

# ¿QUÉ ESTAMOS HACIENDO y QUÉ FALTA POR HACER... ?

**Dr. Francisco Ortega Ruiz**

Unidad Médico-Quirúrgica

Enfermedades Respiratorias

**H.U. Virgen del Rocío. Sevilla**



¿QUÉ SABEMOS DE LA EPOC...?

CASI NADA

MUCHO

¿QUÉ FALTA POR SABER... ?

MUCHO

CASI NADA

## EPOC: DEFINICIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por limitación al flujo aéreo no totalmente reversible. La obstrucción es habitualmente progresiva y se relaciona con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas nocivas, habitualmente humo de tabaco. Aunque la EPOC afecta a los pulmones, produce consecuencias sistémicas significativas.

## EPOC: DEFINICIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por limitación al flujo aéreo no totalmente reversible. La obstrucción es habitualmente progresiva y se relaciona con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón **a partículas nocivas, habitualmente humo de tabaco**. Aunque la EPOC afecta a los pulmones, produce consecuencias sistémicas significativas.

## EPOC: DEFINICIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) **es una enfermedad prevenible y tratable**, caracterizada por limitación al flujo aéreo no totalmente reversible. La obstrucción es habitualmente progresiva y se relaciona con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón **a partículas nocivas, habitualmente humo de tabaco**. Aunque la EPOC afecta a los pulmones, produce consecuencias sistémicas significativas.

## EPOC: DEFINICIÓN

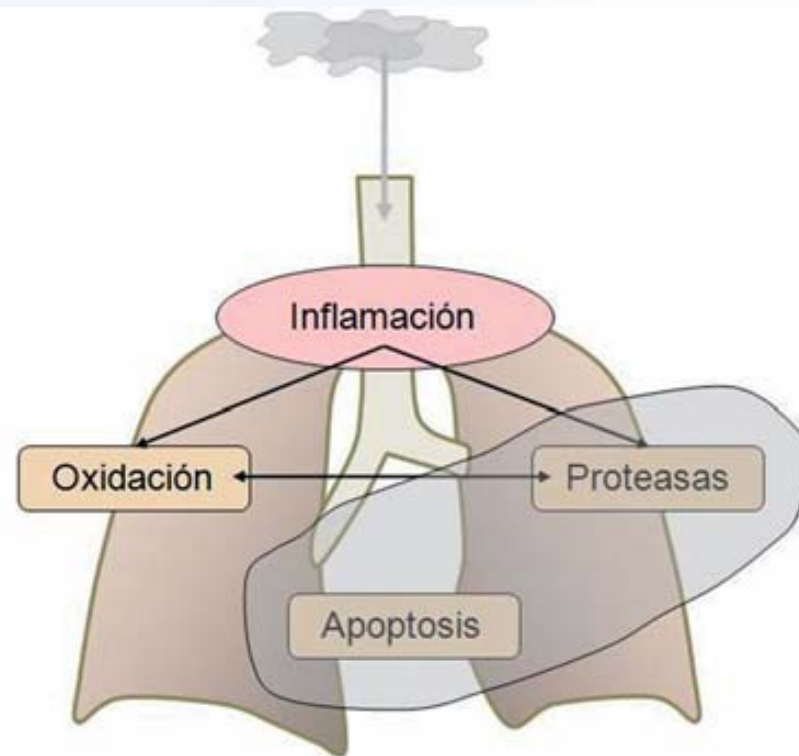
La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ~~es una enfermedad~~  
~~prevenible y tratable~~ caracterizada por limitación al flujo aéreo no

**es habitualmente progresiva y se relaciona con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón.**

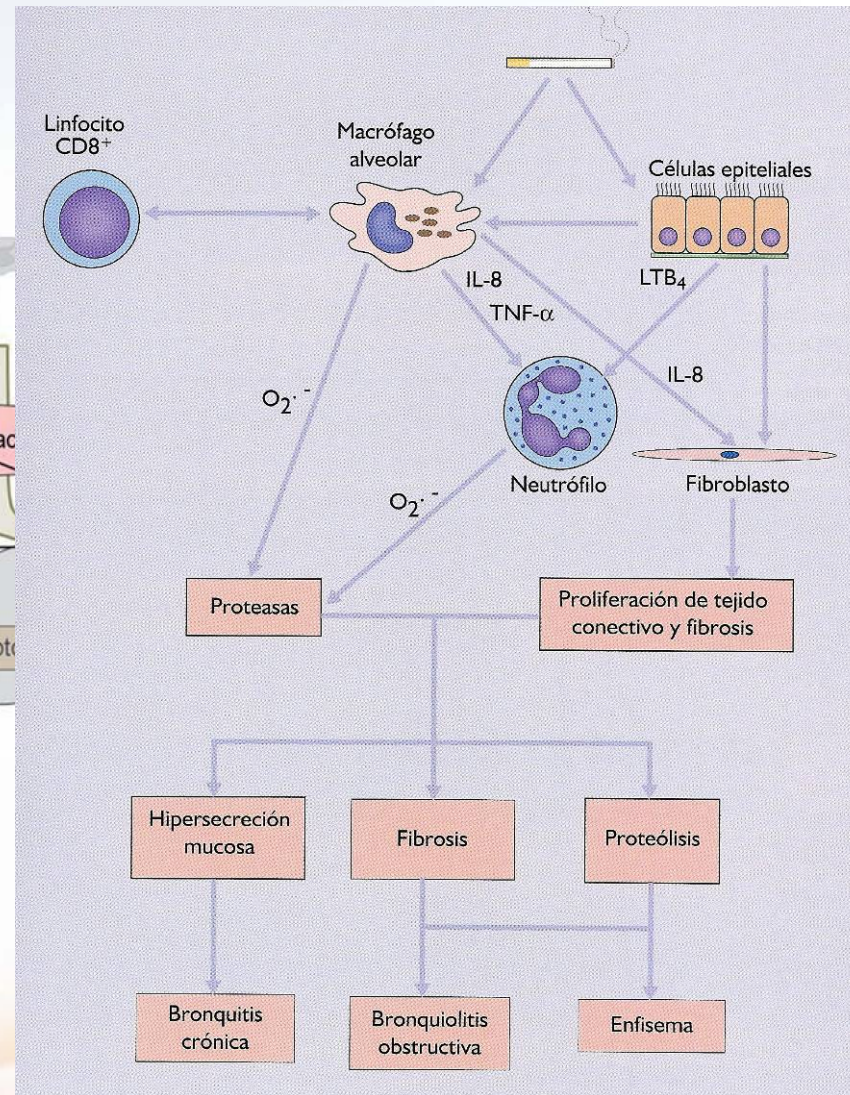
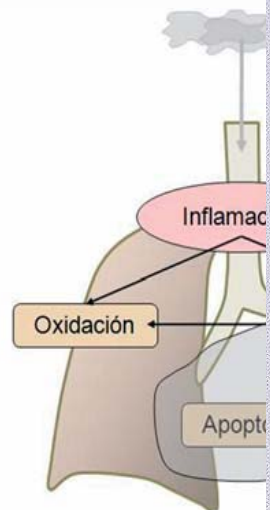
~~nocivas, habitualmente humo de tabaco.~~ Aunque la EPOC afecta a los pulmones, produce consecuencias sistémicas significativas

**Aunque la EPOC afecta a los pulmones, produce consecuencias sistémicas significativas.**

## EPOC: PATOGENIA



# EPOC: PATOGENIA

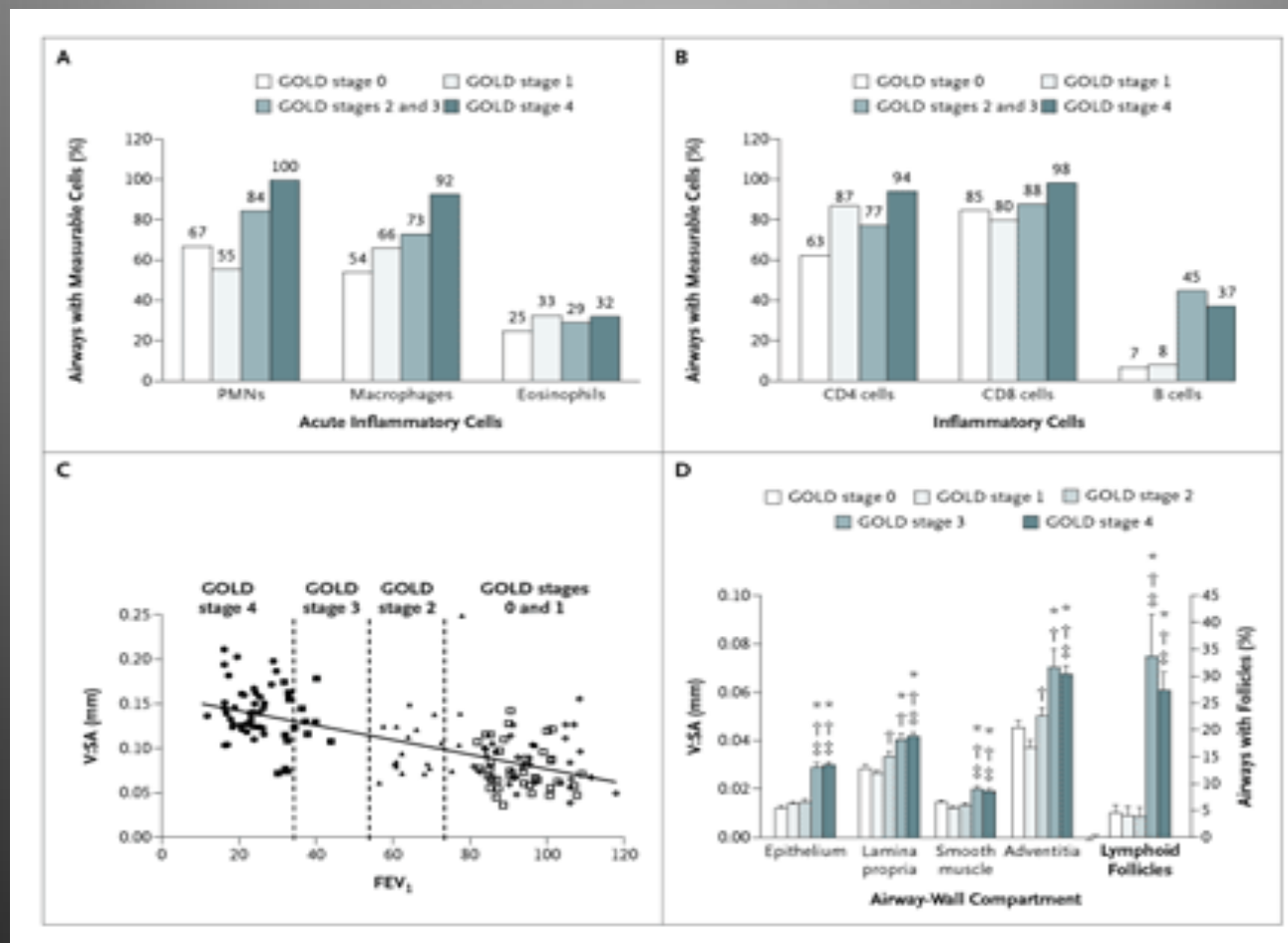




# Sabemos que...

- La inflamación local está presente desde los estadios más precoces de la enfermedad.

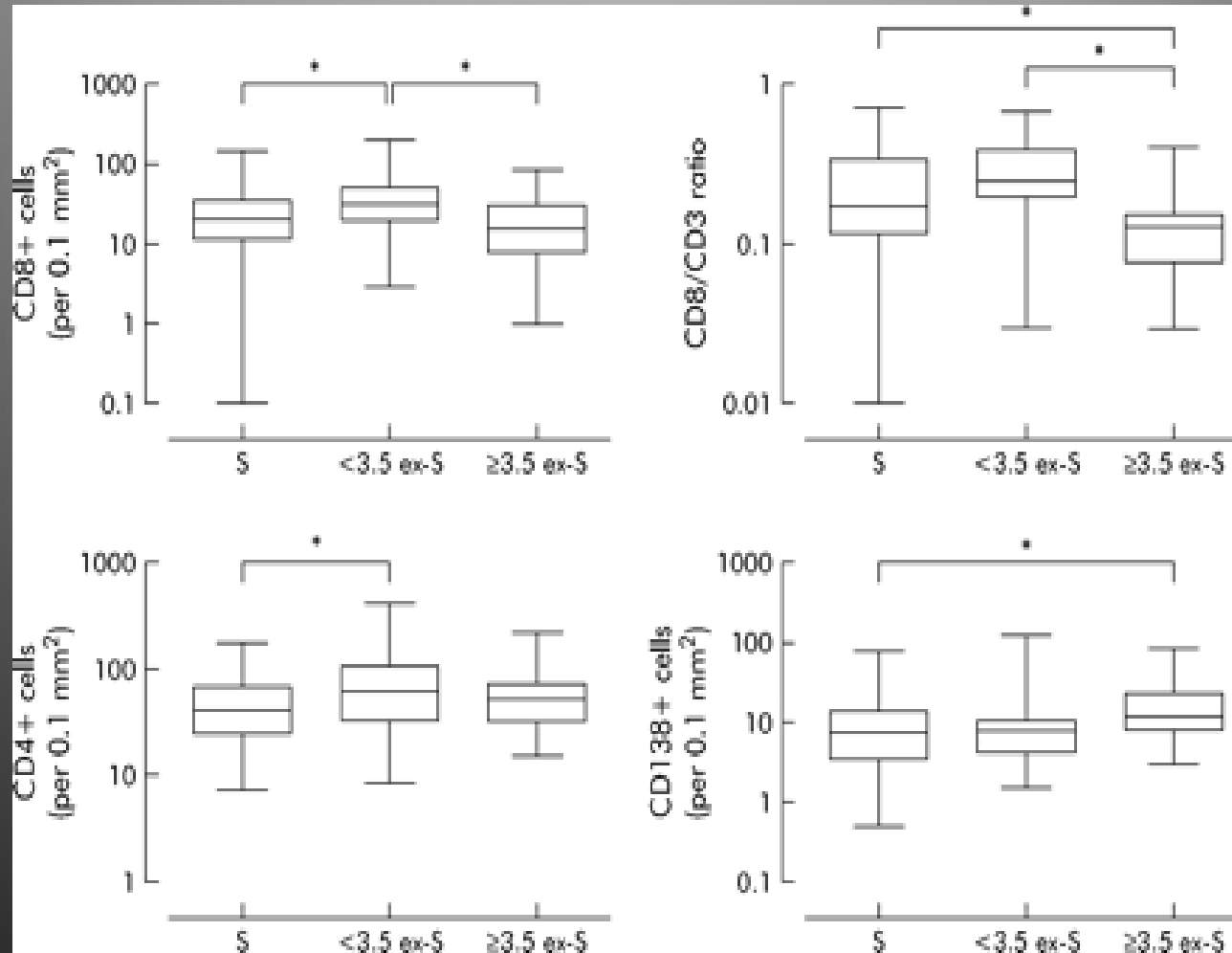
# INFLAMACIÓN LOCAL EN TODOS LOS ESTADÍOS DE LA EN



# Sabemos que...

- La inflamación local está presente desde los estadios más precoces de la enfermedad.
- La inflamación local persiste incluso al dejar de fumar.

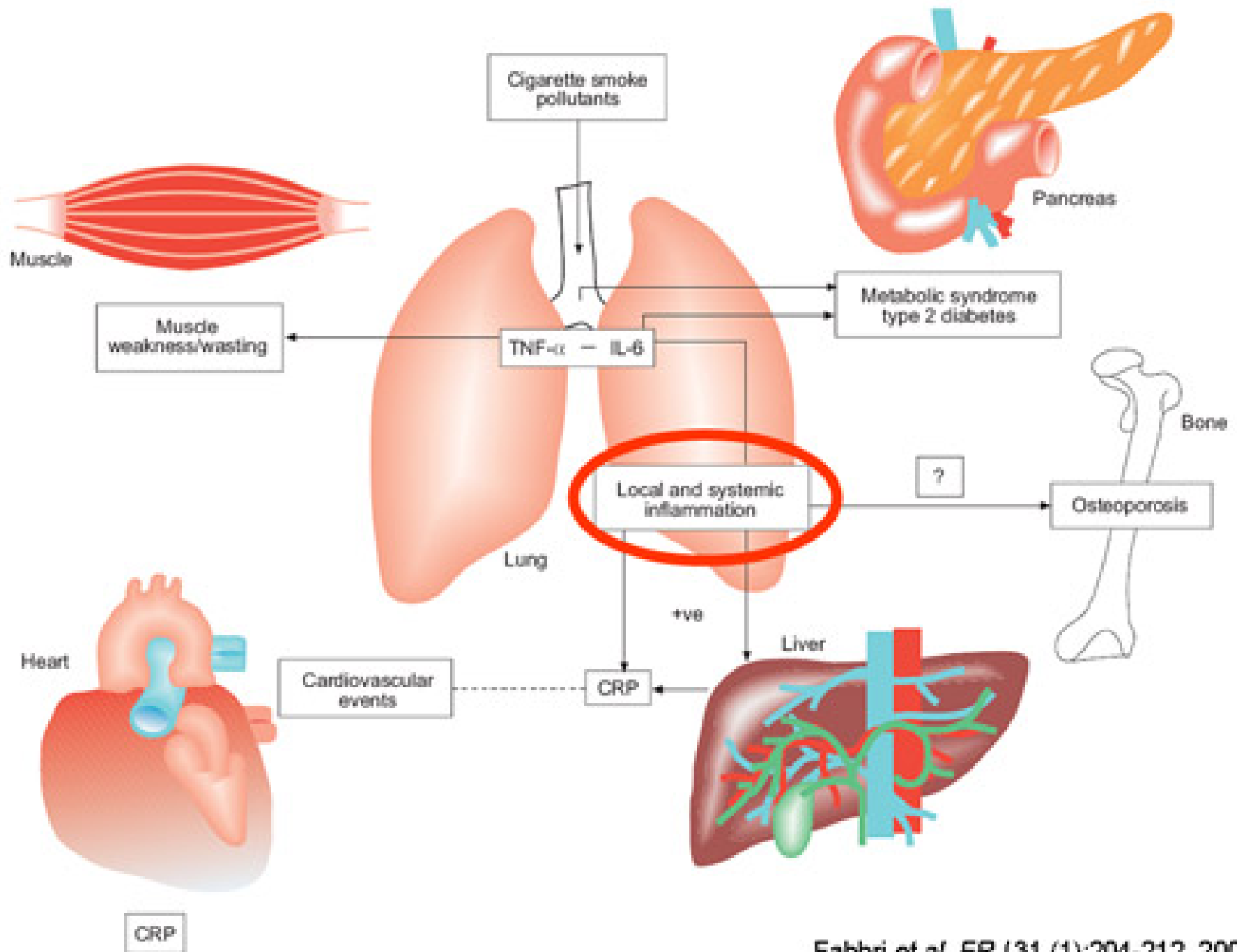
# LA INFLAMACIÓN LOCAL PERSISTE INCLUSO AL DEJAR D



Lapperre et al. Thorax 2006;61:115-21.

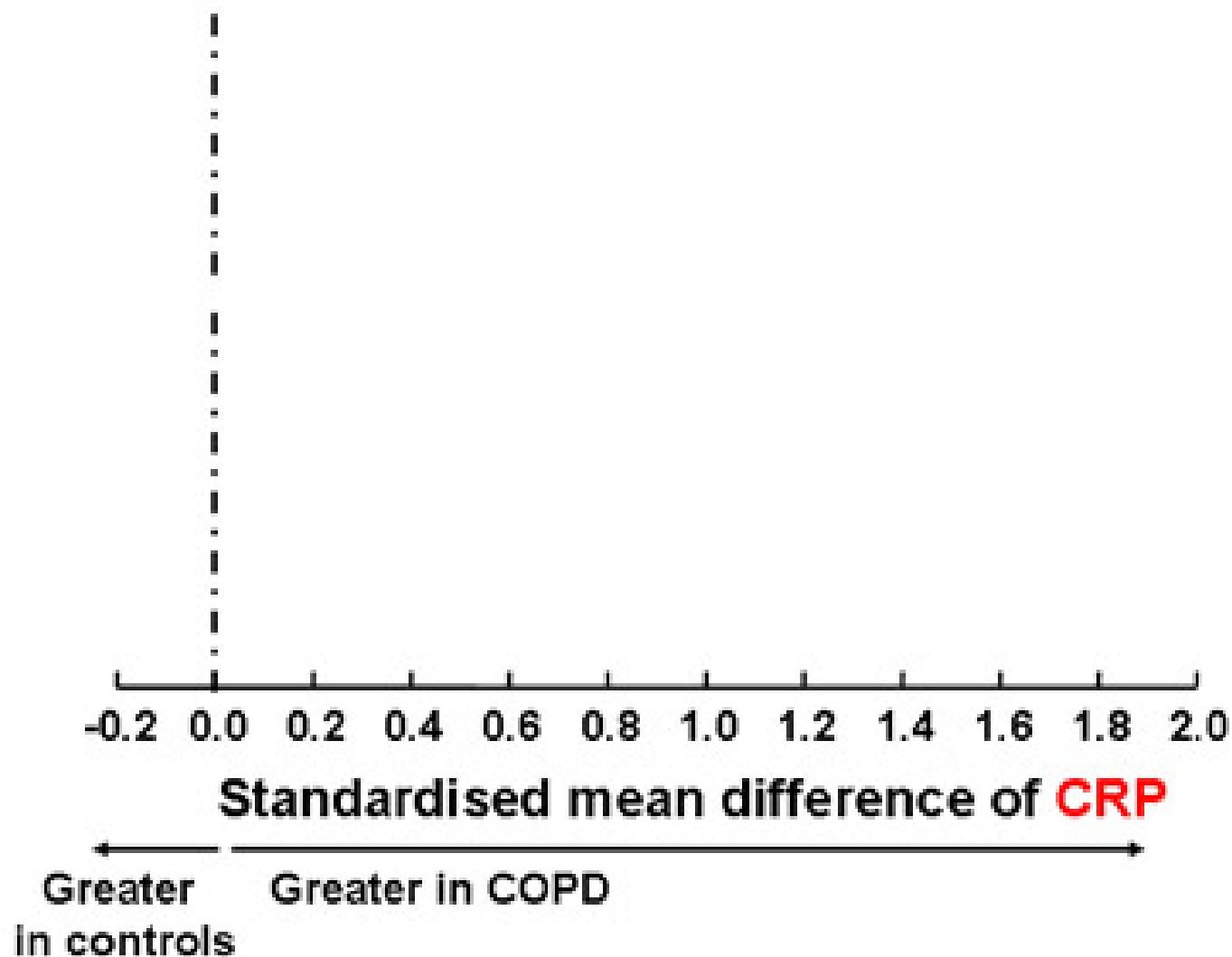
# Sabemos que...

- La inflamación local está presente desde los estadios más precoces de la enfermedad.
- La inflamación local persiste incluso al dejar de fumar.
- Existen marcadores inflamatorios elevados en sangre periférica en pacientes con EPOC.



