

¿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

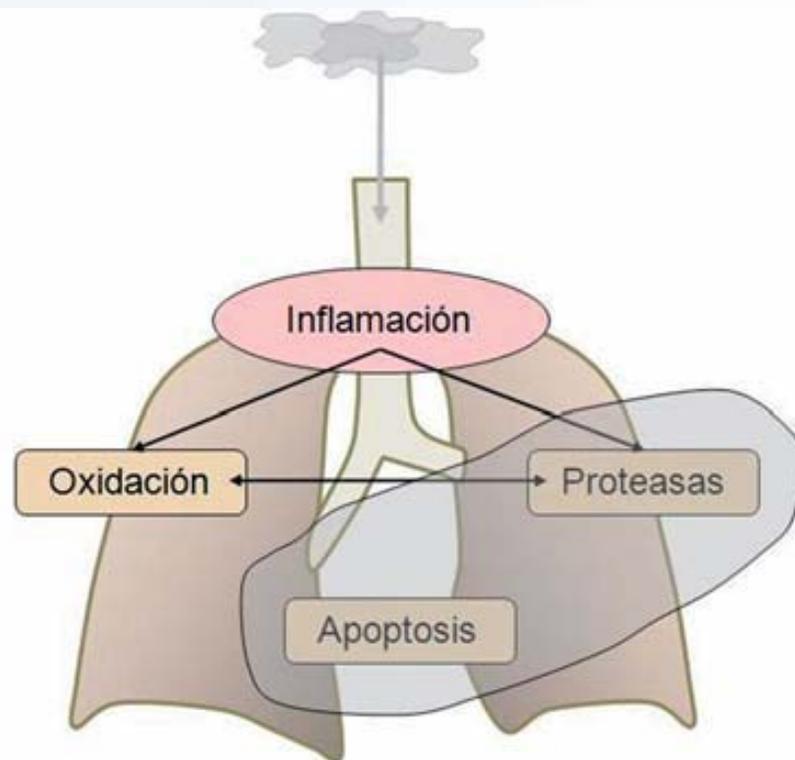
La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ~~es una enfermedad~~
~~irreversible y tratable~~ caracterizada por limitación al flujo aéreo no

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

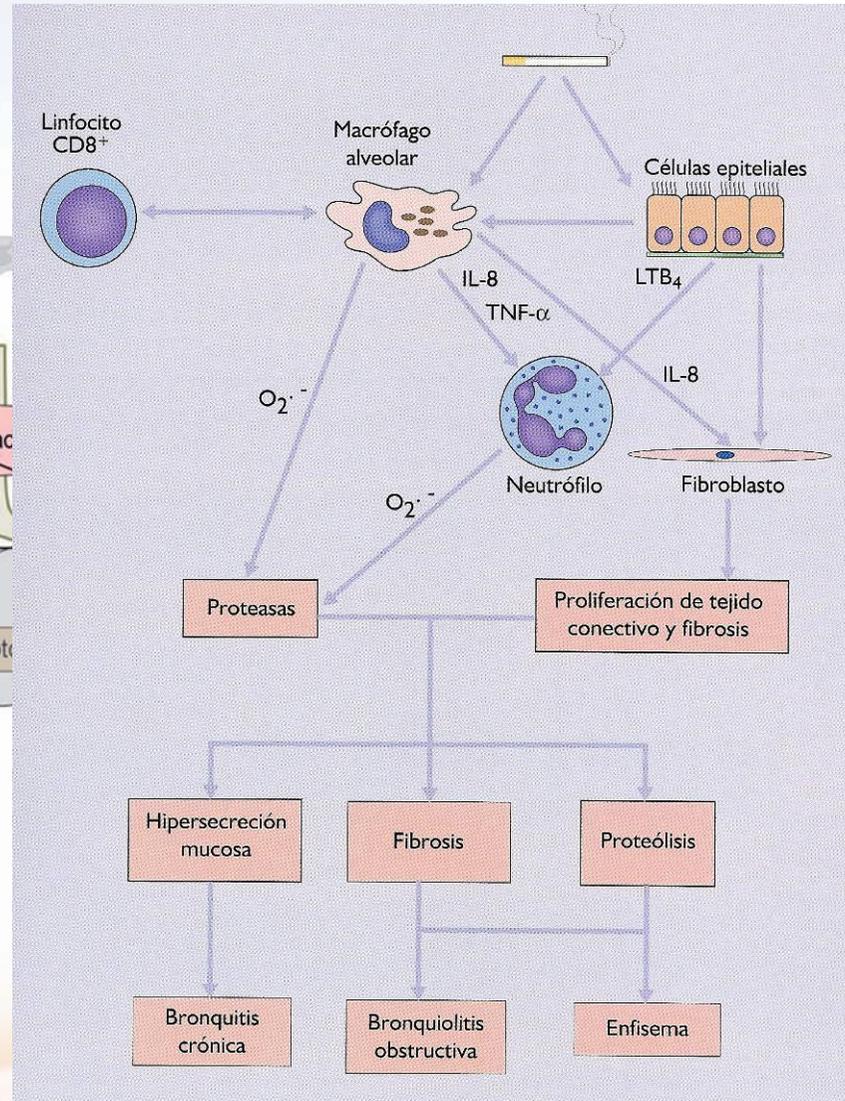
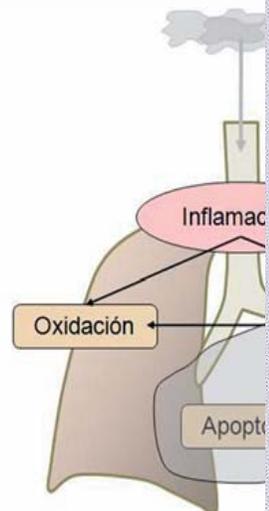
~~nocivas, habitualmente humo de tabaco.~~ Aunque la EPOC afecta a los pulmones, produce consecuencias sistémicas significativas

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

EPOC: PATOGENIA



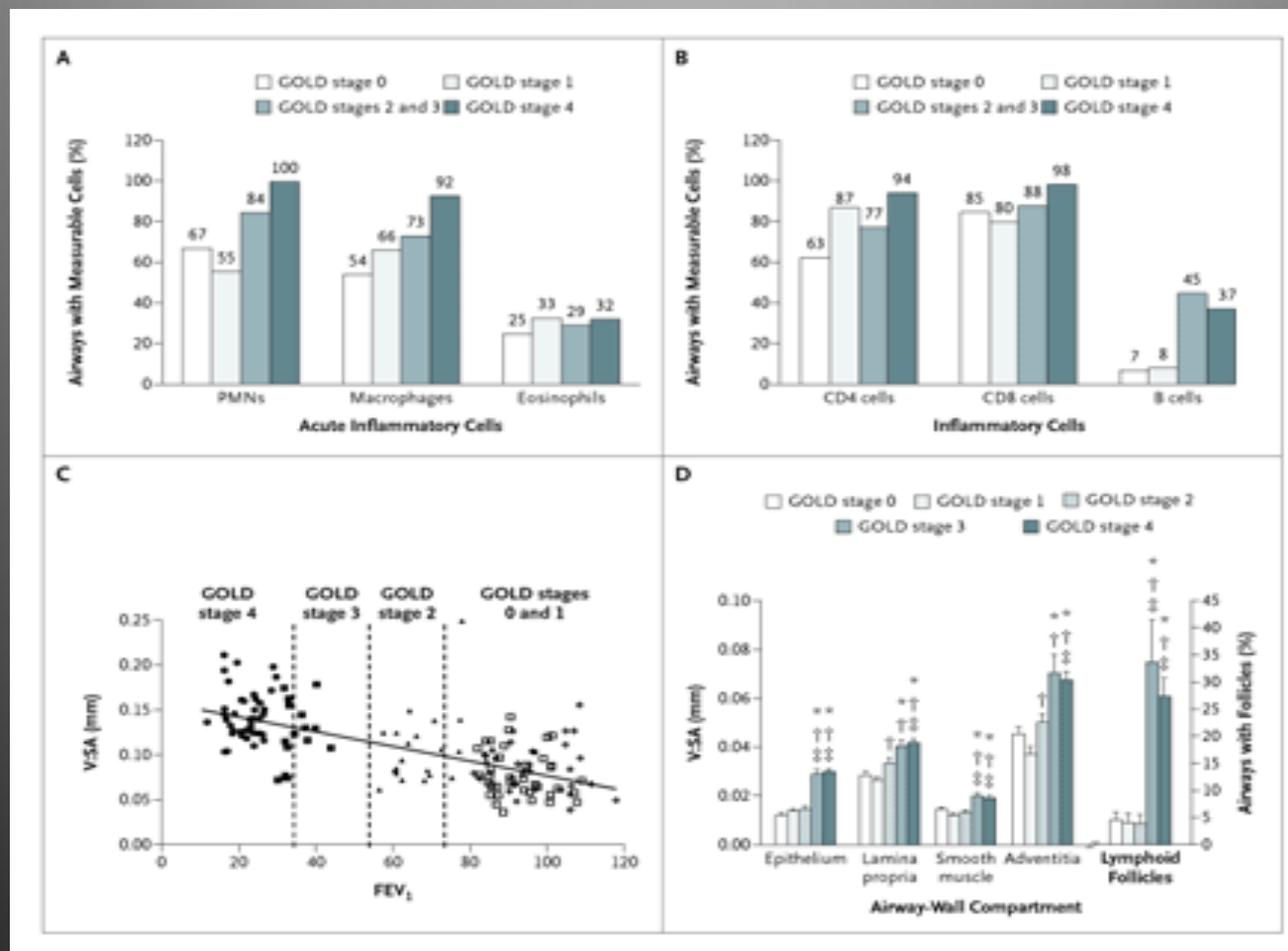
EPOC: PATOGENIA



Sabemos que...

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

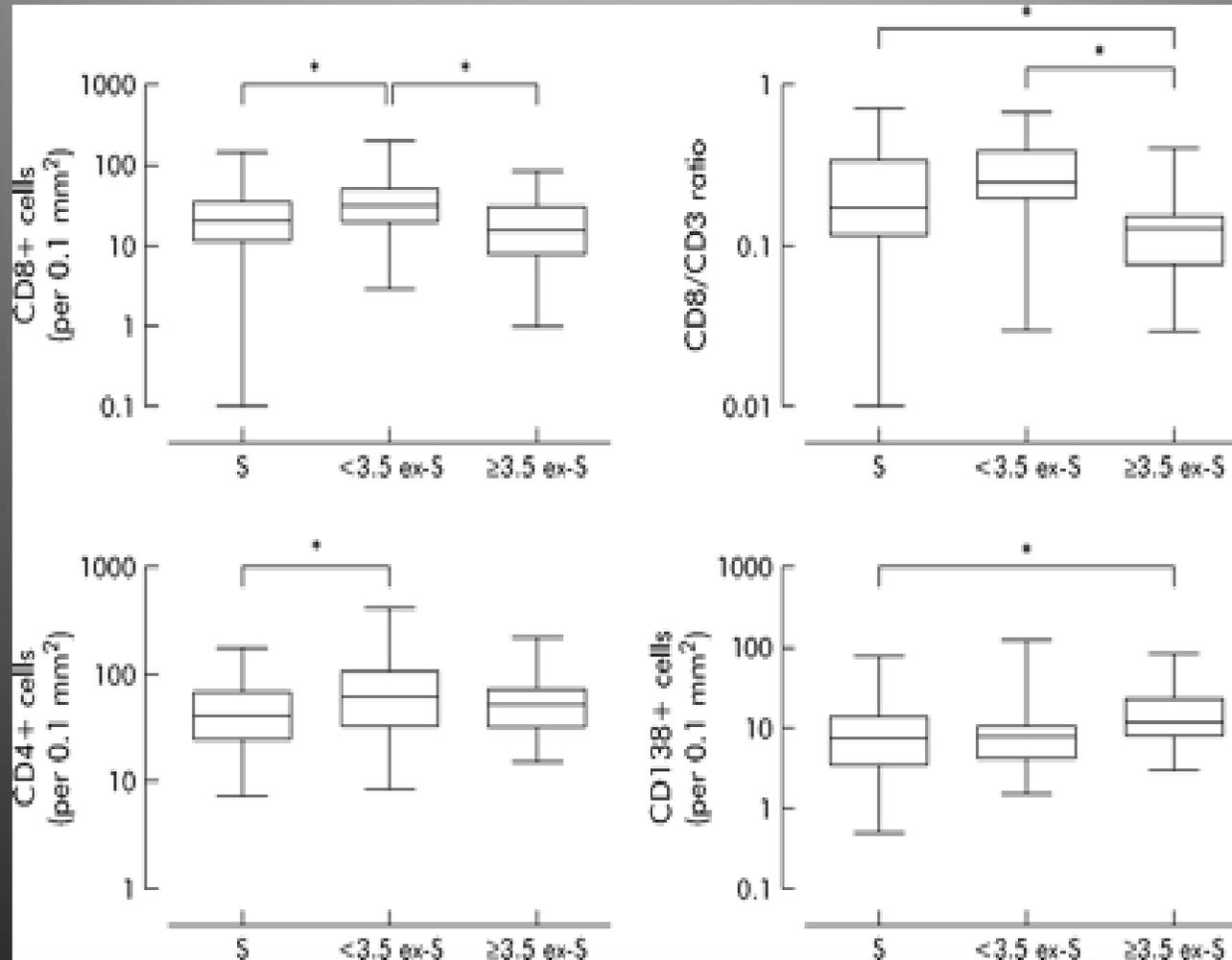
INFLAMACIÓN LOCAL EN TODOS LOS ESTADÍOS DE LA EN



Sabemos que...

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

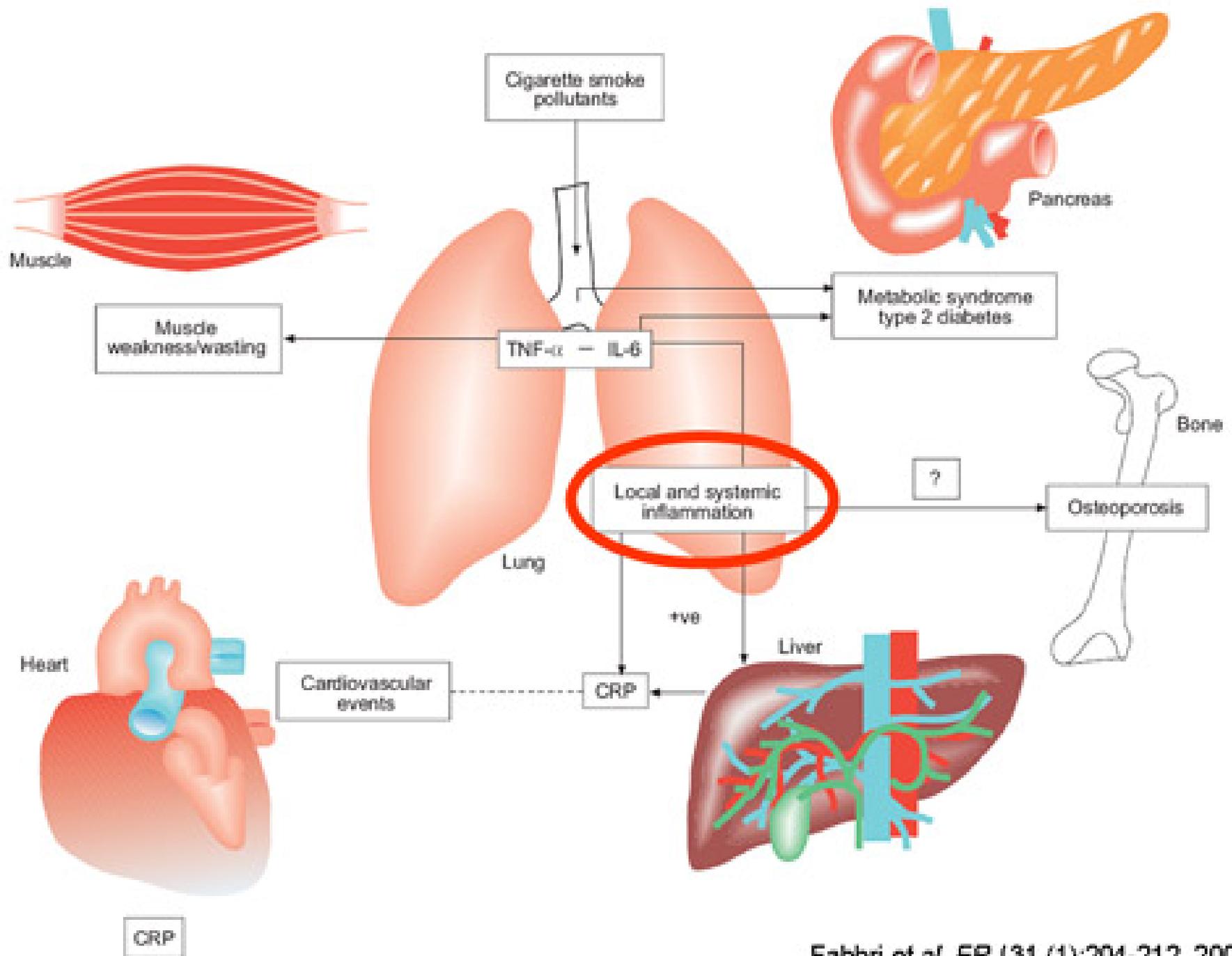
LA INFLAMACIÓN LOCAL PERSISTE INCLUSO AL DEJAR D



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

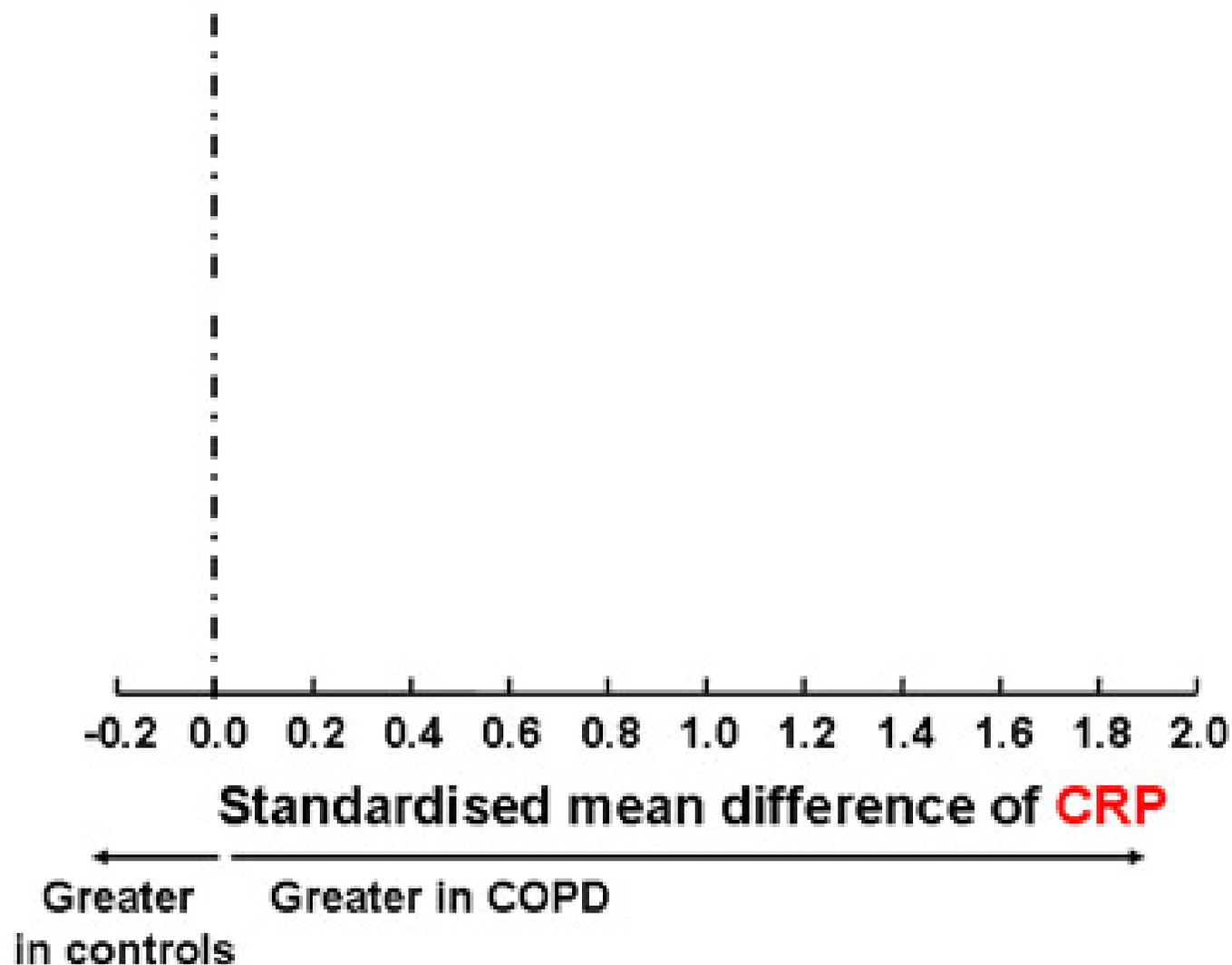
Sabemos que...

- 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.



