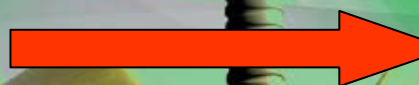
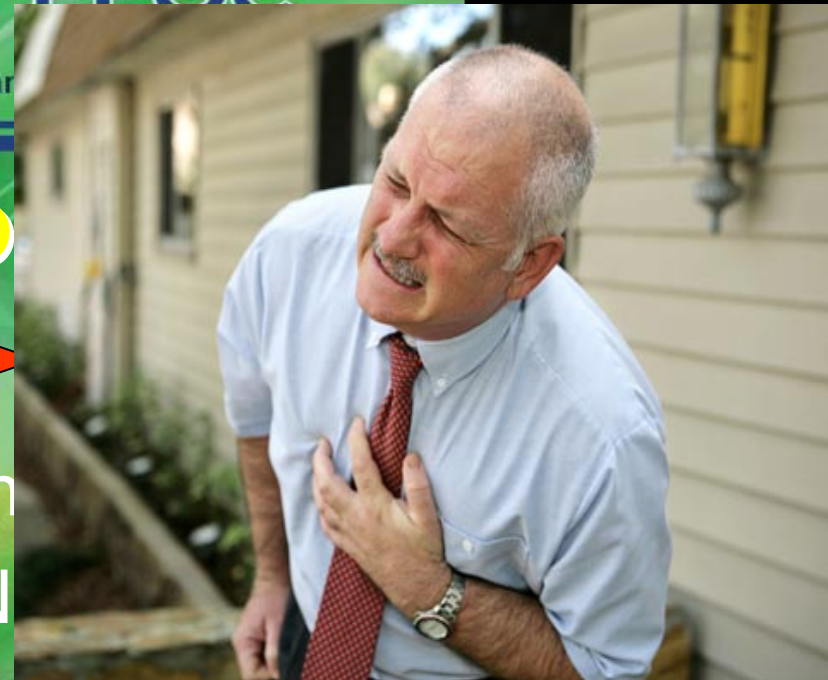




Riesgo

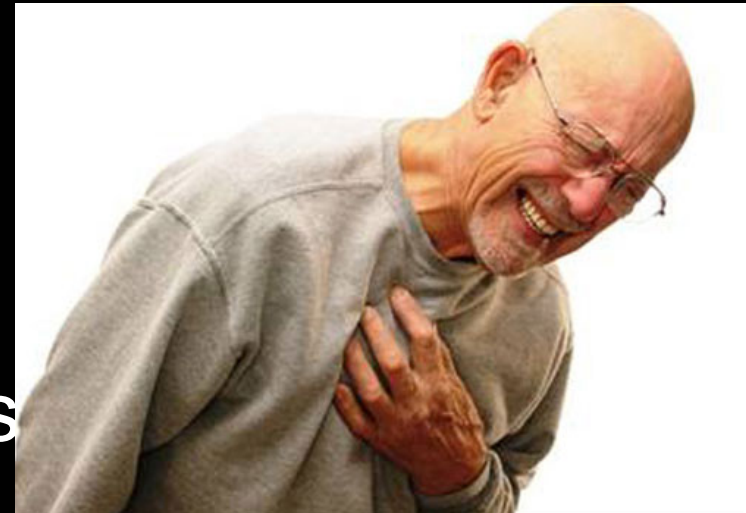


Dr. P. Betan
ULPGC-Dr. N



Índice

- Introducción a la EPOC
- EPOC y Riesgo Vascular
- Mecanismos de las ECVs en la EPOC:
 - Factores de riesgo comunes
 - Disminución FEV1
 - Efectos 2º fármacos
 - Inflamación sistémica
- Posibilidades Terapéuticas



Enfermedades Crónicas Prevalentes

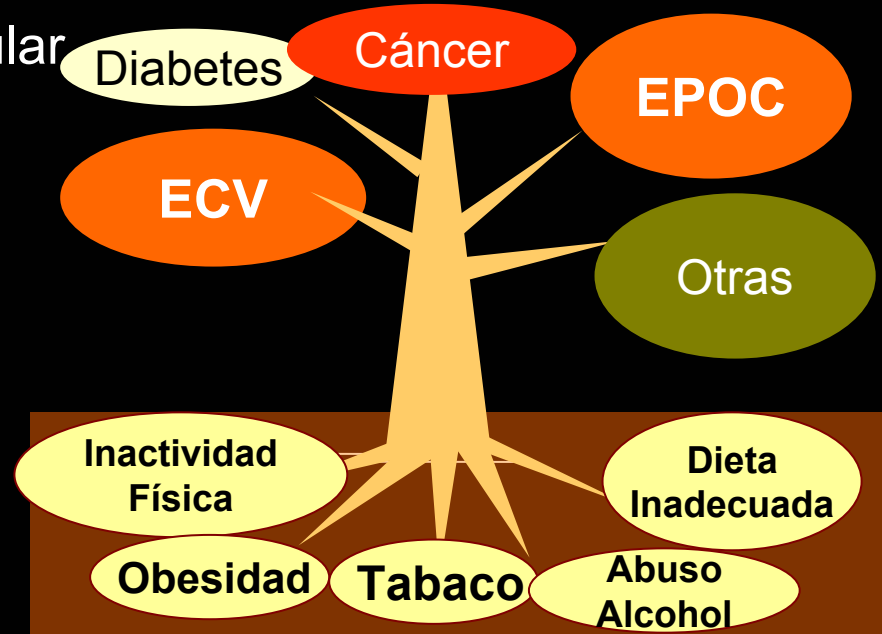
Responsables de 60% de las muertes. 80% en países subdesarrollados

- **Las Más Frecuentes:**

- Enfermedad Cardiovascular
- Cáncer
- EPOC
- Diabetes

- **FR prevenibles:**

- Tabaco
- Dieta Inadecuada
- Sedentarismo
- Abuso de alcohol



Síndrome Inflamatorio Crónico



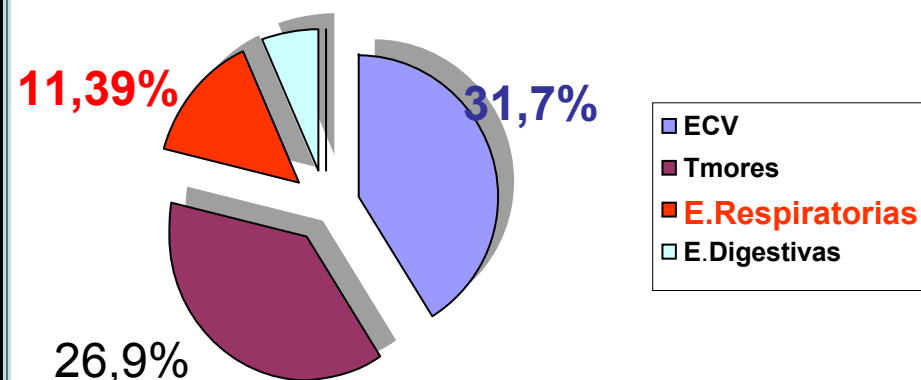
Definición de EPOC

- EPOC es una enfermedad prevenible y tratable con algunas manifestaciones extrapulmonares que pueden contribuir a la gravedad en pacientes concretos.
- Su componente pulmonar está caracterizado por limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible.
- La limitación al flujo es habitualmente progresiva y está asociada con una respuesta anormal del pulmón a partículas o gases nocivos

Causas de Mortalidad en España

5ª causa de muerte

Mortalidad CIE-10, 2008



Número de defunciones según las causas de muerte más frecuentes¹

Año 2008

Total defunciones	386.324
Enfermedades isquémicas del corazón	35.888
Enfermedades cerebrovasculares	31.714
Insuficiencia cardíaca	20.211
Cáncer de bronquios y pulmón	20.195
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	14.857

Número de Defunciones por EPOC, 2008

Número de defunciones de varones según sus causas de muerte más frecuentes³ Año 2008

Total defunciones	199.647
Enfermedades isquémicas del corazón	20.369
Cáncer de bronquios y pulmón	17.146
Enfermedades cerebrovasculares	13.402
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	11.134
Insuficiencia cardíaca	6.949
Cáncer de colon	5.973
Cáncer de próstata	5.464
Neumonía	4.838
Diabetes mellitus	4.167
Cáncer de vejiga	3.825
Demencia	3.812
Cáncer de estómago	3.431
Insuficiencia renal	3.237
Enfermedad de Alzheimer	3.144
Cirrosis hepática	3.003

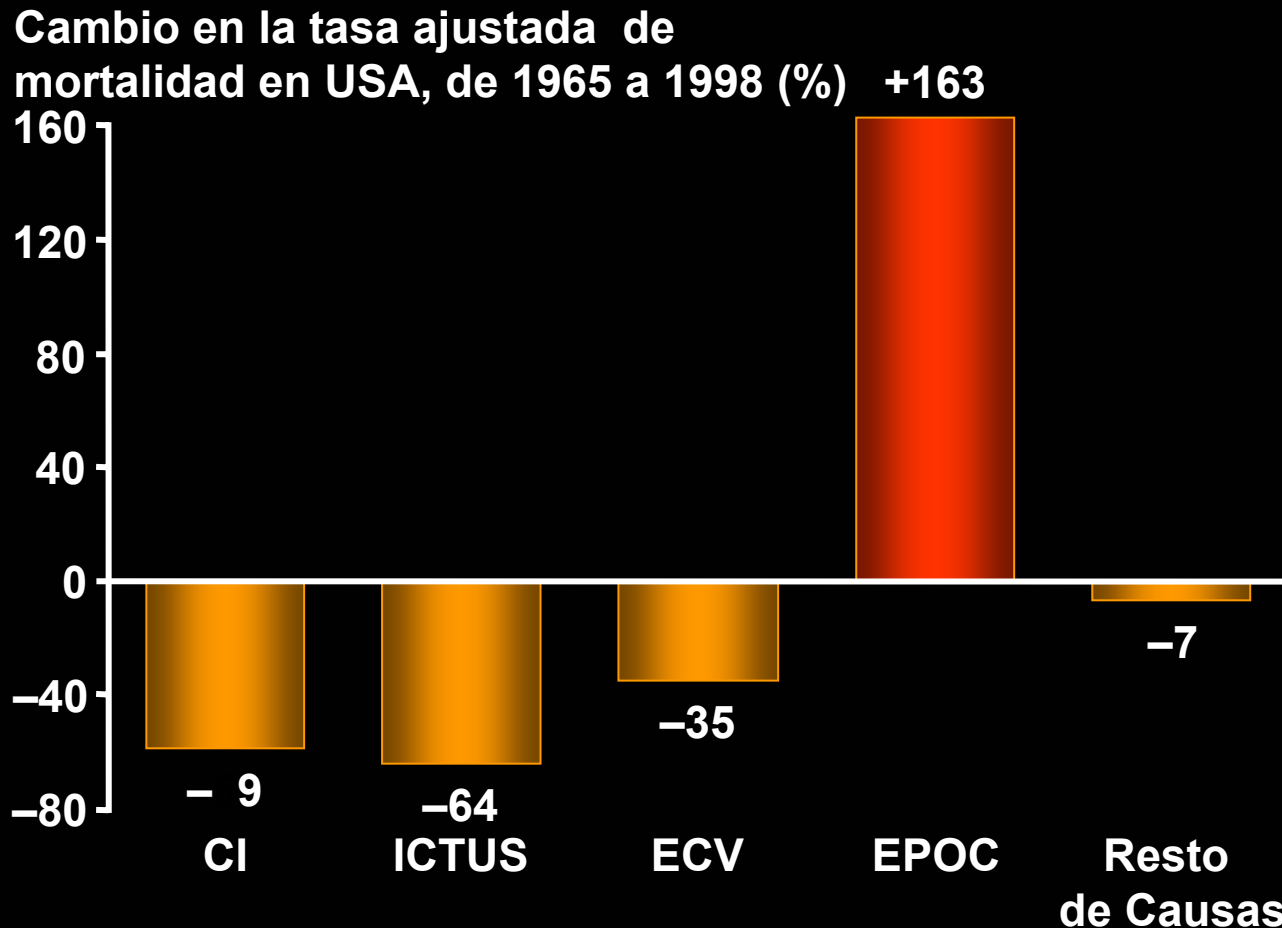
(3) Causas con peso relativo igual o superior a 1,5%

Número de defunciones de mujeres según sus causas de muerte más frecuentes² Año 2008

Total defunciones	186.677
Enfermedades cerebrovasculares	18.312
Enfermedades isquémicas del corazón	15.519
Insuficiencia cardíaca	13.262
Demencia	8.161
Enfermedad de Alzheimer	7.205
Cáncer de mama	6.051
Diabetes mellitus	5.914
Enfermedad hipertensiva	5.096
Cáncer de colon	4.629
Neumonía	4.327
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	3.723
Insuficiencia renal	3.384
Cáncer de bronquios y pulmón	3.049
Cáncer de páncreas	2.454
Septicemia	2.218

(2) Causas con peso relativo igual o superior a 1,2%

EPOC es la única enfermedad crónica cuya mortalidad ha aumentado en los últimos años



Morbilidad EPOC en España, 2008

Estancias causadas			Altas hospitalarias durante el año		
Varones			Mujeres		
490-492,494,496			490-492,494,496		
EPOC			EPOC		
564.295			65.939		
141.114			15.923		
TOTAL			TOTAL		
705409			81862		

Fuente: Instituto Nacional de Estadística, 2010

Comorbilidad: pongámonos de acuerdo

“Es la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) diferentes, independientemente de que las condiciones comórbidas estén o no directamente relacionadas o causadas por EPOC e independientemente de que formen parte o no de la historia natural de EPOC.”

Con este concepto las ECVs y el Cáncer de Pulmón se consideran comorbididades.

Comorbilidad en EPOC

- En EPOC existe aumento del riesgo de padecer:
 - Cardiopatía isquémica
 - Osteoporosis
 - Infección respiratoria
 - Depresión
 - Diabetes
 - Cáncer de pulmón



EPOC y otras Comorbilidades

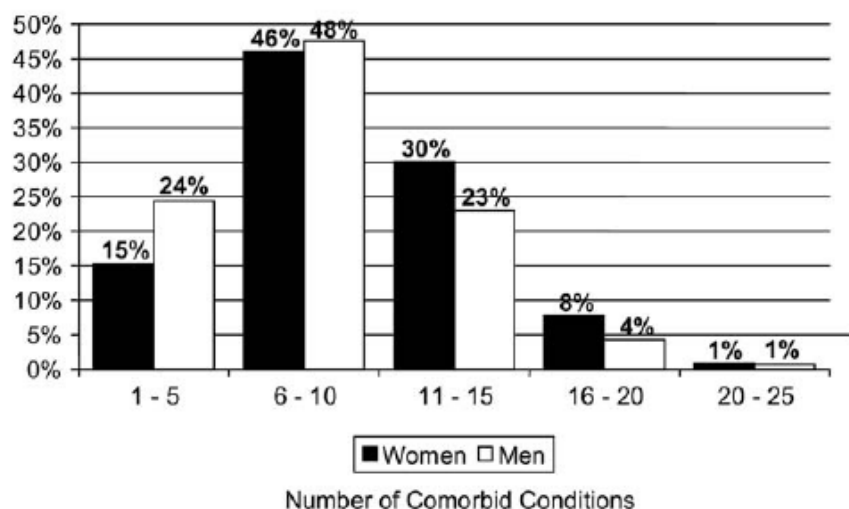
En EPOC existen frecuentes manifestaciones sistémicas:

- Pérdida de Peso
- Anomalías Nutricionales
- Disfunción Muscular, Sarcopenia

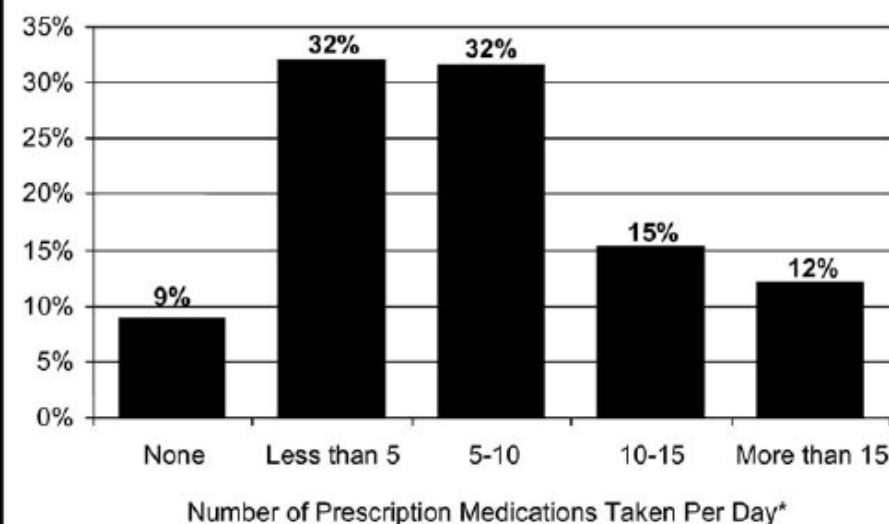


Comorbilidad en EPOC

Número de Diagnósticos en EPOC



Número de Prescripciones Diarias*



* Excluidos los inhaladores/nebulizadores

No relación entre FEV1 y otros FR

Vascular: Estudio ARCE

Factores de riesgo de cardiopatía isquémica. Análisis univariante y multivariante

Variables	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC del 95%	p	OR	IC del 95%	p
Edad	1,03	1-1,05	0,017	1,04	1-1,07	0,025
Sexo (varón)	1,35	0,69-2,66	0,383	2,53	0,71-9,05	0,154
Gravedad			0,796			0,716
I (FEV ₁ > 80%)	1	—	—	1	—	—
II (FEV ₁ : 50-80%)	1,43	0,31-6,56	0,642	3,29	0,38-28,18	0,277
III (FEV ₁ : 30-50%)	1,32	0,28-6,24	0,724	2,84	0,32-25,09	0,349
IV (FEV ₁ < 30%)	0,9	0,16-5,24	0,909	2,65	0,25-28,56	0,422
Índice de masa corporal	1,94	1,21-3,1	0,006	1,53	0,8-2,94	0,199
Hipertensión arterial	2,6	1,6-4,24	0,000	1,86	0,96-3,59	0,064
Dislipemia	3,26	2,05-5,18	0,000	2,67	1,44-4,96	0,002
Diabetes	2,32	1,43-3,77	0,001	1,08	0,54-2,13	0,831
Paquetes de tabaco-año	1	1-1	0,701	1	1-1	0,963

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Riesgo de Hospitalización en pacientes con EPOC

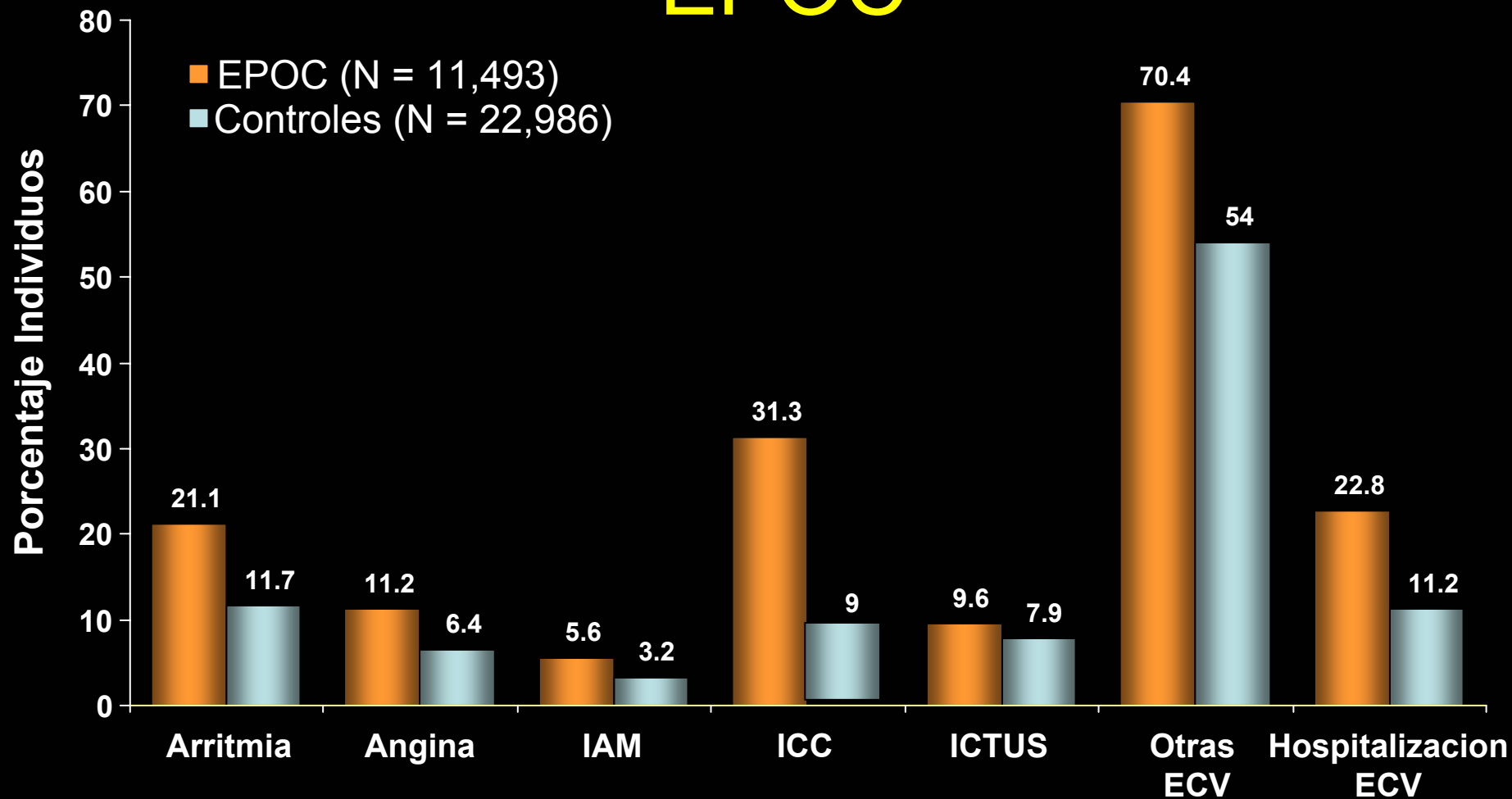
(ajustada por edad, género y estacionalidad)

Cause of Hospitalization (ICD-9 Codes)	Events Observed, No.*	SRR†	95% CI
CVD (390–459)	4,374	1.89	1.83–1.94
Ischemic heart disease (410–414)	1,063	1.47	1.38–1.56
Acute myocardial infarction (410)	306	1.30	1.15–1.44
Heart failure (428)	1,403	3.07	2.91–3.23
Cerebrovascular disease (430–438)	519	1.27	1.16–1.38

*Including transfers between hospitals.

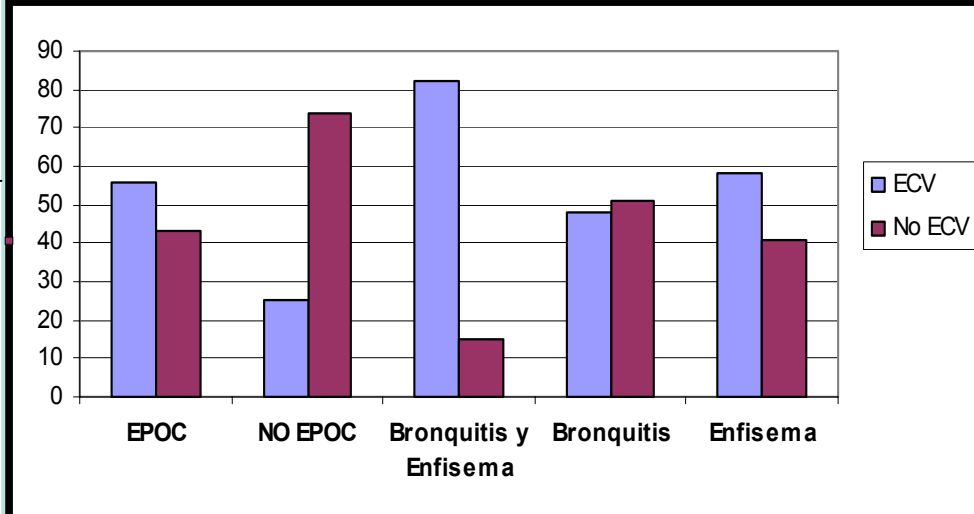
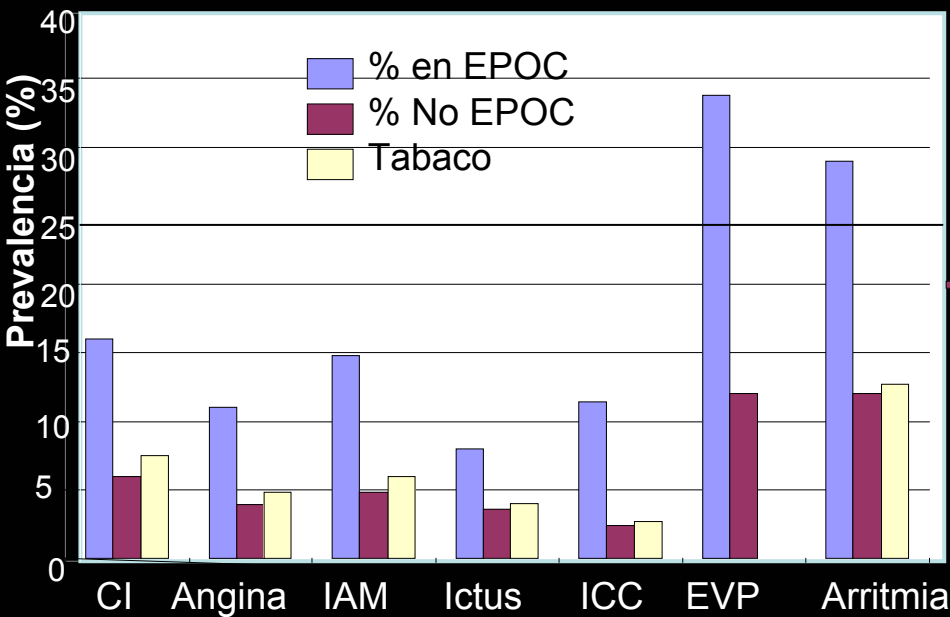
†The reference population is the Saskatchewan general population.

