



## EPOC y enfermedad cardiovascular

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Postgrado, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

### Conflictos de interés (últimos 5 años)

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis, Siegfried
- Advisory Board: Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer, Siegfried
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Recordati, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

### Agenda

- Interrelación de EPOC y enfermedad cardiovascular
- Fisiopatología
- Impacto del tratamiento
- Avances en tratamiento en falla cardíaca y resultados en EPOC

---

---

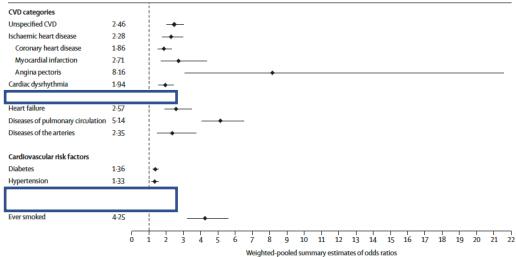
---

---

---

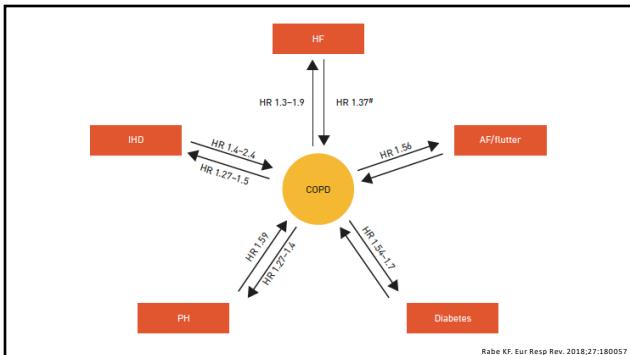
## La interrelación entre EPOC y enfermedad cardiovascular

### Meta-análisis EPOC y enfermedad cardiovascular



### Prevalencia de EPOC en enfermedad cardiovascular

- En pacientes con falla cardíaca:
  - EPOC se presenta en 13-39%
- En pacientes con ACFA
  - EPOC se presenta en 10-20%
- Pacientes con EAC establecido
  - EPOC se presenta en 1/3 de pacientes



### Subtipos de población

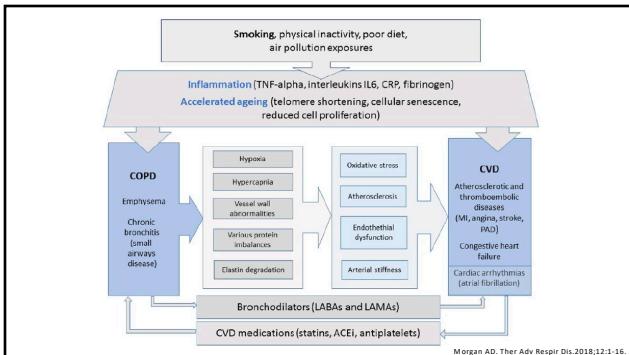
- Enfermedad cardiovascular se presenta en todo el espectro de la población con EPOC
- Pacientes con mayor IMC y predominantemente obstrucción de pequeñas vías (bronquitis crónica)
  - Mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, especialmente EAC y EAP
- Poblaciones con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular:
  - En el período posterior a exacerbación aguda de EPOC
  - Pacientes con mayor caída de FEV1

Moisan AD. Thoracica. 2018;17:1-16

### Particularidades de la asociación

- Mayor riesgo de alteraciones del ritmo durante una exacerbación aguda
  - Factor contribuyente de la hipoxemia
  - Drogas usadas para EPOC
- Falla cardíaca
  - Confunde síntomas
  - Mayor riesgo de muerte
- Es lógica la asociación con tabaquismo
- Uso de glucocorticoides para manejo de EPOC y su impacto en DM