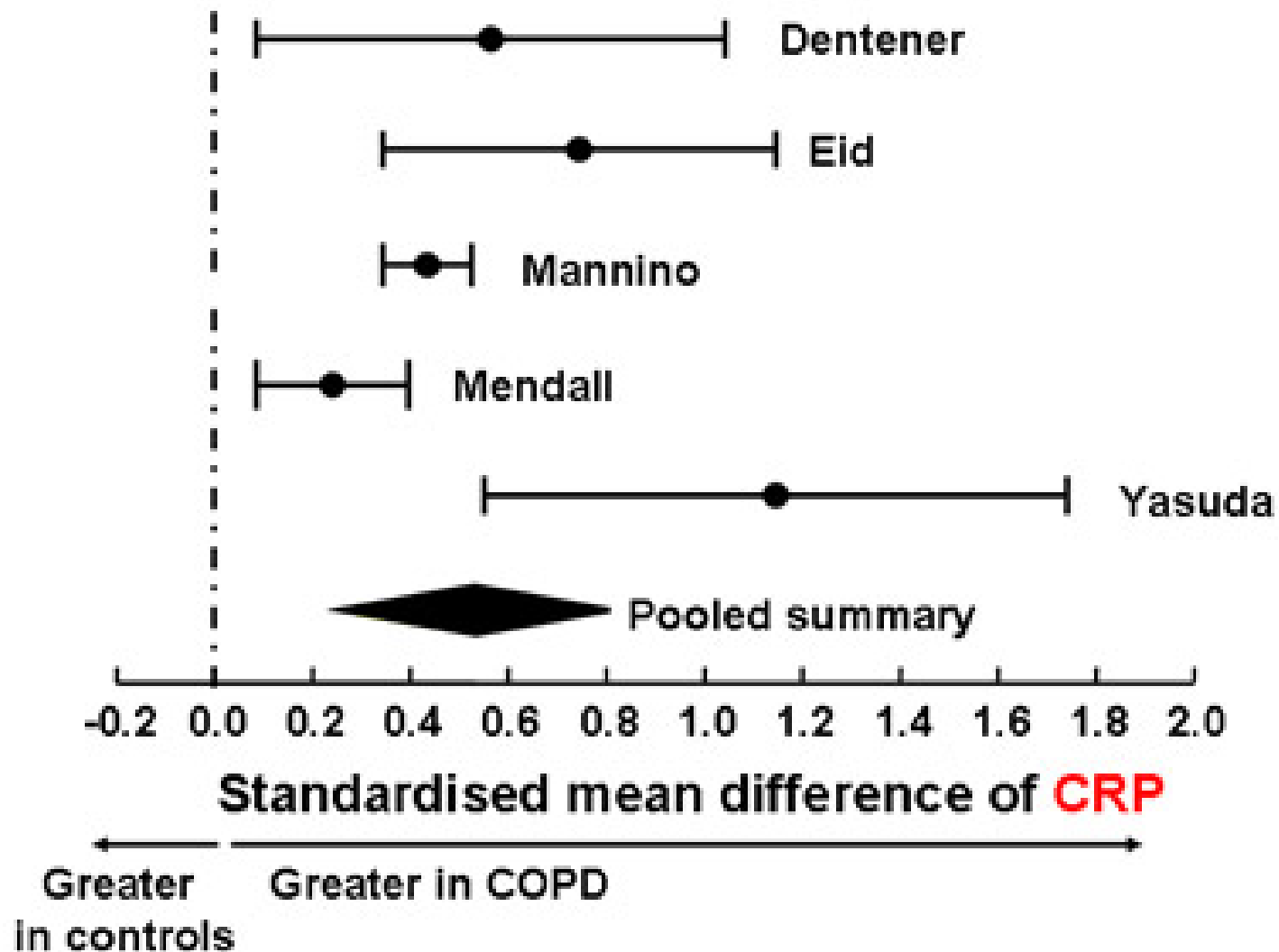
# Inflamación sistémica en EPOC

## Meta-análisis



# Inflamación sistémica en EPOC

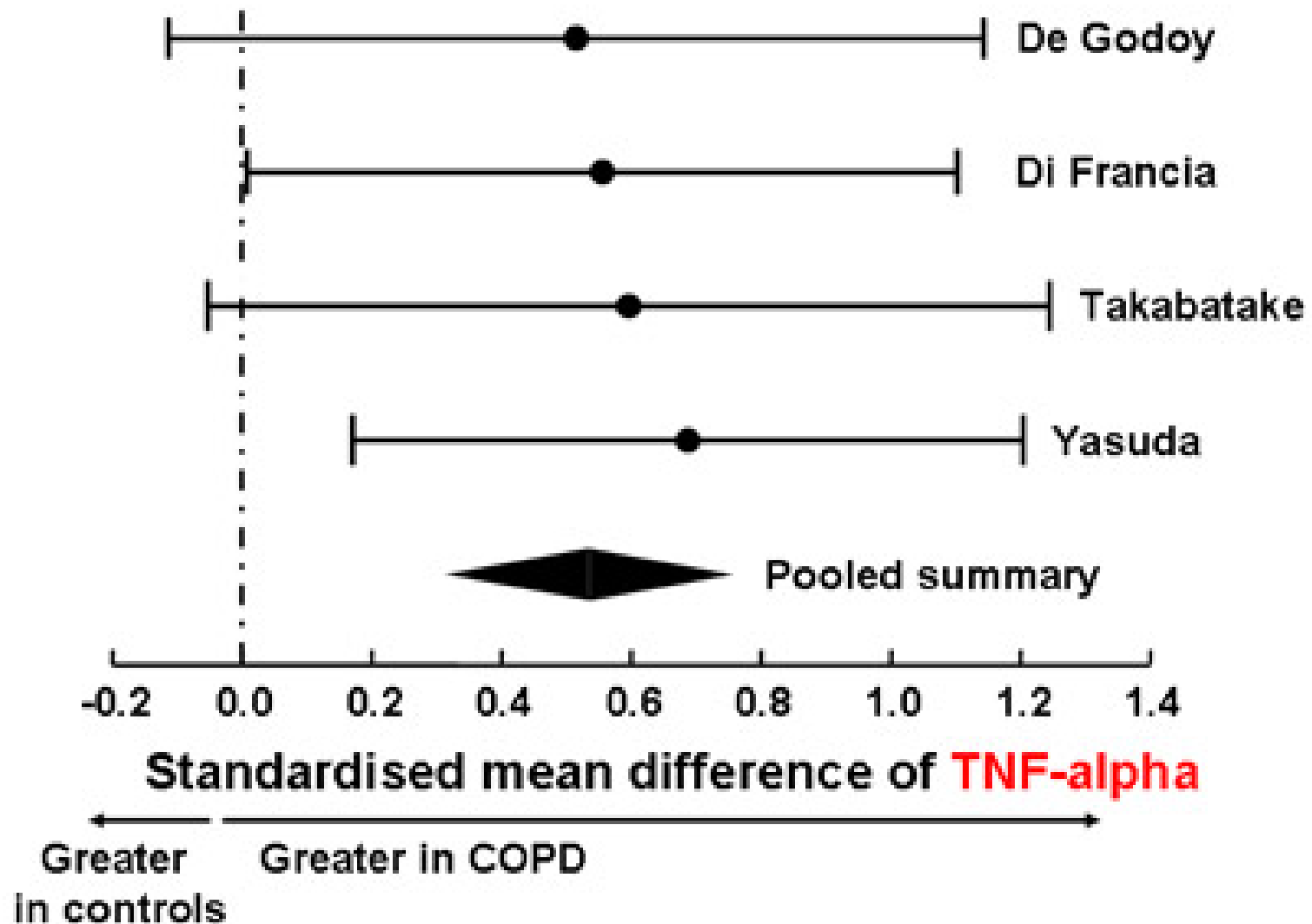
## Meta-análisis





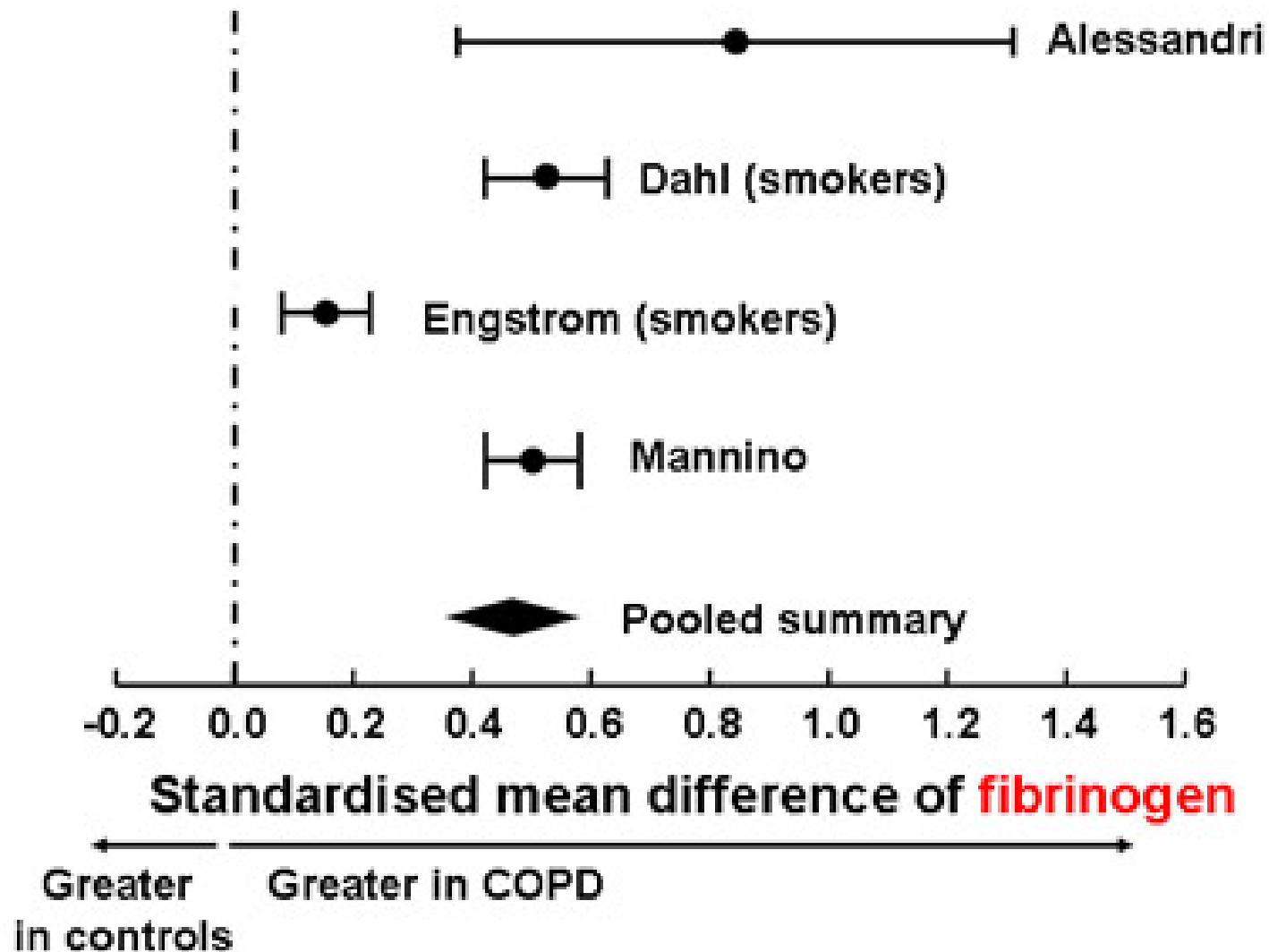
# Inflamación sistémica en EPOC

## Meta-análisis



# Inflamación sistémica en EPOC

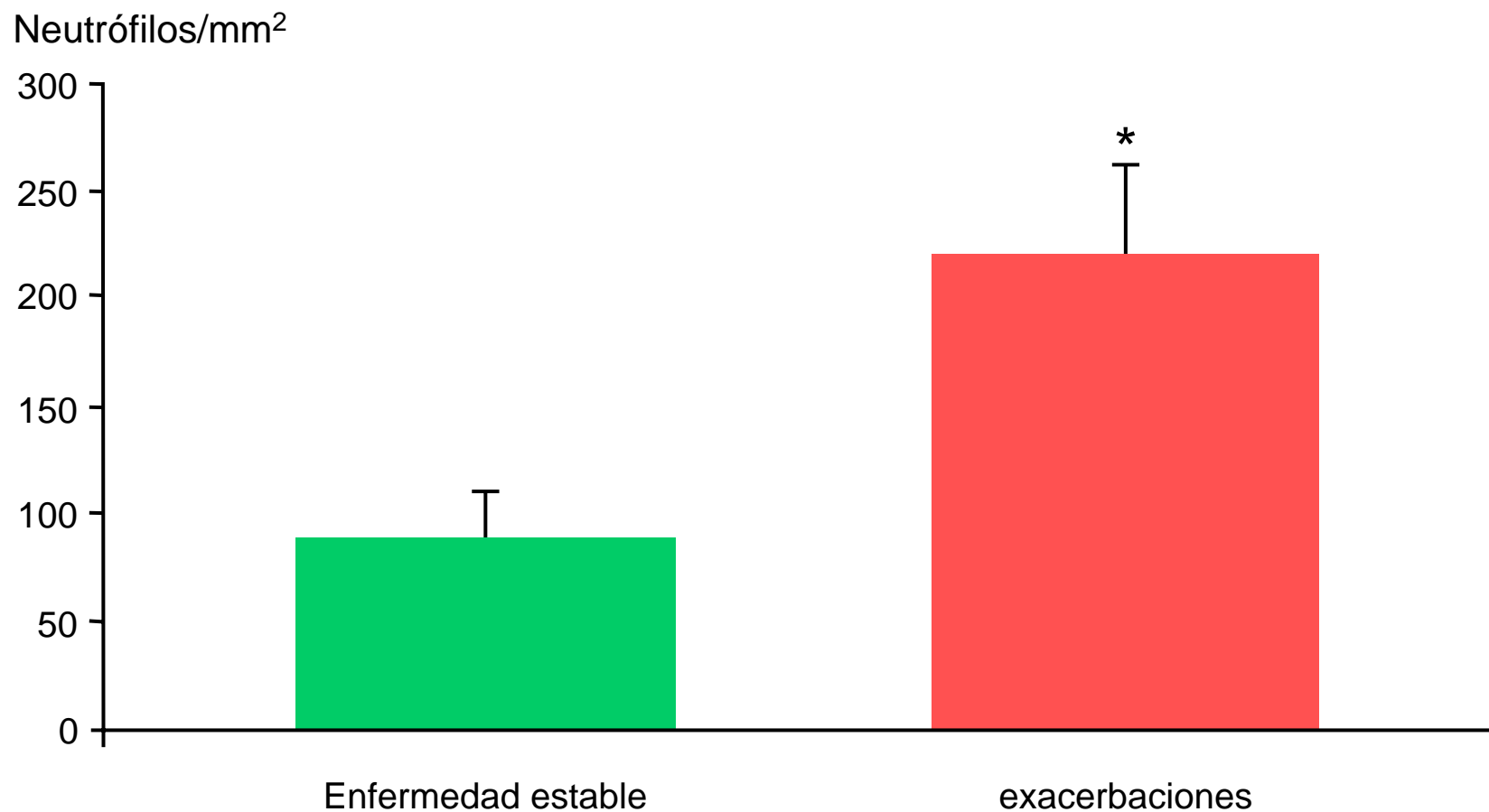
## Meta-análisis



# Sabemos que...

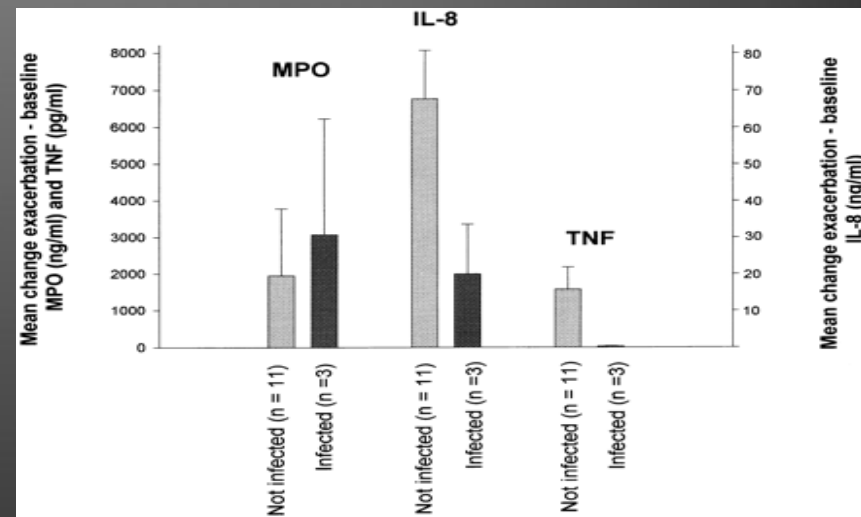
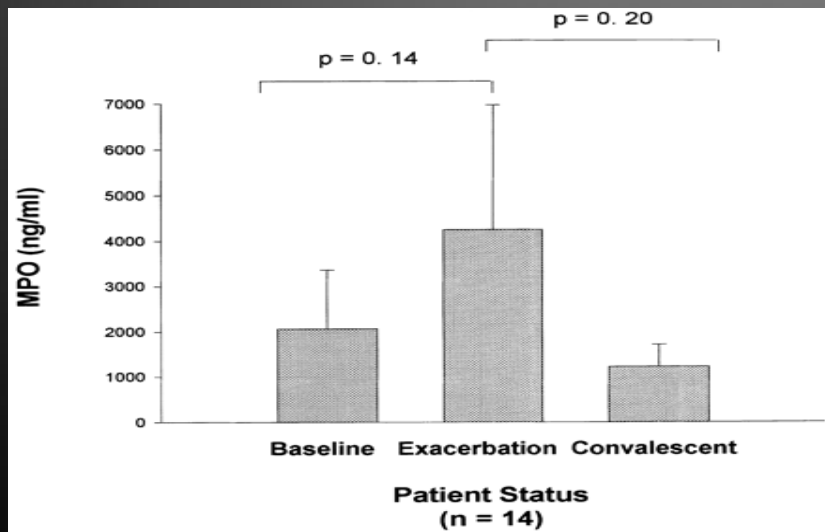
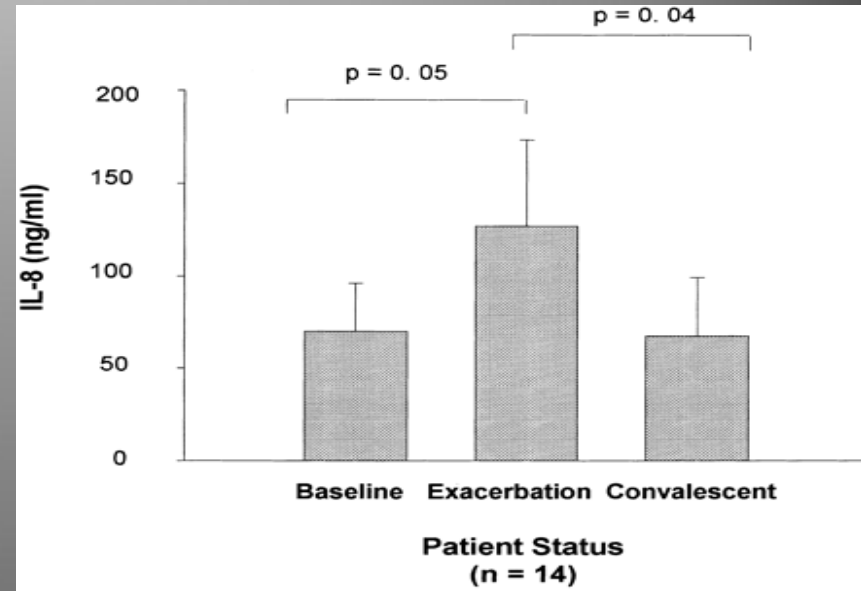
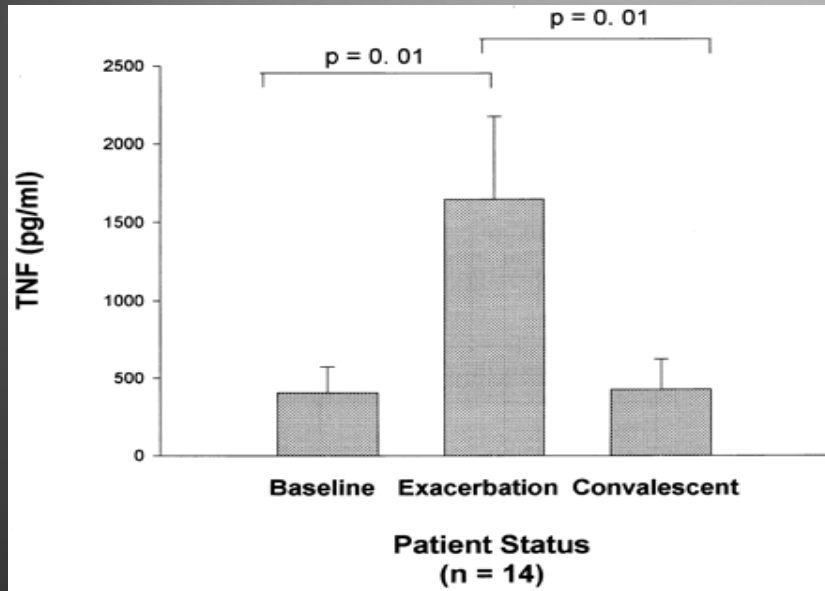
- La inflamación local está presente desde los estadios más precoces de la enfermedad.
- La inflamación local persiste incluso al dejar de fumar.
- Existen marcadores inflamatorios elevados en sangre periférica en pacientes con EPOC.
- **La inflamación local y sistémica aumenta con las exacerbaciones.**

