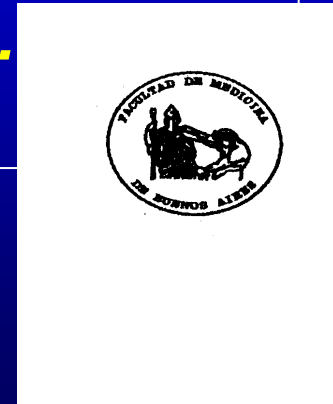


EPOC : Tratamiento Que hay de nuevo?

***Dr. Eduardo Abbate
Profesor Titular Consulto de
Neumonología
Facultad de Medicina.U.B.A.***

***Integrante Comité de selección y
evaluación de la Carrera de Especialistas
en Neumonología. U.B.A.***



Nueva Definición EPOC GOLD 2011

- ✓ Prevenible
- ✓ Tratable
- ✓ Afectación sistémica extrapulmonar
- ✓ Obstrucción no totalmente reversible al flujo aéreo.
- ✓ Limitación al flujo aéreo progresiva
- ✓ Respuesta inflamatoria a partículas y gases nocivos



Definición de EPOC

- *EPOC, es una enfermedad común prevenible y tratable, caracterizada por persistente limitación al flujo aéreo que es usualmente progresiva y asociada con una aumentada respuesta inflamatoria crónica en las vías aéreas y en el pulmón a partículas nocivas o gases.*
- *Las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen a la severidad en los pacientes.*

¿Porque se habla tanto de la EPOC hoy?

www.goldcopd.com

Epidemiología



- ✓ Muy prevalente
- ✓ Muy subdiagnosticada
- ✓ **Subtratada**
- ✓ Muy costosa
- ✓ Creciente morbi-mortalidad

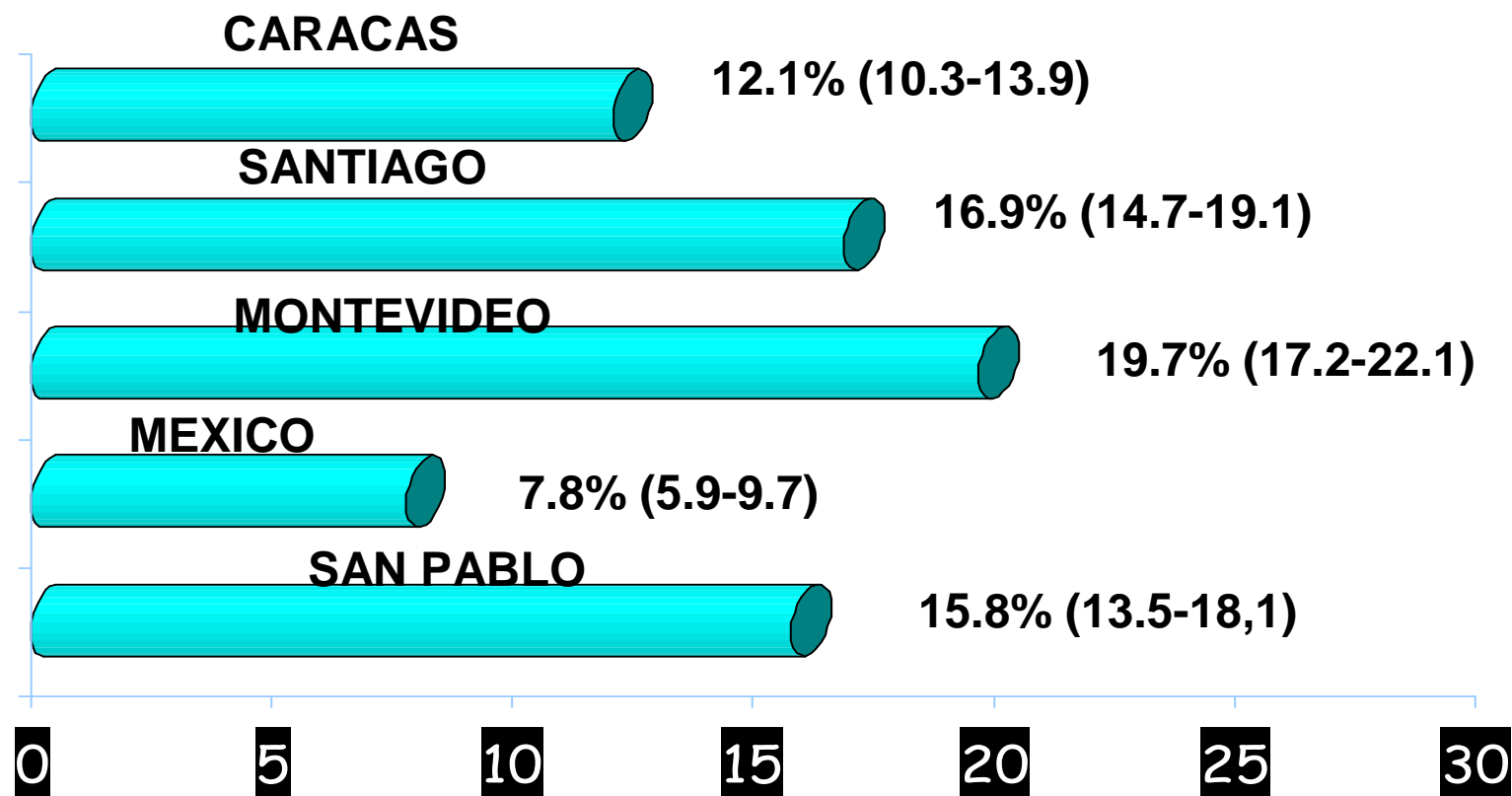
Prevalencia

Países desarrollados:

- ↖ Entre el 4 al 6% de la población > 40 años la padece
- ↖ IBEREPOC: 9.1% (14.3% en hombres y 3.9% en mujeres) (Chest 2000)
- ↖ OMS: predice que desde el actual 12º lugar pasará al quinto lugar en el 2020.

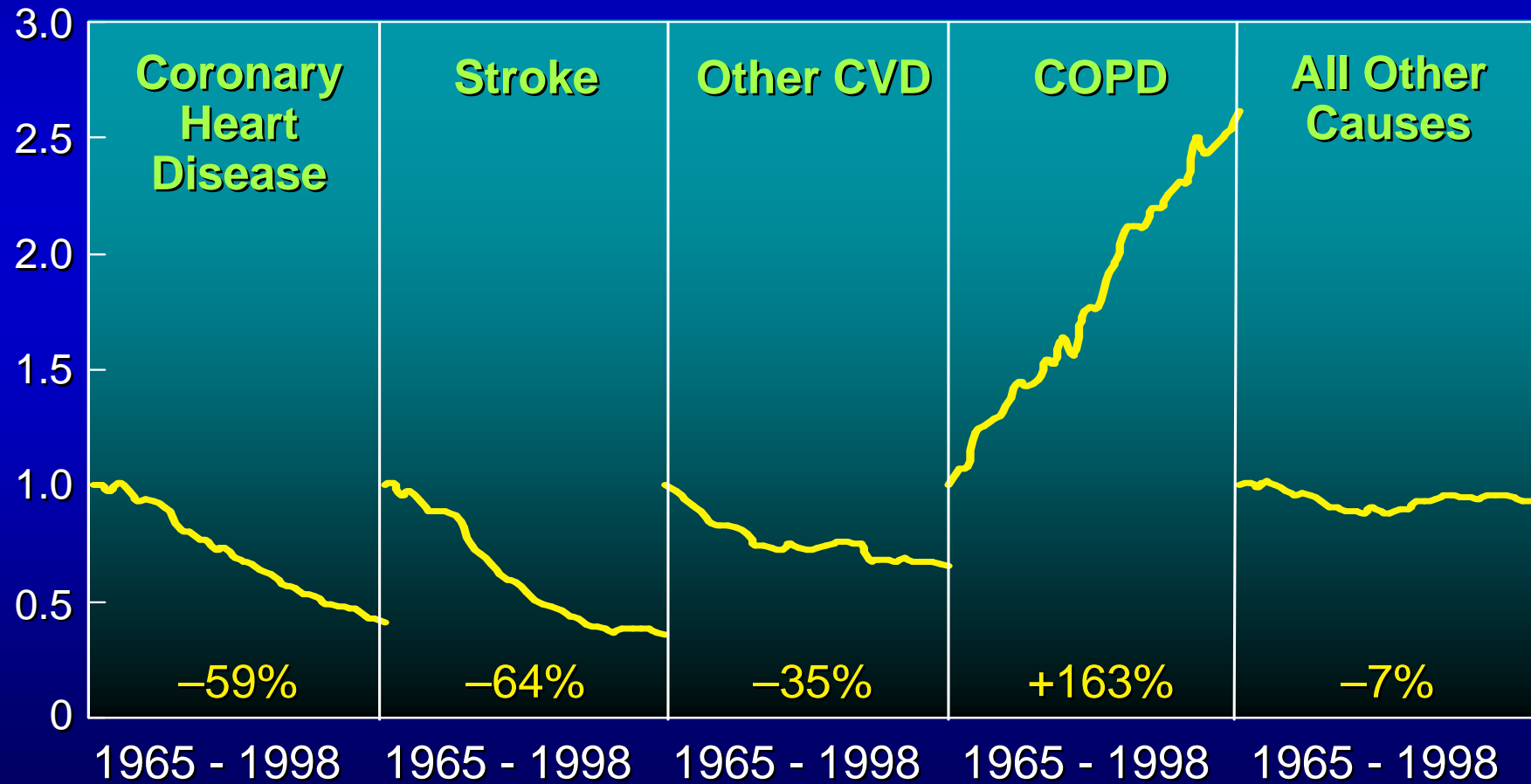


Prevalencia de EPOC en América Latina



Tendencia en la mortalidad por EPOC en EEUU (1965-1998)

Proportion of 1965 Rate

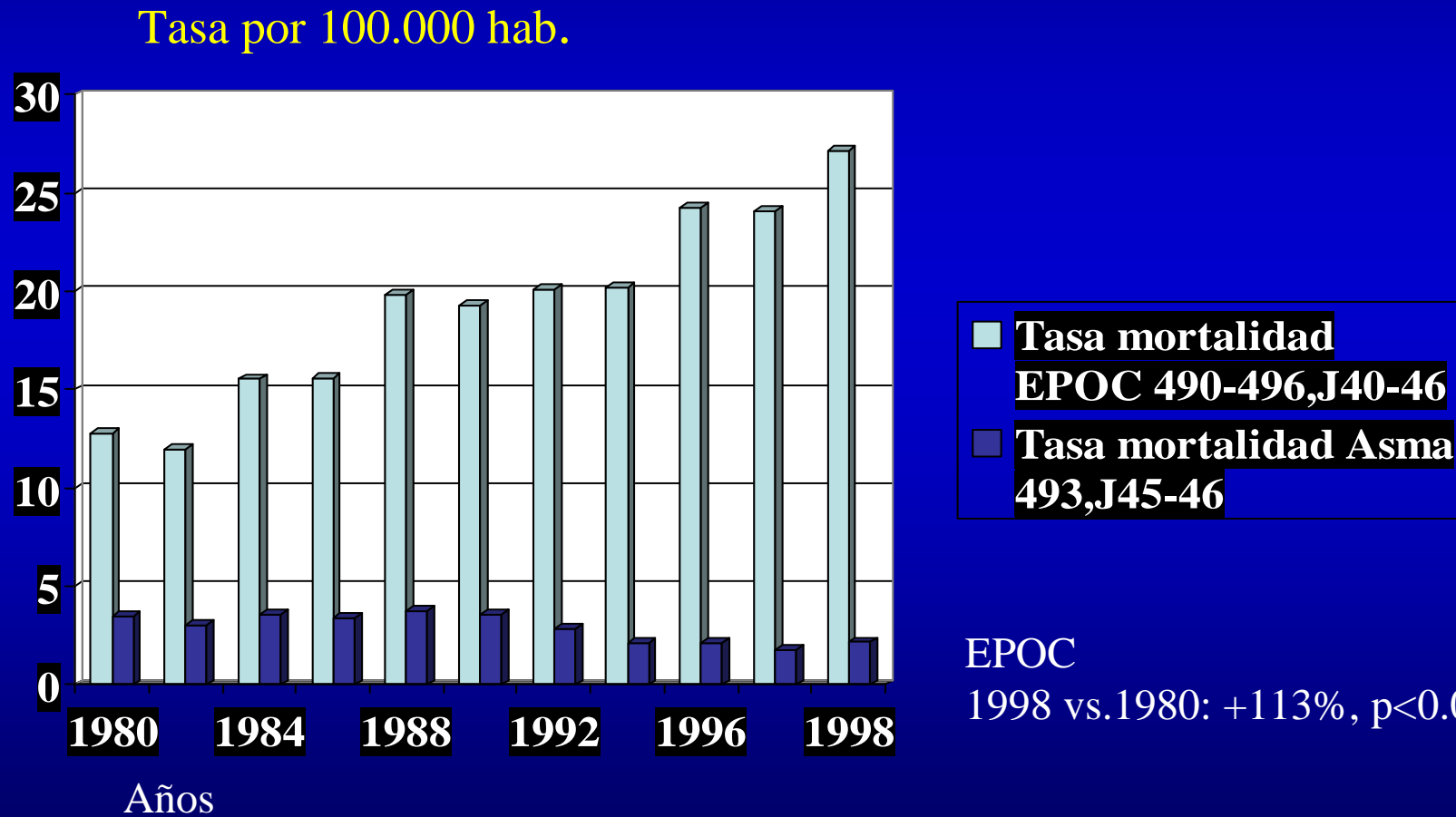


Tasas de mortalidad de EPOC según sexo en Argentina

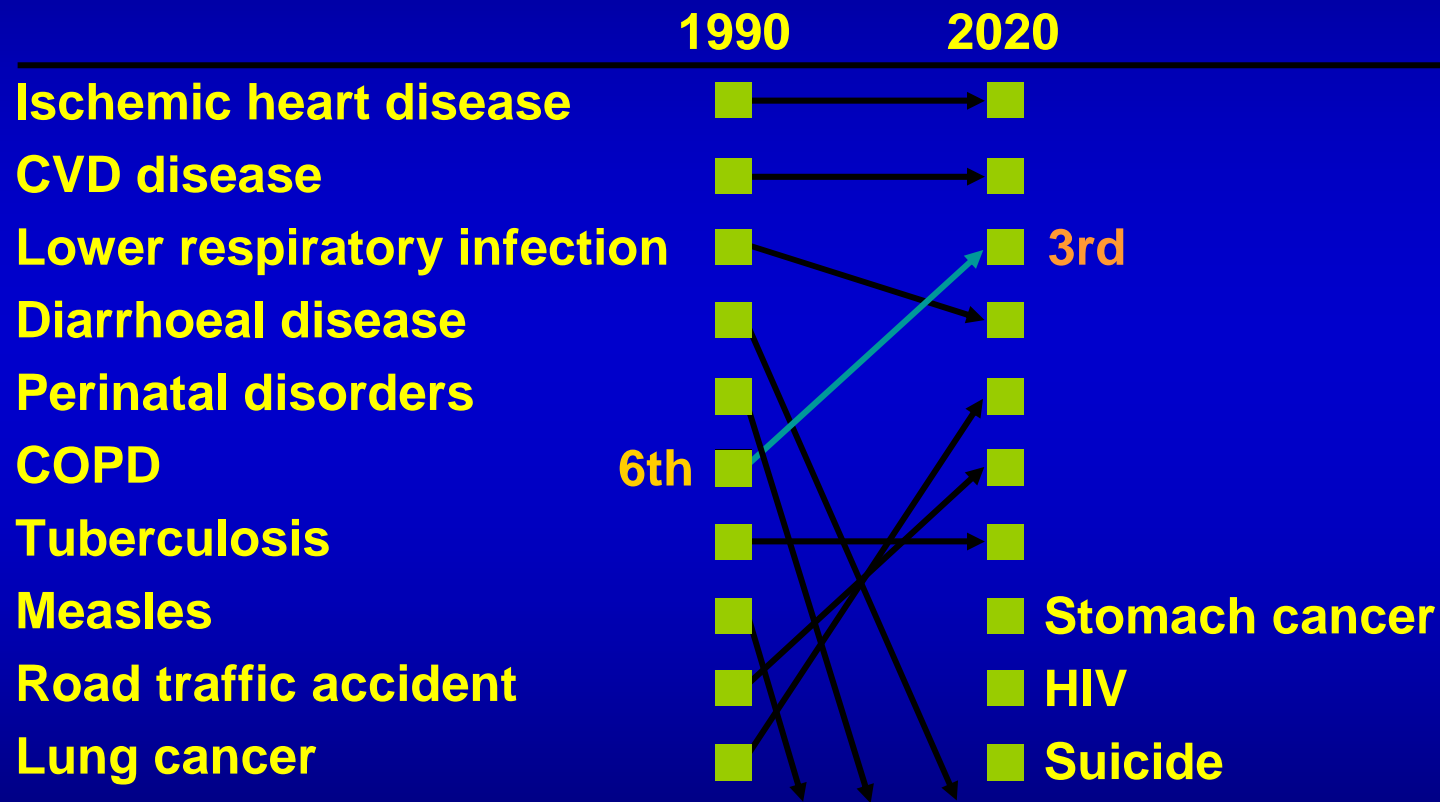


Sívori y col. Medicina 2001;61:513-521

Tasas de Mortalidad por EPOC en la Argentina (1980-1998)



