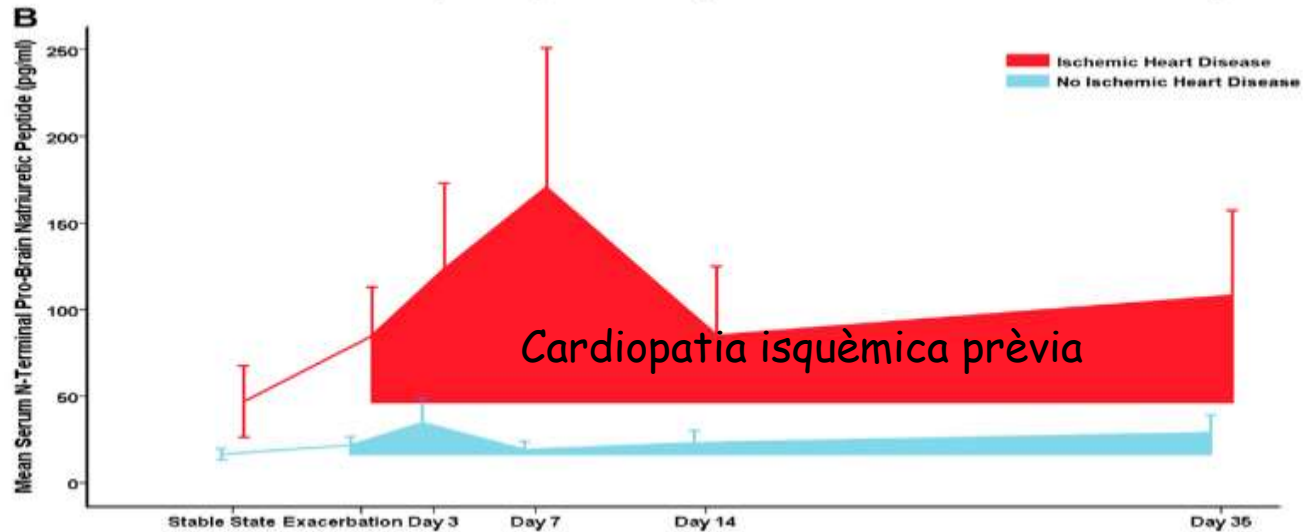
Exacerbació MPOC / dany miocàrdic

n = 98, 20% Cardiopatia isquèmica prèvia

