



¿QUE HAY DE NUEVO EN EPOC?

José Manuel Varela Aguilar
Servicio de Medicina Interna
CIBER de Epidemiología y Salud Pública.
Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
Grupo EPOC-SEMI



Más allá de los pulmones. Una nueva visión de la EPOC

- «La EPOC está infradiagnosticada, infratratada, poco investigada y olvidada por el público, la industria farmacéutica y los médicos, si se compara con otras enfermedades prevalentes, como la enfermedad cardiovascular o el ictus».

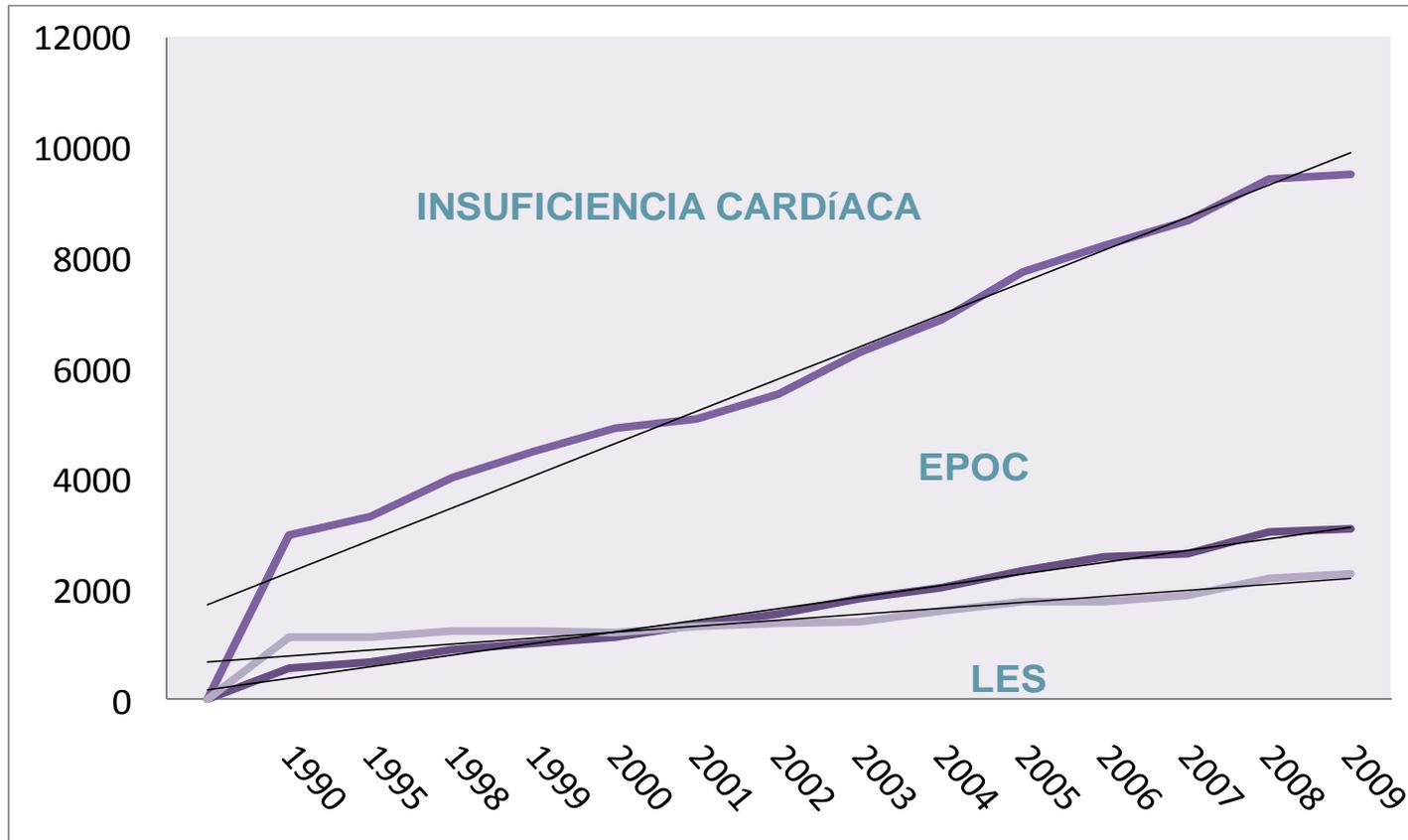
Lancet 2007;370:13.

- «De hecho, la EPOC puede considerarse en muchos aspectos como una enfermedad huérfana. Prácticamente todos los tratamientos para la EPOC en fase estable fueron diseñados para el asma».

Miravittles M, Torres A. No more equivalence trials for antibiotics in exacerbations of COPD, please. Chest 2004;125:811–813.

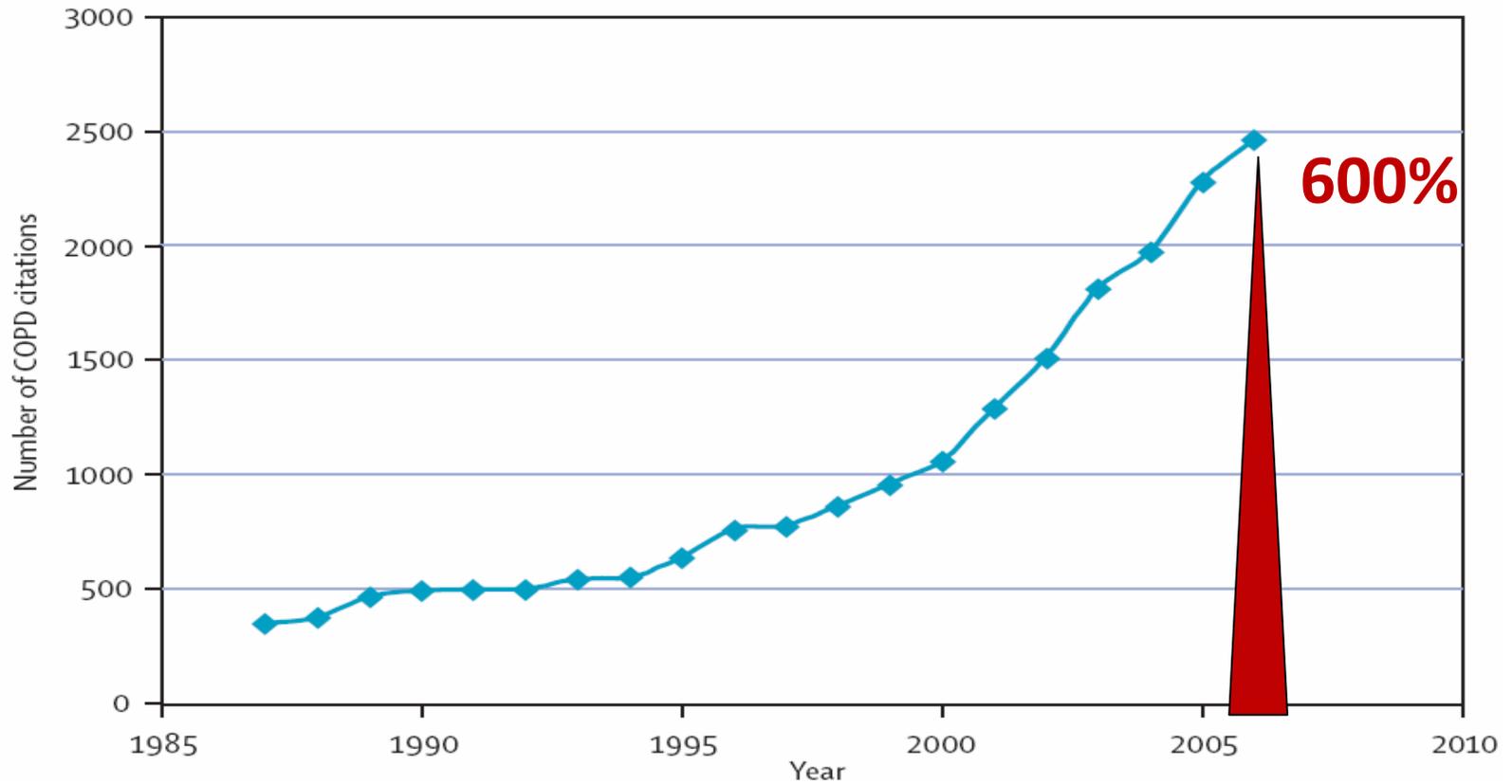


Citas PubMed EPOC





Citas PubMed EPOC





Índice

- **Epidemiología:** Problema salud pública. Prevalencia. Mortalidad. Infradiagnóstico.
- **Patogénesis:** Cambio conceptual: enfermedad inflamatoria multicomponente
- **Clínica:** Comorbilidad. Fenotipos.
- **Novedades terapéuticas.**



Índice

- **Epidemiología:** Problema salud pública. Prevalencia. Mortalidad. Infradiagnóstico.
- **Patogénesis:** Cambio conceptual: enfermedad inflamatoria multicomponente
- **Clínica:** Comorbilidad. Fenotipos.
- **Novedades terapéuticas.**



Cambio en la mortalidad ajustado por edades, U.S., 1965-1998

Proporción de la tasa 1965





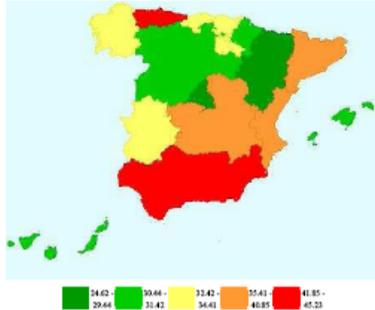
Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud

Muertes por EPOC en España

La EPOC mata cada año a 18.000 personas en España

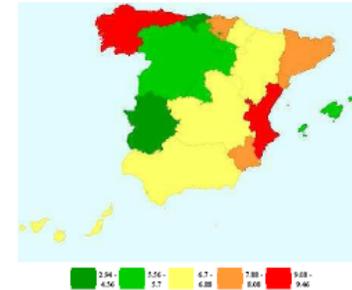


Figura 3. Mapa de mortalidad por comunidades autónomas en el año 2006. Tasa ajustada a la población europea/100.000. Hombres



60/100.000 hab

Figura 4. Mapa de mortalidad por comunidades autónomas en el año 2006. Tasa ajustada a la población europea/100.000. Mujeres



17/100.000 hab

COMUNIDAD AUTÓNOMA	EPOC	GRÁFICA DE BARRAS
Asturias	50.01	50.01
Ceuta	45.23	45.23
Murcia	43.75	43.75
Andalucía	41.18	41.18
C.Valenciana	40.85	40.85
Cataluña	37.88	37.88
Castilla-Mancha	35.53	35.53
España	35.56	35.56
Baleia	34.41	34.41
Pais Vasco	33.96	33.96
Cantabria	32.25	32.25
La Rioja	32.09	32.09
Extremadura	31.52	31.52
Baleares	31.42	31.42
Navarra	31.05	31.05
Castilla-León	30.22	30.22
Canarias	30.01	30.01
Aragón	29.44	29.44
Madrid	26.87	26.87
Mejilla	24.52	24.52

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Servicio Raxel. Disponible en <http://0393.146.50.130/naesol.php>

COMUNIDAD AUTÓNOMA	(EPOC)	GRÁFICA DE BARRAS
Ceuta	13.39	13.39
Baleia	9.46	9.46
C.Valenciana	8.95	8.95
Asturias	8.84	8.84
Murcia	8.08	8.08
Pais Vasco	8.06	8.06
Cataluña	7.88	7.88
España	7	7
Navarra	6.88	6.88
Andalucía	6.89	6.89
Canarias	6.46	6.46
Castilla-Mancha	6.07	6.07
Aragón	5.79	5.79
Baleares	5.7	5.7
Castilla-León	5.46	5.46
Madrid	5.42	5.42
La Rioja	5.26	5.26
Mejilla	4.56	4.56
Extremadura	4.11	4.11
Cantabria	2.94	2.94

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Servicio Raxel. Disponible en <http://0393.146.50.130/naesol.php>



Prevalencia de EPOC en España

IBERPOC 1997



- Prevalencia global: **9,1%** entre 40 y 69 años
- Varones: 14,3% (12,8-15,9)
- Mujeres: 3,9% (3,09-4,81)

Sobradillo-Peña V, et al. Chest 2000.

