



**IX Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Comunidad Valenciana**  
**I Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia**

**NOVEDADES EN NEUMOLOGÍA**

Hotel Husa-Alicante  
9 y 10 Junio de 2011



**Esther Pastor Esplá**  
**Neumología. Hospital de Torrevieja**

"Reconocido de Interés Sanitario por la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana"

Organizado por el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Torrevieja



**HOSPITAL DE TORREVIEJA**  
DEPARTAMENTO DE SALUD TORREVIEJA

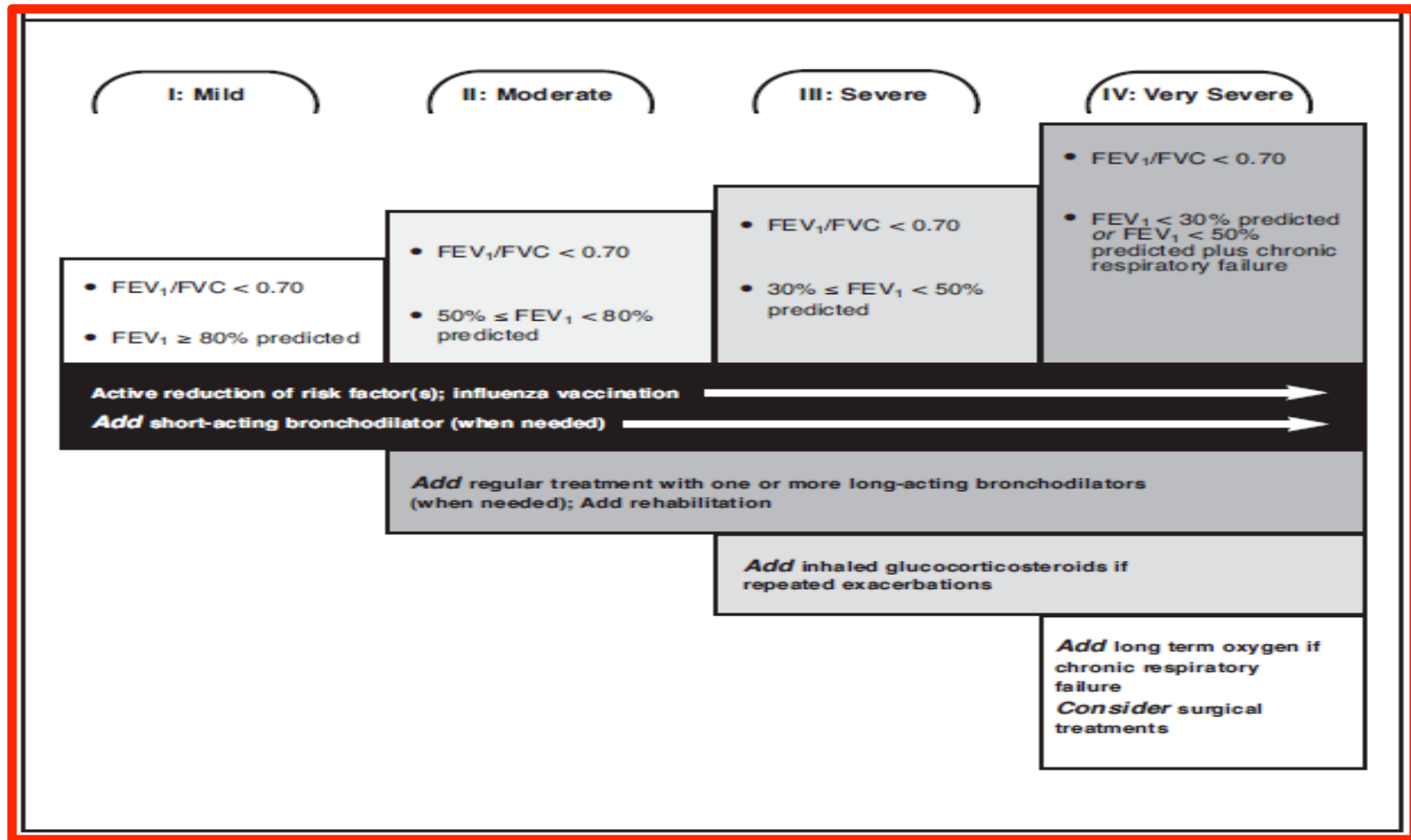
# EPOC

- Es la 4<sup>a</sup> causa de muerte a nivel mundial
- Se espera que sea la tercera en el 2020
- En España afecta al 10,2 % de la población entre 40 y 80 años según el estudio EPI SCAN
- 3 de cada 4 personas que la padecen lo ignoran
- Origina el 10-12% de las consultas en atención primaria, 35-40% en Neumología y 7% de los ingresos hospitalarios
- Supone un 2% del gasto sanitario, siendo la mayor proporción de los gastos los costes hospitalarios y los de invalidez e incapacidad

# PLAN DE SALUD EN EPOC DE LA COMUNIDAD VALENCIANA 2010-2014

- La CV es la primera de las comunidades autónomas que ha adaptado de forma global la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud.
- Líneas de acción:
  - Prevención y detección precoz
  - Atención al paciente crónico
  - Atención al paciente con exacerbaciones
  - Cuidados paliativos
  - Formación
  - Investigación