Troponina T

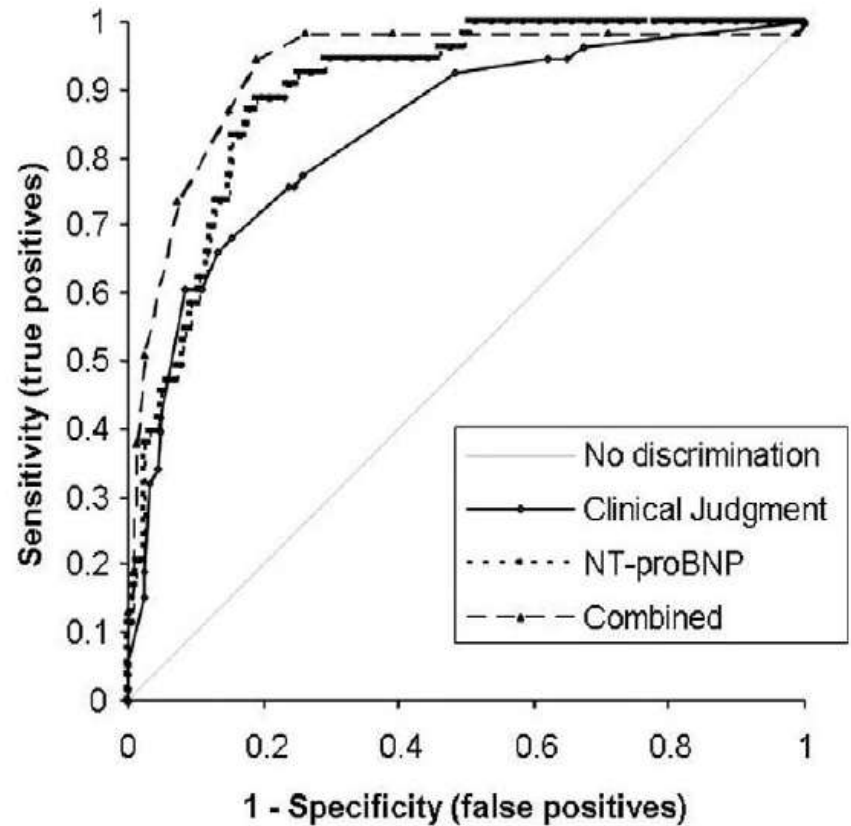
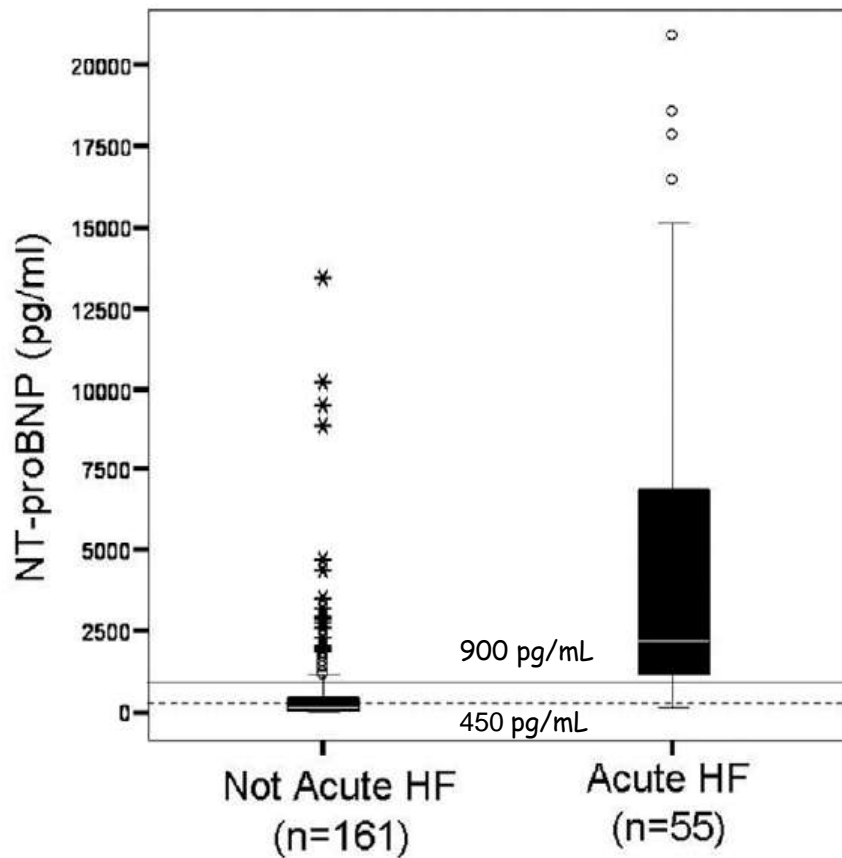