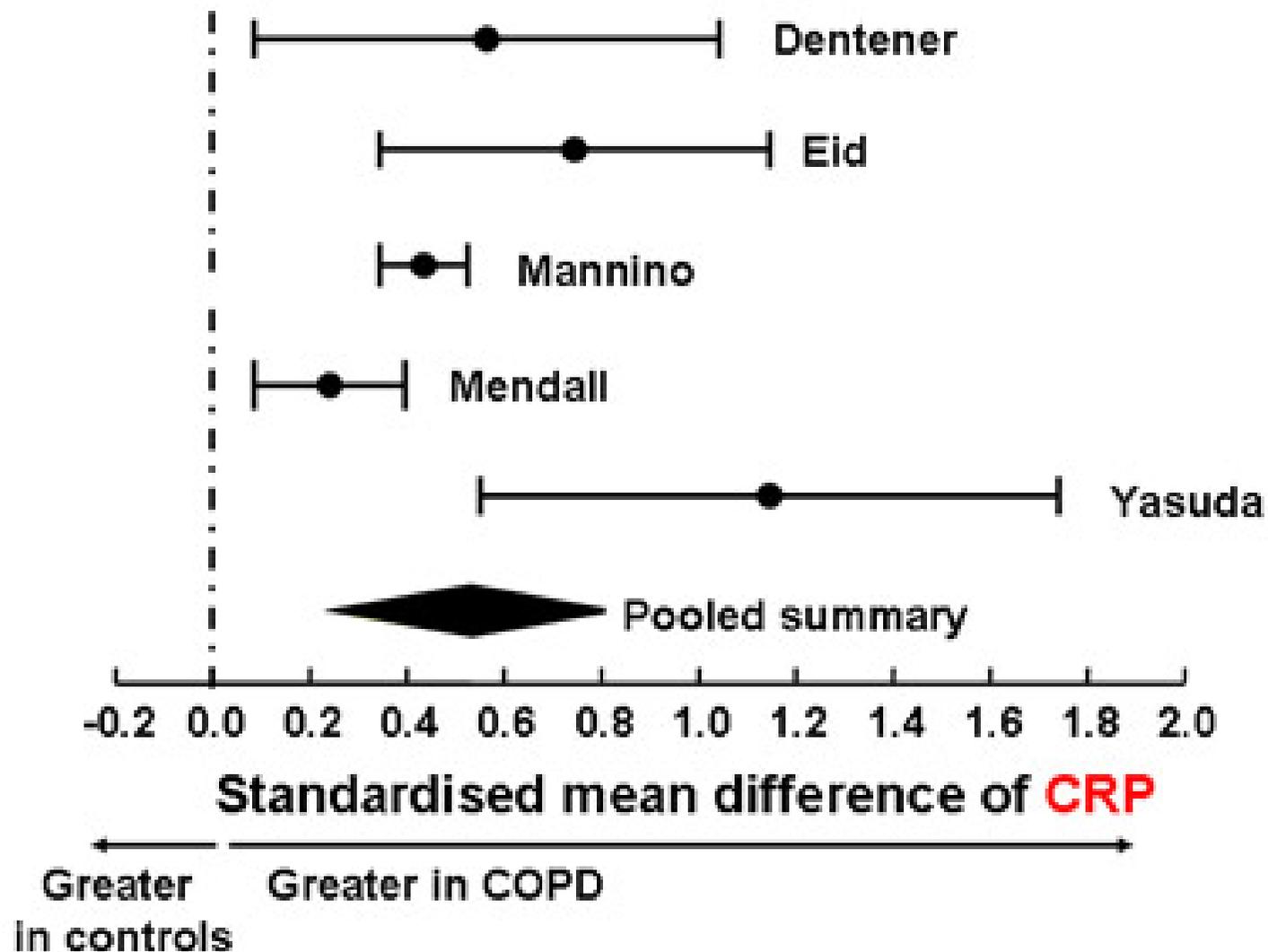
Inflamación sistémica en EPOC

Meta-análisis



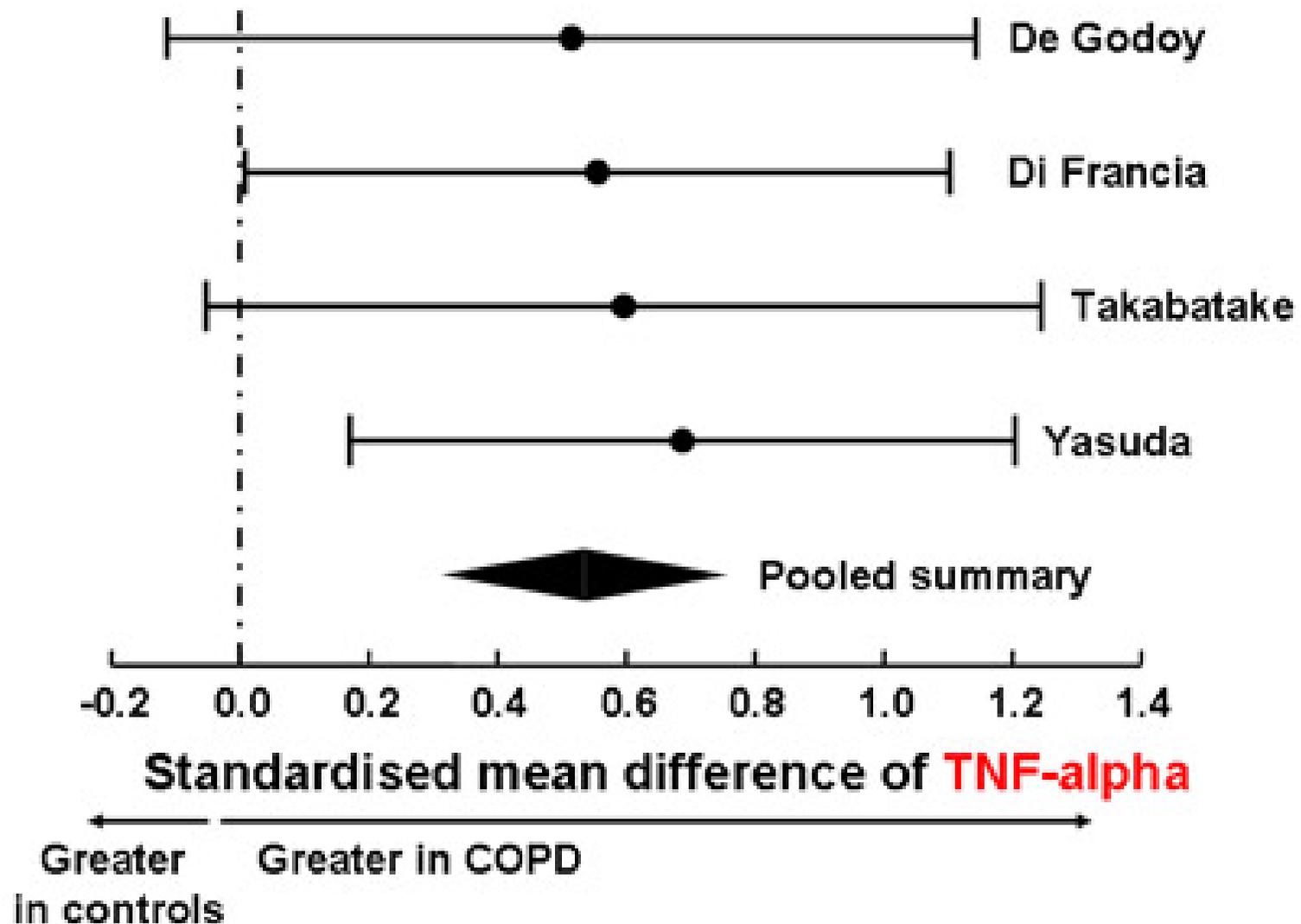
Inflamación sistémica en EPOC

Meta-análisis



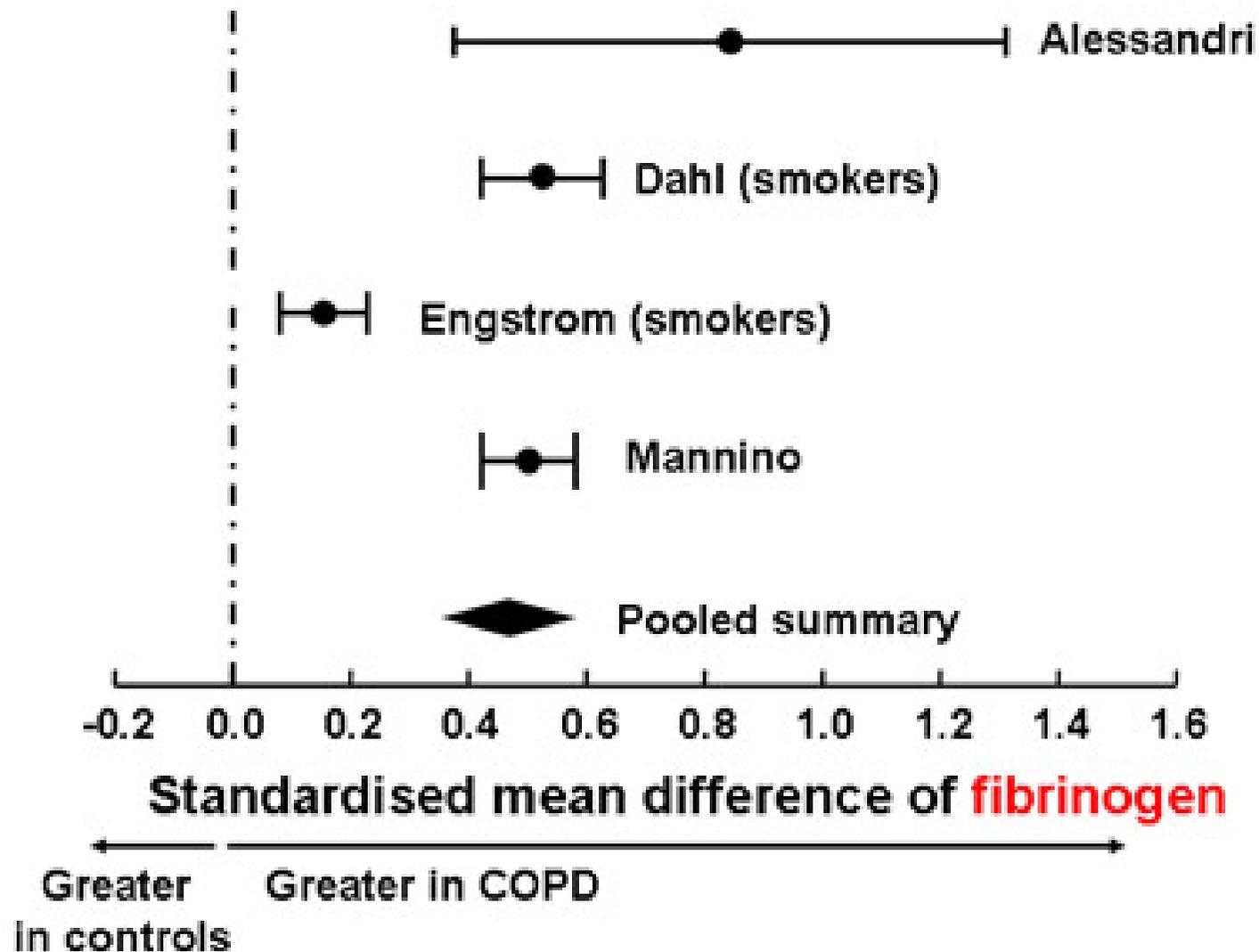
Inflamación sistémica en EPOC

Meta-análisis



Inflamación sistémica en EPOC

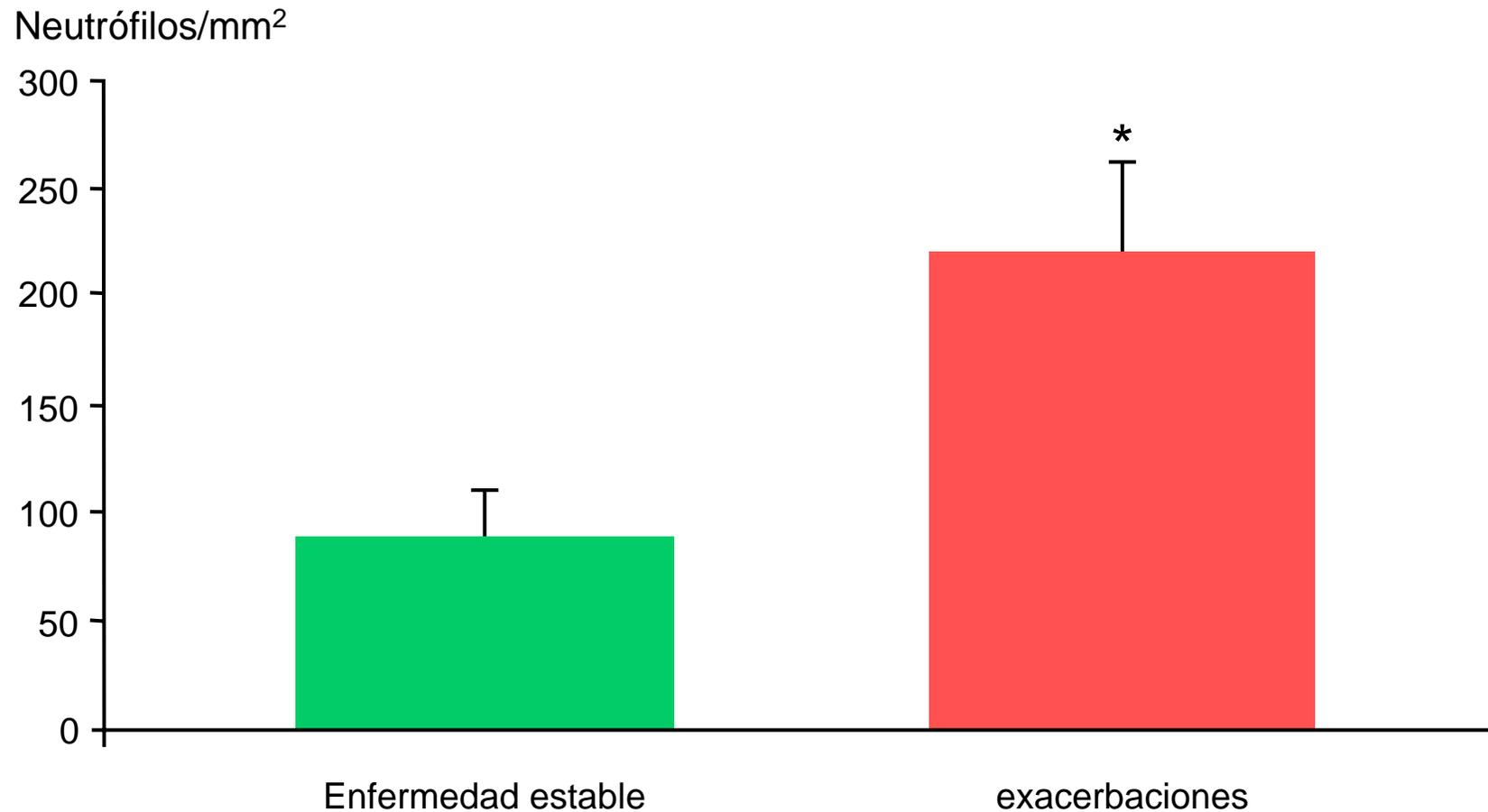
Meta-análisis



Sabemos que...

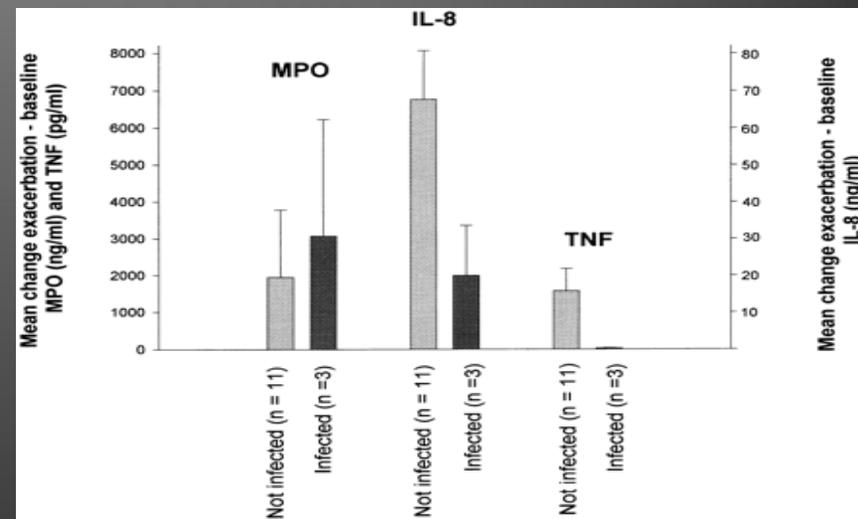
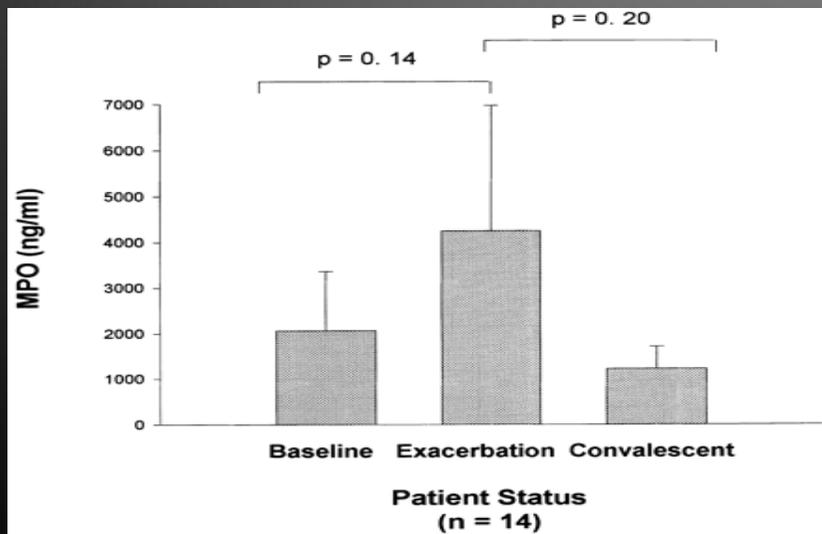
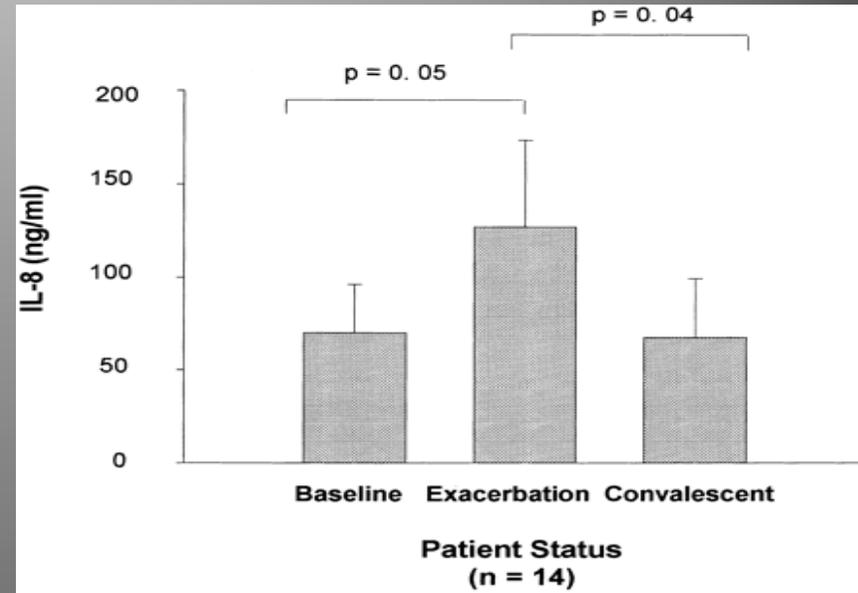
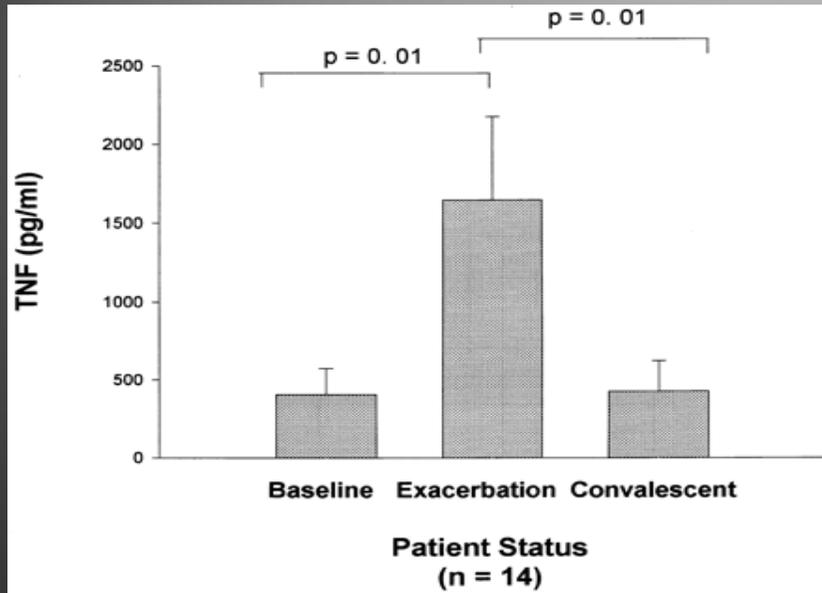
- La inflamación local está presente desde los estadios más precoces de la enfermedad.
- La inflamación local persiste incluso al dejar de fumar.
- Existen marcadores inflamatorios elevados en sangre periférica en pacientes con EPOC.
- **La inflamación local y sistémica aumenta con las exacerbaciones.**