# TRATAMIENTO ESCALONADO DE LA EPOC



*GOLD executive committee. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Accesible en: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). UPDATED 2010*

# DEFINICIÓN/TRATAMIENTO DE LA EPOC

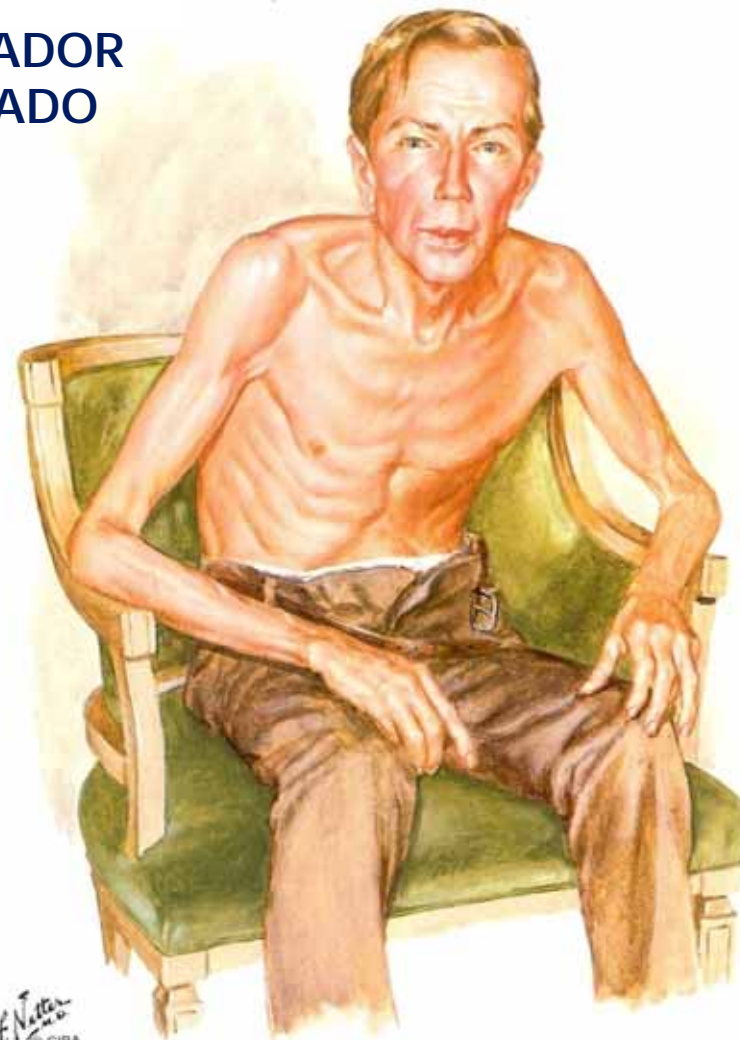
1. Tratamiento del **tabaquismo**, agente causal más importante
2. Tratamiento de la **reacción inflamatoria** y de sus consecuencias, la desestructuración del parénquima pulmonar
3. Tratamiento de la alteración funcional, la **obstrucción espirométrica**