NT-proBNP



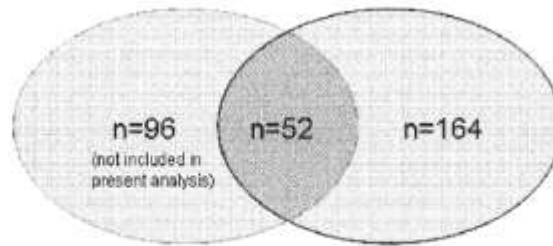
Utilitat diagnòstica NTproBNP

n = 216 MPOC exacerbats



Tung et al. Ann Emerg Med 2006

IC prèvia



MPOC / asma

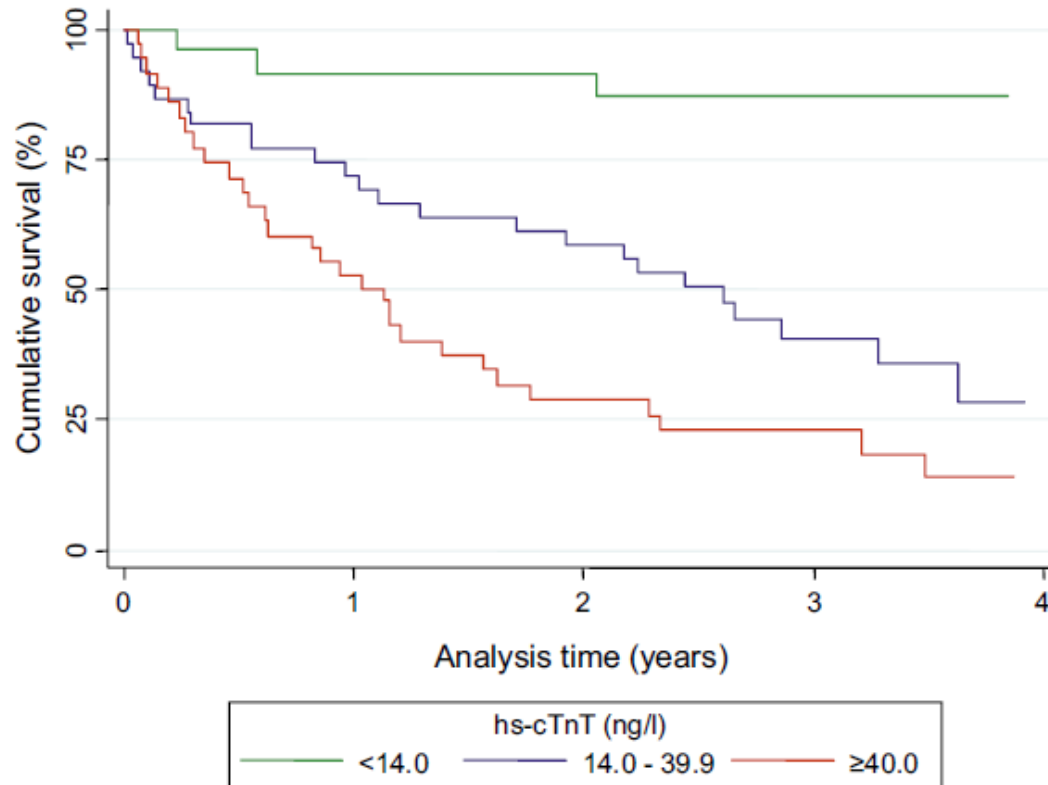
"Final" Diagnosis:	HF	COPD	Other	HF	COPD	Other
n	33	10	9	22	58	84
Median NT-proBNP	4435	535	1283	1561	168	133
Inter-quartile range	1685-10987	184-1255	445-2790	590-2880	52-320	48-260
Elevated NT-proBNP	91%	30%	78%	82%	6%	14%

Category	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, %	NPV, %	Accuracy, %	Likelihood Ratio +	Likelihood Ratio -
All (n=216)	87 (72-93)	84 (76-88)	65	95	85	5.4	0.2
No previous heart failure (n=164)	82 (75-97)	90 (83-95)	53	97	88	7.5	0.2
Previous heart failure (n=52)	91 (76-98)	47 (24-71)	75	75	75	1.7	0.2

Tung et al. Ann Emerg Med 2006

Biomarcadors: predictors mortalitat MPOC

n = 99, 219 admissions urgències



Hoiseith et al. Thorax 2011

Utilitat biomarcadors cardíacs en MPOC (BNP, troponines)