Aumento del Riesgo de ECVs en EPOC



Diferencia estadística en todos los grupos. $P < 0.05$, ajustado para FRCVs

Mayor Prevalencia de ECV en EPOC



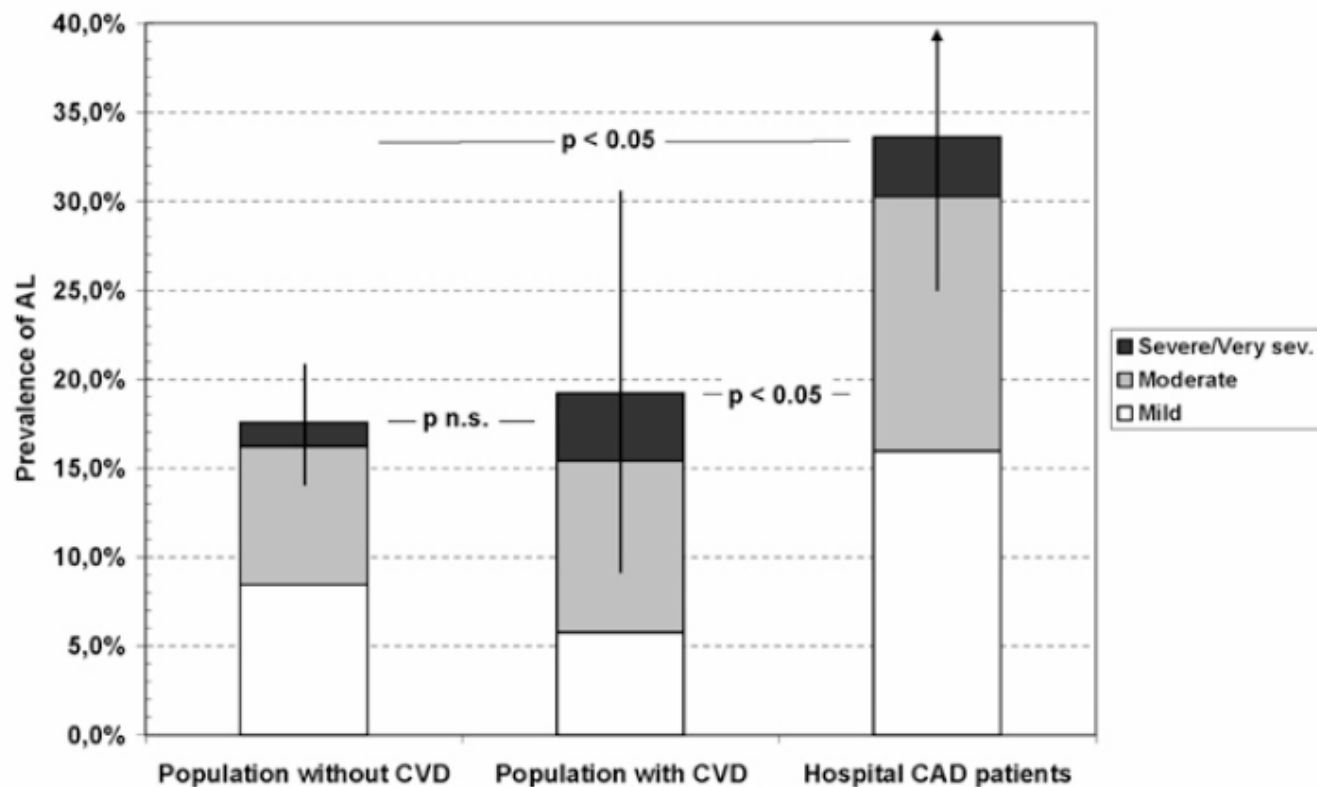
Lo contrario también ocurre

CHEST 2110;137:333-240 Original Research

COPD

High Prevalence of Undiagnosed Airflow Limitation in Patients With Cardiovascular Disease

Joan B. Soriano, MD; Fernando Rigo, MD; Dolores Guerrero, BSc; Aina Yañez, PhD;
Josep F. Forteza, MD; Guillem Frontera, MD; Bernat Toghres, MD; and Alvar Agustí, MD



FEV₁ es un FR de morbilidad y mortalidad CV

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES REPORTED SINCE 1990 AND THE ASSOCIATION BETWEEN FEV₁ AND CARDIOVASCULAR MORTALITY

Author	Study Population	Sample Size	Age (yr)	Male (%)	Mean FEV ₁ (L or % of predicted)	Current Smokers (%)	FEV ₁ Categorization (% predicted or L)	Follow-up (yr)	RR of Cardiovascular Mortality (95% CI)	Adjusted Factors
Hole (12)	Re...									g status & history, sure, serum, BMI, social class
Schunemann (16)	Bul...									on, smoking status, sure, BMI
Hospers (17)	Vla...									oking status, BMI
Knuiman (18)	Busselton, Australia	4,277	49	49	95%*/100%†	45*/24†	10% decrease in FEV ₁ percent predicted	20 to 26	1.10 (1.03, 1.18)* 1.07 (1.00, 1.24)†	Age, smoking status & history, symptoms, coronary heart disease, cardiovascular risk factors

cardiac rhythm disturbances. In general, for every 10% decrease in FEV₁, all-cause mortality increases by 14%, cardiovascular mortality increases by 28%, and nonfatal coronary event increases by almost 20%. These data indicate that chronic obstructive pulmonary disease is a powerful, independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality.

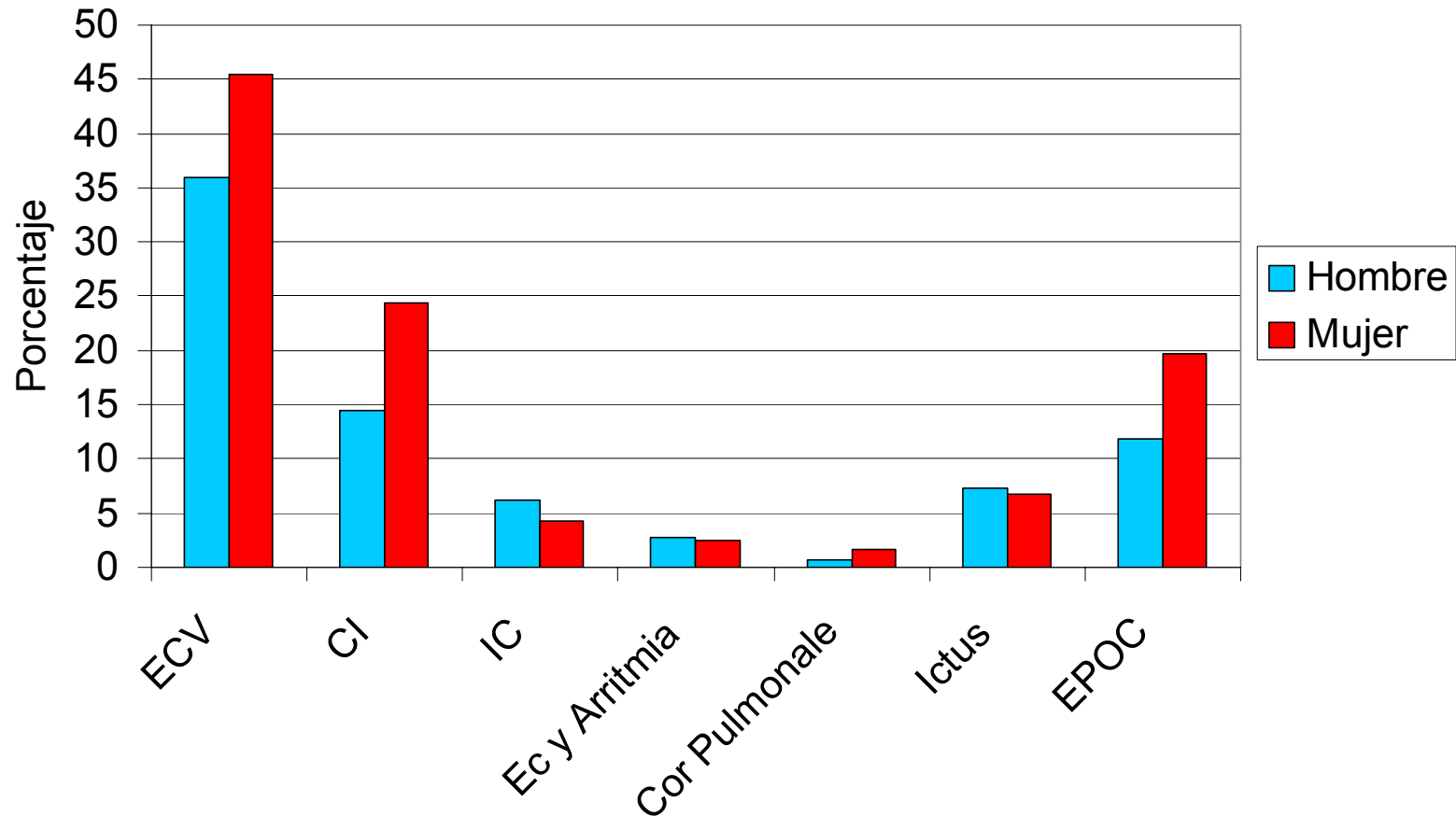
* Male values.

† Female values.

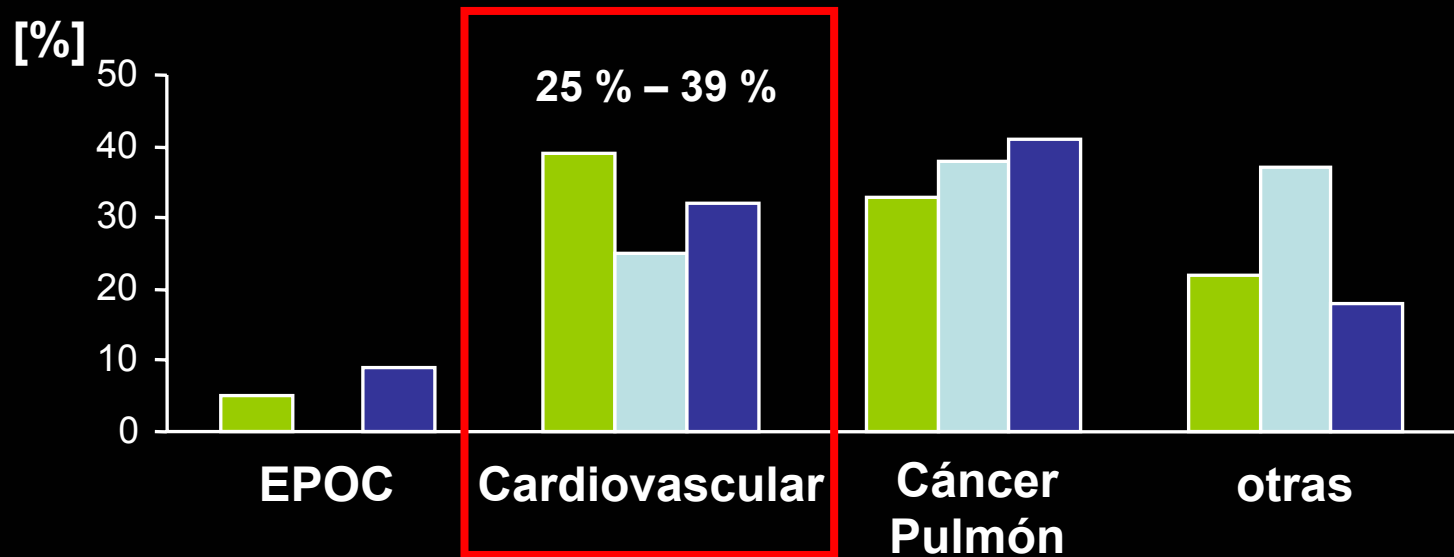
La disminución de FVE₁ aumenta el riesgo de Mortalidad CV

Study	Study Population	Sample Size	FEV ₁ Categorization (% Predicted or L)	Follow-Up (yr)	Cardiovascular Mortality (95% CI)	Adjusted Factors
Sin et al ¹¹	NHANES I	1861	Quintile (63% vs. 109%)	7–13	3.36 (1.54–7.34)	Age, Framingham risk score, BMI, smoking, gender, diabetes, blood pressure, cholesterol, race
Marcus et al ¹⁴	Honolulu heart program, US	5924	Quintile (2.10 L vs. 3.28 L)	5–18	1.93 (1.46–2.54)	Age, gender, smoking
Hole et al ¹²	Renfrew & Paisley, UK	15,411	Quintile (<73 to 75% vs. >108 to 113%)	15	1.56 (1.26–1.92)	Age, gender, smoking, BMI, social class, cholesterol, blood pressure
Schunemann et al ¹³	Buffalo/Erie county, US	1195	Quintile (<80% vs. >109 to 114%)	29	Males: 2.11 (1.20–3.71) Females: 1.96 (0.99–3.88)	Age, gender, education, blood pressure, BMI
Lange et al ¹⁵	Copenhagen city study, Denmark	12,511	<60% vs. >80%	6.5	1.8 (1.4–2.4)	Age, gender, diabetes, cholesterol, blood pressure, BMI, smoking
Hospers et al ¹⁶	Vlagtwedde-Vlaardingen, Netherlands	5382	<80% vs. >100%	4–25	1.82 (1.42–2.34)	Age, gender, smoking, BMI, city of residence
Speizer et al ¹⁸	Harvard six cities study	8427	Quartile (2.0 to 2.6 L vs. 2.9 to 4.1 L)	12	1.42 (1.07–1.90)	Age, respiratory symptoms, gender, smoking history
Kuller et al ¹⁷	Multiple risk factor intervention trial	7368	Quintile (<2.8 to 3.0 L vs. >3.8 to 4.0 L)	7	2.33 (1.35–4.03)	Age, blood pressure, smoking, HDL, leisure time, education, LDL, height

Causas de Muerte en EPOC



EPOC “Leve” : Causas de muerte



■ EUROSCOP (n = 18/1277)

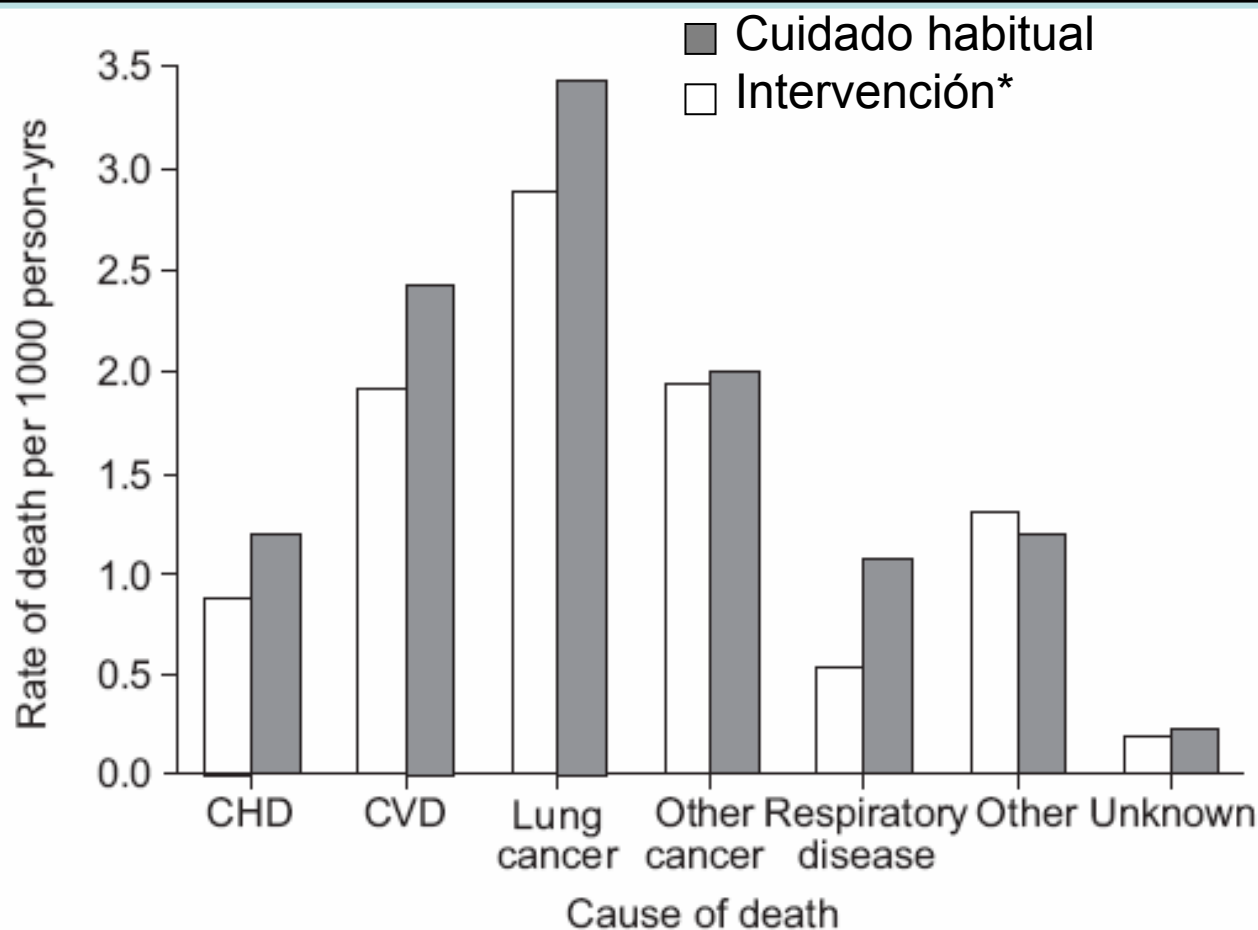
■ LUNG HEALTH (n = 149/5887)

■ Postma et al. (n = 22/81)

(n = número de muertes/mortalidad total)

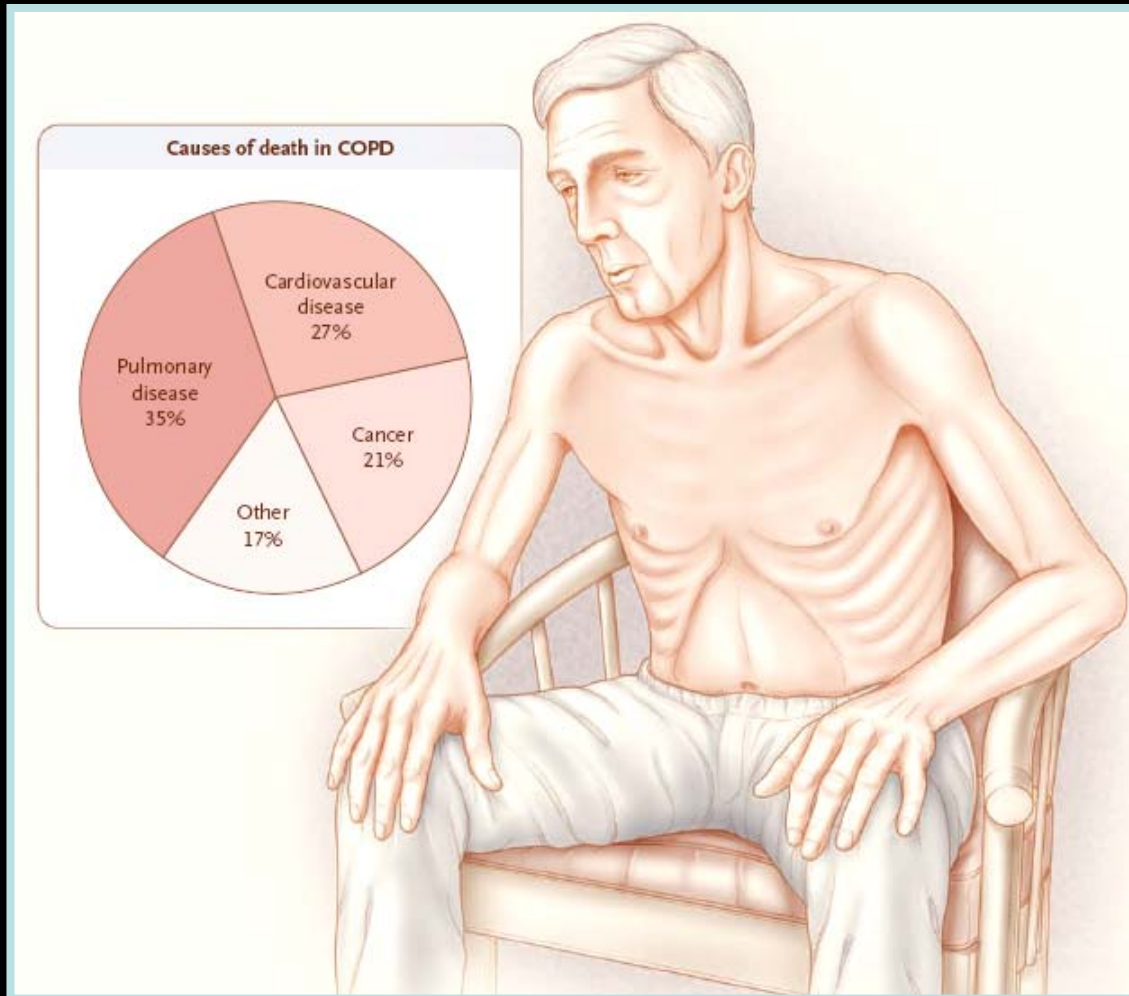
R. A. Pauwels et al., NEJM 1999; 340:1948–1953;
N. R. Anthonisen et al., JAMA 1994; 272:1497–1505;
D. S. Postma et al., ARRD 1986; 134:276–280.

Causas de Muerte en EPOC: Seguimiento de 14 años



*Programa antitabáquico de 10 semanas

Causas de Muerte en pacientes con EPOC



Causas de Muerte en EPOC Leve-Moderado (Lung Health Study)

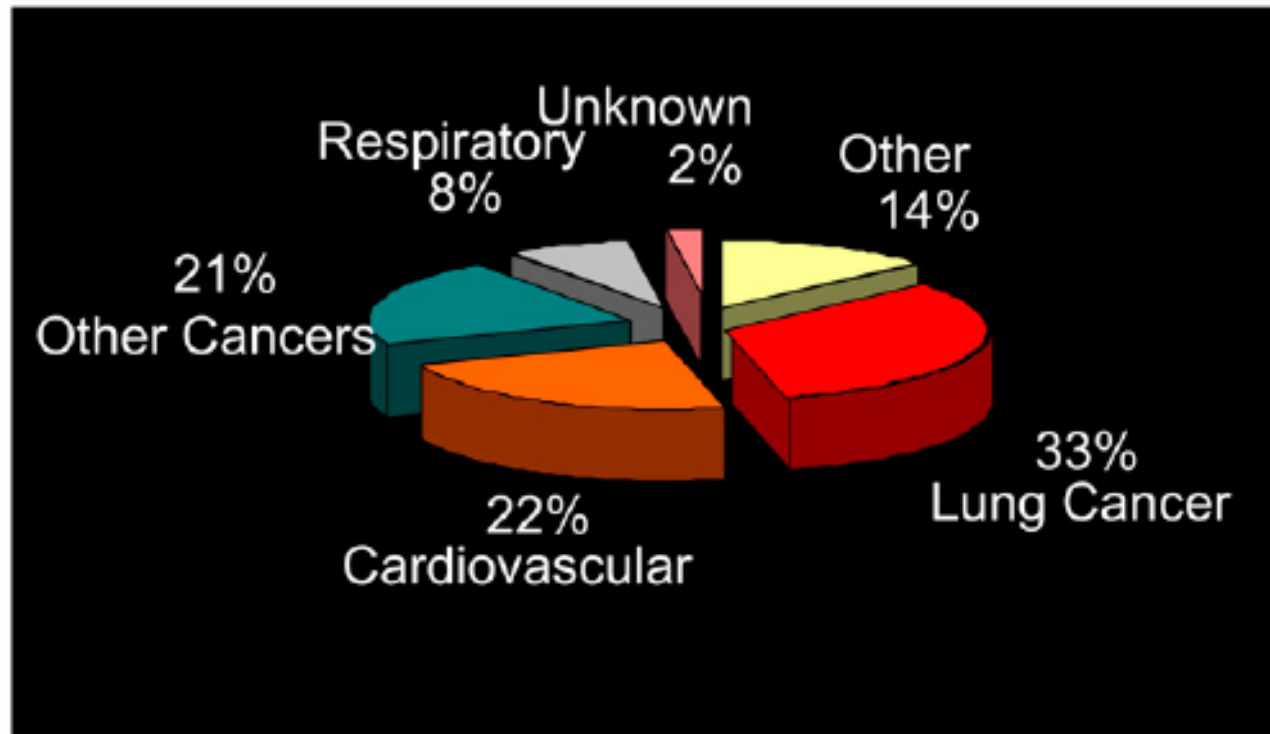
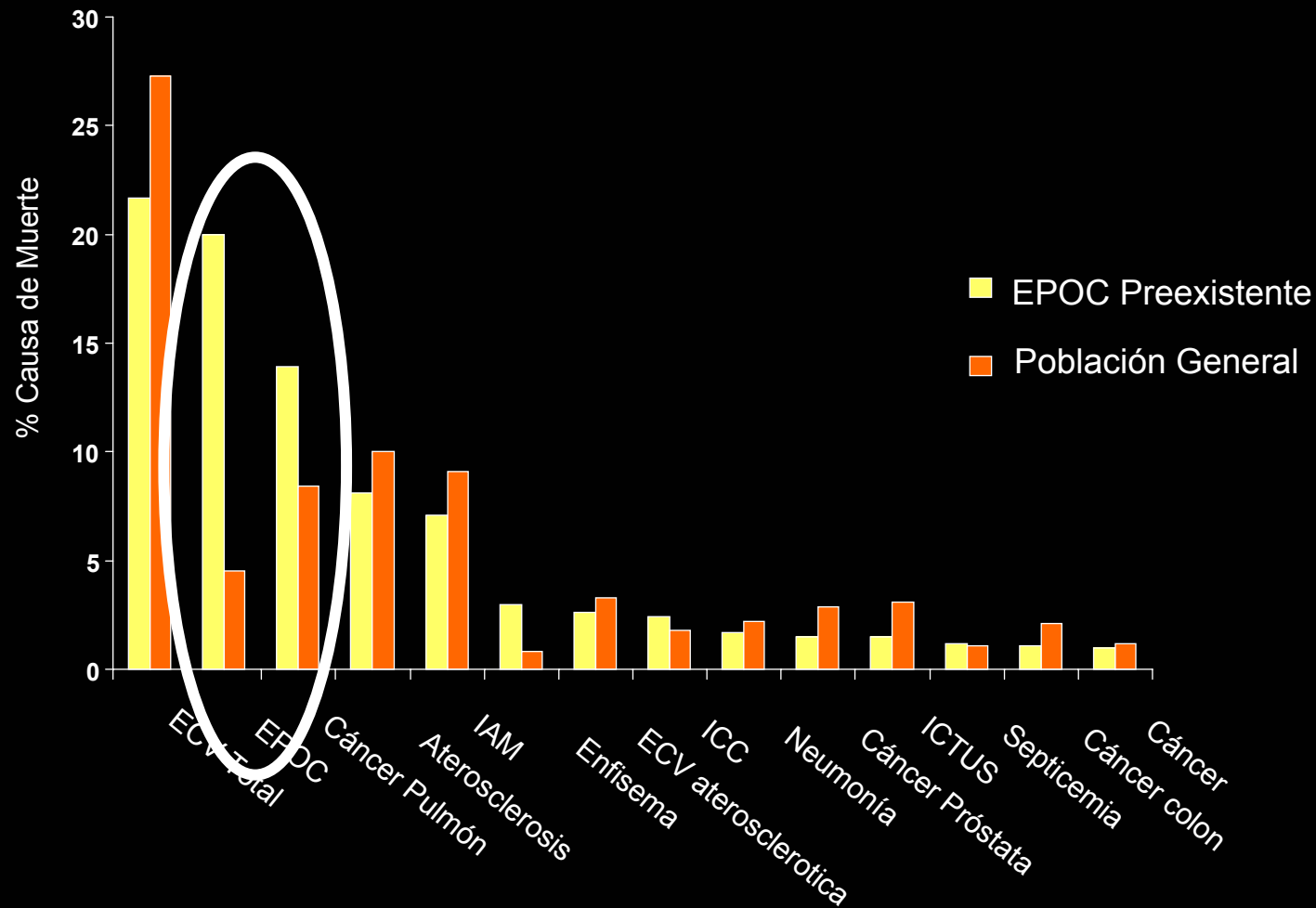


Figure 1. Specific causes of death in approximately 6,000 participants, mostly with mild-to-moderate airflow limitation, from the Lung Health Study. (Data from Reference 16.)

¿De que mueren los pacientes con EPOC?



* Datos de Población General de CDC para hombres $\geq 45a$

Pickard AS, et al. *COPD*. 2009;6:41-47.

¿Cuál es el nexo entre mortalidad respiratoria y mortalidad cardiaca ?

