

ESTATINAS E IECAs EN EPOC

¿SI O NO?

Inés Sánchez Rodríguez
MIR M. Interna, H. Vega Baja, Orihuela

EPOC: ENFERMEDAD SISTÉMICA

- GOLD (2008): “COPD is a preventable and treatable disease with some significant *extrapulmonary effects* that may contribute to the severity in individual patients. Its pulmonary component is characterized by airflow that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lung to noxious particles or gases.”

Edad

Tabaquismo

Obesidad

ICC, arritmias,
HTA, arteriopatía
perif. y C. isquém.

Diabetes y sd.
metabólico.

Osteoporosis.

Cáncer (ppalmte.
de pulmón).

Alt. vasculares
pulmonares.

Depresión.

Caquexia.

Atrofia muscular.

Infecciones.

COMORBILIDAD ↔ EPOC

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Fármacos:**
 - Broncodilatadores: β 2-agonistas y anticolinérgicos.
 - Metilxantinas.
 - Corticoides inhalados y sistémicos.
- **OBJETIVOS:**
 - Control de los síntomas.
 - Reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones.
 - Mejorar la calidad de vida.
 - Aumentar la tolerancia al ejercicio.
- **Ningún fármaco actual ha demostrado modificar la evolución de la enfermedad o disminuir la mortalidad.**

NUEVOS TRATAMIENTOS, NUEVOS OBJETIVOS

Tratamiento de comorbilidades:

- Estatinas, IECAs y agonistas PPAR
- ↓ inflamación en la EPOC?

Nuevos antiinflamatorios:

- Inhib. de PDE4, inhib. de NF- κ B e inhib. de p38 MAPK.

Antioxidantes:

- Factor nuclear eritroide-2-relacionado con factor 2 (Nrf2).

Anti-envejecimiento:

- Agonistas de sirtuina 1.

**NUEVOS OBJETIVOS:
MODIFICAR EL CURSO DE LA ENFERMEDAD**

ESTATINAS

PROPIEDADES DE LAS ESTATINAS

Inhibición de 3-hidroxi-3-metilglutaril
coenzima A reductasa

Hipolipemiante
Antiinflamatoria
Incremento de producción de NO

Antitrombótico
Vasodilatador
Antioxidante

ACTIVIDAD DE LAS ESTATINAS FRENTE A LA EPOC

- 1.- FUNCIÓN PULMONAR
- 2.- INFLAMACIÓN SISTÉMICA
- 3.- EXACERBACIONES
- 4.- EVOLUCIÓN CLÍNICA
- 5.- EFECTOS SECUNDARIOS
- 6.- ESTATINAS SI
- 7.- ESTATINAS NO