Aumento de los neutrófilos durante las exacerbaciones de la EPOC

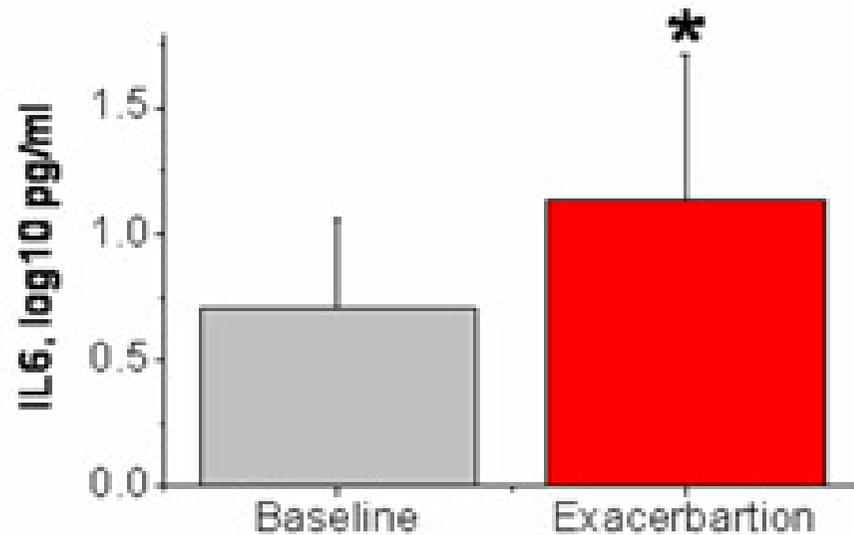


*p<0,01

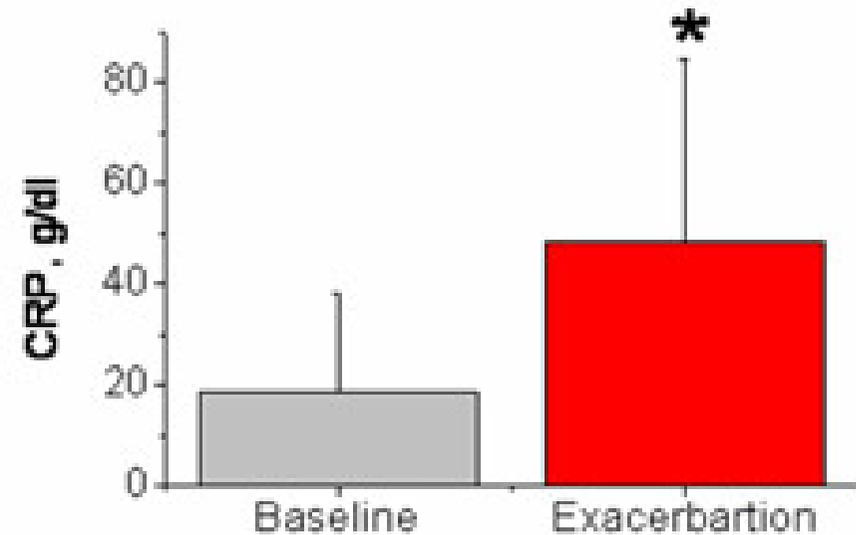
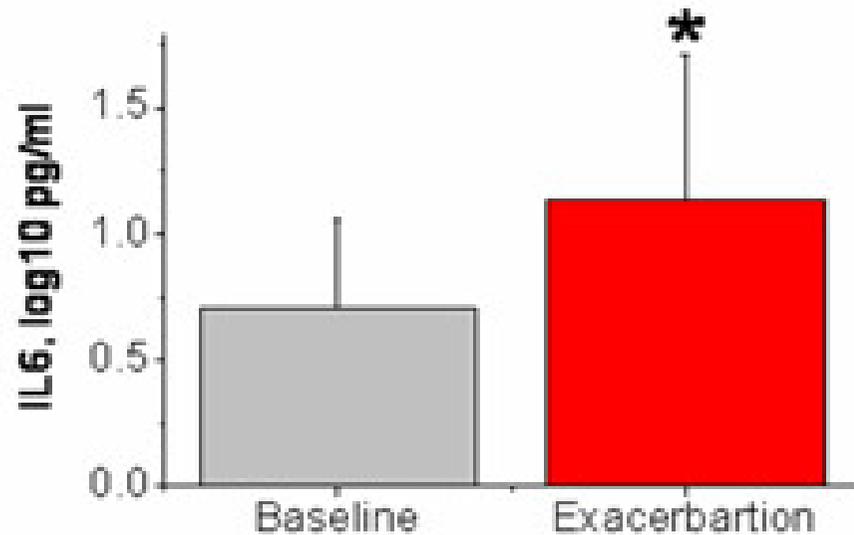
LA INFLAMACIÓN LOCAL AUMENTA CON LAS EXACERBACIONES



La inflamación sistémica se incrementa durante las exacerbaciones de la EPOC



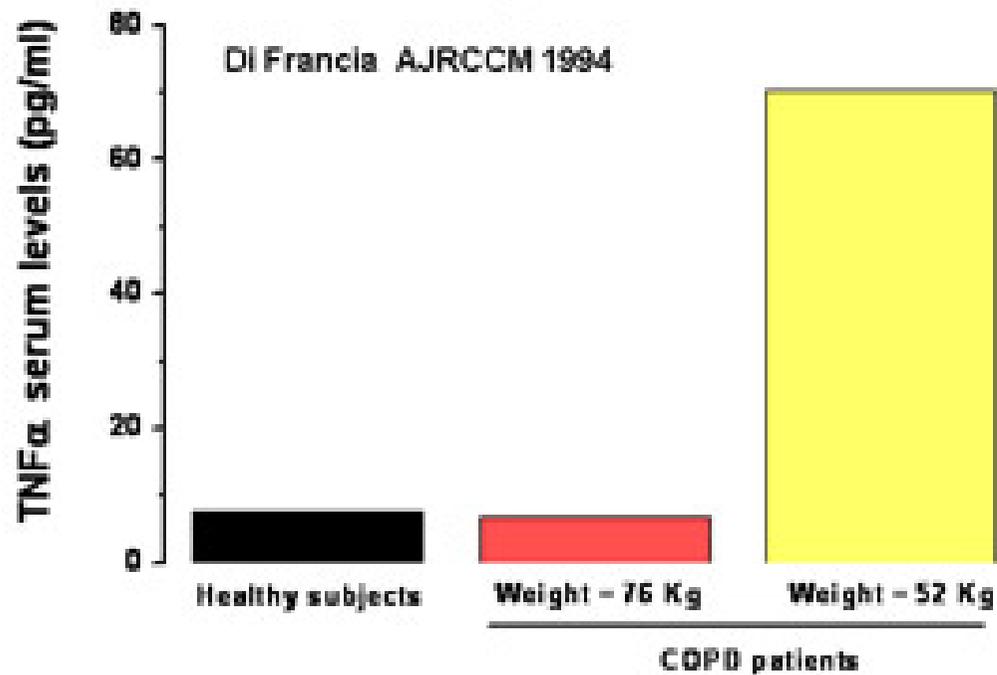
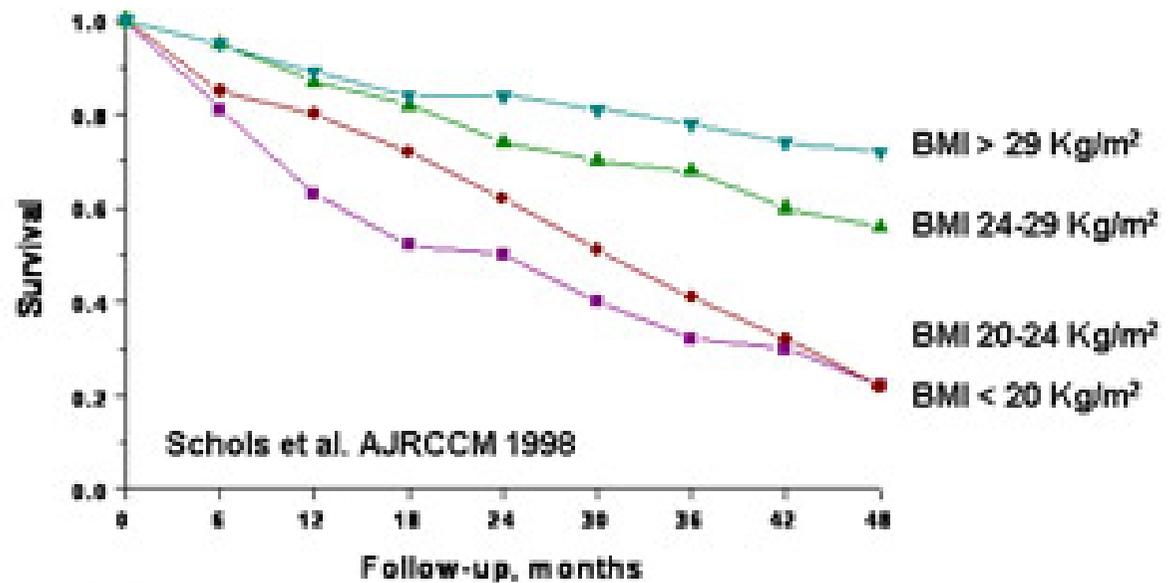
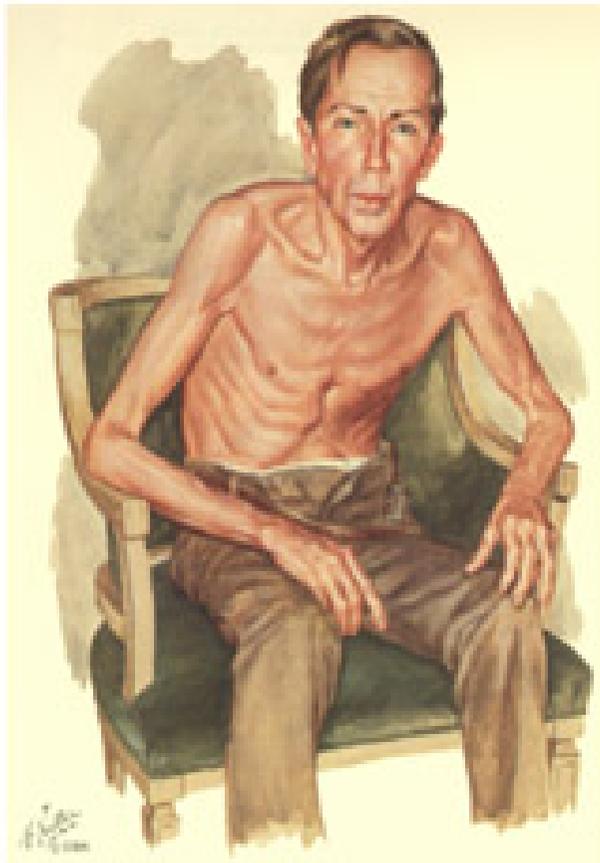
La inflamación sistémica se incrementa durante las exacerbaciones de la EPOC



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



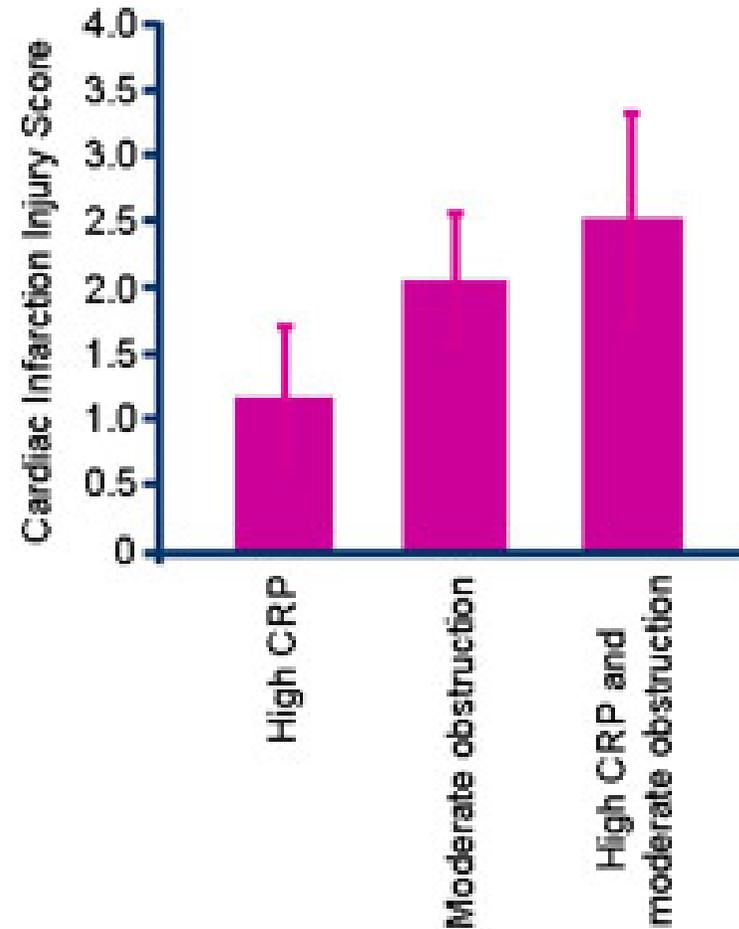
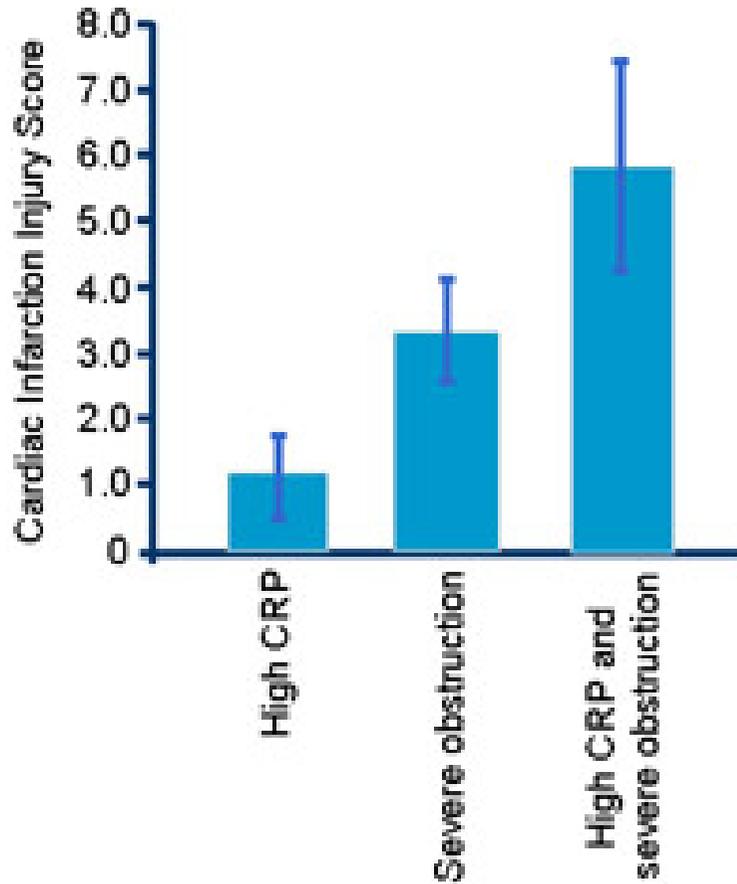
Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects.

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_{imax}) in participants with and without obstructive lung disease (OLD)

Variable	β with 95% confidence intervals*	
	With OLD	Without OLD
Quadriceps strength		
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)
Grip strength		
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 _{imax}		
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, FEV₁ % predicted, smoking status (current smokers, ever smoked versus never smoked), pack years of smoking, body mass index (>30 and <20 kg/m²), 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.

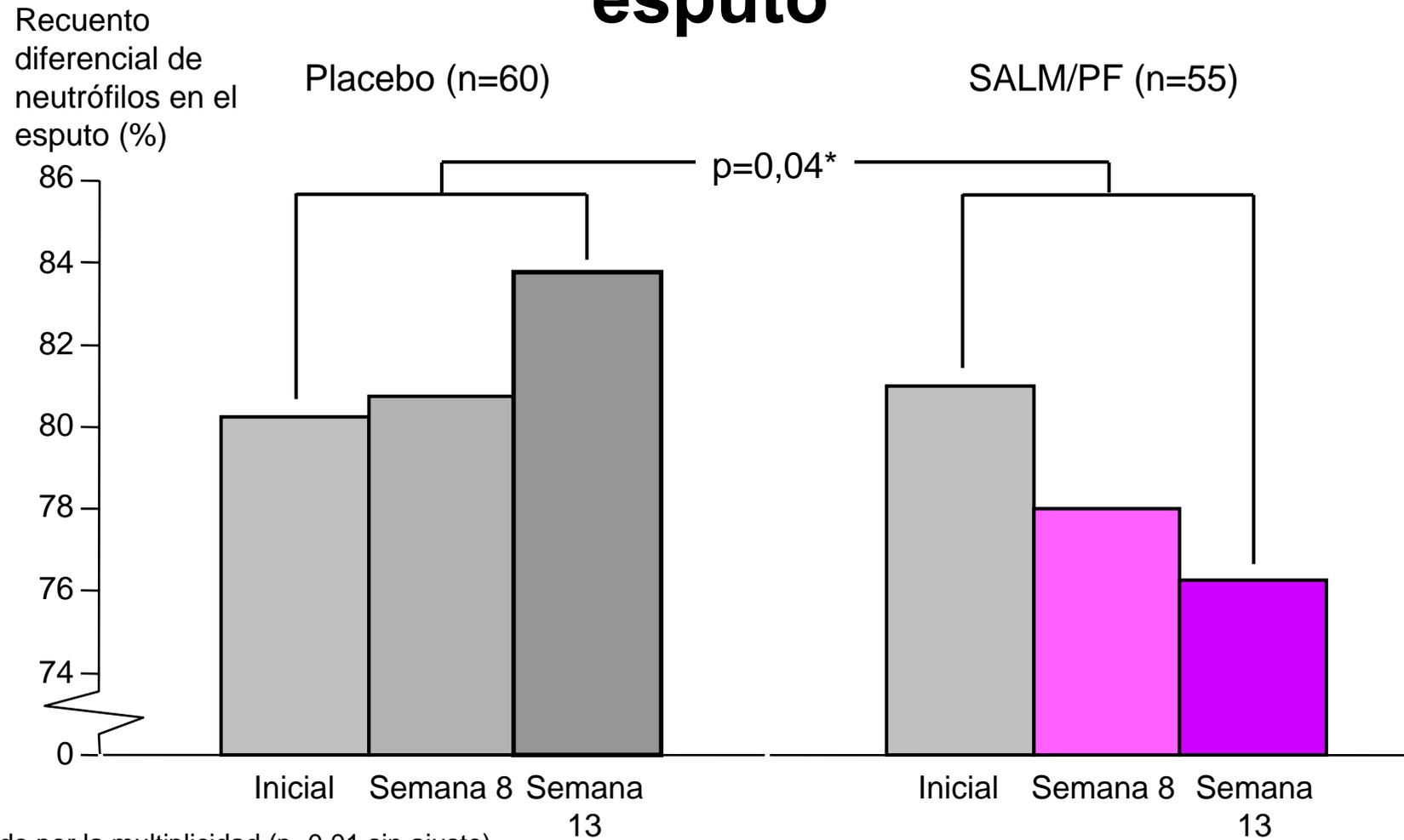
Inflamación sistémica, obstrucción en vías aéreas y riesgo cardiovascular.