- Factores de Riesgo Comunes
- Obstrucción al flujo
- Efectos 2º Fármacos
- Inflamación Sistémica



Factores de Riesgo de EPOC y de ECVs

- Genes
- Exposición a
 - **Consumo**
 - Polución orgánica e
 - Polución utilización en lugares ventilados
 - Polución
- Crecimiento y pulmonar



ratorias (?)
onómico

Tabaco y Disfunción Endotelial



as de

FUMAR CAUSA
IMPOTÊNCIA SEXUAL.

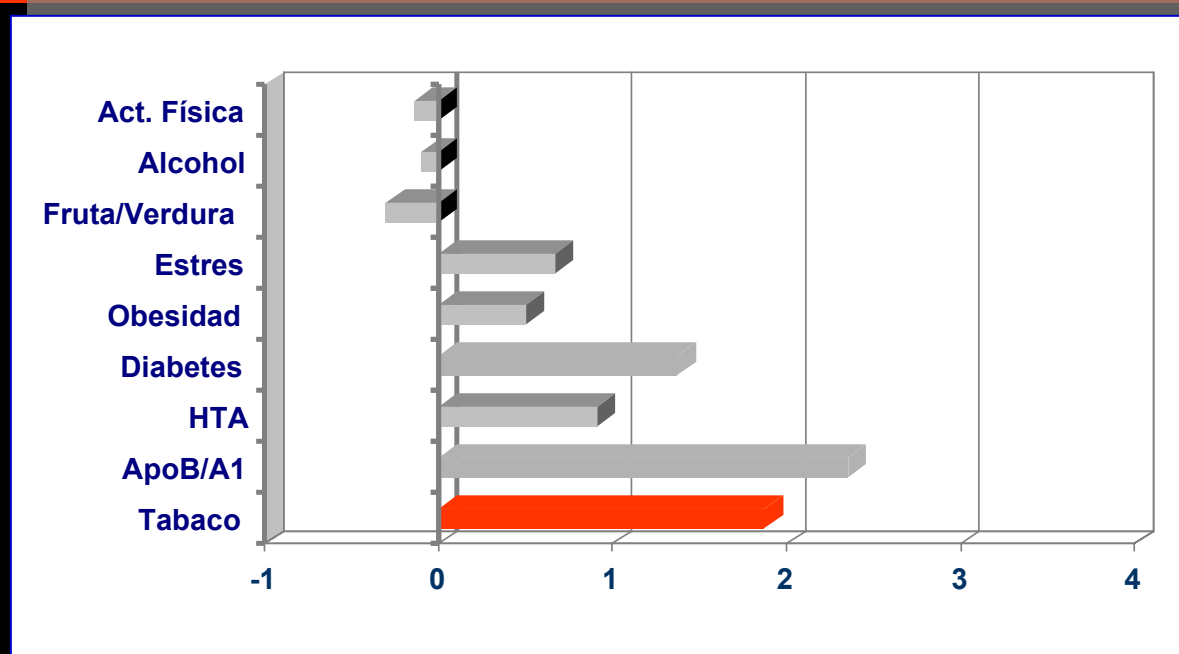


Estudio INTERHEART: nueve factores de riesgo están fuertemente asociados a infarto de miocardio

9 factores de riesgo justifican :

90 % del RAP hombre

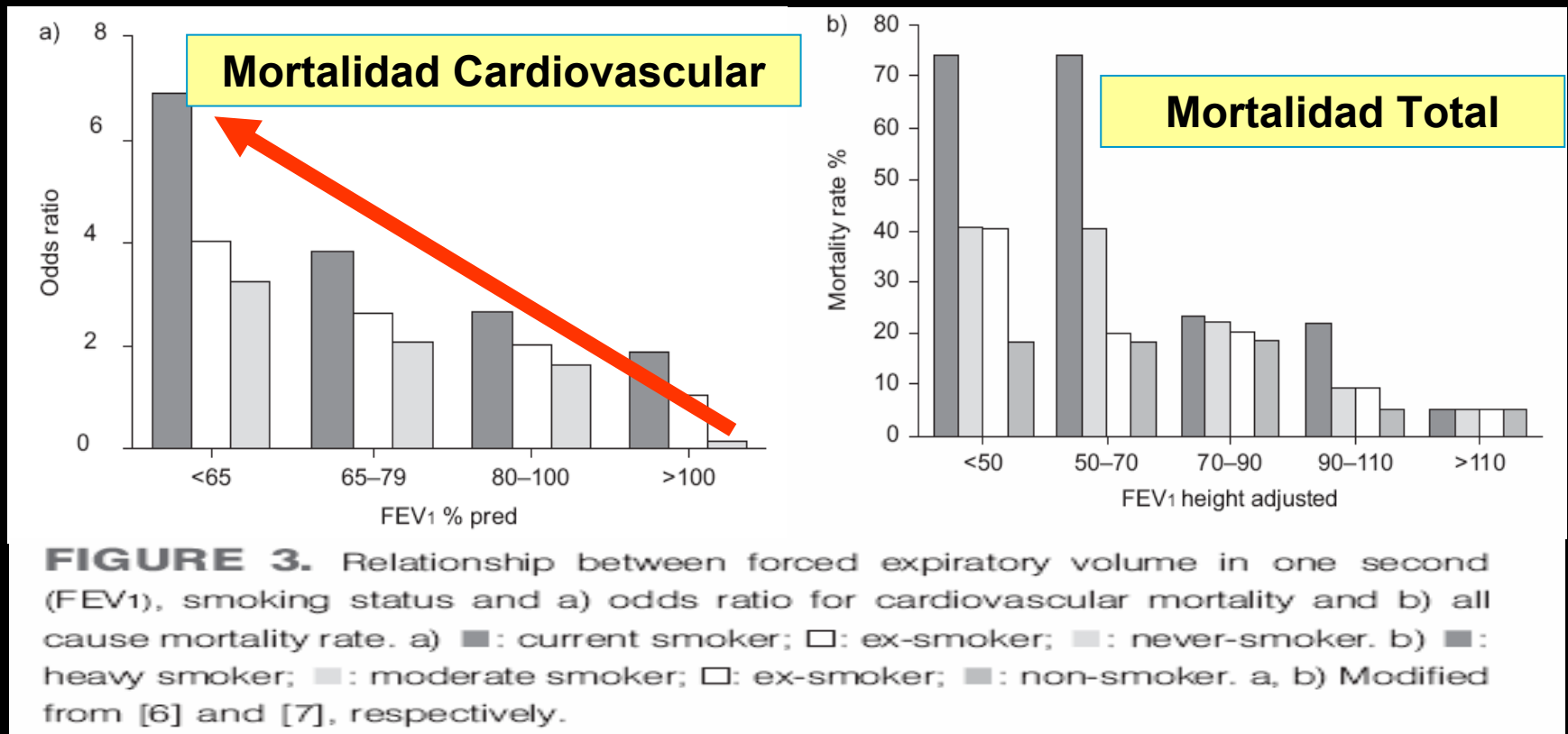
94 % del RAP en MUJER



*RAP: Riesgo atribuible Poblacional

IAM = Infarto Agudo de Miocardio

FVE1: marcador de mortalidad CV y Total



Relación entre FV1 y ECVs: Resultados de 4 grandes cohortes

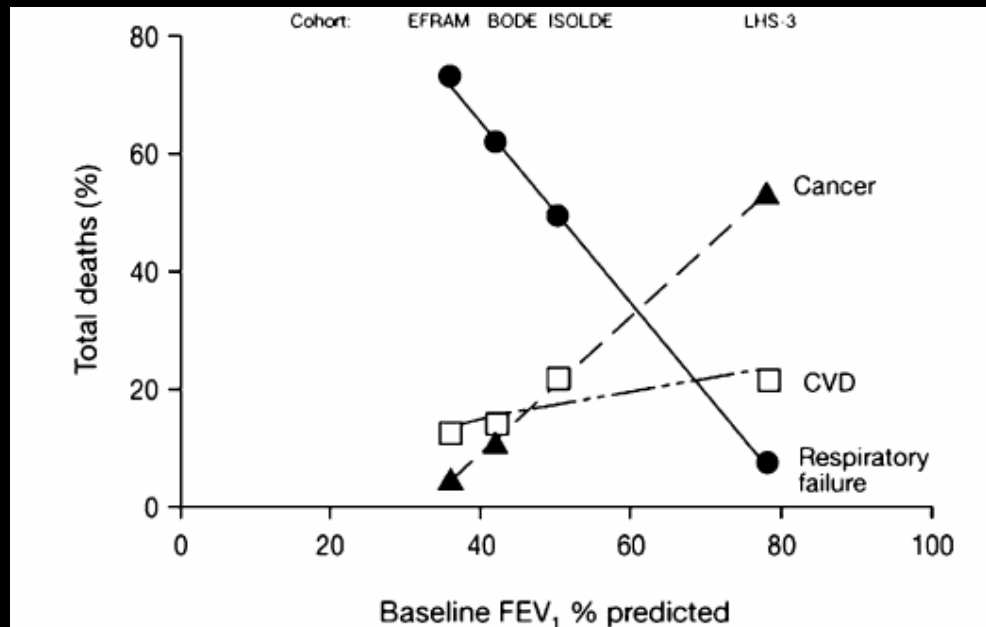
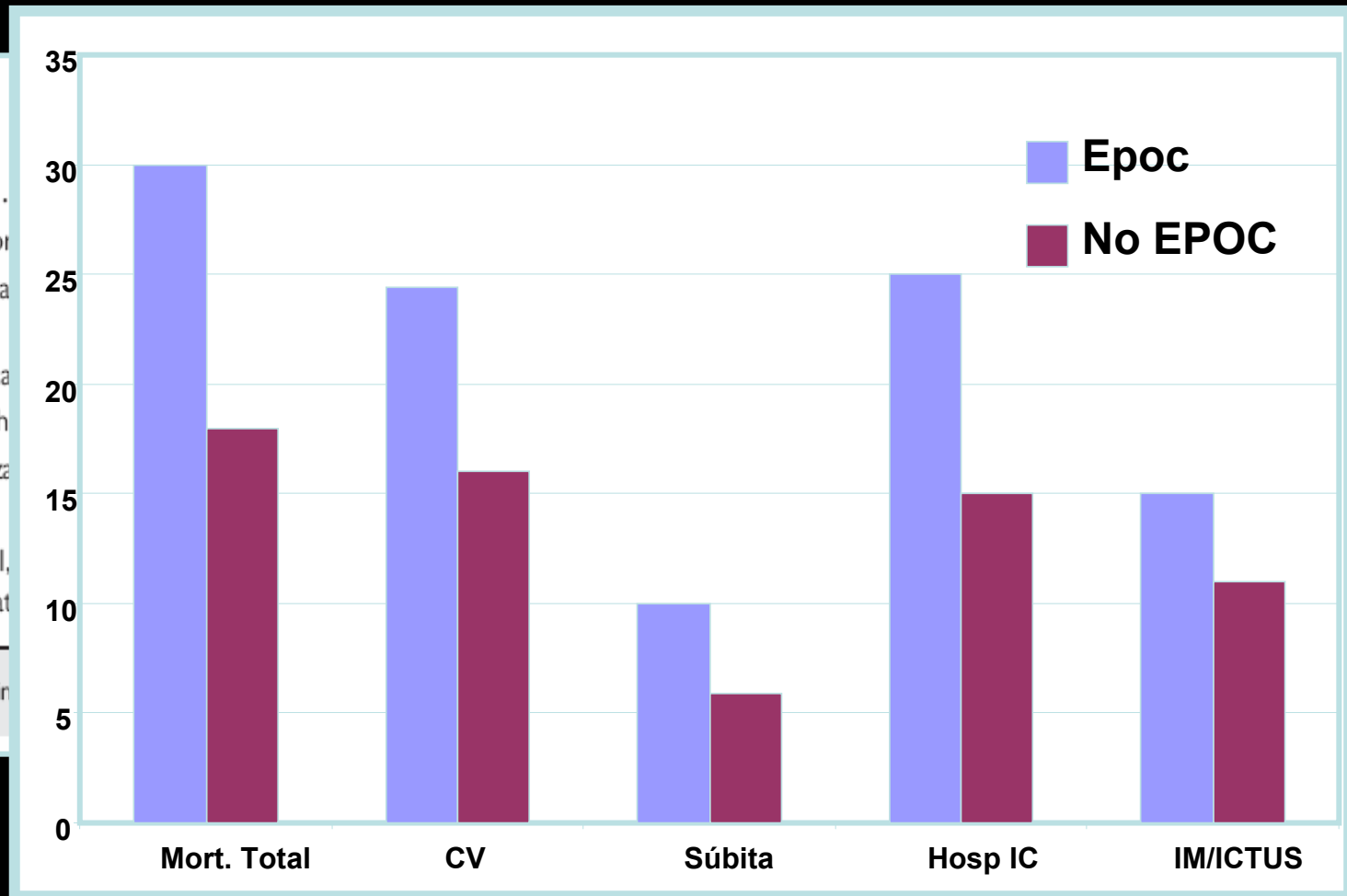


Figure 2. Specific causes of death classified according to airflow limitation severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. (Adapted by permission from Reference 22.) EFRAM, BODE, ISOLDE and LHS-3 denote different clinical trials or studies. CVD = cardiovascular disease; EFRAM = Risk Factors of COPD Exacerbation Study; ISOLDE = Inhaled Steroids in Obstructive lung Disease in Europe; LHS = Lung Health Study; for other abbreviations, see text).

EPOC es un Predictor de muerte en pacientes con IAM (no de eventos): Estudio VALIANT



	P-value
.....	
28)	0.021
42)	<0.0001
19)	0.506
	25
07)	0.007
23)	0.871
25)	0.005

Enfermedades Vasculares en EPOC, según Edad y Sexo

Table 5 Stratified analysis: Odds ratios of CVD and individual CVD categories by age and gender

Variables	40-60 N = 11,232	>60 N = 7,110	P [†]	Male N = 7,847	Female N = 10,495	P [†]
Any CVD	3.1** (2.4, 4.0)	2.2** (1.7, 2.7)	0.01	2.2** (1.6, 2.9)	3.2** (2.5, 4.0)	0.08
Coronary heart disease	2.2** (1.3, 3.4)	1.8** (1.4, 2.3)	0.06	1.5* (1.1, 2.2)	2.5** (1.8, 3.6)	0.009
Angina (Angina pectoris)	2.3** (1.4, 3.8)	1.8** (1.3, 2.5)	0.06	1.9** (1.4, 2.7)	2.1** (1.4, 3.2)	0.6
Myocardial infarction	2.8** (1.8, 4.5)	1.7** (1.3, 2.4)	0.009	1.8** (1.2, 2.5)	2.7** (1.8, 3.9)	0.08
Stroke	1.1 (0.6, 2.2)	1.6* (1.1, 2.3)	0.8	1.6 (0.9, 2.5)	1.4 (0.8, 2.3)	0.9
Congestive heart failure	5.2** (2.9, 9.1)	3.1** (2.1, 4.7)	0.1	4.1** (2.5, 6.6)	3.5** (2.3, 5.6)	0.6
Poor circulation in legs	2.6** (1.9, 3.5)	2.2** (1.7, 2.8)	0.1	1.9** (1.4, 2.6)	2.9** (2.2, 3.8)	0.05
Irregular heart beat	2.8** (2.1, 3.7)	1.9** (1.5, 2.5)	0.03	2.1** (1.6, 2.8)	2.6** (2.0, 3.3)	0.4

Notes: *Wald Chi-squared statistics; *P < 0.05; **P < 0.01.

Abbreviation: CVD, cardiovascular disease.

FEV1 es un factor de riesgo vascular

- FEV1 parece ser un buen predictor de riesgo de eventos CVs y de mortalidad CV
- La reducción de FEV1 puede ser subclínica
- FEV1 puede ser medido a la cabecera del paciente
- ¿Debe formar parte de las tablas para el cálculo del Riesgo CV?

Efectos CVs de Anticolinérgicos

Efectos Positivos

Efectos Negativos

Author	Year published	Study design	Drug evaluated	Author	Year published	Study design	Drug evaluated
Anthonisen ⁹ (LHS)	2002	Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind	Ipratropium vs placebo	Oba ⁸	2008	Meta-analysis	Re-analysis of Singh ⁷ meta-analysis
				Tashkin ¹⁶	2008	Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind	Tiotropium vs placebo
Wedzicha ¹⁰ (INSPIRE)	2008	Prospective, randomized, double-blind	Tiotropium vs salmeterol/fluticasone	Kesten ¹⁵	2006	Pooled safety analysis	Tiotropium vs placebo
Singh ⁷	2008	Meta-analysis	Ipratropium or tiotropium vs placebo or LABA or LABA-ICS	Salpeter ¹⁷	2006	Meta-analysis	Ipratropium or tiotropium vs LABA or LABA-ICS
Lee ¹¹	2008	Nested case control	Ipratropium vs LABA, ICS or theophylline	Rodrigo ¹⁸	2007	Meta-analysis	Ipratropium or tiotropium vs LABA or LABA-ICS
Macie ¹²	2008	Nested case control	Ipratropium vs LABA or ICS	de Luise ¹⁹	2007	Observational cohort	Tiotropium
Guite ¹³	1999	Observational cohort	Ipratropium vs LABA or ICS	Sin ²⁰	2000	Observational cohort	Ipratropium
Ringback ¹⁴	2003	Observational cohort	Ipratropium vs LABA or ICS	Jara ²¹	2007	Observational cohort	Tiotropium vs LABA

Abbreviations: LABA, long-acting beta-agonist; ICS, inhaled corticosteroid.

Efectos de Broncodilatadores en ECVs: Estudios Randomizados

	INSPIRE ¹⁰		UPLIFT ¹⁶		TORCH ²⁵			
	SFC	TIO	TIO	PLAC	SFC	S	F	PLAC
Enrolled	658	665	2987	3006	1523	1521	1534	1524
Withdrew	232 (35%)	279 (42%)	1099 (37%)	1358 (45%)	522 (34%)	561 (37%)	587 (38%)	673 (44%)
Duration	2 years		4 years		3 years			
Age	64	65	64	64	65	65	65	65
% men	81	84	75	74	76	76	75	76
Post-bronch FEV ₁	39	39	47	47	44	44	44	44
Smokers	38	38	29	30	43	43	43	43
Smoking history (pack-year)	41.3	39.5	49	48	49	49	49	47
SGRQ	48.6	49.1	45.7	46.0	49	50	49	49
On ICS	48	51	62	62	47	45	47	51
All cause mortality	21 (3%)	38 (6%)	14.9%	16.5%	12.6%	13.5%	16.0%	15.2%
Cardiac death	9 (1%)	19 (3%)	26 (0.9%)	32 (1.1)	4%	3%	4%	5%
History of CV disease	9 (3%)	24 (8%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Abbreviations: SFC, salmeterol plus fluticasone combination; TIO, tiotropium; PLAC, placebo; S, salmeterol; F, fluticasone; ICS, inhaled corticosteroids; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire.

Uso de Ipratropio y Eventos CV

Ogale SS. Chest 2010;137:13-19

	No Prior CVD		Prior CVD	
	Adjusted HR (95% CI)	P Value	Adjusted HR (95% CI)	P Value
Unexposed to anticholinergics	1.00	...	1.00	...
Recency of exposure: ≤ 6 mo				
Anticholinergic equivalents (≤ 4)	1.36 (1.16-1.59)	< .01	1.41 (1.30-1.53)	< .01
Anticholinergic equivalents (> 4)	1.46 (1.26-1.70)	< .01	1.17 (1.06-1.29)	< .01
Recency of exposure: > 6 mo				
Anticholinergic equivalents (≤ 4)	1.25 (0.95-1.63)	.10	1.03 (0.87-1.21)	.70
Anticholinergic equivalents (> 4)	1.34 (0.98-1.84)	.06	0.85 (0.70-1.03)	.10
ICS use	No ICS use in past year		ICS use in past year	
Recency of exposure: ≤ 6 mo				
Anticholinergic equivalents (≤ 4)	1.35 (1.25-1.47)	< .01	1.79 (1.43-2.23)	< .01
Anticholinergic equivalents (> 4)	1.22 (1.10-1.35)	< .01	1.42 (1.15-1.75)	< .01
Recency of exposure: > 6 mo				
Anticholinergic equivalents (≤ 4)	1.07 (0.92-1.24)	.36	1.25 (0.88-1.79)	.20
Anticholinergic equivalents (> 4)	0.96 (0.80-1.16)	.73	0.99 (0.68-1.46)	.99

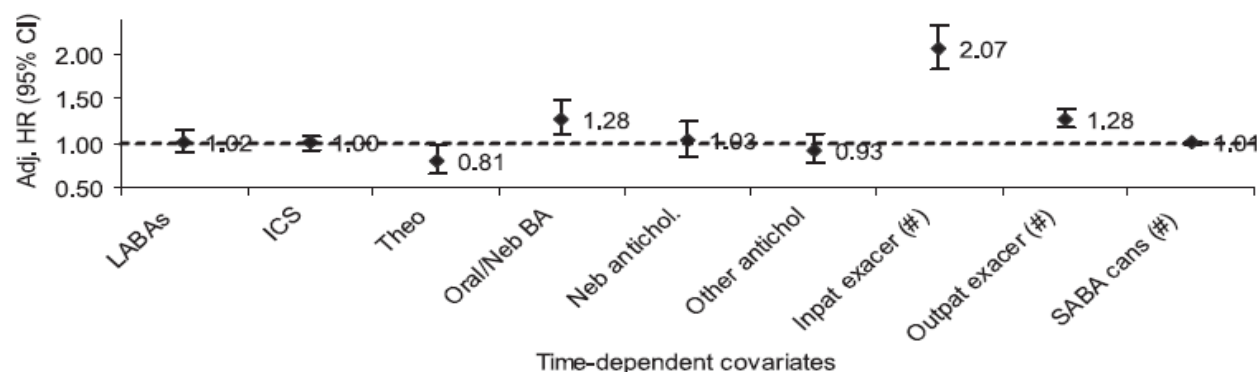


FIGURE 1. Adjusted HR of CVE for time-dependent covariates. CVE = cardiovascular event; HR = hazard ratio; ICS = inhaled corticosteroid; Inpat exacer = inpatient exacerbations; LABA = long-acting β_2 -agonist; Neb antichol. = nebulized anticholinergics; Neb BA = nebulized β -agonists; Outpat exacer = outpatient exacerbations; Other antichol = other anticholinergics; SABA = short-acting β_2 -agonist; SABA cans = SABA cannisters; Theo = Theophylline.

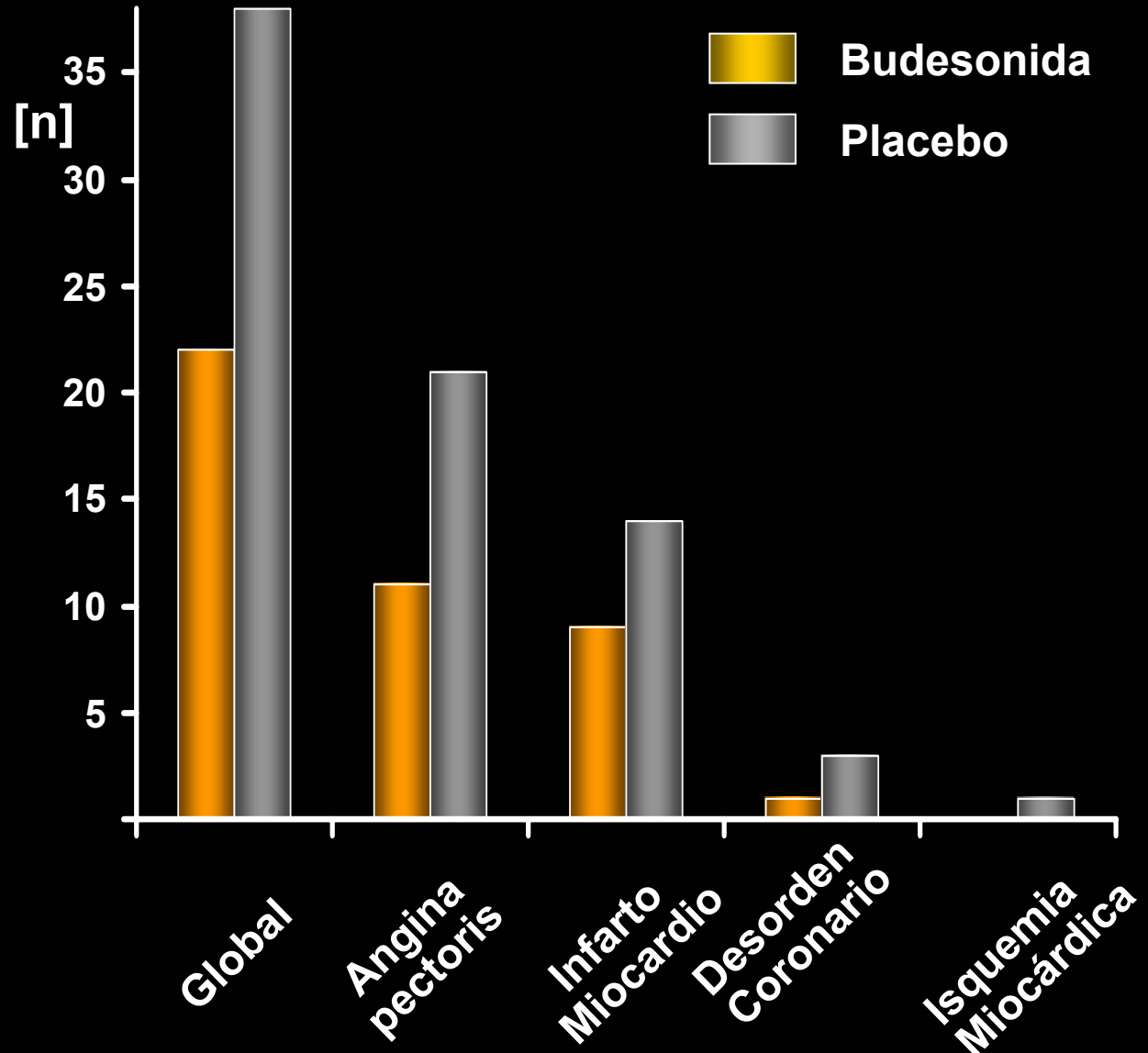
Budesonida protege de eventos CI en EPOC leve/moderado [EUROSCOP]

Pacientes EPOC

- Budesonida 400 µg bid (n=634)
- Placebo (n=643)