EPOC se proyecta como la tercera causa de mortalidad para el 2020



EPOC es una enfermedad multidimensional



EPOC es una enfermedad multidimensional

Hipersecreción mucosa
Transporte mucociliar reducido
Daño a la mucosa

Disfunción
Mucociliar

Cambios
estructurales

Hiperplasia caliciformes
Hipertrofia de glándulas mucosas
Hipertrofia / Hiperplasia MLB
Fibrosis vía respiratoria
Destrucción alveolar

Limitación
Al flujo
de aire

Inflamación
bronquial

Componente
sistémico

Pérdida de anclajes alveolares
Pérdida de retroceso elástico
Contracción muscular incrementada

Número y activación aumentada de células inflamatorias
- CD8+ - monocitos / macrófagos
- neutrófilos
Aumento de mediadores inflamatorios: IL-8, TNF α , LTB $_4$ y especies activas de oxígeno
Desequilibrio proteasas / antiproteasas

Pobre estado nutricional
Caída del IMC
Afectación del músculo esquelético:
- debilidad
- Disminución
- Osteoporosis
- HTP
- Enfermedad CV
- Depresión
- S. Metabólico

Afectación sistémica extrapulmonar en la EPOC

- ✓ Anemia
- ✓ Osteoporosis
- ✓ Menopausia precoz
- ✓ Disfunción muscular periférica
- ✓ Enf. cardiovascular
- ✓ Enf. cerebrovascular
- ✓ Dislipidemias
- ✓ Sobrepeso y obesidad
- ✓ Bajo BMI
(20-30% de EPOC BMI menor de 20)



Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD

Mecanismos de Limitación al Flujo Aéreo en EPOC

Enfermedad de vía aérea pequeña

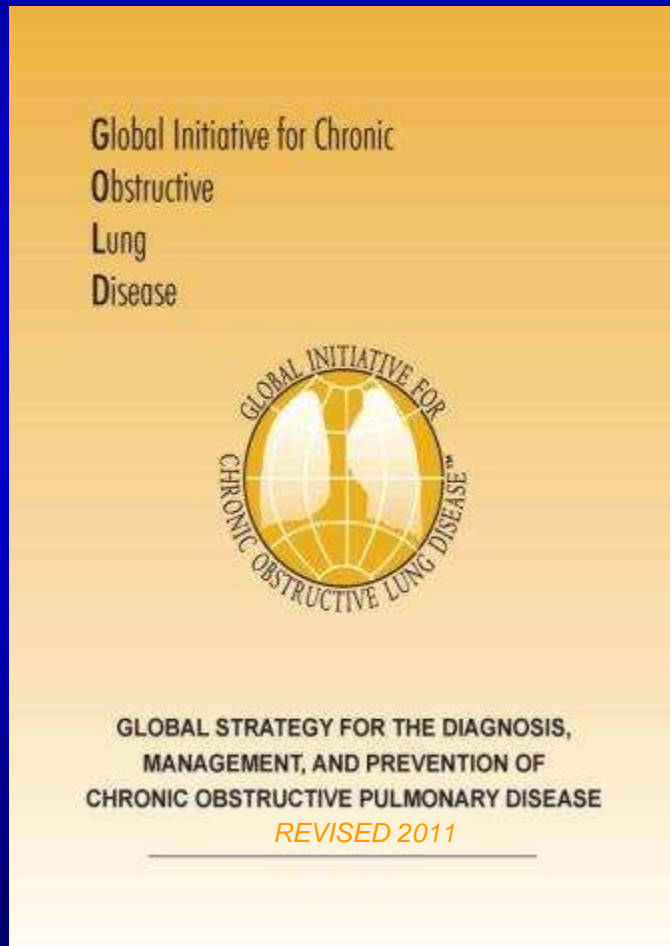
- *Inflamación de vía aérea*
- *Fibrosis de vía aérea, Tapones mucosos intraluminales*
- *Aumento de Resistencia al flujo*

Destrucción parenquimatosa

- *Pérdida de fijación alveolar*
- *Disminución de retracción elástica*

*LIMITACION FLUJO
AEREO*

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2011: Capítulos



Definición

Diagnóstico y Evaluación

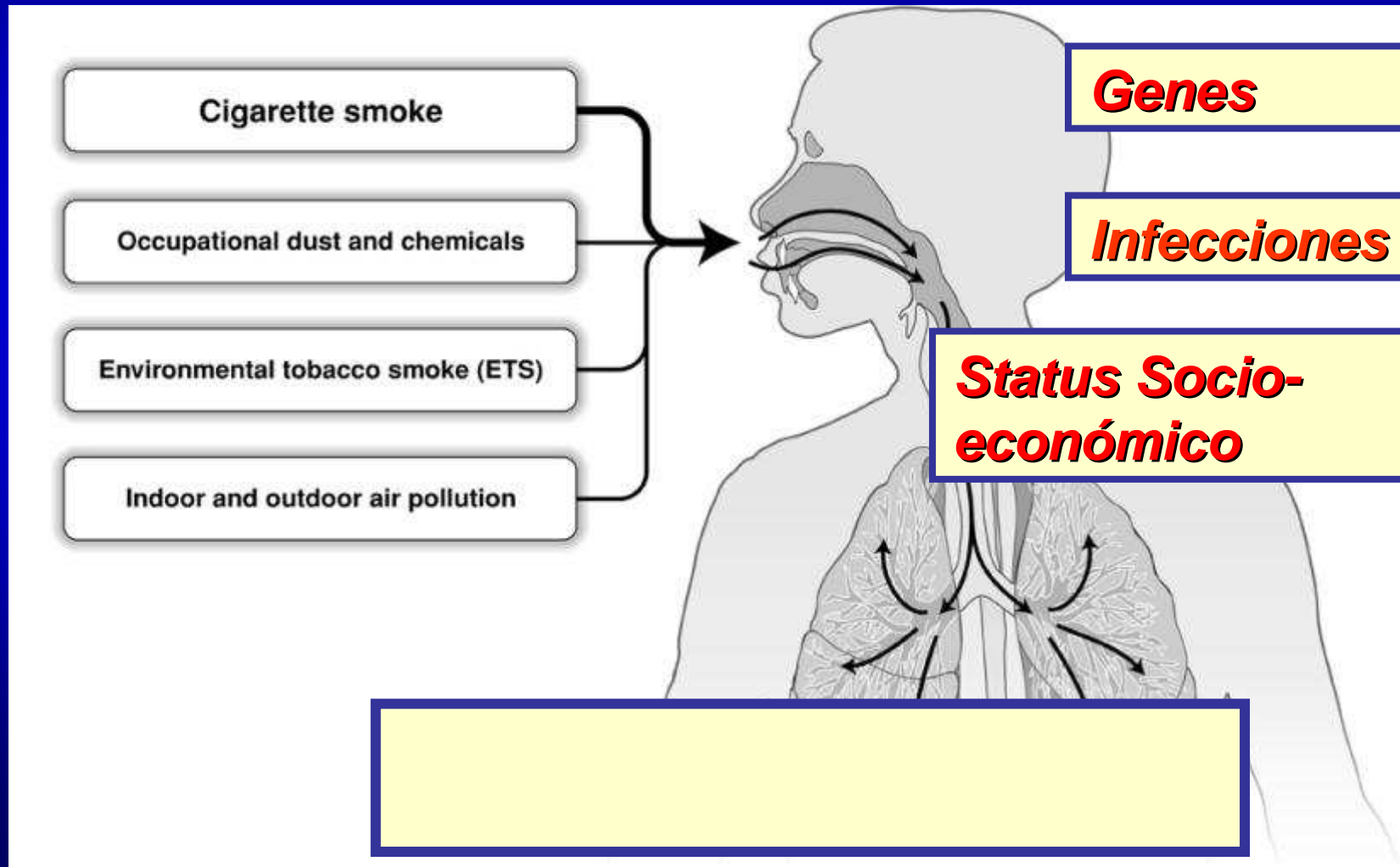
Opciones Terapéuticas

Manejo de EPOC Estable

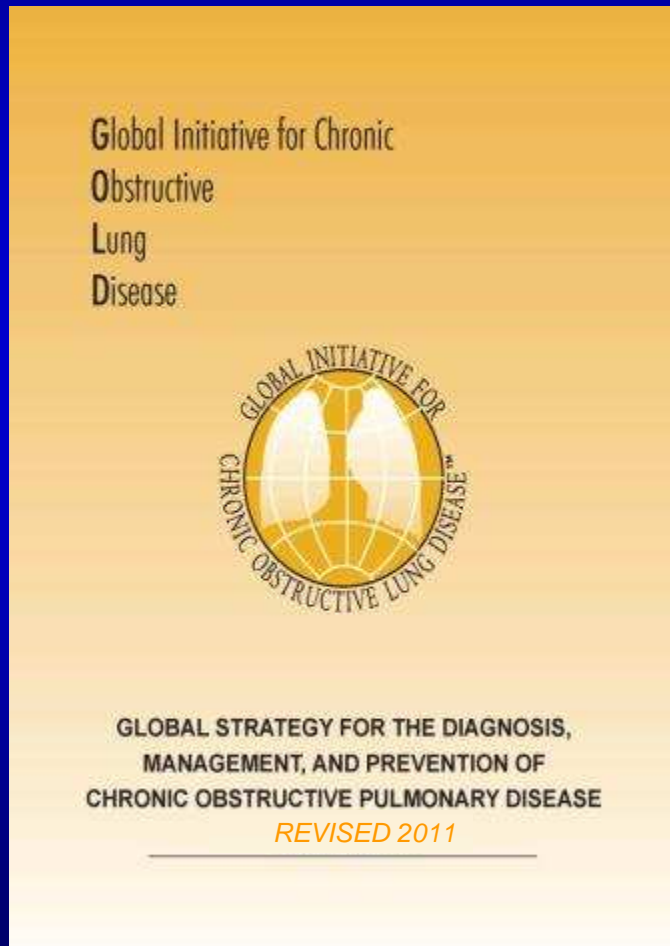
Manejo de Exacerbaciones

Manejo de Comorbilidades

Factores de riesgo para EPOC



Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2011: Chapters



- *Definición*
- *Diagnóstico y Evaluación*
- *Opciones terapéuticas*
- *Manejo de EPOC Estable*
- *Manejo de Exacerbaciones*
- *Manejo de Comorbilidades*

Diagnóstico y Evaluación: Puntos clave

- El diagnóstico clínico de EPOC debe ser considerado en cualquier paciente que tiene disnea, tos crónica o producción de esputo, y/o una historia de exposición a factores de riesgo para la enfermedad.
- *Se requiere Espirometría* para hacer el diagnóstico; la presencia de una relación post-broncodilatador $FEV_1/FVC < 0.70$ confirma la presencia de limitación persistente al flujo aéreo y de ahí la EPOC.

Diagnóstico de EPOC

SÍNTOMAS

Disnea

Tos crónica

Espujo

EXPOSICIÓN A FACTORES DE RIESGO

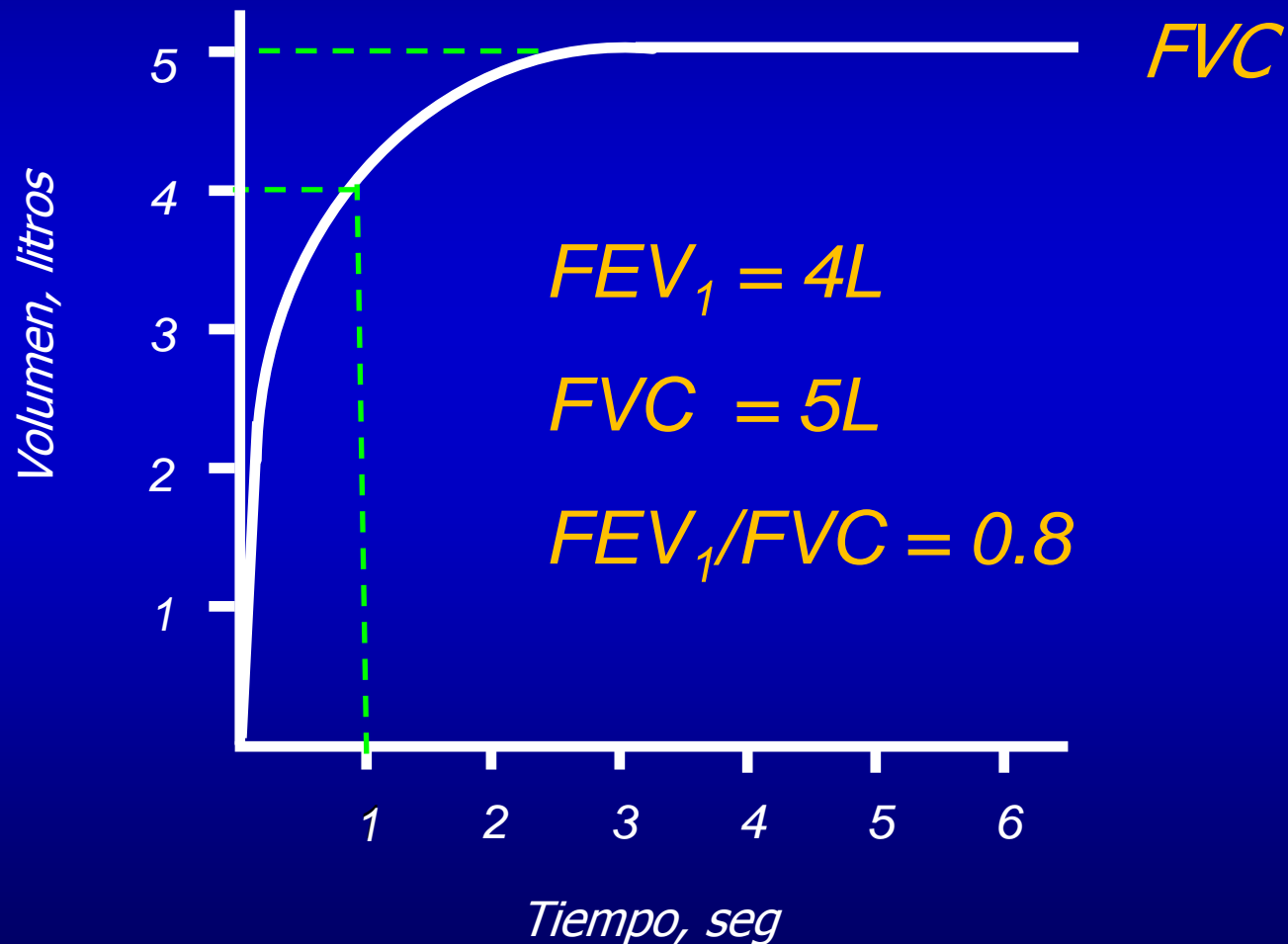
Tabaco

Ocupación

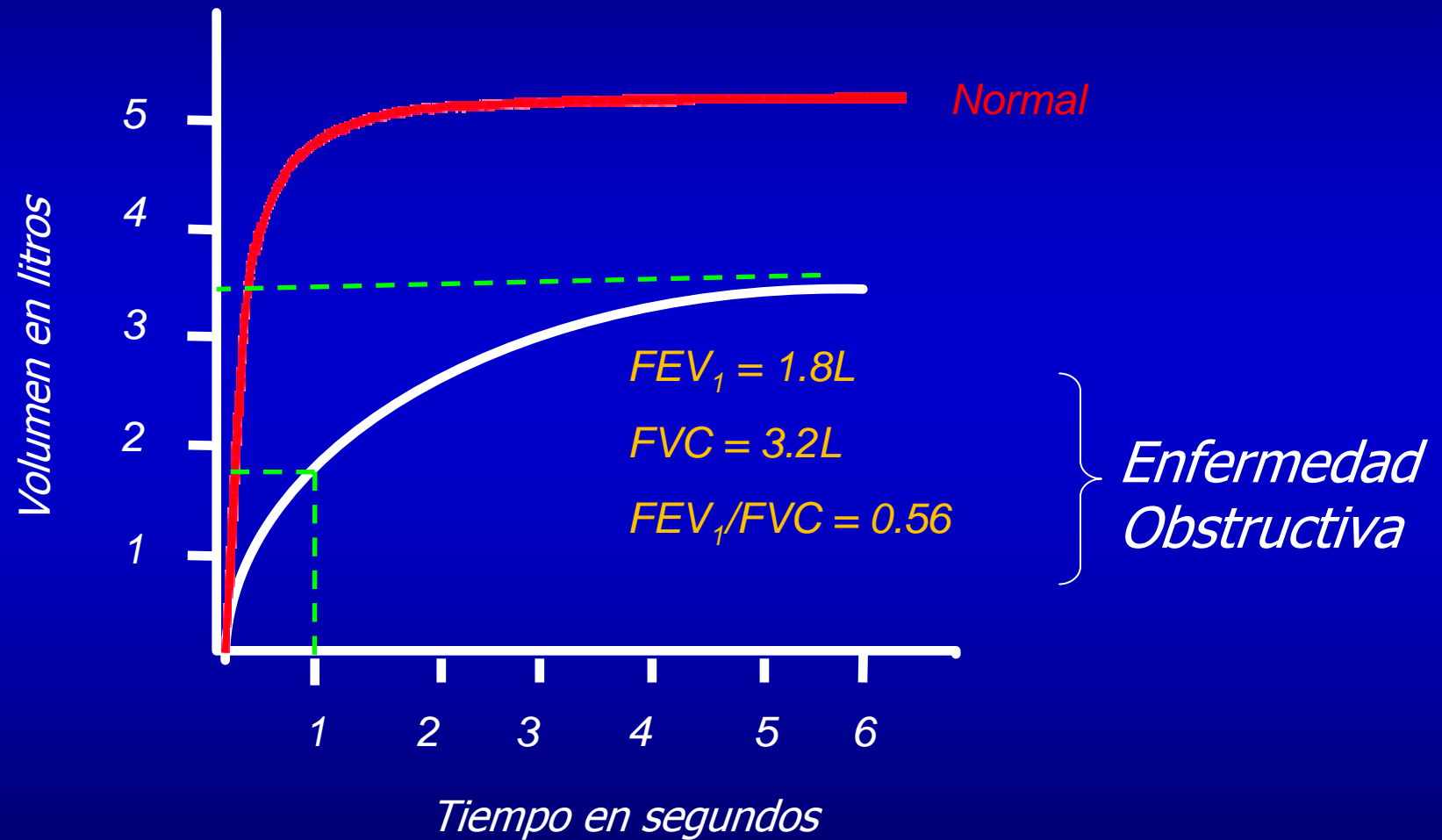
Polución (indoor/outdoor)

*ESPIROMETRÍA: Requirda para
establecer el diagnóstico*

Espirometría: Trazado Normal (FEV_1 y FVC)



Espirometría: Enfermedad obstructiva



Diapositiva 21

CRJ1

Sue i have inserted a bracket and shifted the obstructive label. The FVC in this slide is about 3.4 by eyeball - should be moved down to 3.2 or the numbers should be changed

Christine Jenkins, 14/04/2008

Evaluación de EPOC

- Evaluar síntomas
- Evaluar grado de limitación al flujo aéreo usando espirometría
- Evaluar riesgo de exacerbaciones
- Evaluar comorbilidades

Síntomas de EPOC

Los síntomas característicos de EPOC son disnea crónica y progresiva, tos, y producción de esputo.