Chen W. Lancet Resp Med. 2015; online July 22



## Otros mecanismos

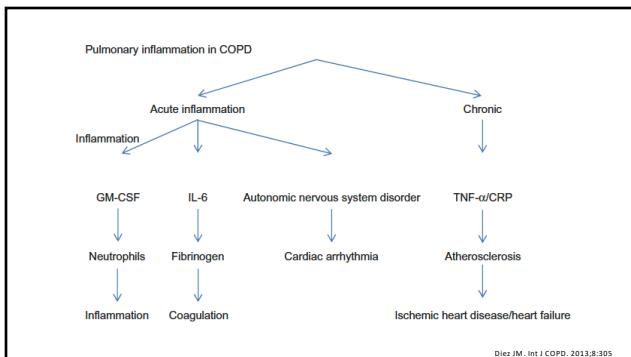
- Tabaquismo e inflamación
  - Aceleración de aterosclerosis
  - Inestabilidad de placas
- En pacientes con formas más enfisematosas
  - Mayor degradación de elastina en piel, pulmón y arterias
  - HT pulmonar y disfunción de VD
  - Mayor rigidez arterial
  - Marcador surrogado de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y enfermedad arterial periférica

Morgan AD. Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1-16.

## Fisiopatología

- Hay correlación entre riesgo cardiovascular y nivel de PCR en pacientes con obstrucción moderada-severa
- Síndrome de traslape (AOS + EPOC) está asociado a
  - Disfunción endotelial
  - Aumento de marcadores de inflamación
  - Aterosclerosis acelerada
  - Menor sobrevida

Diez JM. Int J COPD. 2013;8:305



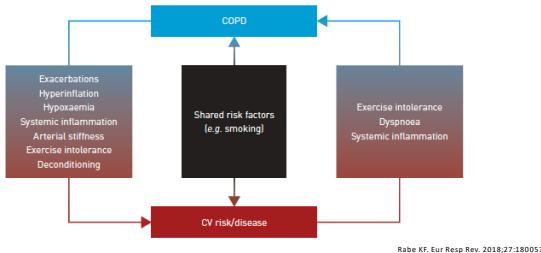
## Hipoxia

- Inflamación sistémica
  - Stress oxidativo
  - Producción de células espumosas
  - Up regulation de moléculas de adhesión
  - Progresión de aterosclerosis

## Sarcopenia en EPOC

- Lleva a fatiga muscular durante el ejercicio
    - Obliga al paciente a parar el ejercicio sin haber agotado la reserva cardíaca o respiratoria
  - El consumo máximo de O<sub>2</sub> está relacionado con la masa muscular

## Interacciones entre EPOC y enfermedad cardiovascular



## Exacerbaciones y eventos cardiovasculares

- Relacionado a inflamación pulmonar
- Infecciones respiratorias están asociadas a inflamación, aumento de fibrinógeno e IL-6 que llevan a trombosis
- Inflamación y stress oxidativo reducen células CD34 (reparación vascular), activación Pks, rigidez arterial

## Impacto de tratamiento de EPOC y drogas cardiovasculares

LABAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improve airflow obstruction</li> <li>Decrease static and dynamic hyperinflation</li> <li>Decrease functional dyspnoea</li> <li>Increase exercise endurance</li> </ul>	<p>Potential cardiac effects include ischaemia, arrhythmias, and QT prolongation in the ECG</p> <p>Collectively, the results of RCTs suggest that LABA use is not associated with adverse cardiac outcomes. Formoterol and indacaterol carry the highest potential for cardiac effects. One trial involving aformoterol reported a numerically higher but statistically insignificant number of cardiac adverse events in active treatment arms relative to placebo.<sup>79</sup> A total of 9 of 15 observational studies reported increased rates of adverse cardiac outcomes (e.g. hospitalization, visit to A&amp;E, arrhythmias) in either new LABA users or those with a history of heart failure (relative to nonuse).<sup>77</sup></p>
Morgan AD. Ther Adv Respir Dis.2018;12:1-16.		