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



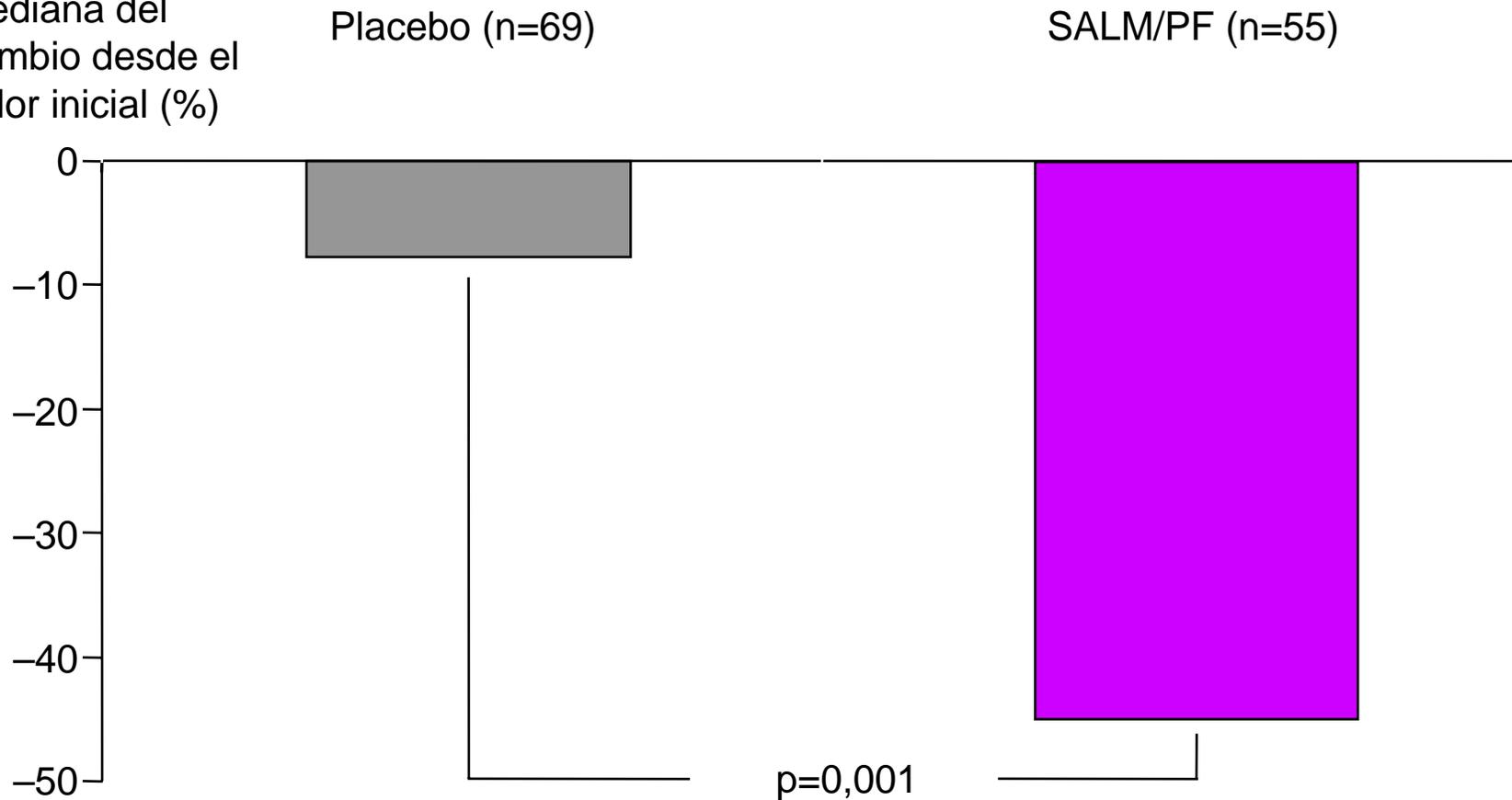
*Ajustado por la multiplicidad (p=0,01 sin ajuste)

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

Los pacientes tenían un FEV₁ del 40%-80% del predicho

Linfocitos T CD8⁺ en las biopsias (cambio %)

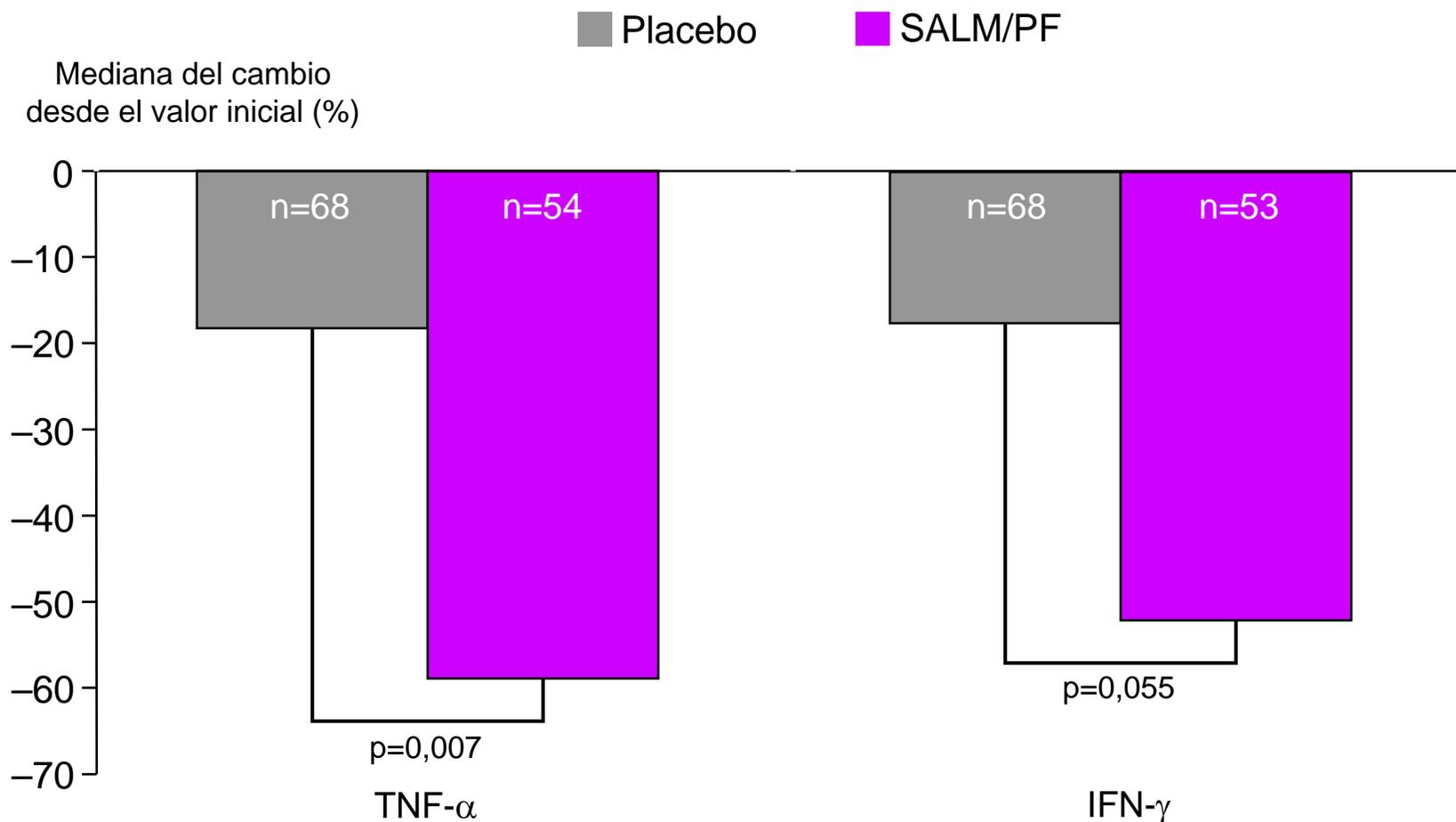
Mediana del
cambio desde el
valor inicial (%)



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

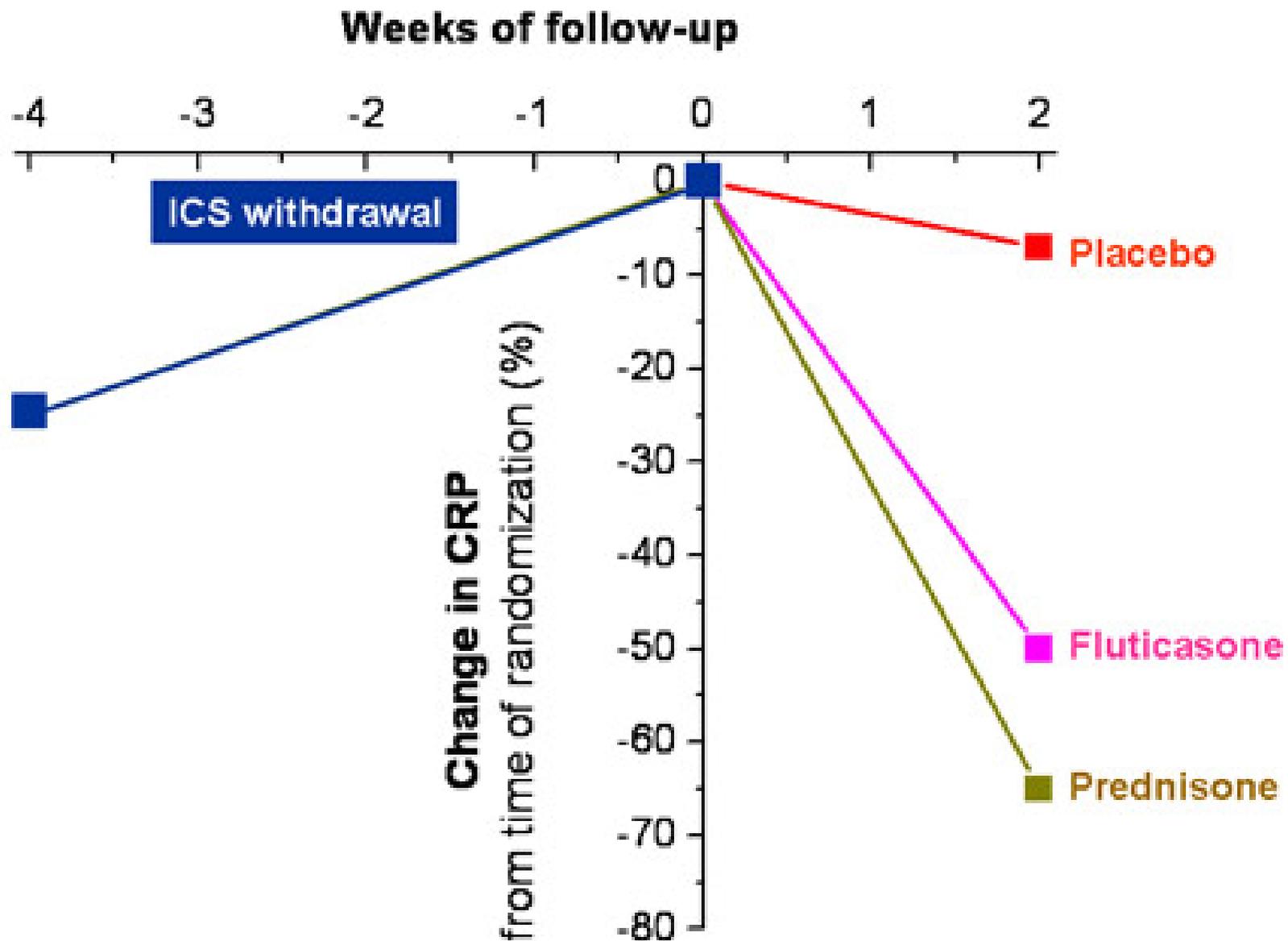
Los pacientes tenían un FEV₁ del 40%-80% del predicho

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



Los pacientes tenían un FEV_1 del 40%-80% del predicho

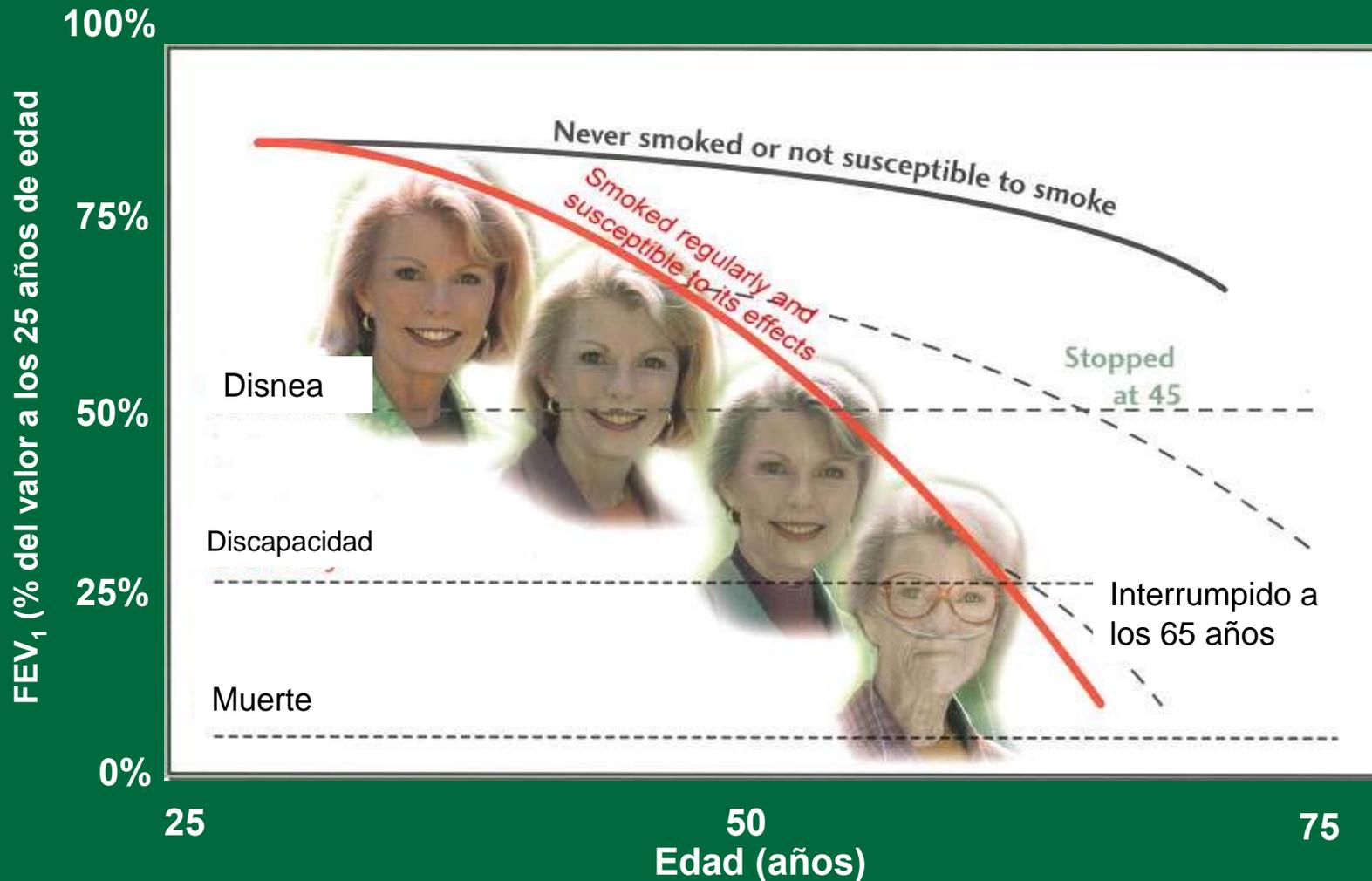
Steroids reduce systemic inflammation



No sabemos ...

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

Modelo FEV₁ de progresión de la enfermedad en la EPOC

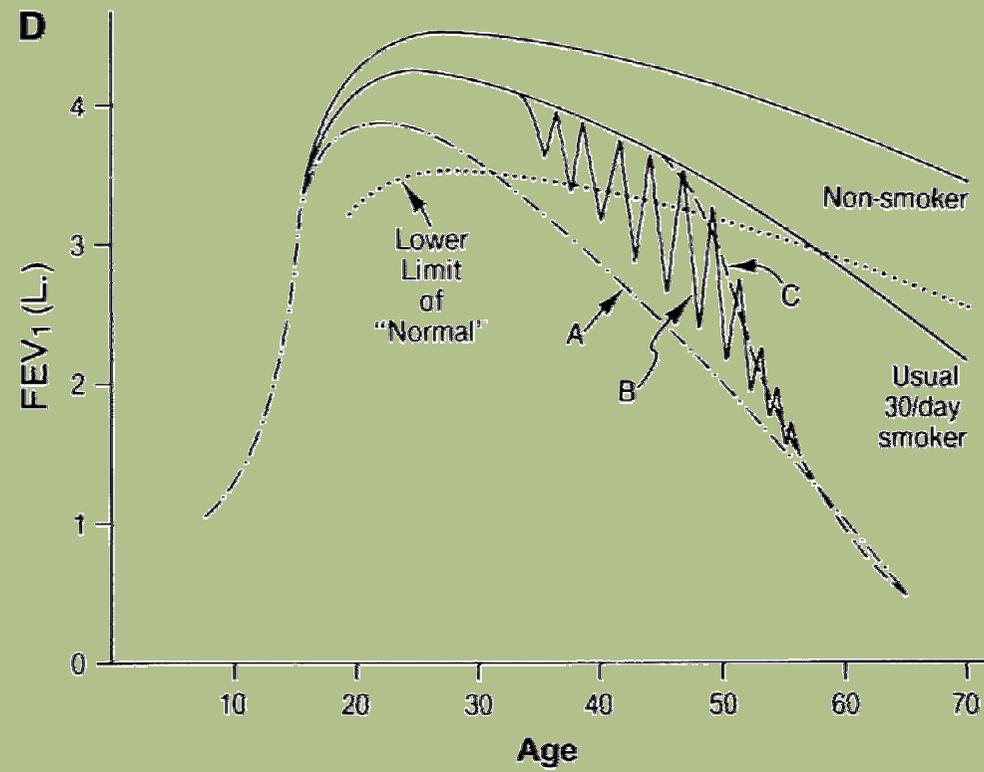


Fases
EPOC

Moderada

Grave

Muy grave



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

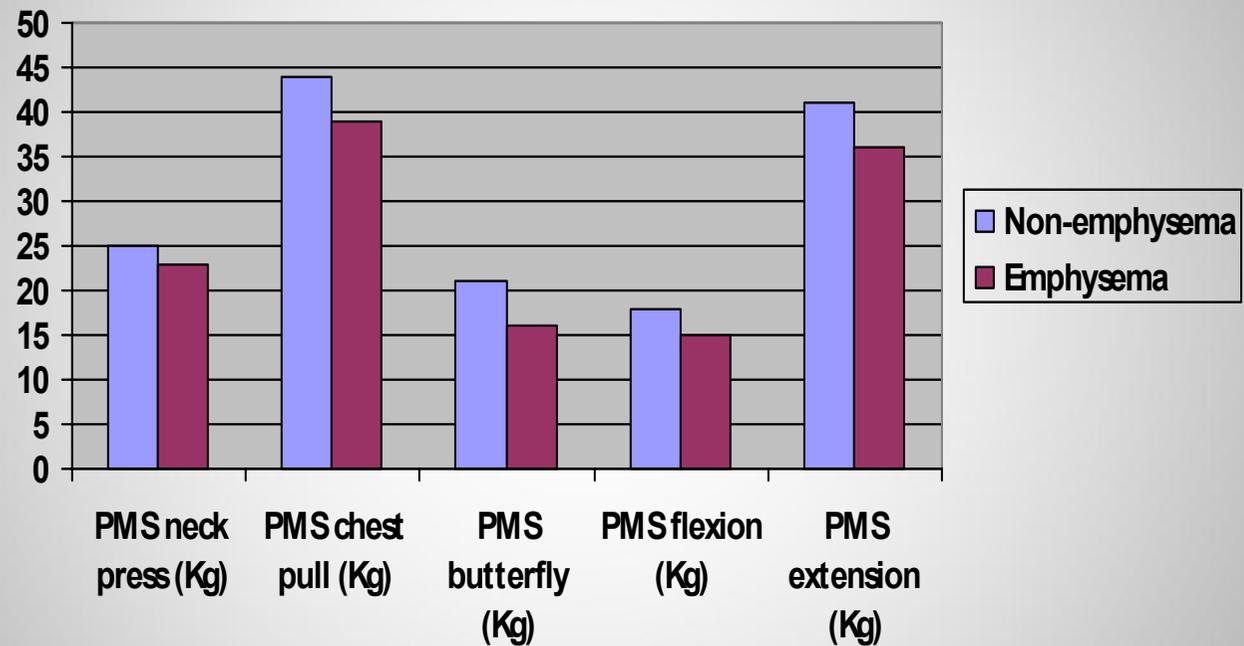
EPOC: una enfermedad heterogénea

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

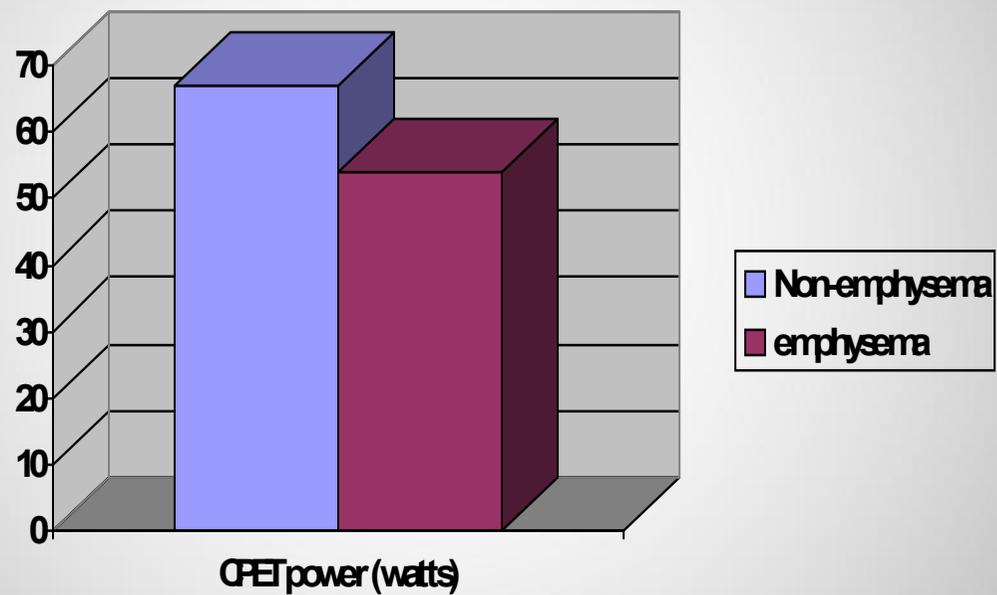
Clinical and functional characteristics of the 64 male study participants according to COPD phenotype.