EPI-SCAN 2007



- Prevalencia global: **10,2%** entre 40 y 80 años
- Varones: 15,1% (13,5-16,8)
- Mujeres: 5,7% (4,7-6,7)

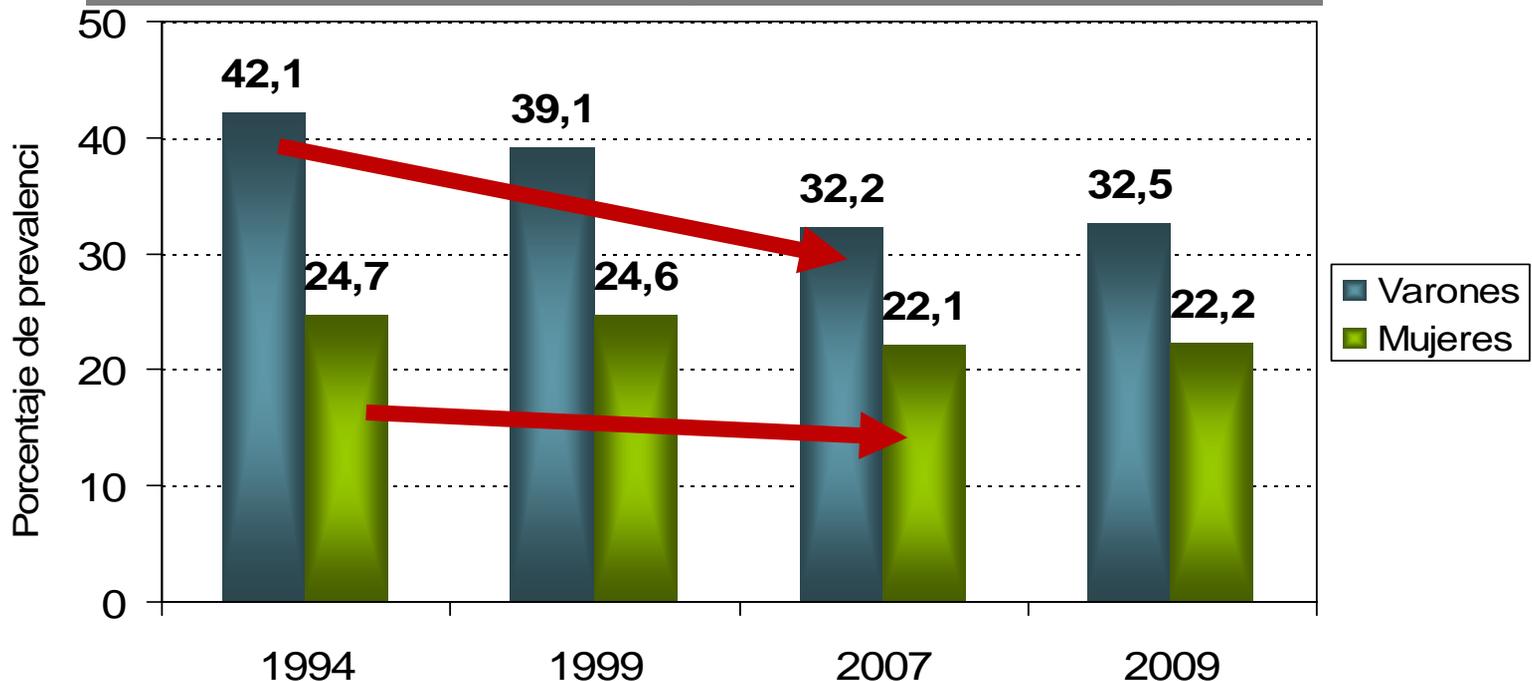
Miravittles M, et al. Thorax 2009.



Prevalencia de tabaquismo en España

31,5%

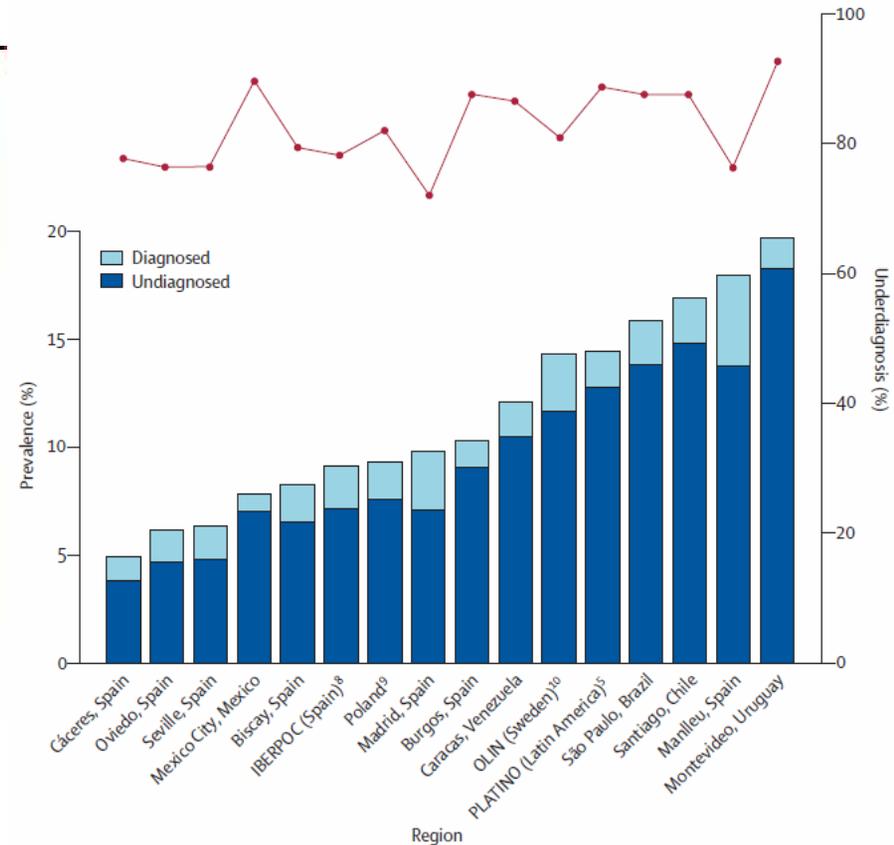
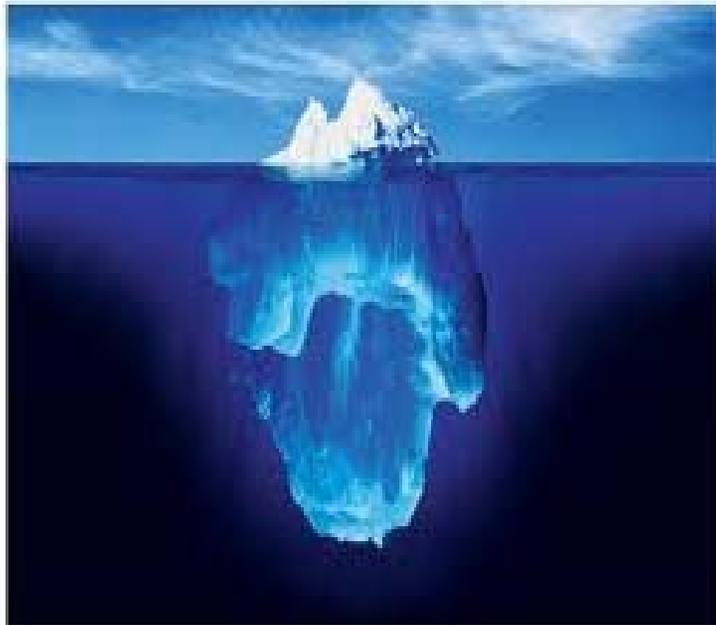
32,5% en varones y 22,2% en mujeres



Ministerio de Sanidad. ENS 1994, 1999, 2007 y EESE. Diciembre de 2009.



Infradiagnóstico de la EPOC en el mundo



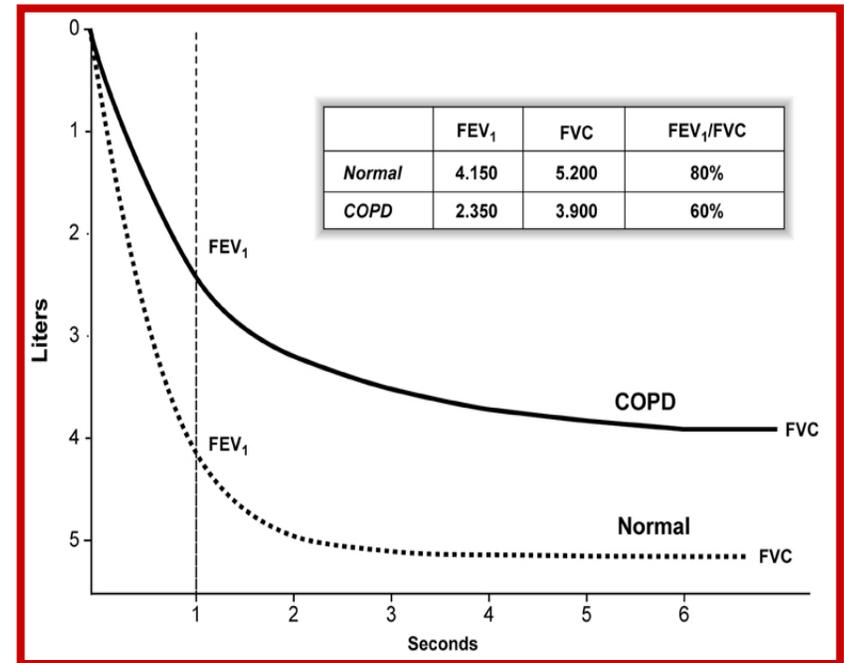


Cambios en el infradiagnóstico e infratratamiento de la EPOC en España

	IBERPOC 1997	EPISCAN 2007	
Infradiagnóstico	78%	73%	Igual
Infratratamiento	81%	54%	Mejor
Infratratamiento en EPOC grave	50%	10%	Mejor
¿Espirometría previa?	17%	59%	Mejor



Espirometría



- **Espirometría en fumadores mayores de 45 años**

National Lung Health Education Program. Ferguson GT. Chest 2000; 117:1146-61.



Espirometría



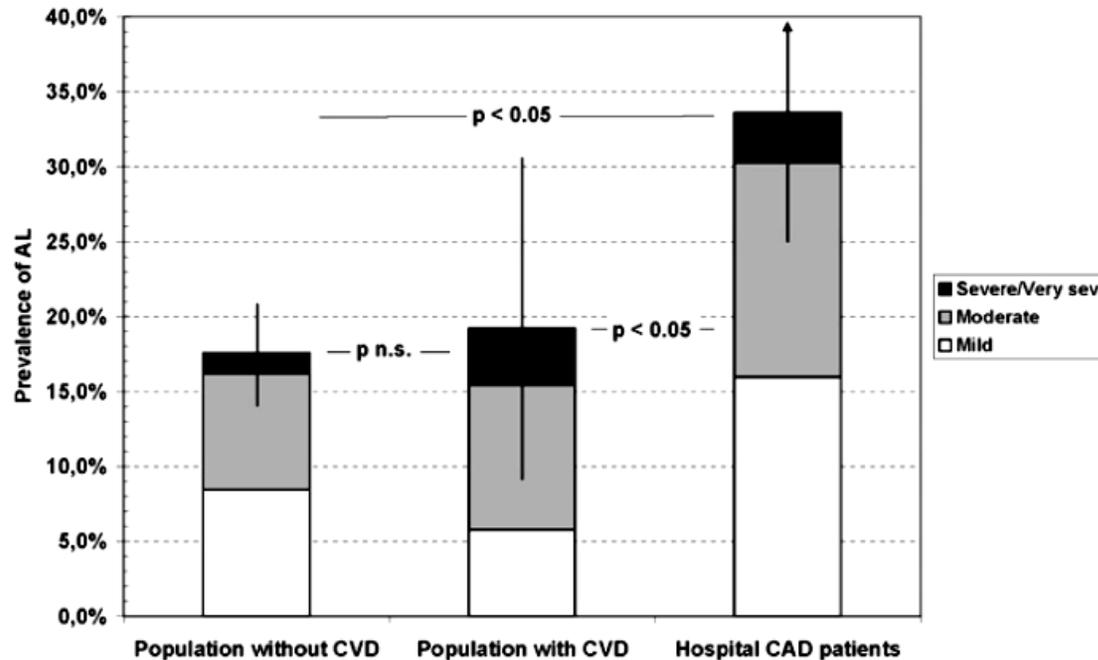
COPD-6®



DATOSPIR MICRO C®



Prevalencia de EPOC en pacientes con enfermedad cardiovascular



	Prevalencia	Infradiagnóstico
Sin ECV	17,5%	80%
Con ECV	19,2%	60%
Coronariografía	33,6%	87,2%

FIGURE 2. Distribution of prevalence of airflow limitation (AL) with 95% CI and severity according to the Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria¹⁰ by study group. See Figure 1 legend for expansion of abbreviations.