---



---



---



---



---



---

LAMAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decrease functional dyspnoea</li> <li>Decrease exacerbations</li> <li>Increase exercise endurance</li> </ul>	<p>Cardiac arrhythmias Less frequently reported cardiac effects include tachycardia, heart failure and MI</p> <p>While LAMAs have been associated with arrhythmias and higher mortality rates in both observational studies and RCTs, the evidence is weak, and overall the cardiac safety profile is good. While the vast majority of RCTs found no safety signals, one pooled analysis of 35 trials<sup>80</sup> and a meta-analysis of 42 trials<sup>81</sup> reported increased risk for fatal events in users of tiotropium (soft mist inhaler, Respimat). However, the methodology of these meta-analyses has been questioned and a subsequent trial, TIOSPIR, reported that Respimat has a similar safety profile to other tiotropium inhalers.<sup>77</sup></p>
Morgan AD. Ther Adv Respir Dis.2018;12:1-16.		

---



---



---



---



---



---

ICS and LABA combinations	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improve airflow obstruction</li> <li>Decrease functional dyspnoea</li> <li>Decrease static and dynamic hyperinflation</li> <li>Decrease CD4+ lymphocytes in airway biopsy</li> <li>Decrease exacerbations</li> <li>Increase exercise endurance</li> </ul>	<p>Inhaled steroids may worsen existing heart failure but may be protective against MI</p> <p>Several small studies have suggested that use of ICSs in people with heart failure may worsen underlying cardiac failure but further work is needed in this area.<sup>77</sup> Some studies have suggested that ICS use in people with COPD may have a protective effect on the risk of acute myocardial infarction.<sup>77</sup></p>
Morgan AD. Ther Adv Respir Dis.2018;12:1-16.		

---



---



---



---



---



---

## Efecto de tratamiento CV en EPOC

- Beta bloqueadores
  - Los b1 selectivos tienen una afinidad 20x por B1 comparado B2
  - Los B1 selectivos no tienen efecto significativo sobre FEV1, respuesta a B2 agonistas, síntomas respiratorios o condición general del paciente
  - Estudios observacionales han mostrado reducción de mortalidad, ingreso hospitalario, visitas a emergencias y exacerbación de EPOC
- Inhibidores del SRAA
  - Estudios observacionales muestran protección contra progresión del enfisema
  - Al parecer ARA está asociado a menos complicaciones comparado con IECA

Rabe KF. Eur Respir Rev. 2018;27:180057

---



---



---



---



---



---

## Efecto de tratamiento CV en EPOC

- Estatinas
  - Mejoría de scores de disnea en pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar
  - Después de una exacerbación, reducción de hospitalización, mortalidad y exacerbaciones
  - STATCOPE: RCT de simvastatina para reducir exacerbaciones de EPOC no mostró beneficios

Rabe KF. Eur Respir Rev. 2018;27:180057

---



---



---



---



---



---

## EPOC y falla cardíaca

---



---



---



---



---



---

## EPOC y falla cardíaca

- Prevalencia de EPOC en pacientes con falla cardíaca 20-32%
- Prevalencia de falla cardíaca en pacientes con EPOC 20%
- RR de desarrollar falla cardíaca en pacientes con EPOC es 4.5x mayor
- El valor pronóstico del FEV1 para eventos cardiovasculares es similar al del LDL

Diez JM. Int J COPD. 2013;8:305

---

---

---

---

---

---

## Falla cardíaca y EPOC

- Tabaquismo, stress oxidativo, inflamación
- Implicaciones terapéuticas
  - Beta bloqueadores?
  - Hidralazina-isosorbide: puede empeorar hipoxemia
  - Digoxina: mayor riesgo de EAs por hipokalemia inducida por beta 2 agonistas, glucocorticoides, xantinas

Diez JM. Int J Heart Fail. 2013;

---

---

---

---

---

---

## Tratamiento de falla cardíaca

- No hay lineamientos específicos para EPOC
- Con frecuencia se limita el uso de beta bloqueadores
  - En promedio sólo el 35% lo reciben
- Son de elección: bisoprolol, metoprolol, nebivolol
- En pacientes con contraindicación absoluta para beta bloqueadores, IECA + ARAs podrían ser una opción