***Disnea:** Progresiva, persistente y característicamente emperora con el ejercicio.*

***Tos crónica:** Puede ser intermitente y puede ser no productiva.*

***Producción crónica de esputo:** Los pacientes con EPOC habitualmente tiene tos con expectoración.*

Evaluación de EPOC

- Evaluación de síntomas

*Use el "COPD Assessment Test"(CAT)
o la
"mMRC Breathlessness scale"*

Evaluación de Síntomas

COPD Assessment Test (CAT): Medición de 8 parámetros de perturbación de estado de salud en EPOC.

(<http://catestonline.org>).

Medición de Disnea usando un Cuestionario Modificado del British Medical Research Council (mMRC): correlaciona bien con otras mediciones de estado de salud y anticipa riesgo futuro de mortalidad.

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD

Modified MRC (mMRC) Questionnaire

PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU
(ONE BOX ONLY)

mMRC Grade 0. I only get breathless with strenuous exercise.

mMRC Grade 1. I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.

mMRC Grade 2. I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.

mMRC Grade 3. I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.

mMRC Grade 4. I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.

Evaluación de EPOC

- Evaluación de síntomas
- Evaluación del grado de limitación al flujo aéreo

Use espirometría para graduar la severidad de acuerdo con una escala, que utiliza grados a 80%, 50% y 30% del teórico normal

Clasificación de Severidad de Limitación al flujo aéreo en EPOC

En pacientes con $FEV_1/FVC < 0.70$:

GOLD 1: Leve $FEV_1 \geq 80\%$ del teórico

GOLD 2: Moderado $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ del teórico

GOLD 3: Severo $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ del teórico

GOLD 4: Muy Severo $FEV_1 < 30\%$ del teórico

**Basado en FEV_1 Post-broncodilatador*

Evaluación de EPOC

- Evaluar síntomas
- Evaluar grado de limitación al flujo aéreo usando espirometría
- Evaluar riesgo de exacerbaciones

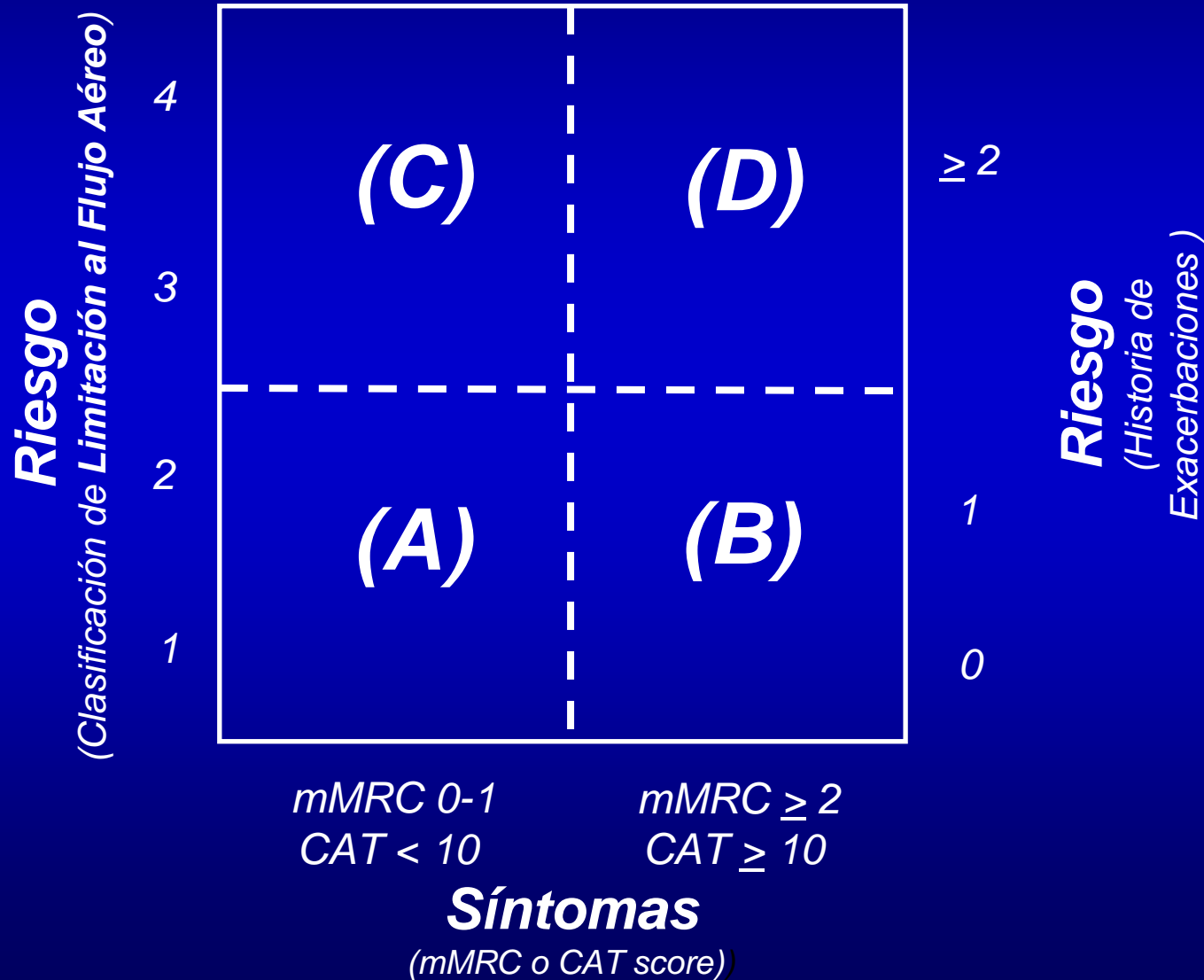
Use historia de exacerbaciones y espirometría. Dos exacerbaciones o más dentro del último año o un $FEV_1 < 50\%$ del teórico normal son indicadores de alto riesgo

Evaluación combinada de EPOC

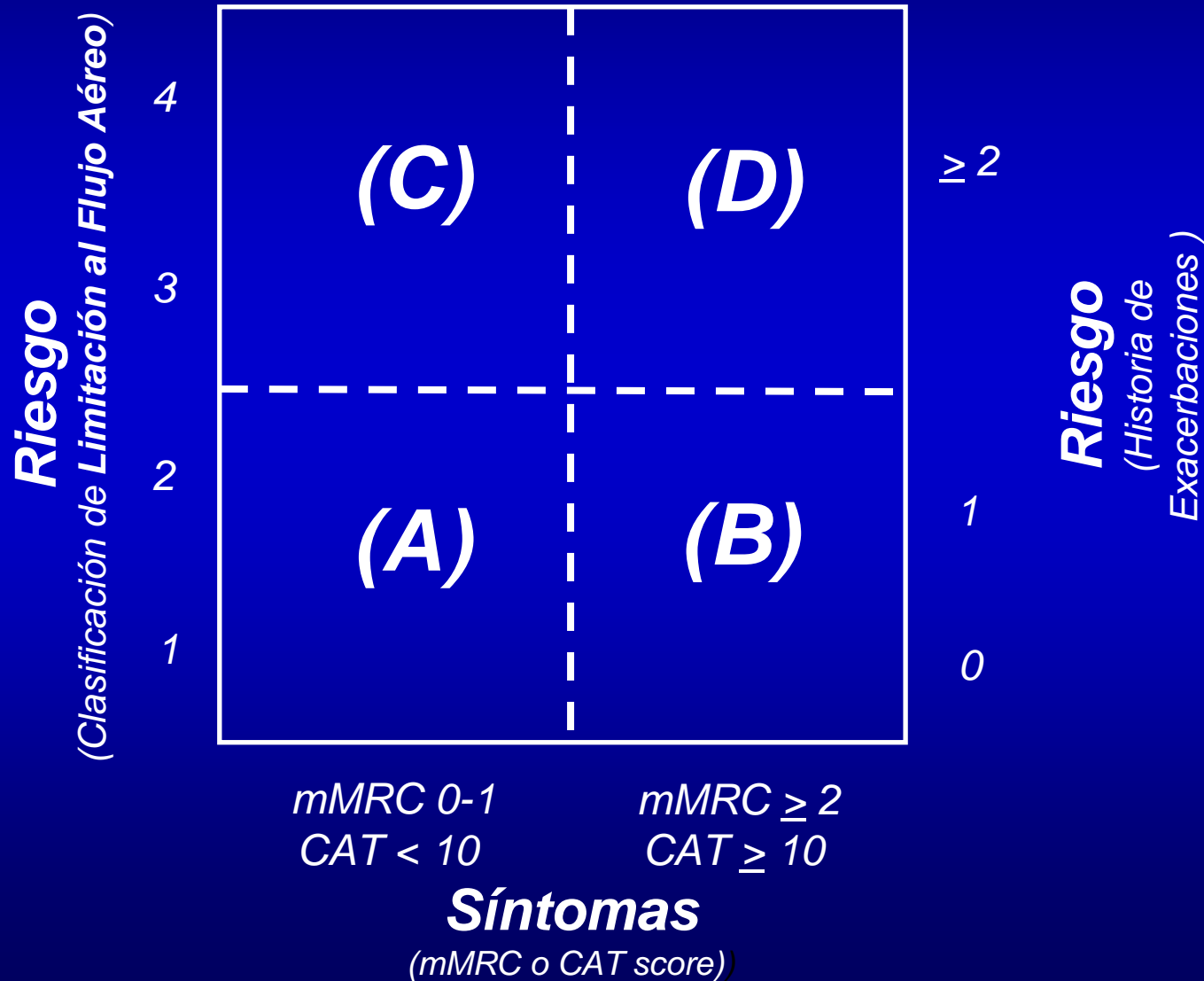
- Evaluar síntomas
- Evaluar grado de limitación al flujo aéreo usando espirometría
- Evaluar riesgo de exacerbaciones

Combine estas evaluaciones para mejorar el manejo de EPOC

Evaluación combinada de EPOC

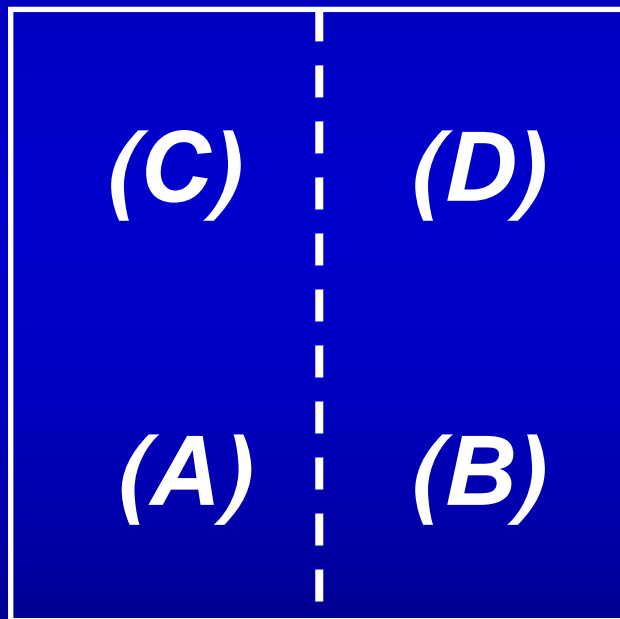


Evaluación combinada de EPOC



Evaluación combinada de EPOC

Evaluar síntomas primero



mMRC 0-1

CAT < 10

mMRC ≥ 2

CAT ≥ 10

Síntomas

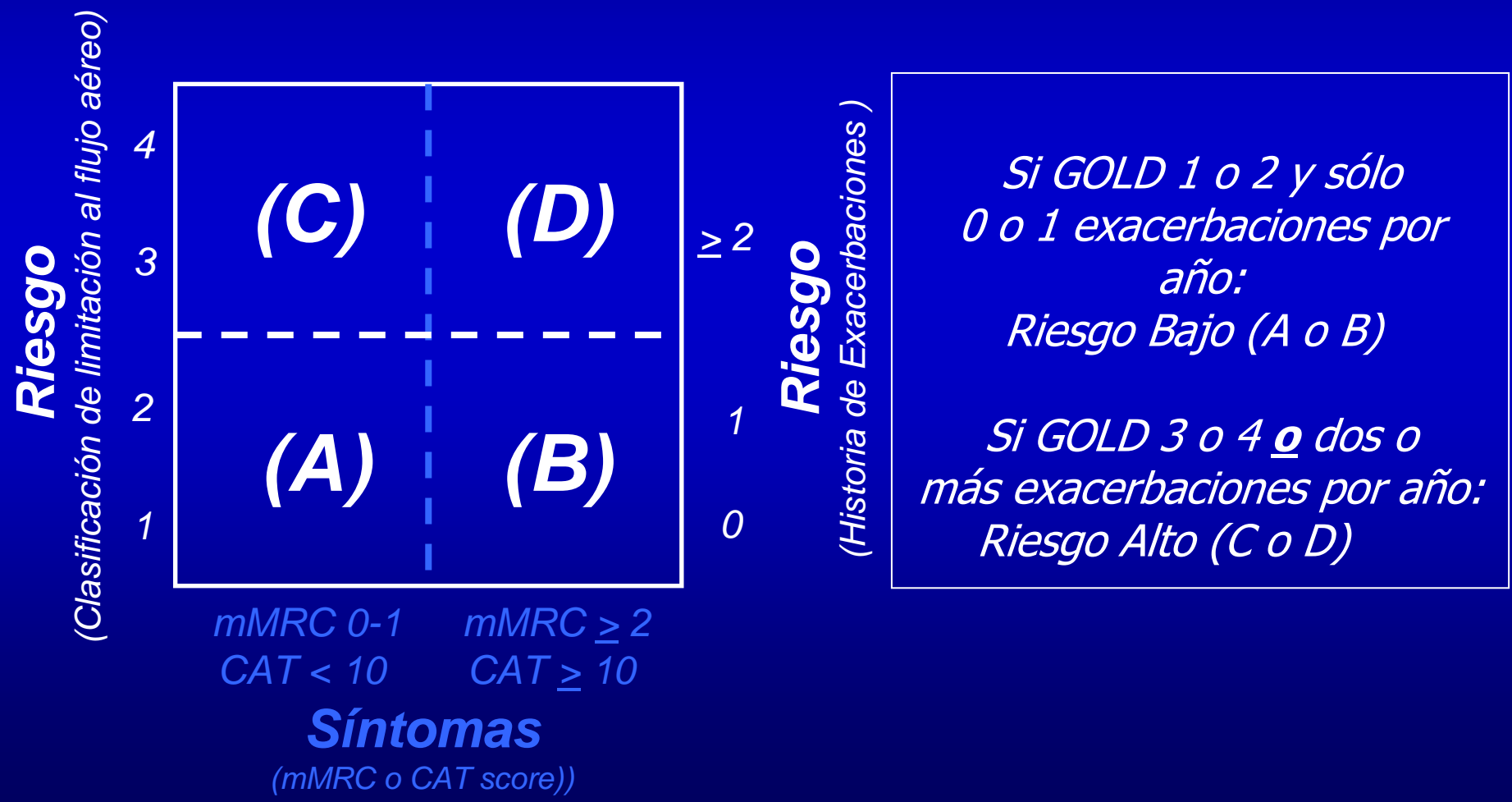
(*mMRC o CAT score*)

*Si mMRC 0-1 o CAT < 10:
Menos Síntomas (A o C)*

*Si mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10 :
Más Síntomas (B o D)*