Characteristics	Non-emphysema (n = 32)	Emphysema (n = 32)	p value*
BMI (Kg/m ²)	31.4 ± 5.2	26.5 ± 3.5	< 0.001
FVC (%)	78.3 ± 12.9	90.8 ± 10.1	0.002
FEV ₁ (%)	43.3 ± 10.9	41.2 ± 13.9	NS
FEV ₁ /FVC (%)	48.2 ± 9.0	50.9 ± 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 ₂ (mmHg)	44 ± 5.6	40 ± 4.9	0.013
PaO ₂ (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**

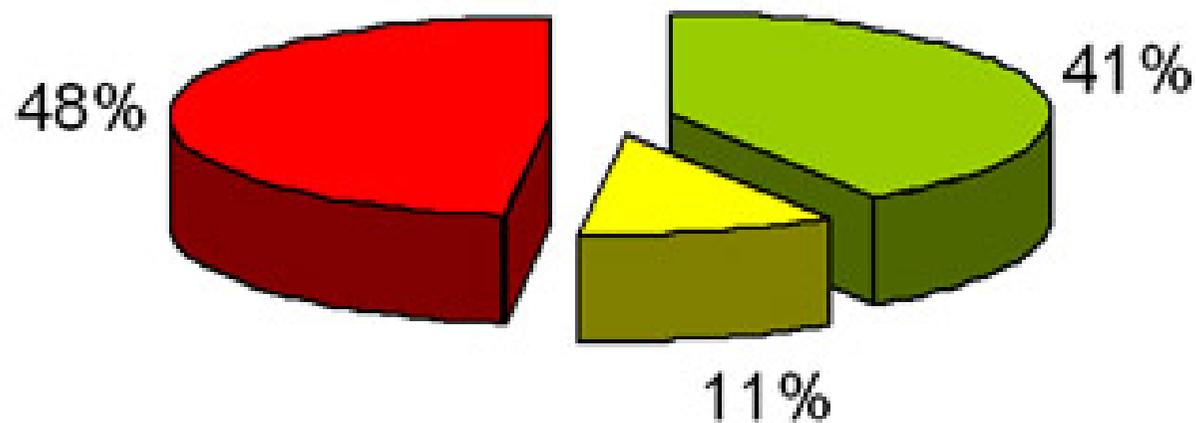
Vestbo J et al. Eur Respir J 2008;31:869-87

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



Original

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

J. Garcia-Aymerich^{a,*}, F.P. Gómez^b, J.M. Antó^a, en nombre del Grupo Investigador del Estudio PAC-COPD

^a 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

^b 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)
Sputum				
sTNF-R55, ng/ml	1.097 (60-2.026) ^{†‡}	389 (60-2.501)	213 (60-435)	139 (60-428)
Plasma				
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).

[†] p < 0.05 compared with current smoking COPD patients (Mann-Whitney U test).

[‡] p < 0.05 compared with ex-smoking control subjects (Mann-Whitney U test).

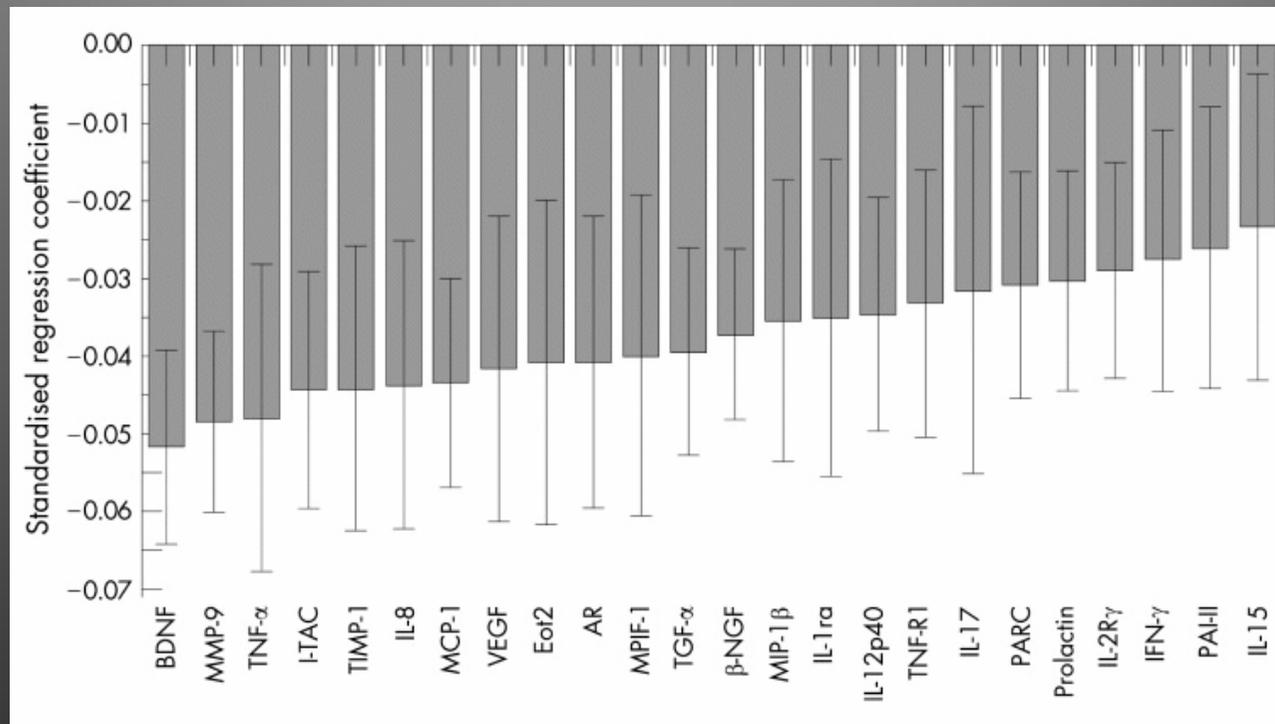
No se demuestra correlación directa entre inflamación local y sistémica

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.**

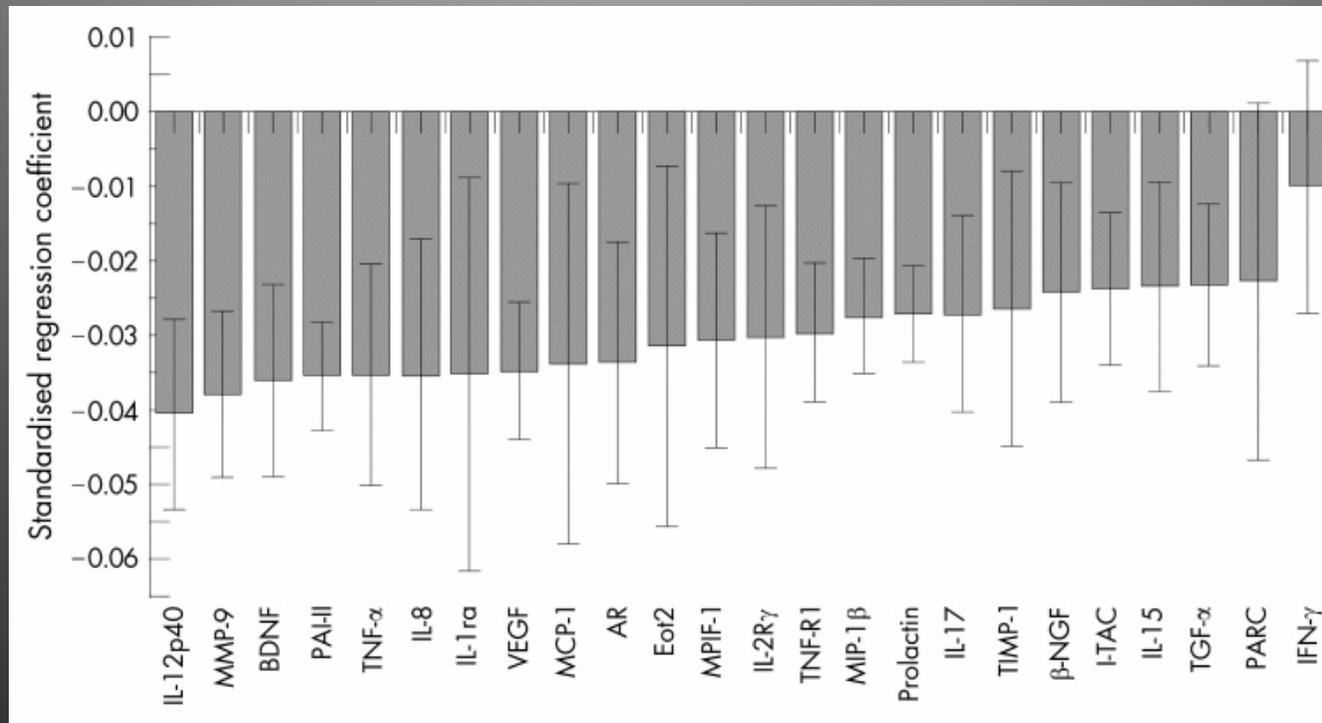
Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters.

FEV₁



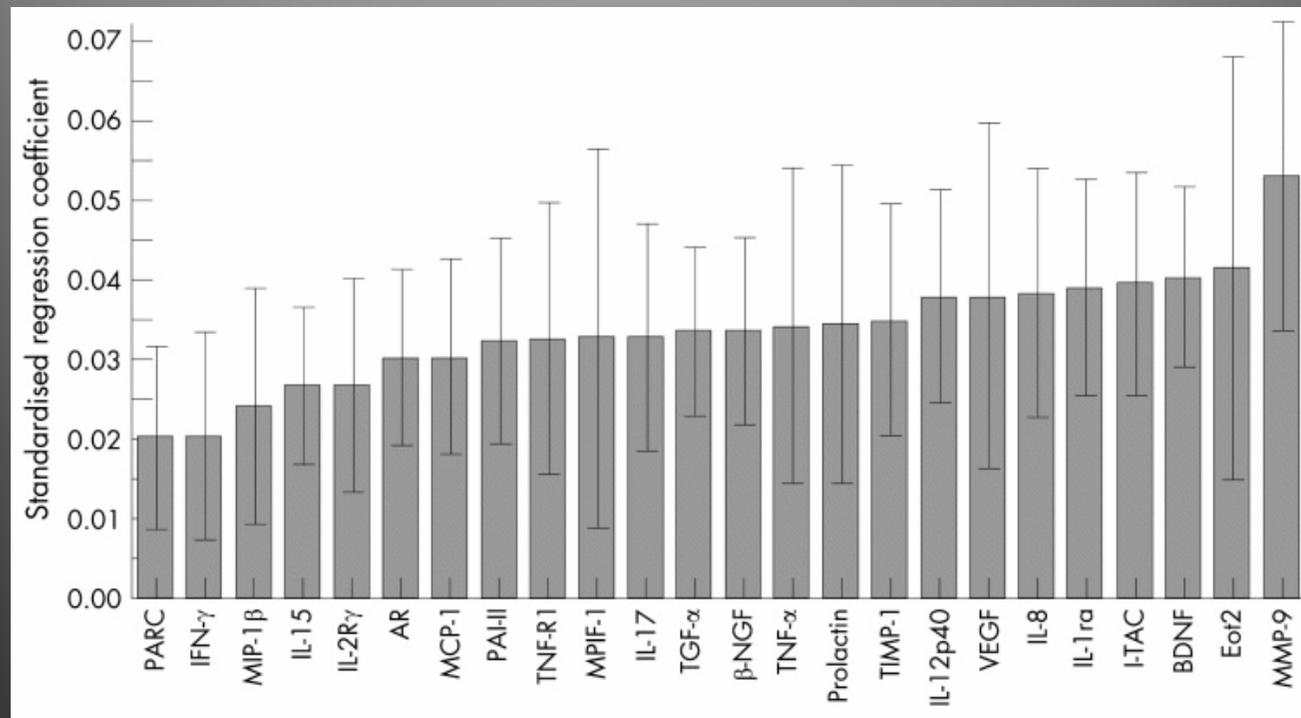
Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters.

TLCO



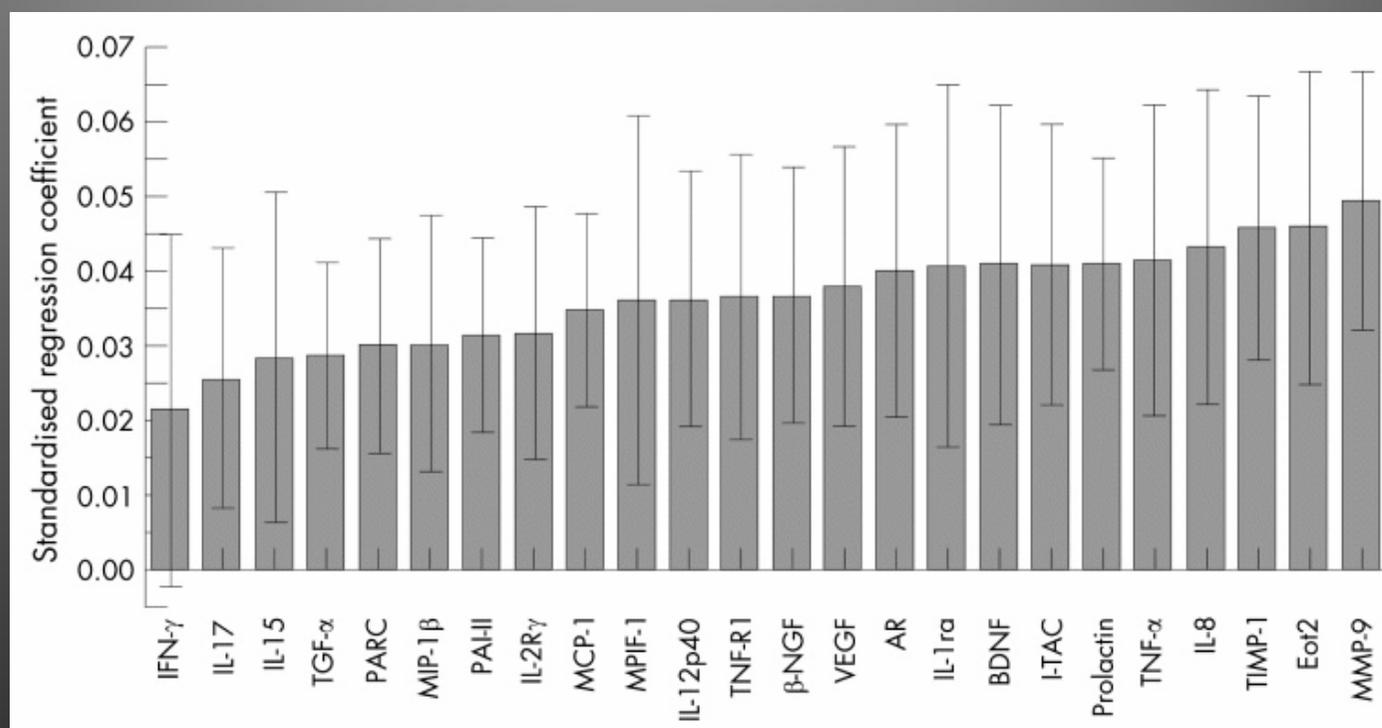
**Profiling serum biomarkers in patients with COPD:
associations with clinical parameters.**

Índice BODE



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

Exacerbaciones



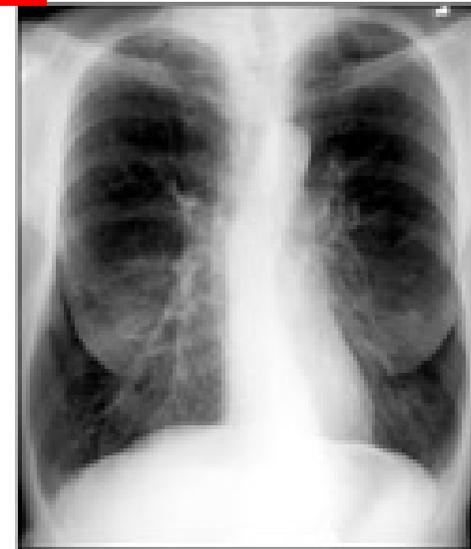
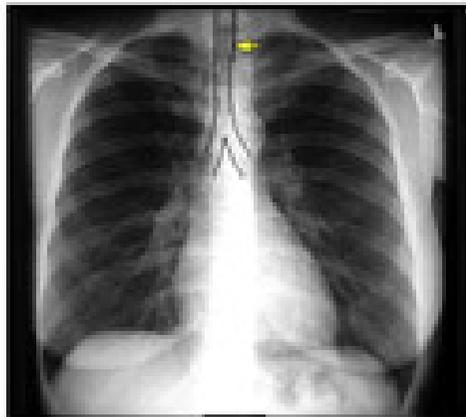
Pinto-Plata V et al. Thorax 2007; 62: 595-601.

No sabemos ...

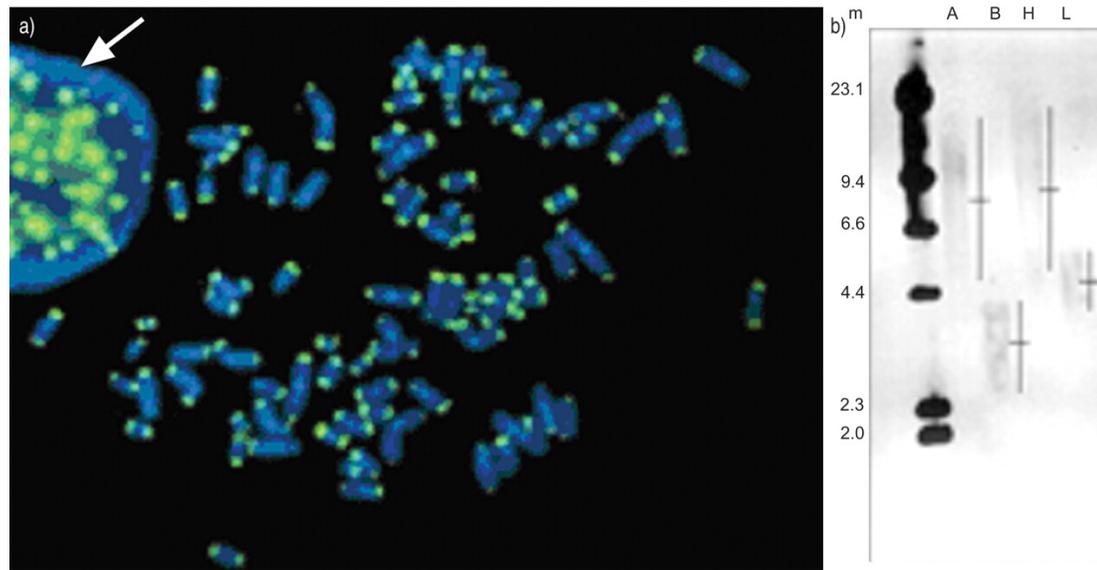
- La historia natural y evolución de los pacientes con EPOC.
- Cual es la prevalencia de la inflamación sistémica en la EPOC.
- Donde se origina y cual es su relación con la inflamación pulmonar.
- Cual es la relación entre inflamación sistémica y los diversos fenotipos de la EPOC.
- Como se origina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



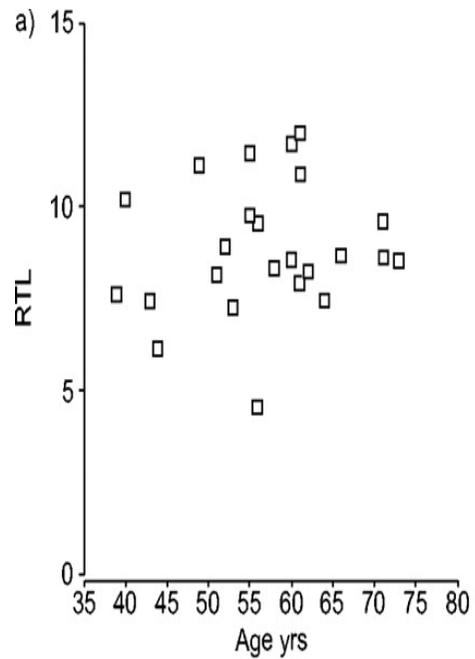
EPOC=¿Envejecimiento pulmonar acelerado?