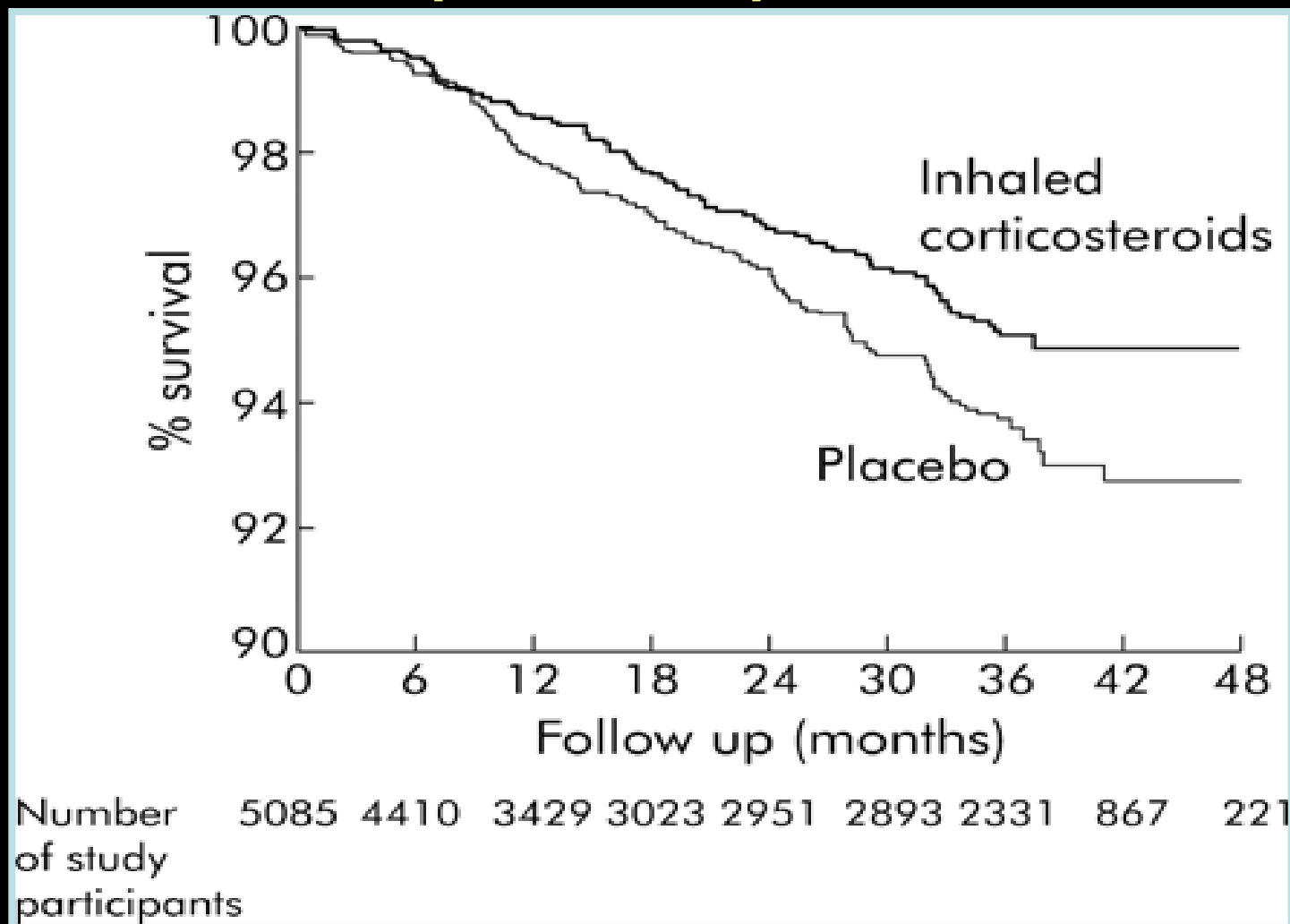
3 años

Eventos Cardio-
isquémicos

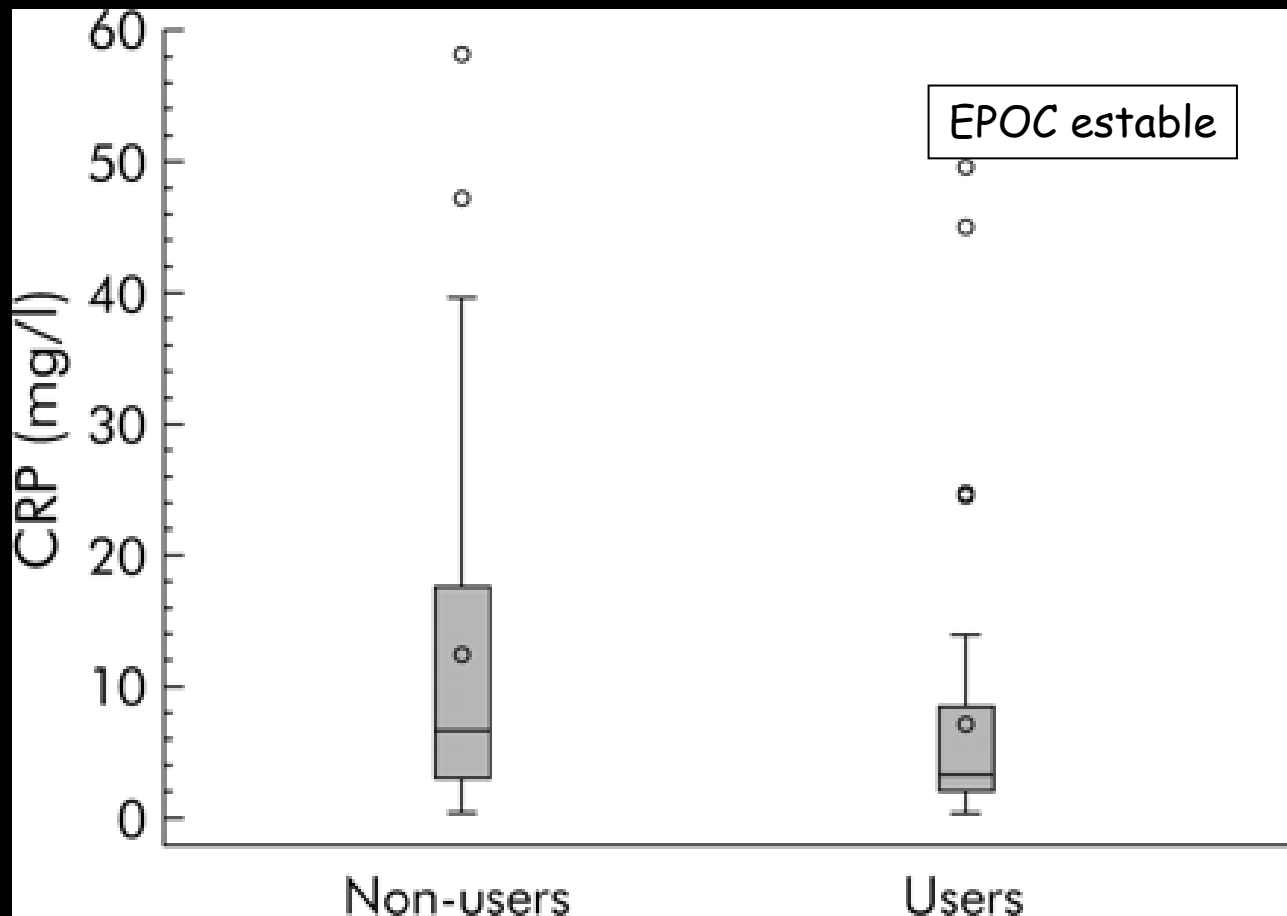


CEI y mortalidad en EPOC

Análisis de un Pool de 7 estudios (N=5085)



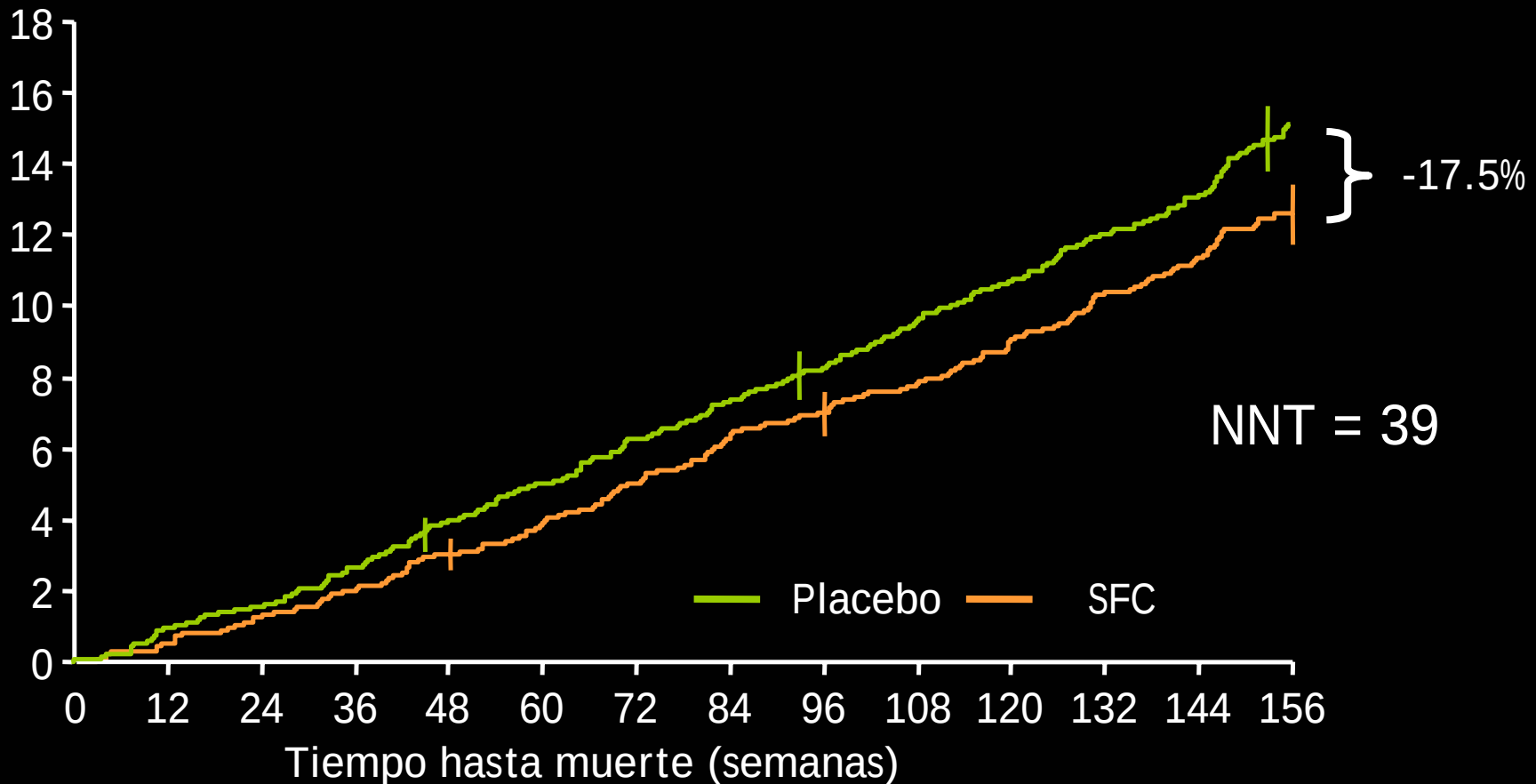
CEI e Inflamación sistémica





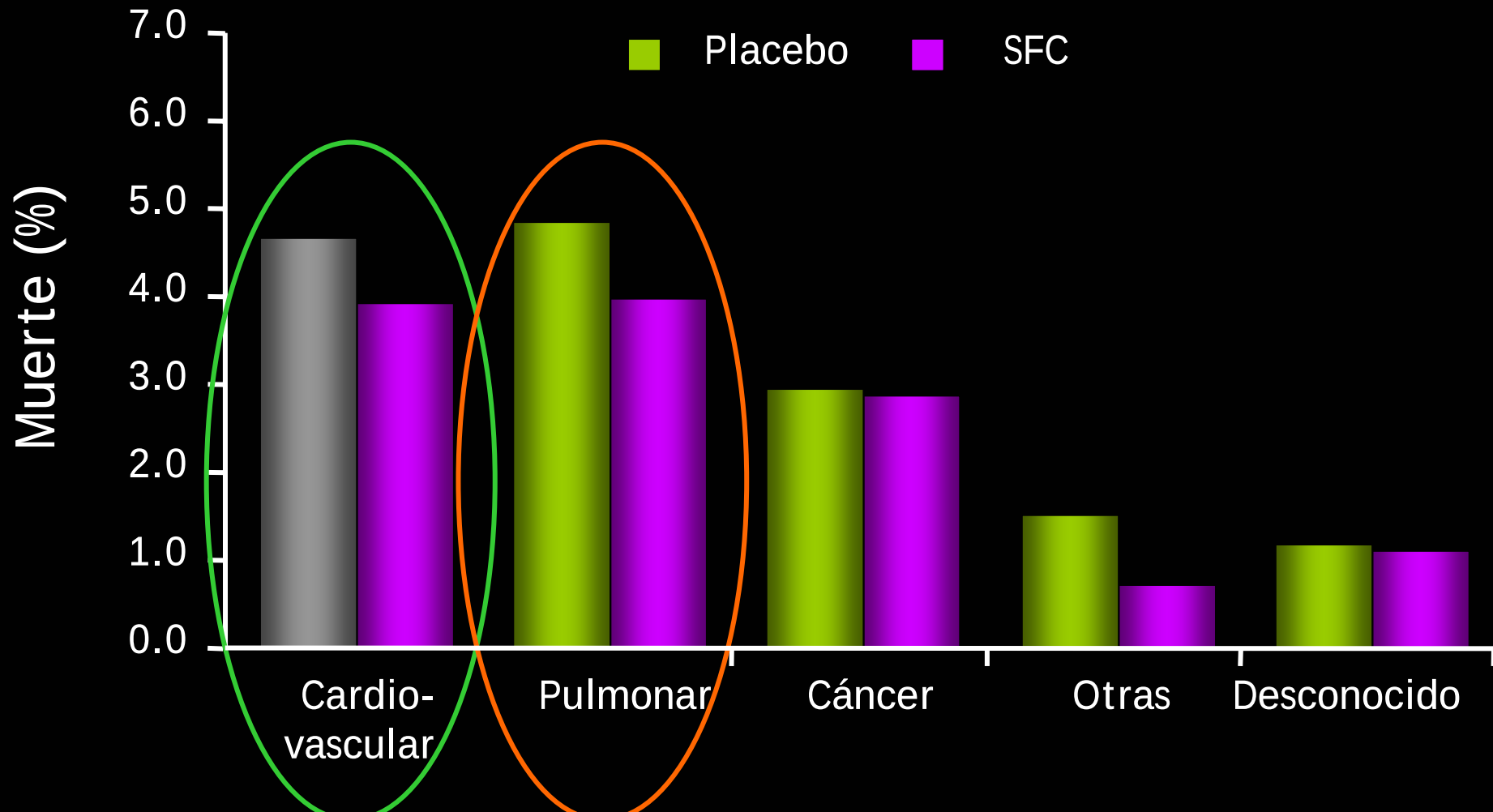
Análisis Primario: Mortalidad total a 3 años

Probabilidad de Muerte (%)

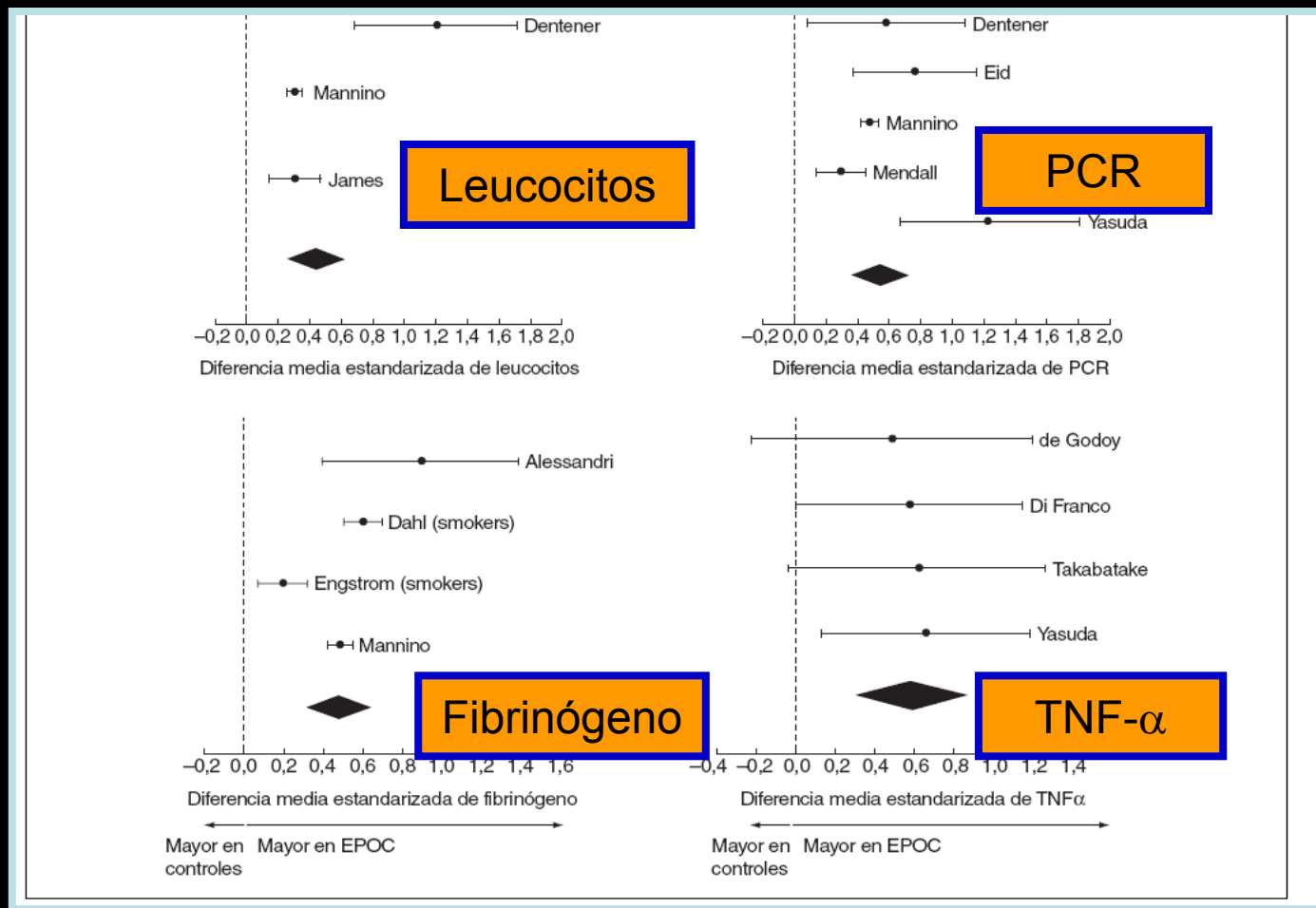


Barras verticales incluyen error estándar

Causa de Muerte y Tratamiento (adjudicado por CEC)



Marcadores de Inflamación en EPOC

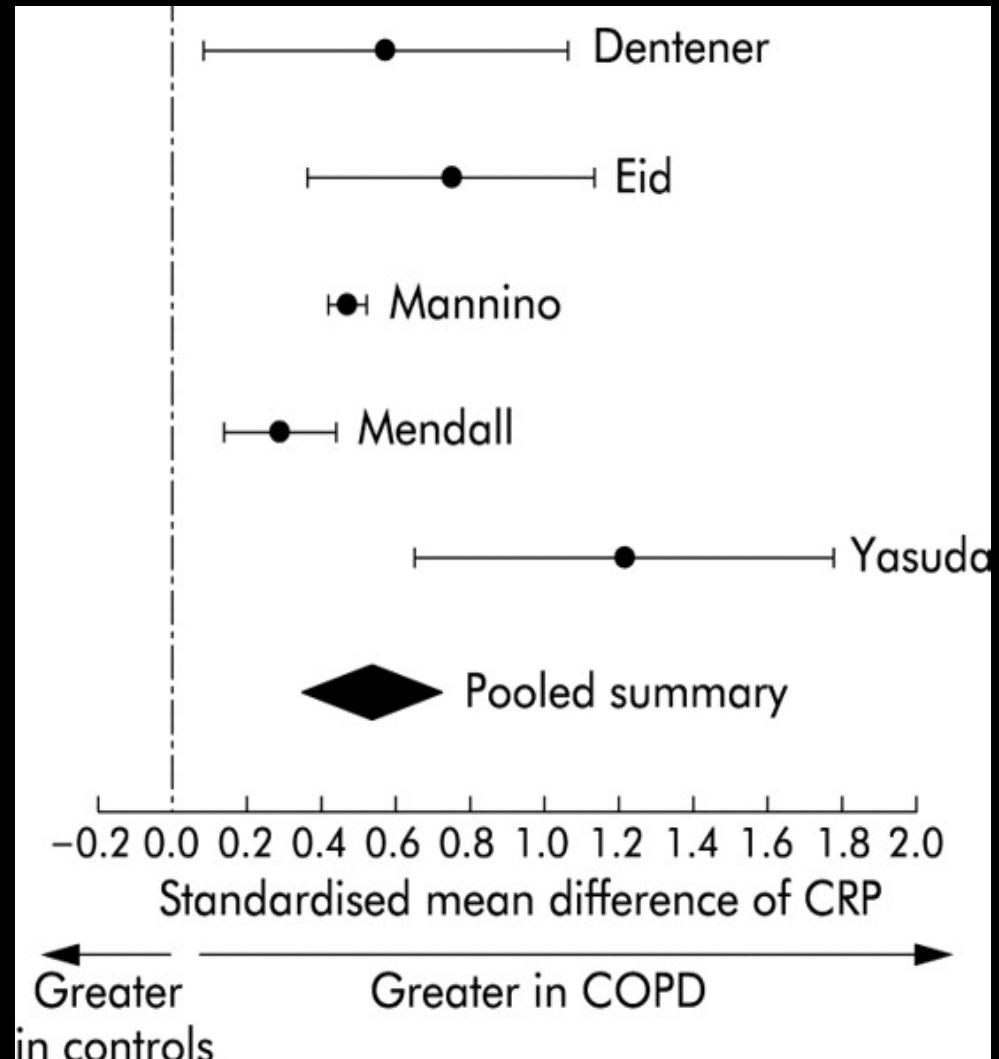


EPOC e Inflamación Sistémica Meta-análisis

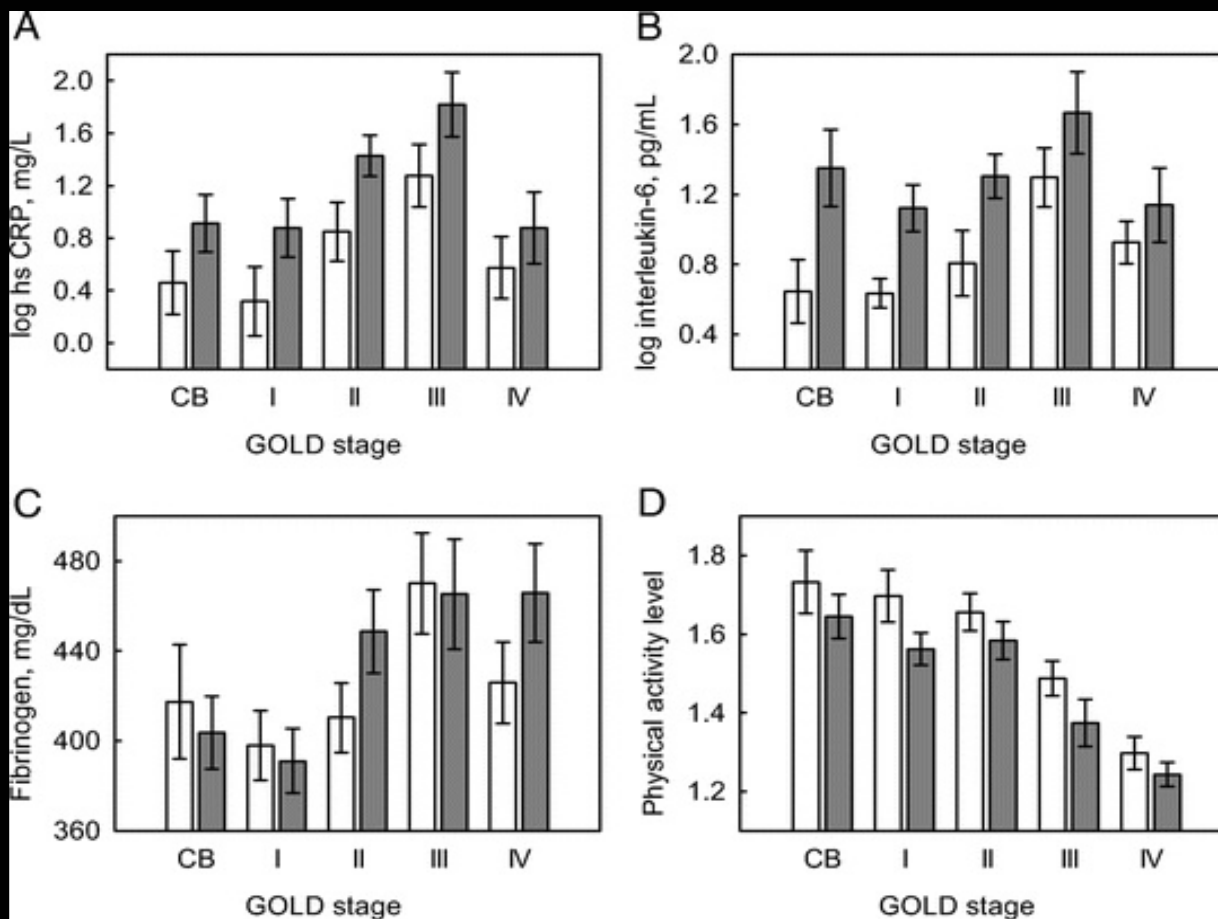
Estudios EPOC
(n=14)