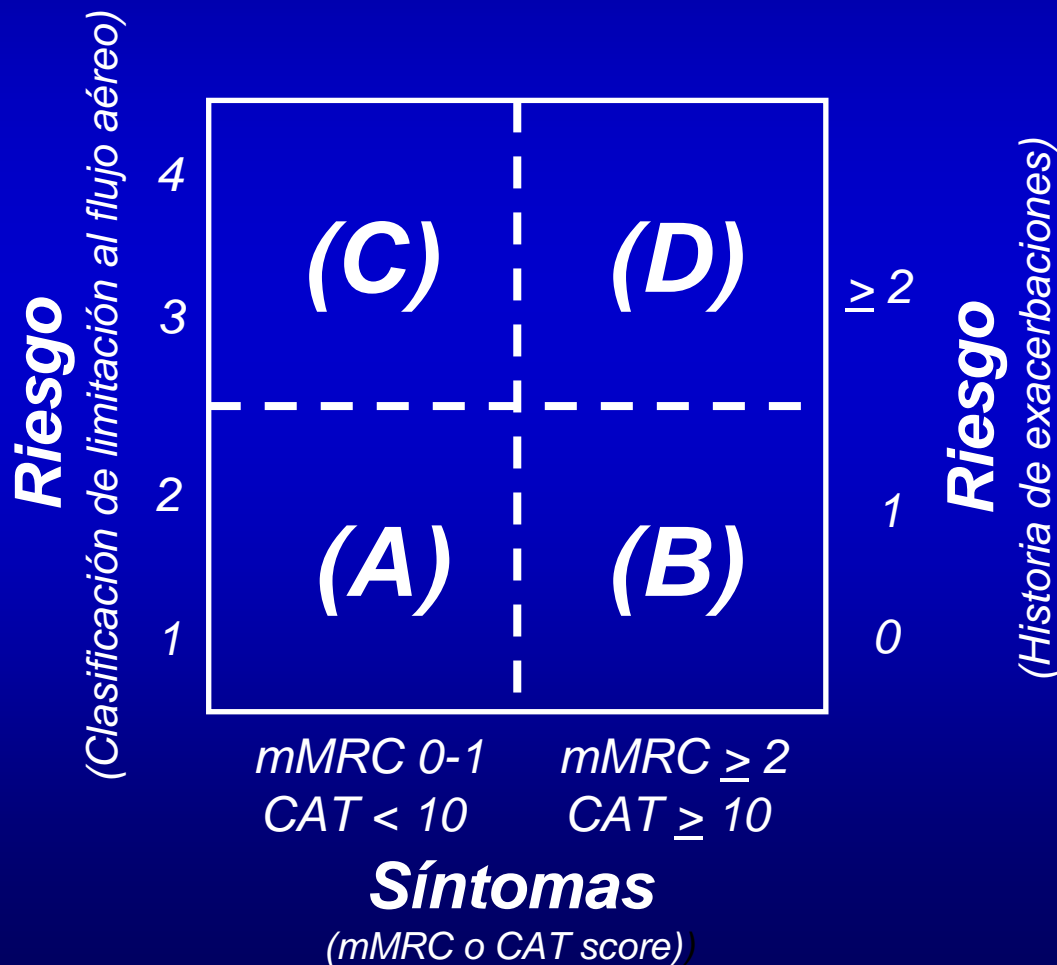
Evaluación combinada de EPOC

Evaluar riesgo de exacerbaciones luego



Evaluación combinada de EPOC

Uso combinado de evaluación



Paciente está ahora en una de cuatro categorías:

A: Menos síntomas, bajo riesgo

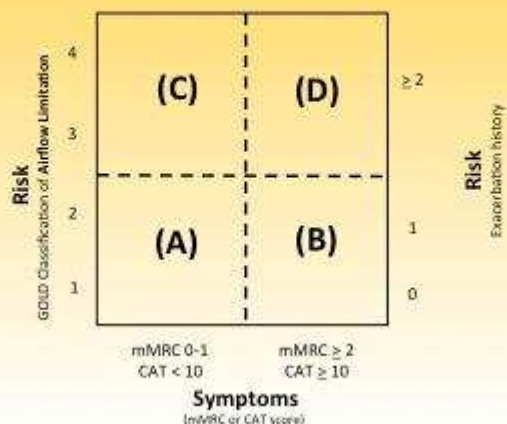
B: Más síntomas, bajo riesgo

C: Menos síntomas, alto riesgo

D: Más Síntomas, alto riesgo

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD

Evaluación Combinada de EPOC



Cuando evalúe riesgo, elija el riesgo más alto de acuerdo con grado GOLD o historia de exacerbac

Paciente	Características	Clasificación espirométrica	Exacerbaciones por año	mMRC	CAT
A	Bajo Riesgo Menos Síntomas	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	Bajo Riesgo Más Síntomas	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Alto Riesgo Menos Síntomas	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Alto Riesgo Más Síntomas	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

EPOC: Evaluación de Comorbilidades

Pacientes con EPOC tienen riesgo aumentado para:

- Enfermedades cardiovasculares
- Osteoporosis
- Infecciones respiratorias
- Ansiedad y Depresión
- Diabetes
- Cáncer de pulmón

Estas comorbilidades pueden influir en la mortalidad y en hospitalizaciones. Deben ser buscadas rutinariamente, y tratadas en forma adecuada.

Diagnóstico Diferencial: EPOC y Asma

EPOC

- *Comienzo edad media de la vida*
- *Síntomas: comienzo lento y progresivo*
- *Larga historia de fumadores*

ASMA

- *Comienzo temprano (a menudo en la niñez)*
- *Síntomas: varían día a día*
- *Síntomas: empeoran a la noche/mañana temprano*
- *También presente :alergia, rinitis, y/o eczema*
- *Historia familiar de asma*

Investigaciones Adicionales

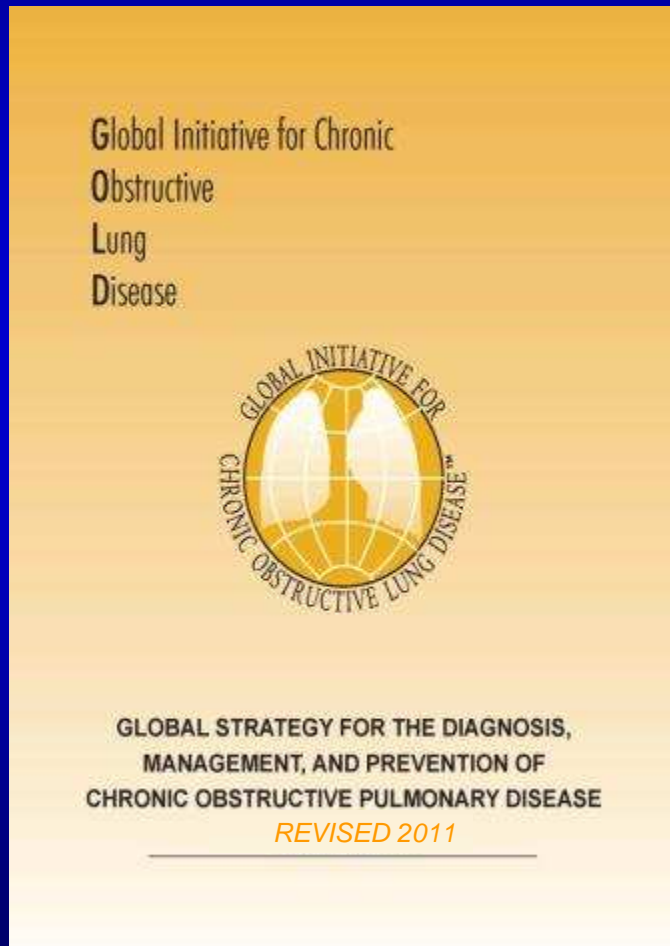
Rx de Tórax: Rara vez diagnóstica pero útil para excluir diagnósticos alternativos y establecer presencia de comorbilidades significativas.

Volumenes pulmonares y Capacidad de Difusión: Ayudan a caracterizar severidad, pero no son esenciales para el manejo del paciente.

Oximetría y Gases en sangre arterial: Oximetría de pulso puede ser usada para evaluar la saturación de oxígeno en un paciente y la necesidad de oxigenoterapia suplementaria.

Dosaje de Alfa-1 Antitripsina: Indicarla cuando EPOC aparece en pacientes Caucásicos menores de 45 años o con una fuerte historia familiar de EPOC.

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2011: Chapters



- *Definición*
- *Diagnóstico y Evaluación*
- *Opciones Terapéuticas*
- *Manejo de EPOC Estable*
- *Manejo de Exacerbaciones*
- *Manejo de Comorbilidades*

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD
Manejo de EPOC estable: Todos los pacientes

■ Evitación de factores de riesgo

- cesación tabáquica
- reducción de polución en el hogar
- reducción exposición ocupacional

■ Vacunación antigripal

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD

Manejo de EPOC estable: No farmacológico

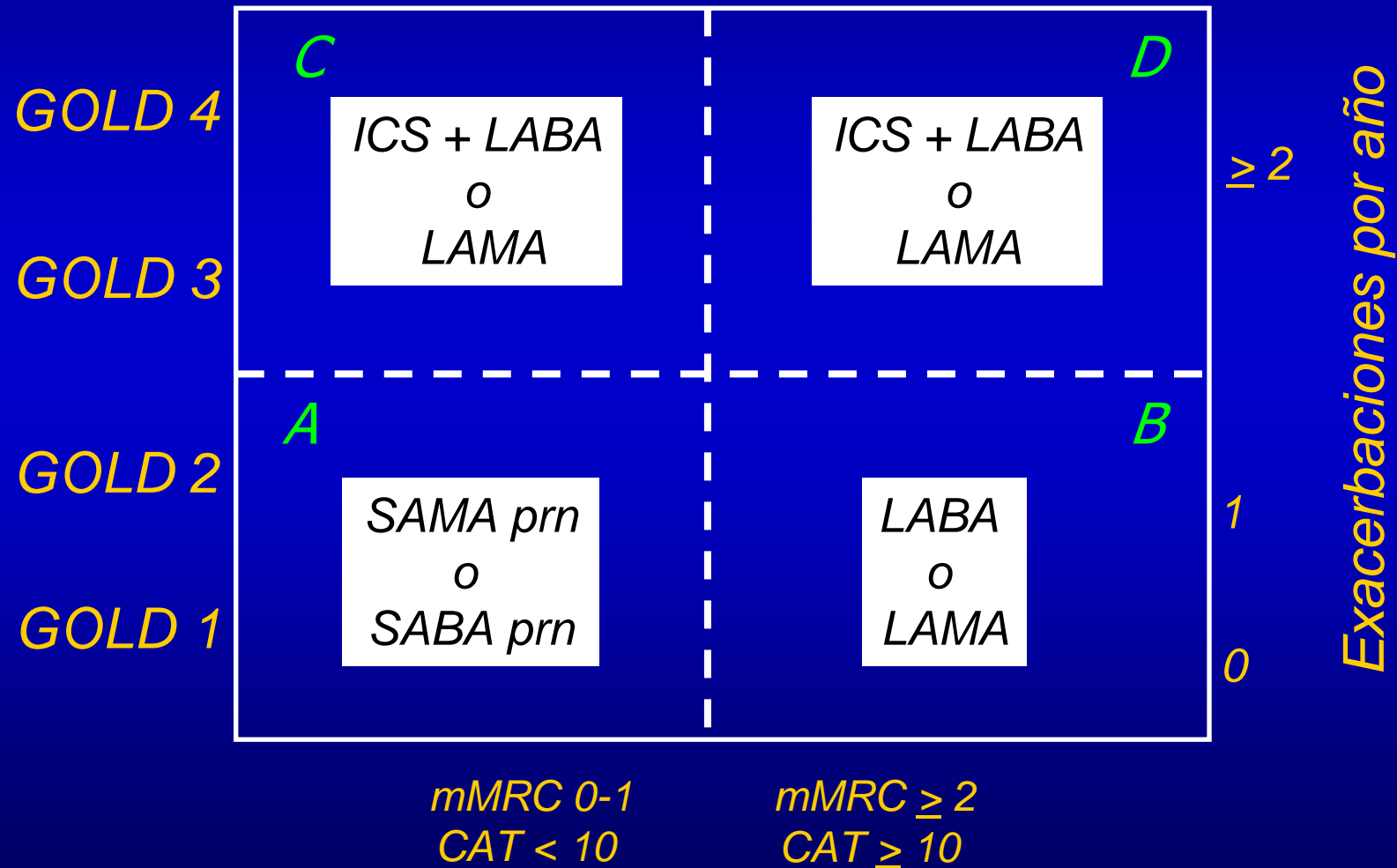
Grupo	Esencial	Recomendado	Dependiendo de guías locales
A	Cesación tabáquica (puede incluir tratamiento farmacológico)	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunación anti-neumococo
B, C, D	Cesación tabáquica (puede incluir tratamiento farmacológico) Rehabilitación pulmonar	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunación anti-neumococo

Manejo de EPOC estable: Terapéutica farmacológica

Grupo	Primera elección	Segunda elección	Elección alternativa
A	SAMA prn o SABA prn	LAMA o LABA o SABA y SAMA	Teofilina
B	LAMA o LABA	LAMA y LABA	SABA y/o SAMA Teofilina
C	ICS + LABA o LAMA	LAMA y LABA	PDE4-inh. SABA y/o SAMA Teofilina
D	ICS + LABA o LAMA	ICS y LAMA o ICS + LABA y LAMA o ICS+LABA y PDE4-inh. o LAMA y LABA o LAMA y PDE4-inh.	Carbocysteína SABA y/o SAMA Teofilina

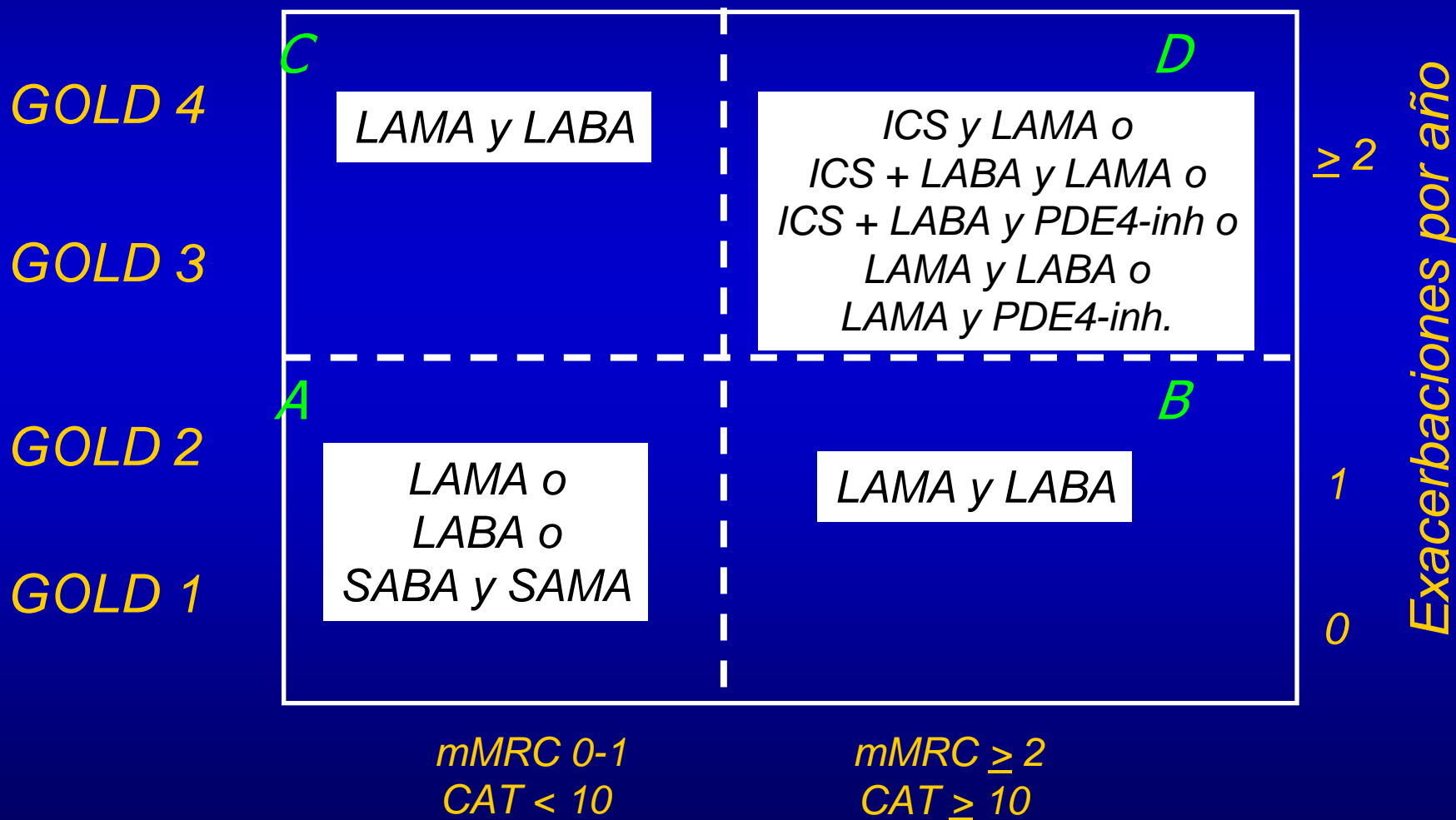
Manejo EPOC estable: Terapéutica farmacológica