# Aumento de los neutrófilos durante las exacerbaciones de la EPOC

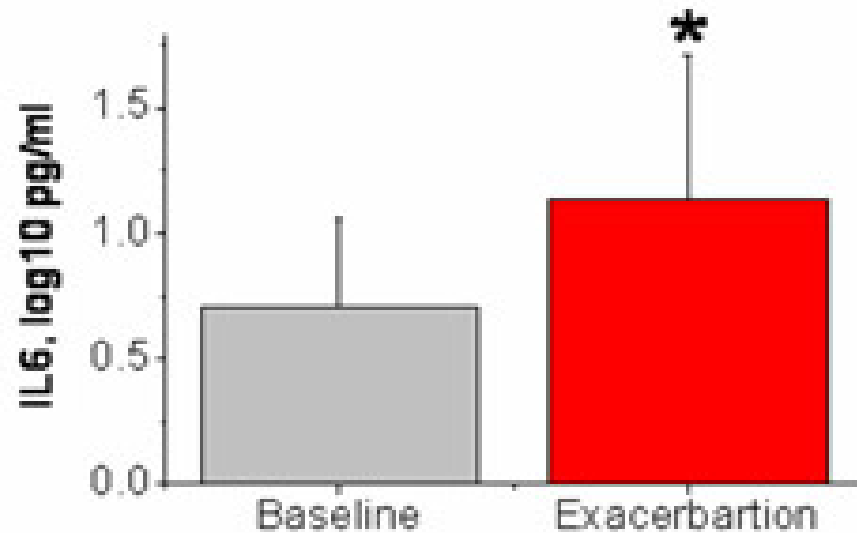


\*p<0,01

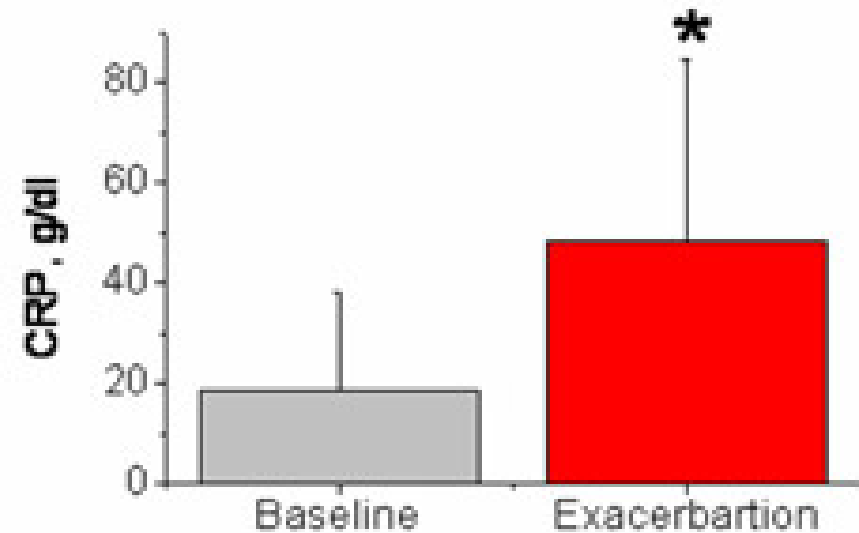
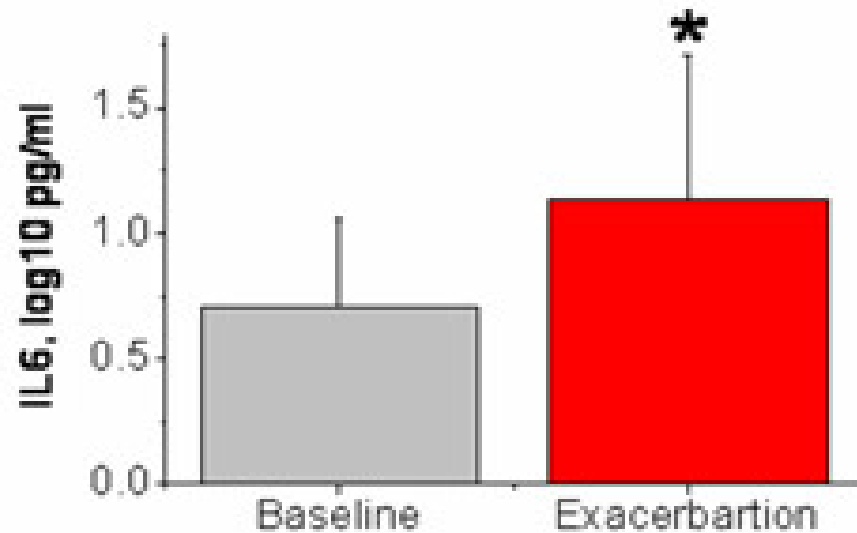
# LA INFLAMACIÓN LOCAL AUMENTA CON LAS EXACERBACIONES



# La inflamación sistémica se incrementa durante las exacerbaciones de la EPOC



# La inflamación sistémica se incrementa durante las exacerbaciones de la EPOC

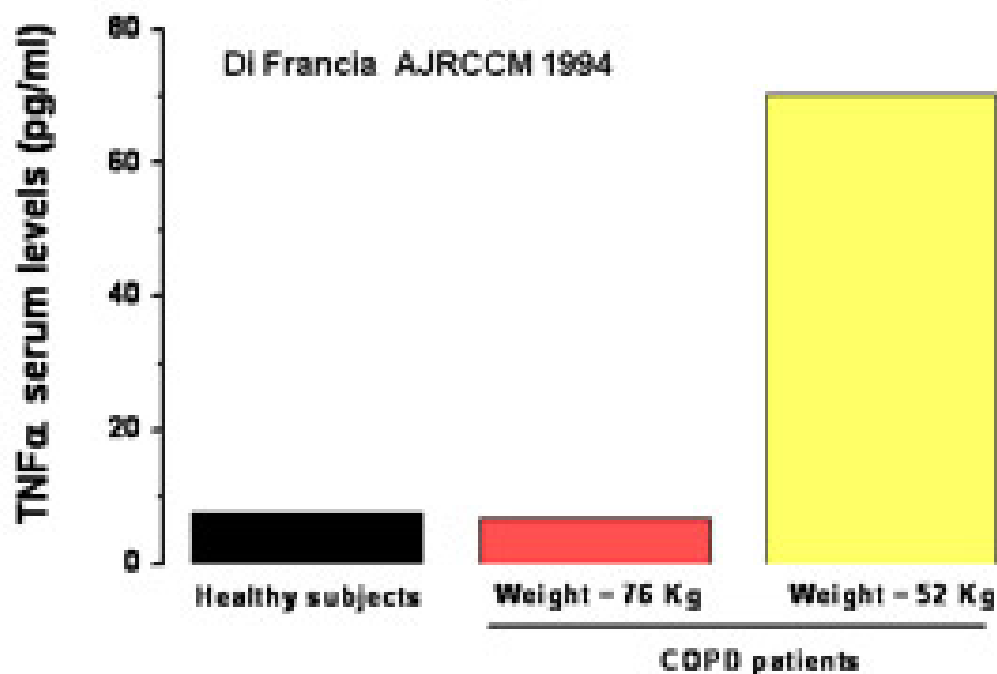
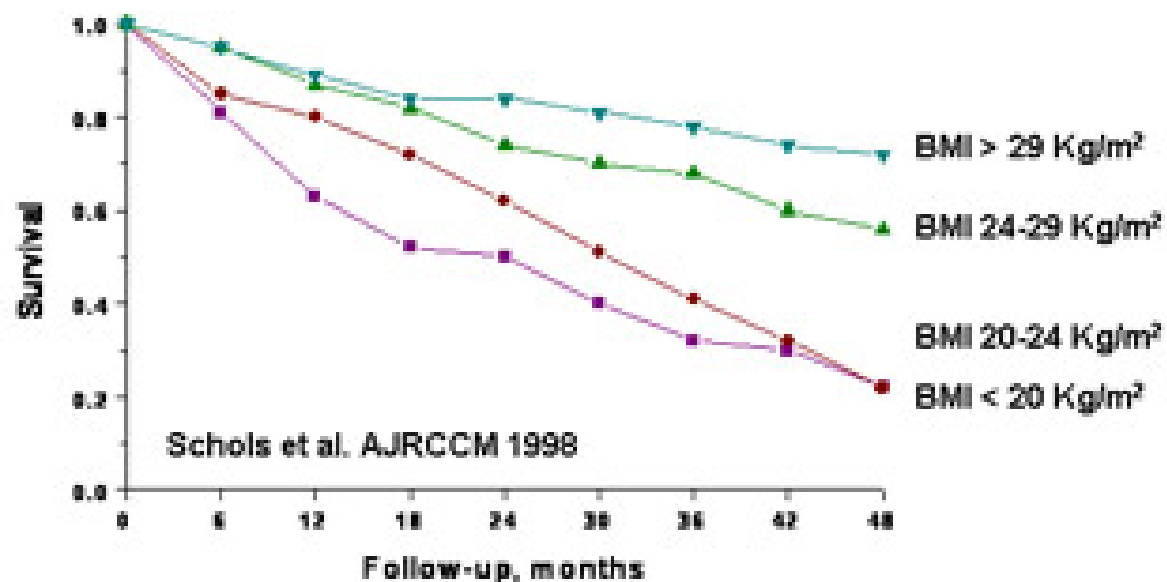


# Sabemos que...

- La inflamación local está presente desde los estadios más precoces de la enfermedad.
- La inflamación local persiste incluso al dejar de fumar.
- Existen marcadores inflamatorios elevados en sangre periférica en pacientes con EPOC.
- La inflamación local y sistémica aumenta con las exacerbaciones.
- **La inflamación sistémica posiblemente juegue un papel patogénico en las manifestaciones extrapulmonares.**



# Skeletal muscle wasting



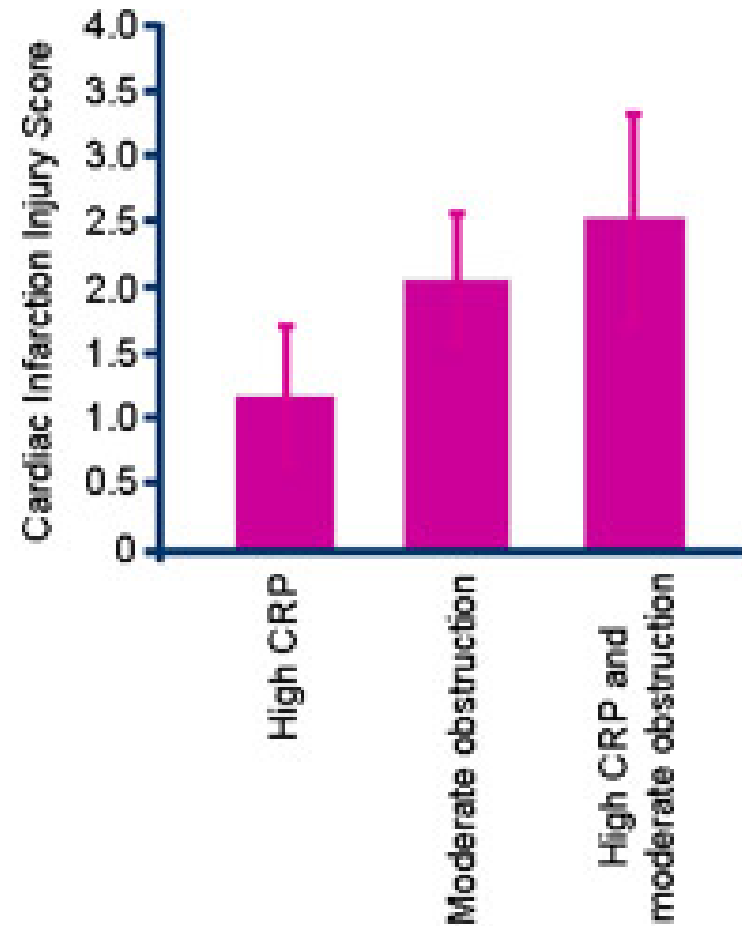
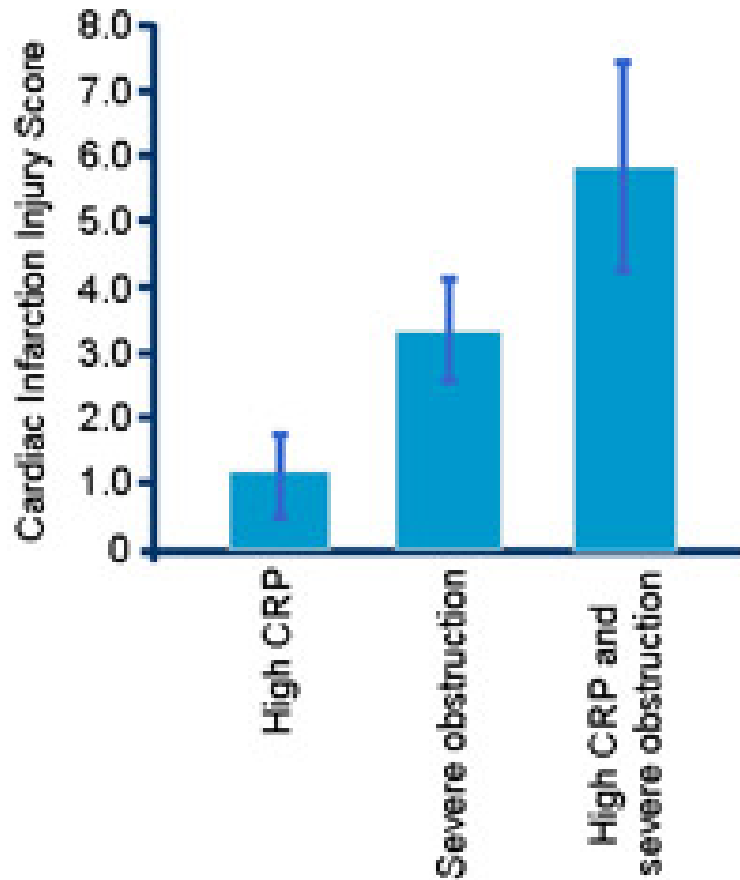
**Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects.**

**Table 3** Adjusted regression coefficients (with 95% confidence intervals) for association between inflammatory markers (log converted) and quadriceps strength, grip strength, and maximum inspiratory pressure (P<sub>imax</sub>) in participants with and without obstructive lung disease (OLD)

Variable	β with 95% confidence intervals*	
	With OLD	Without OLD
<b>Quadriceps strength</b>		
IL-6	-6.4 (-12.8 to -0.03)	-3.4 (-5.4 to -1.3)
TNF	-10.1 (-18.7 to -1.5)	-3.8 (-7 to -0.6)
CRP	-1.2 (-5.4 to 3.1)	-0.9 (-2.4 to 0.7)
<b>Grip strength</b>		
IL-6	-1.2 (-2.8 to 0.3)	-0.8 (-1.3 to -0.3)
TNF	-0.2 (-2.2 to 1.8)	-0.6 (-1.4 to 0.1)
CRP	0.1 (-0.9 to 1.1)	-0.4 (-0.8 to -0.02)
P <sub>imax</sub>		
IL-6	-4.2 (-10.3 to 1.8)	-0.8 (-3.1 to 1.5)
TNF	-6 (-14.7 to 2.7)	-3.5 (-7.1 to -0.003)
CRP	-1.2 (-5.3 to 2.9)	-0.02 (-1.7 to 1.8)

\*β adjusted for age, race, sex, site, lean body mass, total fat, FEV<sub>1</sub> % predicted, smoking status (current smokers, ever smoked versus never smoked), pack years of smoking, body mass index (>30 and <20 kg/m<sup>2</sup>), history of diabetes and congestive heart failure, and use of oral steroids interaction. p values for interaction between OLD and the association between individual inflammatory markers and muscle strength >0.5.

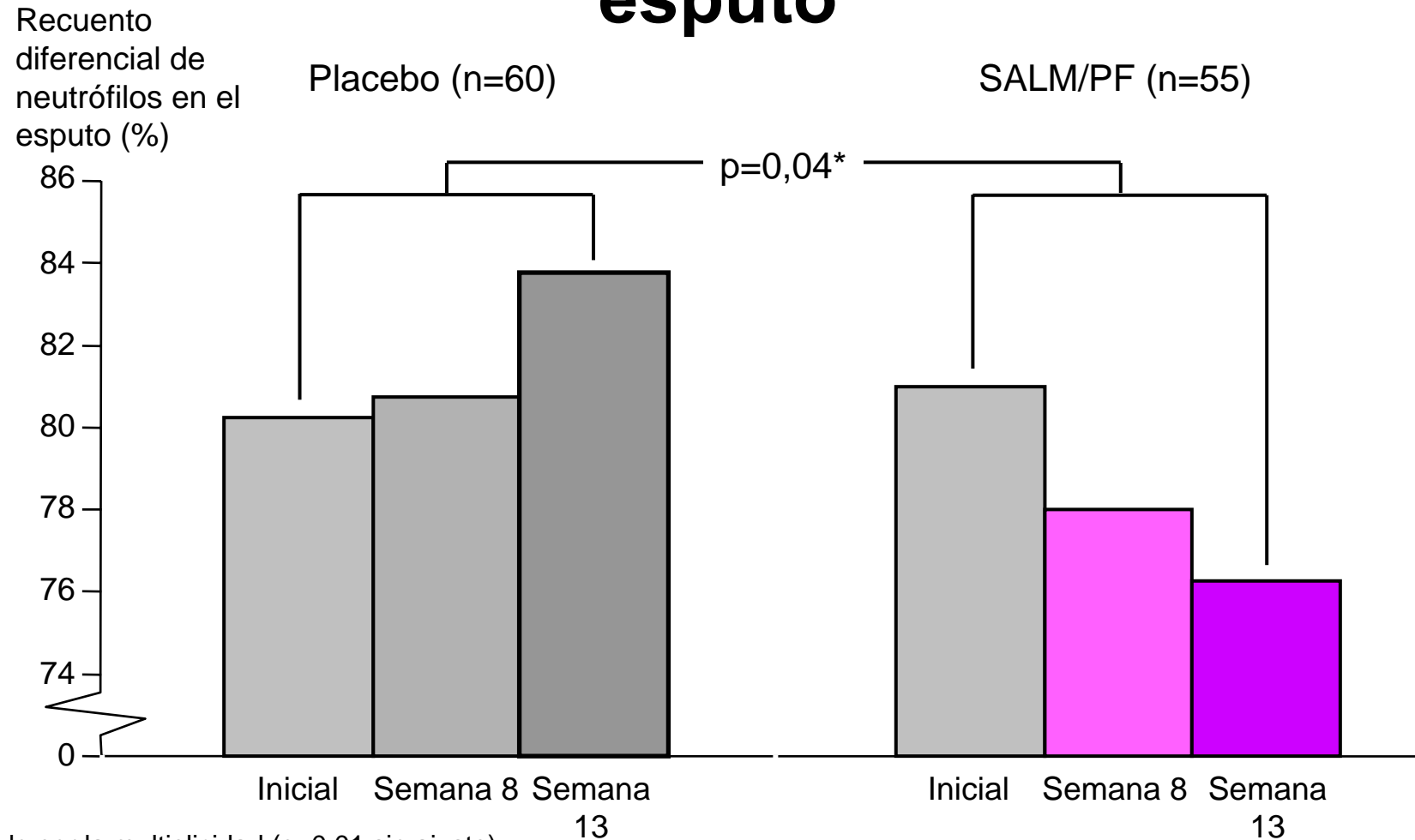
# Inflamación sistémica, obstrucción en vías aéreas y riesgo cardiovascular.



# Sabemos que...

- La inflamación local está presente desde los estadios más precoces de la enfermedad.
- La inflamación local persiste incluso al dejar de fumar.
- Existen marcadores inflamatorios elevados en sangre periférica en pacientes con EPOC.
- La inflamación local y sistémica aumenta con las exacerbaciones.
- La inflamación sistémica posiblemente juegue un papel patogénico en las manifestaciones extrapulmonares.
- **Los corticoides disminuyen la inflamación local y sistémica en la EPOC.**

# Recuento diferencial de neutrófilos en el esputo



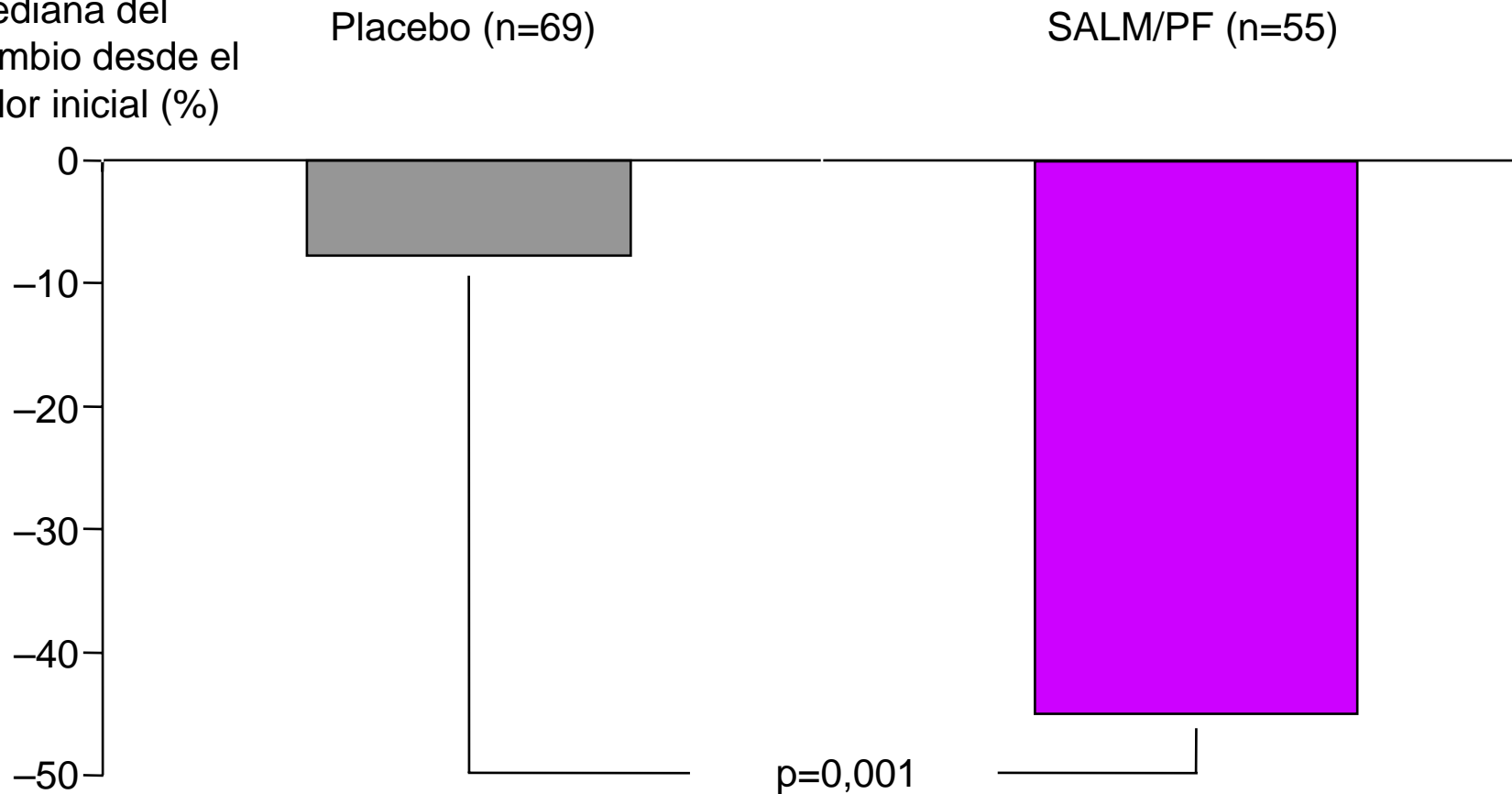
\*Ajustado por la multiplicidad (p=0,01 sin ajuste)