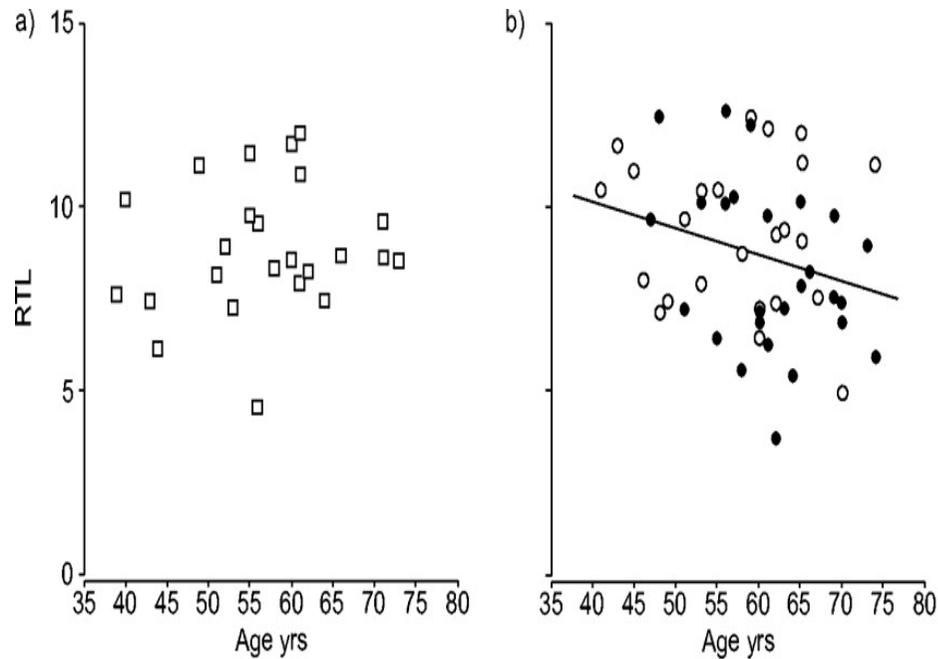
Telomere shortening in smokers with and without COPD



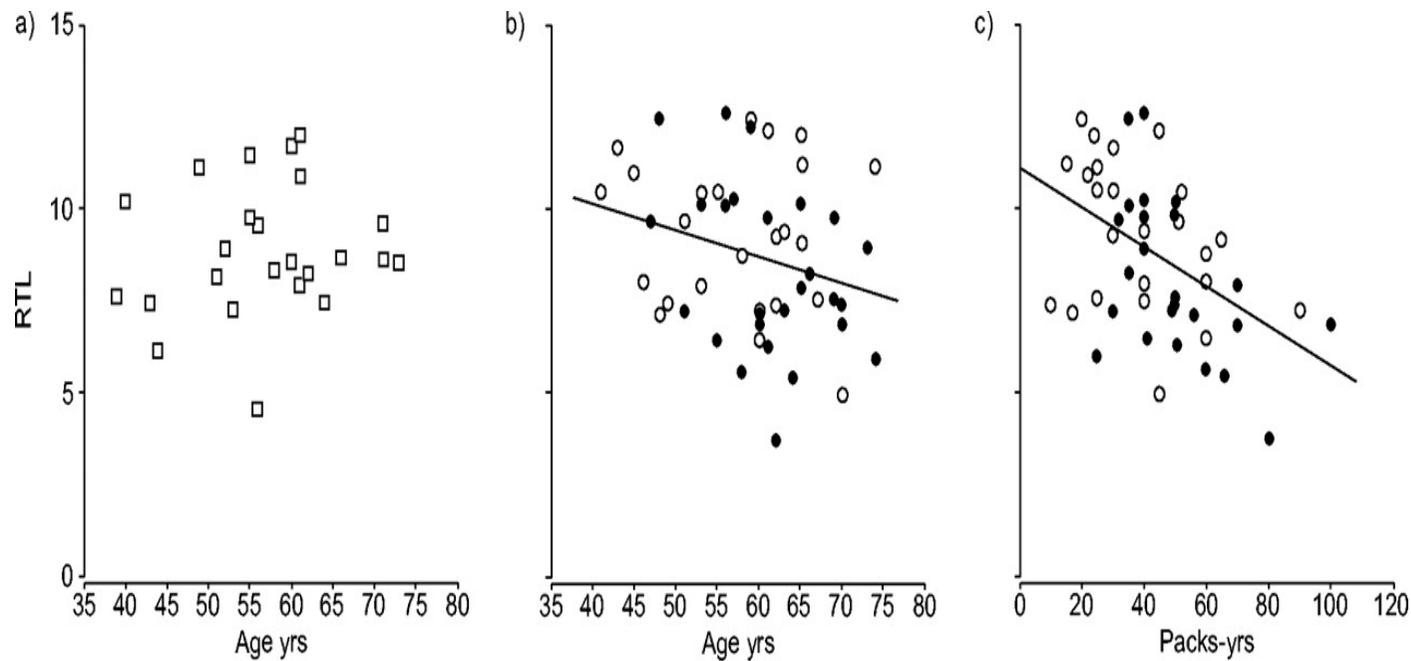
Telomere shortening in smokers with and without COPD

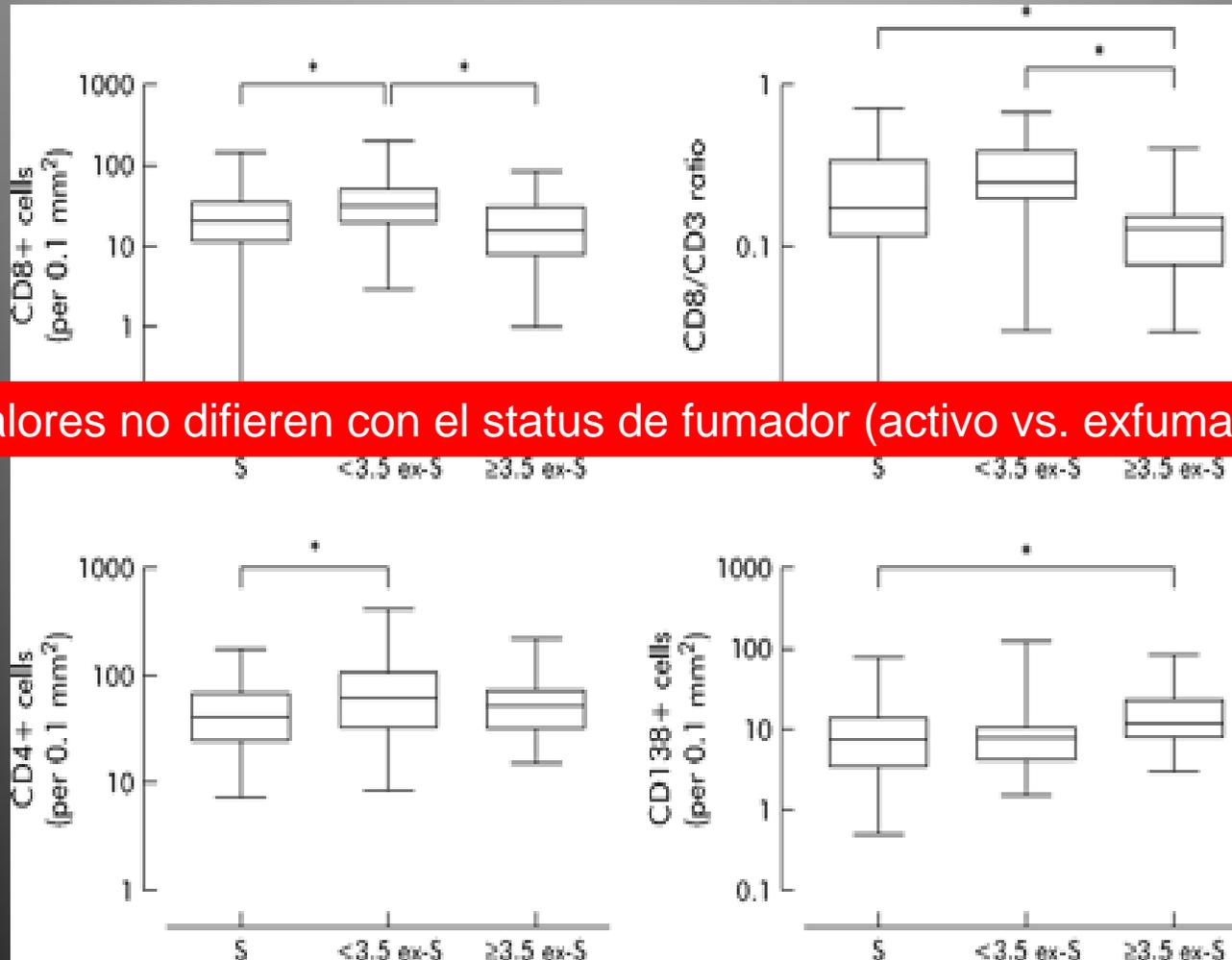


Telomere shortening in smokers with and without COPD



Telomere shortening in smokers with and without COPD

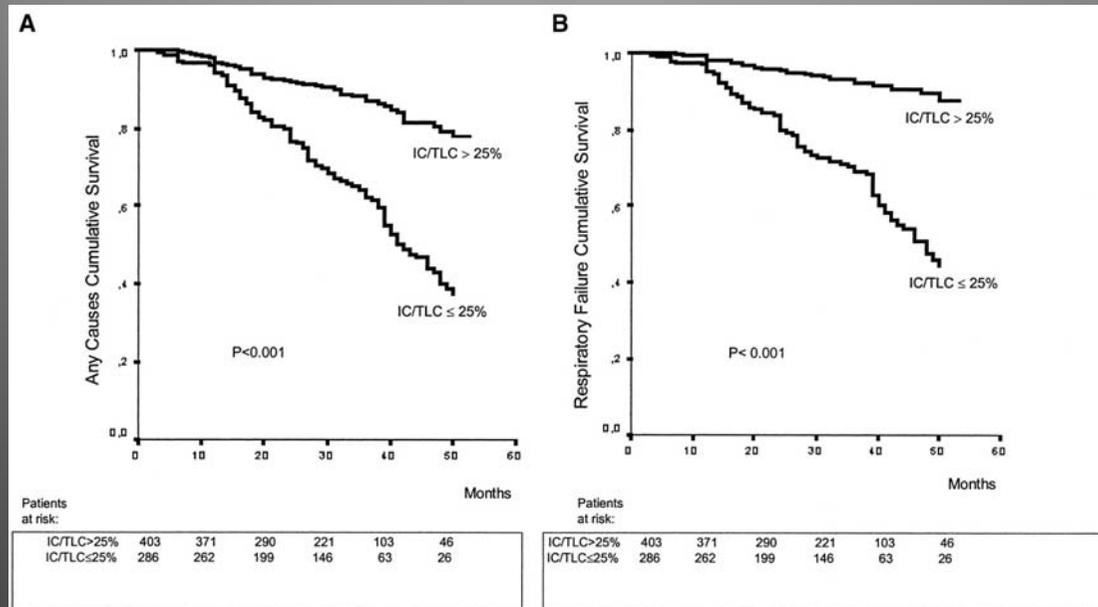




Los valores no difieren con el status de fumador (activo vs. exfumador)

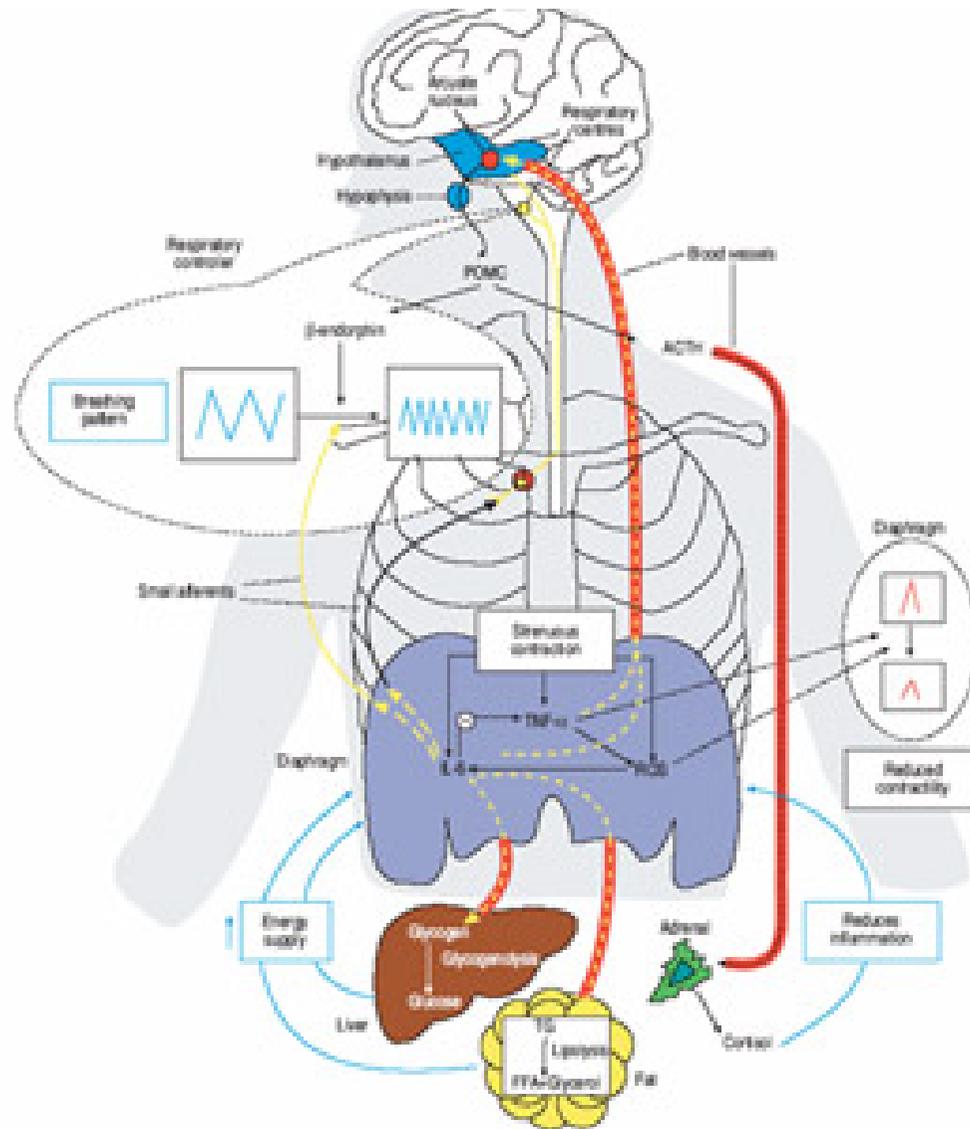
Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

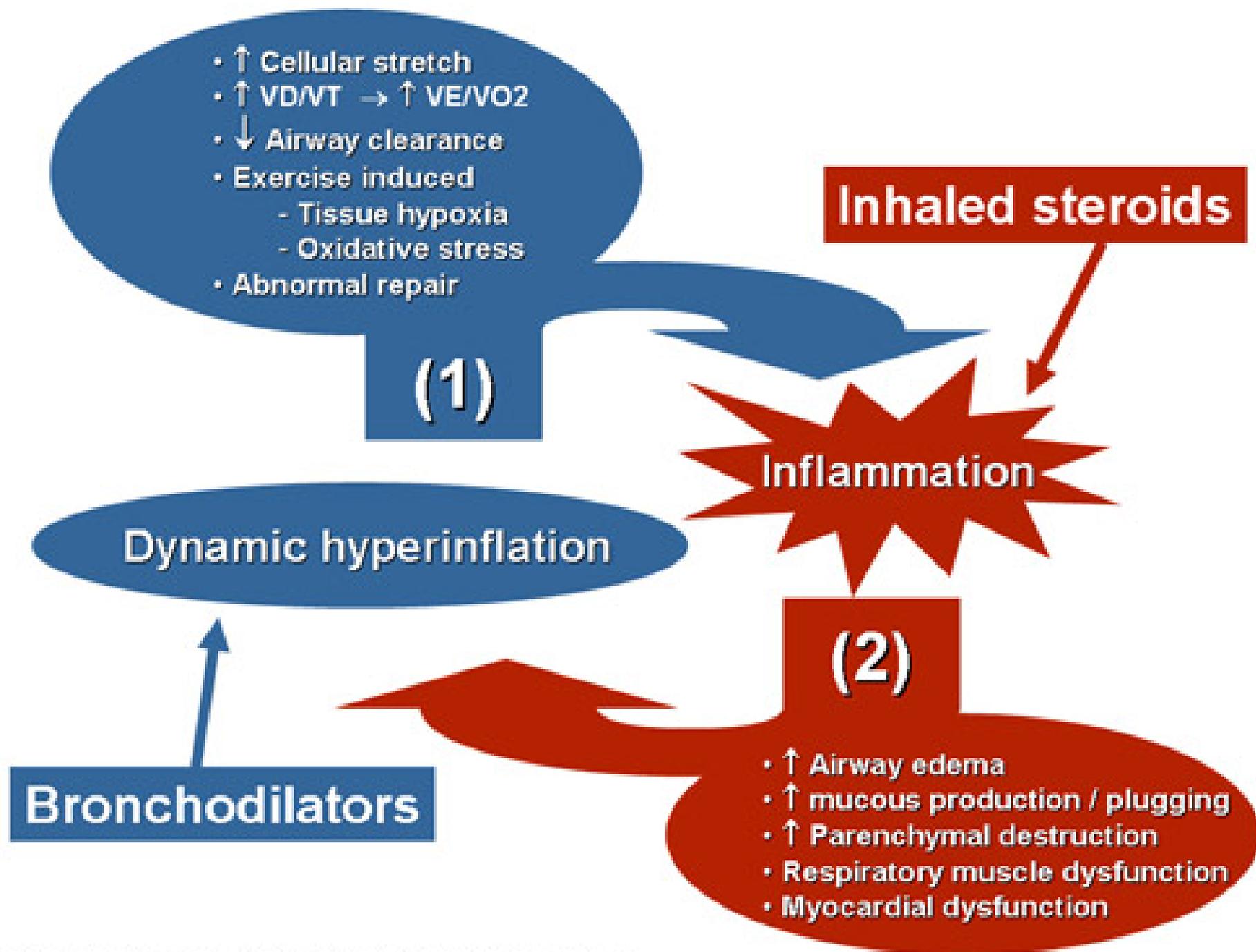
FRACCIÓN INSPIRATORIA



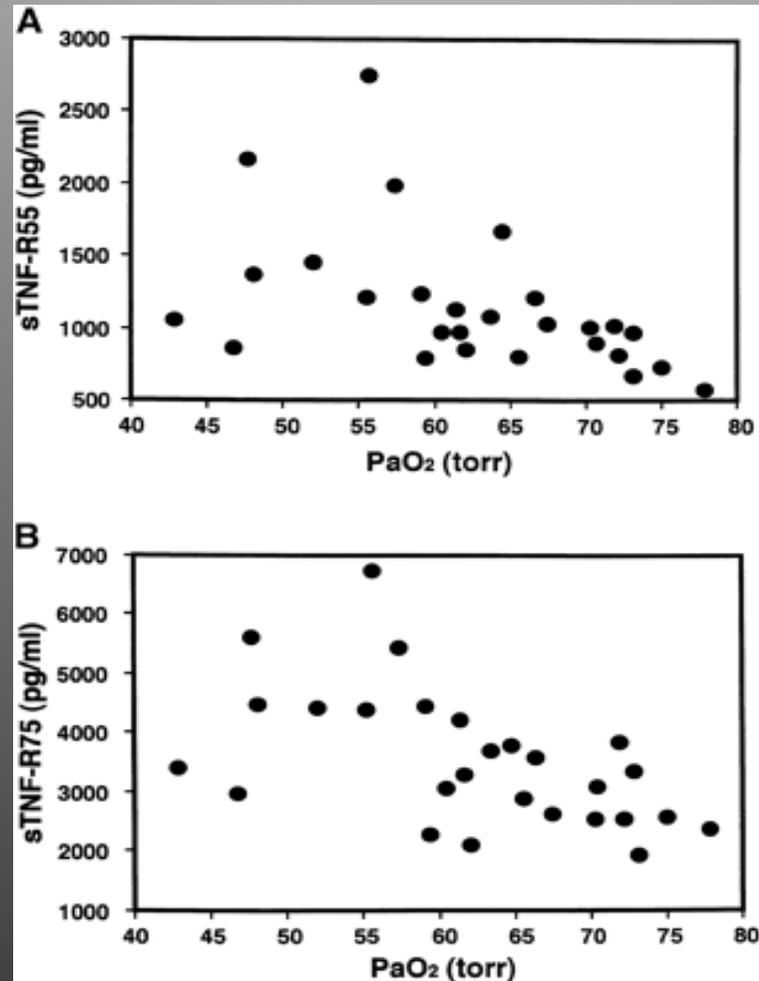
Casanova C et al. AJRCCM 2005;171:591-597.

La distensión celular estimula la producción de mediadores inflamatorios

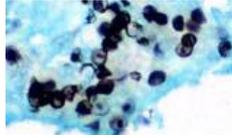




The relationship between chronic hypoxemia and activation of the Tumor Necrosis Factor- α System in patients with COPD.