Primera Elección



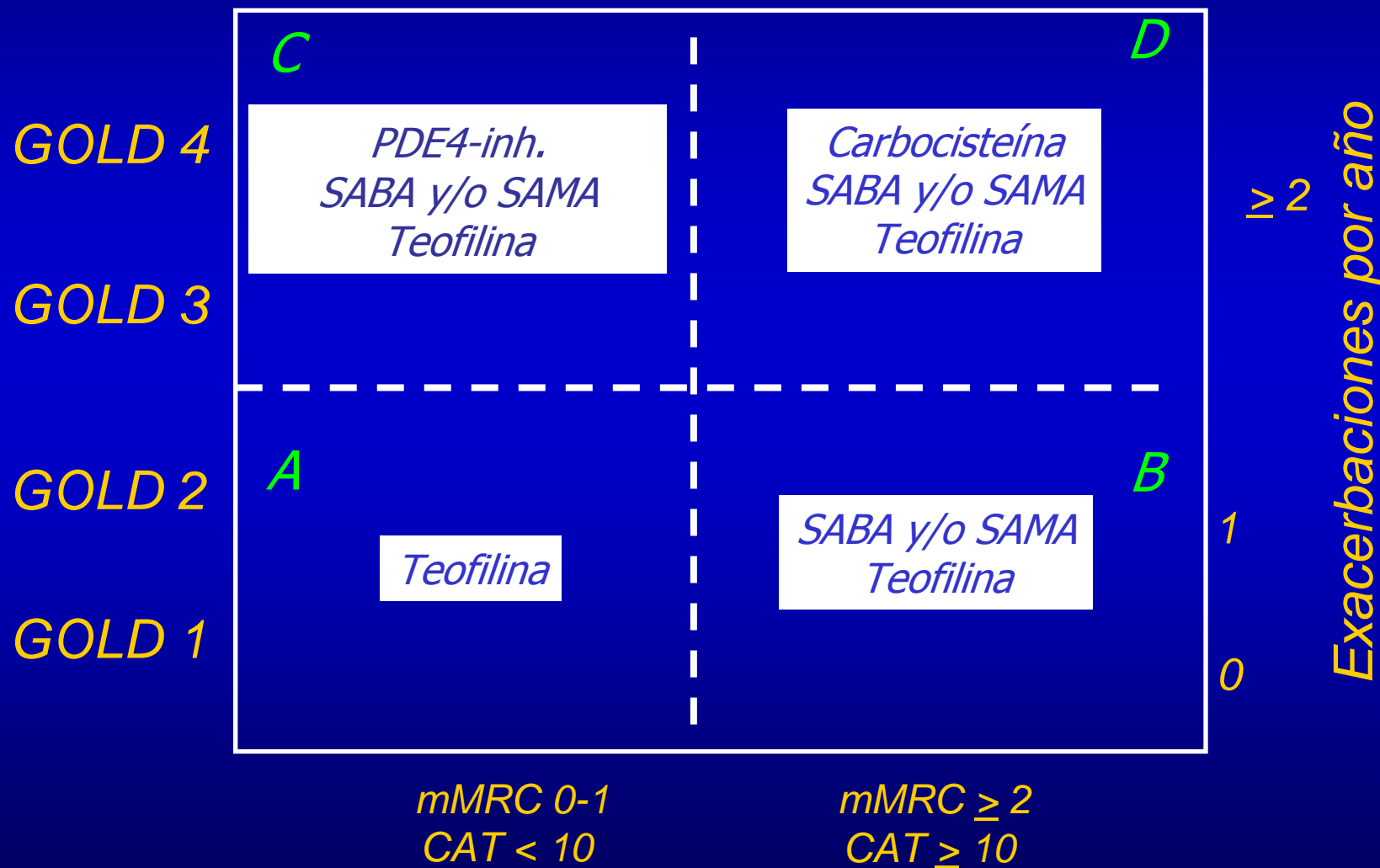
Manejo EPOC estable : Terapéutica farmacológica

Segunda elección



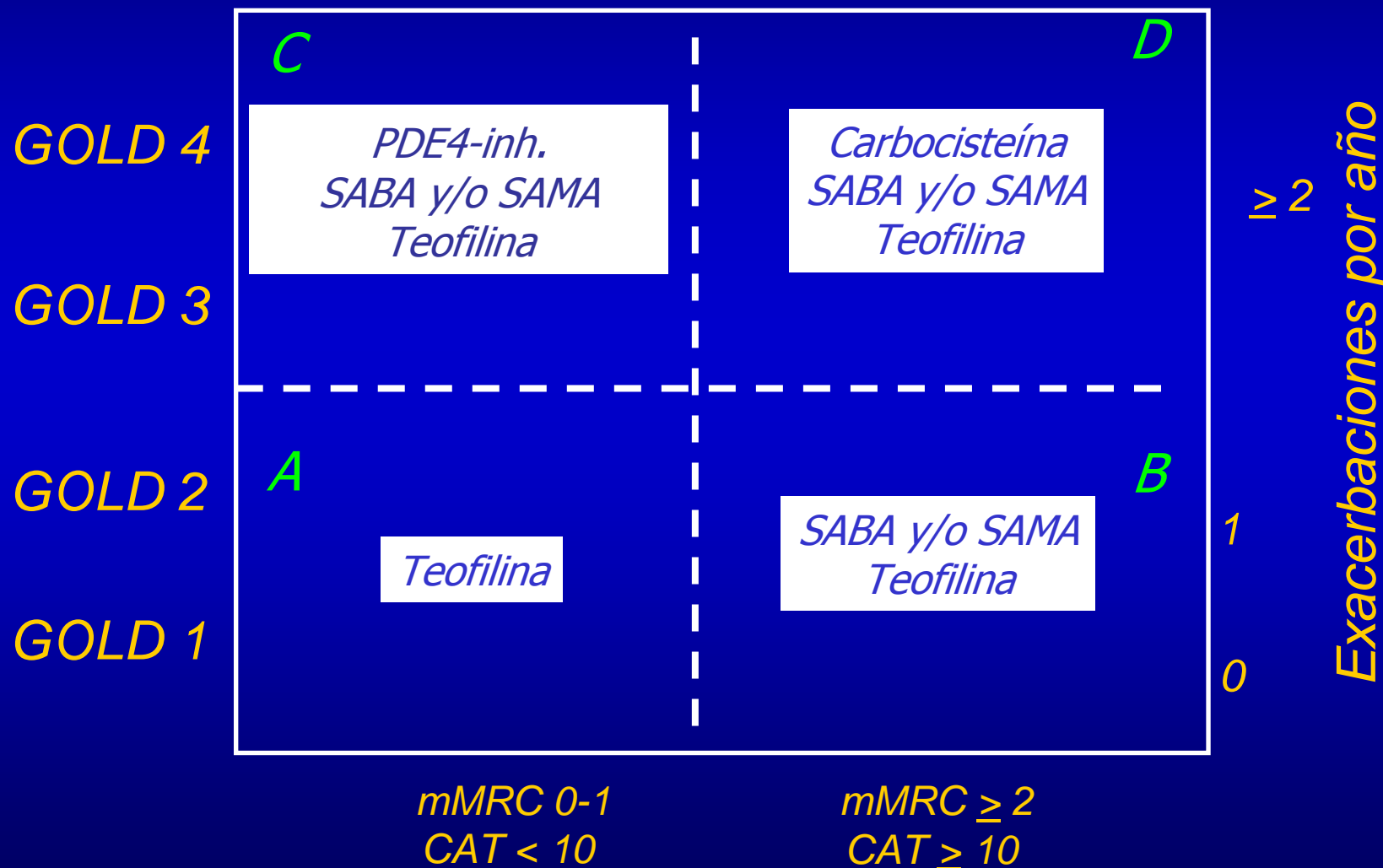
Manejo EPOC estable : Terapéutica farmacológica

Elecciones Alternativas



Manejo EPOC estable : Terapéutica farmacológica

Elecciones Alternativas



Manejo Exacerbaciones

Una exacerbación de EPOC es:

"un evento agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente que van más allá de las variaciones normales día-a-día y lleva a un cambio en la medicación."

EPOC: Consecuencias de las Exacerbaciones



Manejo de Exacerbaciones: Opciones Terapéuticas

Oxígeno: suficiente para mejorar la hipoxemia (target saturación de 88-92%).

Broncodilatadores: Beta₂-agonistas inhalados de acción corta con o sin Anticolinérgicos de acción corta.

Corticoesteroides sistémicos: Acortan el tiempo de recuperación, mejoran función pulmonar (FEV₁) e hipoxemia arterial (PaO₂), y reducen el riesgo de recaída temprana, fallo de tratamiento, y acortan estadía hospitalaria. Se recomienda una dosis de 30-40 mg prednisolone por día por 10-14 días .

Manejo de Exacerbaciones: Opciones Terapéuticas

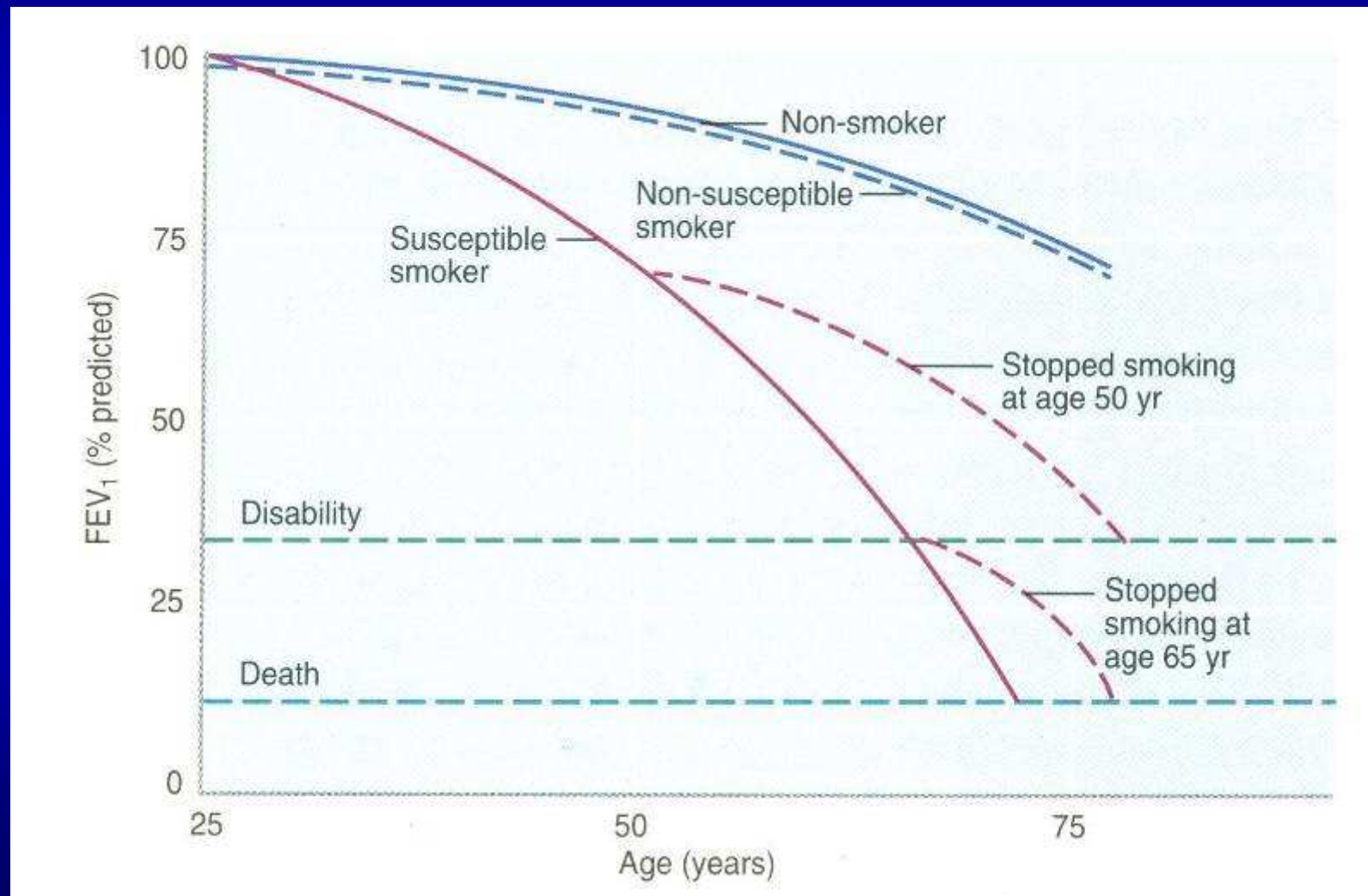
Antibióticos deben indicarse a pacientes con:

- *Tres síntomas cardinales: aumento de la disnea, aumento del volumen del esputo, y aumento de la purulencia de la expectoración.*
- *Aquellos que requieren ventilación mecánica.*

Objetivos del tratamiento

- ◆ Aliviar los síntomas
- ◆ Prevenir la progresión de la enfermedad
- ◆ Mejorar la tolerancia al ejercicio
- ◆ Mejorar el estado de salud
- ◆ Prevenir y tratar las exacerbaciones
- ◆ Reducir la mortalidad

Cesación tabáquica y Función Pulmonar





NUEVOS TRATAMIENTOS
EN CESACIÓN
TABAQUICA

Rehabilitación Respiratoria

Impacto	Grado de Evidencia
Mejoría en la capacidad de ejercicio	A
Mejoría en la tolerancia al ejercicio de m. Inferiores	A
Mejoría en la tolerancia al ejercicio de m. superiores	B
Mejoría al entrenamiento de músculos respiratorios	C
Mejoría en la calidad de vida	A
Reducción de la disnea	A
Reducción hospitalizaciones y días de internación	A
Reducción costos del sistema de salud	A
Mejoría en la sobrevida	B

NETT Trial (NEJM 2003)

(National Emphysema Treatment Trial)

- 1218 randomizados (de 3777 evaluados)
 - 608 LVRS
 - 610 Rehabilitación Respiratoria
- 29.2 meses seguimiento
- Mortalidad a 90 días
 - LVRS: 7.9%
 - Rehab.Resp.: 1.3% ($p < 0.001$)
- Mortalidad en alto riesgo
 - 28.6% LVRS y 0% en RP ($p < 0.001$)
- Mortalidad en No alto riesgo: 5.2% LVRS y 1.5% RP, $p = 0.001$
- Conclusión:
 - Rehab.Resp. para todos, excepto
 - LVRS para pacientes con:
 - enfisema a pred.lob.superiores y baja capacidad de trabajo (10W)

Educación

- ✓ Resultados:
 - ✓ En asma (Evidencia A):
 - ✓ Aumenta adherencia al tratamiento
 - ✓ Reduce medicación rescate
 - ✓ Mejora calidad de vida
 - ✓ Reduce uso servicios salud
 - ✓ En EPOC (Evidencia B)
 - ✓ Reduce el n^o visitas médicas
 - ✓ Disminuye medicación rescate
 - ✓ Disminuye hospitalizaciones>>>costo
 - ✓ Mejora el manejo de la enfermedad

Oxigenoterapia Crónica Domiciliaria (ODC)

- Mejora la sobrevida de los pacientes con EPOC e hipoxemia crítica
 - En Argentina hay sub-prescripción:
 - 5.000 vs 15.000: sub-prescripción
 - Indicaciones erróneas
 - Falta de conocimiento médico
 - Sistema de Seguridad Social: Falta de soporte económico
 - Indicaciones CAOD en estabilidad clínica:
 - PaO₂ < 55 mmHg (Evidencia A)
 - PaO₂ 56-59 mmHg (Evidencia D)
 - Con HTP, cor pulmonale o poliglobulia (>55%)
 - Resultados (Evidencia A)
 - Prolonga sobrevida
 - Mejora la calidad de vida
- Consenso Argentino de ODC, Medicina BA 1998

Vacuna antigripal

- Indicación
 - *Mayores de 65 años
 - *Enf. Crónicas (ICC, DBT, IRC, IHC, Inmunosuprimidos)
 - *Enf. respiratorias crónicas (EPOC, asma, bronquiectasias, etc)
 - *Comunidades cerradas
 - *Personal de salud
- Anual (otoño), protección de tres cepas
- Evidencia C
- Disminución en la morbilidad (52%)
- Disminución de la mortalidad (70%)

Consenso Argentino EPOC 2004

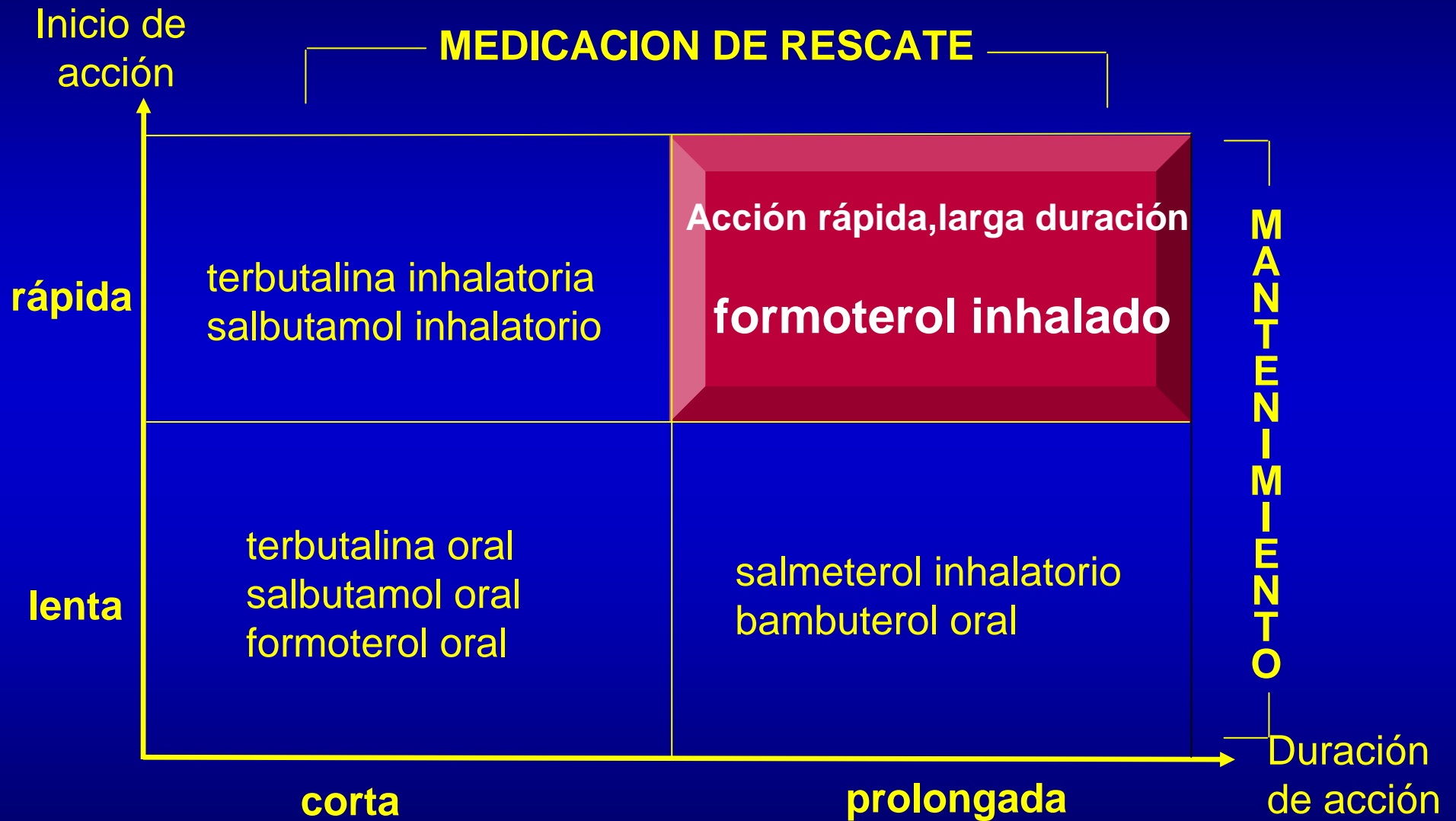
Nichol K et al. *Ann Intern Med* 1999; 130: 397-403.