Barnes, N. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 173: 736-743

Los pacientes tenían un FEV<sub>1</sub> del 40%-80% del predicho

# Linfocitos T CD8<sup>+</sup> en las biopsias (cambio %)

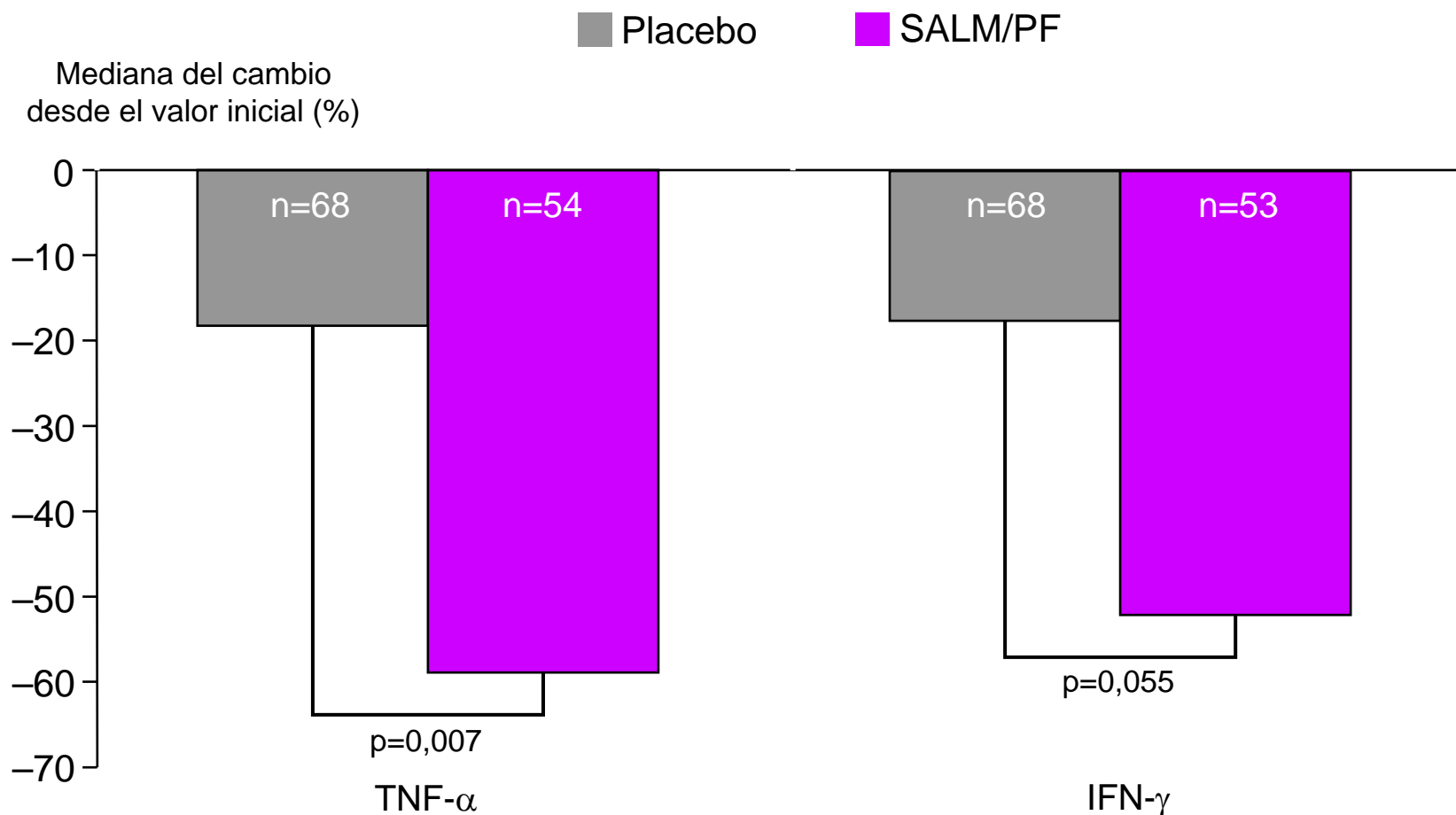
Mediana del  
cambio desde el  
valor inicial (%)



Barnes, N. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 173: 736-743

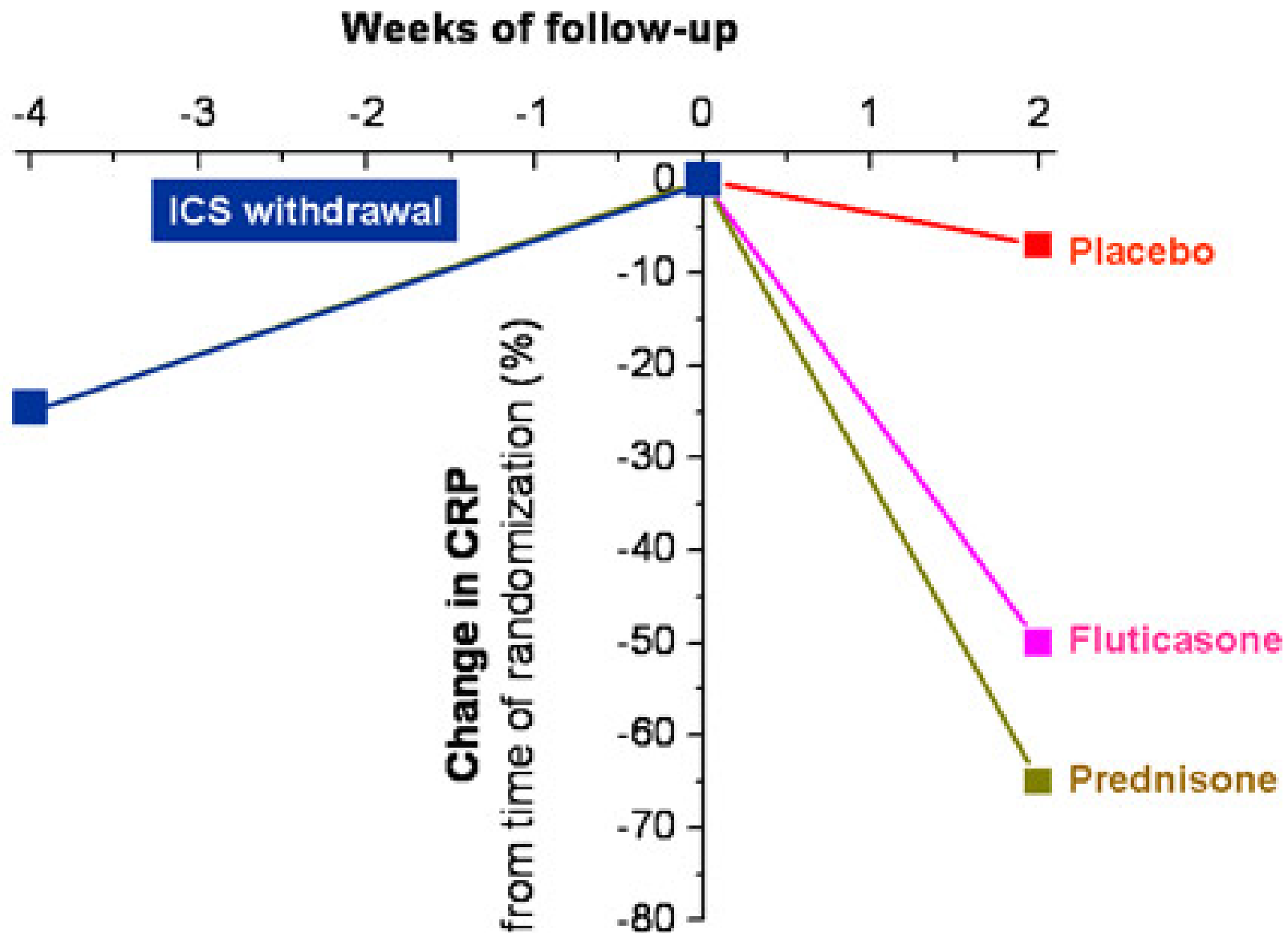
*Los pacientes tenían un FEV<sub>1</sub> del 40%-80% del predicho*

# Reducción porcentual significativa de las células $\text{TNF-}\alpha^+$ y $\text{IFN-}\gamma^+$ con SALM/PF



Los pacientes tenían un  $\text{FEV}_1$  del 40%-80% del predicho

# Steroids reduce systemic inflammation

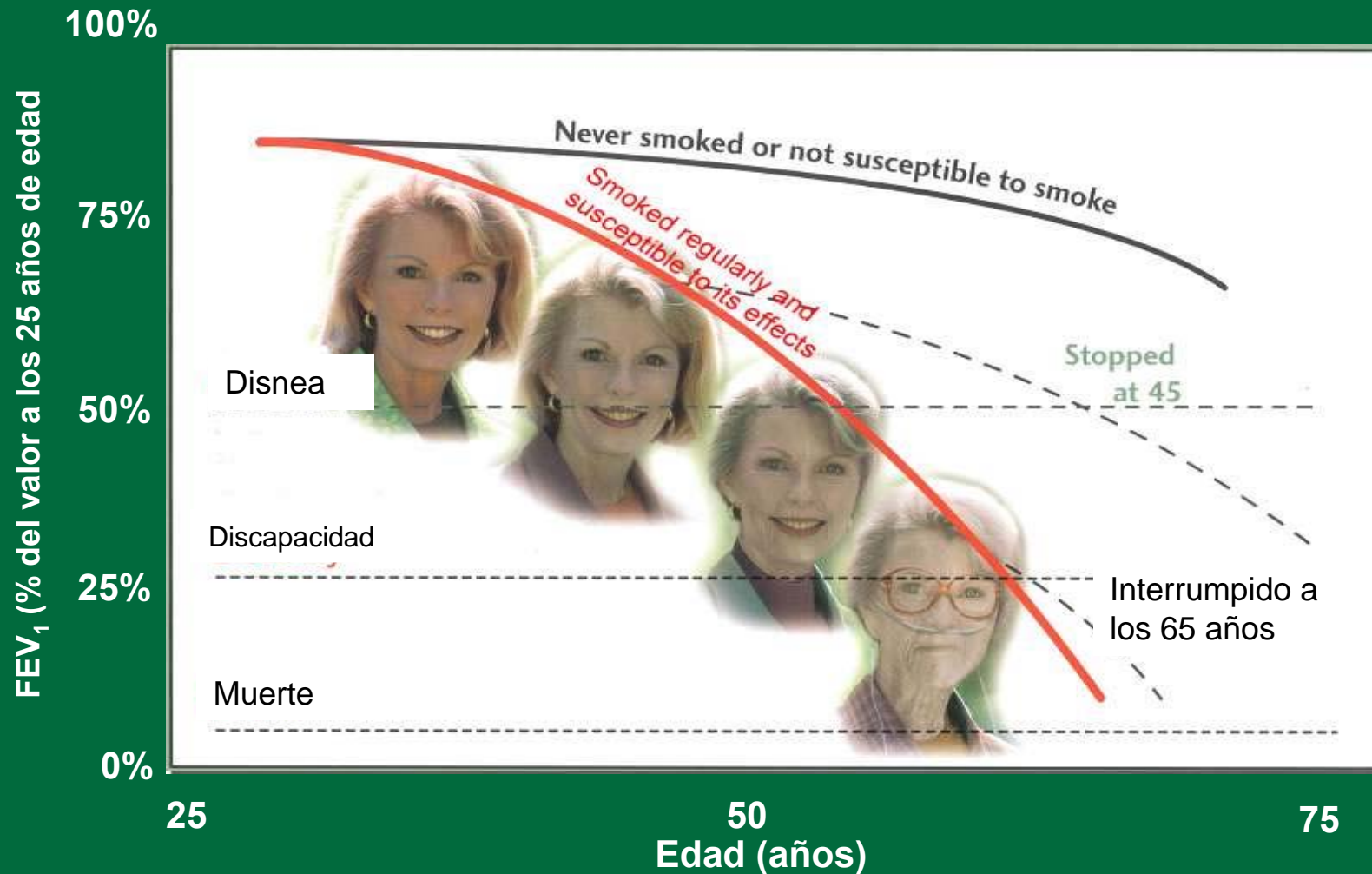




# No sabemos ...

- La historia natural y evolución de los pacientes con EPOC.

# Modelo FEV<sub>1</sub> de progresión de la enfermedad en la EPOC

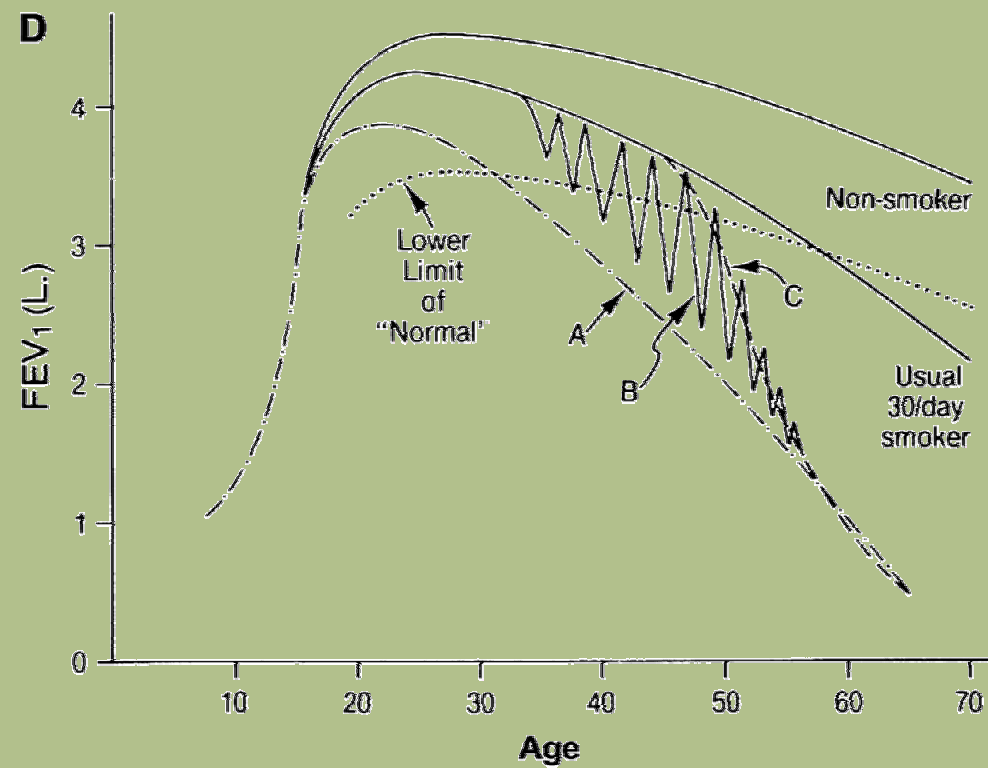


Fases  
EPOC

Moderada

Grave

Muy grave



Variabilidad de la historia natural de la EPOC. Burrows, 1986 .

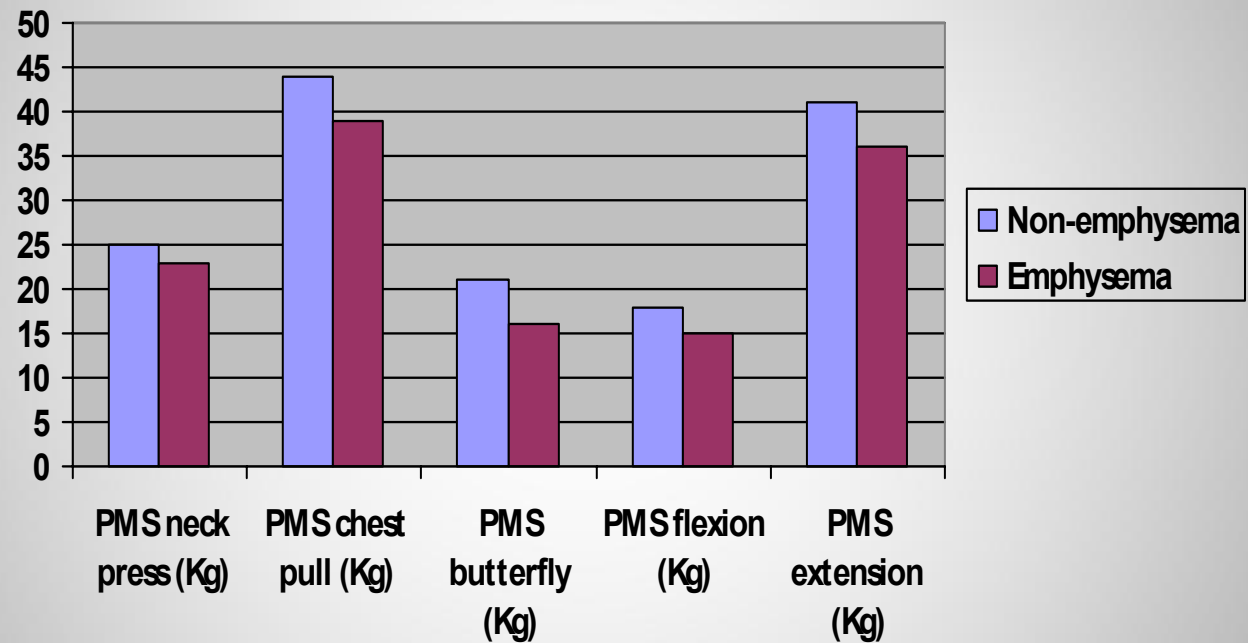
# EPOC: una enfermedad heterogénea

- Factores de riesgo
- Clínica: exacerbaciones, comorbilidad.
- Función pulmonar.
- Imagen: enfisema, no enfisema.
- Evolución: diferentes respuestas al tratamiento.

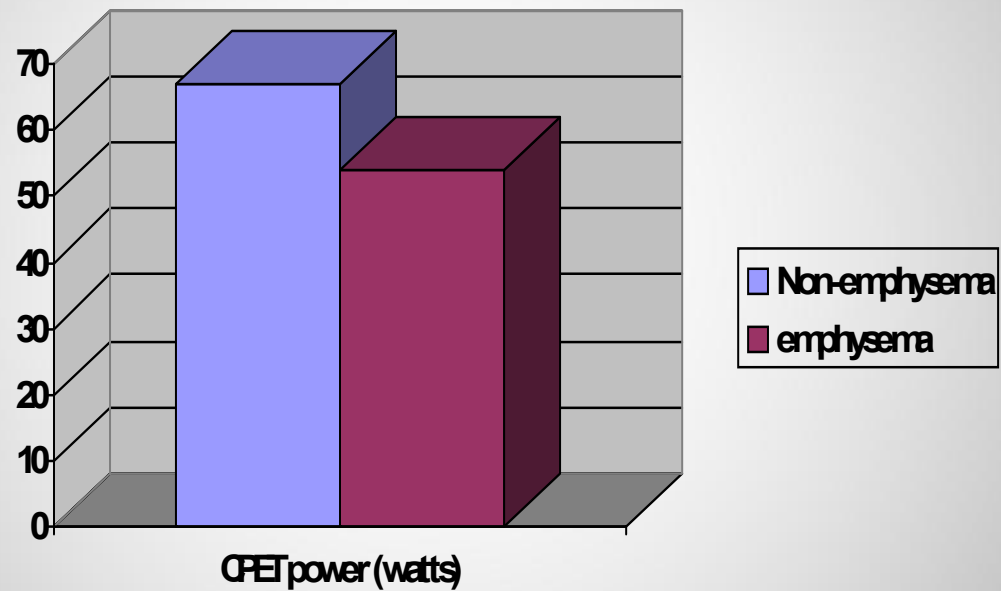
## Clinical and functional characteristics of the 64 male study participants according to COPD phenotype.

Characteristics	Non-emphysema (n = 32)	Emphysema (n = 32)	p value*
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	31.4 ± 5.2	26.5 ± 3.5	< 0.001
FVC (%)	78.3 ± 12.9	90.8 ± 10.1	0.002
FEV <sub>1</sub> (%)	43.3 ± 10.9	41.2 ± 13.9	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	48.2 ± 9.0	38.9 ± 8.5	0.006
RV (%)	152 ± 28	165 ± 45	NS
FRC (%)	138 ± 21	158 ± 29	0.006
TLC (%)	104 ± 12	117 ± 16	0.003
KCO (%)	103 ± 25	65 ± 14	< 0.001
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	44 ± 5.6	40 ± 4.9	0.013
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	70.6±10.6	73.1±11.9	NS

## Differences in peripheral muscle strength between emphysema and non-emphysema patients.




## Differences in cardio-pulmonary exercise test power between emphysema and non-emphysema patients



P Cejudo, F Ortega et al.  
ERS Annual Congress 2007

**ECLIPSE**



**Evaluation of COPD  
Longitudinally to  
Identify Predictive  
Surrogate Endpoints**

**Vestbo J et al. Eur Respir J 2008;31:869-87**

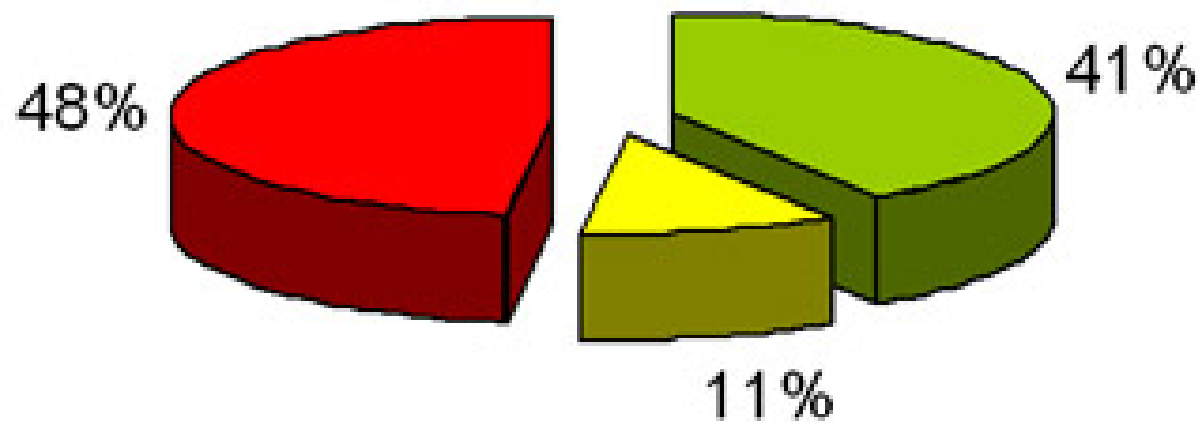


# No sabemos ...

- La historia natural y evolución de los pacientes con EPOC.
- Cual es la prevalencia de la inflamación sistémica en la EPOC.

# CRP distribution in COPD

■ Normal (< 3 mg/L) ■ Elevated (3-5 mg/L) ■ Highly elevated (> 5 mg/L)





# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

[www.archbronconeumol.org](http://www.archbronconeumol.org)



Original

## Caracterización fenotípica y evolución de la EPOC en el estudio PAC-COPD: diseño y metodología

J. Garcia-Aymerich<sup>a,\*</sup>, F.P. Gómez<sup>b</sup>, J.M. Antó<sup>a</sup>, en nombre del Grupo Investigador del Estudio PAC-COPD

<sup>a</sup> Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Institut Municipal d'Investigació Mèdica Hospital del Mar, Universitat Pompeu Fabra, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

<sup>b</sup> Servei de Pneumologia, Institut del Tòrax, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBER de Enfermedades Respiratorias, Barcelona, España

# No sabemos ...

- La historia natural y evolución de los pacientes con EPOC.
- Cual es la prevalencia de la inflamación sistémica en la EPOC.
- Donde se origina y cual es su relación con la inflamación pulmonar.