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,**
- **macrofagos,**
- **linfocitos CD8+**
- **IL-8, TNF α**
LTB₄ elevado
Proteasa/anti-proteasa
desequilibrado
Edema mucoso

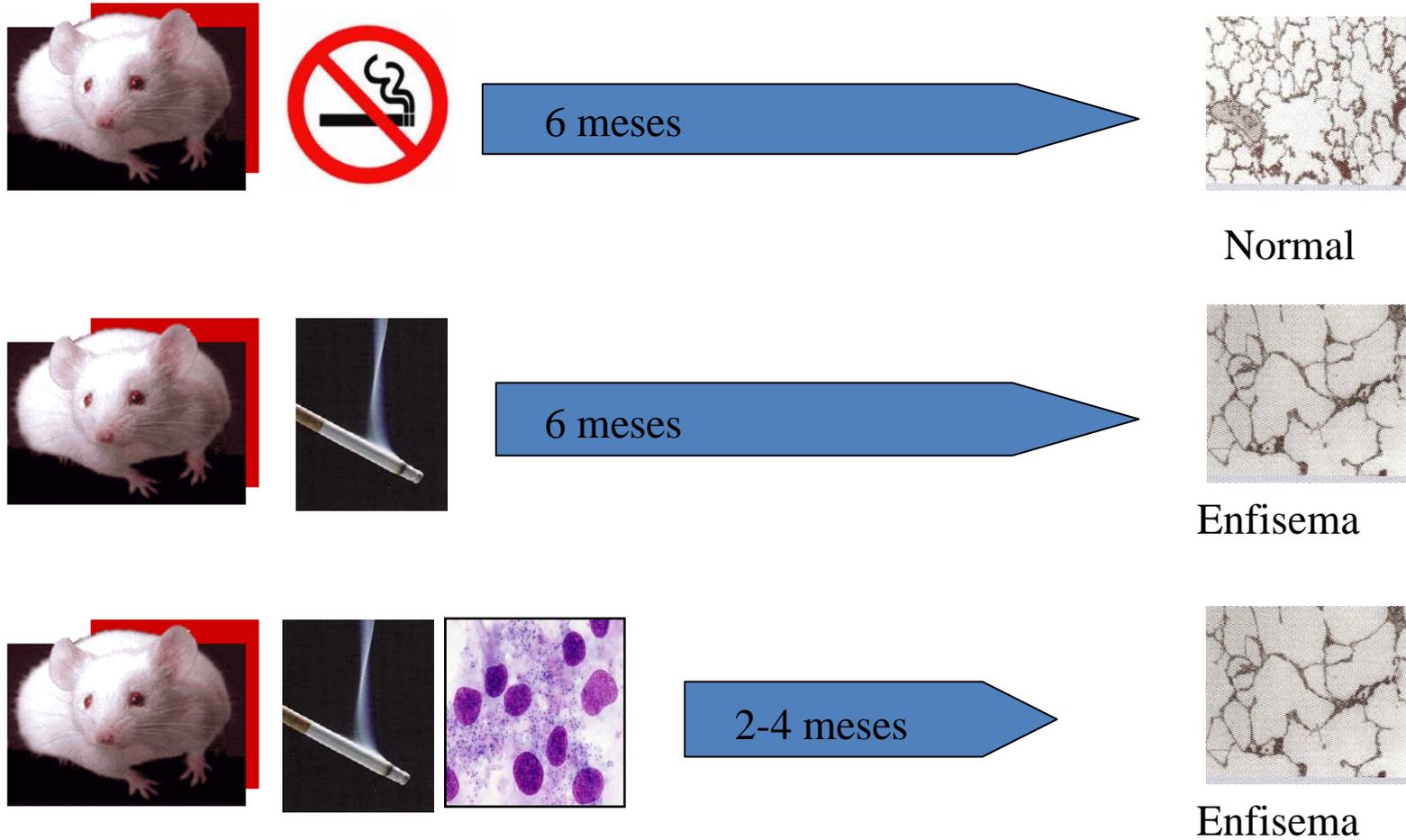
Cambios
estructurales

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

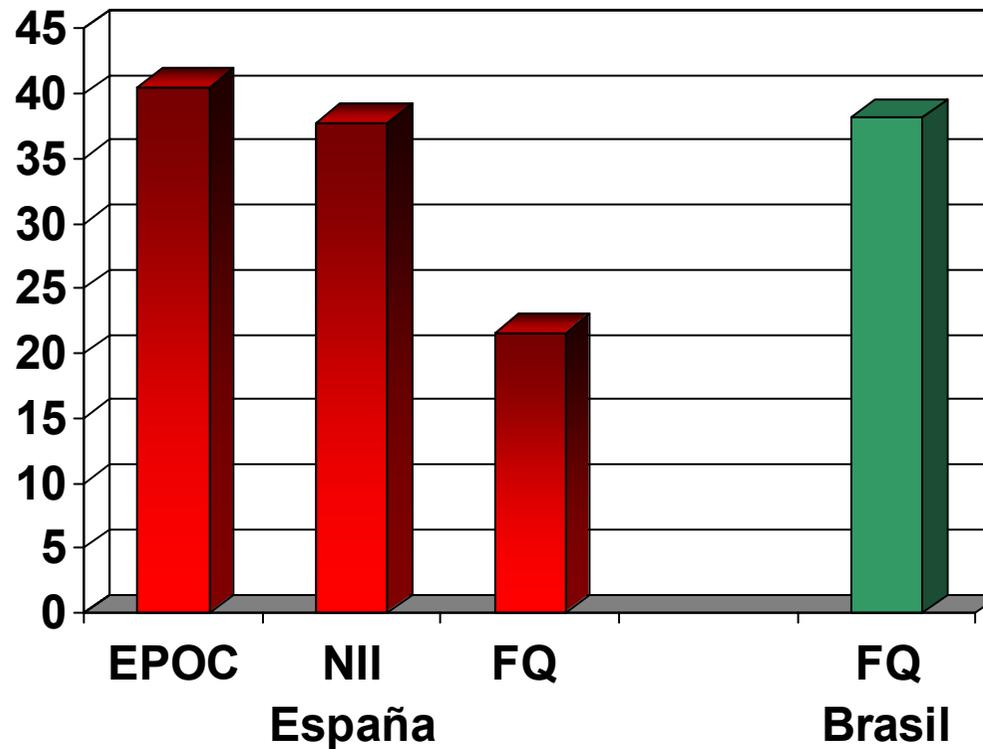
Disfunción
mucociliar

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

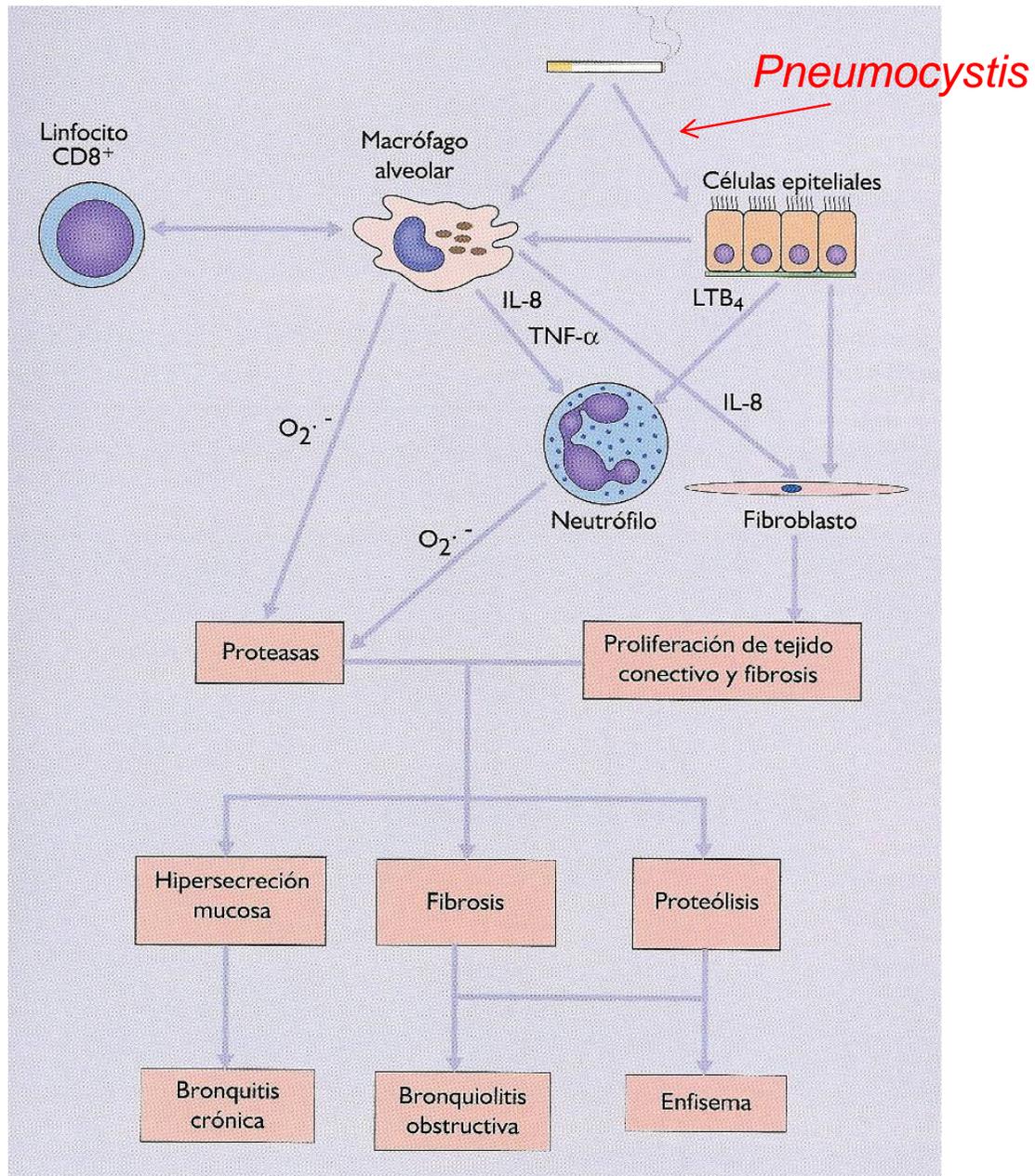
En el 36,7% de los pacientes con EPOC muy grave (Estadio IV de la Guía GOLD) existía colonización por *P. jirovecii* frente al 5,3% en sujetos con estadios menores

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 ₁ % (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*
IL-8 en pg/ml (media ± DE)	13,89 ± 13,87	21,26 ± 9,25	0,028*
TNF-α en pg/ml (media ± DE)	3,57 ± 2,03	8,15 ± 10,6	0,047*
IL-6 en pg/ml (media ± DE)	5,34 ± 5,45	16,95 ± 25,06	0,038*

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

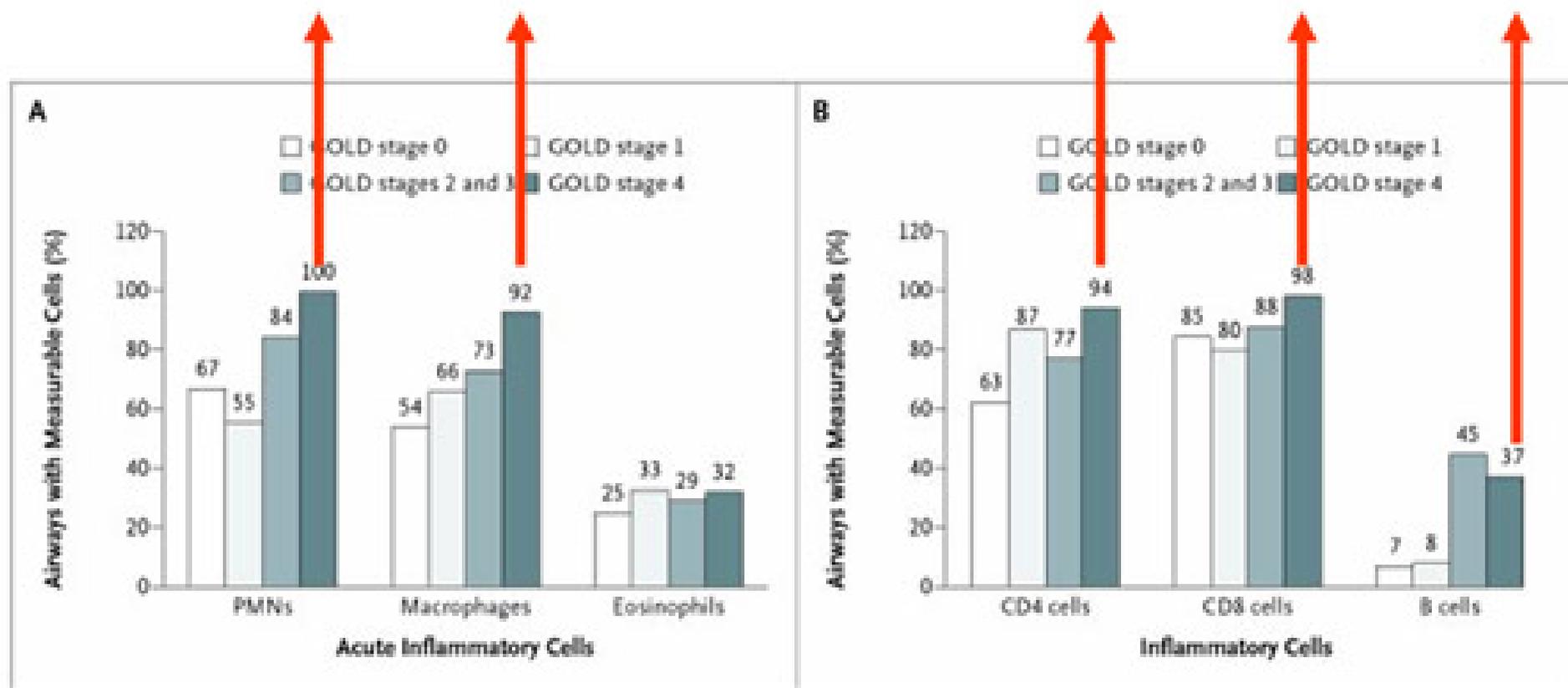


Hypothesis: Does COPD have an autoimmune component?

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!

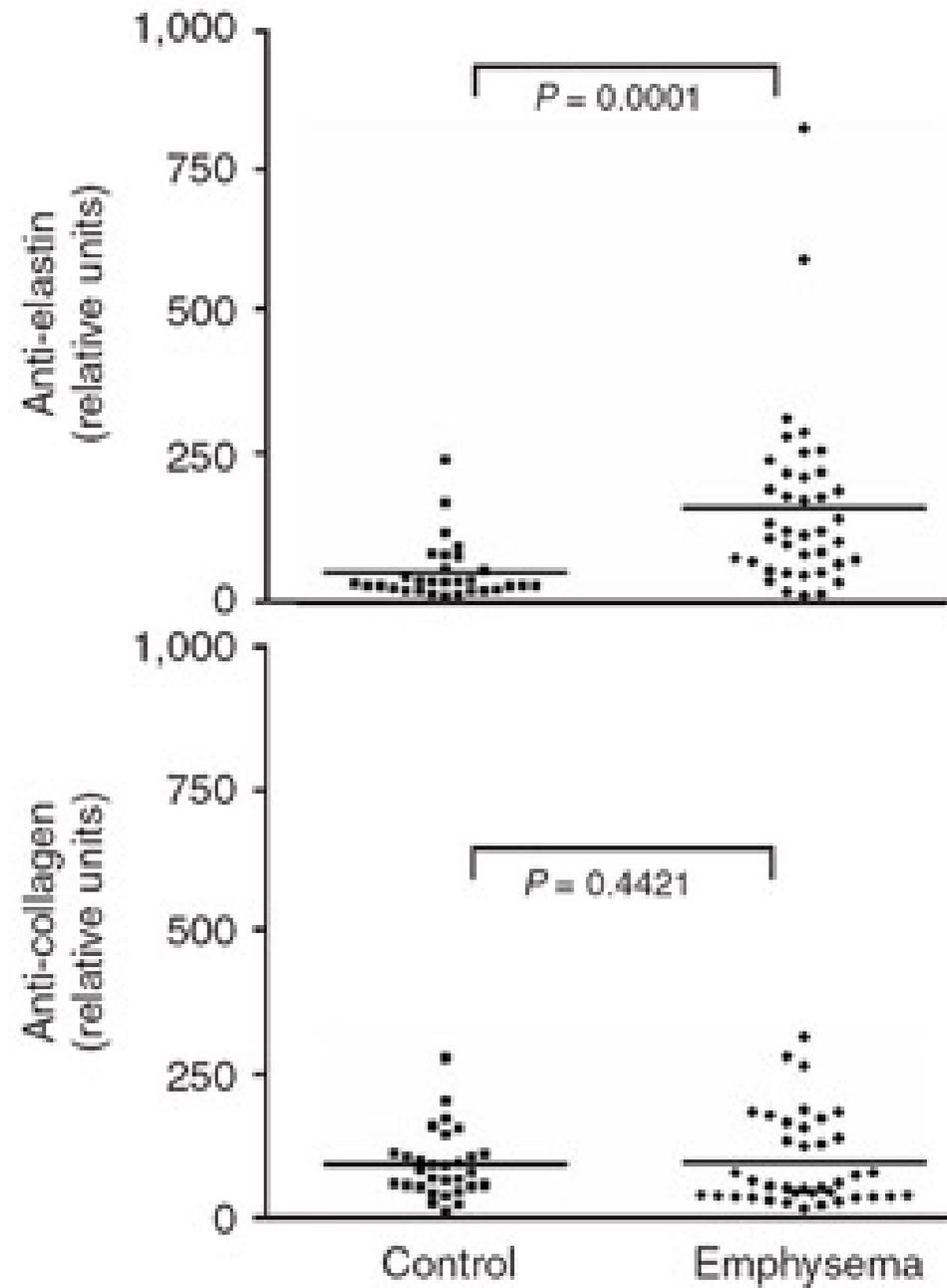


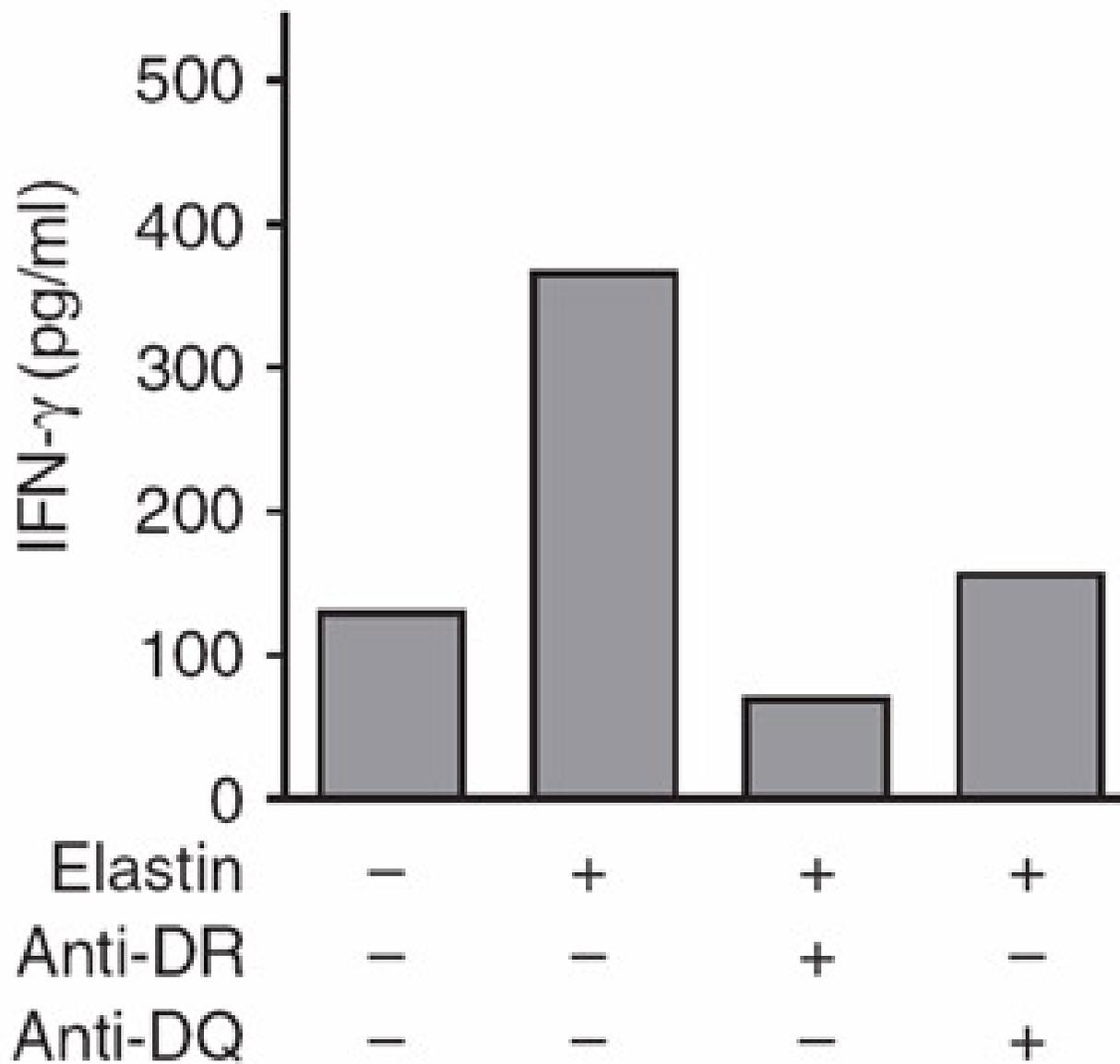
¿Mecanismo(s) de auto-perpetuación de la inflamación?