Marcadores
Inflamación
Sistémica

PCR

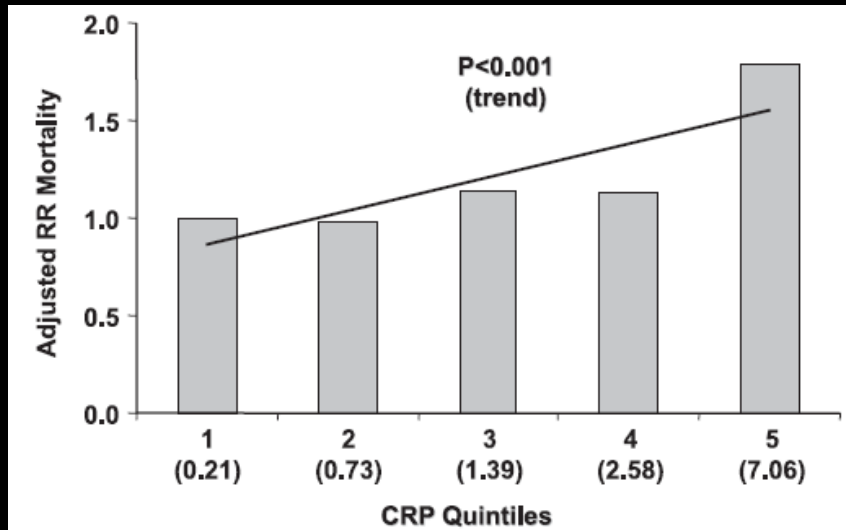


Marcadores de Inflamación, Síndrome Metabólico y EPOC

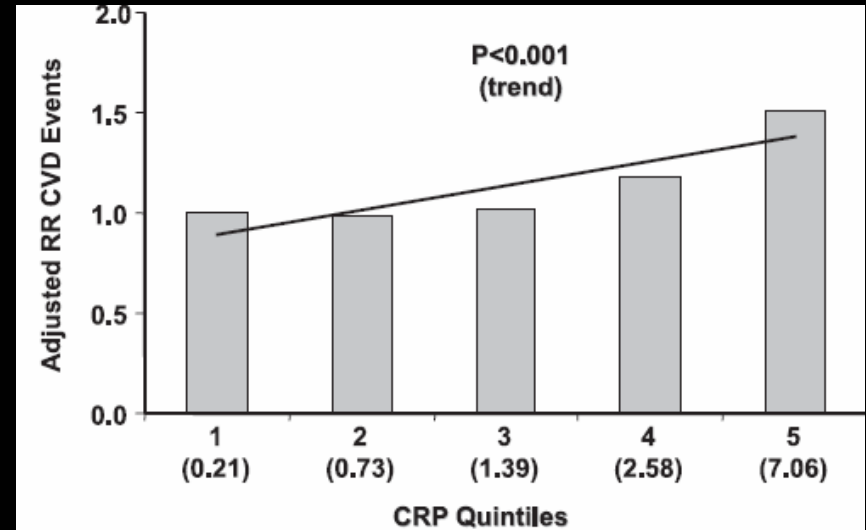


PCR en Lung Health Study Cohort

PCR y Mortalidad Total

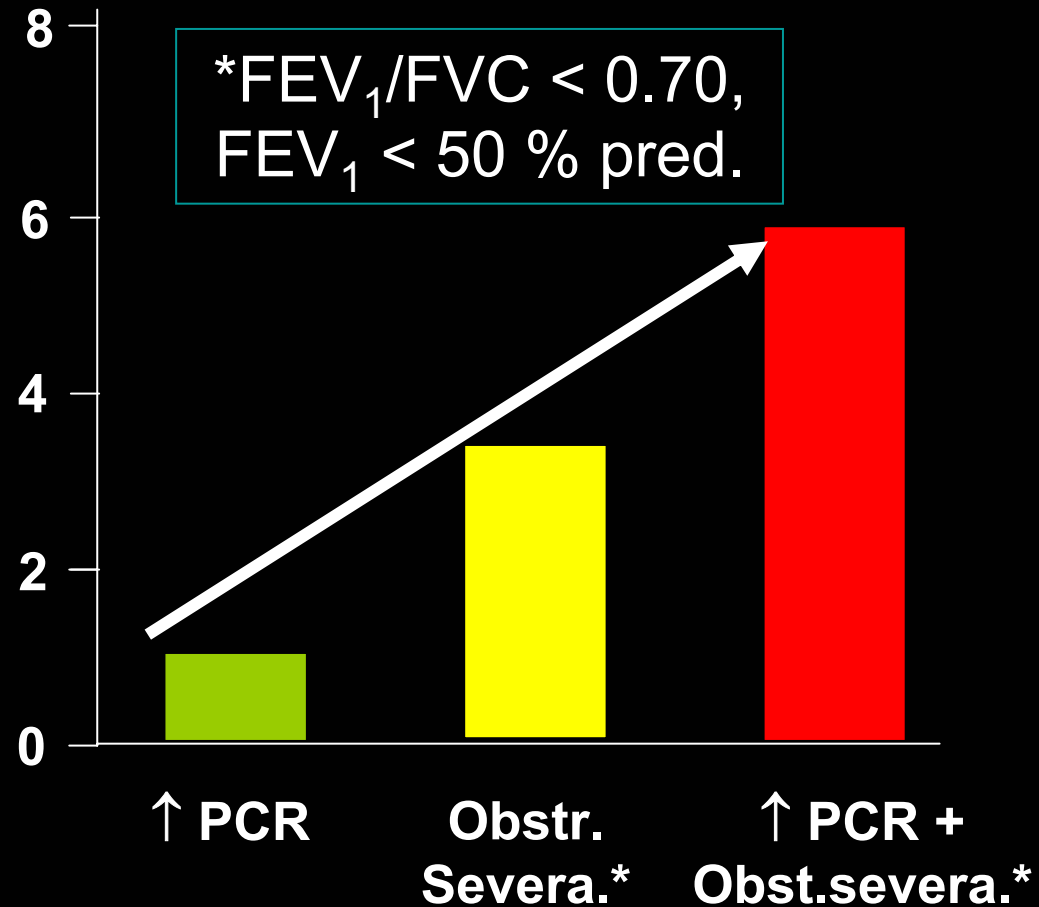
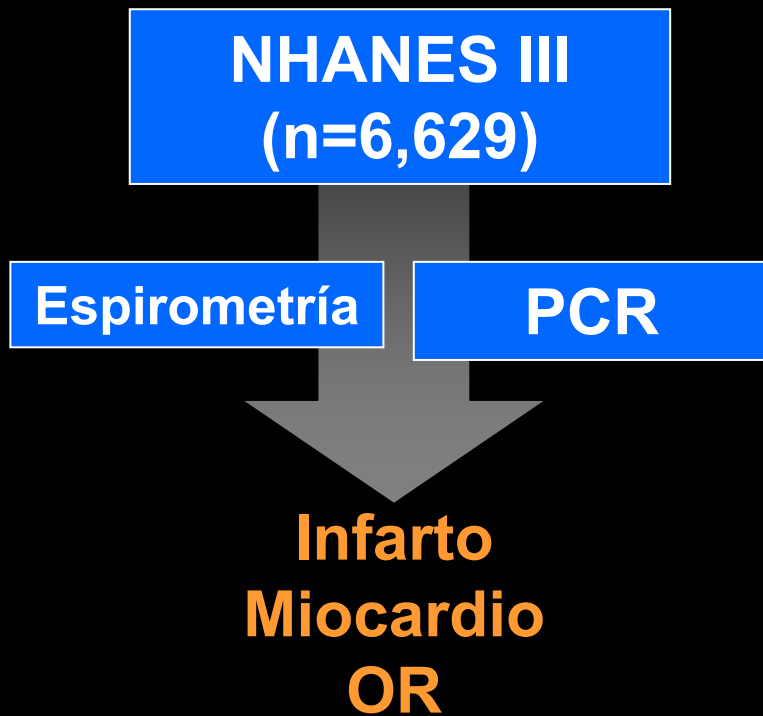


PCR y Eventos CV

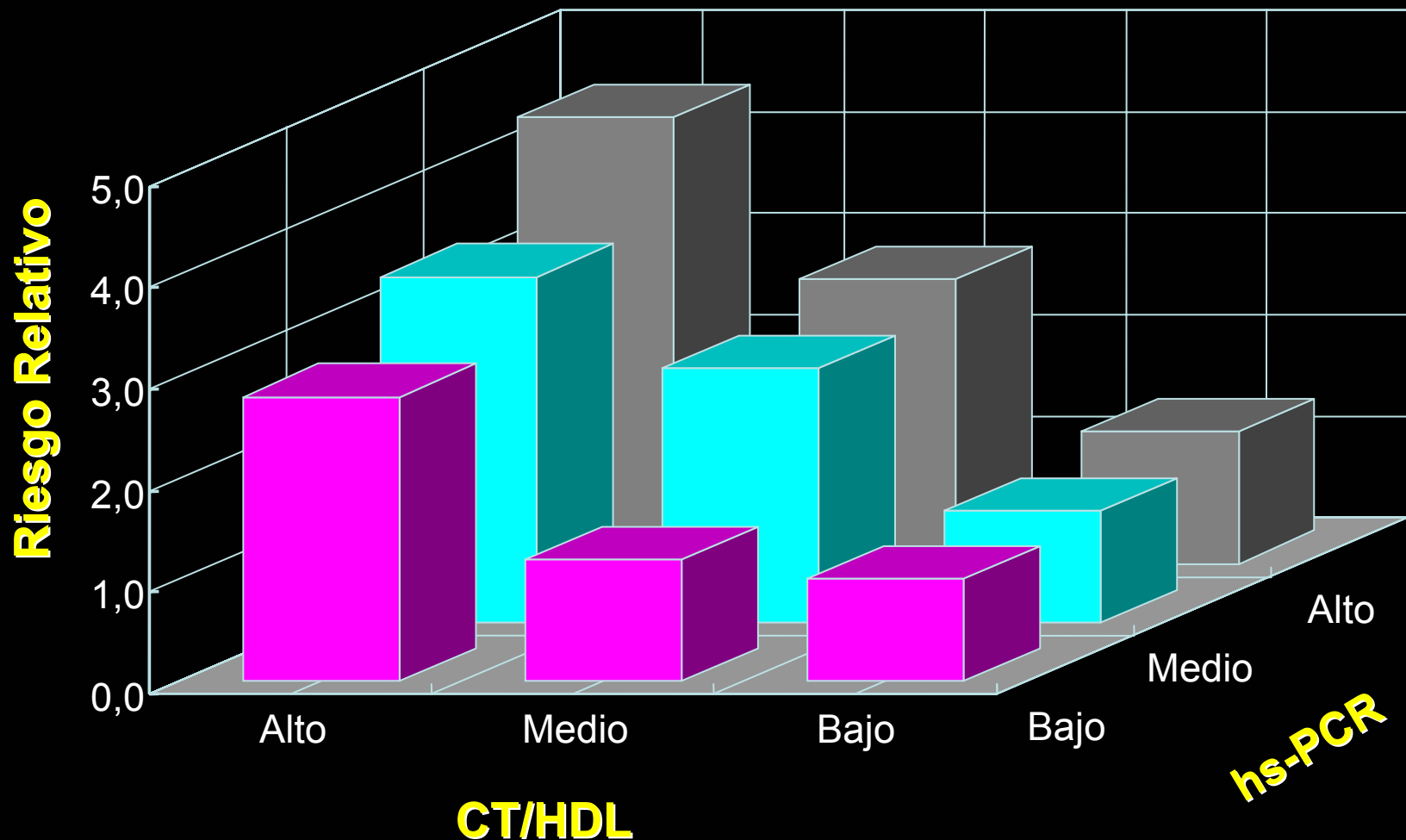


EPOC e Infarto de Miocardio

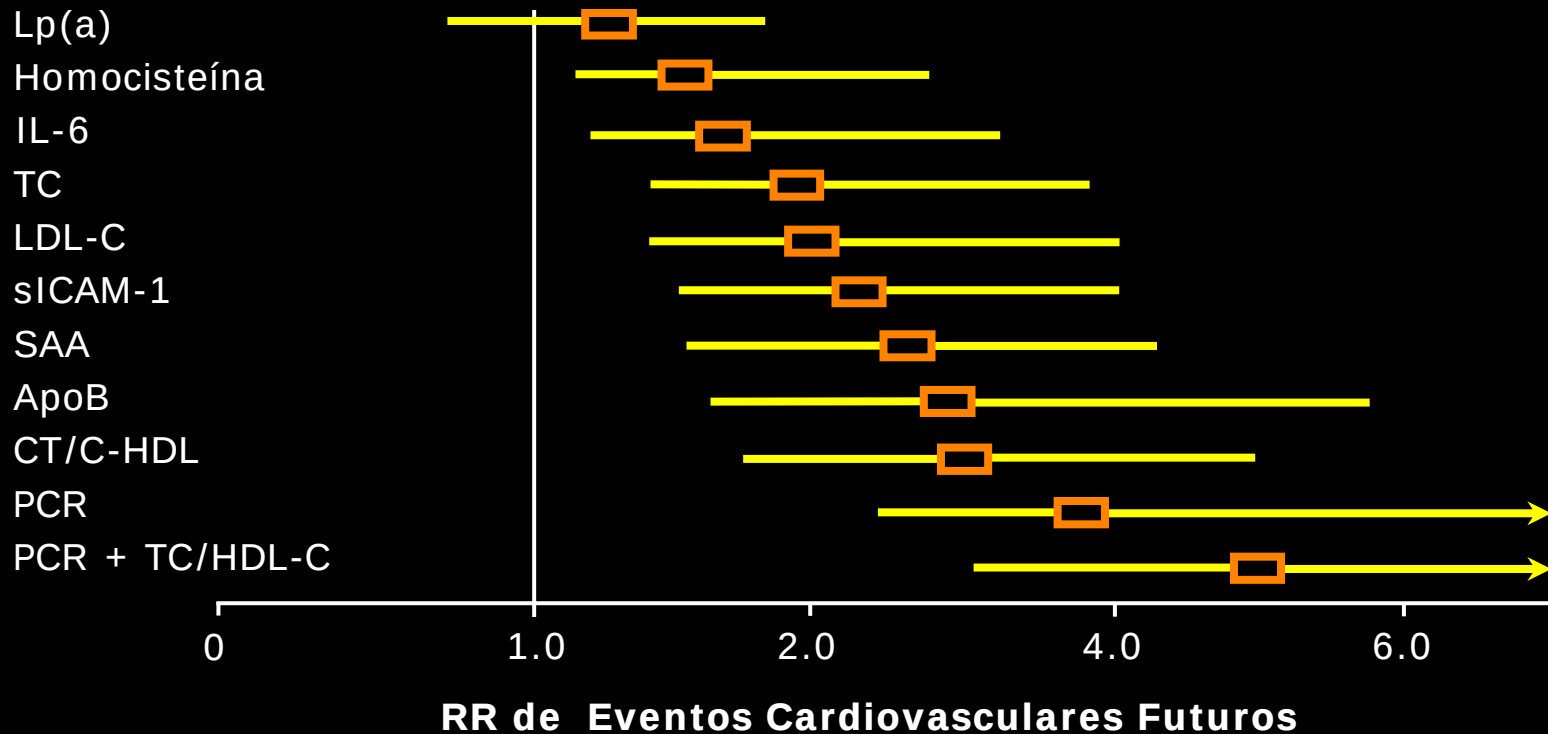
Papel Potencial de la Inflamación Sistémica



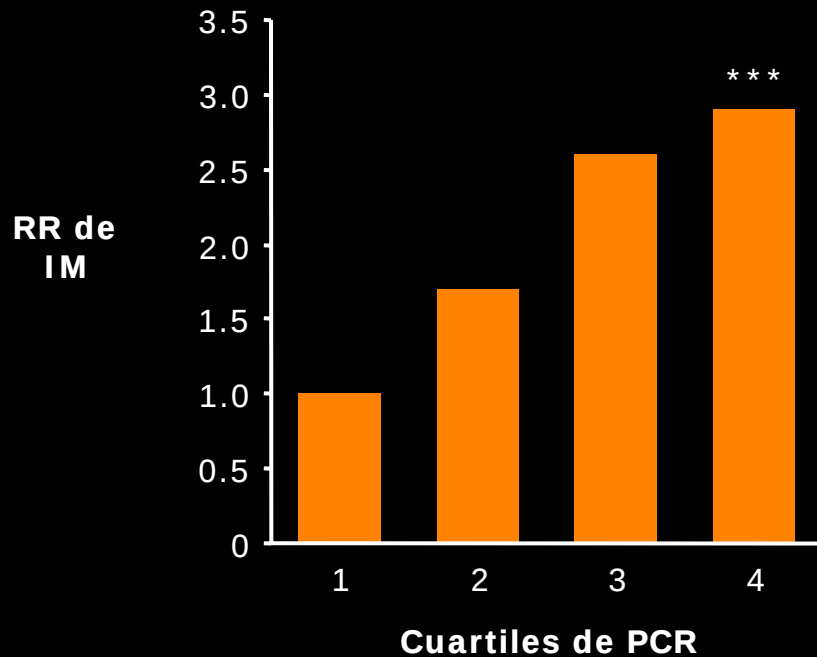
hs-PCR mejora el poder predictivo del cociente TC:HDL para el primer infarto



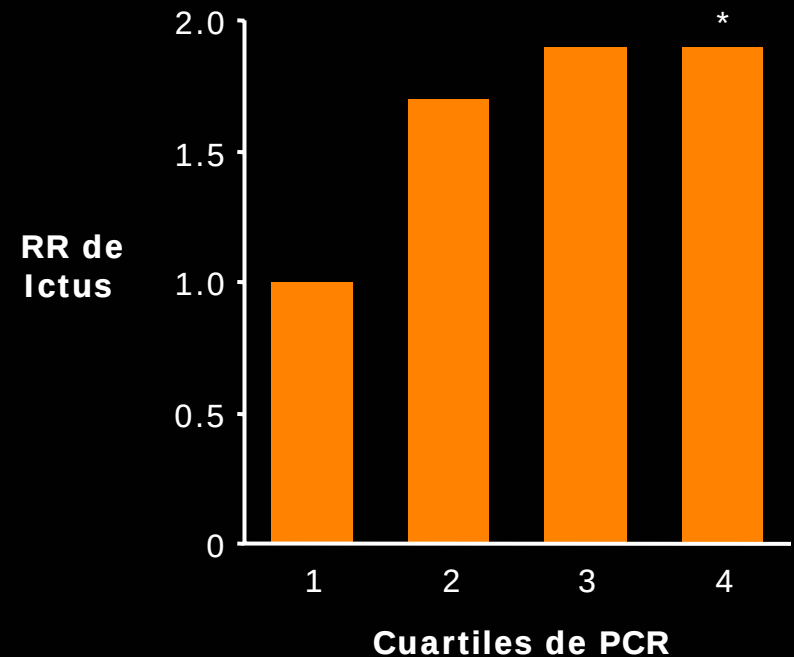
PCR es el más potente predictor de eventos CV en mujeres: WHS



PCR es predictor del riesgo de IM e Ictus en hombres “sanos”



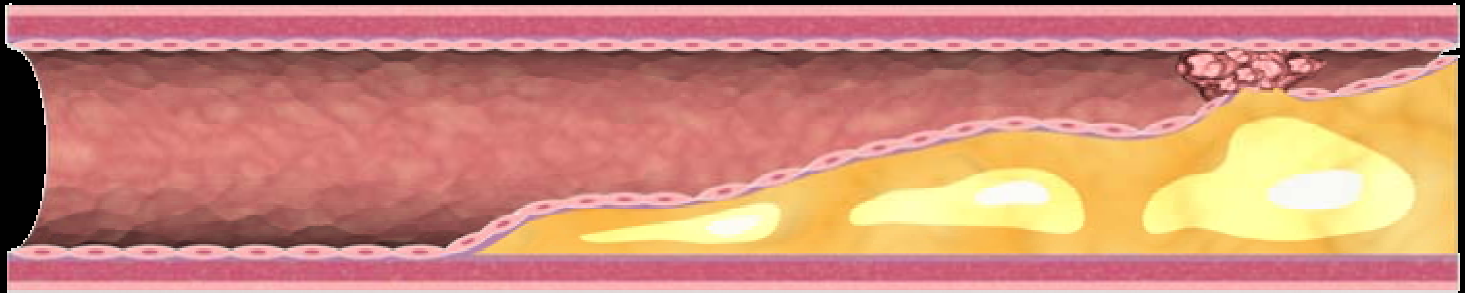
*p=0.03 vs cuartil 1; ***p<0.001 vs cuartil 1



Cuartil 1: ≤ 0.55 ; Cuartil 2: $\leq 0.56-1.14$;
Cuartil 3: $1.15-2.10$; Cuartil 4: ≥ 2.11 .

Ridker PM et al. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979.

PCR participa en todos los estadios de la aterogénesis



Papel de PCR

Disfunción Endotelial

↓ Vasodilación
↓ NO

Activación Endotelial

↑ Adhesión Monocitos
↑ Progenitores Endoteliales

Progresión Placa

↑ Migración Monocitos
↑ Proliferación CMLV

Ruptura Placa / Trombosis

↑ Adelgazamiento Capa
↑ Secreción FT
↓ Fibrinólisis

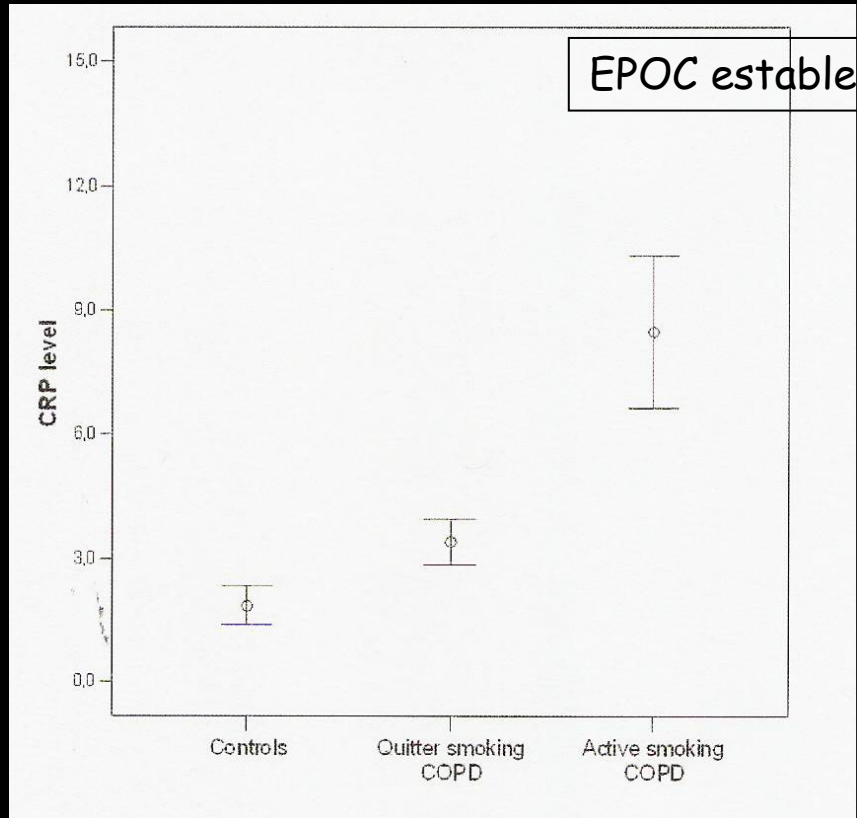
Progresión de la aterosclerosis

NO: Oxido nítrico, CMLV: célula muscular lisa vascular, FT: Factor Tisular

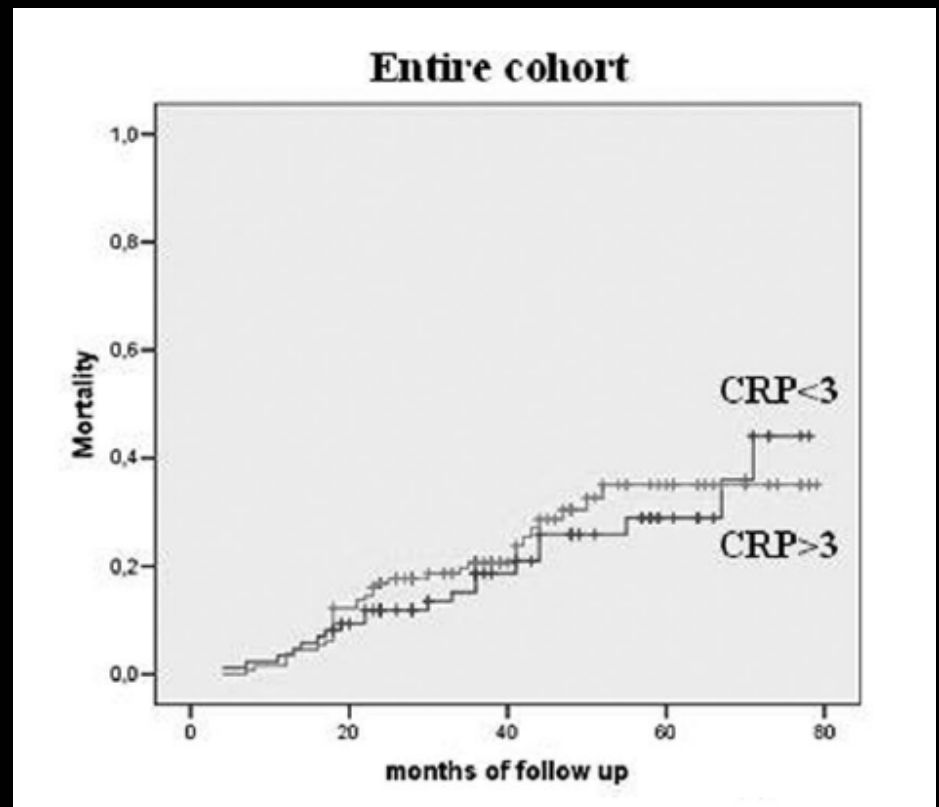
Bisoendial RJ, Kastelein JJP, Stroes ESG. Atherosclerosis 2007; **195**:e10-18

Packard RRS, Libby P. Clin Chem 2008; **54**:24-38

PCR: Marcador de Gravedad pero no de Mortalidad



De Torres et al. ERJ 2006

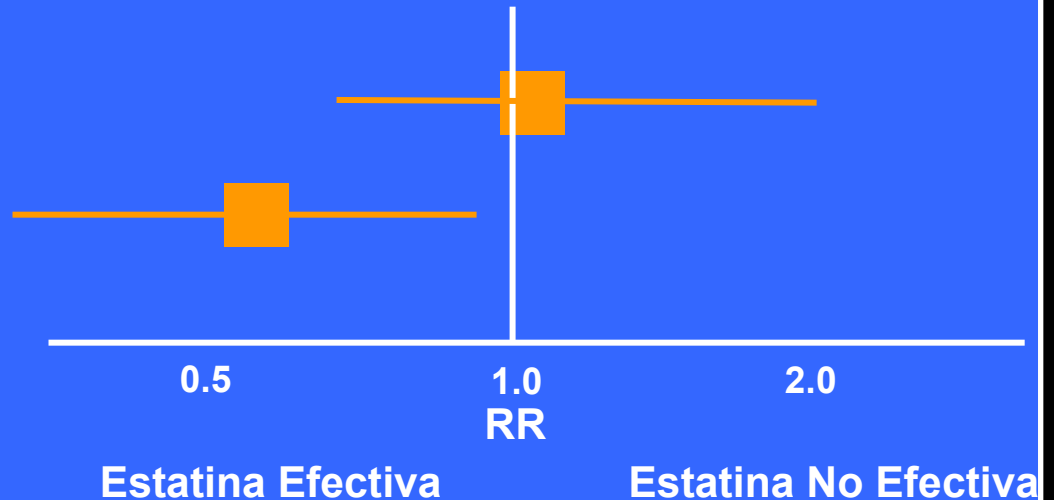


Torres JP. Chest 2008;133:1336-1343

Subgrupos con C-LDL bajo en AFCAPS/TexCAPS

C-LDL bajo, hsPCR BAJA

C-LDL bajo, hsPCR ALTA



Ensayos clínicos con estatinas en población: Prevención 1ª

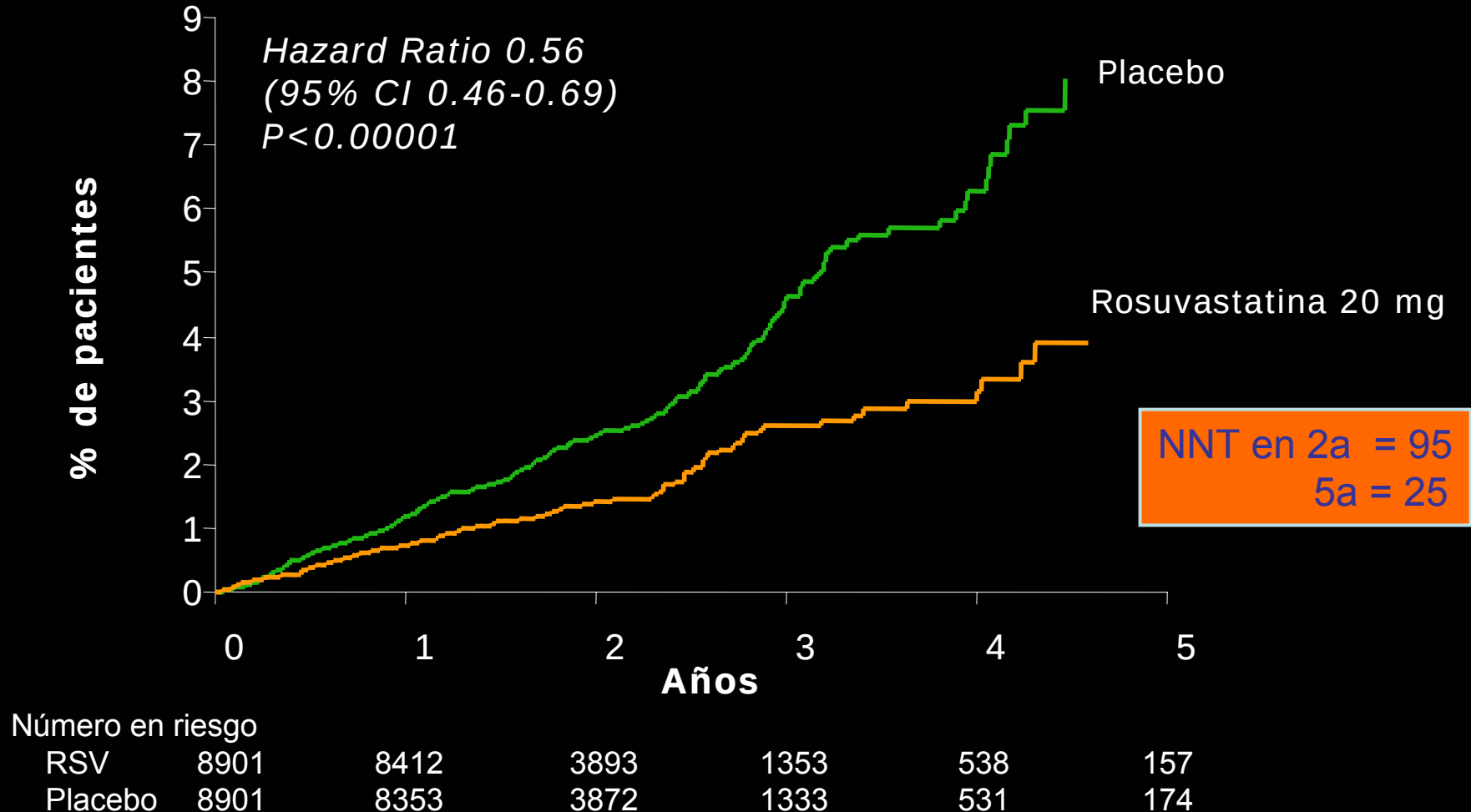
	PREVENCION PRIMARIA					PREVENCION PRIMARIA Y SECUNDARIA*		
	WOSCOPS n=6595	AFCAPS/TEXC APS n=6605	ASCOT n=10305	CARDS n=2838	JUPITER n = 17802	ALLHAT n=10355	PROSPER n=5804	HPS n=20536
Fármaco	Pravastatina 40 mg/día	Lovastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 10 mg	Rosuvastatina 20 mg	Pravastatina 40 mg/día	Pravastatina 40 mg/día	Simvastatina 40 mg
Seguimiento (años)	4,9	5,2	3,3	3,9	1,9	4,8	3,2	5
C-LDL basal (mg/dL)	192	150	131	118	108	146	153	136
Reducción (%):								
C-LDL	26	25	35	40	50	28	34	29
IAM fatal y no fatal	31	40	36	35	54	9 (NS)	19	27
Revascularización	37	33	NC	31 (NS)	46	NC	18 (NS)	24
Mortalidad cardiovascular	32	NC	10 (NS)	34 (NS)	NC	1 (NS)	15 (NS)	17
Mortalidad total	22 (p=0,052)	NC	13 (NS)	27 (p=0,059)	20	1 (NS)	3 (NS)	13

NC: No consta. NS: No significativo.