CAUSAS DEL INFRADIAGNOSTICO

- Desconocimiento de la enfermedad por parte de la población general.
- La población minimiza síntomas. Disnea (“la edad”, “el cansancio”). Tos (“contaminación ambiental”, “algo el tabaco”).
- Falta de tiempo en los Centros de Salud.
- Falta de formación y entrenamiento para la realización de espirometrías.
- Olvido de comorbilidades asociadas como motivo de ingreso de pacientes con EPOC no diagnosticados.
- Falta de motivación sanitaria.
- Falta de material.

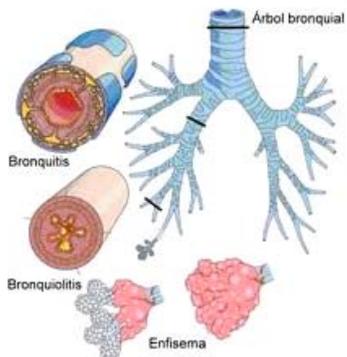
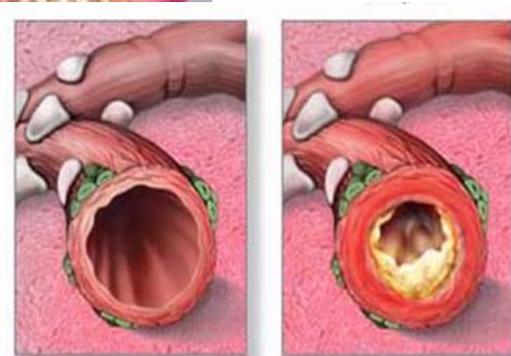
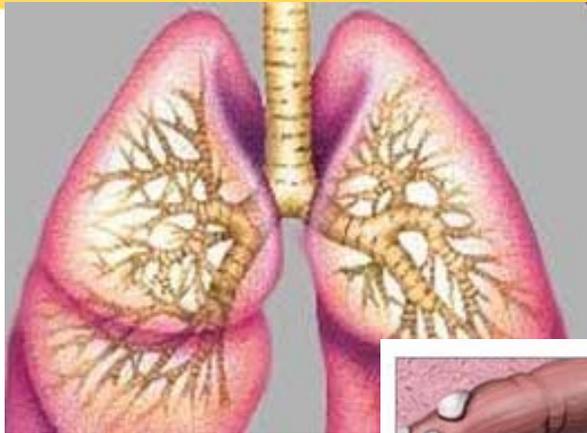


Índice

- **Epidemiología:** Problema salud pública. Prevalencia. Mortalidad. Infradiagnóstico.
- **Patogénesis:** Cambio conceptual: enfermedad inflamatoria multicomponente
- **Clínica:** Comorbilidad. Fenotipos.
- **Novedades terapéuticas.**



Cambio conceptual



Modelo funcional



**Enfermedad Crónica
Progresiva
Obstrucción poco reversible**



Visión fatalista de la enfermedad

**Tratamientos poco efectivos
Pobre calidad de vida
Expectativa de vida limitada**



INDIVIDUO GENÉTICAMENTE SUSCEPTIBLE





El círculo vicioso en la EPOC





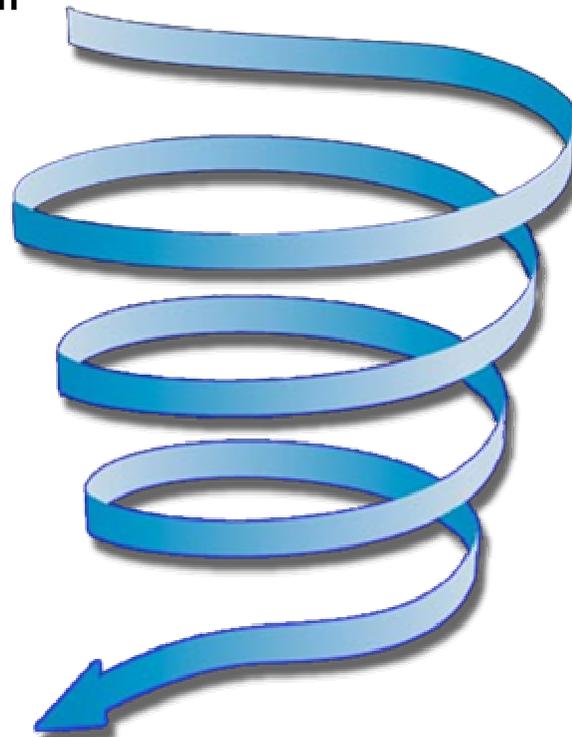
Exacerbaciones

Deterioro de la función pulmonar^{1,2}

Mayor ansiedad³

Aumento de la inflamación

Aumento del riesgo de mortalidad^{8,10}



Aumento de los síntomas (p. ej., disnea)⁶

Empeoramiento de la calidad de vida^{4,5}

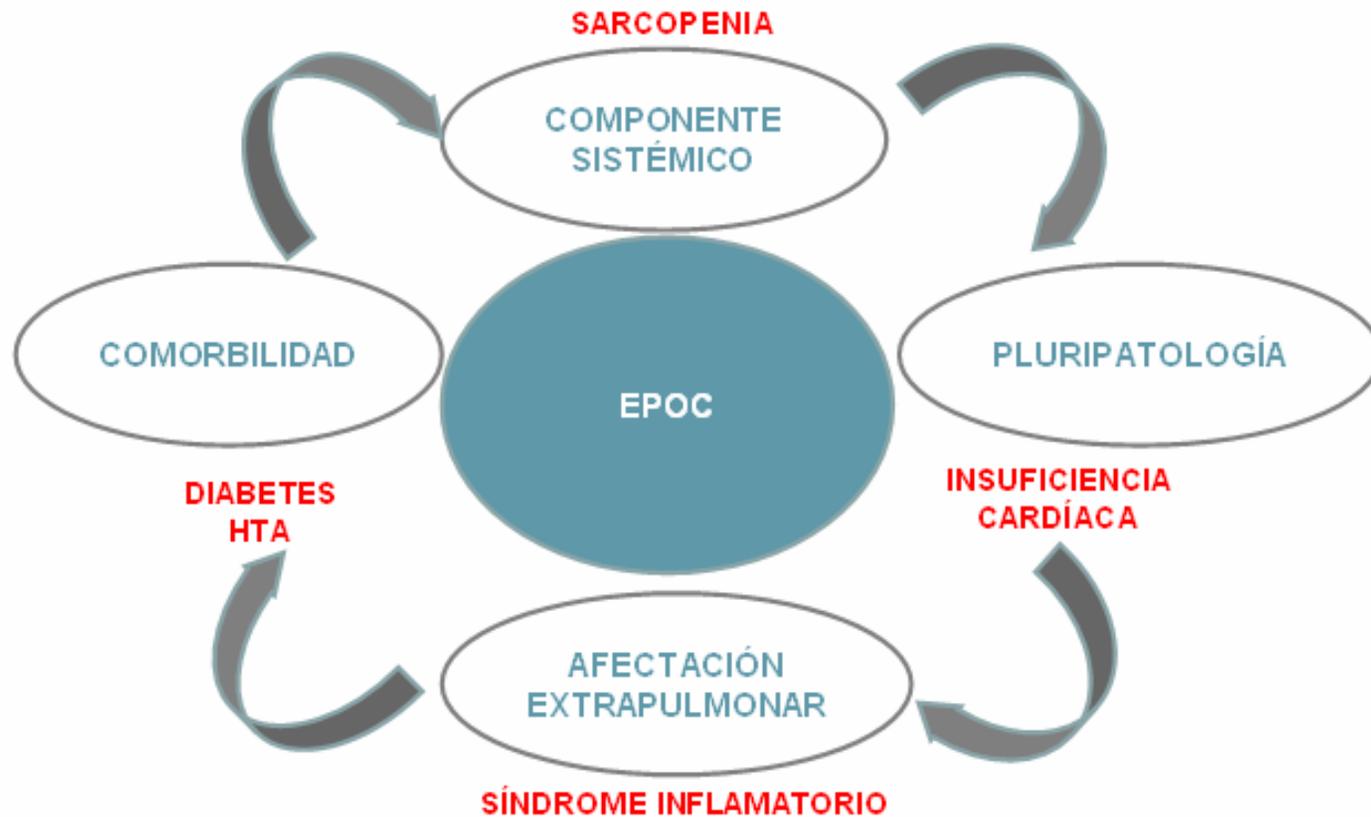
Más agudizaciones^{6,7}

Aumento del riesgo de ingreso hospitalario^{1,2,9}

1. Garcia-Aymerich J, et al. 2001.
2. Donaldson D, et al. 2002.
3. Gore JM, et al. 2000.
4. Seemungal T, et al. 1998.
5. Pauwels P, et al. 2001.
6. Seemungal T, et al. 2000.
7. Garcia-Aymerich J, et al. 2003.
8. Soler Cataluña, et al. 2005.
9. Almagro P, et al. 2006.
10. Almagro P, et al.