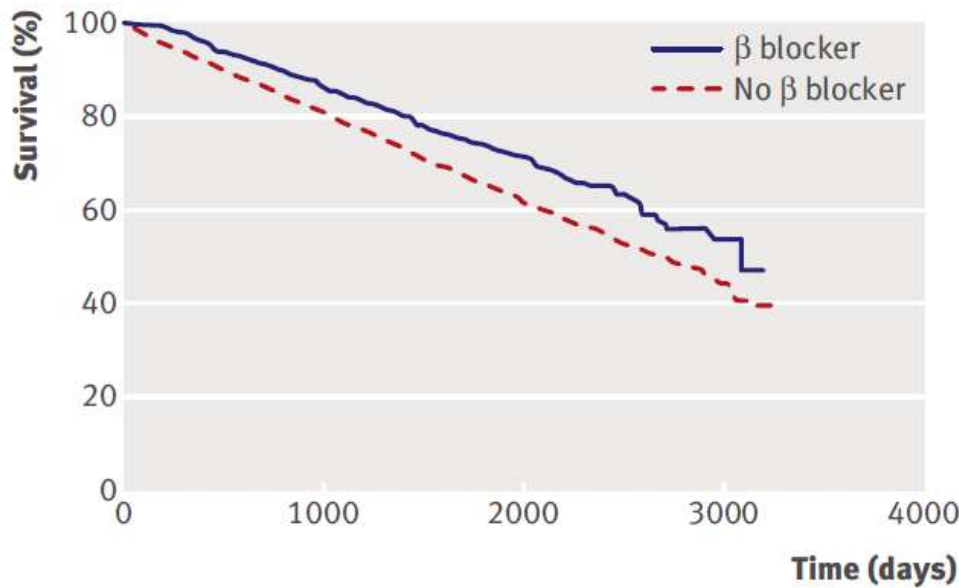
- Els pèptids natriurètics i la troponina T són marcadors de dany miocàrdic.
- En fase estable, el BNP pot no ser un bon marcador de cardiopatia en la MPOC.
- En fase d'exacerbació, els pèptids natriurètics són una bona eina per diagnosticar IC si tenen antecedent de cardiopatia isquèmica o disfunció sistòlica prèvia.
- NTproBNP i Troponina T són bons predictors de mortalitat en el pacient amb MPOC que ha presentat un ingrés per exacerbació.

Controvèrsies

1. Ecocardiografia en el pacient amb MPOC
2. Aplicació noves eines diagnòstiques d'imatge (RMN, TC)
3. Utilitat biomarcadors cardíacs (BNP, troponines)
4. Impacte teràpia farmacològica MCV en la MPOC