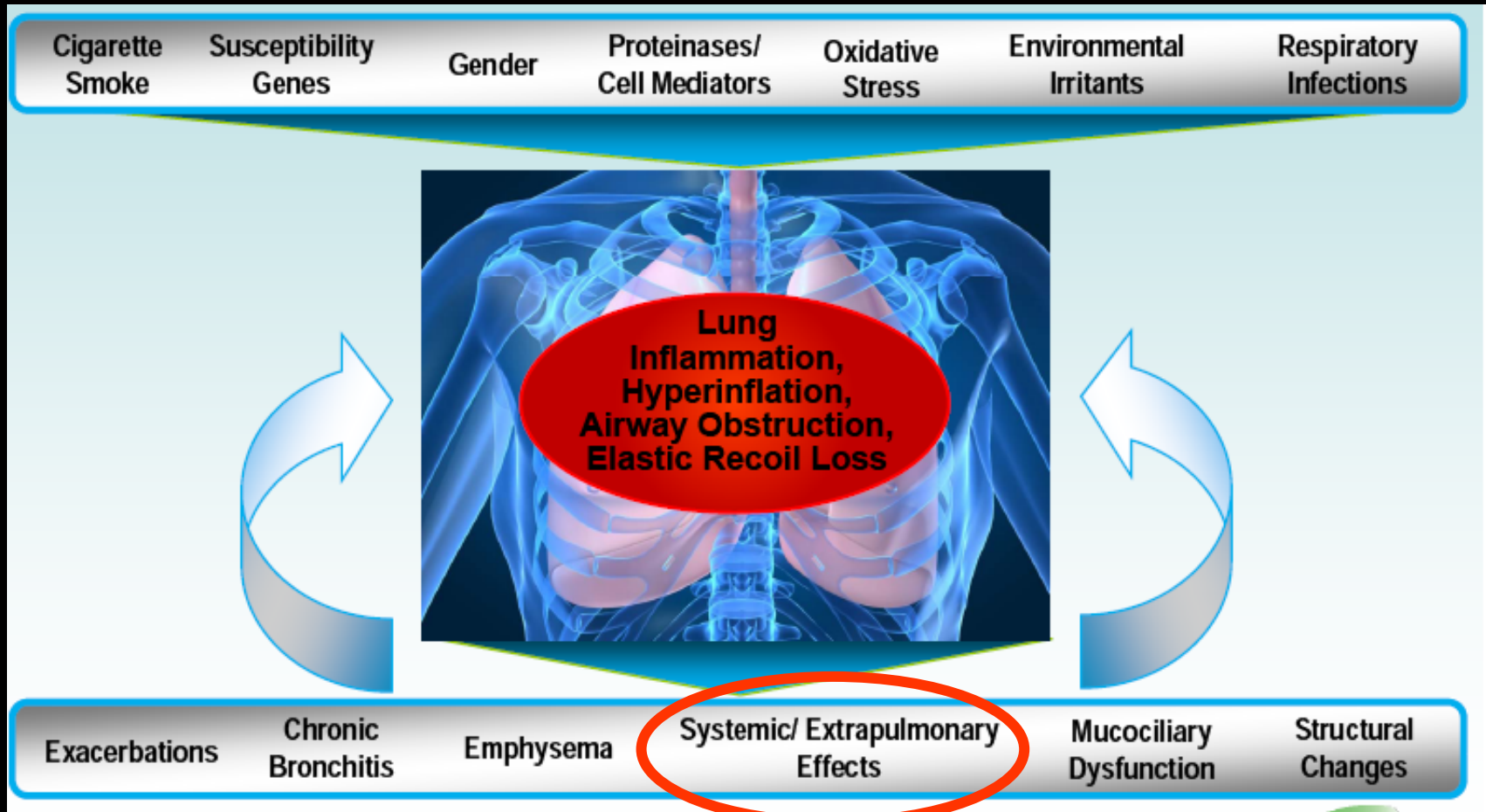
* Se incluyen datos combinados de prevención 1ª y 2ª.

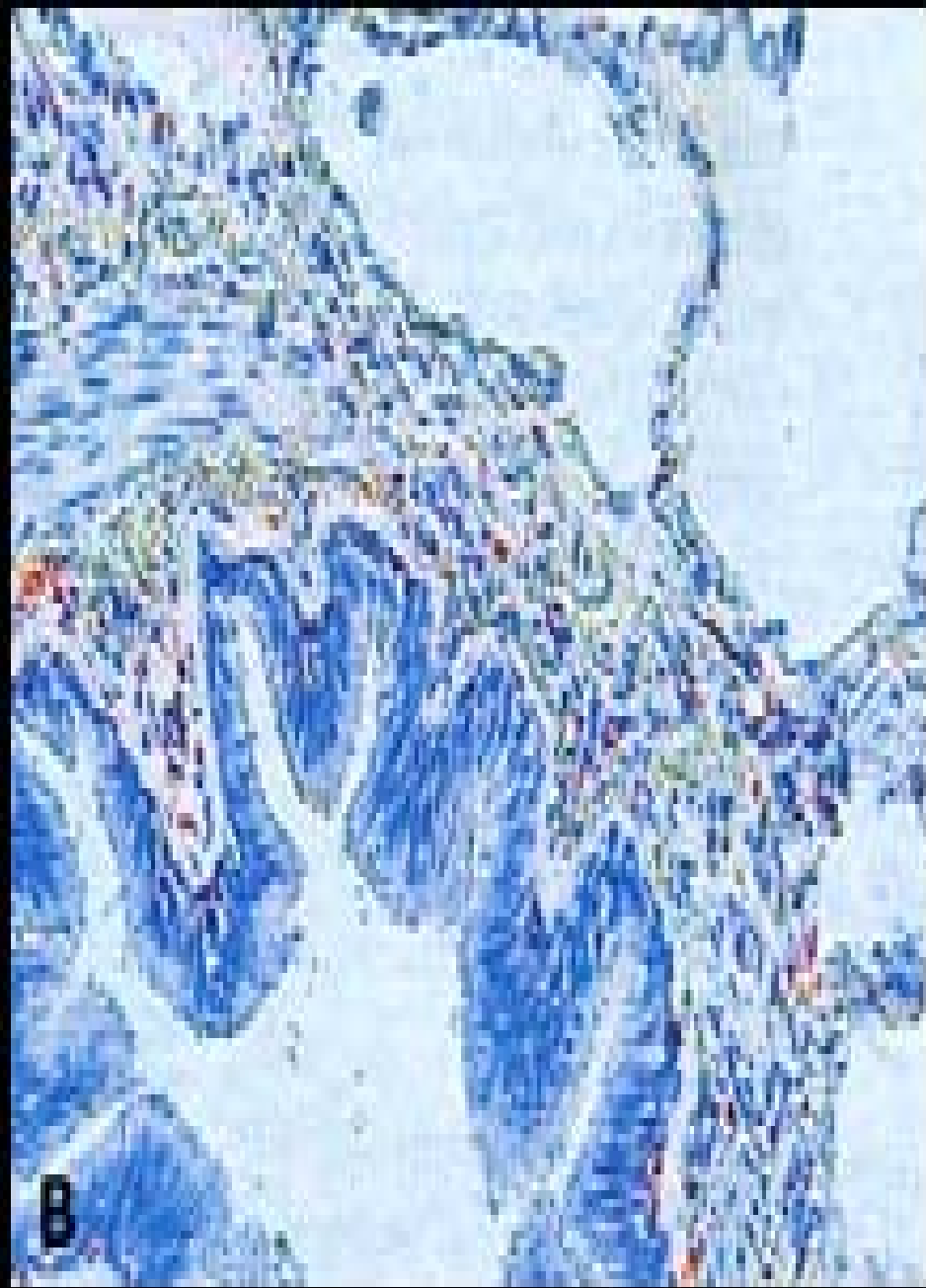
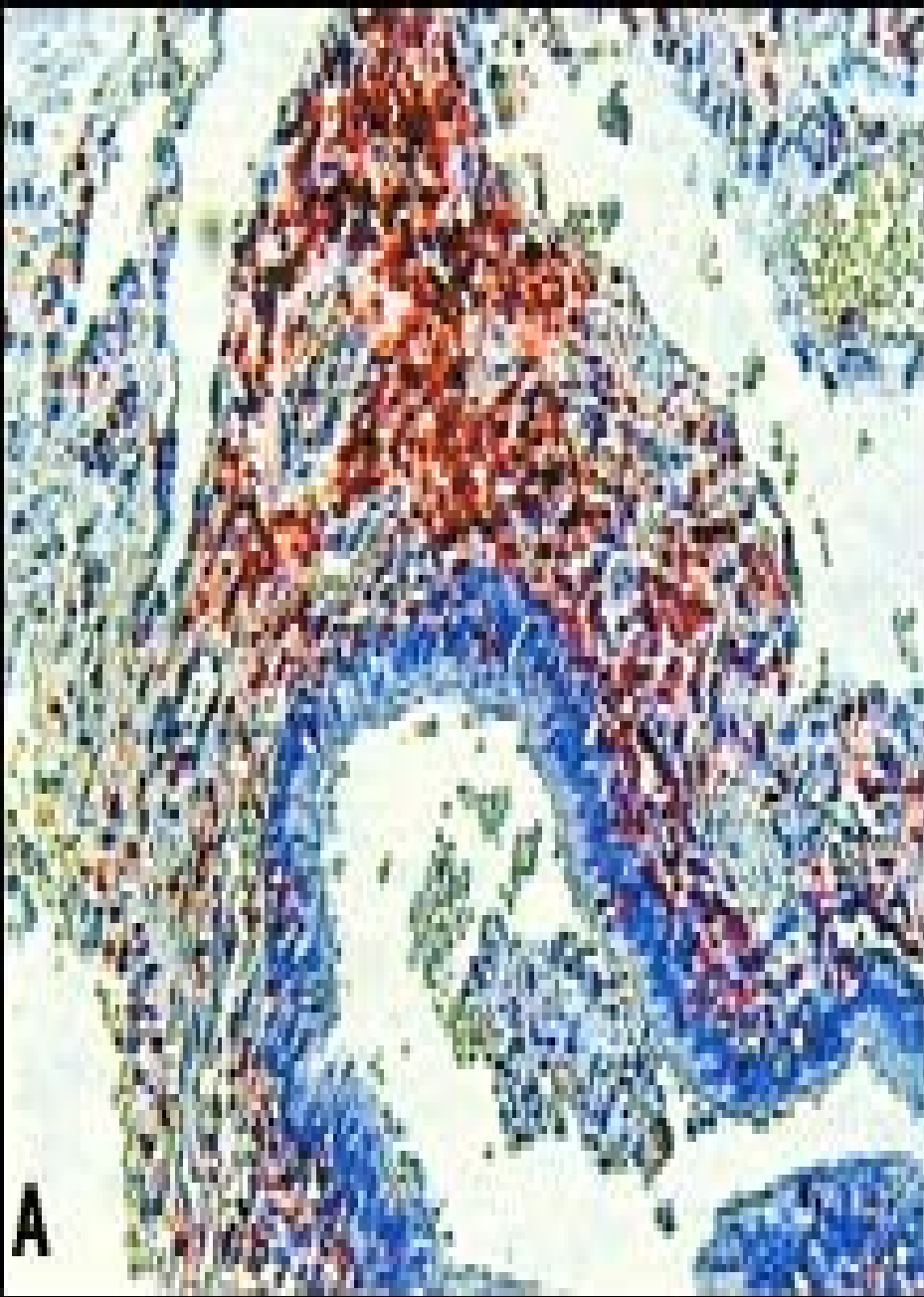
Ridker et al NEJM 2008

JUPITER: *Tiempo hasta aparición de muerte CV, Ictus no fatal, IM no fatal, AI, Revascularización*



Patogénesis del EPOC





INFLAMACIÓN EN EPOC



Marcadores Inflamatorios implicados en la Patogénesis del EPOC

- Molécula de Adhesión Intercelular (ICAM)-1: activa y recluta monocitos
- Proteína Quimiotáctica de Monocitos (MCP)-1: activa y recluta monocitos
- P-selectina: Promueve reclutamiento neutrófilos
- Ligando CD40: presente en linfos T, participa en la activación de linfos B , T y macrófagos
- IL-6: Induce diferenciación células T y $\uparrow$ RFA
- Mieloperoxidasa(MPO): Actividad bactericida

Febrero 23, 2004



¿Síndrome Inflamatorio Crónico?

Relación Inversa de Marcadores Inflamatorios con FEV₁ (Framingham)

Variables	All Participants (n = 2,553)	Subjects Without at Least 10 Pack-Years (n = 1,574)	Smokers With at Least 10 Pack-Years (n = 979)
All biomarkers included in one model, mL			
IL-6	- 41† (- 61, - 20)	- 55† (- 78, - 29)	- 17 (- 55, 20)
P-selectin	- 19† (- 37, 0)	- 14 (- 37, 9)	- 28 (- 61, 4)
ICAM	- 17 (- 37, 2)	- 17 (- 41, 8)	- 19 (- 53, 15)
CRP	- 46† (- 67, - 24)	- 34† (- 60, - 8)	- 63† (- 101, - 26)
Biomarkers examined in separate models, mL			
IL-6	- 63† (- 81, - 45)	- 70† (- 93, - 47)	- 57† (- 88, - 25)
P-selectin	- 28† (- 45, - 10)	- 20 (- 41, 2)	- 40† (- 71, - 9)
CD40L	1 (- 17, 17)	20 (- 2, 41)	- 26 (- 56, 5)
ICAM-1	- 34† (- 52, - 16)	- 35† (- 58, - 11)	- 35† (- 67, - 3)
CRP	- 64† (- 84, - 45)	- 53† (- 77, - 29)	- 79† (- 111, - 47)

*Results for any biomarker with $p < 10$ in that analysis (*ie*, that row) are presented as the predicted difference in FEV₁ (95% confidence limits) associated with a 1-SD higher concentration of biomarker of interest, using linear regression models to adjust for age, gender, body mass index, current smoking, and pack-years.

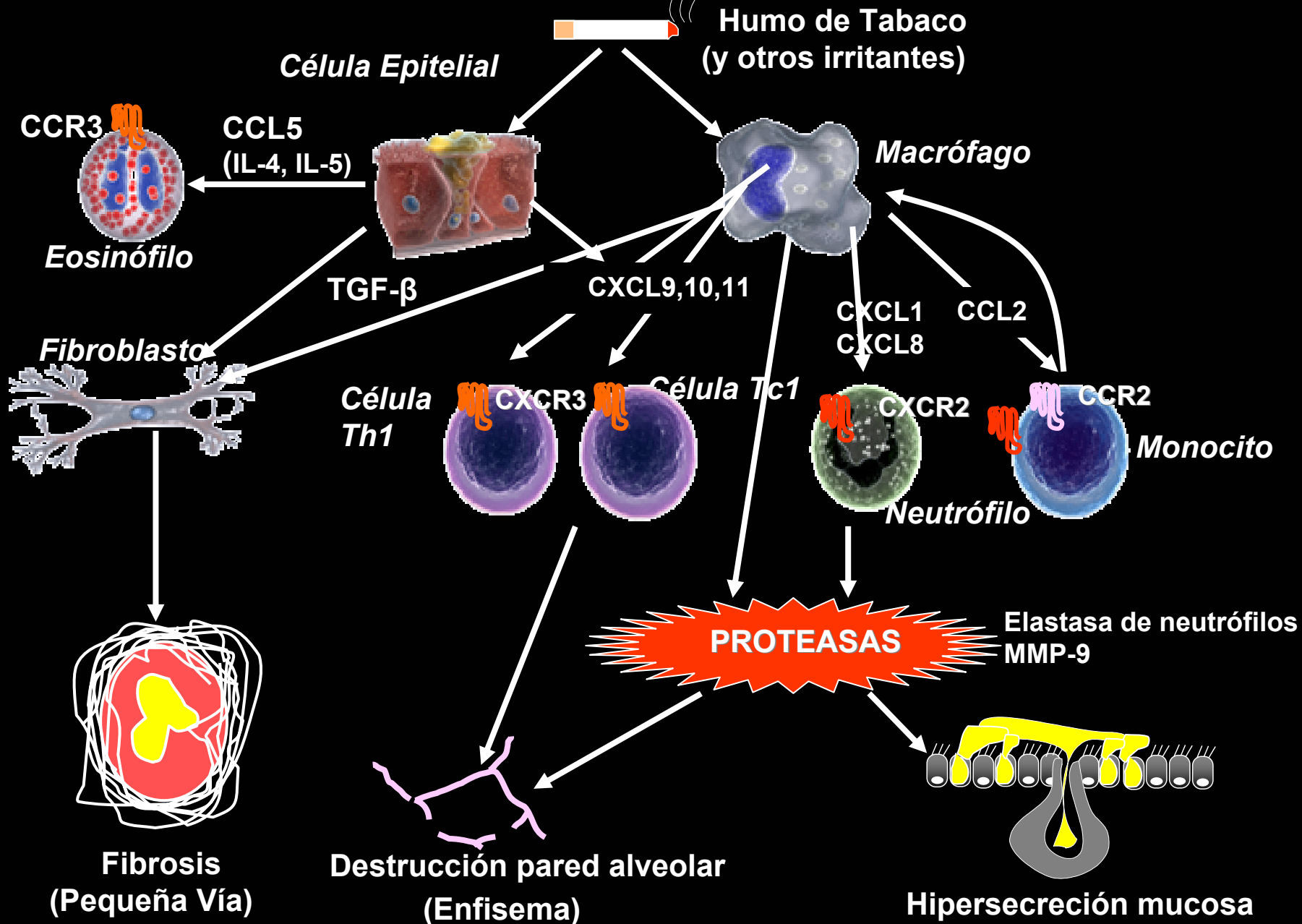
† $p < 0.05$.

Marcadores de Inflamación, Estrés Oxidativo y EPOC (Framingham)

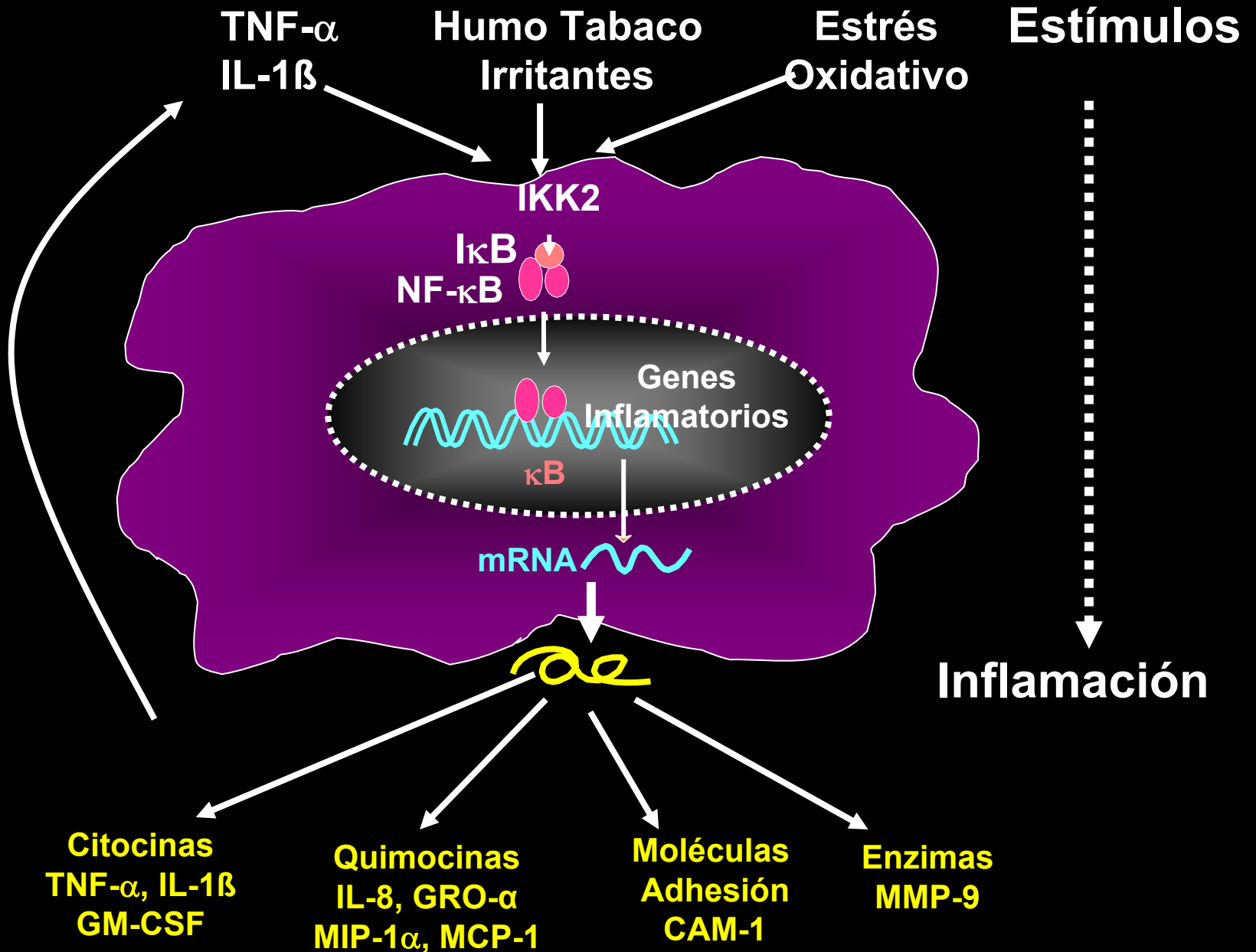
- Con Regresión logística, existe relación significativa entre IL-6 y PCR con EPOC
- **IL-6 tiene un OR 15% mayor para EPOC**
- **PCR tiene un OR 20% superior**
- La relación de los marcadores es fuerte e independiente

Variables	All Participants (n = 2,553)	Smokers With at Least 10 Pack-Years (n = 979)
All biomarkers included in one model		
IL-6	1.15 (0.99, 1.34)	1.08 (0.88, 1.33)
CD40L	1.05 (0.90, 1.23)	1.20 (0.98, 1.46)
CRP	1.20 (1.02, 1.40) [†]	1.25 (1.03, 1.52) [†]
Biomarkers examined in separate models		
IL-6	1.27 [†] (1.12, 1.44)	1.27 [†] (1.08, 1.50)
P-selectin	1.11 (0.97, 1.27)	1.16 (0.98, 1.38)
CD40L	1.07 (0.93, 1.23)	1.21 [†] (1.01, 1.45)
ICAM-1	1.09 (0.96, 1.24)	1.17 [†] (1.0, 1.38)
MPO	1.13 (0.89, 1.42)	1.16 (0.98, 1.36)
CRP	1.31 [†] (1.15, 1.50)	1.36 [†] (1.15, 1.61)
*Results for any biomarker with p < 0.10 in that analysis (<i>ie</i> , that row) are presented as OR (95% CI) associated with a 1-SD higher level of the particular biomarker, using logistic regression to adjust for age, gender, current smoking, and pack-years.		
[†] p < 0.05.		