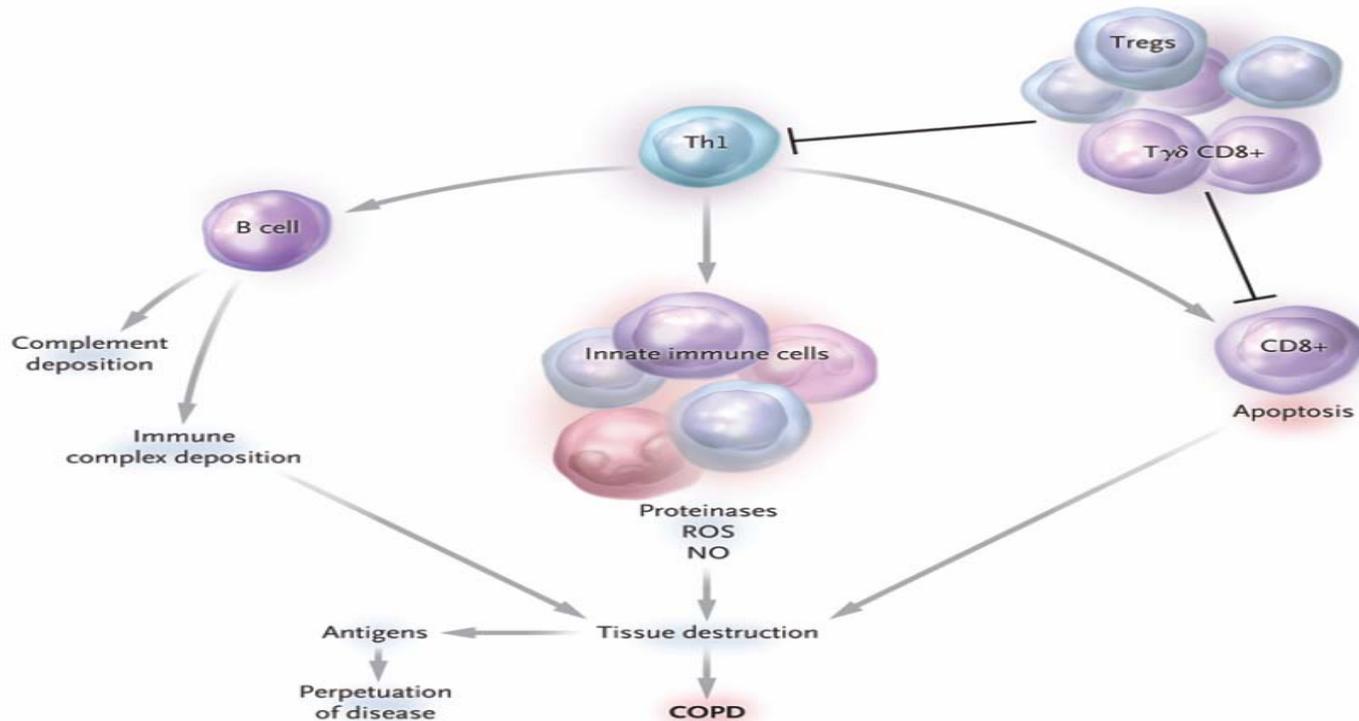


Efectos extrapulmonares en la EPOC



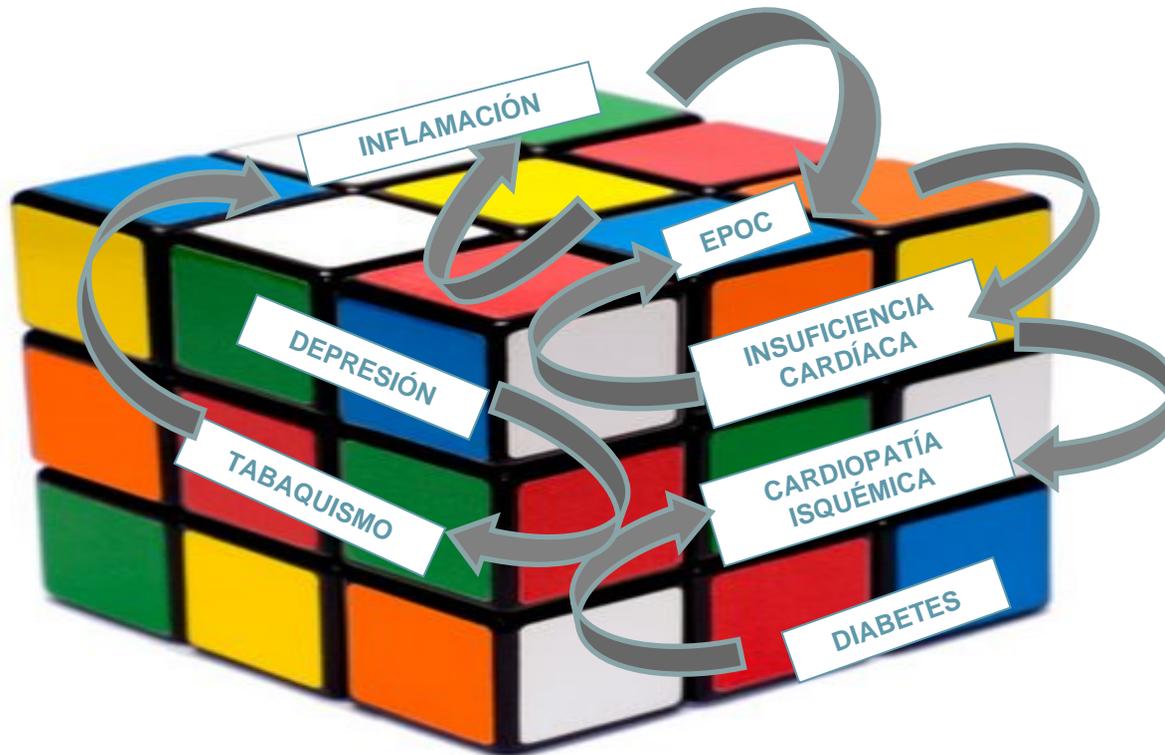


La EPOC como enfermedad autoinmune





Efectos extrapulmonares en la EPOC





Definición «GOLD»

- Enfermedad **prevenible** y **tratable**
- Componente **extrapulmonar** que contribuye al pronóstico (comorbilidad)
- El componente pulmonar se caracteriza por una limitación del flujo aéreo que no es **completamente** reversible
- Esta limitación es normalmente progresiva y se asocia a una respuesta **inflamatoria** pulmonar anormal a partículas o a gases nocivos



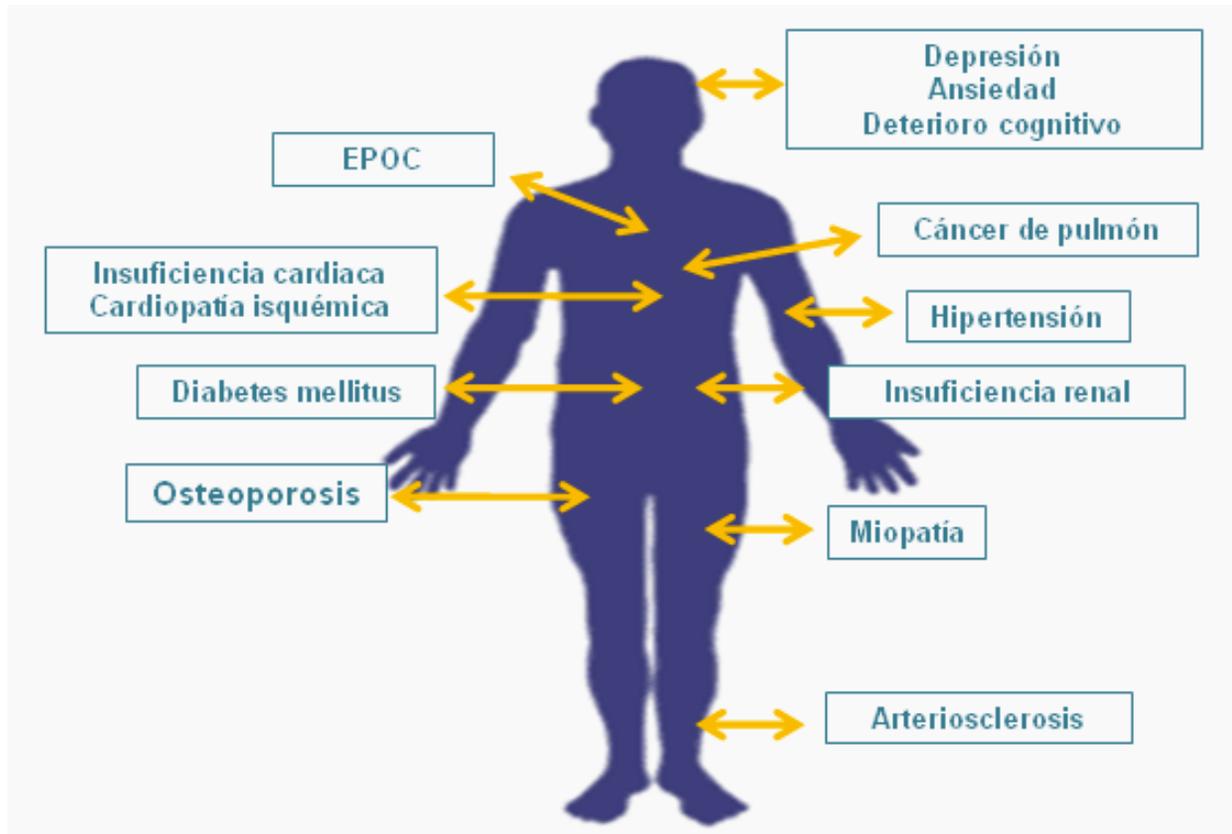


Índice

- **Epidemiología:** Problema salud pública. Prevalencia. Mortalidad. Infradiagnóstico.
- **Patogénesis:** Cambio conceptual: enfermedad inflamatoria multicomponente
- **Clínica:** Comorbilidad. Fenotipos.
- **Novedades terapéuticas.**



Efectos extrapulmonares en la EPOC





Comorbilidad en la EPOC

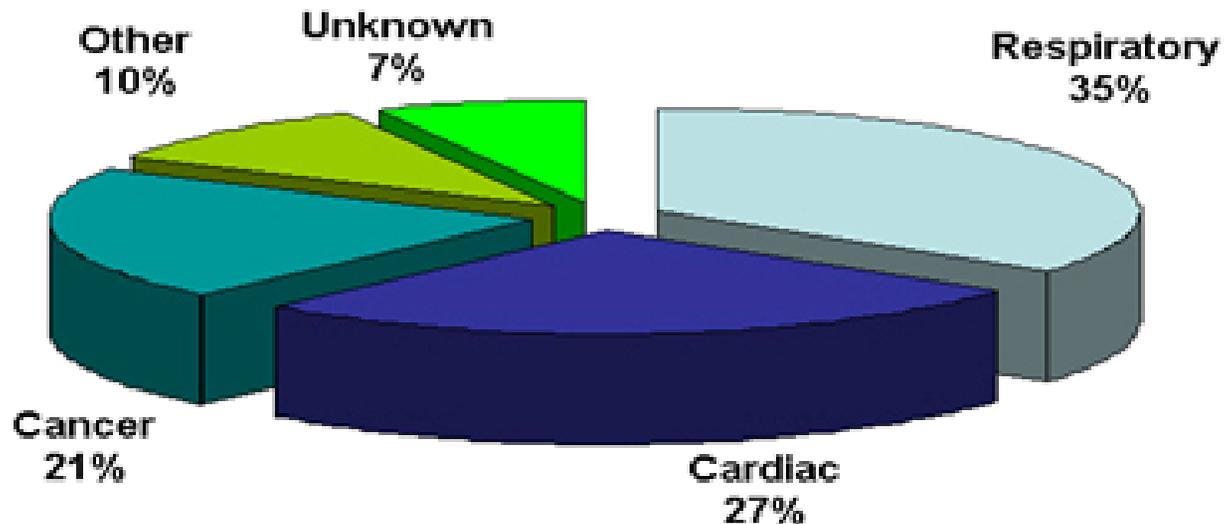
Tabla 3 Frecuencia de comorbilidades (n = 398)

Comorbilidad	Total
<u>Incluidas en el índice Charlson</u>	
Enfermedad coronaria	68 (17%)
Insuficiencia cardiaca	107 (27%)
Enfermedad vascular periférica	50 (13%)
Enfermedad cerebrovascular	38 (10%)
Demencia	15 (4,4%)
Enfermedad del tejido conectivo	7 (2%)
<i>Úlcus péptico</i>	49 (12%)
Hepatopatía leve	29 (7,3%)
Diabetes sin complicaciones	103 (26%)
Diabetes con daño orgánico	14 (3,5%)
Hemiplejía	4 (1%)
Insuficiencia renal moderada	26 (6,5%)
Tumor sólido sin metástasis	26 (6,5%)
Leucemia	6 (1,5%)
Linfoma	2 (0,5%)
Enfermedad hepática moderada o severa	9 (2,3%)
Tumor sólido con metástasis	71 (18%)
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	1 (0,3%)
<u>Otras comorbilidades</u>	
Infarto de miocardio	34 (9%)
Hipertensión arterial	218 (55%)
Alcoholismo	56 (14%)
Enfermedad tromboembólica	13 (3%)
Arritmia	108 (27%)
Edemas	132 (33%)
Osteoporosis	37 (9,7%)
Anemia	265 (33%)



Causas de mortalidad en la EPOC

Overall Causes of Death in COPD Patients*



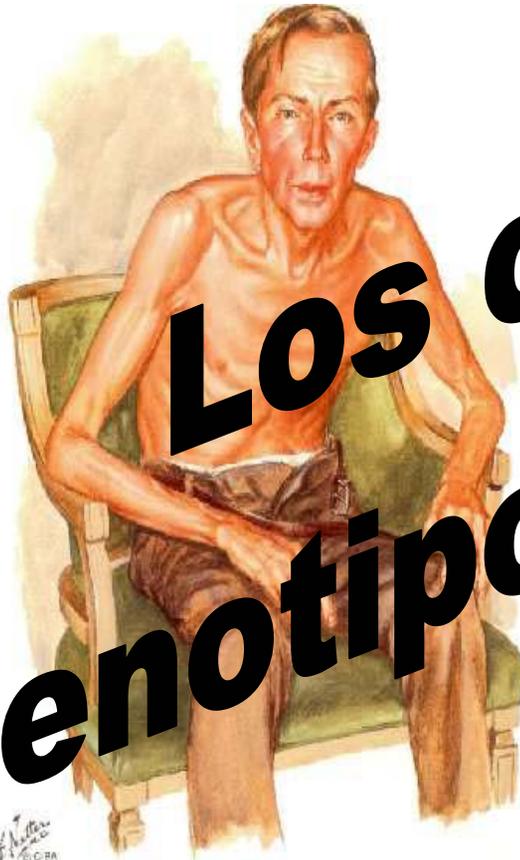
*as adjudicated by the TORCH Clinical Endpoint Committee