## Local and systemic inflammation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

	COPD		Controls	
	Ex-smokers (n = 6)	Current smokers (n = 12)	Ex-smokers (n = 7)	Current smokers (n = 10)
<b>Sputum</b>				
sTNF-R55, ng/ml	1.097 (60-2.026) <sup>†‡</sup>	389 (60-2.501)	213 (60-435)	139 (60-428)
<b>Plasma</b>				
sTNF-R55, ng/ml	2.0 (1.6-2.4)	2.0 (1.4-3.3)	1.7 (1.2-2.4)	1.9 (1.2-2.6)
sTNF-R75, ng/ml	2.0 (1.3-2.7)	1.9 (1.4-2.9)	1.6 (1.1-2.7)	1.5 (1.1-2.0)
IL-8, pg/ml	n = 3, 9.7 (8.4-10.4)	n = 1, 10.6	ND	ND

*Definition of abbreviations:* COPD = chronic obstructive pulmonary disease; IL-8 = Interleukin-8; ND = not detectable; sTNF-R55 = soluble TNF receptor 55; sTNF-R75 = soluble TNF receptor 75; TNF = tumor necrosis factor.

\* Data are presented as median (range).

<sup>†</sup> p < 0.05 compared with current smoking COPD patients (Mann-Whitney U test).

<sup>‡</sup> p < 0.05 compared with ex-smoking control subjects (Mann-Whitney U test).

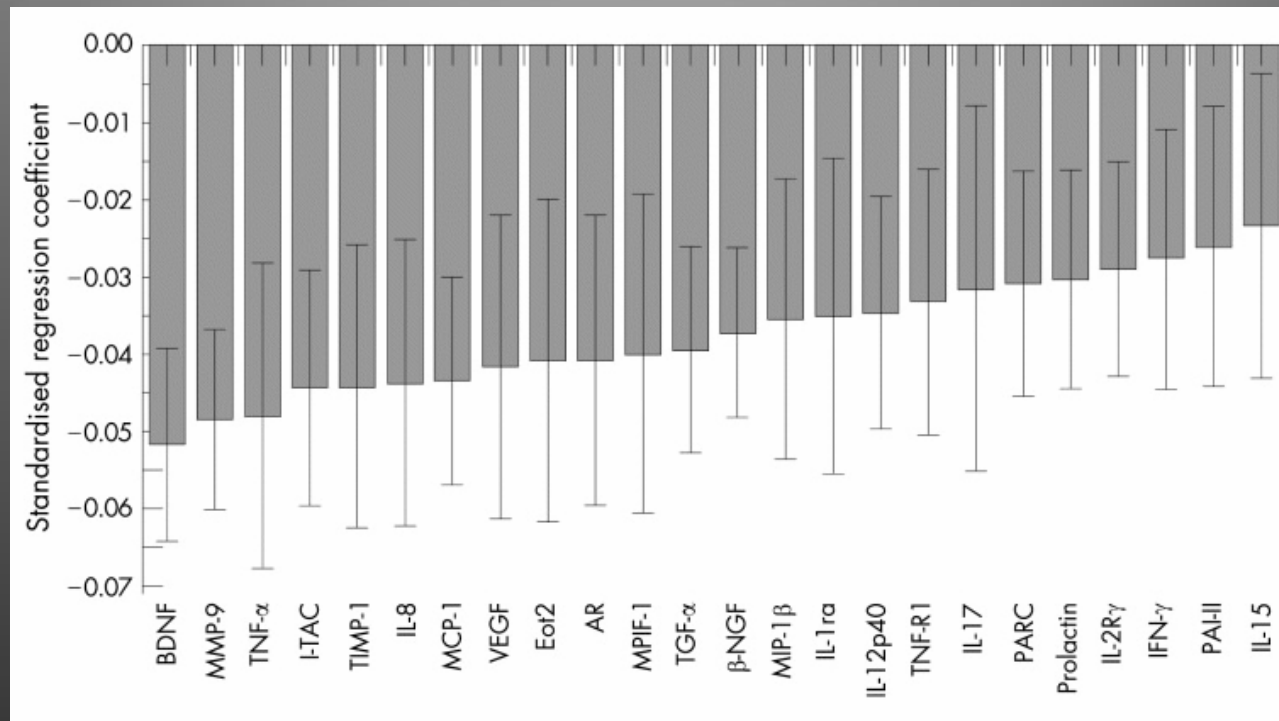
No se demuestra correlación directa entre inflamación local y sistémica

# No sabemos ...

- La historia natural y evolución de los pacientes con EPOC.
- Cual es la prevalencia de la inflamación sistémica en la EPOC.
- Donde se origina y cual es su relación con la inflamación pulmonar.
- **Cual es la relación entre inflamación sistémica y los diversos fenotipos de la EPOC.**

## Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters.

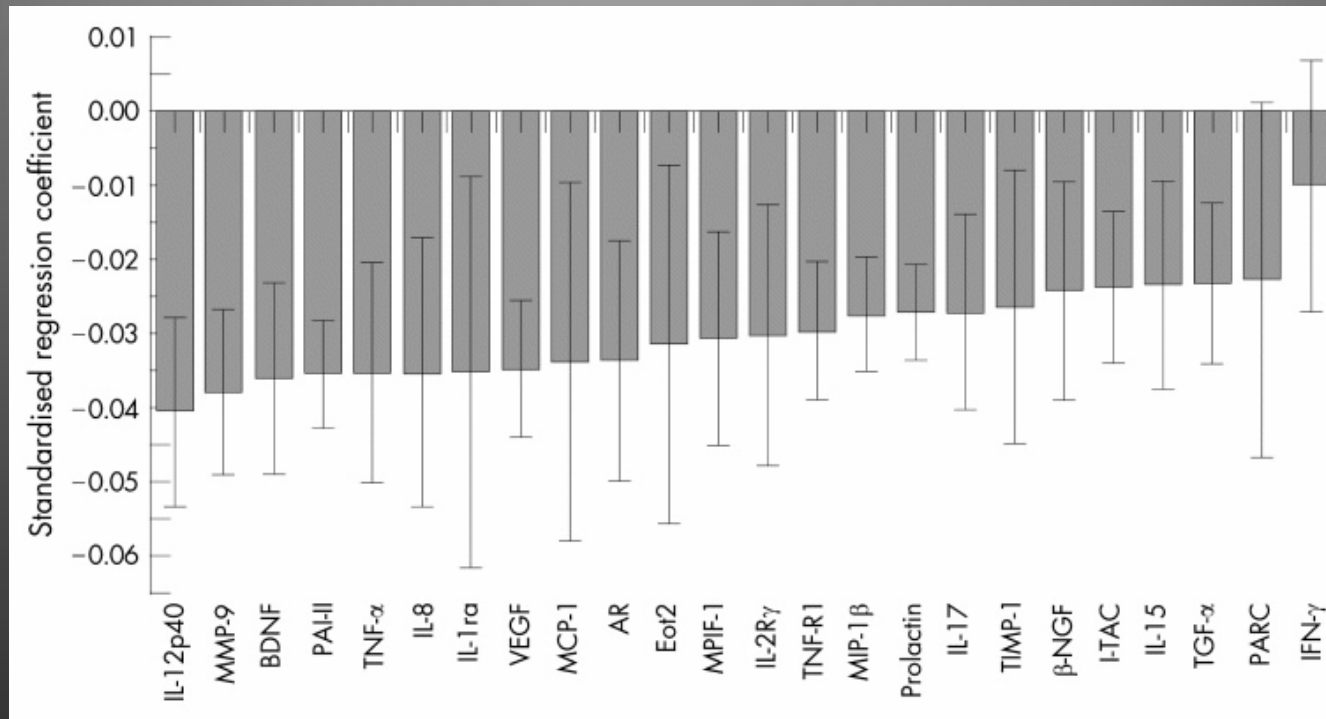
# FEV<sub>1</sub>



Pinto-Plata V et al. Thorax 2007; 62: 595-601.

## Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters.

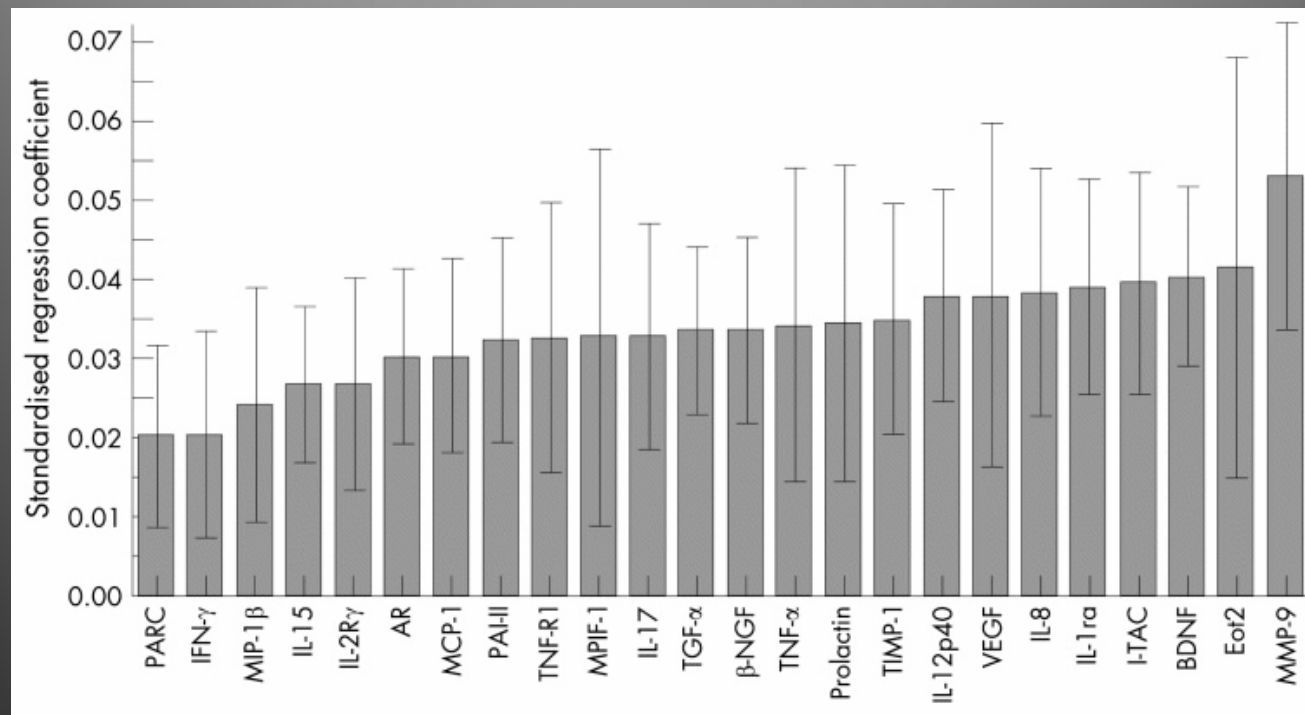
# TLCO





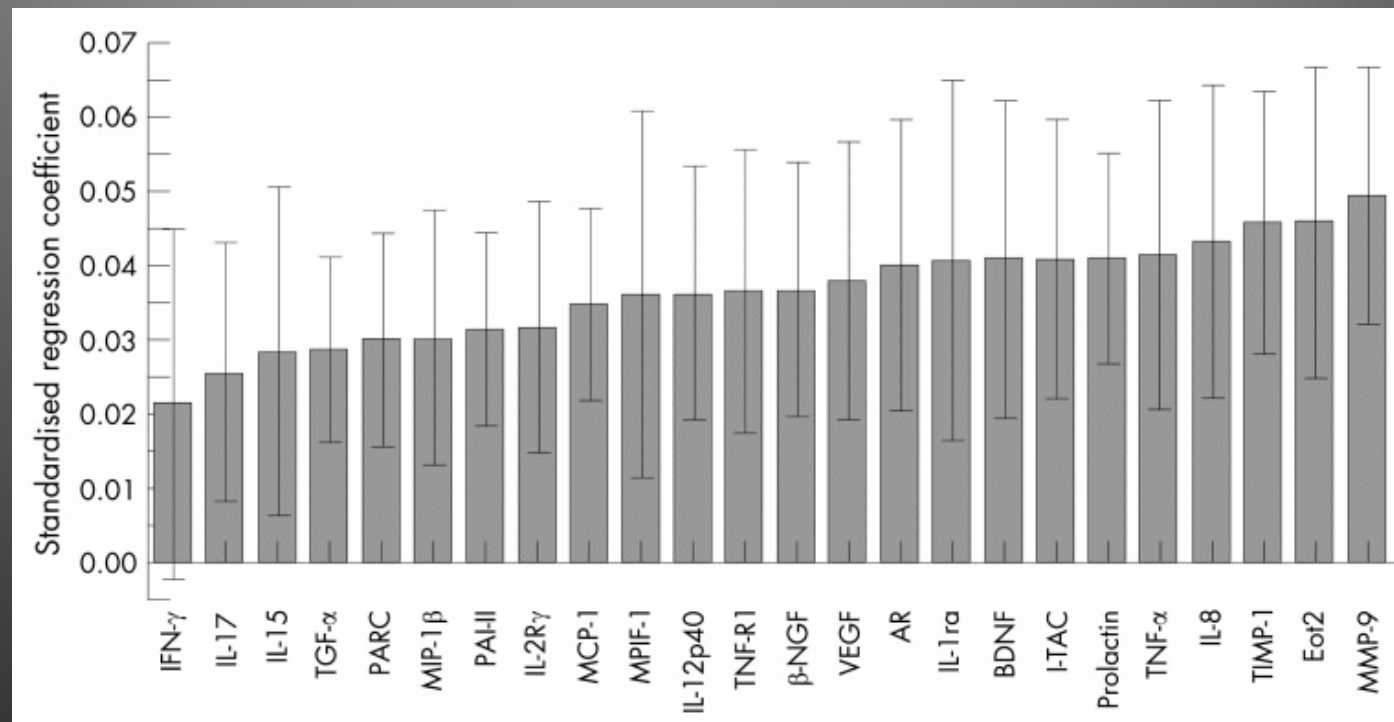
**Profiling serum biomarkers in patients with COPD:  
associations with clinical parameters.**

# Índice BODE



**Profiling serum biomarkers in patients with COPD:  
associations with clinical parameters.**

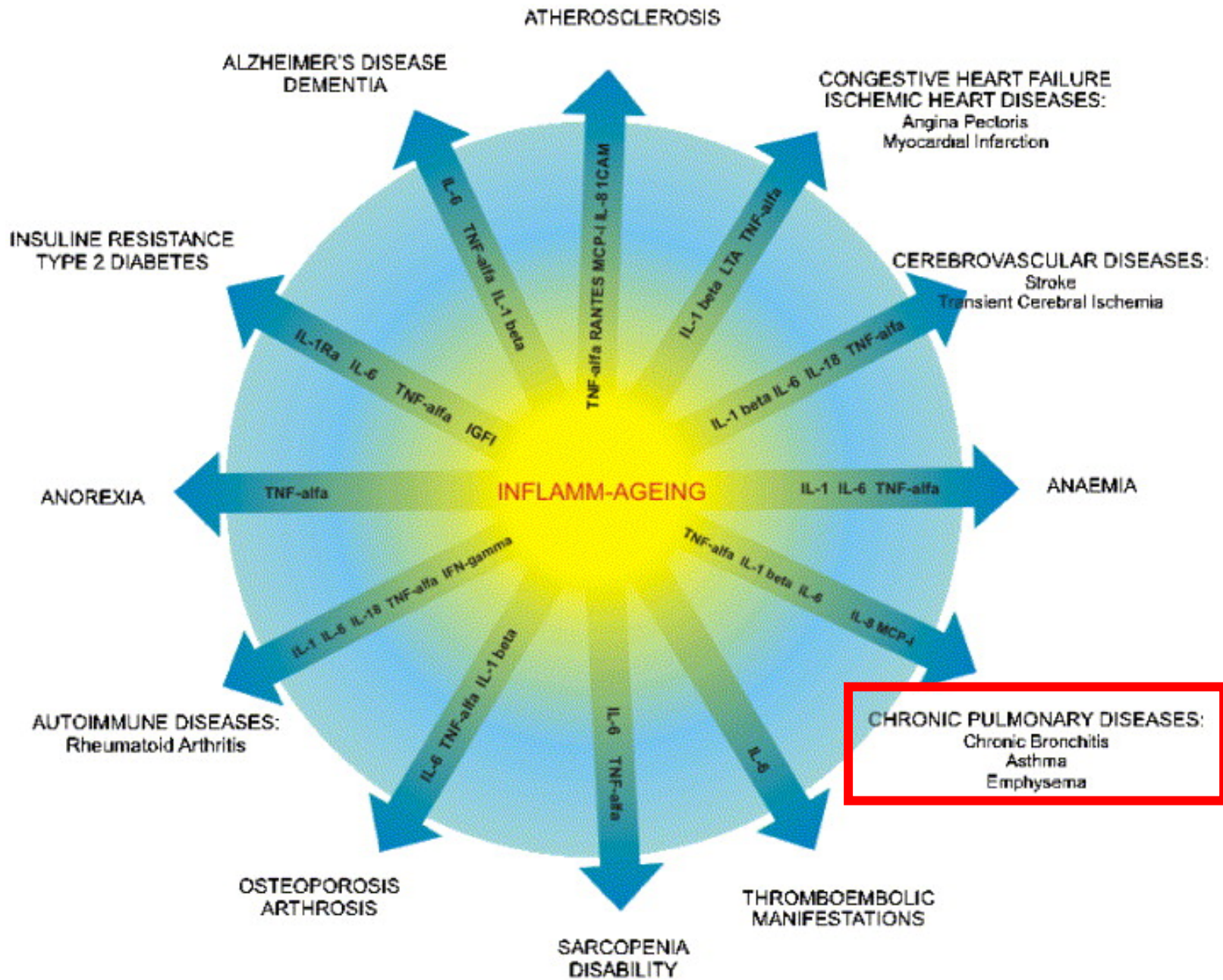
# Exacerbaciones



Pinto-Plata V et al. Thorax 2007; 62: 595-601.

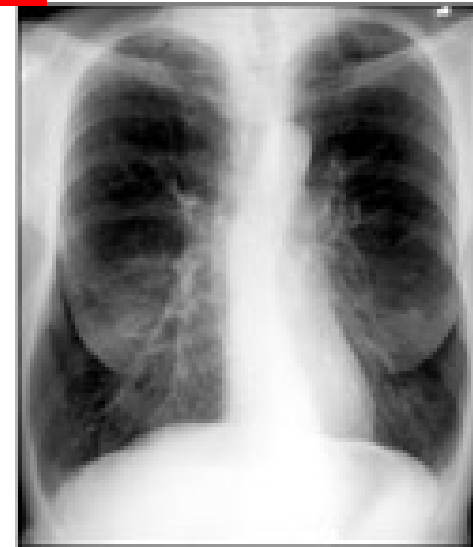
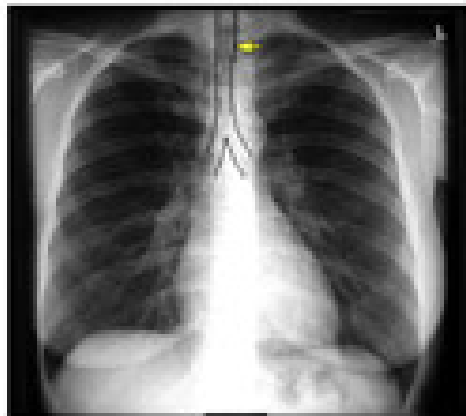
# No sabemos ...

- La historia natural y evolución de los pacientes con EPOC.
- Cual es la prevalencia de la inflamación sistémica en la EPOC.
- Donde se origina y cual es su relación con la inflamación pulmonar.
- Cual es la relación entre inflamación sistémica y los diversos fenotipos de la EPOC.
- Como se origina la inflamación en la EPOC.