Efecte BB en MPOC estable

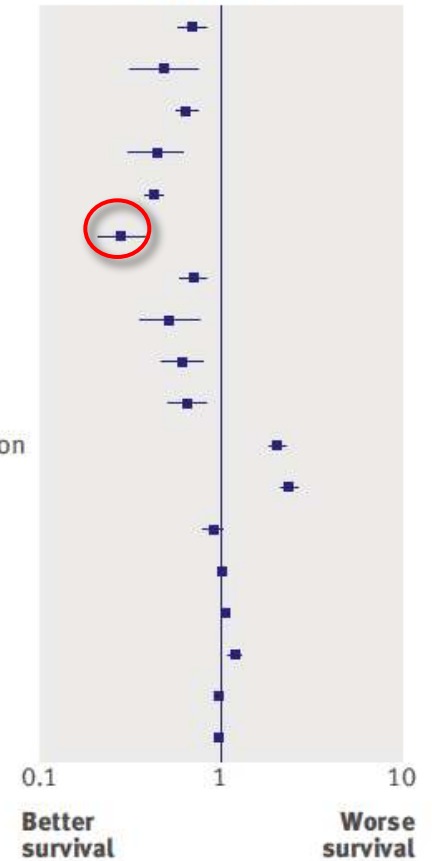
n = 5977 MPOC



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
- FEV₁
- Resting SaO₂

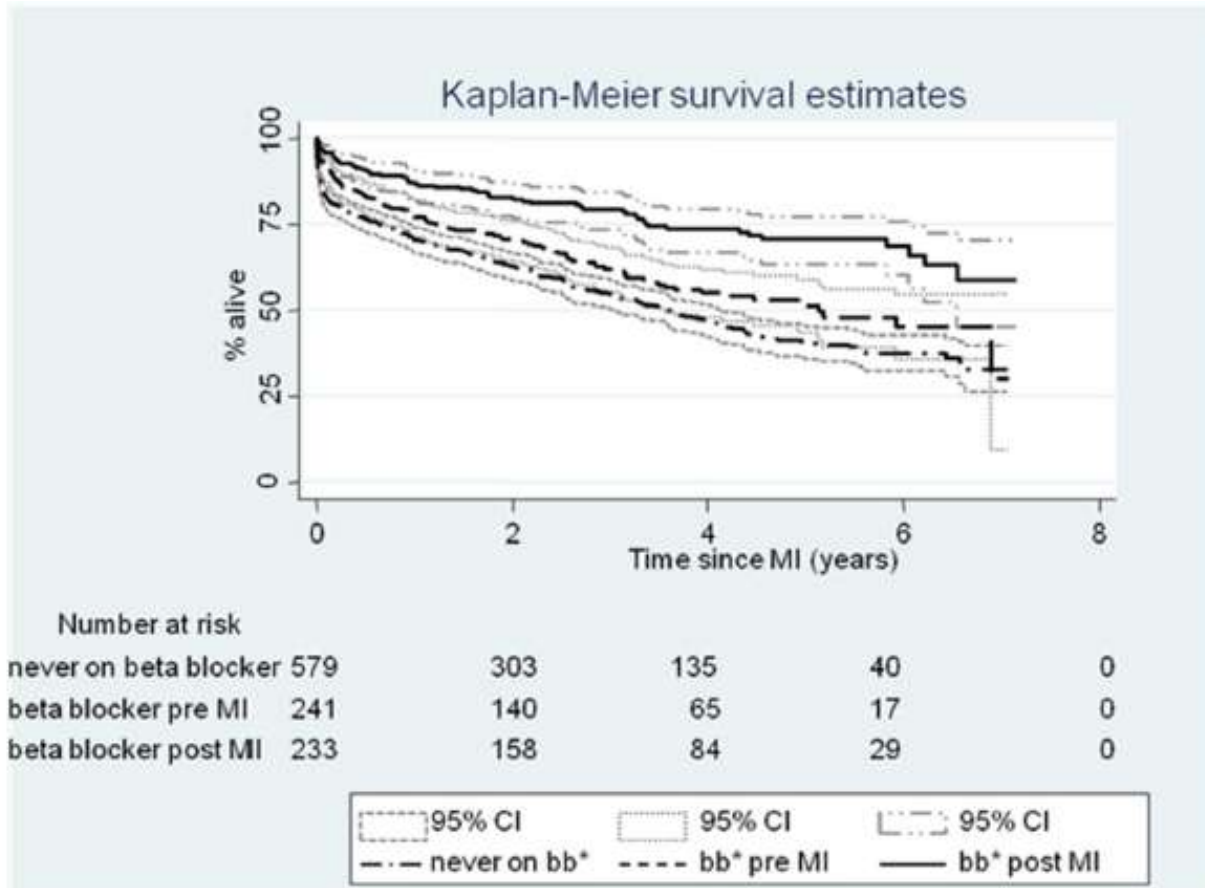
Hazard ratio (log₁₀ scale)