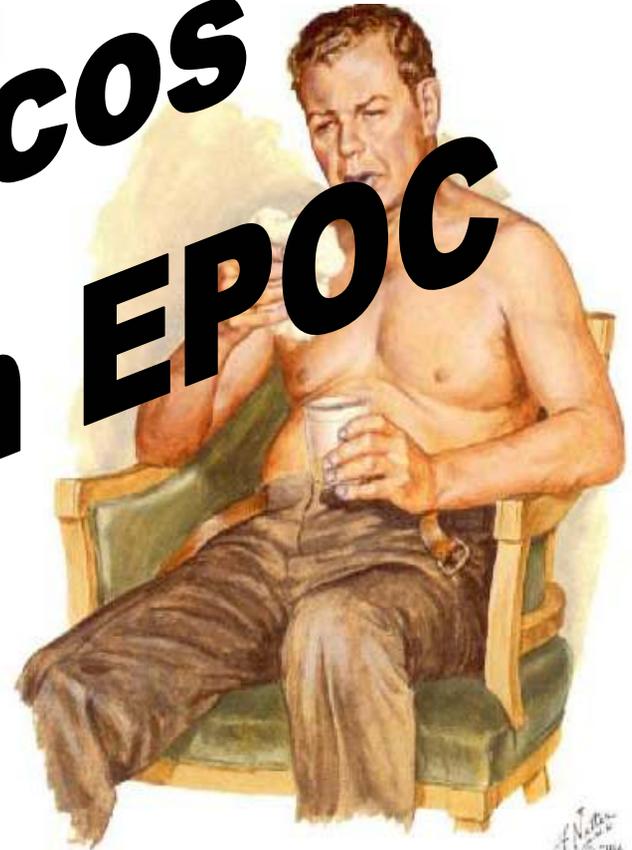
Soplador
Rosado

Azul
Abotargado

**Los clásicos
Fenotipos en EPOC**



Alto
© CBA



Alto
© CBA



Distribución Proporcional de Fenotipos

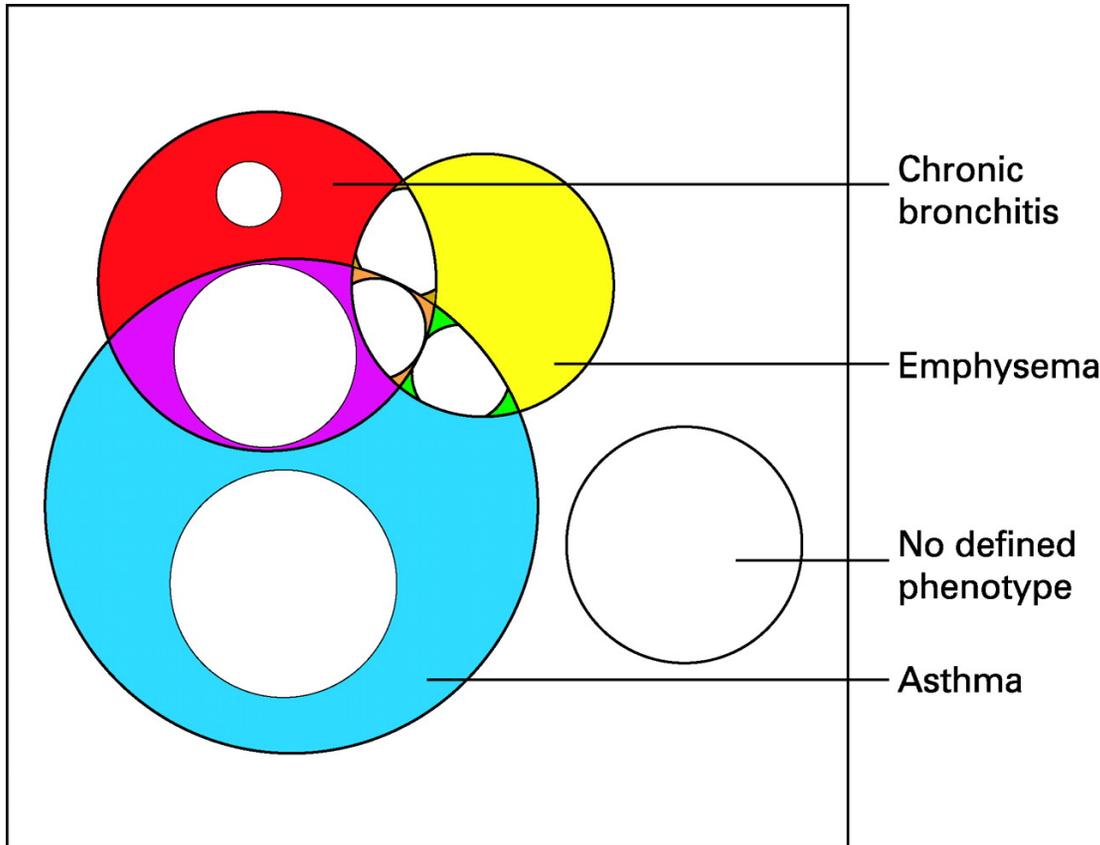
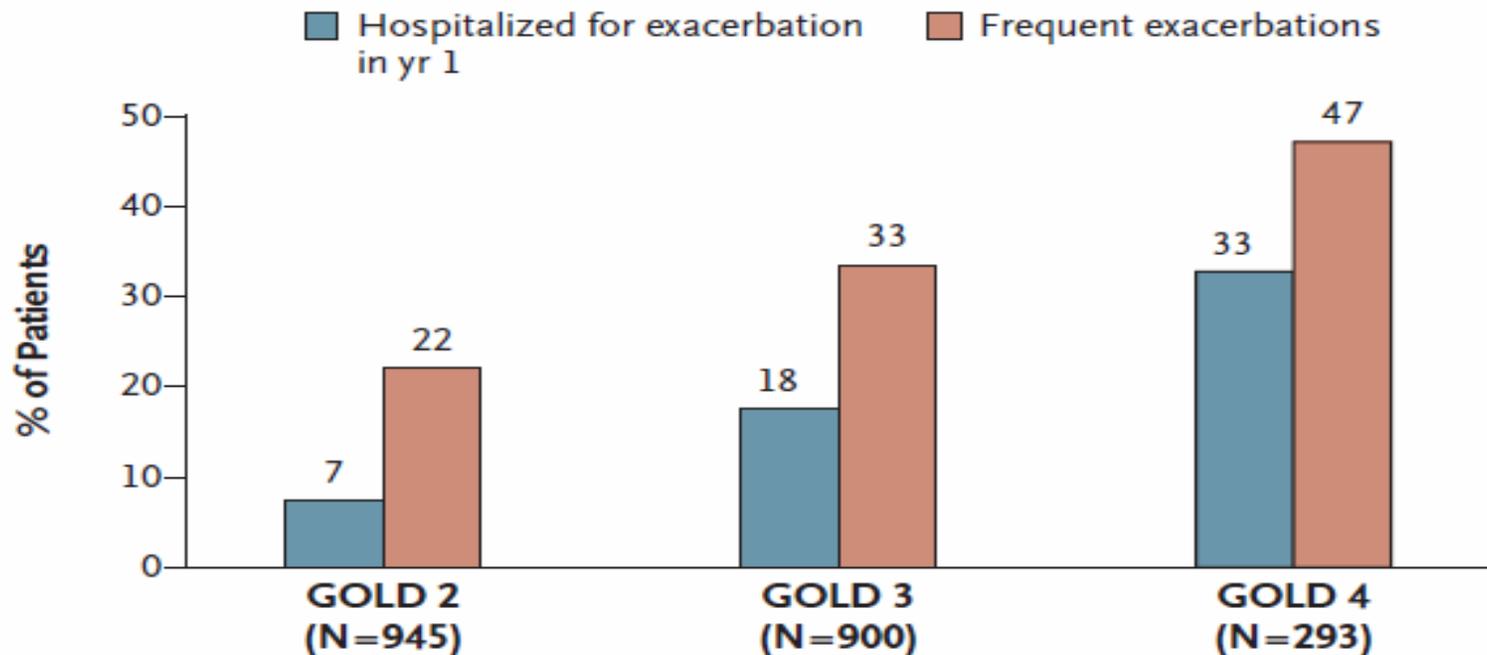


Figure 3 Proportional Venn diagram presenting the different phenotypes within the Wellington Respiratory Survey study population. The large black rectangle represents the full study group. The clear circles within each coloured area represent the proportion of subjects with COPD (post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity (FEV₁/FVC) <0.7). The isolated clear circle represents subjects with COPD who did not have an additional defined phenotype of asthma, chronic bronchitis or emphysema.

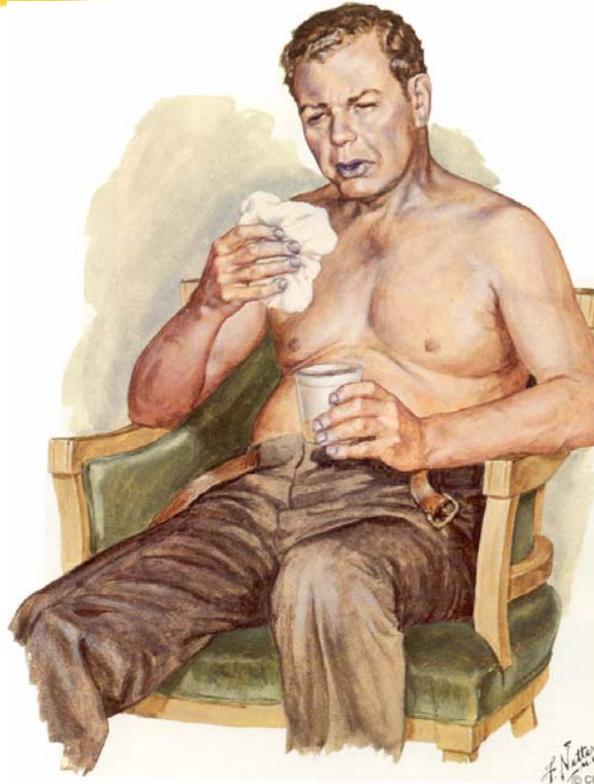
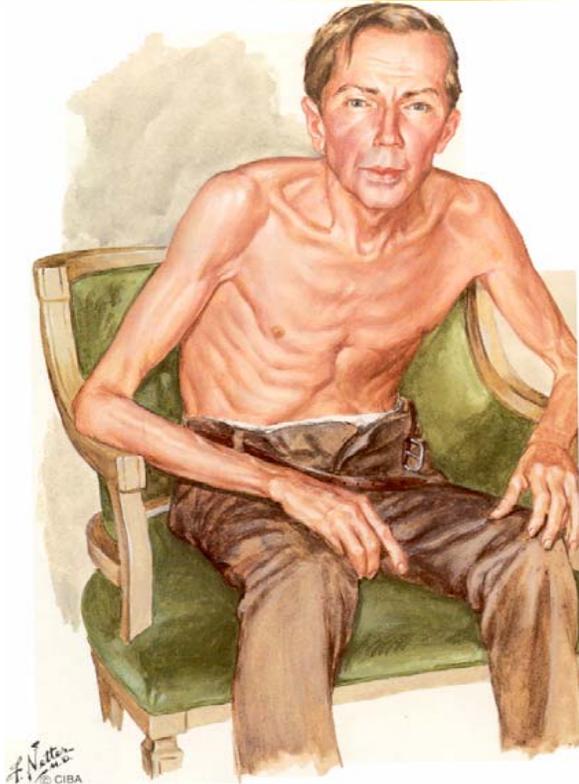


Estudio ECLIPSE





Fenotipos



- ENFISEMA
- BRONQUIECTASIAS
- EXACERBADORES
- PBD POSITIVA
- PÉRDIDA DE FUNCIÓN PULMONAR



Índice

- **Epidemiología:** Problema salud pública. Prevalencia. Mortalidad. Infradiagnóstico.
- **Patogénesis:** Cambio conceptual: enfermedad inflamatoria multicomponente
- **Clínica:** Comorbilidad. Fenotipos.
- **Novedades terapéuticas.**



Novedades en tratamientos actuales

OLODATEROL + TIOTROPIO

Bronchodilators in airways disease

5557 Four weeks once daily treatment with tiotropium+olodaterol (BI 1744) fixed dose combination compared with tiotropium in COPD patients

[Place a comment or grade](#)

F. Maltais, E. Beck, D. Webster, M. R. Maleki-Yazdi, J. V. Seibt, A. Arnoux, A. Hamilton (Toronto, Burlington, Canada; Rüdersdorf, Germany; Killeen, United States Of America; Reims, France)



Background Tiotropium, a muscarinic receptor antagonist, and olodaterol, a novel long-acting β_2 -agonist, have both shown a 24h duration of action in clinical studies. Combining tiotropium and olodaterol in a single inhaler provides the potential for superior bronchodilation with convenient once daily dosing.

Objective To investigate the bronchodilator efficacy of tiotropium+olodaterol (T+O) fixed dose combination (FDC) compared with tiotropium (T) monotherapy, both administered using the RespiMat[®] soft mist[™] inhaler, in COPD patients.

Methods In a randomized, double-blind, parallel group design, 360 (196 M, 164 F) COPD patients inhaled T+O FDC or T once daily for 4 wks. Mean (SD) baseline post-bronchodilator FEV₁ was 1.46 L (0.51) (53% predicted); mean age was 63 (9) yrs; mean smoking history was 54 (25) pack-yrs; salbutamol reversibility was 17 (15) %. FEV₁ was measured pre-dose (trough) and up to 6h post-dose.