Diez JM. Int J COPD. 2013;8:305

---

---

---

---

---

---

## Tratamiento de EPOC e impacto en falla cardíaca

- Algunos estudios observacionales han mostrado asociación de uso de beta 2 agonistas inhalados con mayor riesgo de muerte y hospitalización en pacientes con falla cardíaca
- Deberían iniciar primero con antimuscarínico
- Dosis de prednisona mayores a 20 mg/d están asociados a retención hídrica y mayor riesgo de descompensación de falla cardíaca

Diez JM. Int J COPD. 2013;8:305

## Novedades en manejo de falla cardíaca

EPOC en PARADIGM

	Without COPD		With COPD		P value for interaction
	Ketotifen n=3652	Succinyl-Valerianate n=3537	Etagoxcept n=520	Succinyl-Valerianate n=550	
<b>Primary outcome</b>					
Event number	963	758	164	156	0.071
Event rate per 100 patient years	12.79(10.02-15.63)	9.91(9.25-10.68)	16.77(13.12-20.38)	14.68(12.45-17.04)	
Unadjusted HR	0.78(0.71-0.85)			0.92(0.74-1.15)	
<b>HF Hospitalization</b>					
Event number	546	464	103	100	0.430
Event rate per 100 patient years	12.34(12.12-12.56)	11.57(9.45-13.26)	19.38(9.20-31.00)	19.07(7.02-31.66)	
Predicted HR	0.78(0.69-0.86)			1.03(0.87-1.18)	
<b>CV death</b>					
Event number	1146	956	198	211	0.056
Event rate per 100 patient years	17.10(16.14-18.12)	14.44(13.57-15.37)	21.69(18.87-24.03)	22.81(19.63-26.13)	
Unadjusted HR	0.85(0.79-0.92)			1.03(0.86-1.27)	
<b>Non-CV death</b>					
Event number	767	660	164	173	0.068
Event rate per 100 patient years	10.74(10.21-11.32)	9.03(8.37-10.16)	17.29(14.48-20.16)	17.09(15.03-20.88)	
Unadjusted HR	0.84(0.76-0.92)			1.07(0.86-1.29)	
<b>CV death</b>					
Event number	500	467	93	94	0.241
Event rate per 100 patient years	14.11(14.04-14.18)	5.75(5.25-6.32)	8.13(8.03-9.26)	7.64(6.22-9.28)	
Unadjusted HR	0.70(0.60-0.80)			0.04(0.71-1.29)	
<b>Non-CV death</b>					
Event number	111	129	21	24	0.169
Event rate per 100 patient years	1.38(1.14-1.62)	1.58(1.34-1.80)	2.08(1.87-2.17)	2.01(1.86-2.20)	
Predicted HR	1.15(0.99-1.48)			0.93(0.44-1.59)	
<b>All-cause</b>					
Event number	702	596	125	115	
Event rate per 100 patient years	8.79(8.17-9.48)	7.34(6.78-7.95)	12.79(10.08-12.88)	9.65(8.04-11.08)	0.838
Predicted HR	0.84(0.76-0.92)			0.93(0.71-1.18)	

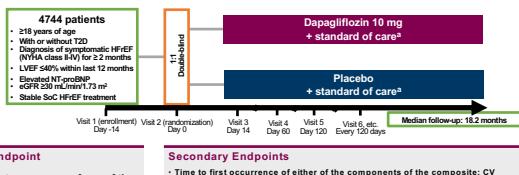
## Características de los pacientes con EPOC y falla cardíaca en PARADIGM

- Mayor edad, mayor prevalencia de hombres, caucásicos, mayor IMC
- Mayor comorbilidad
  - Prevalencia de FA (44.8% vs 35.6%)
  - IAM (48.1% vs 42.5%)
  - DM (39.2% vs 33.8%)
  - HTA (80.2% vs 69.3%)
  - Tabaquismo (28.2 vs 12.3%)
- Característica de falla cardíaca
  - Peor clase funcional: NYHA III (35.9% vs 22.3%)
  - Hospitalización por falla cardíaca (70.3% vs 61.7%)
  - Menor uso de beta bloqueadores (86.5% vs 94%)