ACTIVIDAD DE LAS ESTATINAS SOBRE LA FUNCION PULMONAR EN LA EPOC

1

INFLUENCIA SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR

Uso de estatinas y función pulmonar
en fumadores y exfumadores

The Use of Statins and Lung Function in Current and Former Smokers

Keddissi JI et al. *Chest* 2007;132;1764-1771

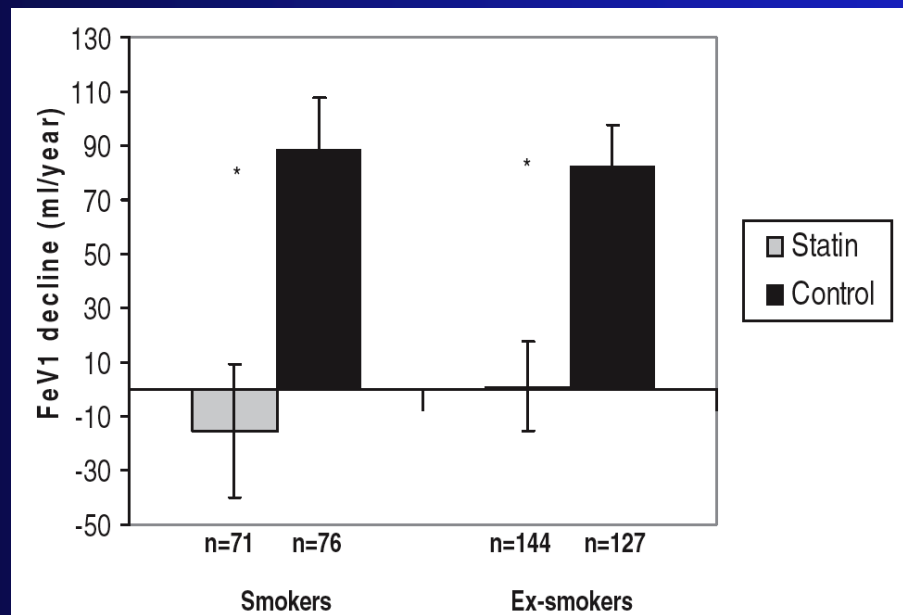


FIGURE 1. Effect on statin use on FEV₁ decline in the smokers and ex-smokers groups. Data are presented as mean \pm SEM. Negative values denote an increase in FEV₁. * $p < 0.002$ for statin vs control in the smokers group, and $p < 0.0001$ in the ex-smokers group.

ACTIVIDAD DE LAS ESTATINAS FRENTE A LA INFLAMACION SISTEMICA EN EPOC

2

PROTECCIÓN FRENTE AL EFECTO NOCIVO DEL TABACO

ACTIVIDAD SOBRE LA APOPTOSIS CELULAR (Esferocitosis)

ACCIÓN SOBRE LA PROTEINA C REACTIVA

ACTIVIDAD DE LAS ESTATINAS FRENTE A LA INFLAMACIÓN EN EPOC

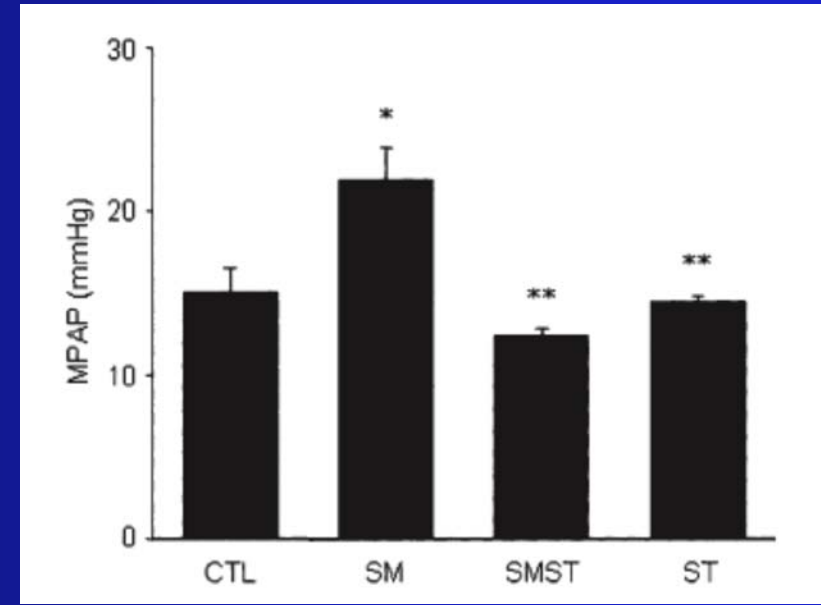
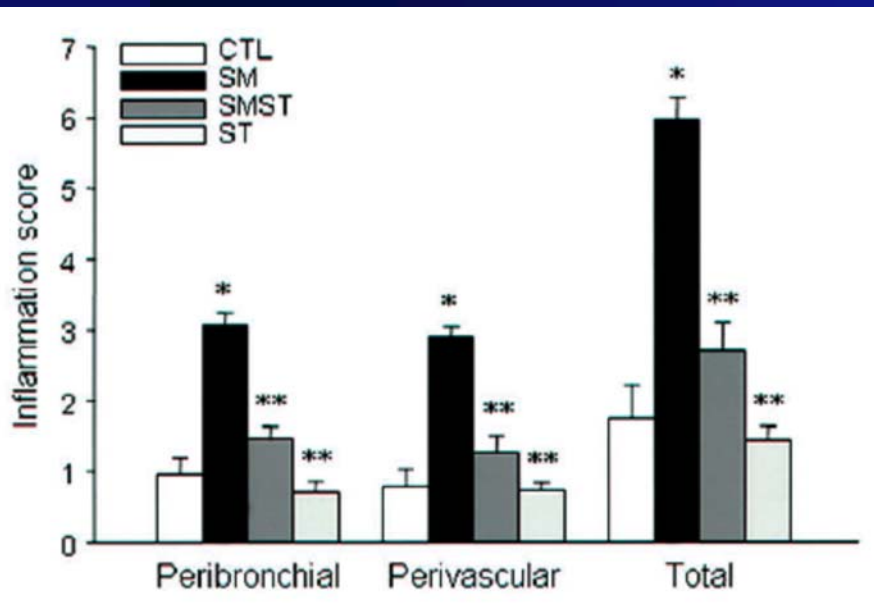
2-A