Short PM, et al. BMJ 2011

BB en patients MPOC + CI

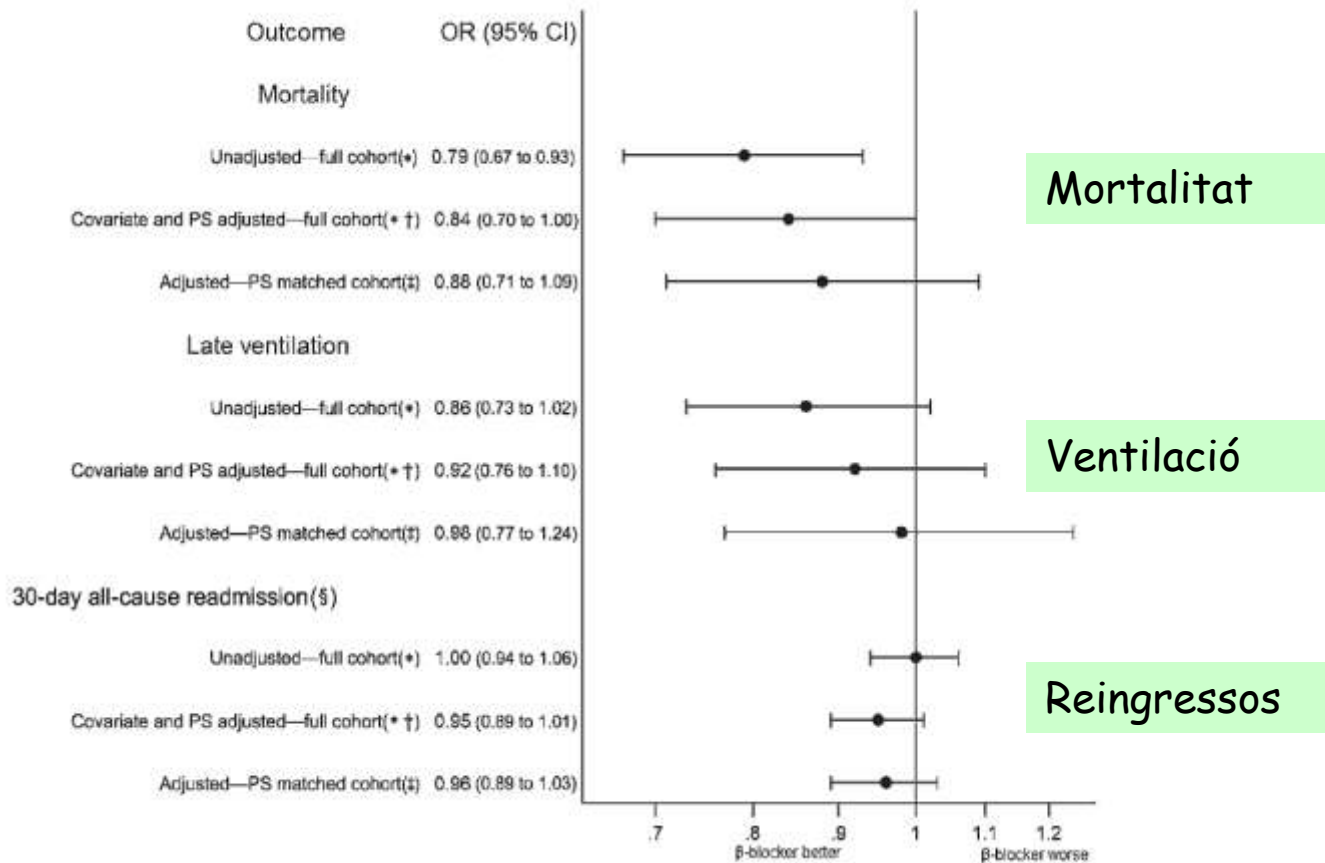
n = 1063



Quint JK, et al. BMJ 2013

BB en exacerbacions MPOC

n = 35082, MPOC + CI / ICC (10070 BB)