Nichol K. et al. *N Engl J Med* 1994;331:778-784.

Vacuna antineumocócica

- No su uso generalizado (Evidencia B)
- Indicación
 - *Mayores de 65 años
 - *Enf. Crónicas(ICC,DBT, IRC,IHC, Inmuspr)
 - *Enf. respiratorias crónicas ?
(EPOC,asma,bronquiectasias,etc)
 - *Comunidades cerradas
 - *Personal de salud Asplénicos,
linfomas,mieloma, s. nefrótico, alcoholismo
- Unica revacunación a los 5 años

Clasificación de los β_2 -agonistas



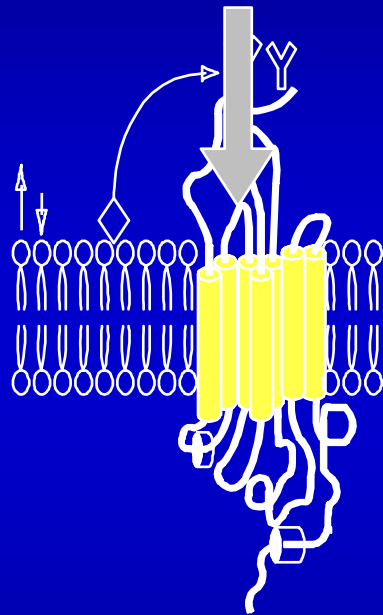
Broncodilatadores de Acción Prolongada (LABA-Ultra LABA-LAMA)

- Beta adrenérgicos
 - Salmeterol y Formoterol: Dos veces al día
 - Una vez día : (En desarrollo Carmoterol, Indacaterol, GSK- 678.007)
- Anticolinérgicos
 - Tiotropio: Una vez por día
 - (En desarrollo Aclidinium, Glicopirrolato, GSK 233.705)

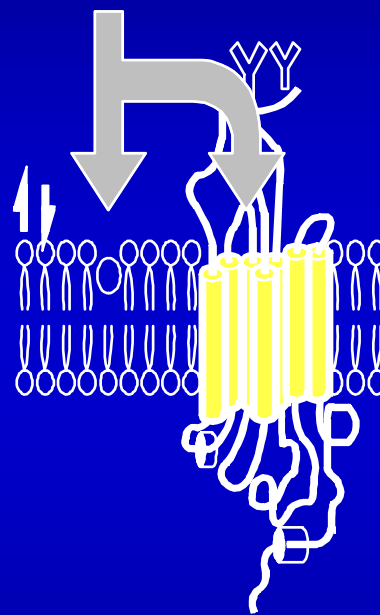
Teoría de la Difusión microquinética

Biofase acuosa

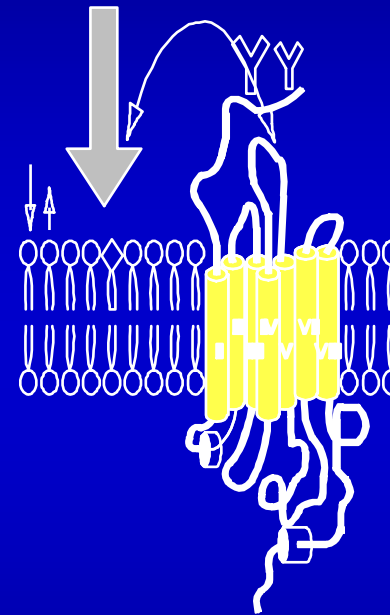
Membrana celular
con receptor β_2



Salbutamol
Hidrofílico
Corta duración
Acción rápida

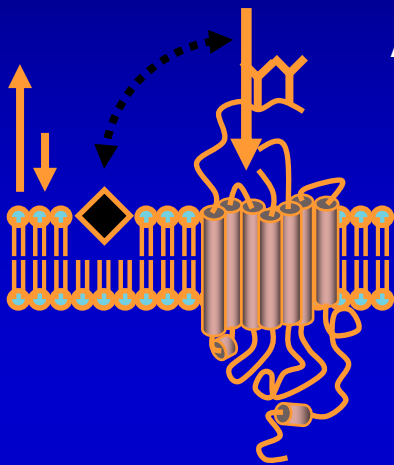


Formoterol
Intermedio
Larga duración
Acción rápida



Salmeterol
Lipofílico
Larga duración
Acción lenta

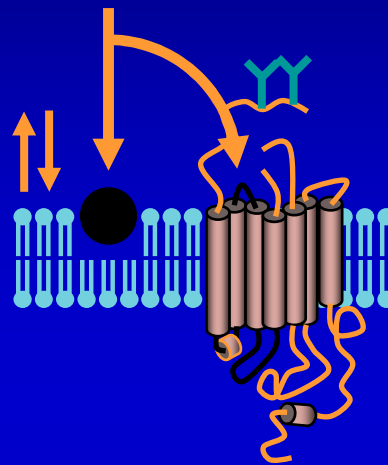
Lipofílicidad provee 12 horas de duración de acción



Salbutamol

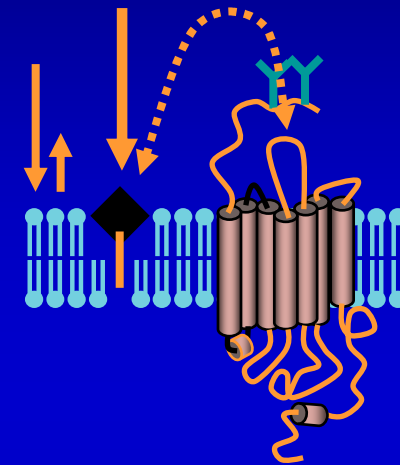
- Hydrophilic (water soluble)
- Is not retained by lipophilic part of cell membrane
- Fast removal by diffusion

Aqueous biphas



Formoterol

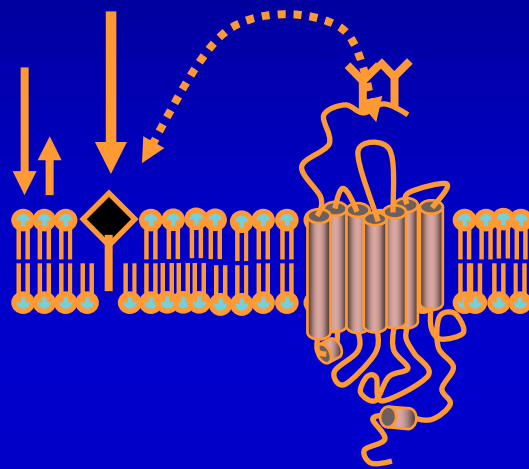
- Partially hydrophilic, partially lipophilic
- Some retained in lipophilic part of cell membrane
- Slow release from cell membrane



Salmeterol

- Lipophilic (fat soluble)
- Retained in lipophilic part of cell membrane
- Slow release from cell membrane

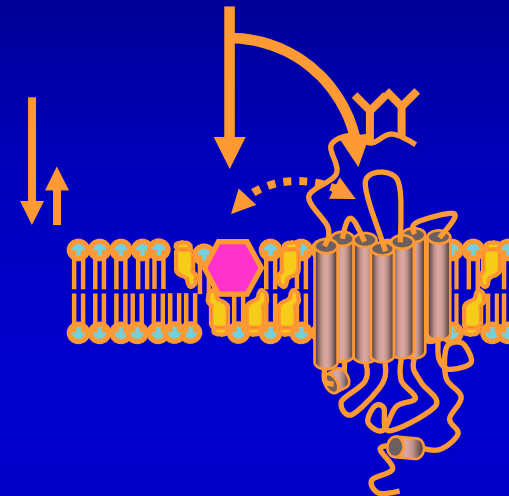
Lipofílicidad provee 12 horas de duración de acción:interacción con “balsa” lipídica provee 24 horas



Aqueous
biphas

Salmeterol

- Lipophilic (fat soluble)
- Retained in lipid membrane
- Slow release from cell membrane
- 12 hours duration of action



Indacaterol

- Lipophilic (fat soluble)
- Retained in raft domain of lipid membrane
- Ultra slow release from cell membrane
- 24 hours duration of action

Beta-2 adrenérgicos

Nombre	Com. de Acción	Duración
*Acción Rápida (SABA)		
Salbutamol	5 min	6 horas
Fenoterol	5 min	6 horas
Terbutalina	5 min	6 horas
*Acción prolongada (LABA)		
Salmeterol	30 min	12 horas
*Acción rápida y prolongada (LABA)		
Formoterol	5 min	12 horas
*Acción rápida y ultraprolongada (Ultra LABA)		
Indacaterol	5 min	24 horas

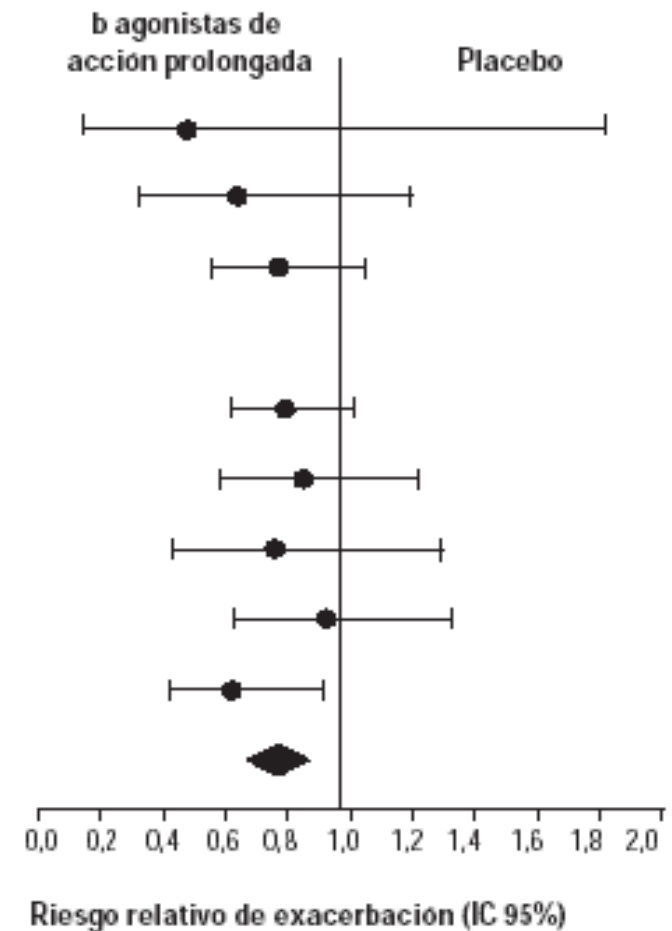
Broncodilatadores de Acción Prolongada

- Preferencia los BD de acción prolongada
- Mejoría sintomática (Evidencia A)
- Mejoría funcional (Evidencia A)
- No alteran la velocidad de caída FEV₁ (Evid.A)
- Aumento capac. Ejercicio (Evid. A)
- Mejor uso combinado (Evid. A)
- Disminuyen las exacerbaciones

LABA y Exacerbaciones Meta-análisis

Fuente	Nº de pacientes	Medicam	Durac. del estudio sem.	Riesgo relativo de exacerbación (IC 95%)
Wadibo et al, ⁴³ 2002	183	Formoterol	12	0,49 (0,13 to 1,88)
Van Noord et al, ⁴⁴ 2000	144	Salmeterol	12	0,65 (0,34 to 1,23)
Chapman et al, ⁴⁵ 2000	408	Salmeterol	24	0,79 (0,58 to 1,07)
Jones and Bosh, ⁴⁶ 1997	326	Salmeterol	16	NR
Rossi et al, ⁴⁷ 2002	856	Formoterol	52	0,81 (0,64 to 1,03)
Dahl et al, ⁴⁸ 2001	780	Formoterol	12	0,87 (0,60 to 1,03)
Aalbers et al, ⁴⁹ 2002	687	Formoterol	12	0,78 (0,44 to 1,36)
Rennard et al, ⁵⁰ 2001	405	Salmeterol	12	0,95 (0,65 to 1,37)
Mahler et al, ⁵¹ 1999	411	Salmeterol	12	0,63 (0,42 to 0,95)
Resumen conjunto	4198			0,79 (0,69 to 0,90)

Sin y col. JAMA 2003; 290: 2301-2312



Intervenciones que disminuyen las exacerbaciones

- 1. Cesación de tabaco
- 2. Drogas
 - Oxígeno
 - Ipratropio + salbutamol
 - Tiotropio
 - Corticoides Inhalados
 - Asociación LABA + CI
- 3. Vacuna Antigripal
- 4. LVRS
- 5. Rehabilitación Respiratoria

CHEST[®]

Official publication of the American College of Chest Physicians

CHEST
ONLINE

Safety and Efficacy of Combined Long-Acting β -Agonists and Inhaled Corticosteroids vs Long-Acting β -Agonists Monotherapy for Stable COPD

Gustavo J. Rodrigo, José A. Castro-Rodriguez and Vicente Plaza

Chest 2009; 136:1029-1036; Prepublished online July 24, 2009;
DOI 10.1378/chest.09-0821

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at:
<http://chestjournal.chestpubs.org/content/136/4/1029.full.html>

CHEST is the official journal of the American College of Chest Physicians. It has been published monthly since 1935. Copyright 2009 by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Road, Northbrook, IL 60062. All rights reserved. No part of this article or PDF may be reproduced or distributed without the prior written permission of the copyright holder.
(<http://chestjournal.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml>)
ISSN: 0012-3692