PROTECCIÓN FRENTE AL EFECTO NOCIVO DEL TABACO

La simvastatina inhibe el desarrollo de enfisema pulmonar e hipertensión arterial pulmonar en ratas con daño pulmonar inducido por el humo de tabaco

Simvastatin Inhibits Cigarette Smoking-induced Emphysema and Pulmonary Hypertension in Rats Lungs

Lee JH et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 15;172(8):987-93. Epub 2005 Jul 7



ACTIVIDAD DE LAS ESTATINAS FRENTA A LA INFLAMACIÓN EN EPOC

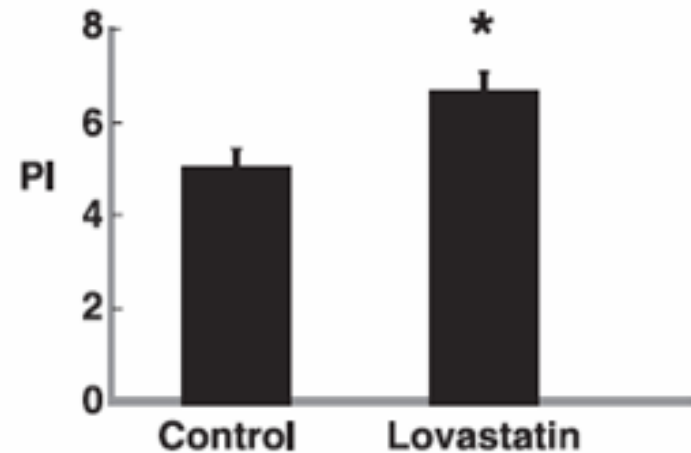
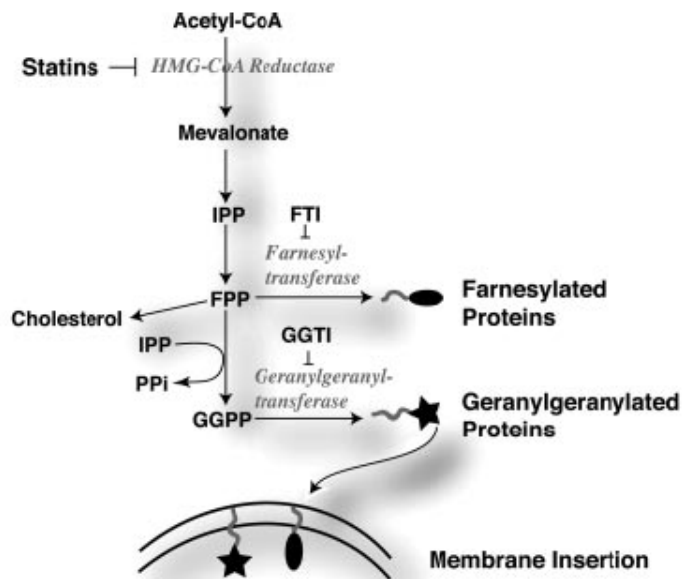
2-B

ACTIVIDAD SOBRE LA APOPTOSIS CELULAR (Esferocitosis)

La lovastatina mejora la apoptosis celular (esferocitosis), con sus consecuencias para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Lovastatin Enhances Clearance of Apoptotic Cells (Efferocytosis) with Implications for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Morimoto K et al. *J Immunol.* 2006 Jun 15;176(12):7657-65



ACTIVIDAD DE LAS ESTATINAS FRENTE A LA INFLAMACIÓN EN EPOC

2-C

ACCIÓN SOBRE LA PROTEINA C REACTIVA

Utilidad de la proteína C-reactiva y la interleucina-6 como predictores de progresión de la enfermedad en pacientes con EPOC que reciben pravastatina

Usefulness of C-Reactive Protein and Interleukin-6 as Predictors of Outcomes in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Pravastatin

Lee TM, Lin MS, Chang NC. *Am J Cardiol.* 2008 Feb 15;101(4):530-5. Epub 2007 Dec 26

- Estudio randomizado, doble ciego y paralelo.
- n = 125
- Pacientes con EPOC estable.
- Aleatoriamente asignados a tomar placebo o pravastatina (40 mg/d).
- 6 meses.