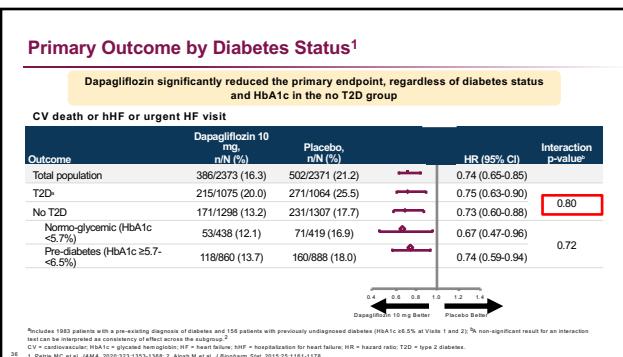
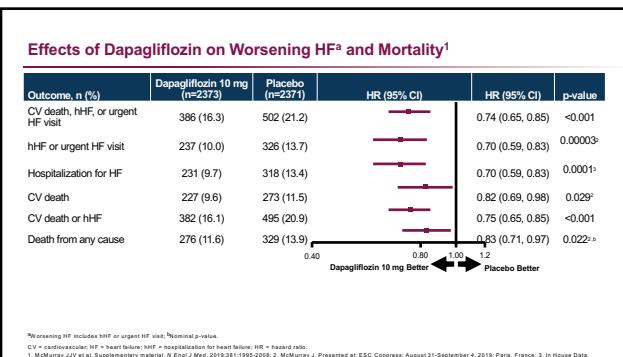
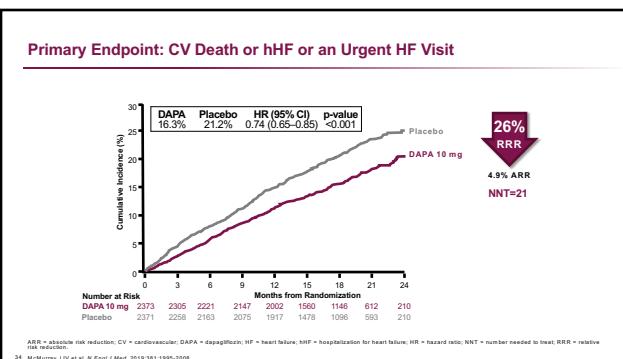
Enteshami-Afshar S. J Am Heart Assoc. 2021;10:e019238

Estudio	MACE	IAM no fatal	Ictus no fatal	Mortalidad CV	Mortalidad total	Hospitalización por falla cardíaca
Inhibidores de SGLT2						
EMPAREG (empagliflozina)	0.86 (0.74-0.99)	0.87 (0.70-1.09)	1.24 (0.92-1.67)	0.62 (0.49-0.77)	0.68 (0.57-0.82)	0.65 (0.50-0.85)
CANVAS (canagliflozina)	0.86 (0.75-0.97)	0.85 (0.69-1.05)	0.90 (0.71-1.15)	0.87 (0.72-1.06)	0.87 (0.74-1.01)	0.67 (0.52-0.87)
DECLARE (dapagliflozina)	0.93 (0.84-1.03)	0.89 (0.77-1.01)	1.01 (0.84-1.21)	0.98 (0.82-1.17)	0.93 (0.82-1.04)	0.73 (0.61-0.88)
VERTIS (ertugliflozina)	0.97 (0.95-1.11)	1.0 (0.86-1.27)	1.0 (0.76-1.32)	0.92 (0.77-1.11)	NA	0.70 (0.54-0.90)