Results Peak FEV₁ response from baseline was significantly increased for all doses of T+O FDC compared with T; trough FEV₁ response from baseline was significantly increased for T+O (5/10 μ g) FDC compared with T. No safety or tolerability concerns were identified.

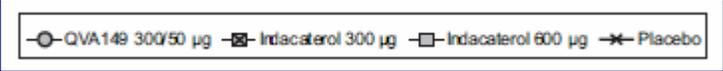
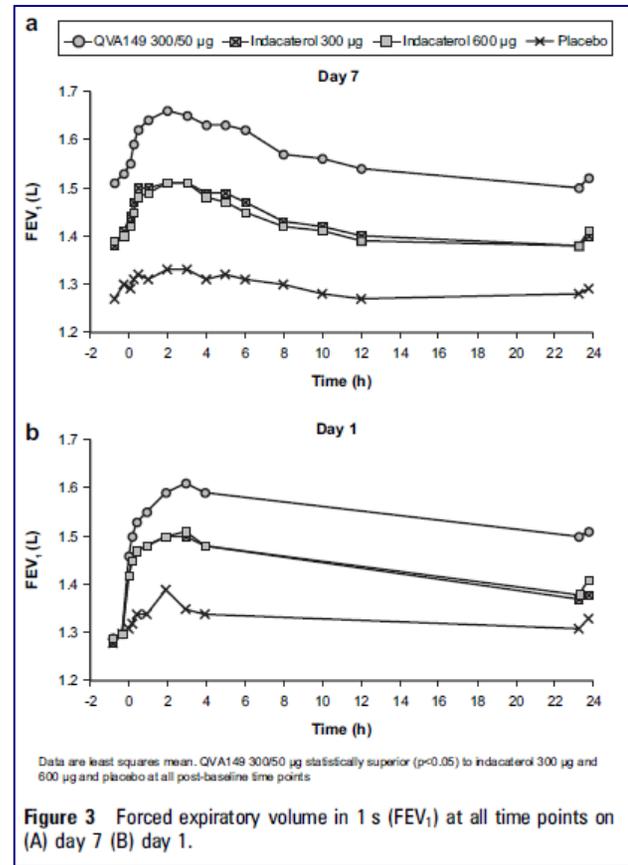
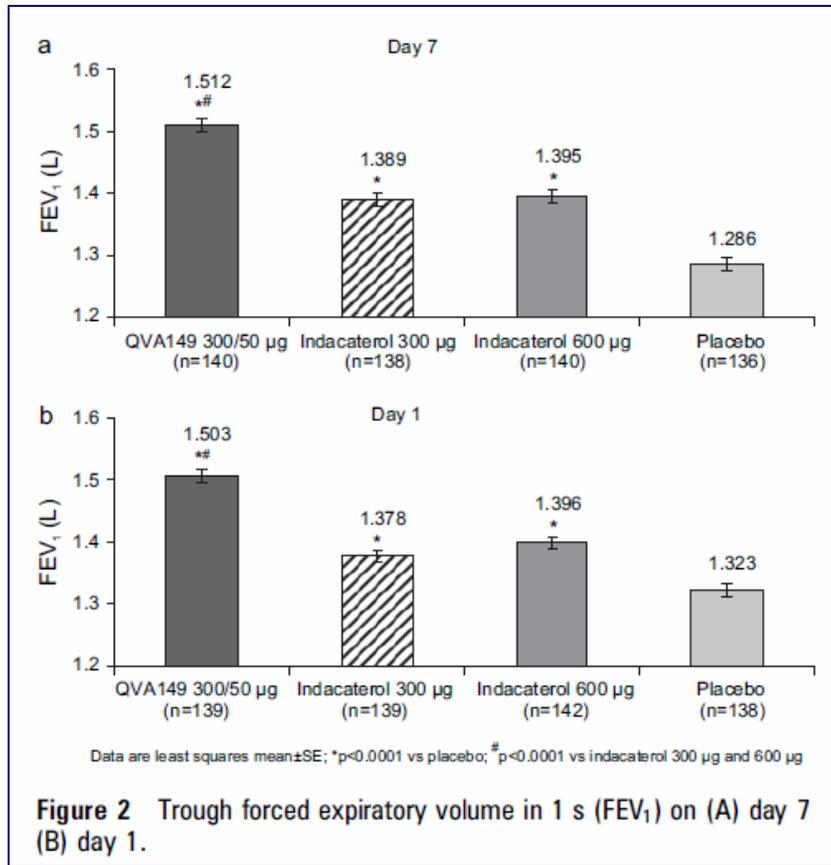
		Peak FEV1 response (mL)		Trough FEV1 response (mL)	
		N	Mean (SE)	Mean (SE)	p-value
T 5 μ g		90	266 (24)	110 (20)	
T+O FDC	5/2 μ g	89	353 (24)	134 (21)	0.38
	5/5 μ g	93	348 (24)	143 (20)	0.22
	5/10 μ g	88	410 (24)	168 (21)	0.034

Conclusion T+O (5/10 μ g) FDC is more effective than T 5 μ g in COPD patients, with superior bronchodilation over 24h following 4 wks once daily dosing.



QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease

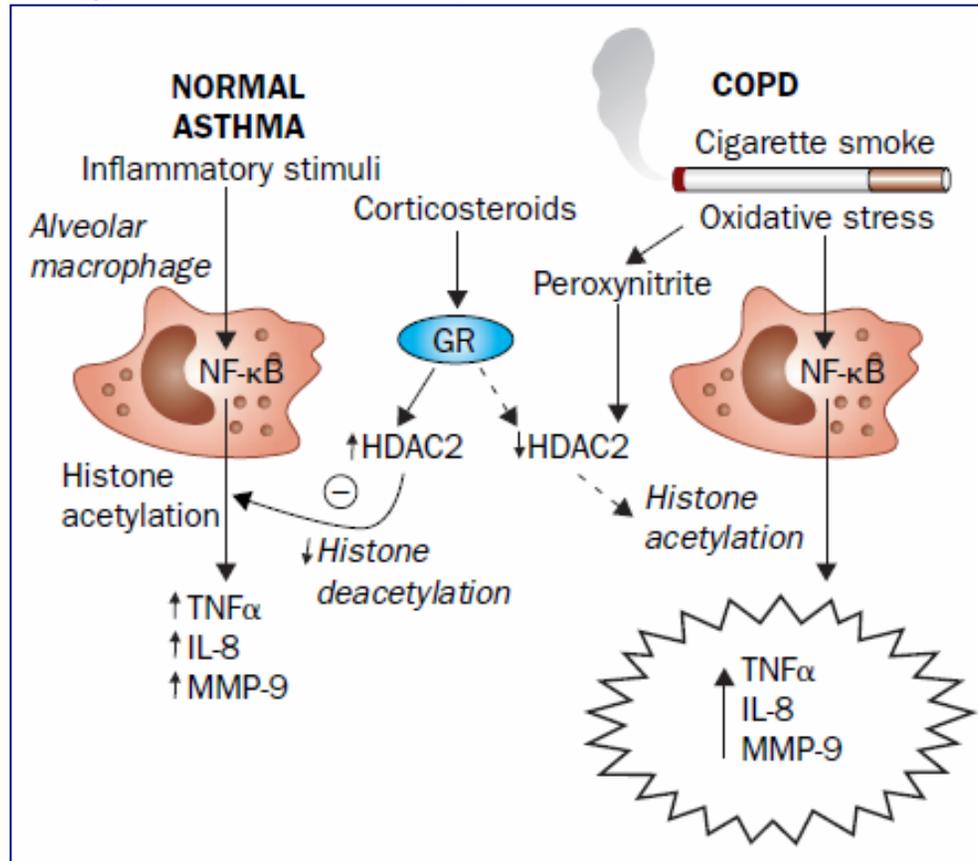
Jan A van Noord,¹ Roland Buhl,² Craig LaForce,³ Carmen Martin,⁴ Francis Jones,⁴ Michael Dolker,⁵ Tim Overend⁴





Nuevas aplicaciones de tratamientos actuales

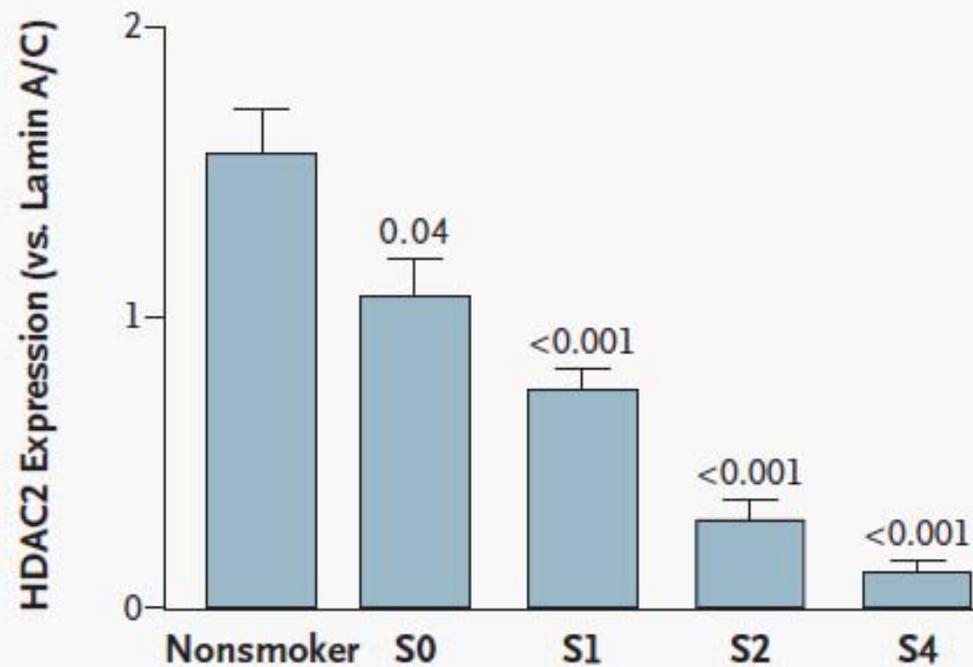
La expresión reducida de HDAC puede promover inflamación y menor respuesta a los CI's en la EPOC





Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Kazuhiro Ito, Ph.D., Misako Ito, B.A., W. Mark Elliott, Ph.D., Borja Cosío, M.D.,
Gaetano Caramori, Ph.D., Onn Min Kon, M.D., Adam Barczyk, M.D.,
Shizu Hayashi, Ph.D., Ian M. Adcock, Ph.D., James C. Hogg, M.D.,
and Peter J. Barnes, D.M., D.Sc.