Hemodynamics, biochemistry, and hemoglobin at baseline and after six months of therapy

Parameters	Pravastatin		Placebo	
	Baseline (n = 62)	Follow-up (n = 53)	Baseline (n = 63)	Follow-up (n = 54)
Blood pressure (mm Hg)				
Systolic	135 ± 14	131 ± 16	134 ± 14	131 ± 16
Diastolic	78 ± 10	80 ± 8	76 ± 9	80 ± 8
Pulse pressure	56 ± 12	52 ± 14	58 ± 12	52 ± 14
Heart rate (beats/min)	89 ± 14	85 ± 10	86 ± 11	85 ± 10
Cholesterol (mg/dL)				
Total	236 ± 43	203 ± 41*	242 ± 39	246 ± 29†
HDL	64 ± 14	73 ± 20*	62 ± 12	63 ± 9†
LDL	143 ± 45	106 ± 45*	144 ± 50	145 ± 35†
Triglycerides (mg/dl)	145 ± 70	120 ± 49*	182 ± 67	199 ± 67†
CRP (mg/L)	3.94 ± 3.54	2.66 ± 2.49*	4.06 ± 2.67	3.85 ± 2.56†
Interleukin-6 (pg/ml)	6.25 ± 1.63	3.72 ± 0.95*	6.43 ± 2.13	5.83 ± 1.82†
Hemoglobin (g/dl)	14.5 ± 1.4	14.3 ± 1.2	14.7 ± 1.3	14.5 ± 1.2

Comparison of efficacy of pravastatin with placebo at baseline and after six months of therapy

Parameters	Pravastatin		Placebo	
	Baseline (n = 62)	Follow-up (n = 53)	Baseline (n = 63)	Follow-up (n = 54)
Exercise time on treadmill (s)	599 ± 323	922 ± 328*	608 ± 273	609 ± 180†
FEV ₁ (%)	51 ± 18	55 ± 19	56 ± 13	55 ± 14
FEV ₁ as percent forced expiratory vital capacity (%)	54 ± 11	58 ± 14	55 ± 8	54 ± 7
Total lung capacity (L)	5.00 ± 1.31	4.89 ± 1.11	5.09 ± 0.80	4.99 ± 1.35
Inspiratory capacity (L)	1.17 ± 0.52	1.33 ± 0.67	1.08 ± 0.83	1.19 ± 0.54
Borg dyspnea score	7.0 ± 0.8	4.0 ± 0.7*	6.9 ± 0.8	6.9 ± 1.0†

Values are means ± SDs.

* p < 0.05 versus respective baseline.

† p < 0.05 versus pravastatin-treated patients at 6 months.

ACTIVIDAD DE LAS ESTATINAS SOBRE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC

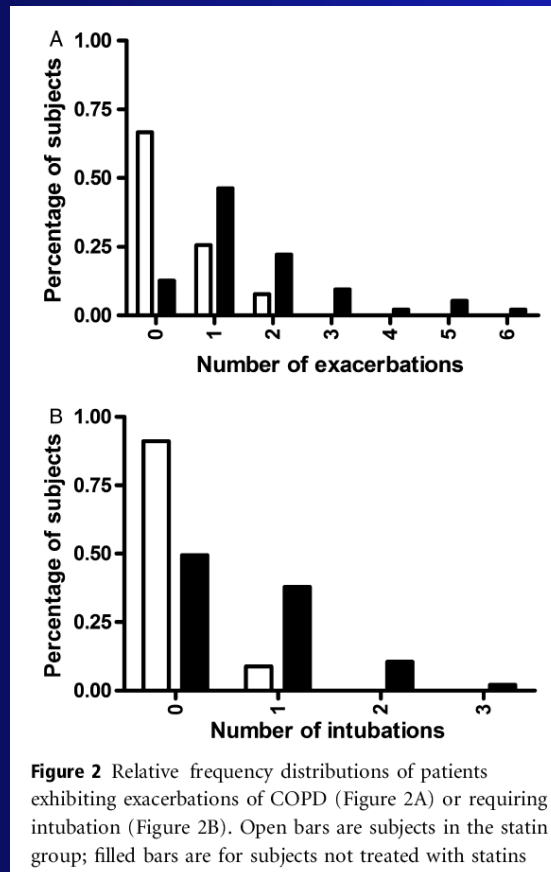
3

INFLUENCIA SOBRE LA EXACERBACION

Las estatinas pueden disminuir los episodios de exacerbación y la necesidad de intubación de los pacientes con EPOC

Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study

Blamoun AI et al. *Int J Clin Pract.* 2008 Sep;62(9):1373-8. Epub 2008 Apr 14



ACTIVIDAD DE LAS ESTATINAS SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA EPOC

4

INFLUENCIA SOBRE LA MORBI-MORTALIDAD

Reducción de la mortalidad en gripe y EPOC a través de los efectos pleiotrópicos y dosis-dependientes de las estatinas

Influenza and COPD Mortality Protection as Pleiotropic, Dose Dependent Effects of Statins

Frost FJ et al. *Chest* 2007;131;1006-1012

Table 3—ORs for Inpatient Death Due to Pneumonia/Influenza, Unspecified Pneumonia and Influenza, and COPD in the Matched Cohort*

Inpatient Cause of Death	All Statin Users	Statin Use < 4 mg/d	Statin Use ≥ 4 mg/d
Pneumonia (ICD-9-CM 480–487)	0.73 (0.47–1.13)	0.89 (0.32–1.39)	0.49 (0.26–0.76)‡
Unspecified pneumonia and influenza (ICD-9-CM 486–487)	0.76 (0.51–1.13)	0.83 (0.28–1.54)	0.60 (0.26–0.82)‡
COPD (ICD-9-CM 490–496)	0.29 (0.16–0.52)‡	0.58 (0.17–0.92)‡	0.17 (0.07–0.42)‡
Unspecified pneumonia and influenza (ICD-9-CM 486–487)†	0.68 (0.42–1.11)	0.84 (0.35–2.01)	0.63 (0.35–1.14)

*Data are presented as OR (95% CI). Results were adjusted for days enrolled during phase 1 and phase 2, a CCI score ≥ 2, and the number of different medications taken during phase 1 and for having three or more influenza vaccinations during phase 2; required ≥ 90 days of enrollment after statin use (cases and control subjects).

†Adjusted for the co-occurrence of COPD.

‡p < 0.05.

ACTIVIDAD DE LAS ESTATINAS SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA EPOC

4

INFLUENCIA SOBRE LA MORBI-MORTALIDAD

Reducción de la morbi-mortalidad en EPOC
con estatinas, ARA-II e IECAs

Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Mancini GB et al. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun 20;47(12):2554-60. Epub 2006 May 2

- Cohortes retrospectivas: Estudio anidado de casos y controles.
- 2 cohortes: Alto riesgo y bajo riesgo cardiovascular.
- Casos: $n > 20.000$ individuos. Controles: $n > 400.000$.
- Variables:
 - Hospitalización por EPOC
 - IAM
 - Fallecimiento
 - Fallecimiento o IAM
- Esteroides/No esteroides.

COPD/Low Risk

COPD/Low Risk
(Steroid Users Included)

Hospitalization for COPD

0.96 (.88, 1.04)
0.86 (.77, .96), p = .0056
0.74 (.67, .82), p < .0001
0.77 (.67, .87), p < .0001

ACE Inhibitor
ARB
Statin
Combination

Hospitalization for COPD

0.90 (.83, .98), p = .0107
0.86 (.77, .95), p = .0036
0.71 (.64, .77), p < .0001
0.72 (.63, .81), p < .0001

ACE Inhibitor
ARB
Statin
Combination

Myocardial Infarction

0.95 (.72, 1.26)
0.97 (.68, 1.37)
0.69 (.48, 1.00), p = .0515
0.98 (.68, 1.40)

ACE Inhibitor
ARB
Statin
Combination

Myocardial Infarction

1.24 (.96, 1.62)
1.24 (.89, 1.73)
0.89 (.64, 1.26)
1.35 (.96, 1.88)