## Assessing Dapagliflozin in Patients with Chronic HFrEF With or Without T2D<sup>1,2</sup>



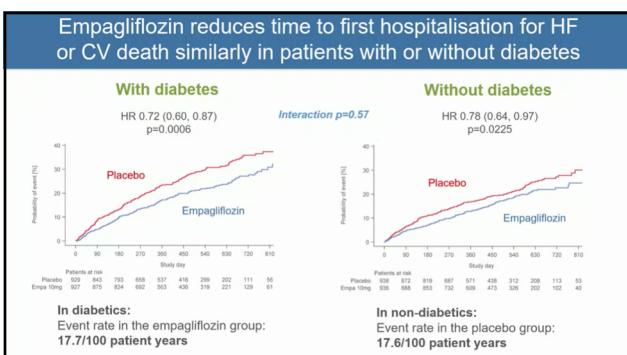
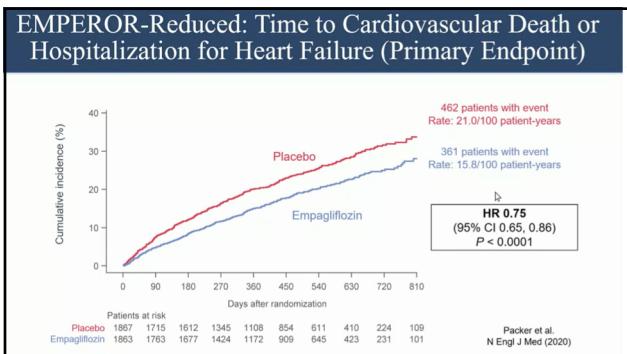
<sup>a</sup>Patients were treated according to regional standard of care for HF; dose reduction or discontinuation of standard of care therapy was discouraged unless all other measures failed. <sup>b</sup>Changes in standard of care were allowed.



Safety Outcomes <sup>a</sup>			
Event, n (%)	Dapagliflozin 10 mg (n=2368)	Placebo (n=2368)	p-value
AE leading to treatment discontinuation	111 (4.7)	116 (4.9)	0.79
AE of interest			
Volume depletion <sup>b</sup>	178 (7.5)	162 (6.8)	0.40
Renal AE <sup>c</sup>	153 (6.5)	170 (7.2)	0.36
Fracture	49 (2.1)	50 (2.1)	1.00
Amputation	13 (0.5)	12 (0.5)	1.00
Major hypoglycemia <sup>d</sup>	4 (0.2)	4 (0.2)	-
Diabetic ketoacidosis <sup>e</sup>	3 (0.1)	0 (0)	-

<sup>a</sup> Safety outcomes included all patients who had undergone randomization and received at least one dose of dapagliflozin or placebo. Patients discontinued because of adverse events (AEs) in 23 dapagliflozin patients (1.2%) and 23 placebo patients (1.7%), p=0.22. Severe serious AEs in 33 dapagliflozin patients (1.4%) and 35 placebo patients (1.5%), p=0.90. Serious adverse events of acute kidney injury were reported in 23 dapagliflozin patients (1.0%) and 44 placebo patients (1.9%), p=0.005. Defined as hypoglycemia requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrates or glucagon or obtain a glucagon injection. All cases occurred in patients with diabetes at baseline. <sup>b</sup>All cases of diabetic ketoacidosis occurred in patients with diabetes at baseline and were adjudicated as definite or probable. <sup>c</sup>AE = adverse event.

<sup>d</sup> 37 McFarlane JJC et al. Article and supplementary material. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008.



### EMPEROR-Reduced: Effect on Individual Components of the Primary Endpoint

	Empagliflozin (n=1863)		Placebo (n=1867)		Hazard ratio (95% CI)	P value
	Number of events (%)	Events/100 patient-yr	Number of events (%)	Events/100 patient-yr		
Primary composite outcome	361 (19.4%)	15.8	462 (24.7%)	21.0	0.75 (0.65 – 0.86)	<0.0001
First hospitalization for heart failure	246 (13.2%)	10.7	342 (18.3%)	15.5	0.69 (0.59 – 0.81)	
Cardiovascular death	187 (10.0%)	7.6	202 (10.8%)	8.1	0.92 (0.75 – 1.12)	