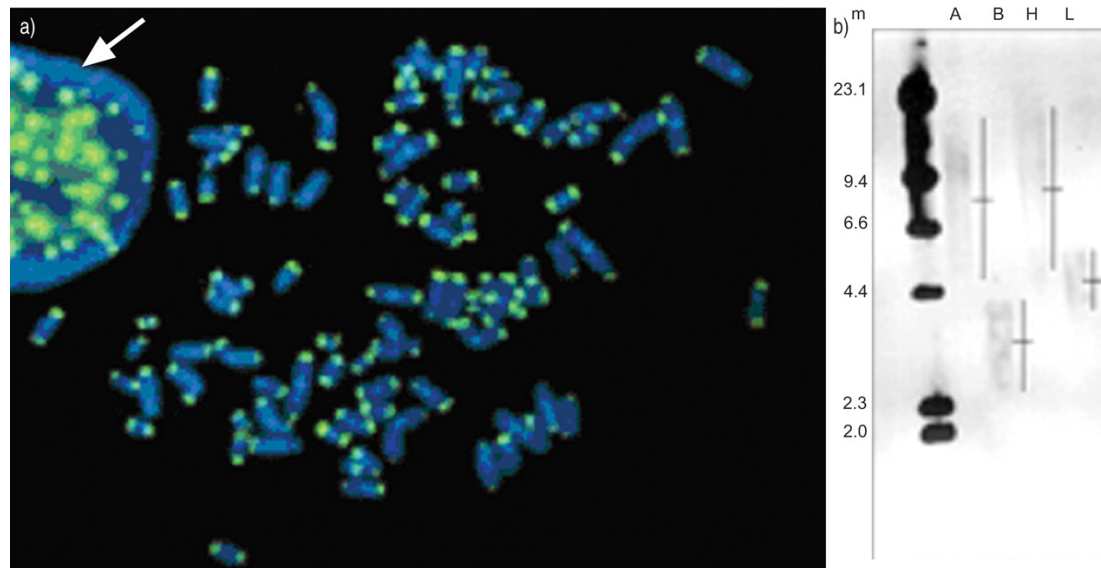




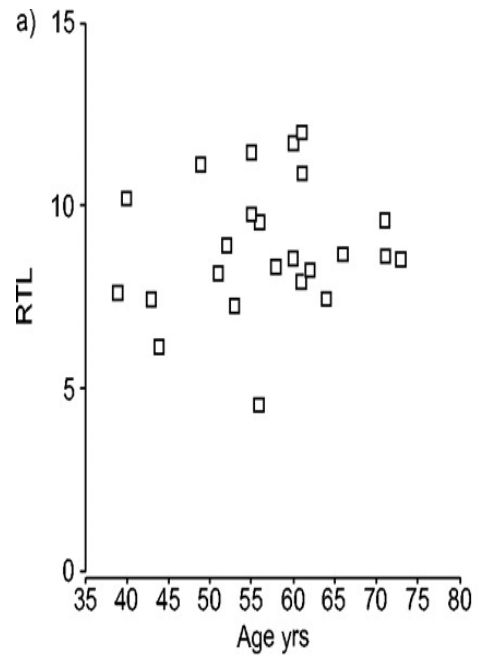
**EPOC=¿Envejecimiento pulmonar acelerado?**



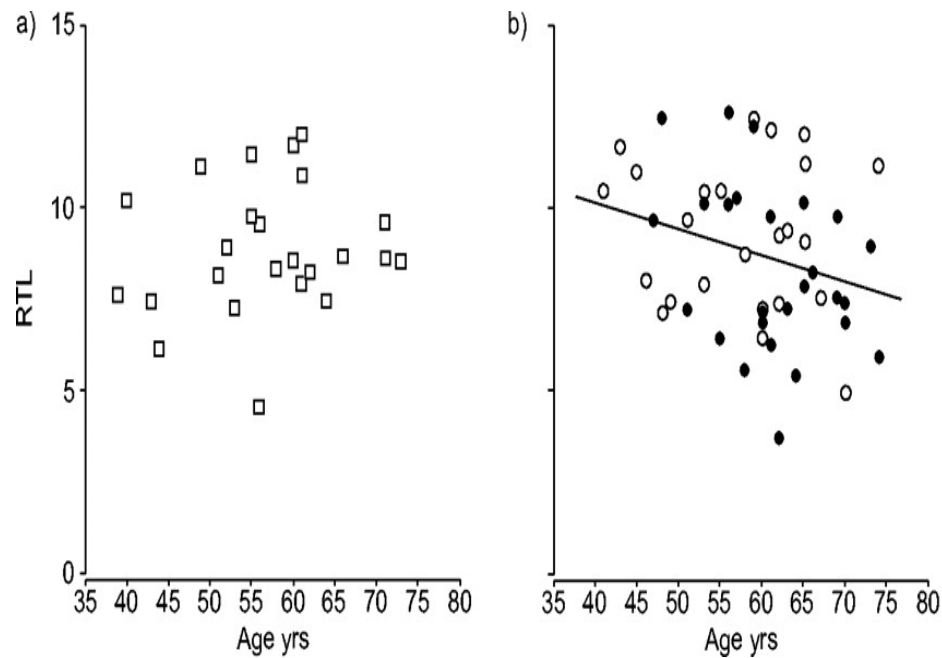
# Telomere shortening in smokers with and without COPD



# Telomere shortening in smokers with and without COPD

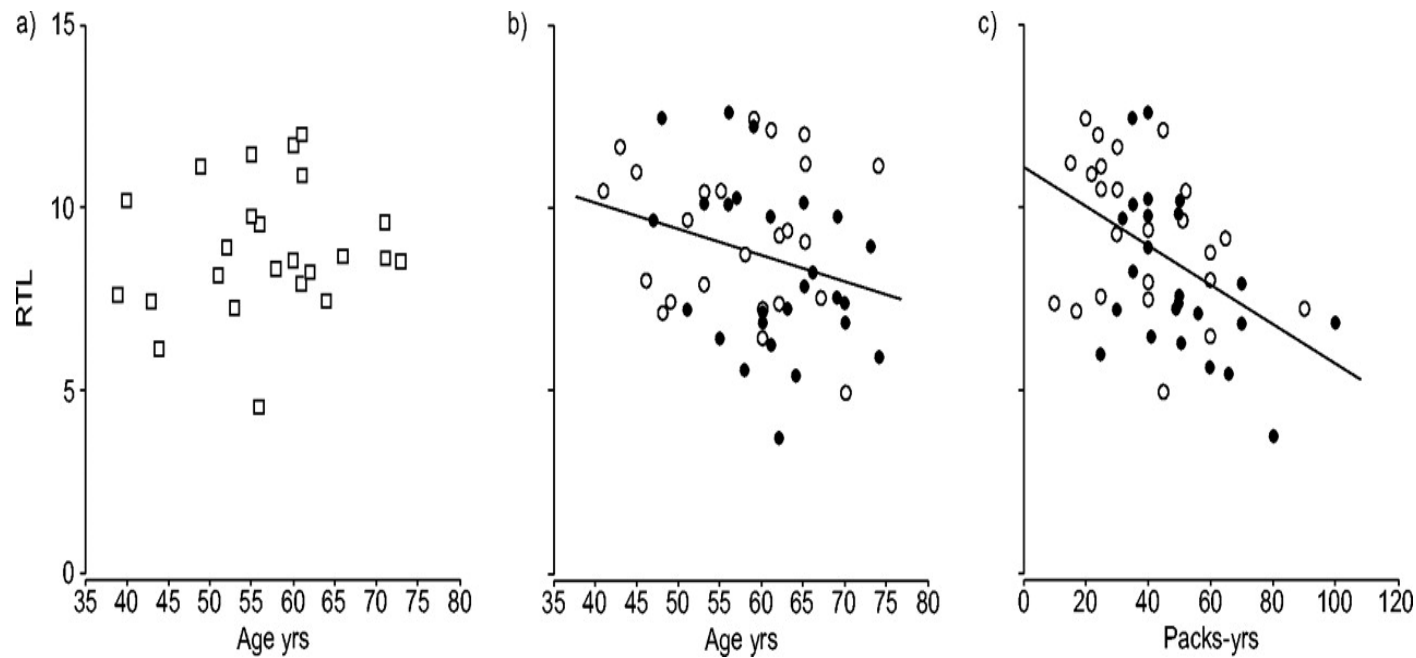


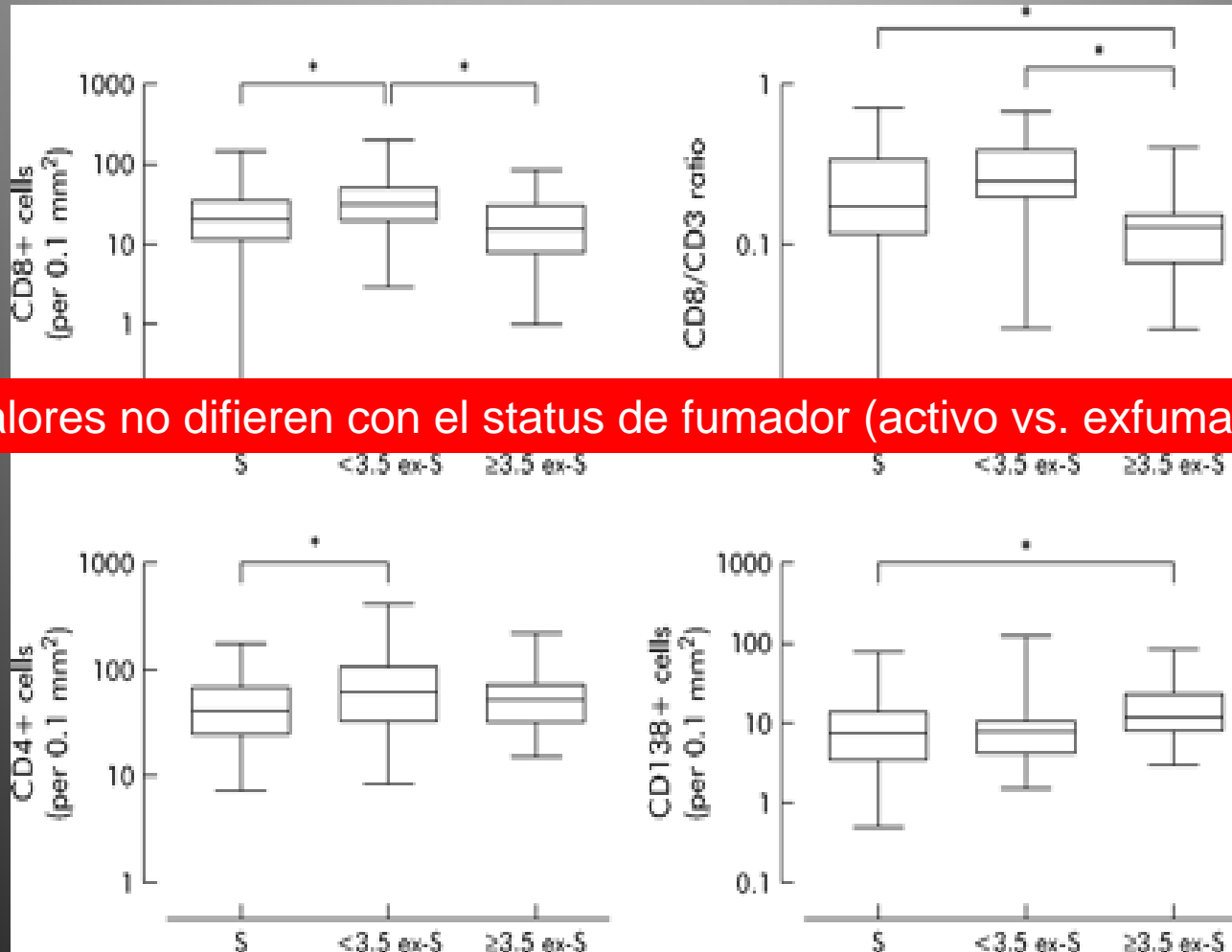
# Telomere shortening in smokers with and without COPD





# Telomere shortening in smokers with and without COPD

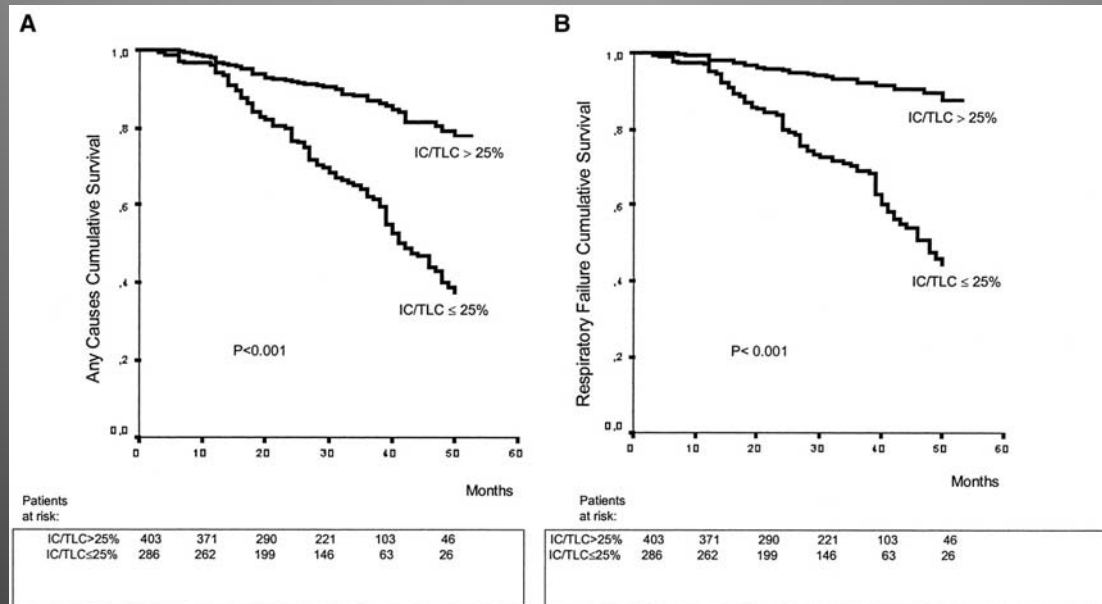




Los valores no difieren con el status de fumador (activo vs. exfumador)

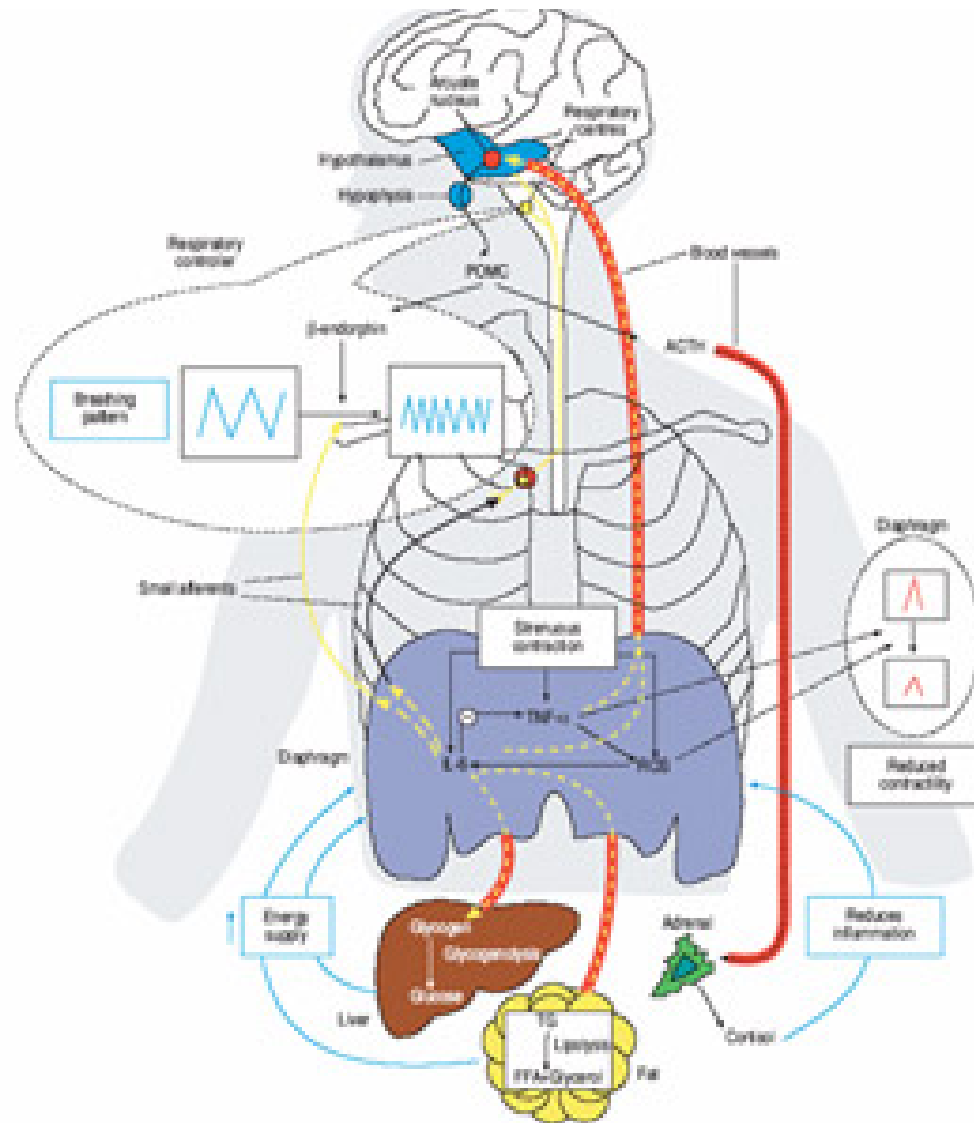
# Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

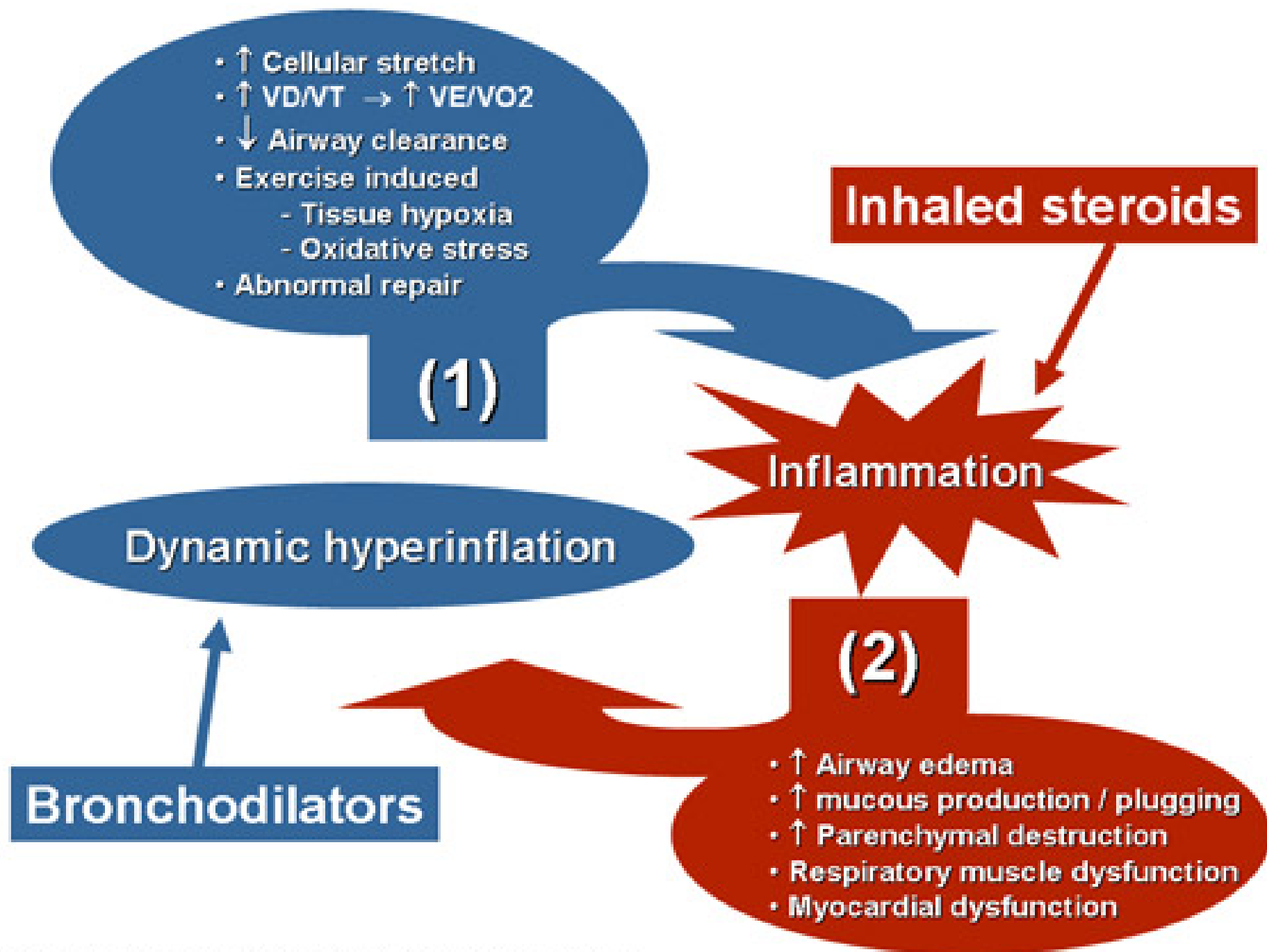
## FRACCIÓN INSPIRATORIA



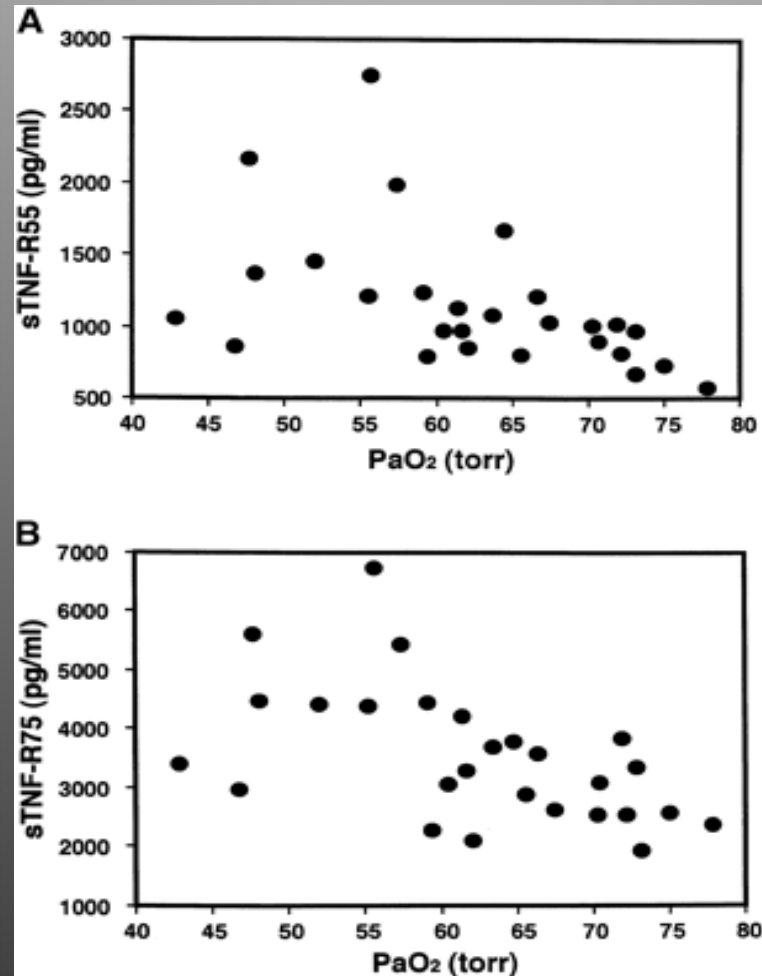
Casanova C et al. AJRCCM 2005;171:591-597.

# La distensión celular estimula la producción de mediadores inflamatorios

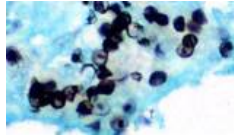




The relationship between chronic hypoxemia and activation of the Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  System in patients with COPD.



Takabatake N et al. AJRCCM 2000;161:1179-84.



# *Pneumocystis*

¿Favorecer colonización?