# LA HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA DE LA EPOC

HINCHADOR  
AZUL



SOPLADOR  
ROSAO

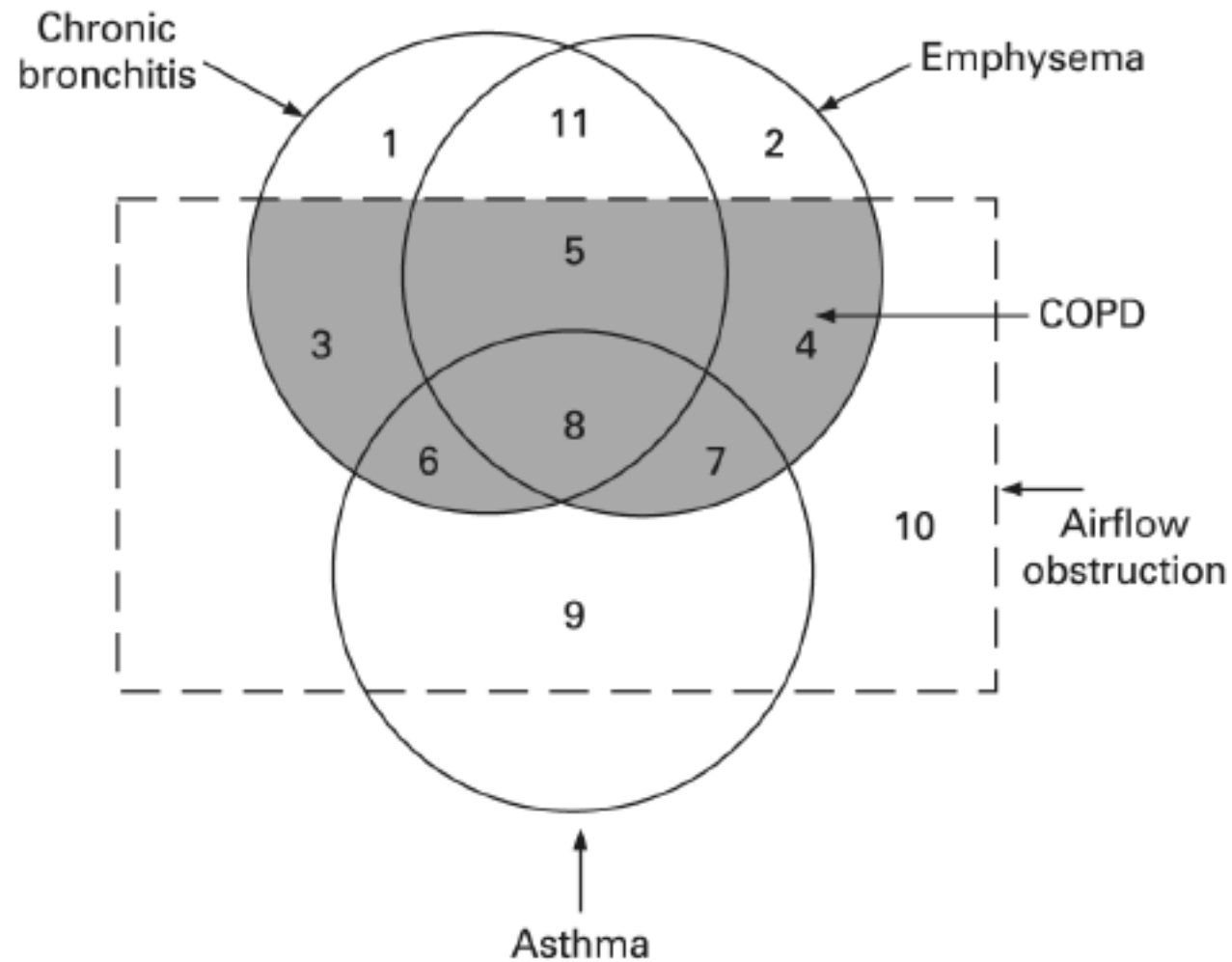


F. Netter  
© CIBA

F. Netter  
© CIBA

*Dornshorst AC. Lancet 1955;268:1185-7*

# LA HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA DE LA EPOC



*Marsh SE. Thorax 2008;63:761-767*

# DIMENSIONES Y RASGOS FENOTÍPICOS DE LA EPOC

- **Síntomas respiratorios y estado de salud:**
  - Hipersecreción mucosa
  - Disnea
  - Calidad de vida relacionada con la salud
- **Exacerbaciones:**
  - Exacerbaciones
  - Colonización
  - Infección
- **Anomalías de la función respiratoria:**
  - FEV1, FEV1/FVC
  - Gravedad (FEV1)
  - Hipereactividad bronquial
  - Reversibilidad
  - Hiperinsuflación dinámica
  - Capacidad inspiratoria
  - Intercambio de gases: PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, DLCO
- **Alteraciones estructurales**
  - Enfisema
  - Bronquitis crónica
  - Bronquiolitis
  - Bronquiectasias
- **Inflamación local y sistémica:**
  - Inflamación local: marcadores inflamatorios o células en el esputo o tejido pulmonar
  - Inflamación sistémica: marcadores inflamatorios o células en la sangre o suero
  - Proteólisis
  - Estrés oxidativo
  - Remodelación vascular
- **Efectos sistémicos:**
  - Estado nutricional
  - Músculos estriados (respiratorios y periféricos)
  - Capacidad de ejercicio
  - Trastornos cardiovasculares

# FENOTIPOS

	ENFI SEMATOSO	EXACERBADOR FRECUENTE	ASMATIFORME
Clinica	Disnea Limitac.ejercicio	Tos Expectoración	Broncoespasmo
Anatomía	Parénquima	Bronquios	Bronquios
Función pulmonar	OCFA no reversible hiperinsuflación	OCFA variable	muy variable
Comorbilidades	Bajo peso	Bronquiectasias Colonización SAHS	Rinitis Atopia

# VALORACIÓN MULTIDIMENSIONAL: COMORBILIDADES Y MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES

- Inflamación sistémica: ↑PCR, anemia de trastornos crónicos
- Estrés oxidativo
- Disfunción muscular
- Alteraciones cardiovasculares: HTA, CI C, IC, Enfermedad coronaria, Disfunción VD y HTP, Arritmias
- Alteraciones nutricionales y pérdida de peso
- Alteraciones endocrinas: DM
- Metabolismo óseo: Osteoporosis
- Cáncer de pulmón
- SAHS
- Enfermedades del sistema nervioso: Trastornos del ánimo, Depresión

# VALORACION MULTIDIMENSIONAL. MÁS ALLÁ DEL FEV1: PAPEL DE LA EXACERBACIONES

- Son un factor de mal pronóstico a largo plazo, ejercen un impacto negativo sobre la calidad de vida y la supervivencia
- Existen pacientes exacerbadores frecuentes y otros no que pueden constituir un fenotipo distinto
- Debe existir algún mecanismo genético, biológico o compartimental independiente de la gravedad de la enfermedad que determina la susceptibilidad a las exacerbaciones

*ESTUDIO ECLIPSE. Hurst JR. N Engl J Med 2010  
Soler -Cataluña JJ, Martínez-García MA. Thorax 2005*