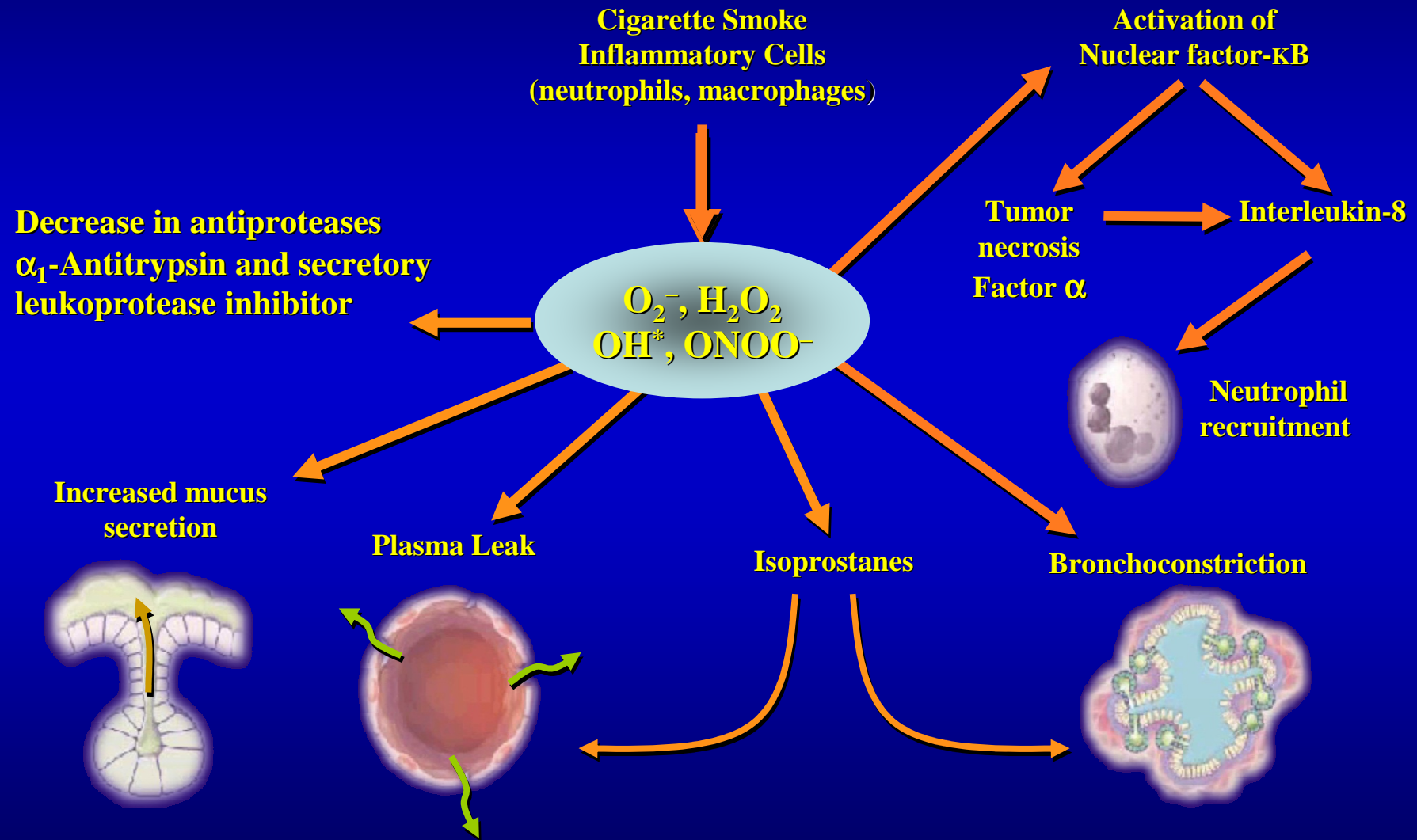
Corticoides Inhalados

	Copenhagen	EUROSCOP	LHS II	ISOLDE
Efecto FEV ₁	3.1 ml/a (NS)	12 ml/a (NS)	2.8 ml/a (NS)	9 ml/a (NS)
Calidad de vida	----		No impacto	37% mayor deterioro con placebo
Exacerbaciones	No impacto		-----	25% reducción

N° total: 3.434 pacientes

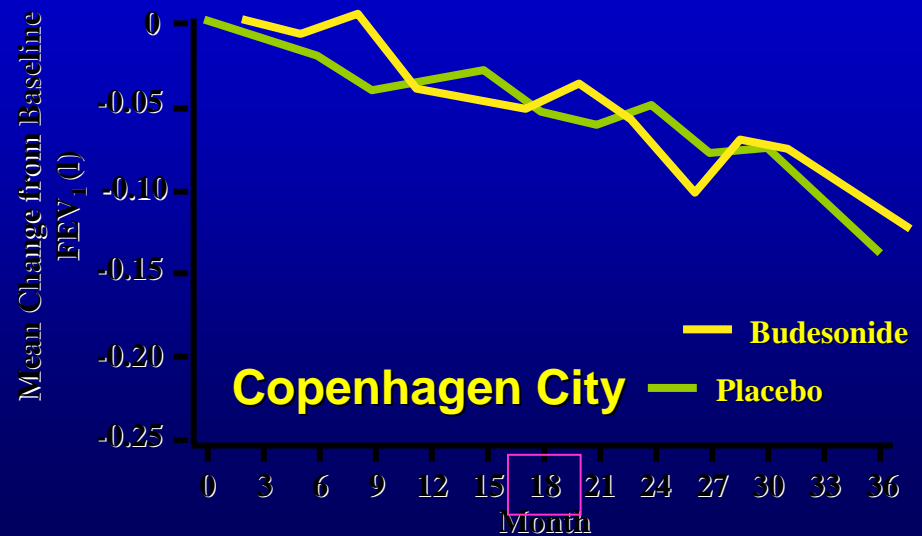
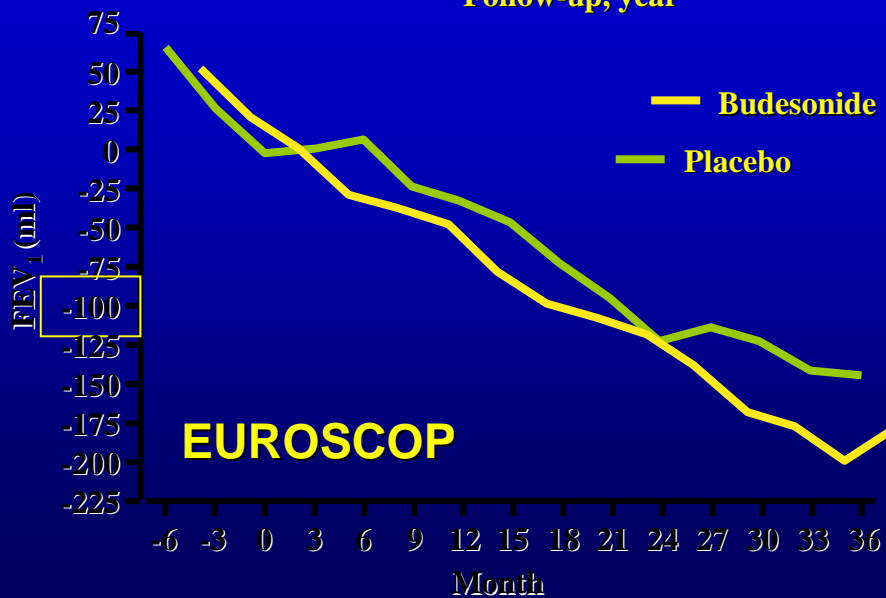
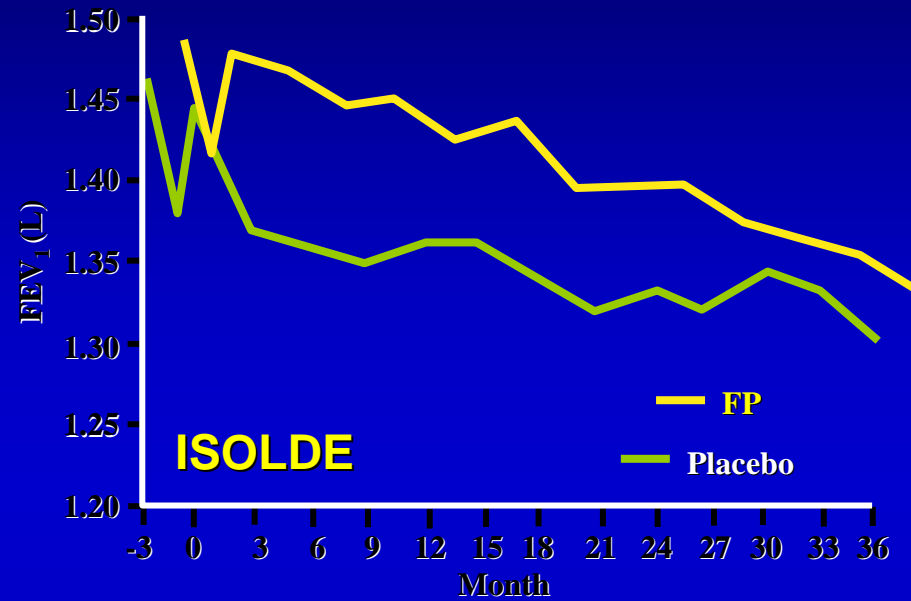
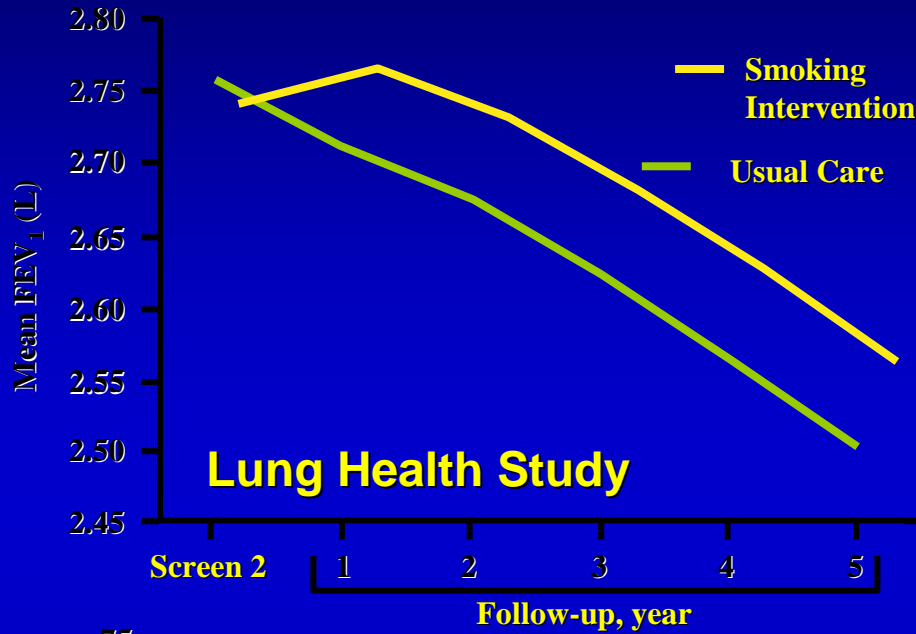
- Suhterland et al. (Thorax 2003) y Highland et al. (AIM 2203): Meta-análisis sobre la falta de efecto de CI sobre el FEV1
- Alsaeedi et al. (AJM 2002): ↓ 30% exacerbac. En EPOC severa y muy severa

Inflamación en EPOC



Barnes PJ, NEJM. 2000;343:269-280.

Declinación Función Pulmonar en EPOC:



Análisis agrupado sobre efecto de los CIs sobre la mortalidad

Thorax Online First, published on October 14, 2005 as 10.1136/thx.2005.045385

Inhaled Corticosteroids And Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

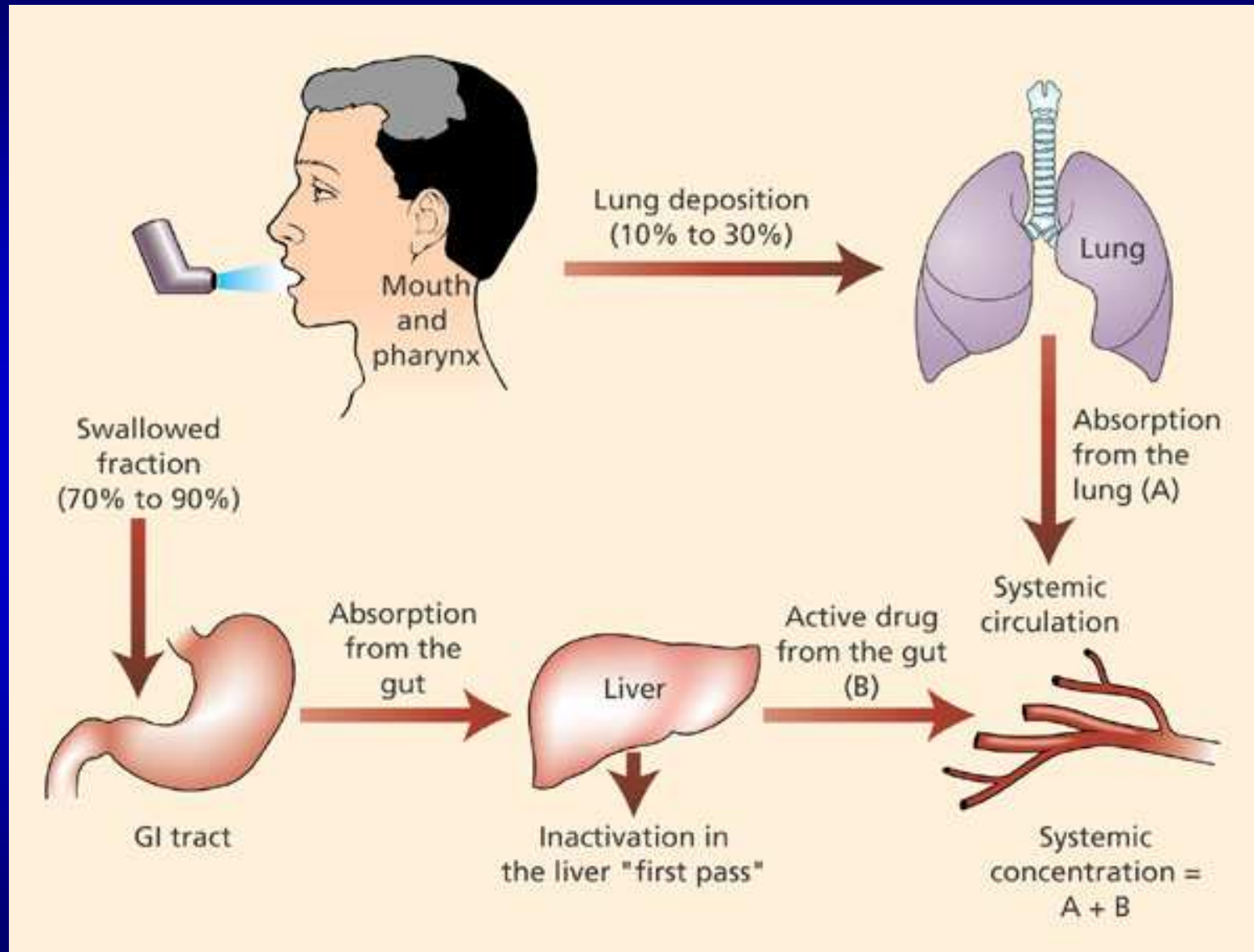
(Running Head: Corticosteroids Reduce Mortality in COPD)

Don D. Sin (1,2); Lieling Wu (2); Julie A. Anderson (3); Nick R. Anthonisen (4); A. Sonia Buist (5); P. Sherwood Burge (6); Peter M. Calverley (7); John E. Connett (8); Bertil Lindmark (9); Romain A. Pauwels (10)†; Dirkje S. Postma (11); Joan B. Soriano (12); Wojciech Szafranski (13); Jørgen Vestbo (14)

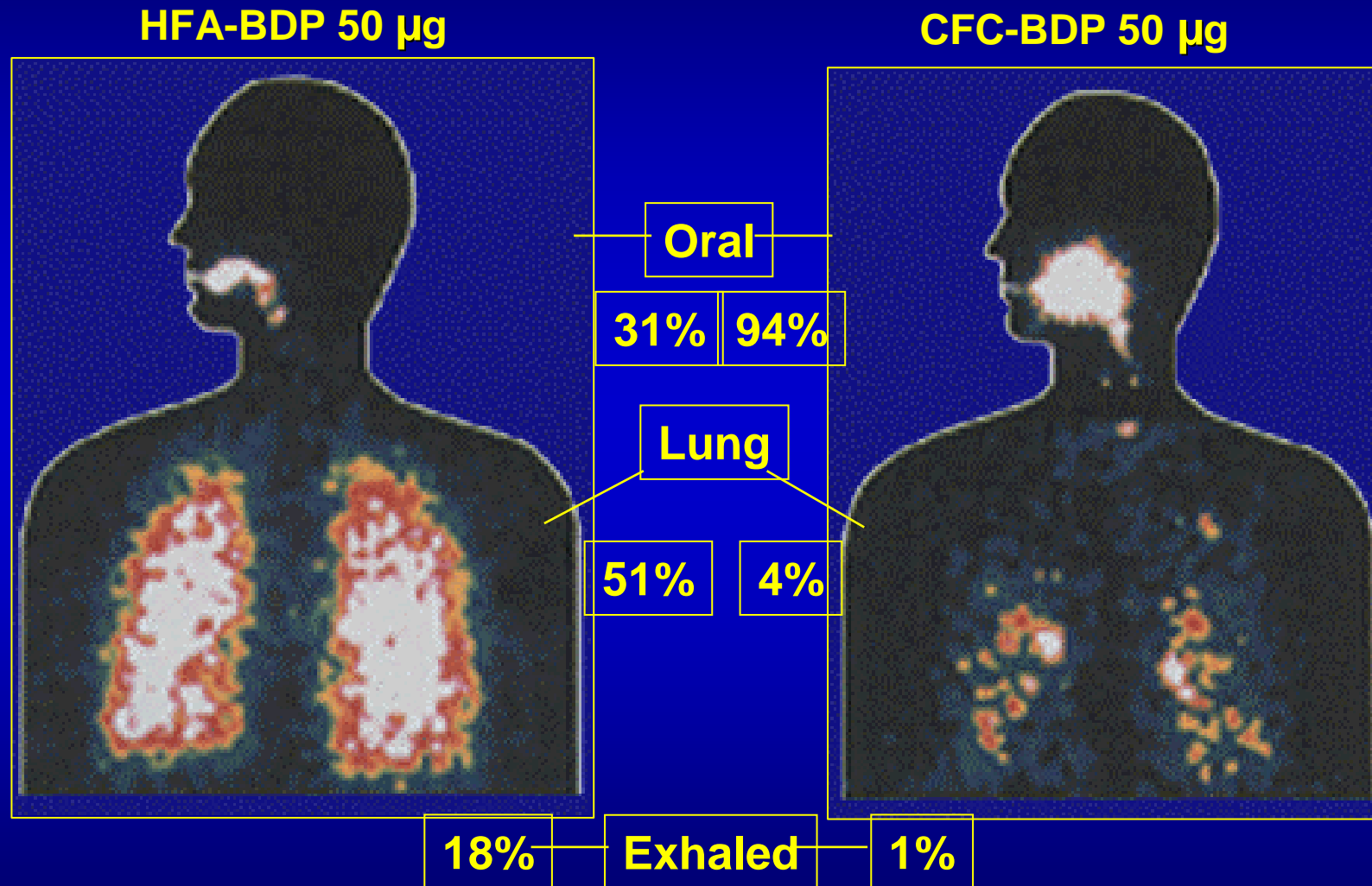
7 estudios clínicos
5085 pacientes
12 meses