Obstrucción

Contracción del músculo liso  
Incremento del tono colinérgico  
Hiperreactividad bronquial  
Falta de Elasticidad

Inflamación

**Incremento:**  
- neutrofilos,  
- macrófagos,  
- linfocitos CD8+  
- IL-8, TNF $\alpha$   
LTB<sub>4</sub> elevado  
Proteasa/anti-proteasa desequilibrado  
Edema mucoso

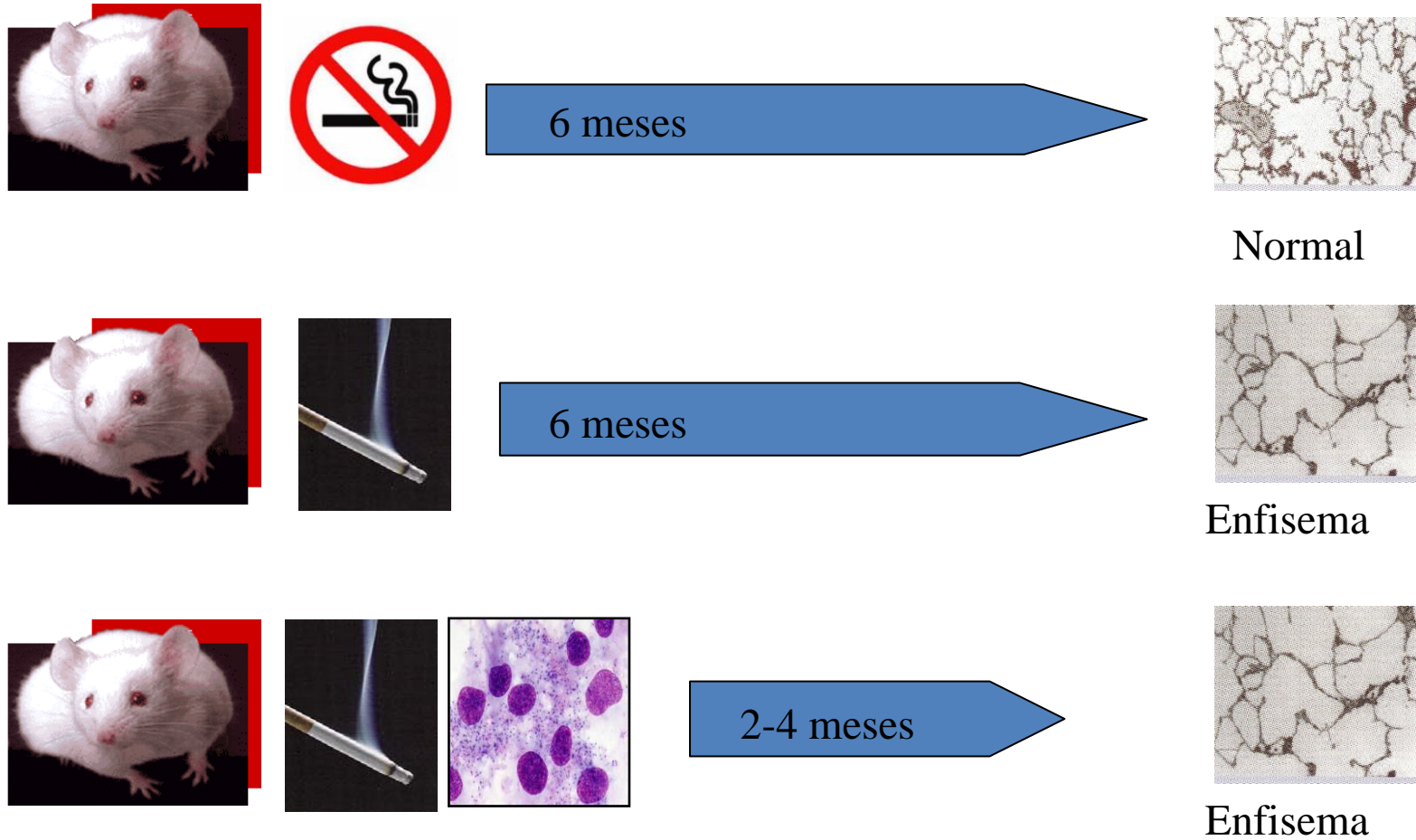
Cambios estructurales

**Destrucción alveolar**  
Hiperplasia epitelial  
Hipertrofia glandular  
Metaplasia de célula caliciforme  
**Fibrosis de la vía aérea**

Disfunción mucociliar

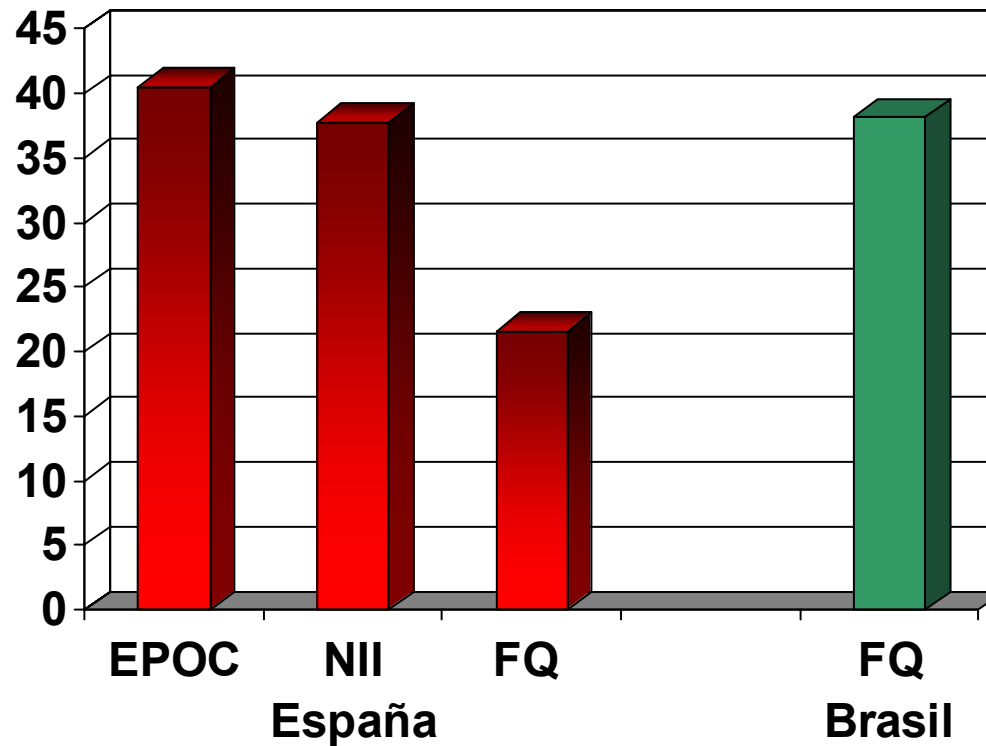
Hipersecreción mucosa  
Incremento de la viscosidad del moco  
Reducción del transporte mucociliar  
Daño en la mucosa

# EFFECTO DE LA COLONIZACIÓN POR *PNEUMOCYSTIS* SOBRE EL DESARROLLO DE ENFISEMA





# COLONIZACIÓN POR *PNEUMOCYSTIS* EN DIFERENTES ENFERMEDADES PULMONARES



*Calderón E, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 545-9.*

*Respaldiza N, et al. Clin Microbiol Infect. 2005; 11:1012-5.*

*Vidal S, et al. Clin Microbiol Infect. 2006;12: 231-5.*

*Wissmann G, et al. 29 Congreso Mundial MI, Buenos Aires, Septiembre 2008*

# PNEUMOCYSTIS Y EPOC

## Pacientes con EPOC con y sin colonización por *P. jirovecii*

Características	Colonizados N=13	No colonizados N= 55	P
Edad media	61,3	60	NS
Hombres (%)	69,2%	74,6%	NS
Tabaquismo (paquetes/año)	68	57	NS
FEV1	21%	62%	0,001
FEV1/FVC	32	54	0,006

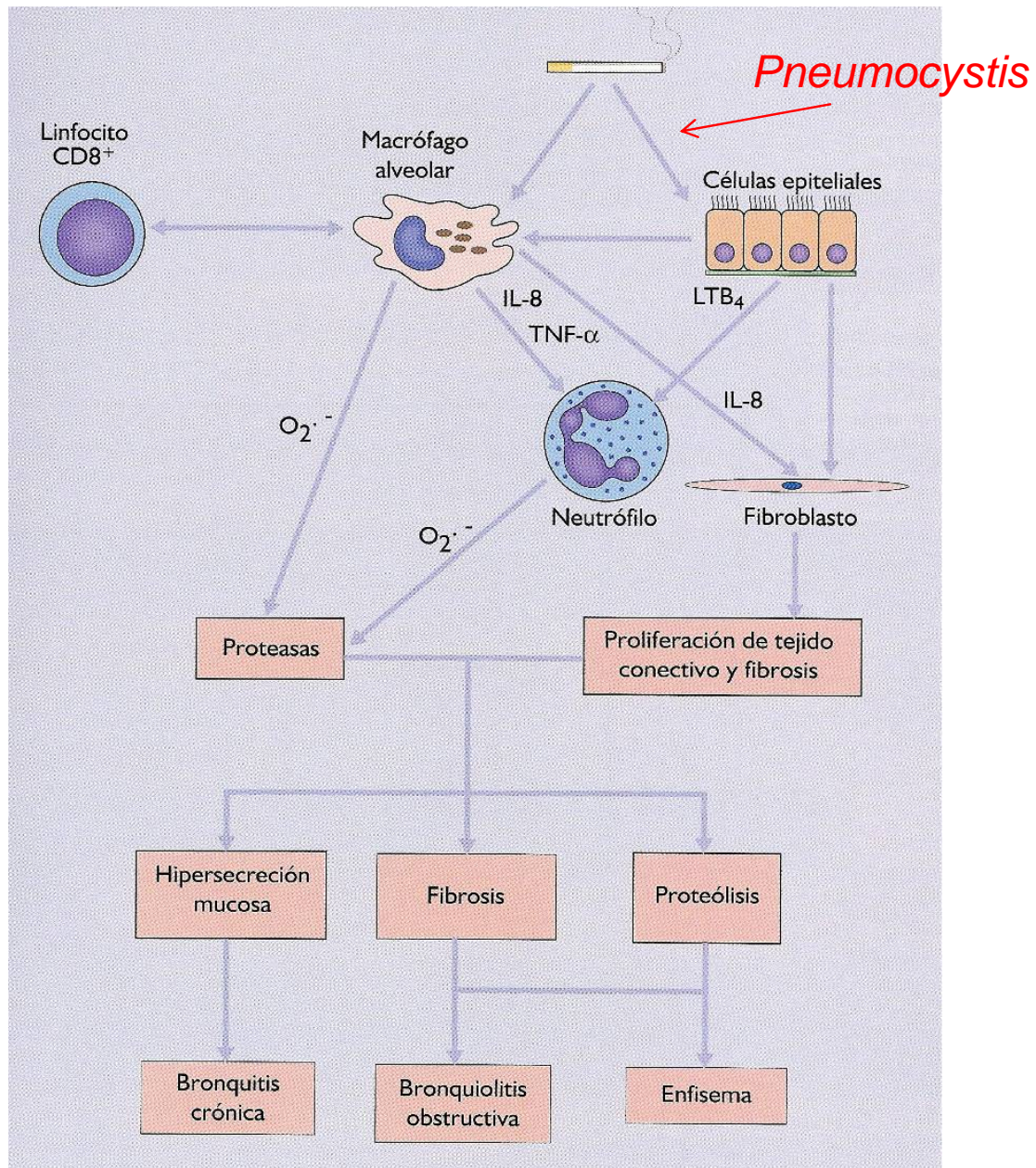
En el 36,7% de los pacientes con EPOC muy grave (Estadio IV de la Guía GOLD) existía colonización por *P. jirovecii* frente al 5,3% en sujetos con estadios menores

*Morris A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 408-13.*

# AUMENTO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON EPOC COLONIZADOS POR PNEUMOCYSTIS

Características y datos de laboratorio	EPOC no colonizador por <i>P. jirovecii</i> (n= 23)	EPOC colonizados por <i>P. jirovecii</i> (n= 28)	Valor de P
Edad en años (media ± DE)	74 ± 8,6	70,1 ± 9,8	0,14*
Varones (%)	91%	75%	0,13**
Tabaquismo (%)	39%	33%	0,72**
FEV <sub>1</sub> % (media ± DE)	42,2 ± 15,3	47,7 ± 23,1	0.52*
Linfocitos circulantes/μl (media ± DE)	1555,6 ± 901,1	1798,5 ± 731,5	0.36*
Leucocitos circulantes/μl (media ± DE)	11242,6 ± 4135,3	9954,5 ± 5344,4	0.4*
<b>IL-8 en pg/ml (media ± DE)</b>	<b>13,89 ± 13,87</b>	<b>21,26 ± 9,25</b>	<b>0,028*</b>
<b>TNF-α en pg/ml (media ± DE)</b>	<b>3,57 ± 2,03</b>	<b>8,15 ± 10,6</b>	<b>0,047*</b>
<b>IL-6 en pg/ml (media ± DE)</b>	<b>5,34 ± 5,45</b>	<b>16,95 ± 25,06</b>	<b>0,038*</b>

\*Student's t-test; \*\*Mann-Whitney U-test



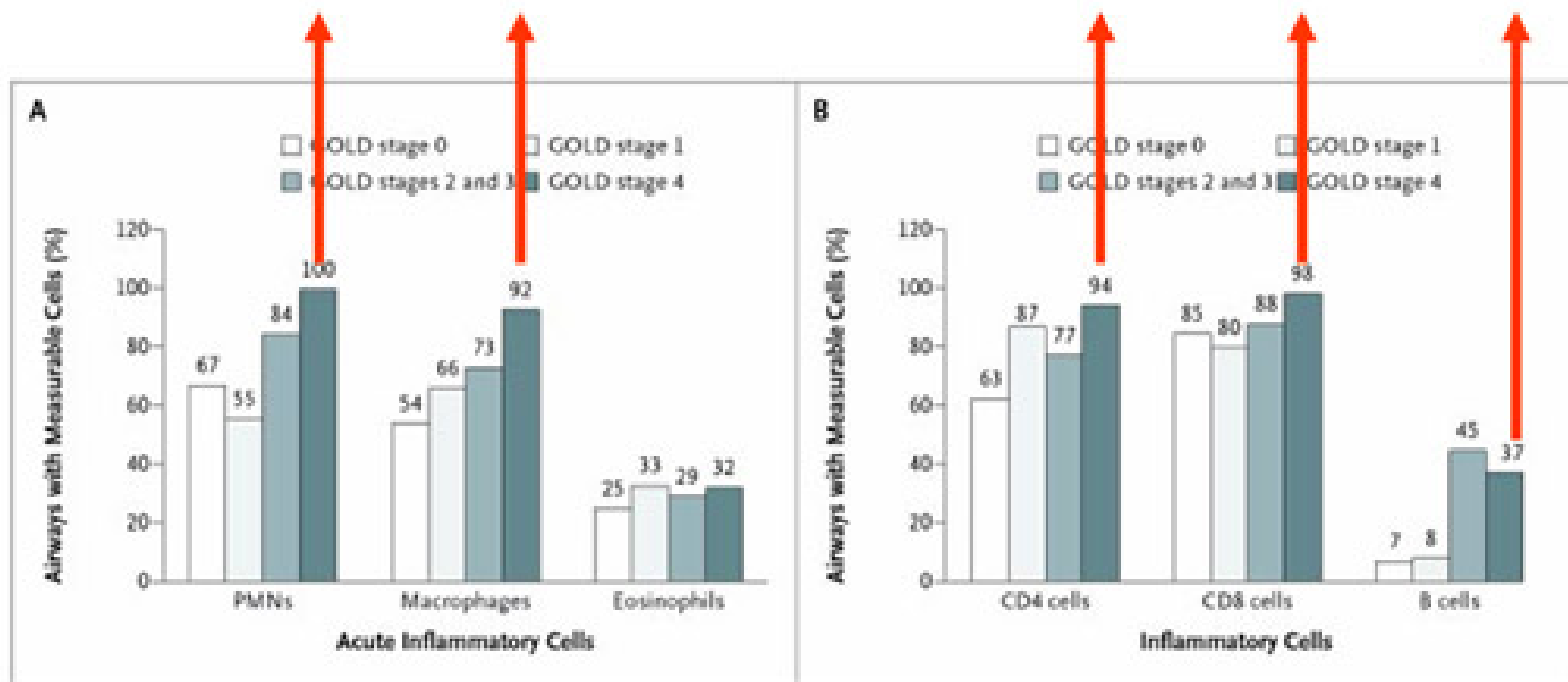
# Hypothesis: Does COPD have an autoimmune component?

A Agustí, W MacNee, K Donaldson, M Cosio

---

A new hypothesis that considers the role of the immune system in the pathogenesis of COPD is explored which, if true, will generate new therapeutic opportunities in this condition.

## Ex-fumadores > 10 años!

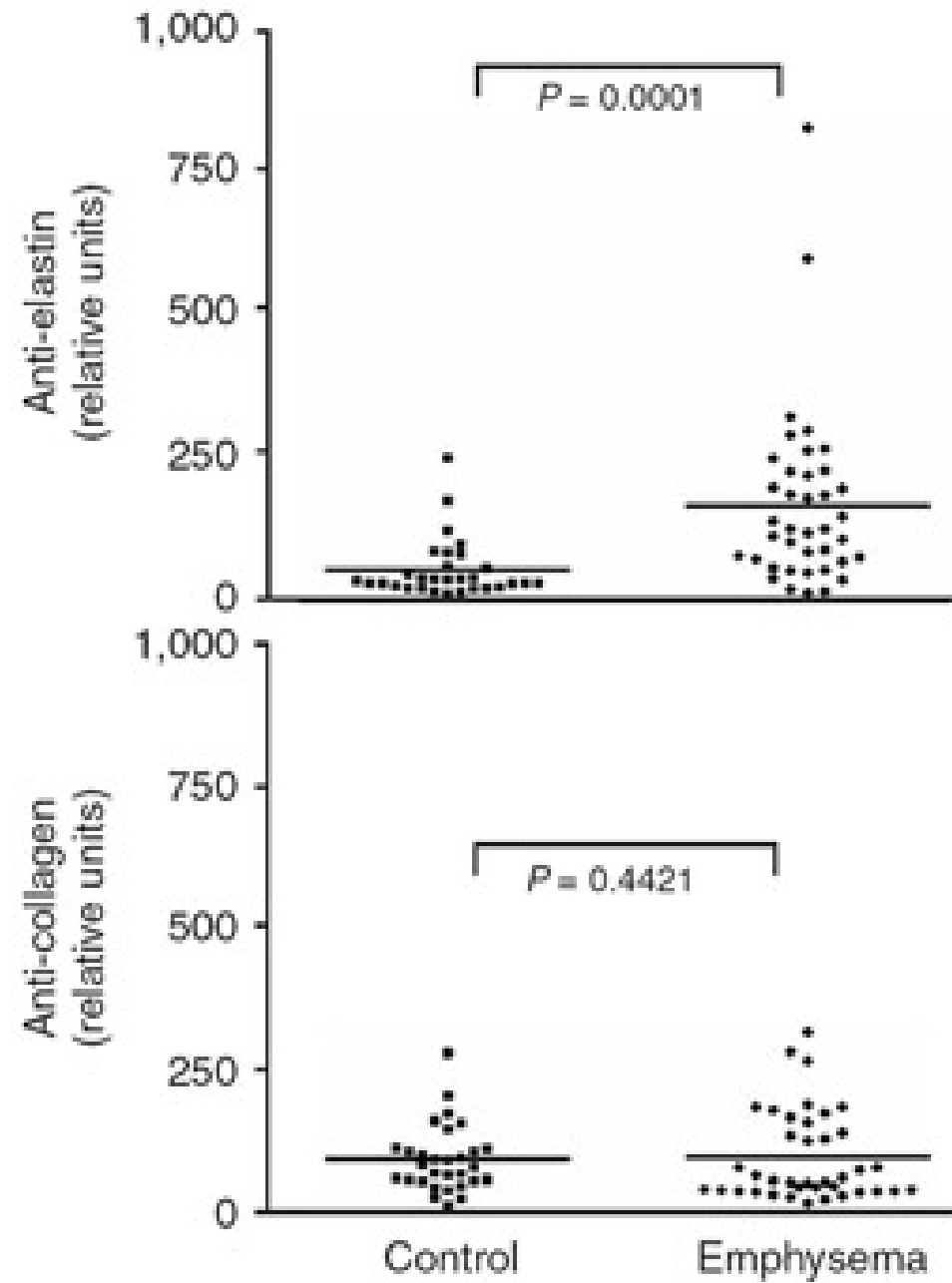


¿Mecanismo(s) de auto-perpetuación de la inflamación?

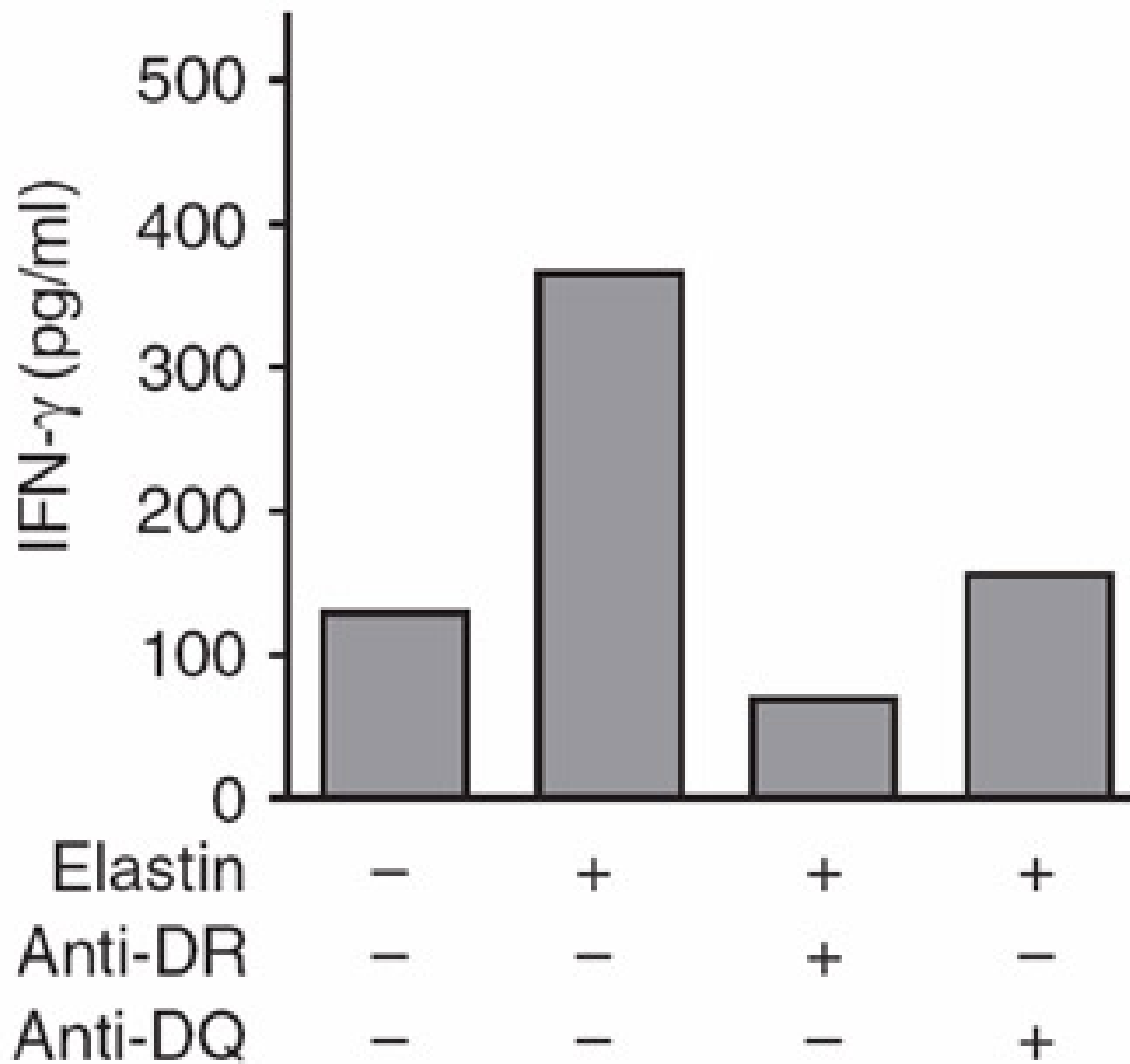
# Antielastin autoimmunity in tobacco smoking–induced emphysema