Stefan et al. Thorax 2012

BB cardioselectivus en MPOC

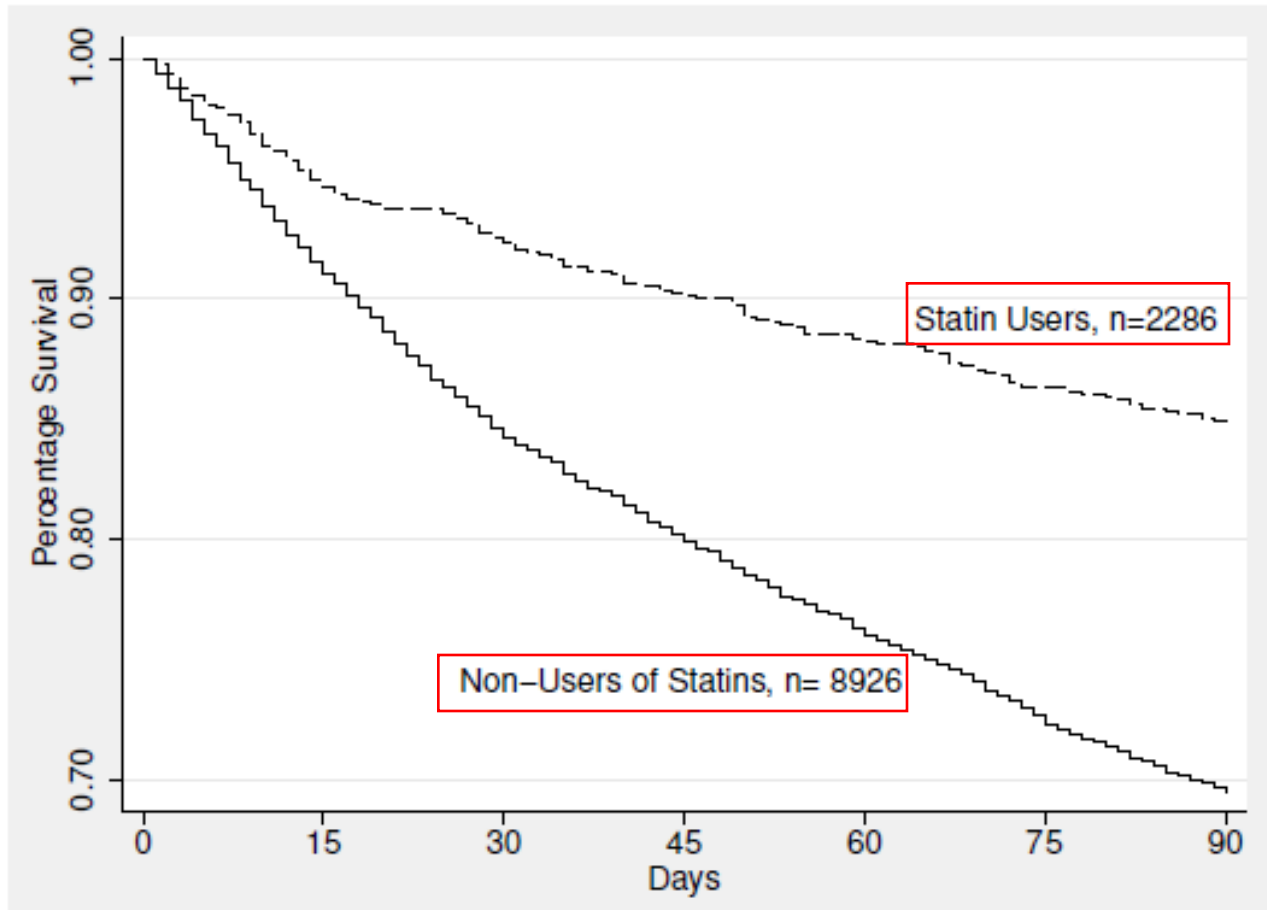
bisoprolol > metoprolol > carvedilol

Table 2. Crude and adjusted hazard ratios (HR) for all-cause mortality according to β -blocker use in 4,493 patients aged 45 years or over with a diagnosis of acute bronchitis.

Variable	Hazard ratio (95% Confidence Interval)		
	Any β -blocker	Cardioselective β -blocker	Nonselective β -blocker
Unadjusted (crude)	1.00 (0.84–1.19)	0.89 (0.72–1.09)	1.37 (1.02–1.84)
Covariates included cumulatively in the Cox model to calculate adjusted HRs +			
Age	0.77 (0.65–0.92)	0.69 (0.56–0.85)	1.03 (0.77–1.38)
Sex	0.79 (0.67–0.95)	0.70 (0.57–0.86)	1.11 (0.83–1.49)
diabetes, hypertension, CV diseases	0.68 (0.57–0.81)	0.60 (0.48–0.74)	0.96 (0.71–1.29)
use of CV drugs other than β -blocker	0.68 (0.56–0.81)	0.59 (0.48–0.74)	0.95 (0.71–1.28)
COPD	0.70 (0.58–0.84)	0.61 (0.50–0.76)	1.00 (0.74–1.35)
use of pulmonary drugs	0.71 (0.58–0.84)	0.62 (0.50–0.77)	1.01 (0.75–1.36)

Estatines en el pacient MPOC

n = 11212 > 65 anys, MPOC exacerbats



Mortensen EM et al. Respir Res 2009

Impacte teràpia farmacològica MCV en la MPOC

- Els BB es poden donar de forma segura en la MPOC, fins i tot durant les exacerbacions i ingressos per events cardíacs.
- La seguretat dels BB cardioselectius és superior a la dels no cardioselectius.
- Només està indicat donar fàrmacs que modifiquen la història natural de la MPOC si tenen indicació per la seva patologia.



Moltes gràcies !