# VALORACION MULTIDIMENSIONAL: BODE INDEX

- Incorpora:
  - (B) Estado nutricional (IMC)
  - (O) Función pulmonar (FEV1)
  - (D) Sintomatología (disnea)
  - (E) Capacidad de ejercicio (prueba de la marcha)

	0	1	2	3
<b>FEV1 (%)</b>	$\geq 65$	50-64	36-49	$\leq 35$
<b>Distancia caminada en 6 min (m)</b>	$\geq 350$	250-349	150-249	$\leq 149$
<b>MMRC escala disnea</b>	0-1	2	3	4
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	$> 21$	$\leq 21$		

*Celli et al, N Engl J Med 2004*

# VALORACION MULTIDIMENSIONAL. MÁS ALLÁ DEL FEV1: INDICES O CUESTIONARIOS

## CAT: COPD

Assessment test

Tienen una implicación pronóstica, deberían incluirse en las estrategias de tratamiento

**How is your COPD?**

For each item below, place a mark (✓) in the box that best describes your experience.

Example: I am very happy  0  1  2  3  4  5 I am very sad

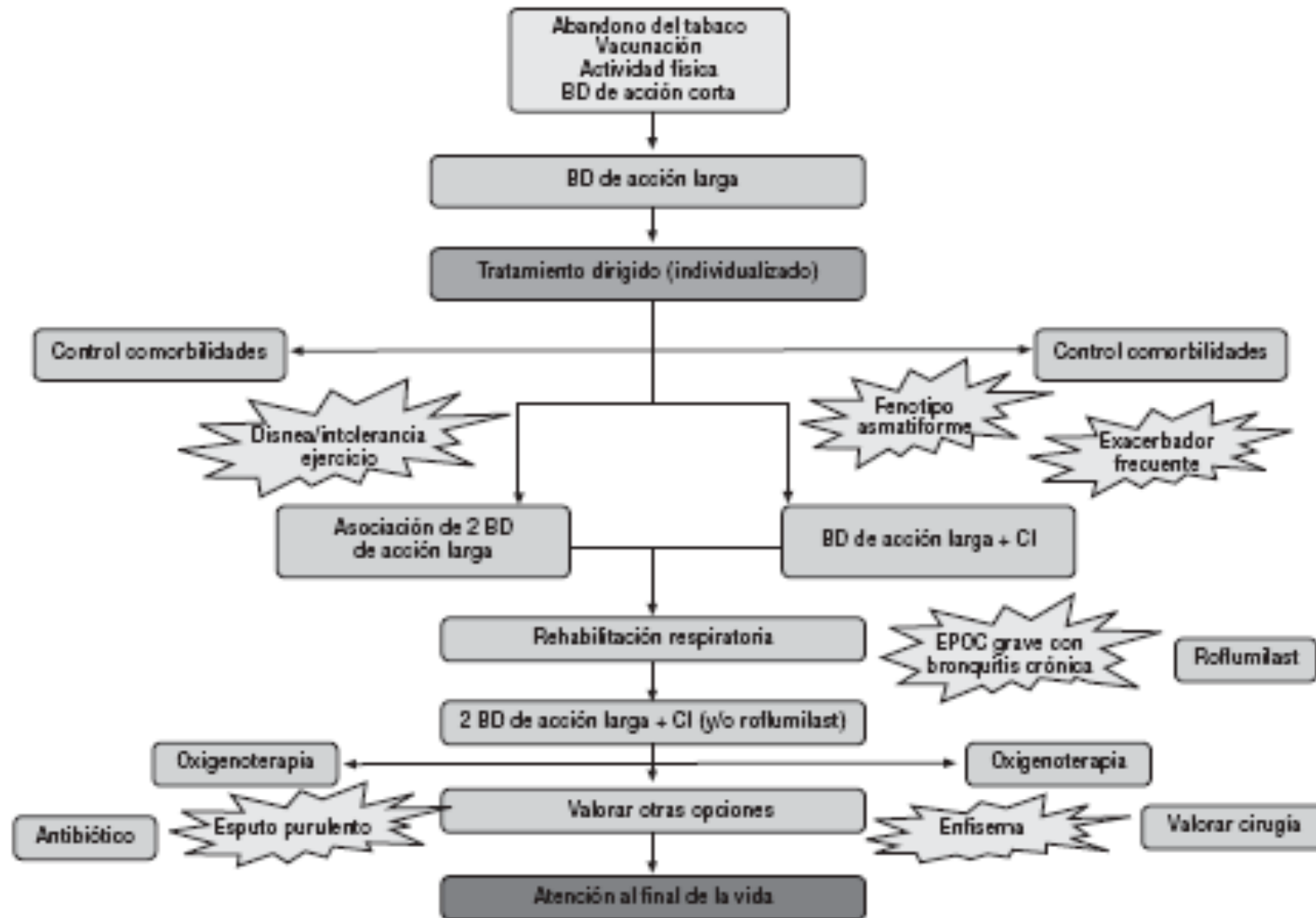
		SCORE
I never cough	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
My chest does not feel tight at all	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
I am not limited doing any activities at home	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
I am confident leaving my home despite my lung condition	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
I sleep soundly	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
I have lots of energy	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
<b>SCORE</b>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