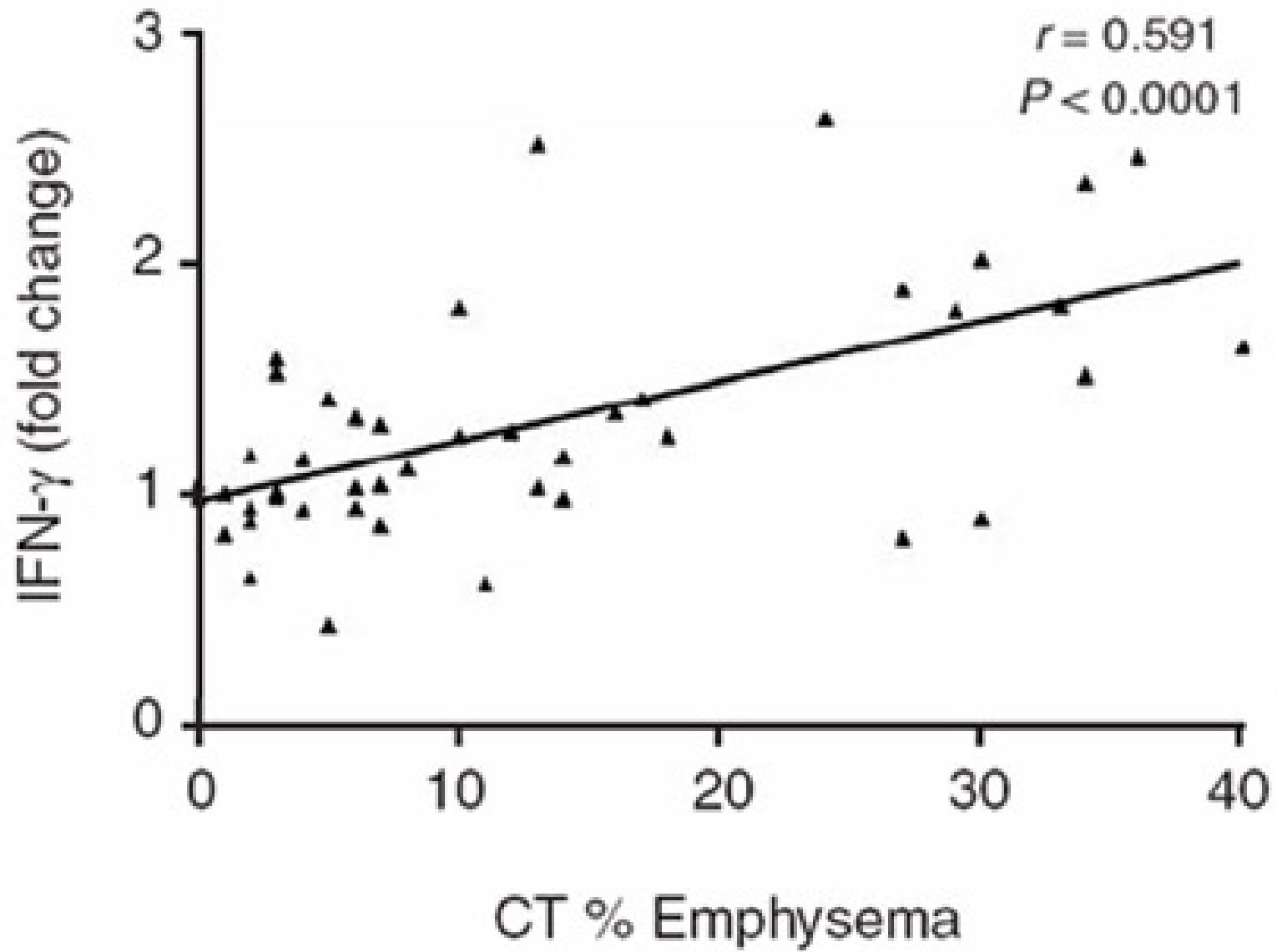
Seung-Hyo Lee<sup>1</sup>, Sangeeta Goswami<sup>2</sup>, Ariel Grudo<sup>1</sup>,  
Li-zhen Song<sup>1</sup>, Venkata Bandi<sup>1</sup>, Sheila Goodnight-White<sup>1</sup>,  
Linda Green<sup>3</sup>, Joan Hacken-Bitar<sup>4</sup>, Joseph Huh<sup>5,6</sup>,  
Faisal Bakaeen<sup>5,6</sup>, Harvey O Coxson<sup>7</sup>, Sebastian Cogswell<sup>7</sup>,  
Claudine Storness-Bliss<sup>7</sup>, David B Corry<sup>1,2</sup> &  
Farrah Kheradmand<sup>1,2</sup>

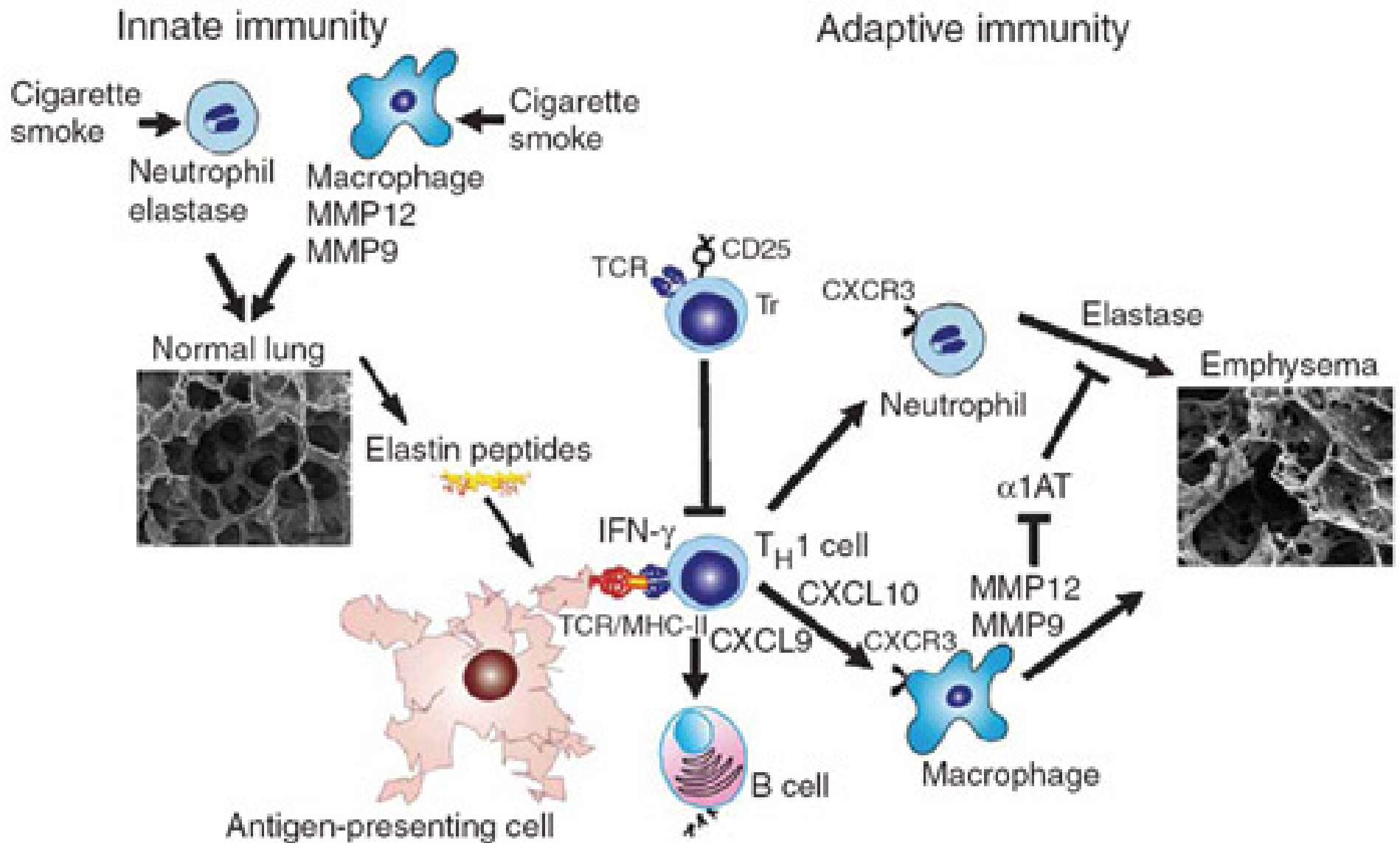
Lee SH *et al.* *Nat. Med* 13 (5):567-569, 2007.







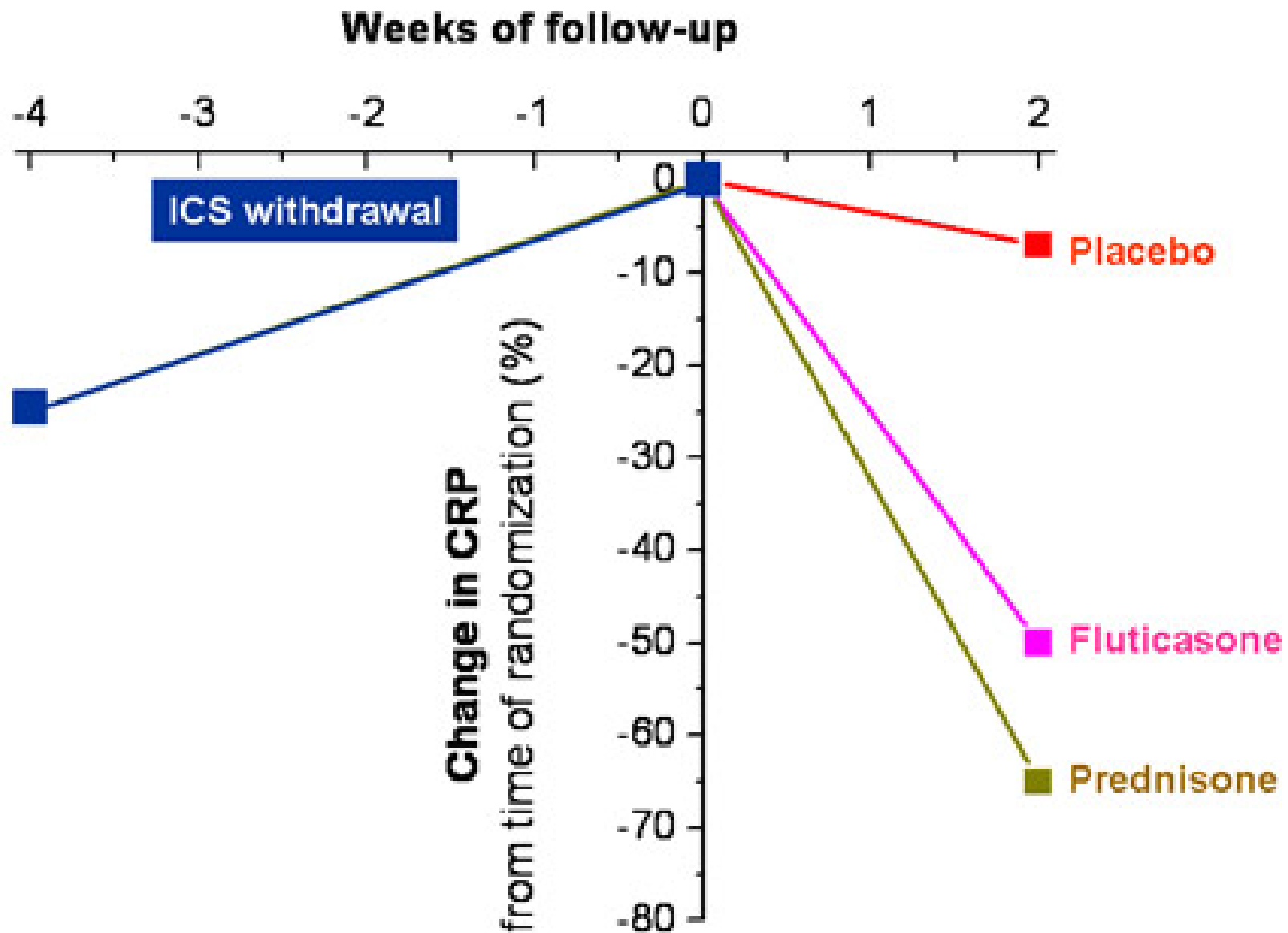




# No sabemos ...

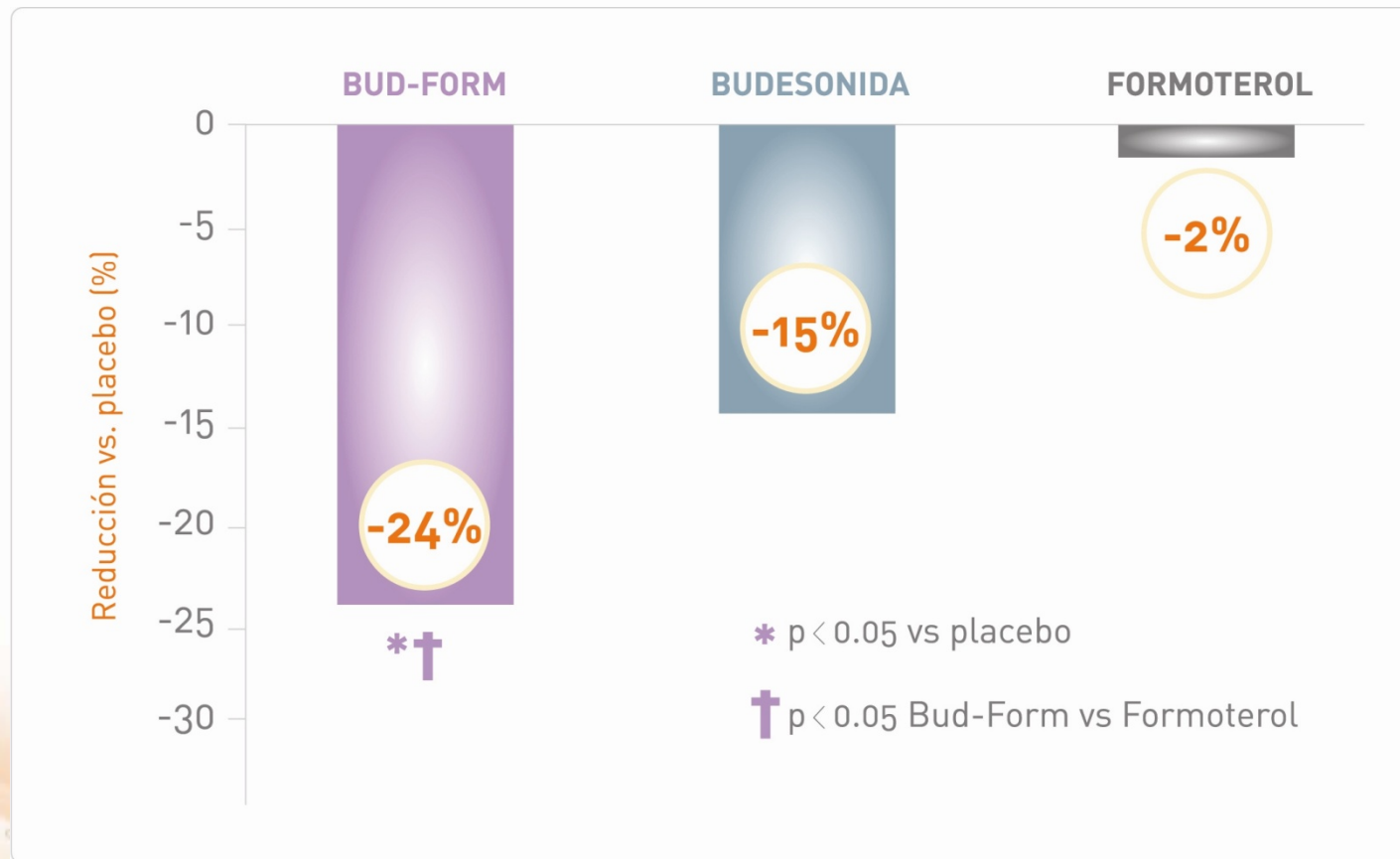
- La historia natural y evolución de los pacientes con EPOC.
- Cual es la prevalencia de la inflamación sistémica en la EPOC.
- Donde se origina y cual es su relación con la inflamación pulmonar.
- Cual es la relación entre inflamación sistémica y los diversos fenotipos de la EPOC.
- Como se origina la inflamación en la EPOC.
- **Que resultados clínicos aporta la reducción de la inflamación sistémica.**

# Steroids reduce systemic inflammation

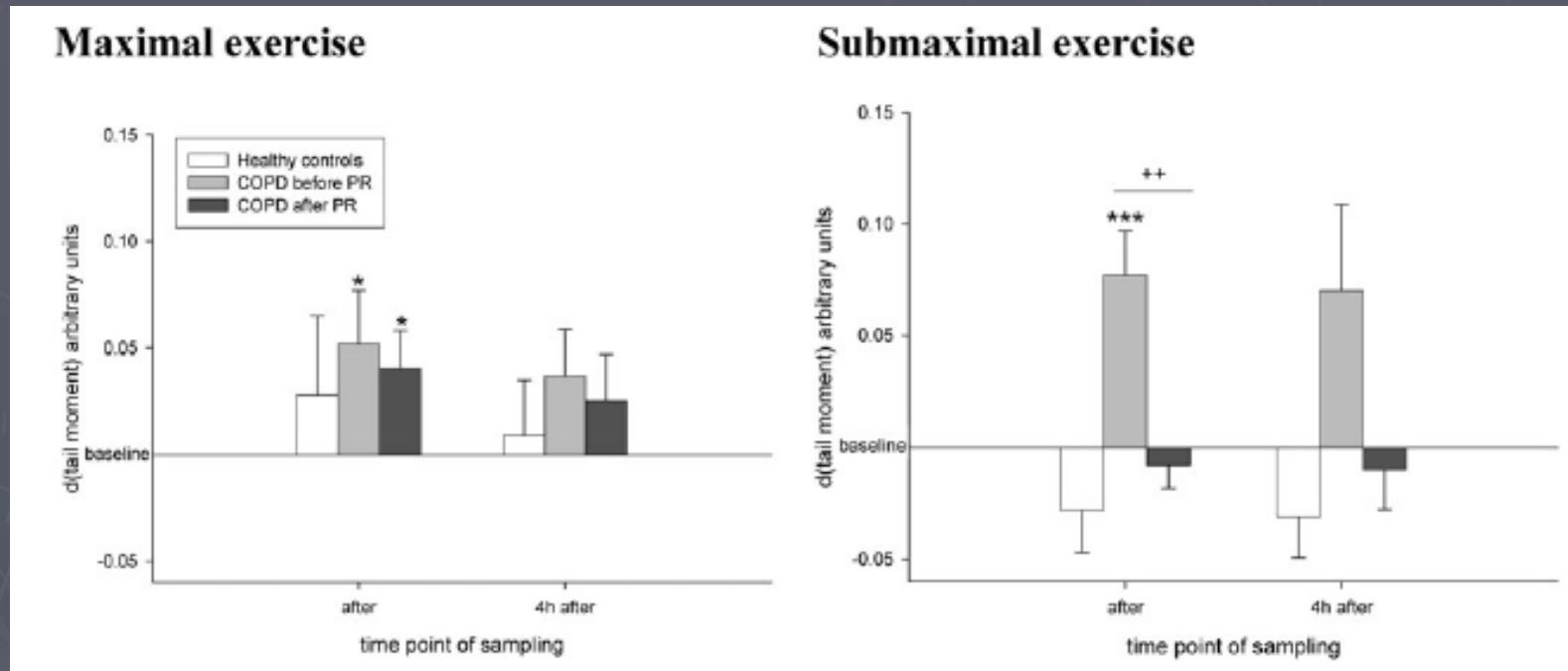


## BRONCODILATADORES AP + CORTICOIDES

Budesónida-formoterol reduce las exacerbaciones severas por paciente y año



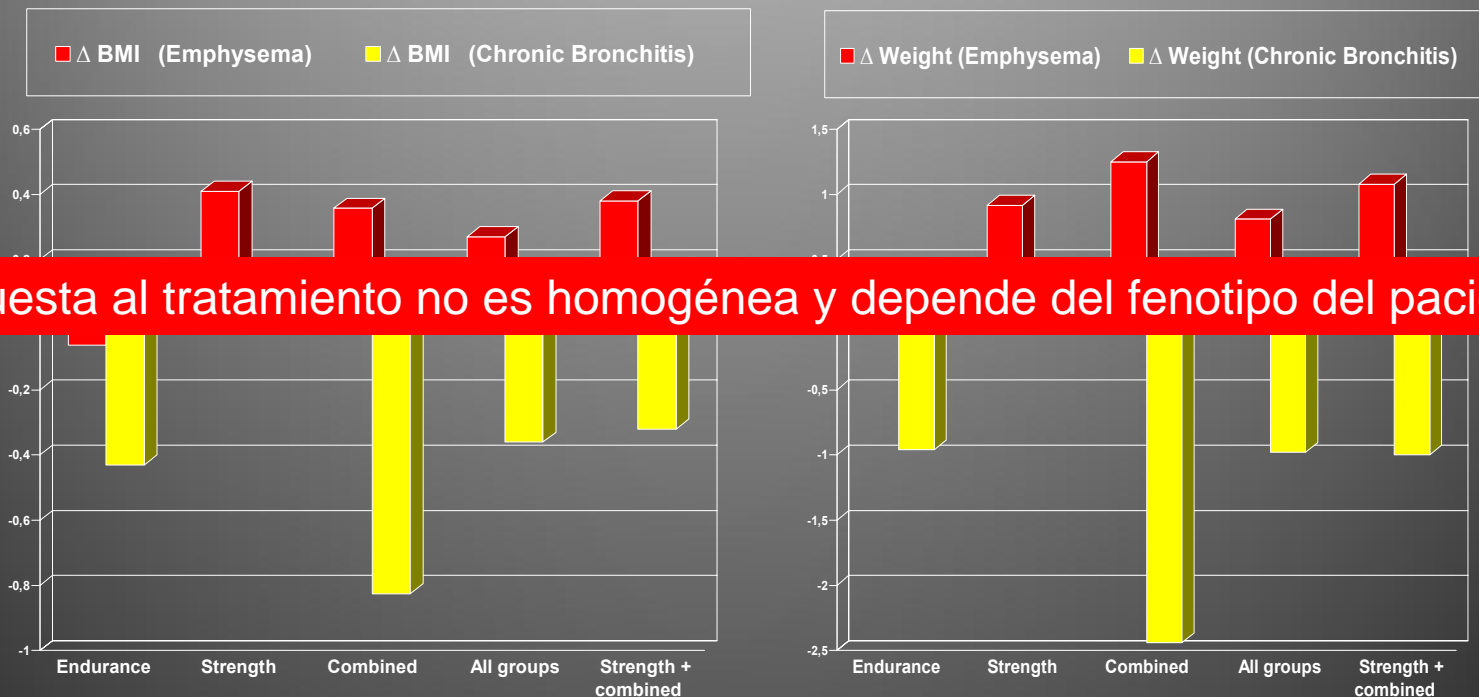
# Rehabilitation decreases exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease



Mercken E.M. et al. AJRCCM 2005;172:994-1001.

# Ventajas fuerza para fenotipo enfisema

Peso / IMC



La respuesta al tratamiento no es homogénea y depende del fenotipo del paciente

**Effects of different exercise training strategies according to the COPD phenotype**

P Cejudo, F Ortega et al.  
ERS Annual Congress 2007



¿QUÉ SABEMOS DE LA EPOC...?

MUCHO

¿QUÉ FALTA POR SABER... ?

MUCHO

# JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA Y CIRUGÍA DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Organizado por la Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades  
Respiratorias del Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Muchas gracias por su atención**