### Trials in Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (With or Without Diabetes)

	DAPA-HF (dapagliflozin)	EMPEROR-Reduced (empagliflozin)
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	0.75 (0.65 – 0.85) [877 events]	0.75 (0.65 – 0.86) [823 events]
First hospitalization for heart failure	0.70 (0.59 – 0.83) [549 events]	0.69 (0.59 – 0.81) [588 events]
Renal composite endpoint	0.71 (0.44 – 1.16) [67 events]	0.50 (0.32 – 0.77) [88 events]
Cardiovascular death	0.82 (0.69 – 0.98) [500 events]	0.92 (0.75 – 1.12) [389 events]

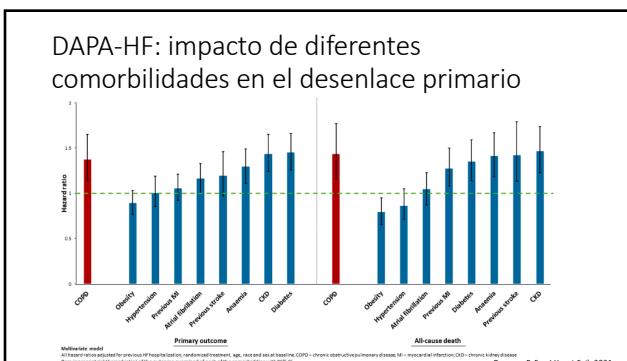
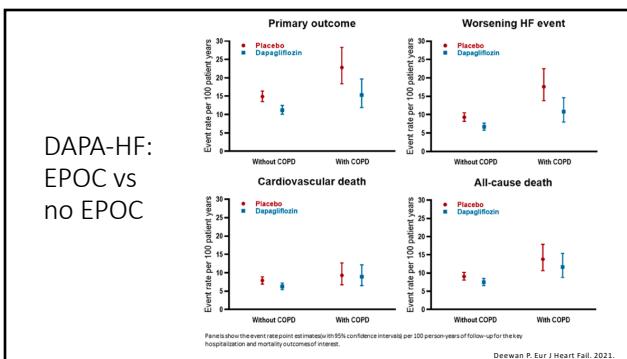
  

	DECLARE-TIMI58 (dapagliflozin)	EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	0.83 (0.73 – 0.95) [913 events]	0.66 (0.55 – 0.79) [463 events]
First hospitalization for heart failure	0.73 (0.61 – 0.88) [496 events]	0.65 (0.50 – 0.85) [221 events]
Renal composite endpoint	0.53 (0.43 – 0.66) [365 events]	0.54 (0.40 – 0.75) [152 events]
Cardiovascular death in patients with prior myocardial infarction	0.92 (0.69 – 1.23) [183 events]	0.59 (0.44 – 0.79) [183 events]

### DAPA-HF: subgrupo con EPOC

	Sin EPOC (n=4159)	Con EPOC (n=585)
Desenlace primario	744 (17.9%)	144 (24.6%)
Empeoramiento falla cardíaca	456 (11)	107 (18.3)
Primera hospitalización por falla cardíaca	443 (10.7)	106 (18.1)
Visita a emergencias por falla cardíaca	30 (0.7)	3 (0.5)
Muerte CV	424 (10.2)	76 (13)
Total hospitalización por falla cardíaca + muerte CV	17.9	28.8
Muerte no cardiovascular	74 (1.8)	31 (5.3)
Mortalidad total	498 (12)	107 (18.3)

Deewan P. Eur J Heart Fail. 2021.