# VALORACION MULTIDIMENSIONAL MÁS ALLÁ DEL FEV1

EPOC leve	EPOC moderada	EPOC grave o muy grave
FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub>
Disnea (escala MRC o Börg)	Disnea (escala MRC o Börg)	Disnea (escala MRC o Börg)
IMC	IMC	IMC
Comorbilidades	Comorbilidades	Comorbilidades
	Exacerbaciones	Exacerbaciones
	Adherencia y cumplimiento terapéutico	Adherencia y cumplimiento terapéutico
		Factores psicosociales
		Voluntades anticipadas

*Modificada de la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud*

# HACIA UN TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO E INTEGRADO DEL PACIENTE EPOC



# HACIA UN TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO E INTEGRADO DEL PACIENTE EPOC

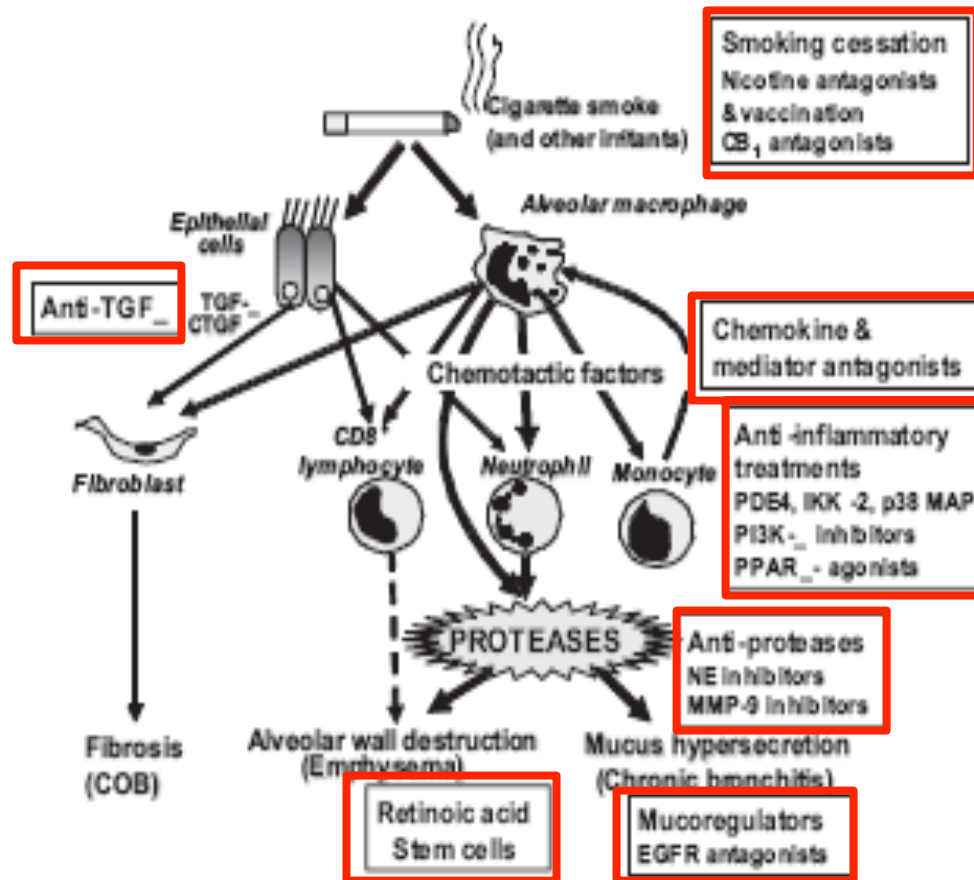


**GeSEPOC**

guía  
española  
de la EPOC

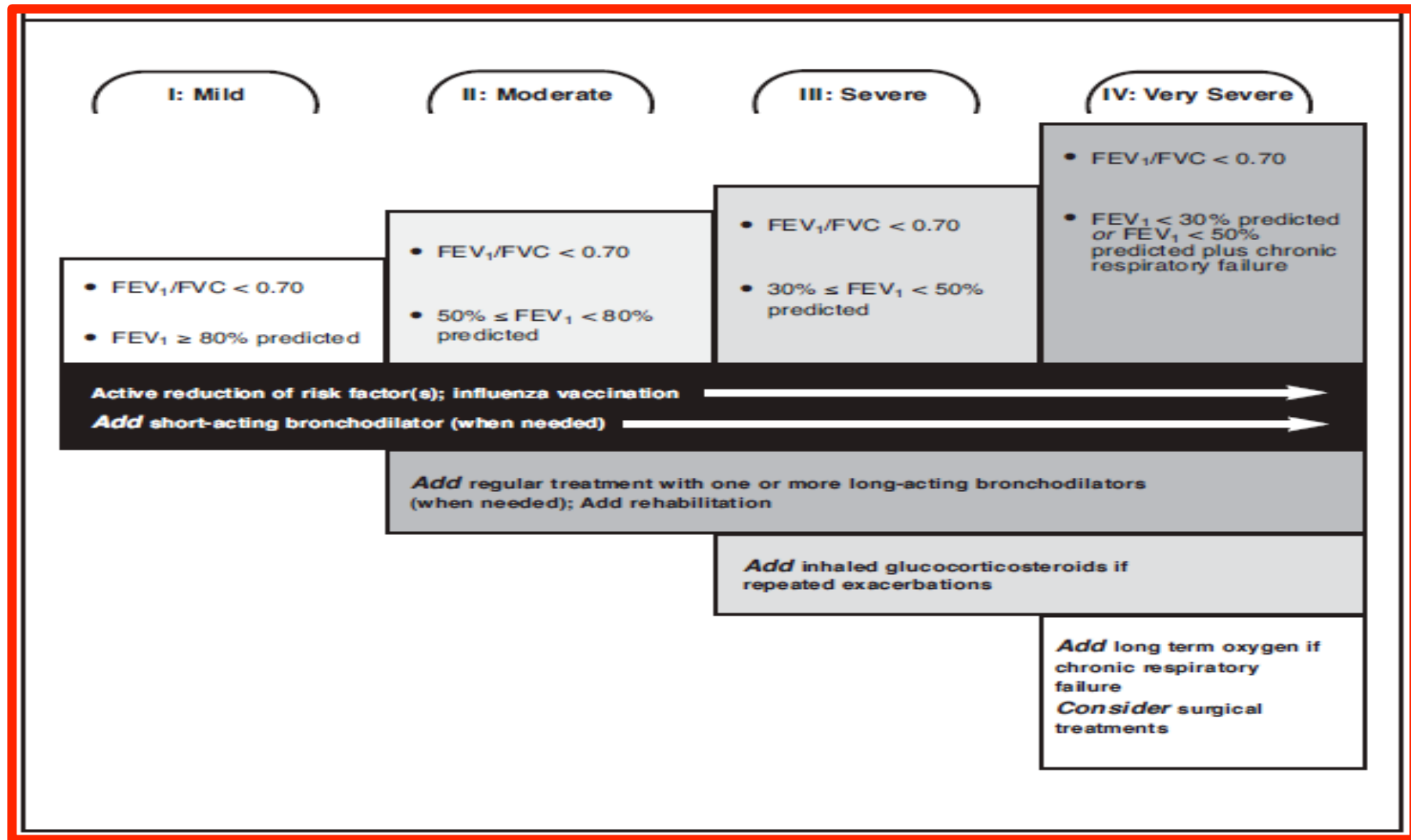
- SEPAR
- SEMfyc
- SEMERGEN
- SEMG
- GRAP
- SEMI
- SEMES
- SERMEF
- SORECAR

# INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN: MECANISMOS Y NUEVAS OPCIONES TERAPEÚTICAS



- Inhibidores de los mecanismos de los procesos de la inflamación:**
  - + *Corticoides inhalados*
  - + *Inhibidores de la fosfodiesterasa-4: roflumilast*
  - + *Inhibidores de las moléculas de adhesión*
  - + *Interleucina-10*
  - + *Inhibidores del factor nuclear KB*
- Antagonistas de los mediadores:**
  - + *Antagonistas de los leucotrienos*
  - + *Antagonistas de la interleucina-8*
  - + *Anti-TNF- $\alpha$*
  - + *Antagonistas de los receptores*
- Inhibidores de las proteasas:**
  - + *Inhibidores de la elastasa de los neutrófilos*
  - + *Inhibidores de la catepsina*
  - +  *$\alpha$ -antitripsina (limitada)*
  - + *Inhibidores secreción leucoproteasa*