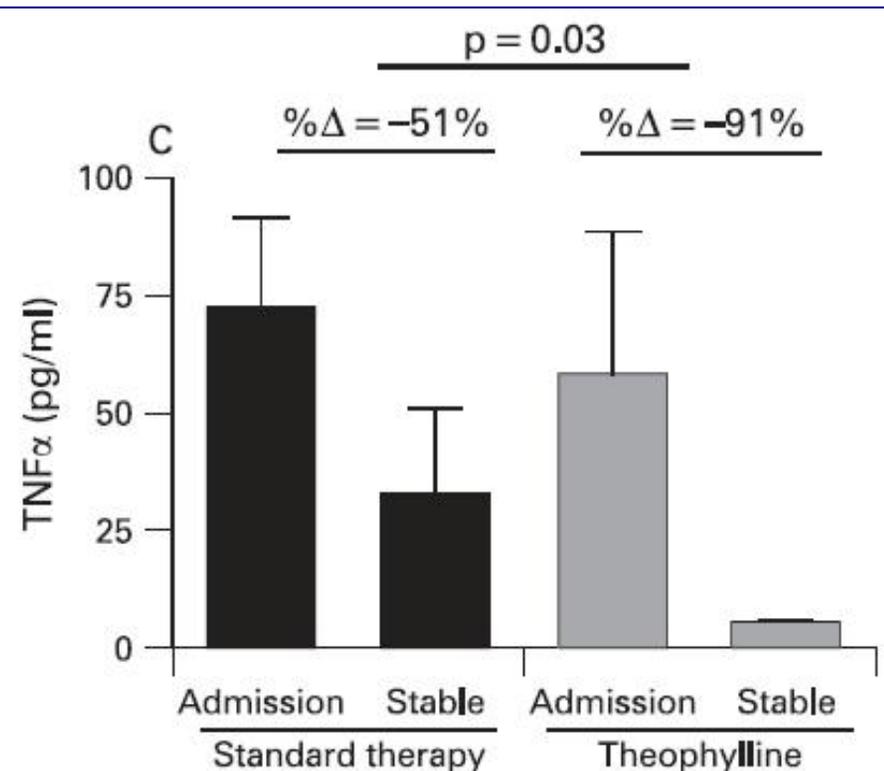
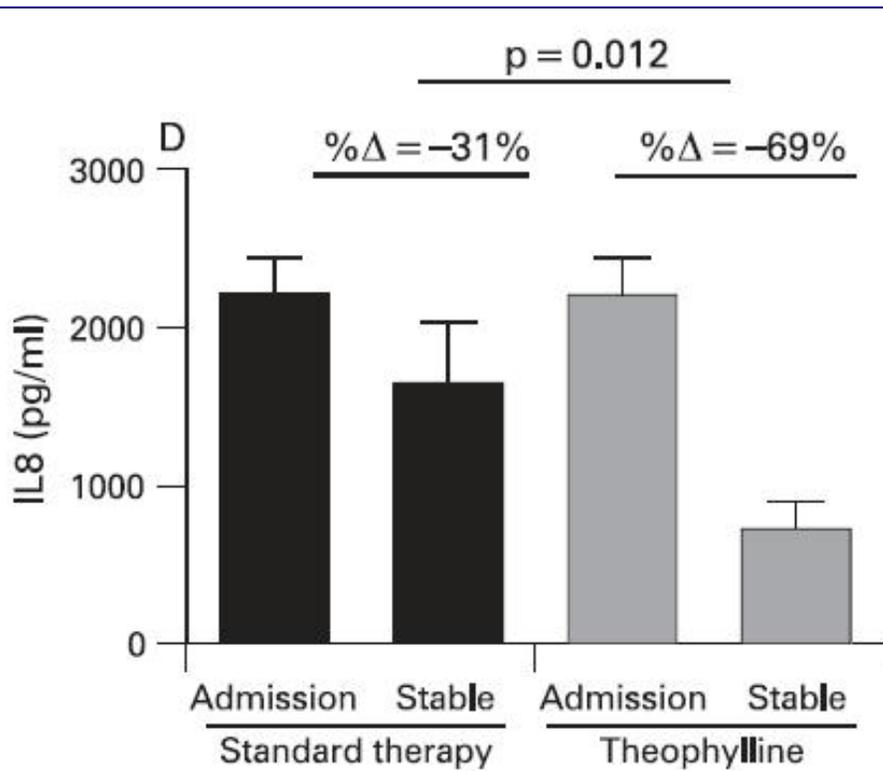


Histone Deacetylase (HDAC) Expression in Peripheral Lung Tissue.



Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD

B G Cosío,^{1,2,3} A Iglesias,² A Ríos,³ A Noguera,^{1,2,3} E Sala,^{1,2,3} K Ito,⁴ P J Barnes,⁴
A Agustí^{1,2,3}



N=35 pt. Teofilina 100 mg/12 h vs placebo x 3 meses



Treatment Effects of Low-Dose Theophylline Combined With an Inhaled Corticosteroid in COPD

Paul A. Ford, PhD; Andrew L. Durham, PhD; Richard E. K. Russell, PhD;
Fabiana Gordon, PhD; Ian M. Adcock, PhD; and Peter J. Barnes, DM, FCCP

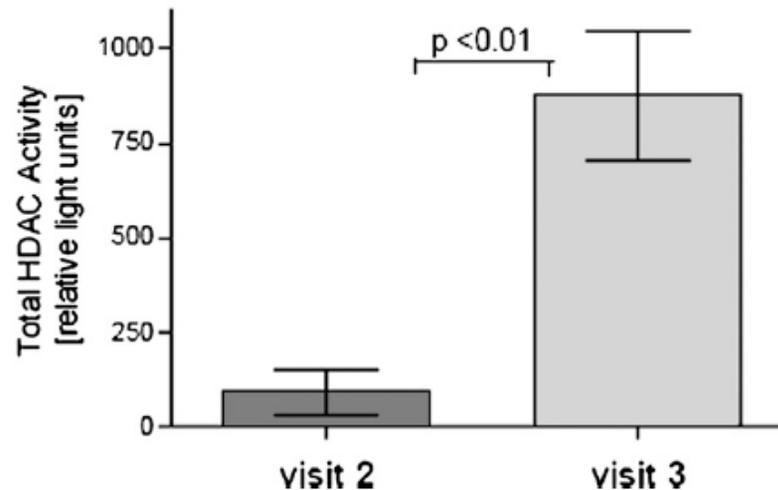


FIGURE 2. The effect of treatment with inhaled fluticasone propionate and theophylline on total HDAC activity in peripheral blood mononuclear cells from seven patients with COPD. Data are presented with means \pm 95% CI and compare visit 2 with visit 3 from the open-label trial extension of arm 2. HDAC = histone deacetylase.

Fluticasona 500 mcg/12 h + Teofilina 250 mg/12 h x 4 semanas



Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease

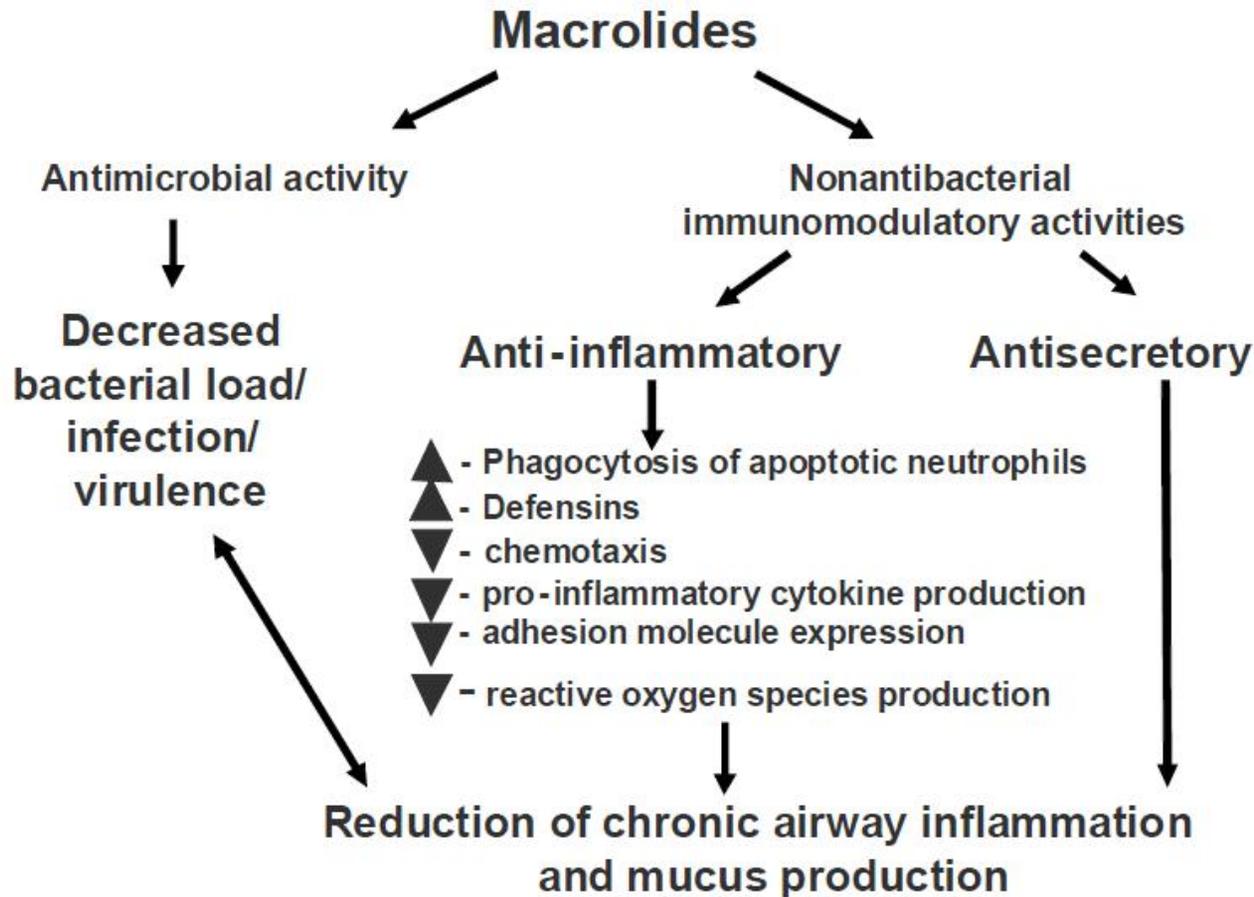


Figure 3 Potential beneficial effects of macrolides in COPD patient.



The Effect of Clarithromycin on Inflammatory Markers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Preliminary Data

Ilknur Basyigit, Fusun Yildiz, Sevgiye Kacar Ozkara, Elif Yildirim, Hasim Boyaci, and Ahmet Ilgazli

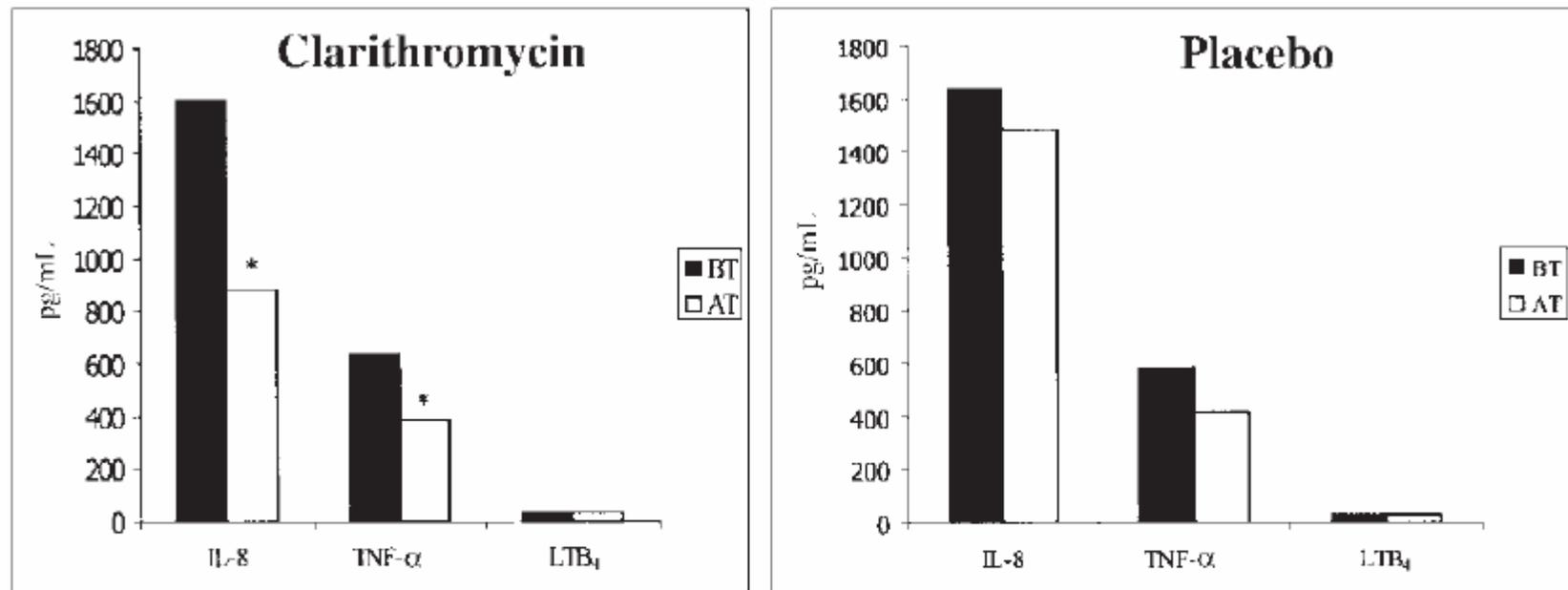


Figure 1. Levels of induced-sputum inflammatory markers in the clarithromycin and placebo groups before and after treatment. AT = after treatment; BT = before treatment; IL-8 = interleukin-8; LTB₄ = leukotriene B₄; TNF- α = tumor necrosis factor- α . * $p < 0.05$ before versus after treatment.