ACE Inhibitor
ARB
Statin
Combination

Death

0.74 (.65, .85), p < .0001
0.61 (.51, .73), p < .0001
0.53 (.44, .64), p < .0001
0.36 (.28, .45), p < .0001

ACE Inhibitor
ARB
Statin
Combination

Death

0.68 (.60, .77), p < .0001
0.53 (.44, .64), p < .0001
0.49 (.41, .58), p < .0001
0.34 (.27, .43), p < .0001

ACE Inhibitor
ARB
Statin
Combination

Myocardial Infarction or Death

0.81 (.72, .91), p = .0004
0.66 (.56, .78), p < .0001
0.59 (.50, .69), p < .0001
0.49 (.40, .59), p < .0001

ACE Inhibitor
ARB
Statin
Combination

Myocardial Infarction or Death

0.83 (.75, .94), p = .0018
0.72 (.61, .84), p < .0001
0.63 (.54, .74), p < .0001
0.51 (.43, .62), p < .0001

ACE Inhibitor
ARB
Statin
Combination

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0

Risk Ratio

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0

Risk Ratio

ACTIVIDAD DE LAS ESTATINAS SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA EPOC

4

INFLUENCIA SOBRE LA MORBI-MORTALIDAD

Reducción de mortalidad global

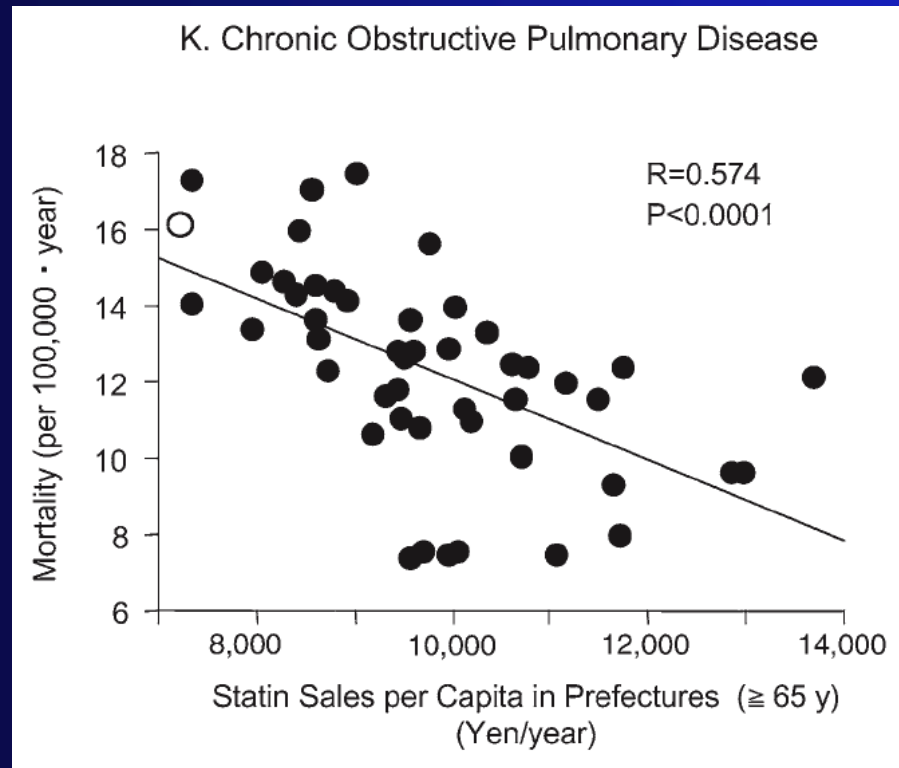
Statin Use is Associated with Reduced Mortality in COPD

Søyseth V et al. *Eur Respir J*. 2007 Feb;29(2):279-83. Epub 2006 Oct 18

- Cohortes retrospectivas
- N = 854
- Variable: mortalidad por cualquier causa tras ser dados de alta.
- Resultados:
 - Regresión de Cox y estratificación corticoides SI/NO.
 - Mortalidad (HR, 95% IC):
 - Sólo corticoides inhalados: 0,75 (95% IC 0,58-0,98)
 - Sólo estatinas: 0,69 (95% IC 0,36-1,3)
 - Combinación de corticoides inhalados y estatinas: 0,39 (95% IC 0,22-0,67),
(comparados con pacientes sin ninguno de estos tratamientos. $p < 0.001$).