- Fármacos antioxidantes:**
  - + *N-acetilcisteína*
  - + *Resveratrol*
  - + *Derivados del glutatión*
- Fármacos mucoreguladores:**
  - + *Gefitinib*
  - + *Inhibidores de canales de calcio*
- Inhibidores de la fibrosis:**
  - + *Inhibidores de TGF- $\beta$*
- Fármacos reparadores:**
  - + *Retinoides*
  - + *Células madre*

# TRATAMIENTO ESCALONADO DE LA EPOC



*GOLD executive committee. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Accesible en: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). UPDATED 2010*

# TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO

- Medida fundamental para prevenir la enfermedad
- Única medida que ha demostrado frenar la pérdida de función pulmonar
- Tratamientos farmacológicos disponibles:
  - TSN( parches, chicles, caramelos)
  - Bupropion: zyntabac®
  - Varenicline: champix®
- Financiación del tratamiento
- Falta de fármacos eficaces en la prevención de recaídas

# TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

- **Actividad física regular**
- **REHABILITACIÓN:**
  - desde casos moderados
  - El entrenamiento muscular mejora la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y reduce los ingresos y las exacerbaciones graves
  - Necesidad de organizar más programas de entrenamiento
- **Cirugía:**
  - Bullectomía o trasplante pulmonar
  - En casos indicados
- **Oxigenoterapia:**
  - Aumenta la supervivencia
  - Advertir al paciente que no aumente el flujo de O<sub>2</sub>.
  - >15 h diarias
  - Realizar controles gasométricos periódicamente.
  - Indicada si:
    - PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg o Sat.<88% con o sin hipercapnia
    - PaO<sub>2</sub> 55-60 mmHg o Sat.89% + HTP, ICC o policitemia
- **VNI**

# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL

- **BRONCODILATADORES:**
  - Beta2agonistas
  - Anticolinérgicos
  - Metilxantinas
- **ANTIINFLAMATORIOS:**
  - Corticoides
  - Inhibidores de la fosfodiesterasa-4
- **Vacunación antigripal anual**
- **Vacunación antineumocócica** en pacientes graves o > 65 años
- **Mucolíticos y/o antioxidantes** si expectoración habitual o exacerbaciones frecuentes
- No recomendados:
  - Antibióticos
  - Antitusígenos
  - Estimulantes respiratorios

# β-2 AGONISTAS

	DOSIS	INICIO	DURACION	NOMBRE COMERCIAL
<b>ACCIÓN CORTA:</b> <b>SABA</b>				
<b>SALBUTAMOL</b>	100, 200 MDI , DPI (novolizer)	3-5min	3-6 h	Ventolín® Ventilastin® Salbutamol aldo union®
<b>TERBUTALINA</b>	400,500 DPI (TH)	3-5 min	3-6 h	Terbasmín®
<b>ACCIÓN PROLONGADA:</b> <b>LABA</b>				
<b>FORMOTEROL</b>	4,5- 12 MDI , DPI (aerolizer)	5 min	11-12h	Oxis®, Foradil Neo®
<b>SALMETEROL</b>	25, 50 MDI DPI	45-60min	11-12h	Serevent®
<b>INDACATEROL</b>	150-300 DPI (breezhaler)		24 h	Onbrez® Oslif®

*Donohue JF. Am J Respir Crit Care Med 2010*

# ANTICOLINÉRGICOS

- Bloquean los receptores muscarínicos
- Seguros
- SAMA: BROMURO DE IPATROPIO  
Atrovent® (MDI)
  - Su acción dura 4-8 horas
- LAMA: BROMURO DE TIOTROPIO  
Spiriva® (Handihaler, Respimat)
  - ESTUDIO UPLIFT Y POET-COPD
  - Nueva generación
  - Su acción dura 24 horas

# METILXANTINAS

- Efectos:
  - Broncodilatación
  - Diurético
  - Mejora aclaramiento mucociliar
  - Mejora la función del diafragma
  - Inotrópico positivo
  - Estimula respiración
- No se recomiendan de primera elección porque su eficacia BD es menos potente, tienen un estrecho margen terapéutico, efectos adversos e interacción con otros fármacos
- TEOFILINAS
  - vo : Pulmeno®, Teromol®, Theolair®, Theo Dur®
  - liberación retardada cada 12 horas
- FUTURO: Importancia de su papel como antiinflamatorio a dosis bajas

*Cosio BG. Thorax 2009*  
*Morfon Maciel BM. Revista Alergia México 2010*

# CORTICOIDES INHALADOS

- Antinflamatorios
- Han demostrado disminuir el número y la gravedad de las exacerbaciones
- **ESTUDIO ISOLDE, LHS Y TORCH**
- Candidiasis y disfonía como efectos adversos
- Nunca en monoterapia
- Indicados:
  - Tras tratamiento de prueba
  - FEV1 < 50%
  - Exacerbaciones previas
- Los pacientes con rasgos clínicos sugestivos de asma, con reversibilidad o HRB, serían los que obtendrían mayor beneficio
- Hipótesis de la resistencia a corticoides en relación con la reducción de la actividad de la enzima histona deacetilasa-2 (HDAC2) por el estrés oxidativo y nitrativo.
- Sinergia con teofilinas a dosis bajas por la activación de HDAC2

*Barnes P. Respiration 2010*

# COMBINACIONES

- **BRONCODILATADORES + CORTICOIDES  
INH:**

- **SALMETEROL + FLUTICASONA:**

**ESTUDIO TORCH**

MDI , DPI (AH)

Anasma<sup>®</sup>, Inaladuo<sup>®</sup>, Plusvent<sup>®</sup>,  
Seretide<sup>®</sup>

- **FORMOTEROL + BUDESONIDA:**

DPI (TH)

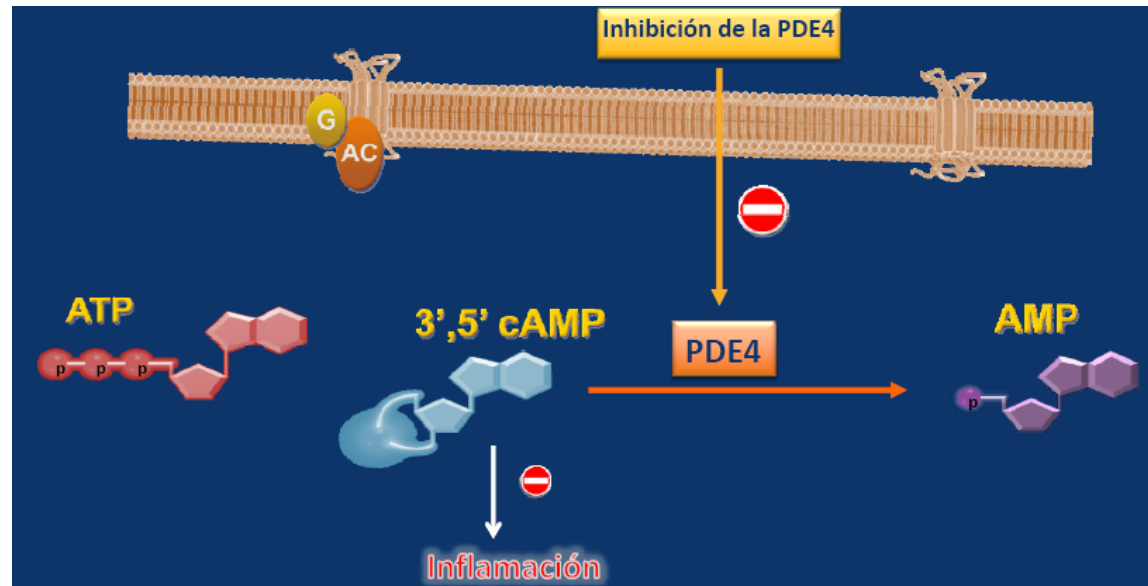
Rilast<sup>®</sup>, Symbicort<sup>®</sup>

# FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN

- **BRONCODILATADORES:**
  - LABA: CARMOTEROL
  - LAMA: ACLIDINIUM, GLICOPYRRONIO
- **COMBINACIÓN DE BRONCODILATADORES:**
  - LABA + LAMA: cada 12 o 24 horas

# INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-4 (PDE4)

- Roflumilast (Daxas®)
- Aumenta los niveles celulares del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), con lo que disminuye el reclutamiento de neutrófilos y otras células proinflamatorias hacia el pulmón



# INHIBIDOR DE LA FOSFODIESTERASA-4: ROFLUMILAST

- Primer fármaco antiinflamatorio para el tratamiento de un fenotipo específico
- Indicado:
  - Tratamiento de mantenimiento
  - Pacientes EPOC severo (FEV1 post < 50%)
  - Asociado a bronquitis crónica e historia de exacerbaciones frecuentes
  - Añadido a los broncodilatadores

# INHIBIDOR DE LA FOSFODIESTERASA-4: ROFLUMILAST

ESTUDIOS  
TEMPRANOS DE  
FASE III

ESTUDIOS  
PIVOTALES

ESTUDIOS  
COMPLEMENTARIOS

	M2-111	M2-112	M2-124	M2-125	M2-127	M2-128
	Roflumilast frente a placebo (CI permitidos concomitantemente) Análisis conjunto disponible		Roflumilast frente a placebo (LABA permitido concomitantemente para el 50% por estratificación) Análisis conjunto disponible		Roflumilast + salmeterol frente a salmeterol	Roflumilast + tiotropio frente a tiotropio
Duración	1 año		1 año		6 meses	6 meses
Tamaño	1.173	1.513	1.523	1.568	933	743
Gravedad GOLD (FEV <sub>1</sub> )	Grave a muy grave (< 50%)		Grave a muy grave (< 50%)		Moderada a grave (≥ 40% a ≤ 70%)	Moderada a grave (≥ 40% a ≤ 70%)
Otros criterios de inclusión			Historia de exacerbaciones Tos productiva crónica			Tos productiva crónica
Variables principales (secundarias clave)	FEV <sub>1</sub> Exacerbaciones moderadas/graves (SGRQ)		FEV <sub>1</sub> Exacerbaciones moderadas/graves		FEV <sub>1</sub> Exacerbaciones leves/ moderadas/graves	FEV <sub>1</sub> Exacerbaciones moderadas/graves
Análisis de subgrupos clave	Pacientes tratados concomitantemente con CI Pacientes con tos crónica y esputo		Pacientes tratados concomitantemente con LABA			

*Calverley PMA. AM J Respir Crit Care Med 2007;176:154-161.*

*Calverley PMA. Lancet 2009;374:685-694.*

*Fabbri LM. Lancet 2009;374:685-694.*

# INHIBIDOR DE LA FOSFODIESTERASA-4: ROFLUMILAST

- Dosis de 500  $\mu\text{g}$  vo/ 24 horas
- Pueden requerirse varios días para que alcance su efecto
- Efectos secundarios:
  - Diarrea
  - Pérdida de peso
  - Náuseas
  - Dolor abdominal
  - Cefalea
- Debe hacerse un seguimiento de los cambios de peso

# INHIBIDOR DE LA FOSFODIESTERASA-4: ROFLUMILAST

- No administrar junto a teofilinas
- Cuidado:
  - Trastornos inmunológicos graves (esclerosis múltiple o LES)
  - Infecciones agudas graves
  - Cánceres
  - Tratamiento inmunosupresor
  - Toma de corticoides orales a largo plazo
  - Infecciones latentes como herpes zóster, hepatitis viral o TBC
  - Síntomas psiquiátricos actuales o antecedentes de ideas o comportamientos suicidas

# CONCLUSIONES

- En los últimos años se han producido cambios importantes en el abordaje terapéutico de la EPOC que, hasta hace poco, estaba centrado únicamente en mejorar los síntomas de la enfermedad.
- Estos avances han contribuido a modificar el enfoque de la enfermedad y han abierto una puerta hacia una nueva visión de ésta.
- Todo ello nos sitúa a un paso de la denominada medicina 4P, hace referencia a una medicina :
  - Personalizada (basada en el genoma)
  - Predictiva (capaz de predecir la aparición de la enfermedad)
  - Preventiva (posibilidad de actuar profilácticamente)
  - Participativa (participación del paciente en su proceso de salud y en las actuaciones preventivas que se propongan).