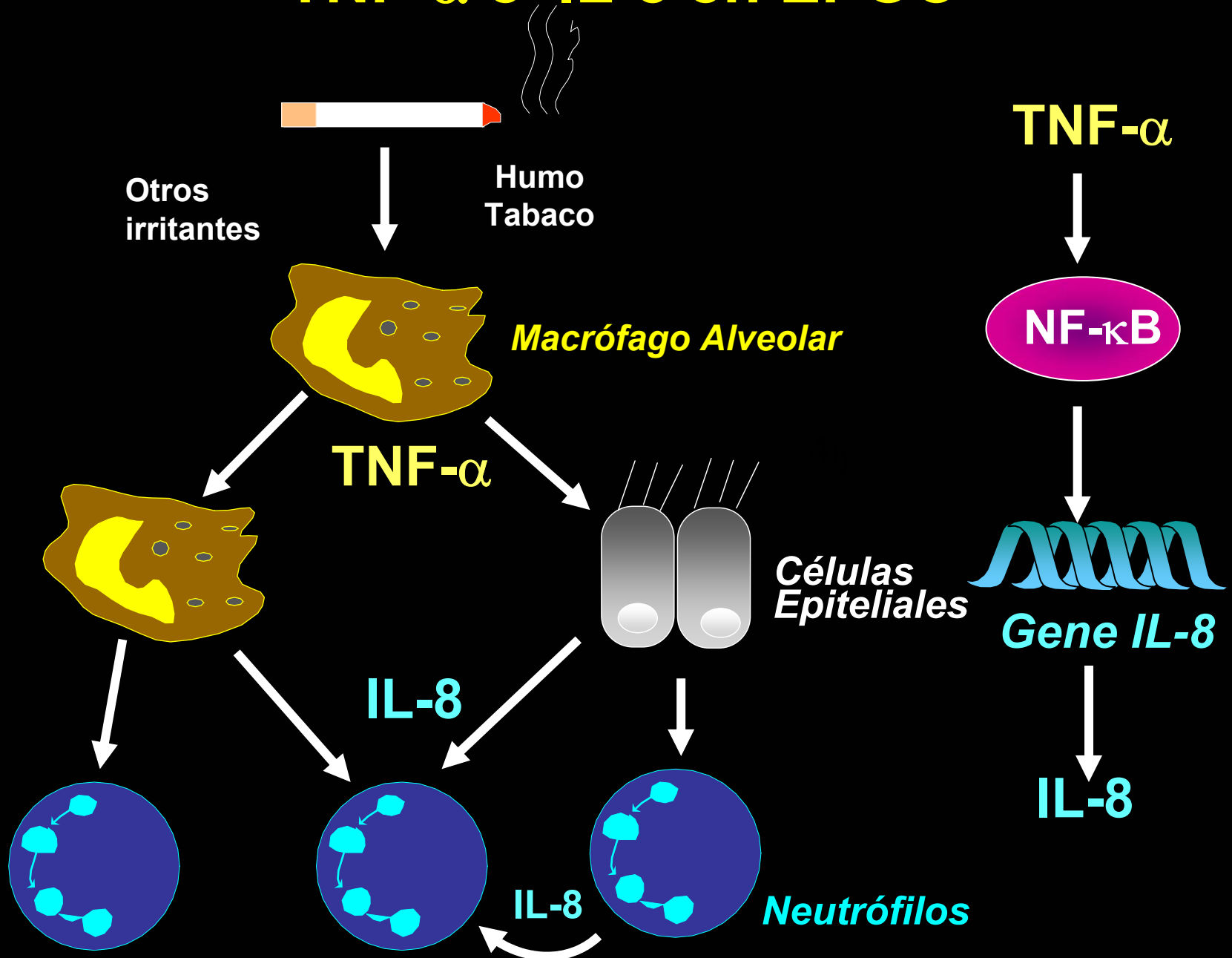
Mecanismos Inflamatorios en EPOC



NF- κ B en EPOC



TNF- α e IL-8 en EPOC



“Fenotipo Inflamatorio”

Tabaco

Partículas

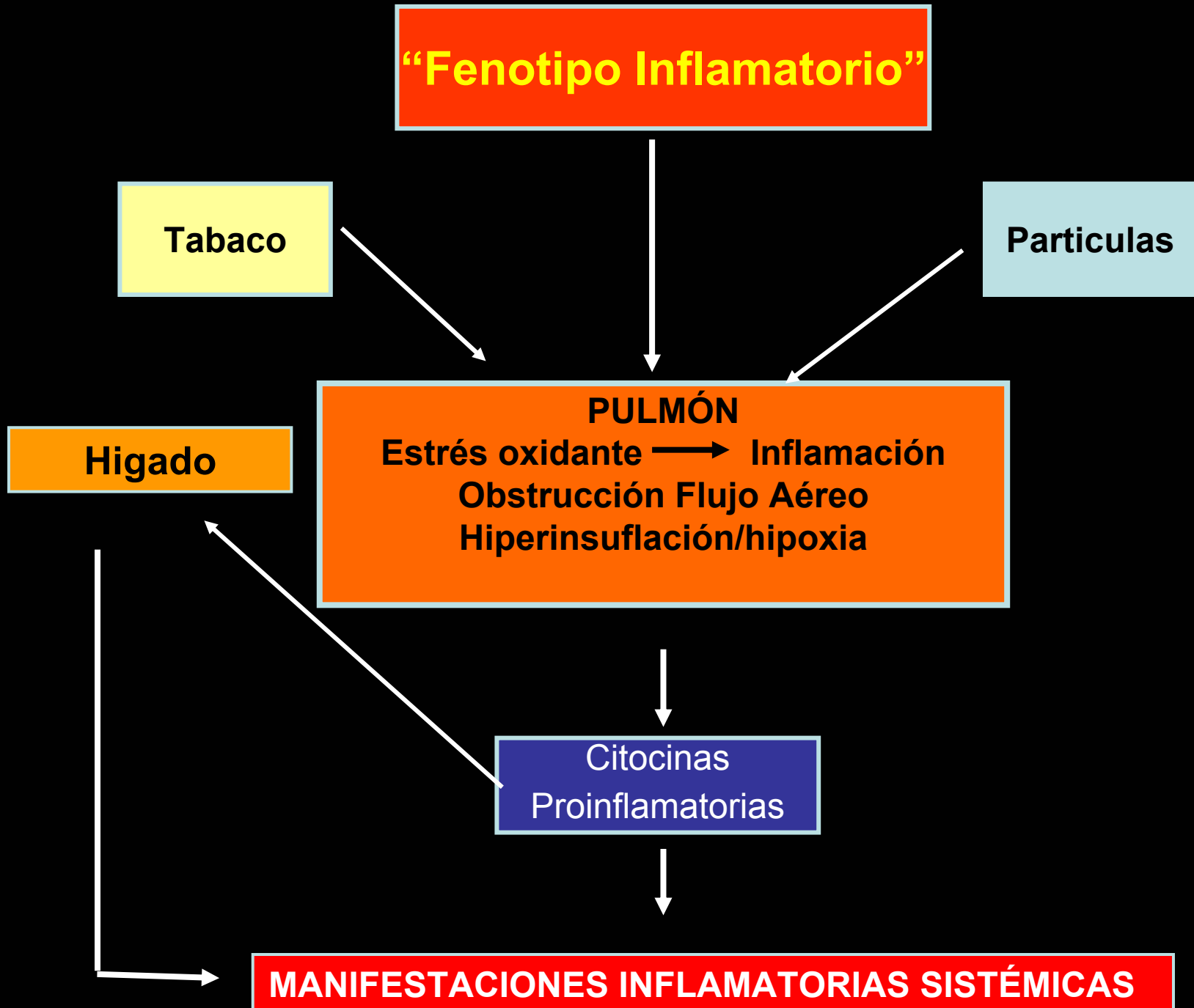
PULMÓN

Estrés oxidante → Inflamación
Obstrucción Flujo Aéreo
Hiperinsuflación/hipoxia

Higado

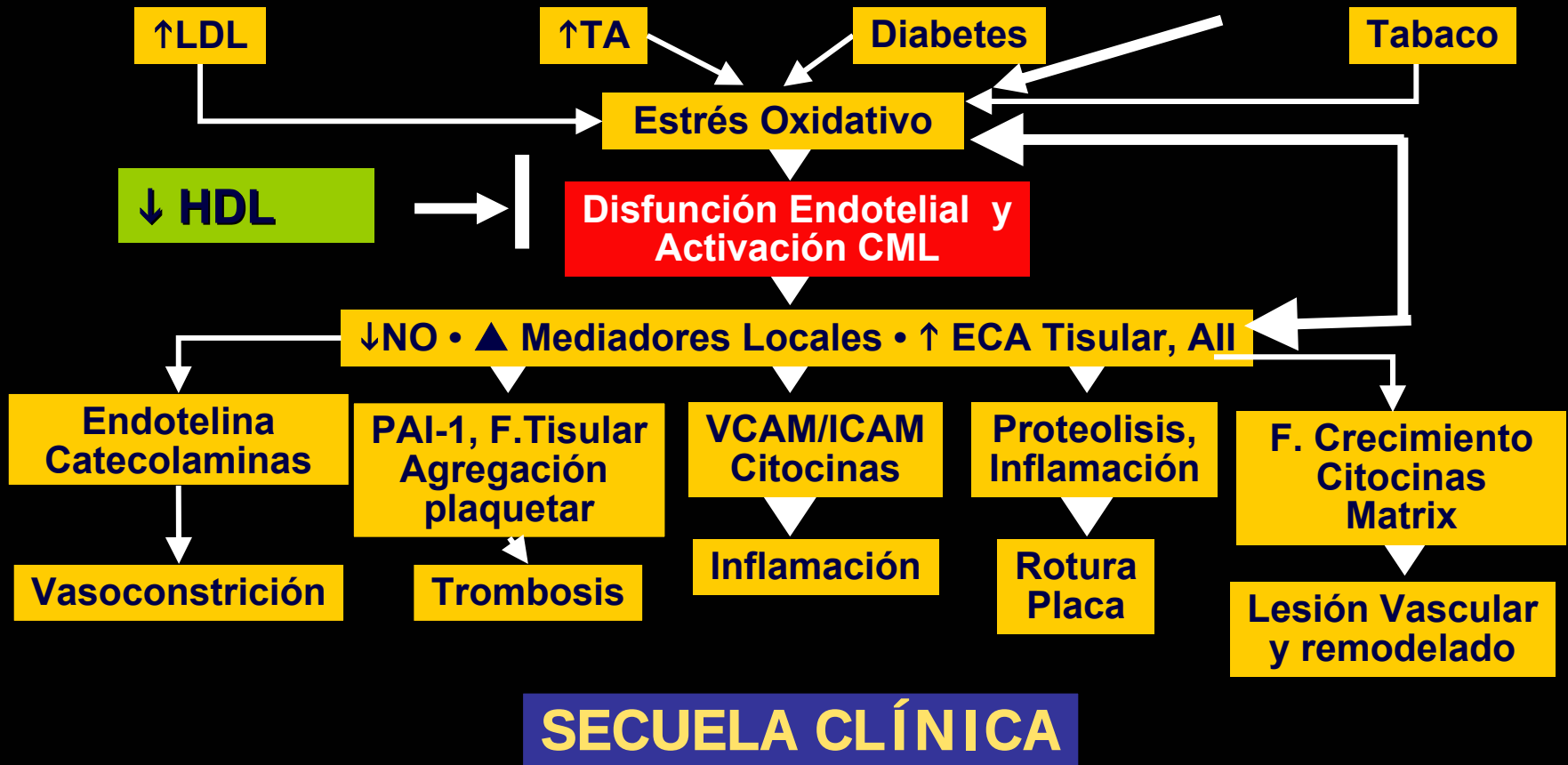
Citocinas
Proinflamatorias

MANIFESTACIONES INFLAMATORIAS SISTÉMICAS

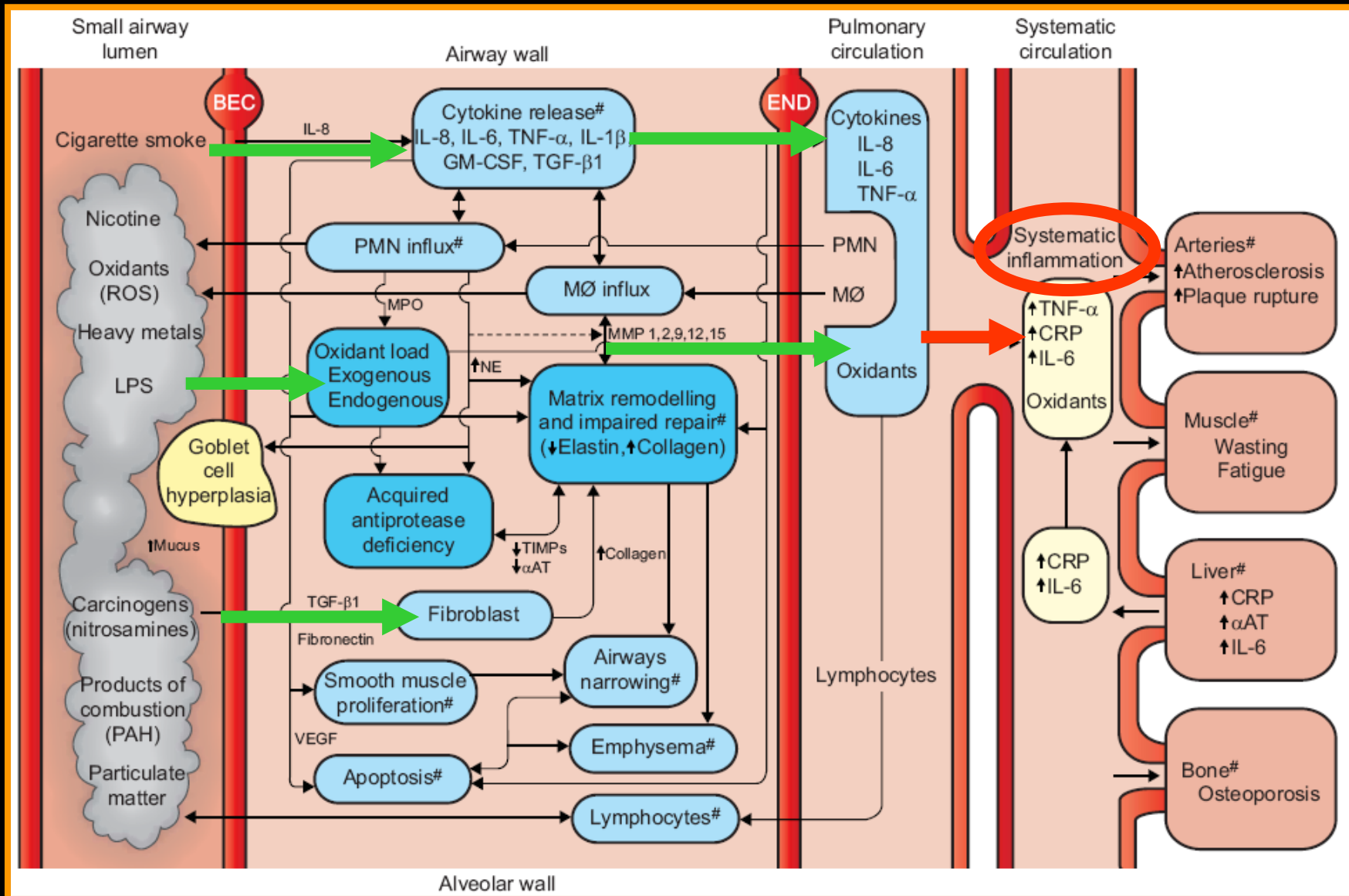


Desarrollo y Progresión de la Enfermedad Vascular: **Inflamación**

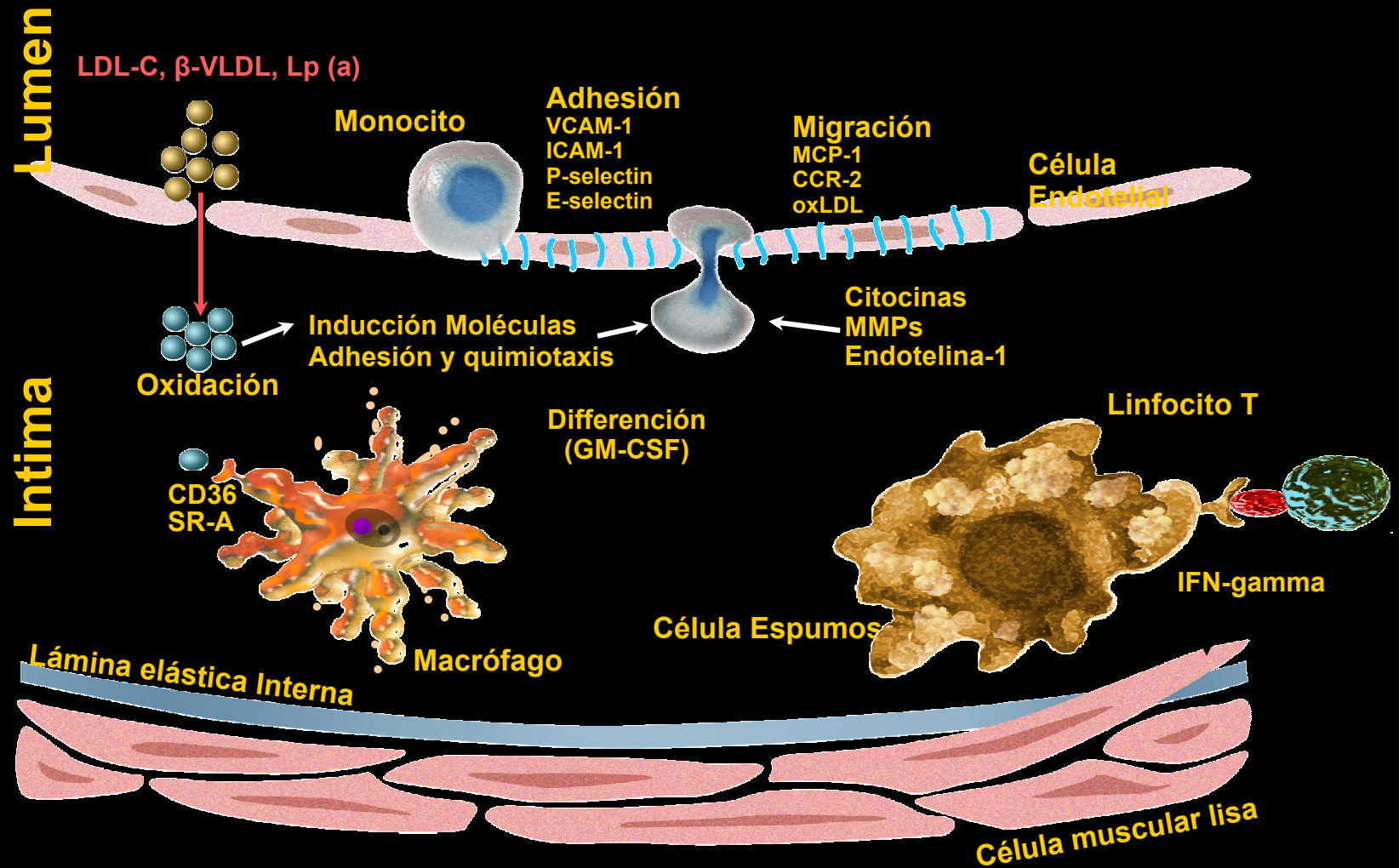
Factores de RIESGO **¿EPOC?**



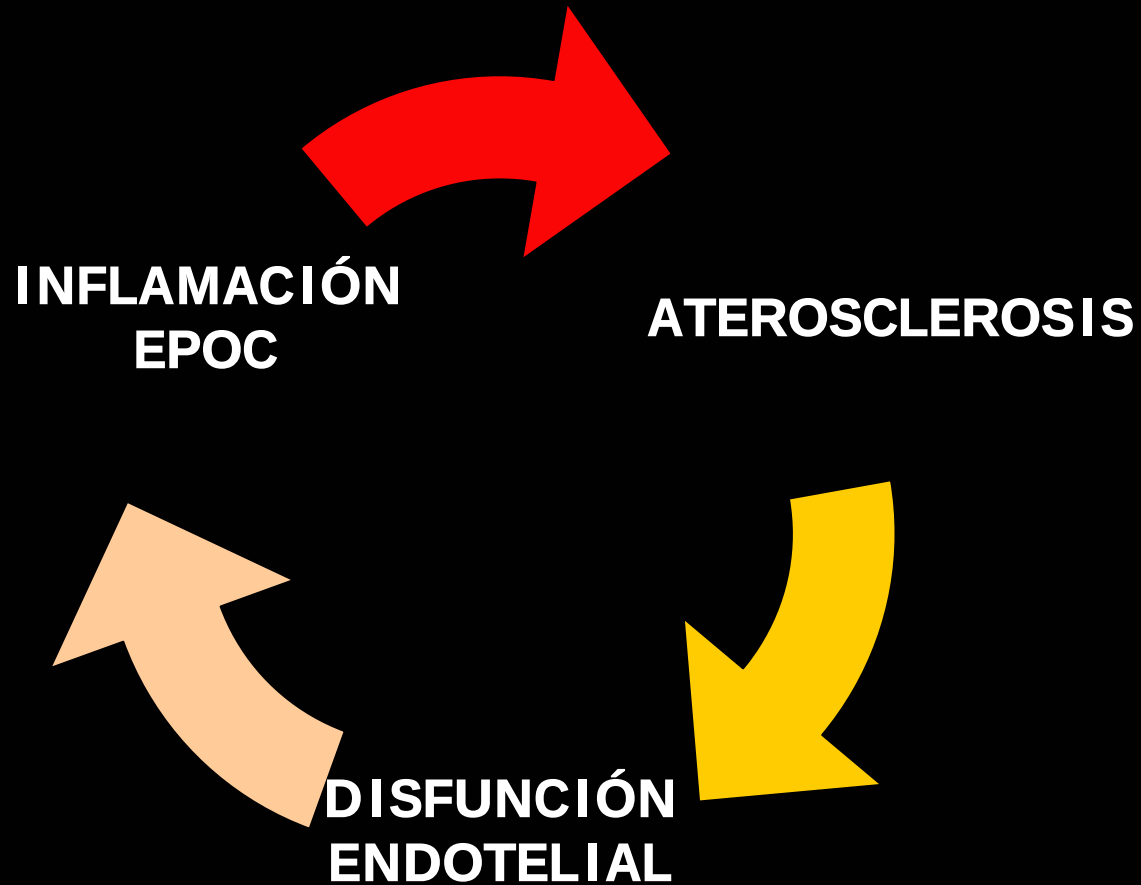
Mecanismos de las Manifestaciones Sistémicas



La Aterosclerosis es un proceso Inflamatorio crónico

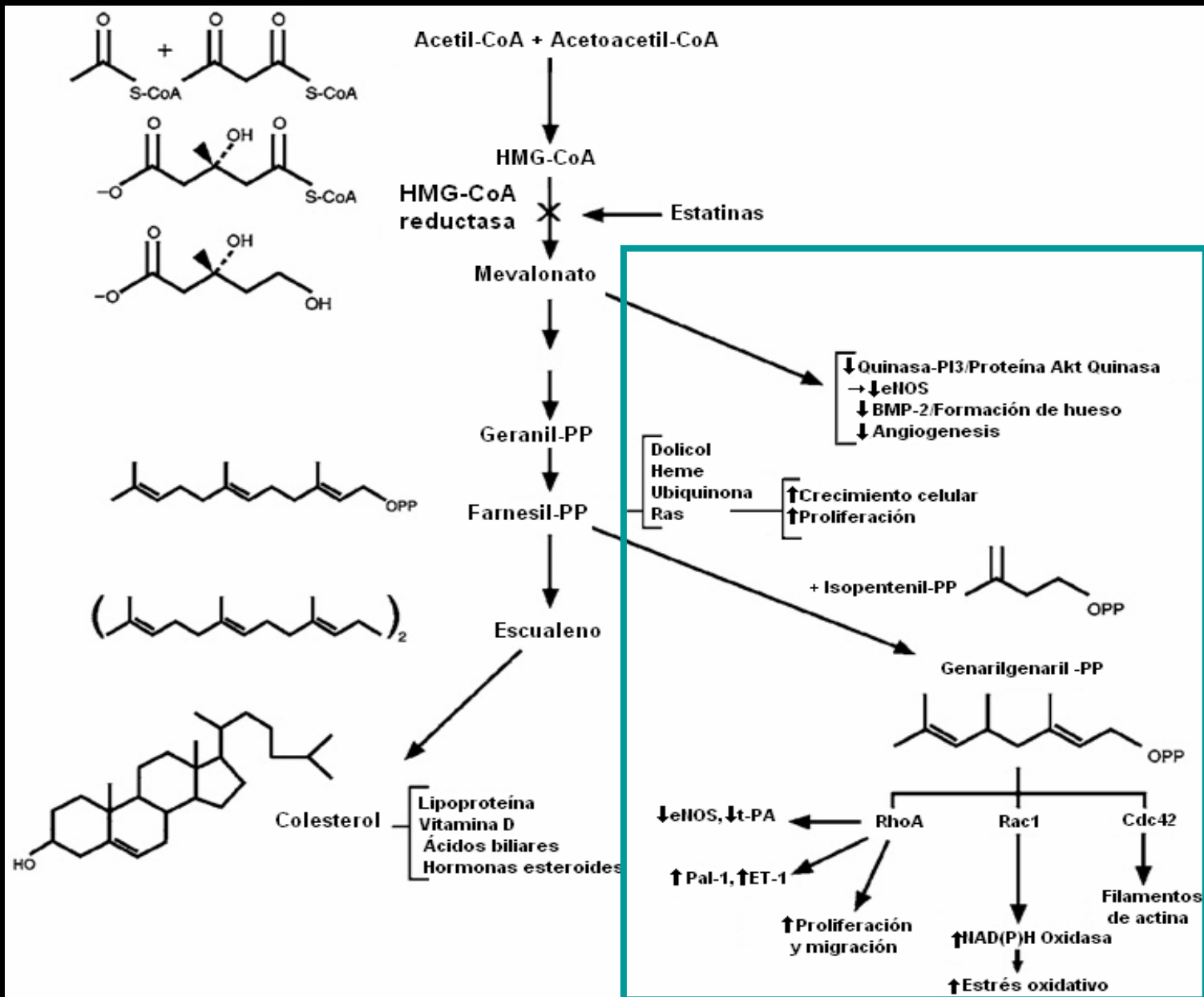


UN CONTINUUM Circulo Vicioso



EPOC: ¿más correcto así?

- EPOC es un “*trastorno inflamatorio sistémico, heterogéneo, de origen multifactorial*”, prevenible y tratable, “*con*” manifestaciones extrapulmonares que pueden contribuir a la gravedad en pacientes concretos.
- Su componente pulmonar se caracteriza por limitación al flujo aéreo no del todo reversible.
- La limitación al flujo aéreo es habitualmente progresiva y asociada a una respuesta anormal del pulmón a partículas o gases nocivos.