Decrease in Mortality Rate of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Statin Use: A Population-Based Analysis in Japan

Ishida W et al. *Tohoku J. Exp. Med.*,2007;212;265-273



EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS ESTATINAS

5

IMPORTANCIA DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS

Seguridad de las estatinas

The safety of statins in clinical practice

Armitage J. Lancet 2007;370:1781-90

- Efectos adversos:
 - Miopatía (dolor o debilidad + [CK > 10xVN]).
 - Rabdomiolisis, con riesgo de fallo renal.
 - Hipertransaminasemia
 - Otros: fallo renal, insomnio, demencia, neuropatía periférica, opacidad corneal, o trastornos del ánimo.
- Raros a las dosis habituales.
- El riesgo puede aumentar con dosis altas, al interaccionar con algunos fármacos y en determinados grupos más vulnerables, como podrían ser los pacientes con EPOC al presentar en muchos casos atrofia muscular.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS ESTATINAS

5

IMPORTANCIA DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS

Estatinas inhaladas

Future Treatments for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Comorbidities

Barnes PJ. Proc Am Thorac Soc 2008;5:857-864

- Es posible que las dosis de estatinas necesarias en la EPOC sean demasiado altas, por lo que para evitar los efectos secundarios se podrían dar por **vía inhalada**.

ESTATINAS SÍ

6

- Las estatinas poseen propiedades antiinflamatorias, por lo que es razonable pensar que puedan modificar la evolución de enfermedades crónicas que presentan inflamación a nivel local o sistémico.
- Muchos de los estudios publicados en relación al uso de las estatinas en la EPOC sugieren que éstas pueden influir favorablemente en la evolución de la enfermedad.

ESTATINAS NO

6

- Sin embargo, hasta ahora, sólo se han realizado **estudios retrospectivos*** para intentar demostrar su eficacia en la EPOC, que sirven como base para diseñar futuros ensayos clínicos, pero **NO SON SUFICIENTES PARA RECOMENDAR EL USO DE LAS ESTATINAS EN LA EPOC** por el momento.
- Además, la EPOC cursa frecuentemente junto con **cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca**, que ha menudo están infradiagnosticadas. En los estudios clínicos publicados hasta ahora no se consigue discernir **si los beneficios observados se deben a los efectos sobre la cardiopatía o sobre la EPOC en sí misma.**

* A excepción de: "Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin". Lee TM et al. Am J Cardiol. 2008 Feb 15;101(4):530-5. Epub 2007 Dec 26.

IECAs EN EPOC

- En el pulmón la inhibición de la ECA puede producir:
 - Disminución de la inflamación y efectos positivos en la arquitectura y la vasculatura (menos en el genotipo DD).
 - Mejoría de la ventilación y de la función de los músculos respiratorios.
 - Aumento del rendimiento del oxígeno en los tejidos periféricos.
 - Mejoría de la capacidad funcional del músculo esquelético.

ACE in COPD: a therapeutic target? [Forth R et al. *Thorax*. 2003 Jul;58(7):556-8]

Inhibition of the Renin-Angiotensin System in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension [Mascitelli L et al. *Chest*. 2007 Mar;131(3):938; author reply 938-9]

IMPORTANCIA DEL POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ECA

- Existen 3 genotipos del gen de la ECA*:
 - DD: Asociado a peor evolución y mayor tendencia a desarrollar HTP.
 - ID
 - II

* **Deletion Polymorphisms in the Angiotensin Converting Enzyme Gene Are Associated with Pulmonary Hypertension Evoked by Exercise Challenge in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease**[Kanazawa H et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1235-8]

* **Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease**[Busquets X et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(3):329-34]

Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study

Kanazawa H et al. Thorax. 2003 Jul;58(7):629-31

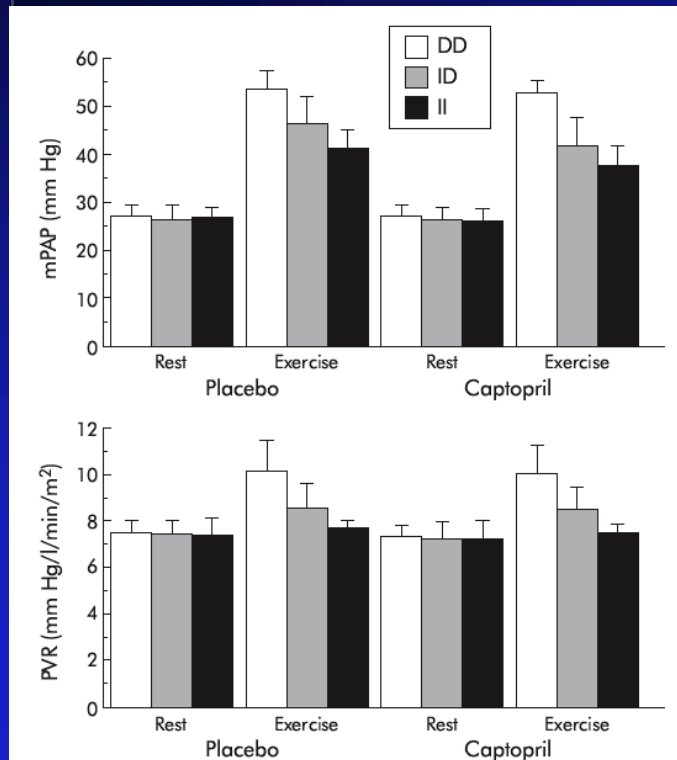


Figure 1 Comparison of mPAP and PVR at rest and after exercise with placebo or captopril in patients with the II, ID, or DD genotypes.

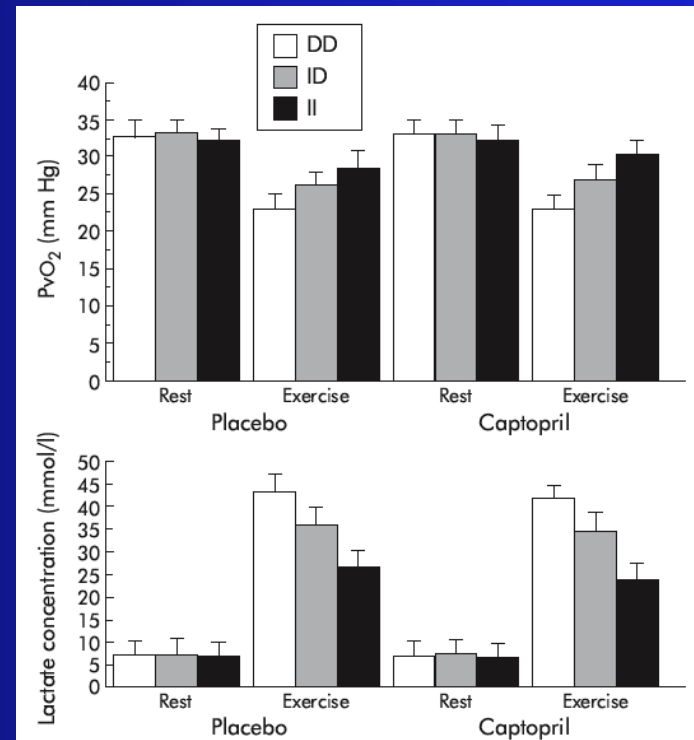


Figure 2 Comparison of Pvo₂ and lactate concentration at rest and after exercise with placebo or captopril in patients with the II, ID or DD genotypes.

**INFLUENCIA DE LOS IECAs
EN LA MORBI-MORTALIDAD
EN LA EPOC**

Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Mancini GB et al. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun 20;47(12):2554-60. Epub 2006 May 2

- Se observa una disminución no estadísticamente significativa de las hospitalizaciones por EPOC tras exposición a IECAs.
- Disminución de la mortalidad global en el grupo de bajo riesgo cardiovascular tras exposición a IECAs.

IECAS SI, IECAS NO

- Hay muy escasos estudios que valoren específicamente el uso de los IECAs en la EPOC, y ningún ensayo clínico.
- Muchos de ellos basados en las diferentes respuestas según los genotipos.
- Hay más estudios enfocados a evaluar su eficacia en la hipertensión pulmonar secundaria, pero no se puede extrapolar como tratamiento para EPOC.
- Hasta no disponer de ensayos clínicos diseñados para este fin, **no debemos recomendar su uso generalizado en EPOC** en la práctica clínica.

GRACIAS