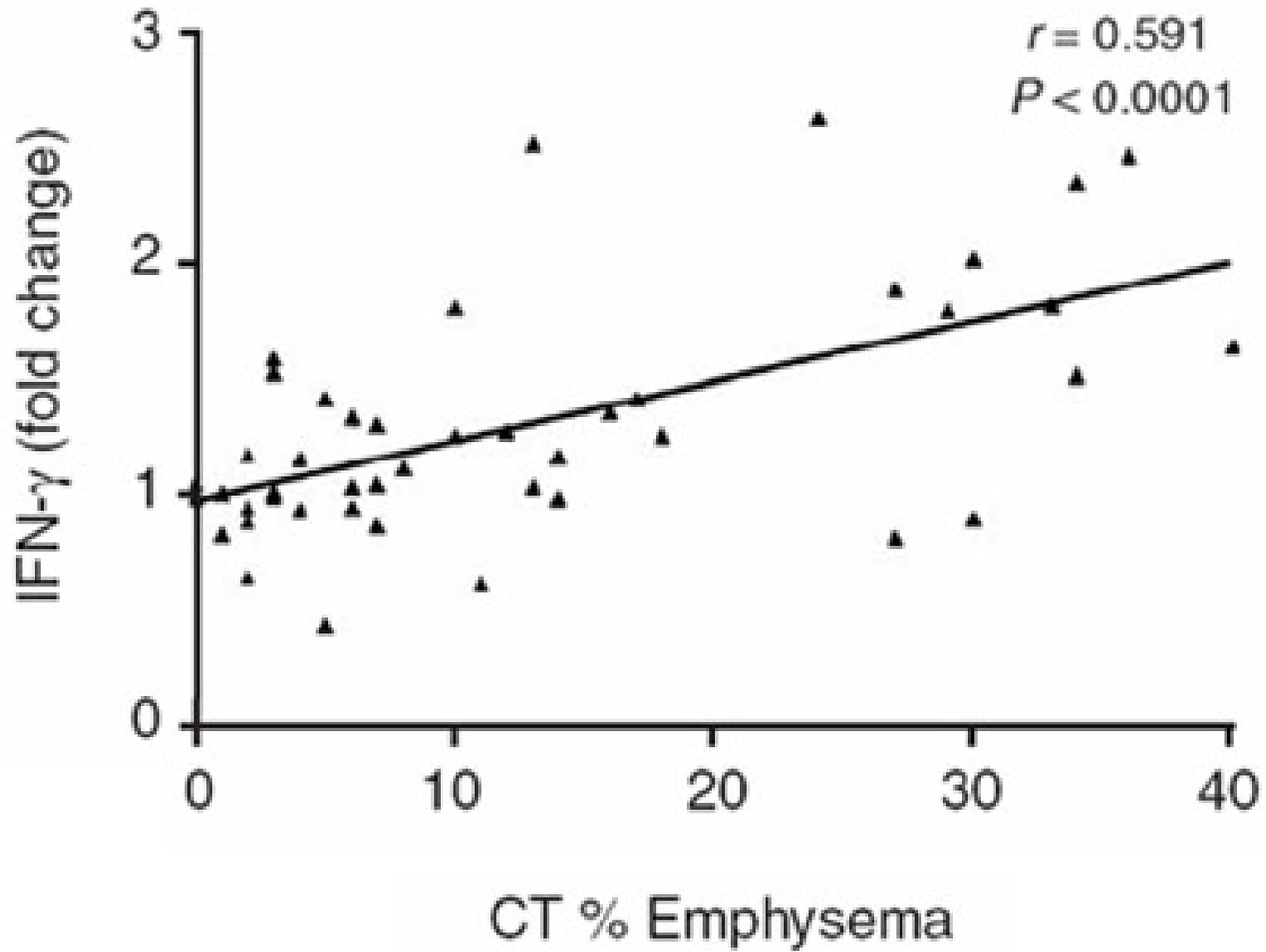
Antielastin autoimmunity in tobacco smoking–induced emphysema

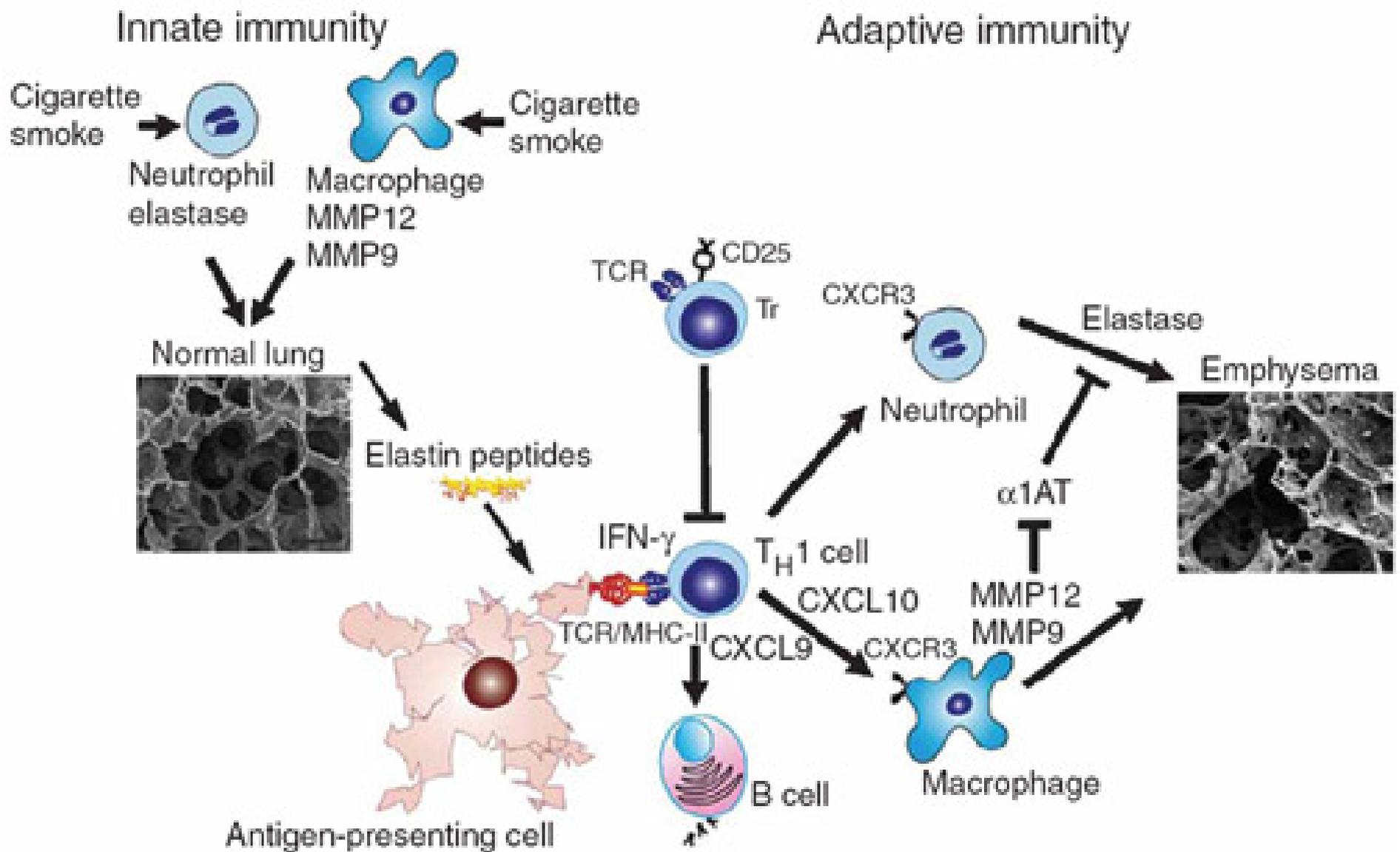
Seung-Hyo Lee¹, Sangeeta Goswami², Ariel Grudo¹,
Li-zhen Song¹, Venkata Bandi¹, Sheila Goodnight-White¹,
Linda Green³, Joan Hacken-Bitar⁴, Joseph Huh^{5,6},
Faisal Bakaeen^{5,6}, Harvey O Coxson⁷, Sebastian Cogswell⁷,
Claudine Storness-Bliss⁷, David B Corry^{1,2} &
Farrah Kheradmand^{1,2}

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





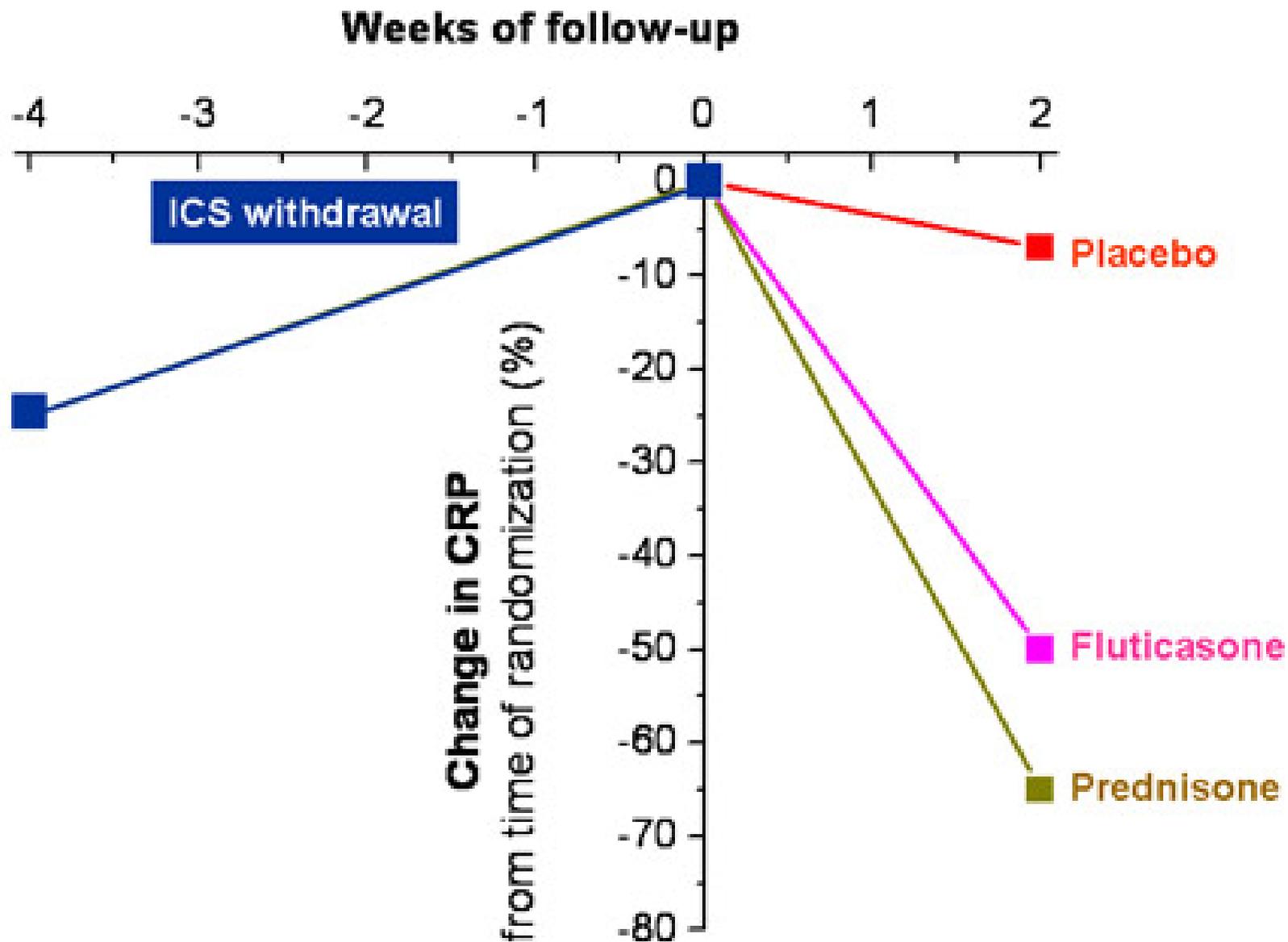




No sabemos ...

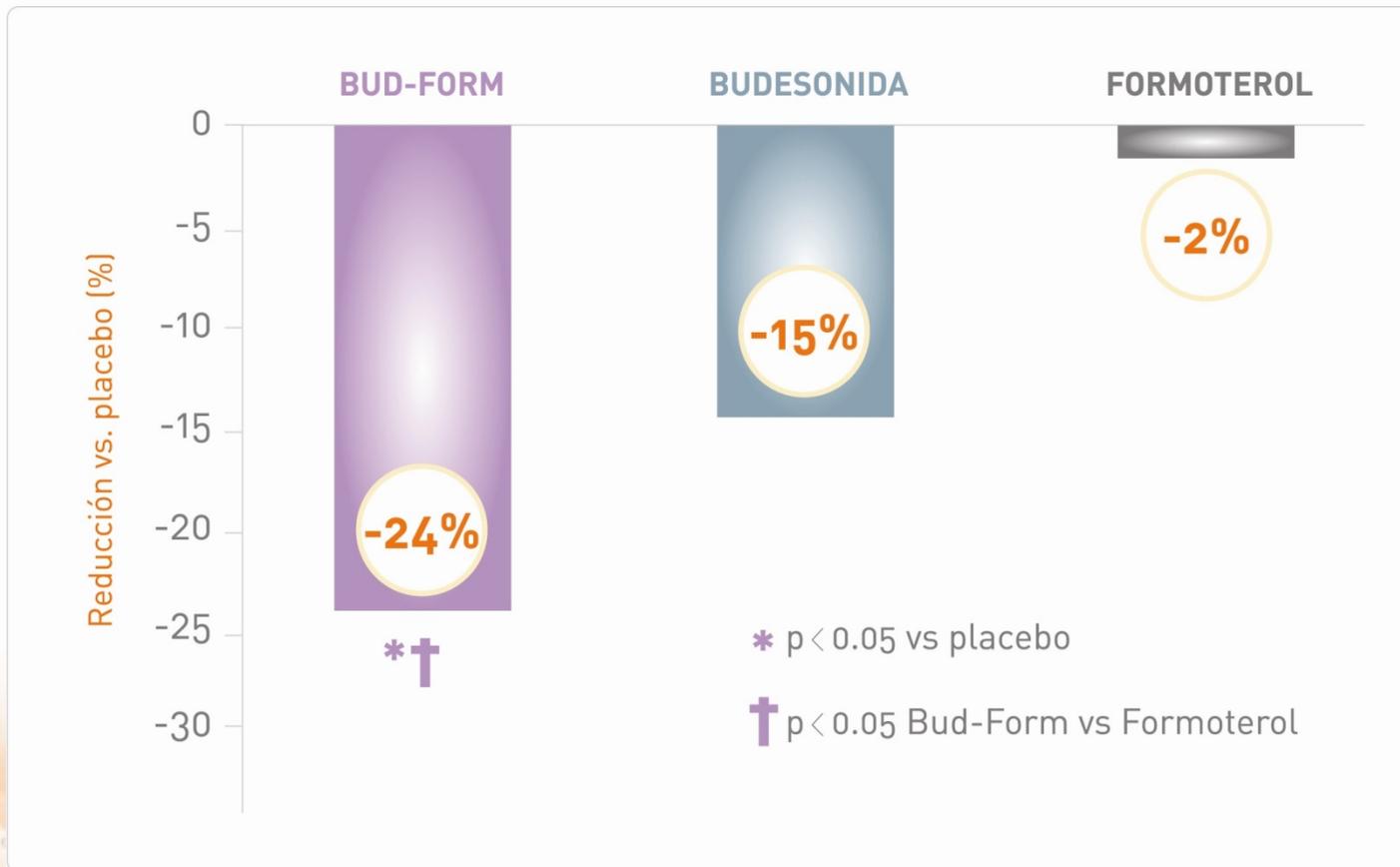
- La historia natural y evolución de los pacientes con EPOC.
- Cual es la prevalencia de la inflamación sistémica en la EPOC.
- Donde se origina y cual es su relación con la inflamación pulmonar.
- Cual es la relación entre inflamación sistémica y los diversos fenotipos de la EPOC.
- Como se origina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

Steroids reduce systemic inflammation

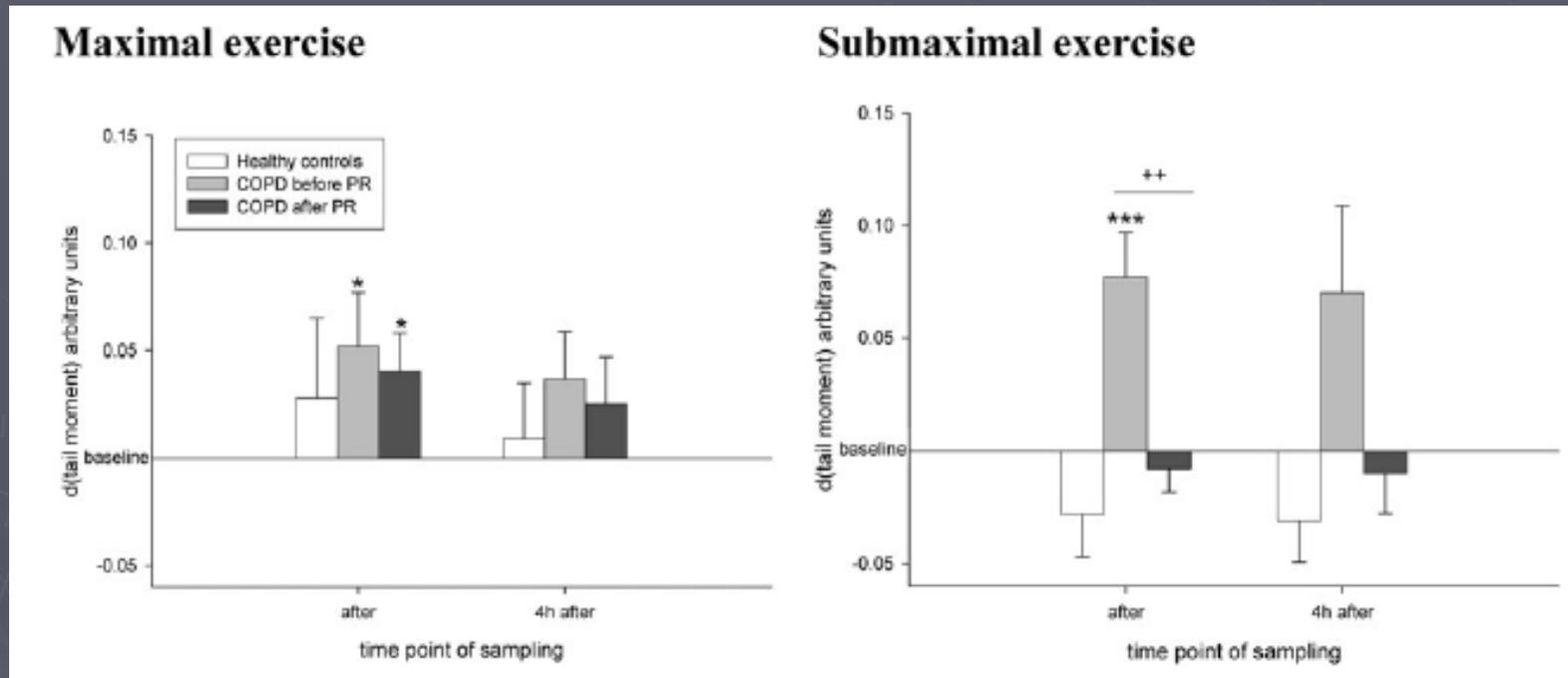


BRONCODILATADORES AP + CORTICOIDES

Budesónida-formoterol reduce las exacerbaciones severas por paciente y año



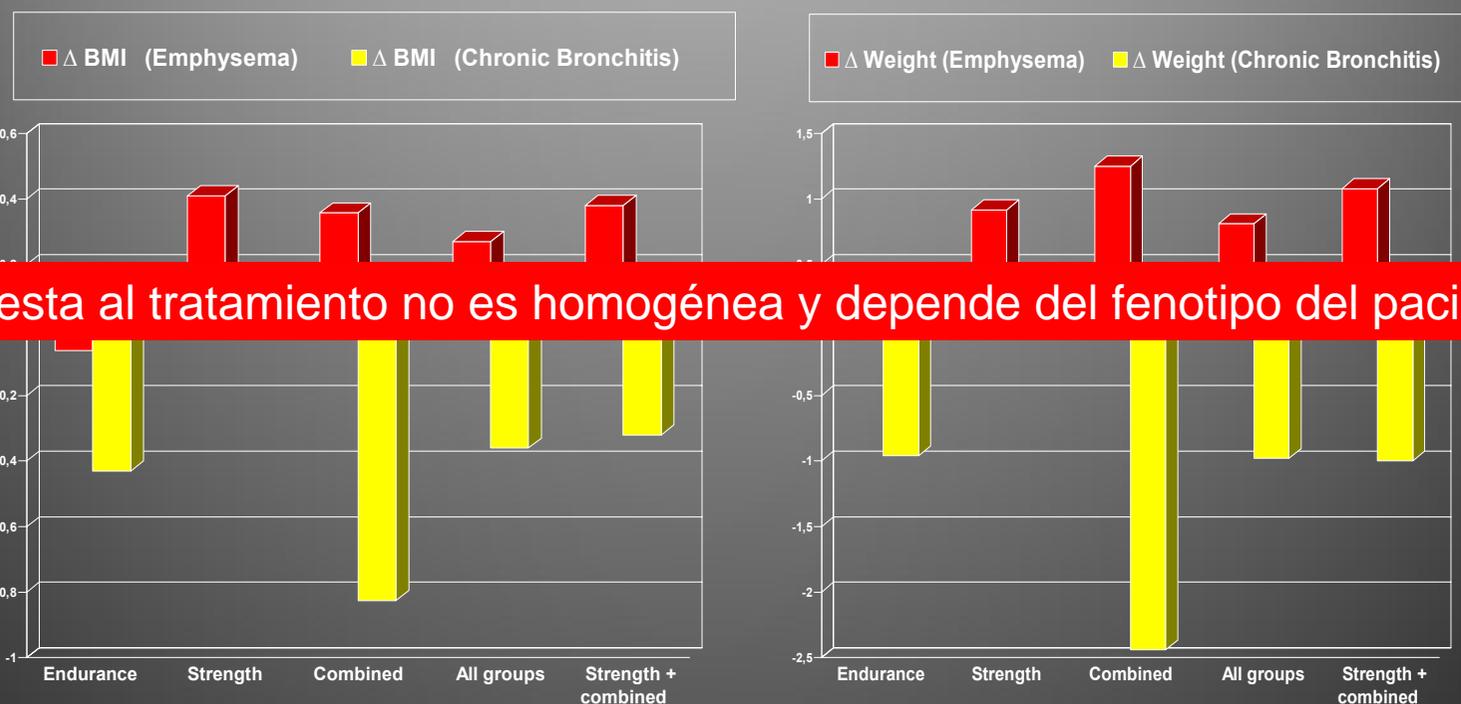
Rehabilitation decreases exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease



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