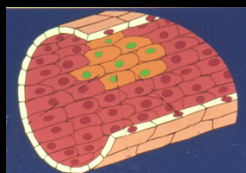


Ruta de síntesis del colesterol

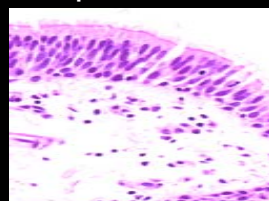
Modificado de Liao JK, Laufs U. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005;45:89

Células Implicadas

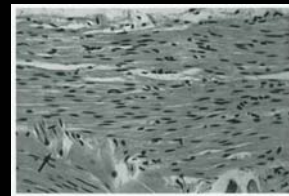
Célula endotelial



Célula epitelial bronquial



Célula muscular lisa



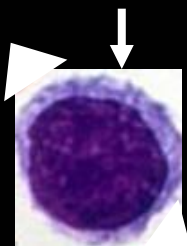
Fibroblasto



ESTATINAS

Potencial efecto anti-inflamatorio en determinadas células:

↓ adhesión, ↓ producción de citocinas y otros mediadores,
↓ proliferación celular, ↑ apoptosis celular, ↓ stress oxidativo



Linfocito



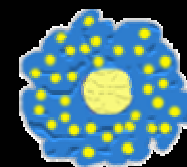
Célula presentadora
de antígenos



Neutrófilo



Eosinófilo



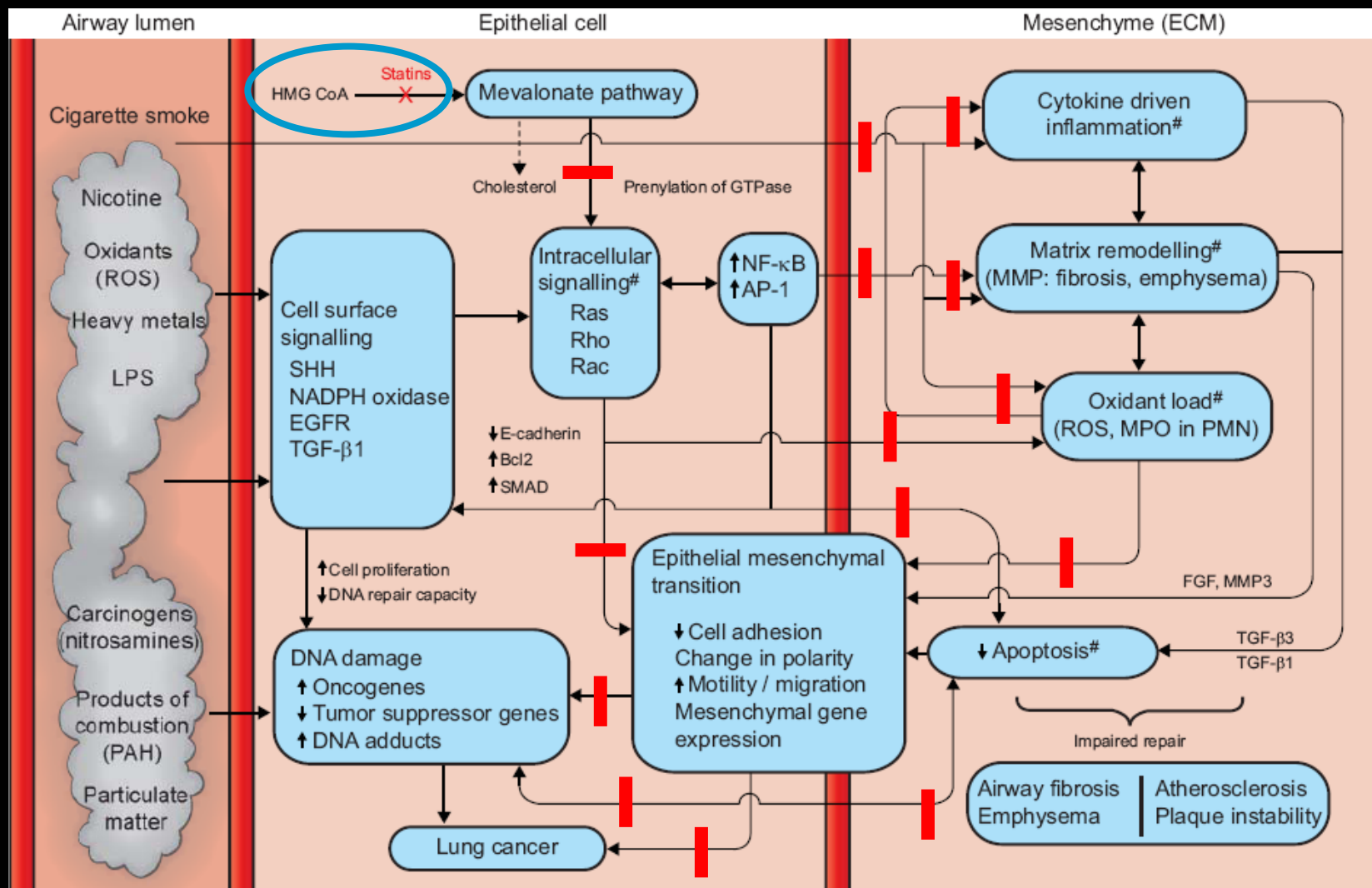
Macrófago

Células inflamatorias

Células susceptibles de la acción de las estatinas en la EPOC

Modificado de Hothersall E et al. Thorax 2006; 61: 729–734.

Efectos de las Estatinas en EPOC



Objetivos de c-LDL e Inicio de Terapia Hipolipemiente

Categoría de Riesgo	Publicación	Objetivo de c-LDL (mg / dL)	Nivel de c-LDL en el cual considerar terapia hipolipemiente (mg / dL)
EC* o Riesgo Coronario Equivalente (riesgo a 10 años > 20 %)	ATP III	<100	≥130 (100–129: medicación opcional)
	Actualización	<100 (Objetivo Opcional: <70)	≥100: iniciar medicación simultánea con MEV** (< 100 mg / dL: considerar medicación)
2+ Factores de Riesgo (riesgo a 10 años ≤ 20 %)	ATP III	<130	Riesgo a 10-años 10–20 % : ≥130
			Riesgo a 10-años <10 % : ≥160
	Actualización	<130 Objetivo Opcional <100 para el grupo de riesgo 10 – 20 %	Riesgo a 10-años 10–20 % : ≥130: iniciar medicación simultanea con MEV* 100—129 : considerar medicación
			Riesgo a 10-años <10 % : > 160 : considerar medicación
0–1 Factores de Riesgo	ATP III	<160	≥190 (160–189: terapia hipolipemiente optional)
	Actualización	No Cambios	No Cambios

* EC: Enfermedad coronaria. **MEV: Modificación Estilos de Vida

Tomado de Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the Nacional Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.(Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.

Riesgo y Dianas Terapéuticas

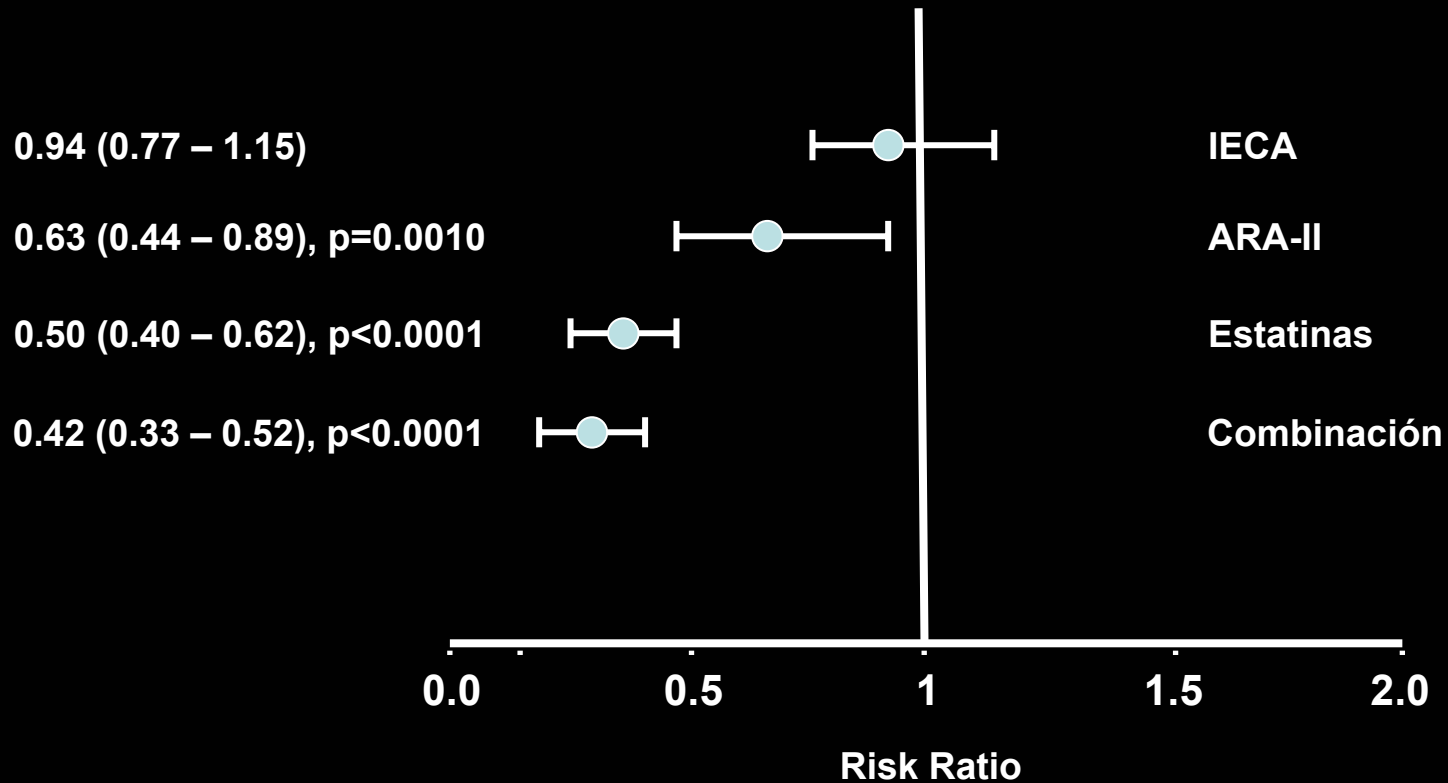
Canad. J Cardiol 2009;25:85-105

Valoración Riesgo	Iniciar/considerar Tx. si existe:	Objetivo Primario C-LDL	Objetivo Alternativo 1º ApoB
ALTO <i>FRS ≥ 20%</i> <i>RRS ≥ 20%</i>	CI EVP Aterosclerosis Mayoría de Diabéticos <i>(considerar tratar a TODOS)</i>	$< 80 \text{ mg d/L}$ o $\downarrow \text{LDL-C } 50\%$ 	$\text{ApoB} < 0.80$ 
MODERADO <i>FRS 10-19%</i>	$\text{LDL-C} > 140 \text{ mg dl/L}$ $\text{TC/HDL-C} > 5.0$ hsPCR > 2 mg/L * Historia Familiar	 Clase I Nivel A	 Clase I Nivel A
BAJO <i>FRS < 10%</i>	$\text{LDL-C} > 200 \text{ mg d/L}$	$\downarrow \text{LDL-C } 50\%$  Clase IIA Nivel A0	

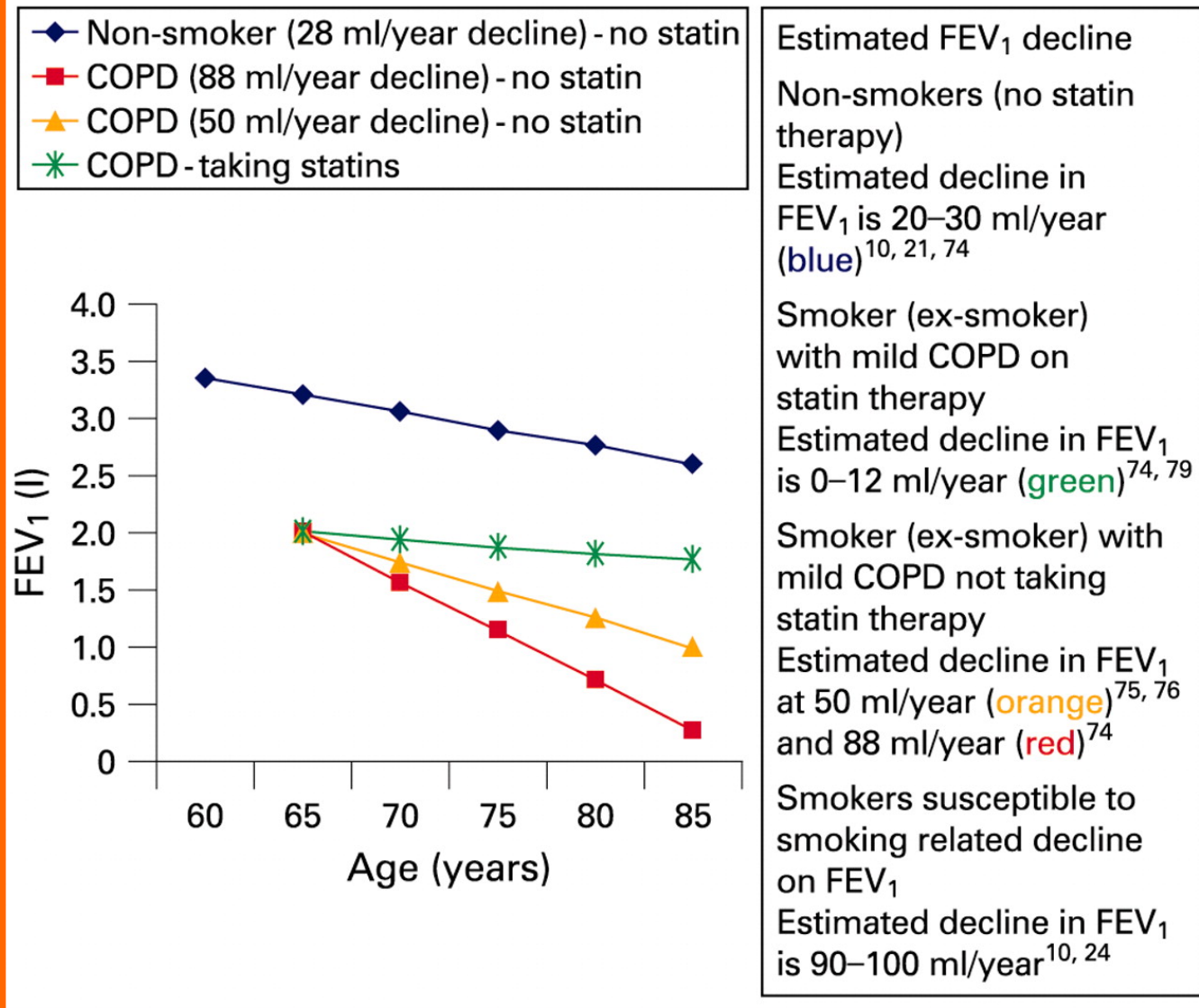
* Determinar hsPCR solo en hombre ≥ 50 y mujer ≥ 60 años, si NO tienen EV, diabetes, múltiples factores de riesgo, historia familiar o Hiperlipemia

Estatinas, IECAs, ARA-II en EPOC

Efecto sobre la mortalidad



Efecto Estimado de las estatinas en la reducción de FEV1 en estudios no randomizados



Reducción del Riesgo con Estatinas: Estudios Observacionales

Referencia	Cohorte	Tamaño Muestra	Reducción RR	OR (95%IC)
Mancini	EPOC	19720	47% muerte o IM	0,53 (0,42-0,62)
Frost	EPOC	76232	38% muerte post-alta, 81% muerte reagudización	0,62 (0,43-0,91) 0,19 0,06-0,47)
Farwell	USS Veteranos	483733	55% cáncer de pulmón	0,45 (0,42-0,49)

Handa S Chest 2009;136:734-743

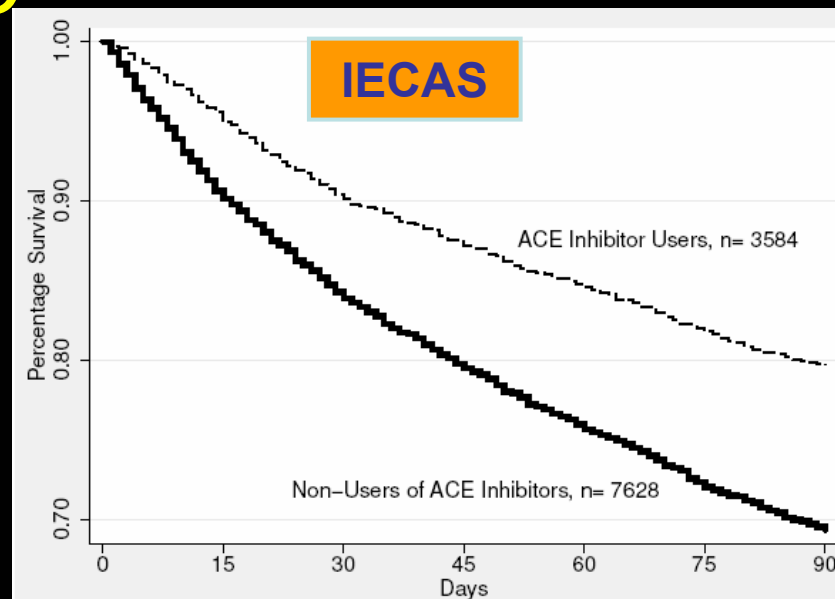
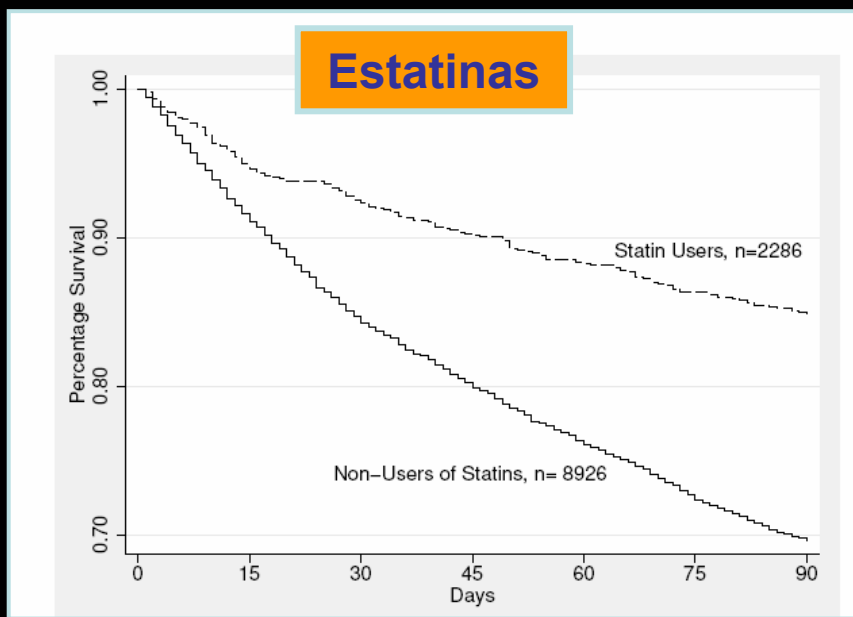
Young RD Postgrad Med J 2009;95;414-421

RR con Estatinas en estudios Observacionales, comparado con un MTA de ECR de Prevención 1ª en CI

Cohort	No	OR (95% CI)	Relative risk reduction	Reference
COPD	19720	0.53 (0.42 to 0.62)	47% risk reduction for death or MI in high risk COPD patients	Mancini <i>et al</i> ⁷⁰
COPD	854	0.57 (0.38 to 0.87)	43% risk reduction for death after hospital discharge for COPD exacerbation	Soyseth <i>et al</i> ⁷¹
COPD	76232	0.62 (0.43 to 0.91)	38% risk reduction for death following hospitalisation with chest infection	Frost <i>et al</i> ⁷²
		0.19 (0.08 to 0.47)	81% risk reduction for death following hospitalisation with COPD exacerbation	
US Veterans	483733	0.45 (0.42 to 0.48)	55% risk reduction of lung cancer with > 6 months of statin use	Farwell <i>et al</i> ⁸³
US Veterans	62842	0.70 (0.60 to 0.81)	30% risk reduction of lung cancer	Karp <i>et al</i> ⁸⁴
US Veterans	8652	0.54 (0.42 to 0.70)	46% risk reduction of death following hospitalisation for pneumonia	Mortensen <i>et al</i> ⁸⁵
Primary prevention RCT*	21087	0.71 (0.56 to 0.91)	29% risk reduction for death following an MI	Pignone <i>et al</i> ⁶¹
		0.70 (0.62 to 0.79)	30% risk reduction for having a MI	

CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MI, myocardial infarction; OR odds ratio.
 *Based on a meta-analysis of randomised controlled trials.

Estatinas e IECAS reducen la mortalidad en pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC

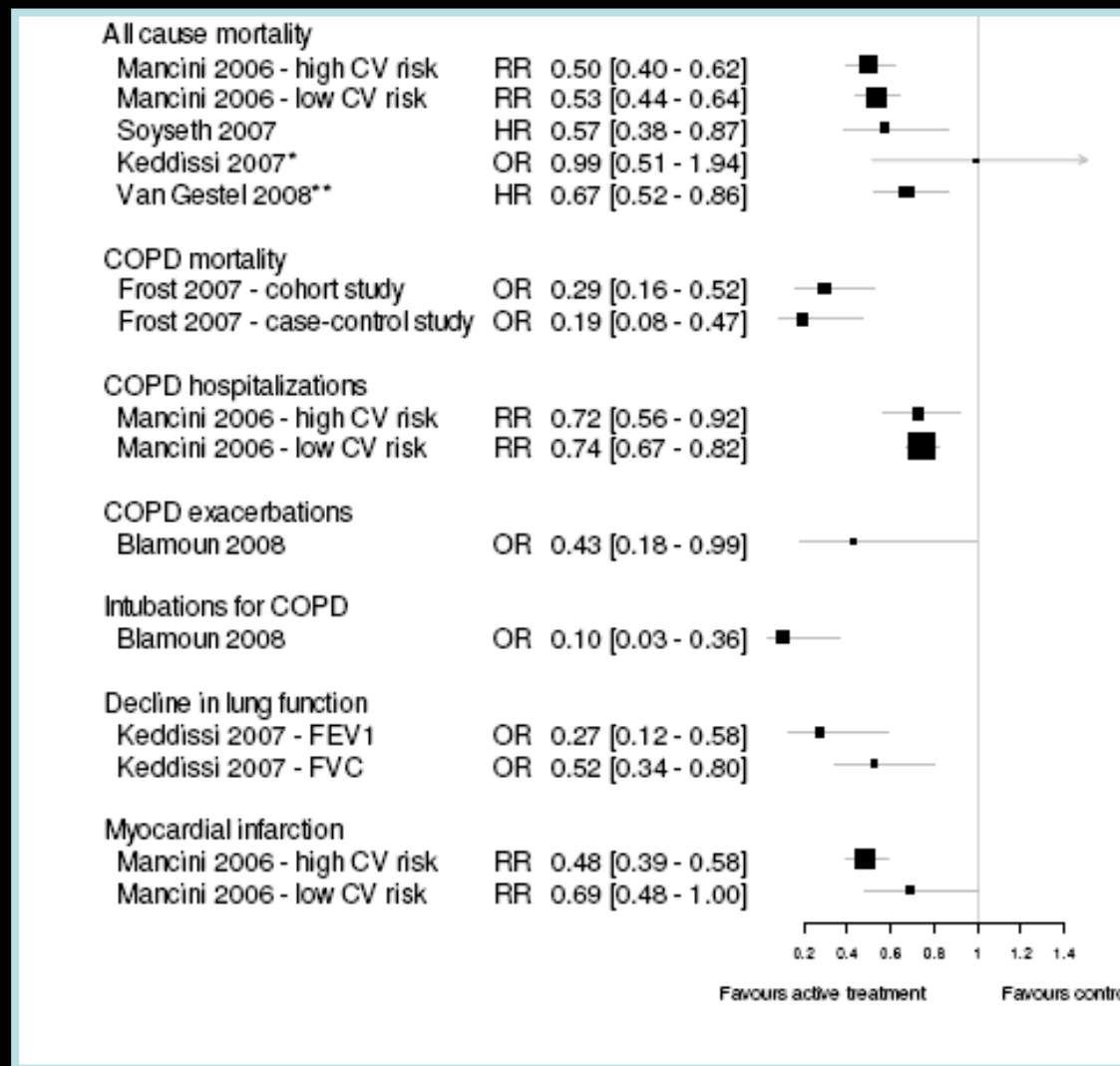


Comorbilidad

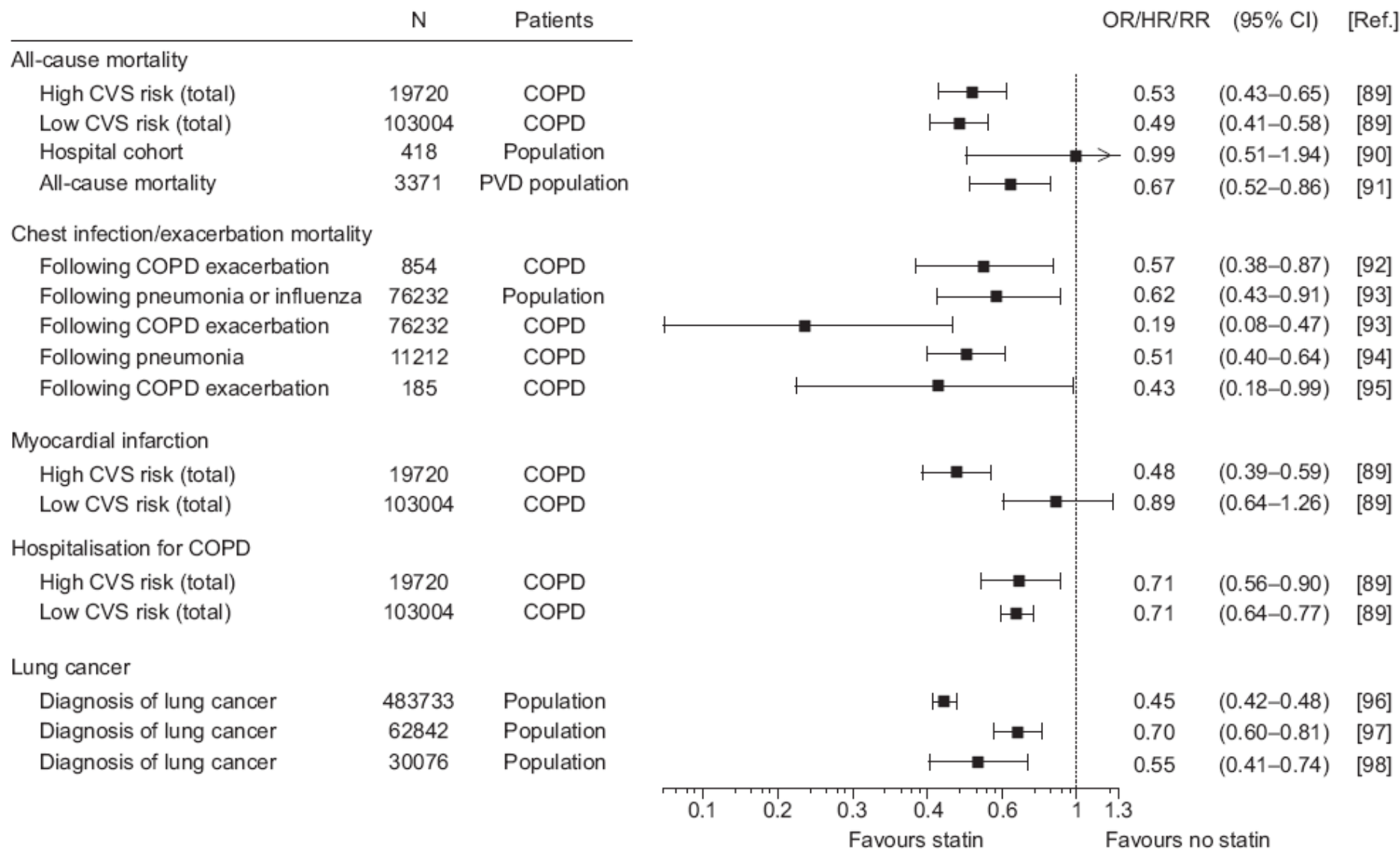
History of comorbid condition
Yes No

Myocardial infarction		
ACE inhibitor	0.60 (0.43–0.85)	0.63 (0.54–0.74)
Statin	0.39 (0.27–0.58)	0.53 (0.44–0.65)
Congestive heart failure		
ACE inhibitor	0.61 (0.51–0.74)	0.59 (0.47–0.73)
Statin	0.63 (0.51–0.80)	0.37 (0.29–0.49)
Stroke		
ACE inhibitor	0.75 (0.54–1.05)	0.61 (0.52–0.71)
Statin	0.41 (0.27–0.63)	0.54 (0.44–0.65)
Diabetes		
ACE inhibitor	0.62 (0.47–0.80)	0.66 (0.56–0.78)
Statin	0.49 (0.36–0.67)	0.54 (0.44–0.66)

Estatinas en EPOC: Revisión Sistemática



Estatinas en EPOC



Efectos de las estatinas en la evolución y la morbilidad de pacientes con EPOC

-
- Reducen el progresivo deterioro de la FEV1 y FVC
 - Disminuyen la celularidad global y el recuento de eosinófilos y neutrófilos en el lavado bronco-alveolar
 - Reducen el rechazo de trasplantes cardiopulmonares
 - Mejoran la tolerancia al ejercicio
 - Disminuyen el número de hospitalizaciones y asistencias a urgencias
 - Reducen el número de reagudizaciones por EPOC
 - Menor mortalidad por patología relacionada con EPOC
 - Menor mortalidad total
-

¿Podemos cambiar el curso de la Enfermedad?



Fotos de David Halpin MD

Muchas Gracias