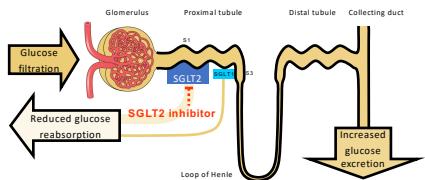


DAPA-HF: subgrupo con EPOC y eventos adversos

	Without COPD		With COPD		Interaction P-value
	Placebo (n = 2083)	Dapagliflozin (n = 2071)	Placebo (n = 285)	Dapagliflozin (n = 297)	
<b>Any study drug discontinuation</b>					
Events (%)	219/2085 (10.5)	214/2074 (10.3)	39/286 (13.6)	35/299 (11.7)	0.57
OR	0.98 (0.80–1.20)		0.84 (0.51–1.38)		
<b>AE related study drug discontinuation</b>					
Events (%)	95 (4.6)	93 (4.5)	21 (7.4)	18 (6.1)	0.59
OR	0.98 (0.73–1.32)		0.80 (0.42–1.54)		
<b>Volume depletion</b>					
Events (%)	140 (6.7)	153 (7.4)	22 (7.7)	25 (8.4)	0.96
OR	1.11 (0.87–1.41)		1.08 (0.59–1.97)		
<b>Renal AE</b>					
Events (%)	137 (6.6)	123 (5.9)	33 (11.6)	30 (10.1)	0.81
OR	0.90 (0.70–1.16)		0.84 (0.50–1.42)		

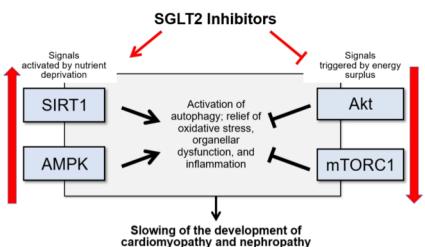
Deewan P. Eur J Heart Fail. 2021.

### SGLT2 Inhibition Reduces Renal Glucose Reabsorption and Increases Glucose Elimination

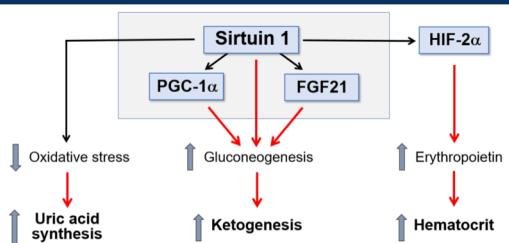


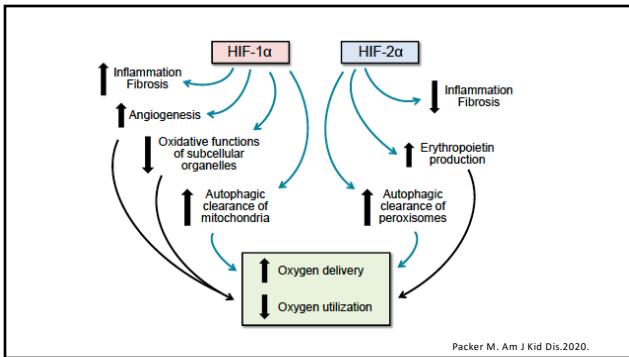
Wright EM. Am J Physiol Renal Physiol. 2001;280:F10–18; Lee YJ, et al. Kidney Int Suppl. 2007;106:S27–35; Han S. Diabetes. 2008;57:1723–1729.

### By Inhibiting the Energy Surplus Sensor SGLT2, SGLT2 Inhibitors Mimic Starvation and Induce Nutrient Deprivation Signaling



### Ketogenesis, Erythropoiesis and Uric Acid Lowering Are the Principal Biomarkers for Nutrient Deprivation Signaling






---

---

---

---

---

### Conclusiones

- Hay una clara interrelación entre EPOC, enfermedad cardiovascular y falla cardíaca
- No está claro si los fármacos usados en EPOC impactan enfermedad cardiovascular
- Los fármacos usados para enfermedad CV no producen deterioro en EPOC (beta bloqueadores cardioselectivos)
- Pacientes con EPOC responden a las terapias para falla cardíaca, incluyendo las nuevas alternativas como ARNIs e iSGLT2

---

---

---

---

---

Puede descargar la presentación en:



[www.EndoDrChen.com](http://www.EndoDrChen.com)

### Preguntas...

[chenku2409@gmail.com](mailto:chenku2409@gmail.com)

---

---

---

---

---