Clarithromycin Prevents Smoke-induced Emphysema in Mice

Yutaka Nakanishi^{1,2}, Dale Kobayashi³, Yasuo Asano¹, Takanobu Sakurai¹, Masato Kashimura¹, Shigeru Okuyama¹, Yukio Yoneda², Steven D. Shapiro⁴, and Kiyoshi Takayama^{1,5*}

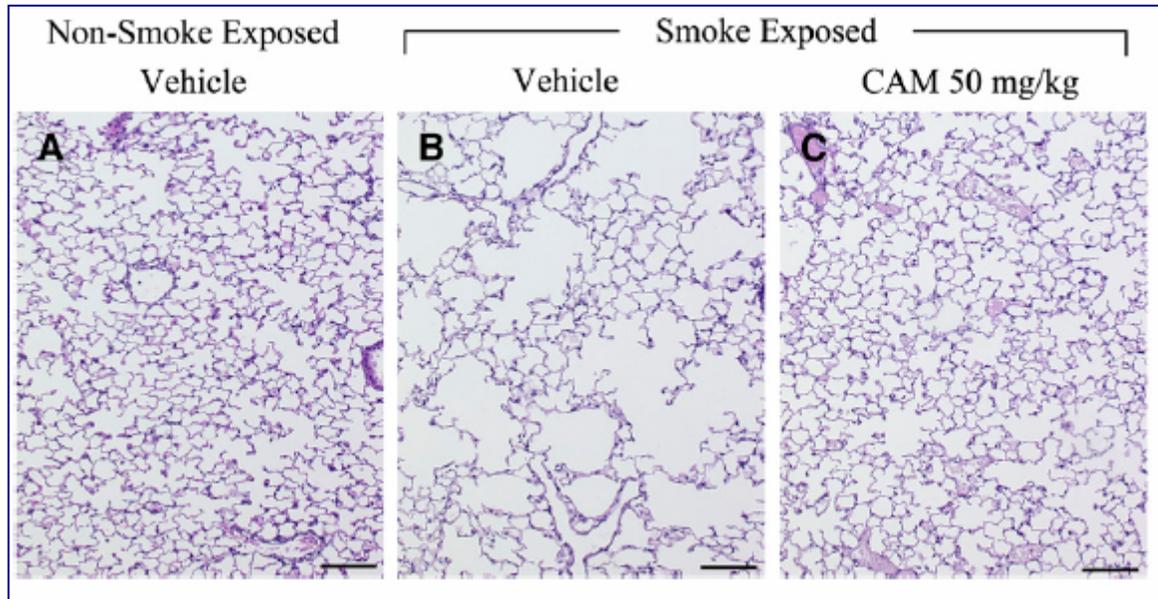


Figure 1. Clarithromycin (CAM) protects against emphysema induced by cigarette smoke in mice. The lungs were inflated using neutral-buffered 10% formalin and embedded. Hematoxylin and eosin (H&E) staining was used for the morphologic analysis. Representative H&E sections are presented for non-smoke-exposed mice (A), mice exposed to smoke for 6 months (B), and smoke-exposed mice treated with CAM at 50 mg/kg (C). Scale bar, 100 μ m.



Tratamiento de los efectos sistémicos de la EPOC: nuevos antiinflamatorios

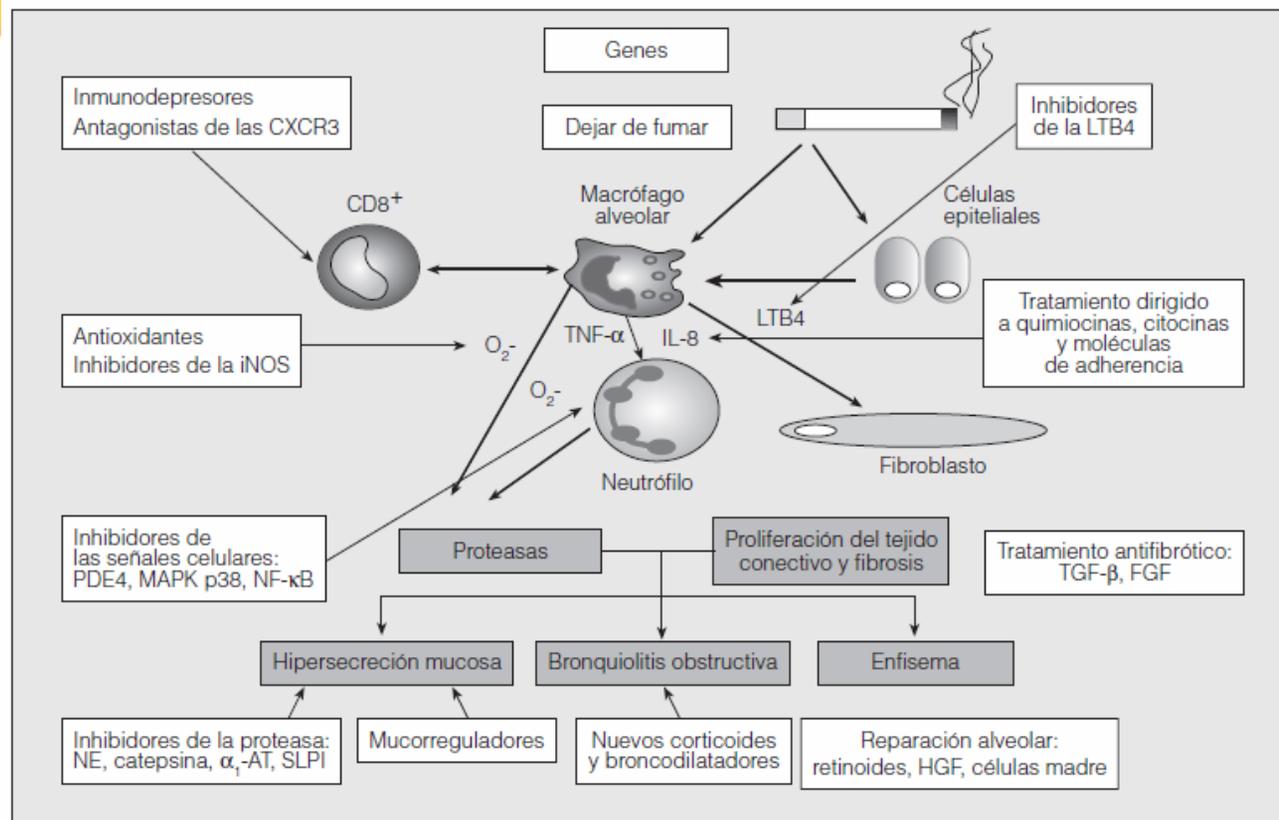
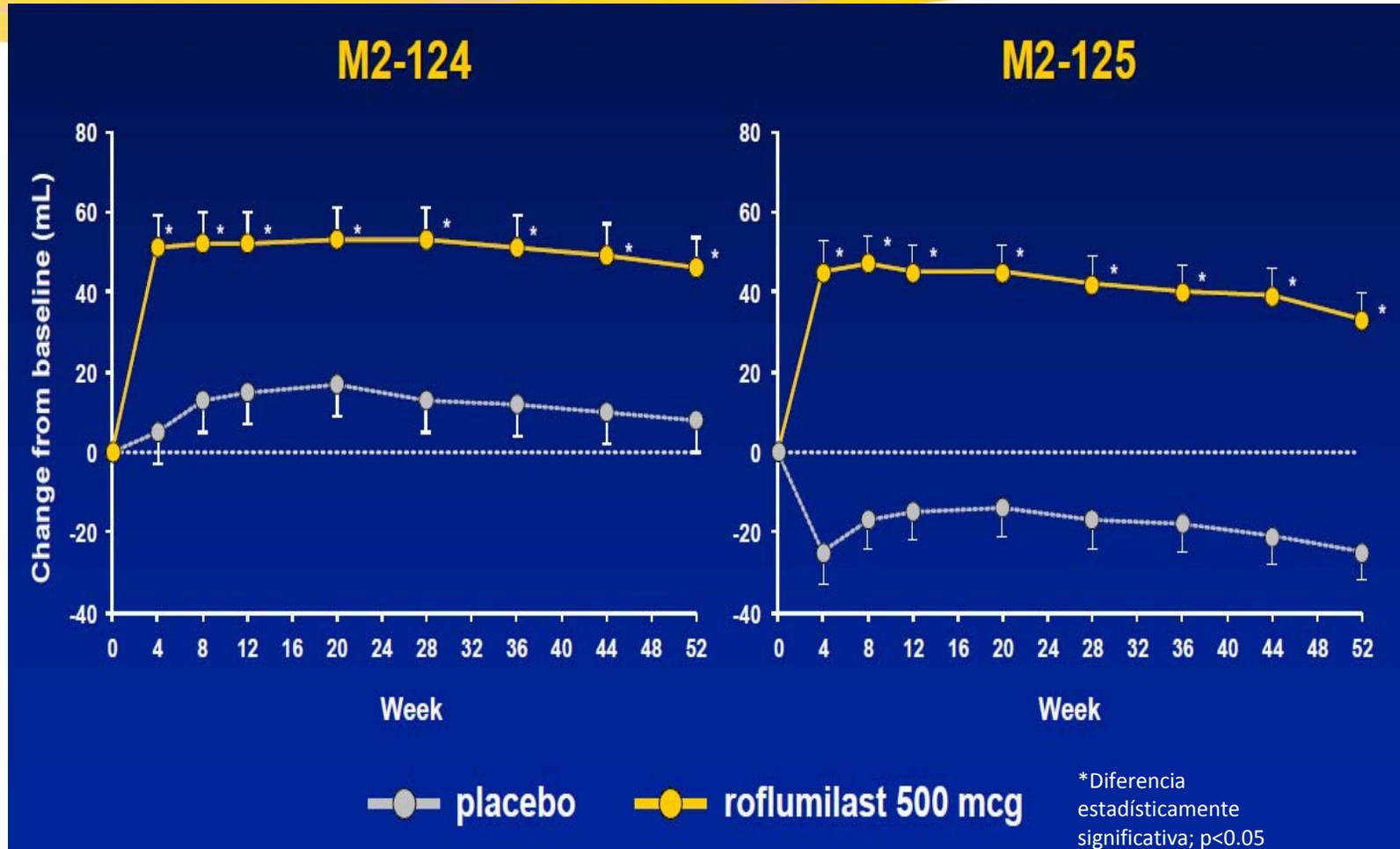


Fig. 1. Tratamiento farmacológico dirigido a la patogenia de la EPOC. α₁-AT: alfa-1-antitripsina; EGF: factor de crecimiento epidérmico; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; HGF: factor de crecimiento de los hepatocitos; IL-8: interleucina-8; iNOS: sintetasa inducible del ácido nítrico; LTB₄: leucotrieno B₄; MAPK: proteínasa activada por mitógeno; NE: elastasa de neutrófilos; NF-κB: factor nuclear-κB; PDE4: fosfodiesterasa-4; SLPI: inhibidor de la leucoproteasa sérica; TGF-β: factor transformador del crecimiento tipo beta; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. (Modificado de Hansel TT, Barnes PJ. Atlas de la EPOC. Pathenon Publishing Group; 2005.)

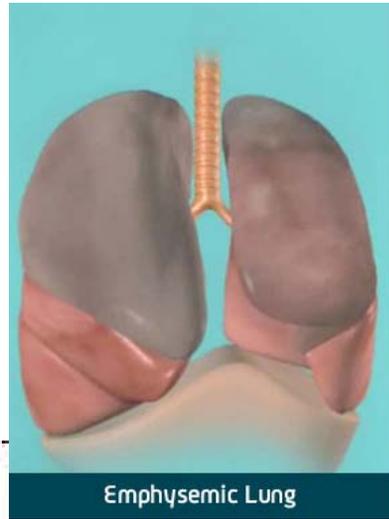


LA FUNCIÓN PULMONAR (FEV₁ PRE-BRONCODILATADOR) MEJORÓ DESPUÉS DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO Y SE MANTUVO DE FORMA SOSTENIDA





Válvula endobronquial unidireccional





Conclusiones - Mensajes

- ✓ ALTA prevalencia, mortalidad e infradiagnóstico.
- ✓ Cambio conceptual → Enfermedad inflamatoria → Pulmón →
Componente multisistémico.
- ✓ Diagnóstico: espirometría postbroncodilatación (dispositivos portátiles).
- ✓ Comorbilidad elevada.
- ✓ Diferentes pacientes con EPOC (fenotipos) → Manejo y tratamiento individualizado.
- ✓ Escalas de valoración.
- ✓ Tratamiento:
 - Asociación de LAMA + ultraLABA
 - Mejora resistencia corticoides ¿teofilinas?
 - Nuevos fármacos antiinflamatorios: roflumilast



Escuela de Verano
Medicina Interna



**VII Reunión
EPOC**

Palacio de Congresos de Sevilla
15-16 de Marzo 2012