CIs:
reducen 25% mort.
Espec. mujeres (HR 0.46
y ex fumadores (HR 0.6

CI: Efectos sistémicos

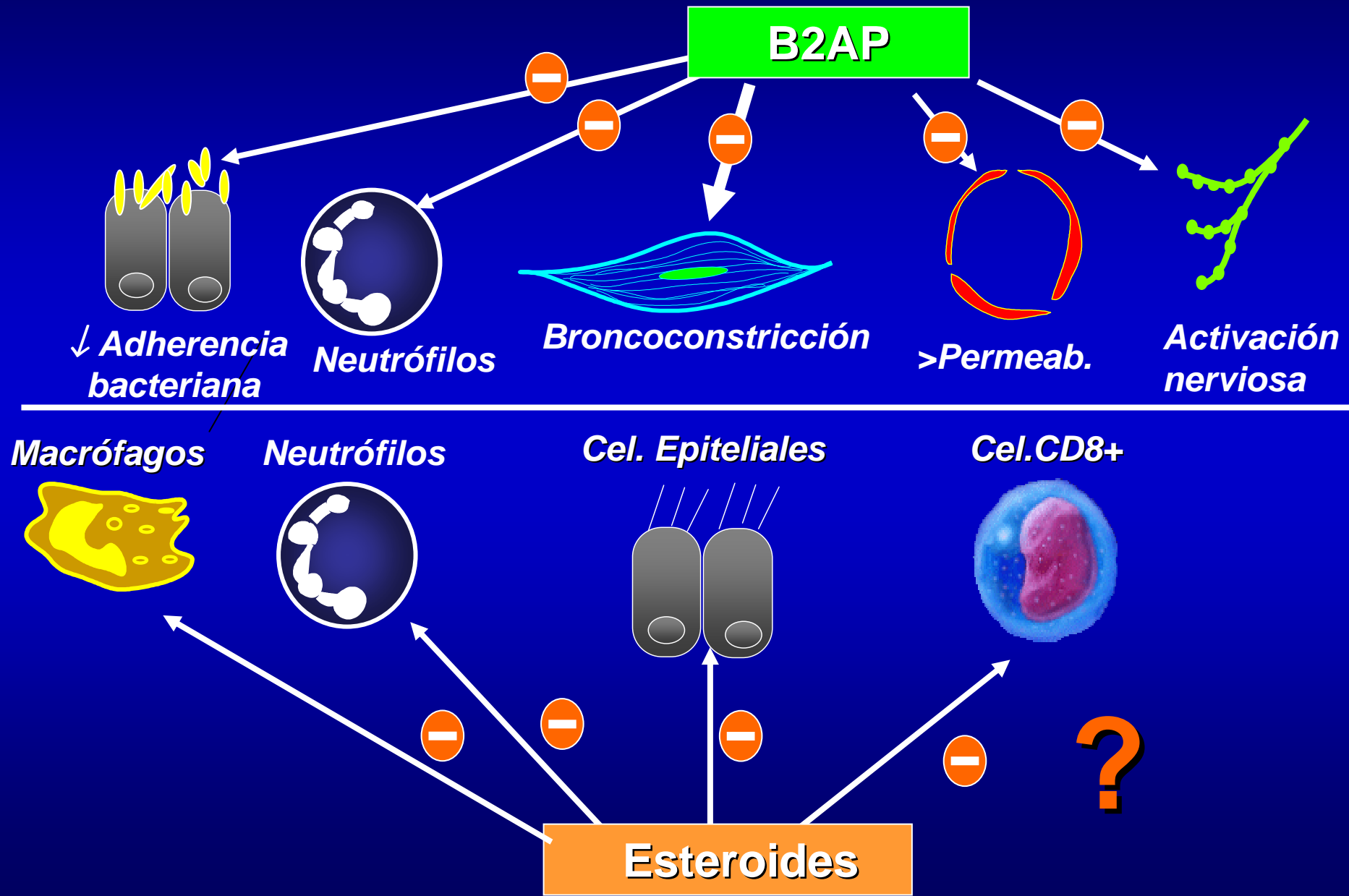


Deposición de BDP en voluntarios sanos

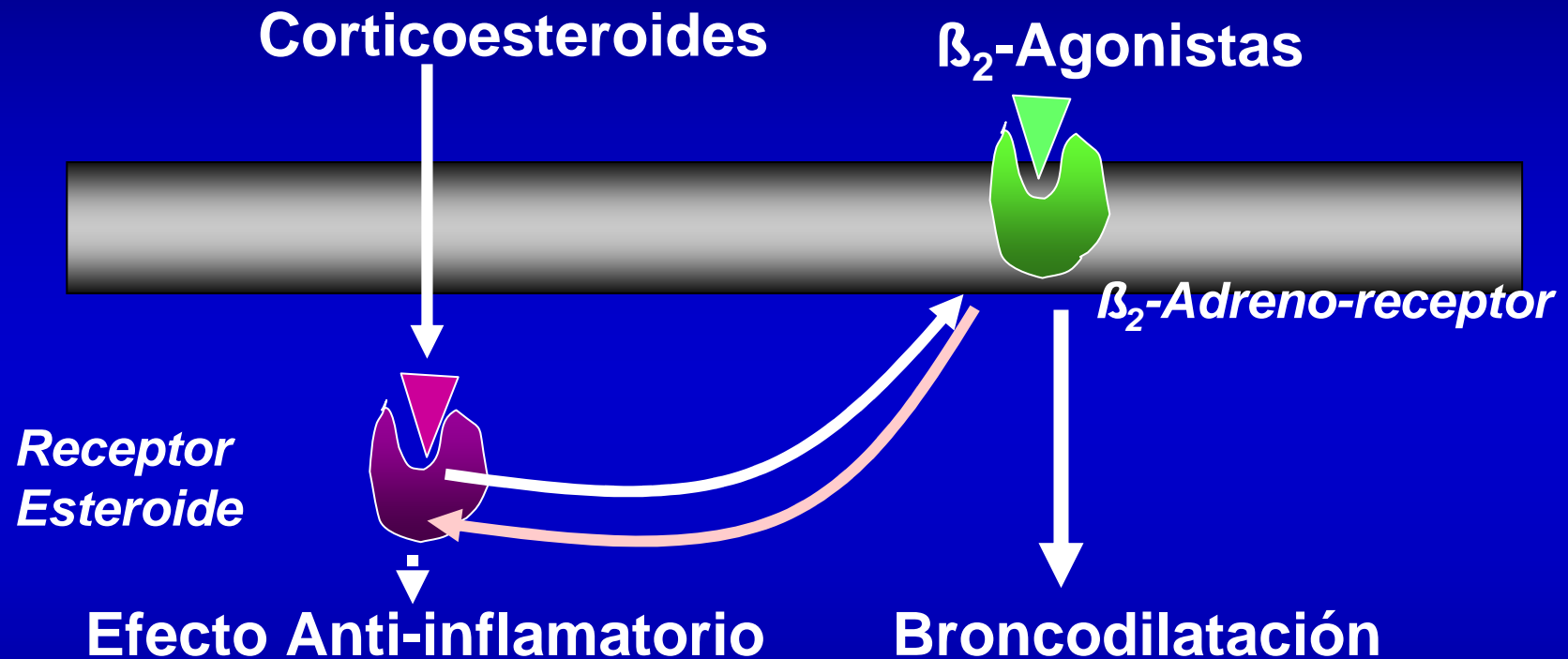


Leach CL et al. Eur Respir J 1998; 12(6): 1346-53

TRATAMIENTO DE EPOC: EFECTOS CELULARES



INTERACCIONES ENTRE CORTICOESTEROIDES Y β_2 -AGONISTAS

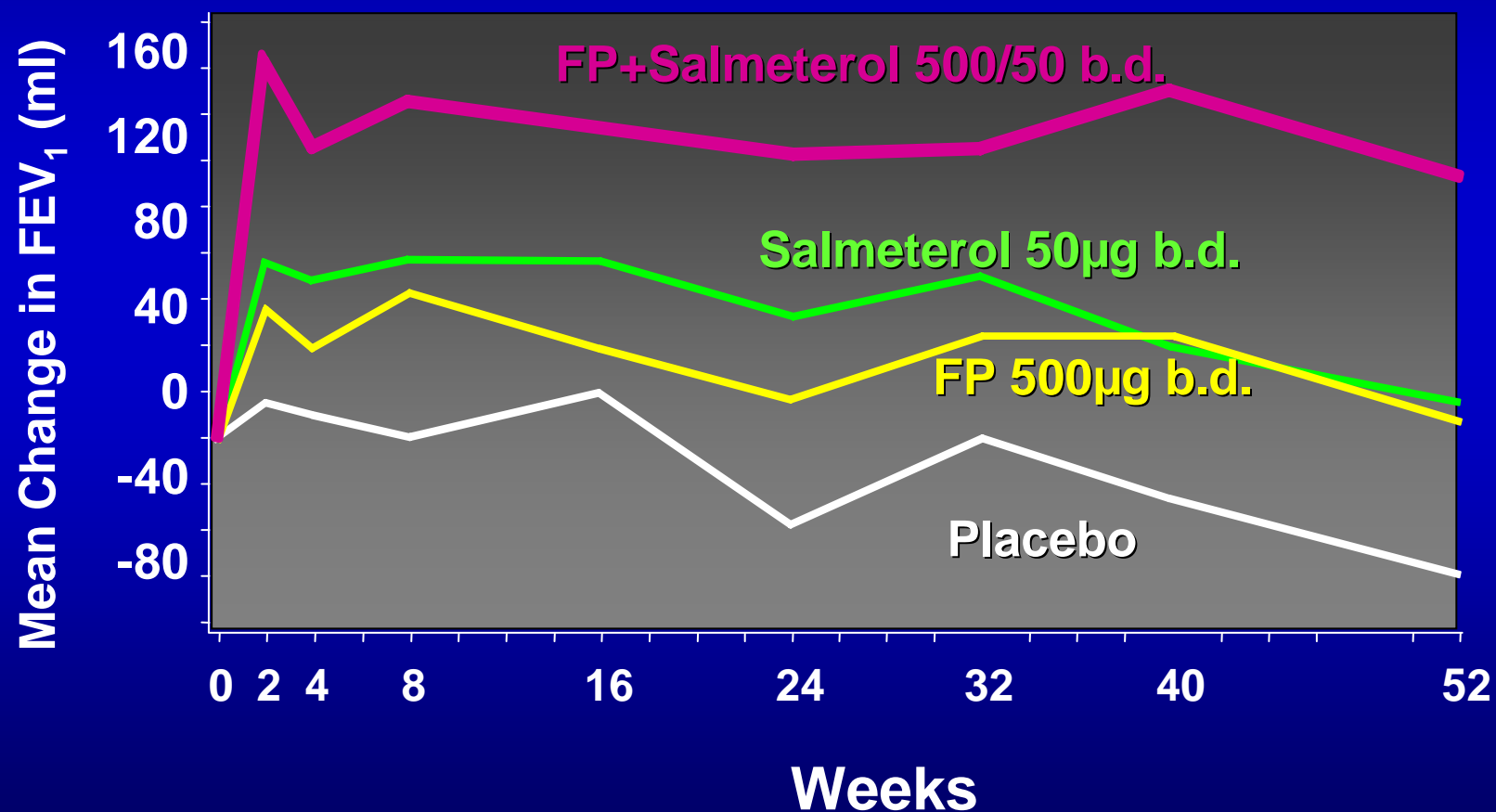


- **Efecto de esteroides sobre efectos de β_2 -agonistas**
- **Efecto de β_2 -agonistas sobre efectos de esteroides**

EFECTO de LABA/ICS EN EPOC

TRISTAN study

COPD patients: FEV₁ ~42% predicted; n~ 370/group



Calverley P et al: Lancet 2003



Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Peter M.A. Calverley, M.D., Julie A. Anderson, M.A., Bartolome Celli, M.D., Gary T. Ferguson, M.D., Christine Jenkins, M.D.,
Paul W. Jones, M.D., Julie C. Yates, B.S., and Jørgen Vestbo, M.D., for the TORCH investigators*

Calverley PM et al. NEJM 2007;356:775-89

TORCH: Resumen de resultados

SFC 50/500, en pacientes EPOC con FEV < 60%

- **Mejora sobrevida vs placebo**
- **Mejora el estado de salud vs placebo**
- **Reduce significativamente la tasa de exacerbaciones vs placebo**
- **Mejora significativamente la función pulmonar vs placebo**
- **Es generalmente bien tolerado(3 años sin efectos sistémicos ni sobre huesos o cataratas)**
- **Aumento de casos de neumonía, sin aumento de mortalidad por ésta causa en FP o SFC**

Calverley et al. NEJM 2007

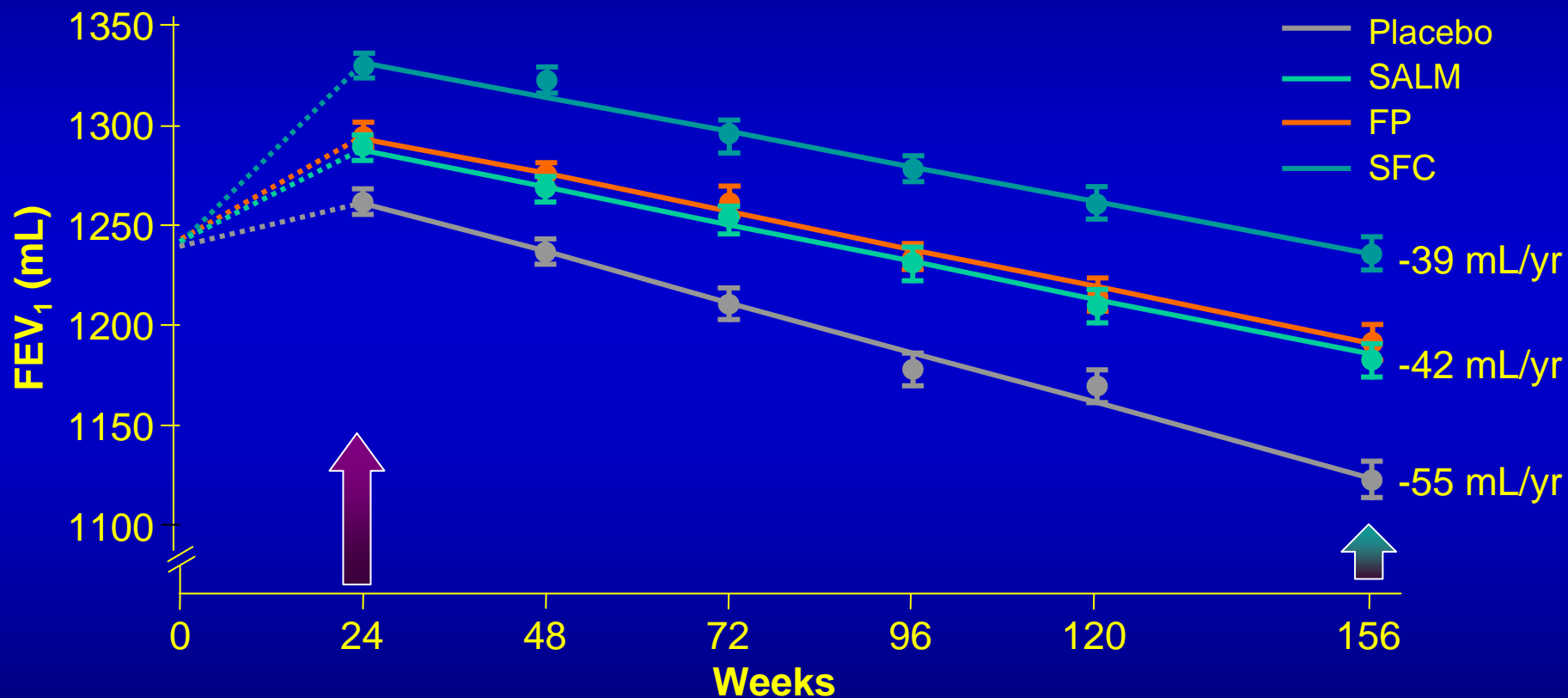
TORCH: Conclusiones

- **EPOC es la única causa mayor de mortalidad que está aumentando su prevalencia.**
- **TORCH es el primer estudio en demostrar un beneficio de la farmacoterapia en la sobrevida de pacientes con EPOC**
- **La magnitud del efecto tratamiento (17.5% reducción en mortalidad, 2.6% reducción absoluta) es clínicamente importante y comparable con la cesación tabáquica en EPOC**

SFC también disminuyó las exacerbaciones y mejoró el estado de salud y función pulmonar

- **SFC fue generalmente bien tolerado a lo largo de los tres años. Hubo un aumento de casos de neumonía sin aumento de mortalidad**

SFC disminuye la tasa de declinación de función pulmonar a lo largo de 3 años (TORCH)

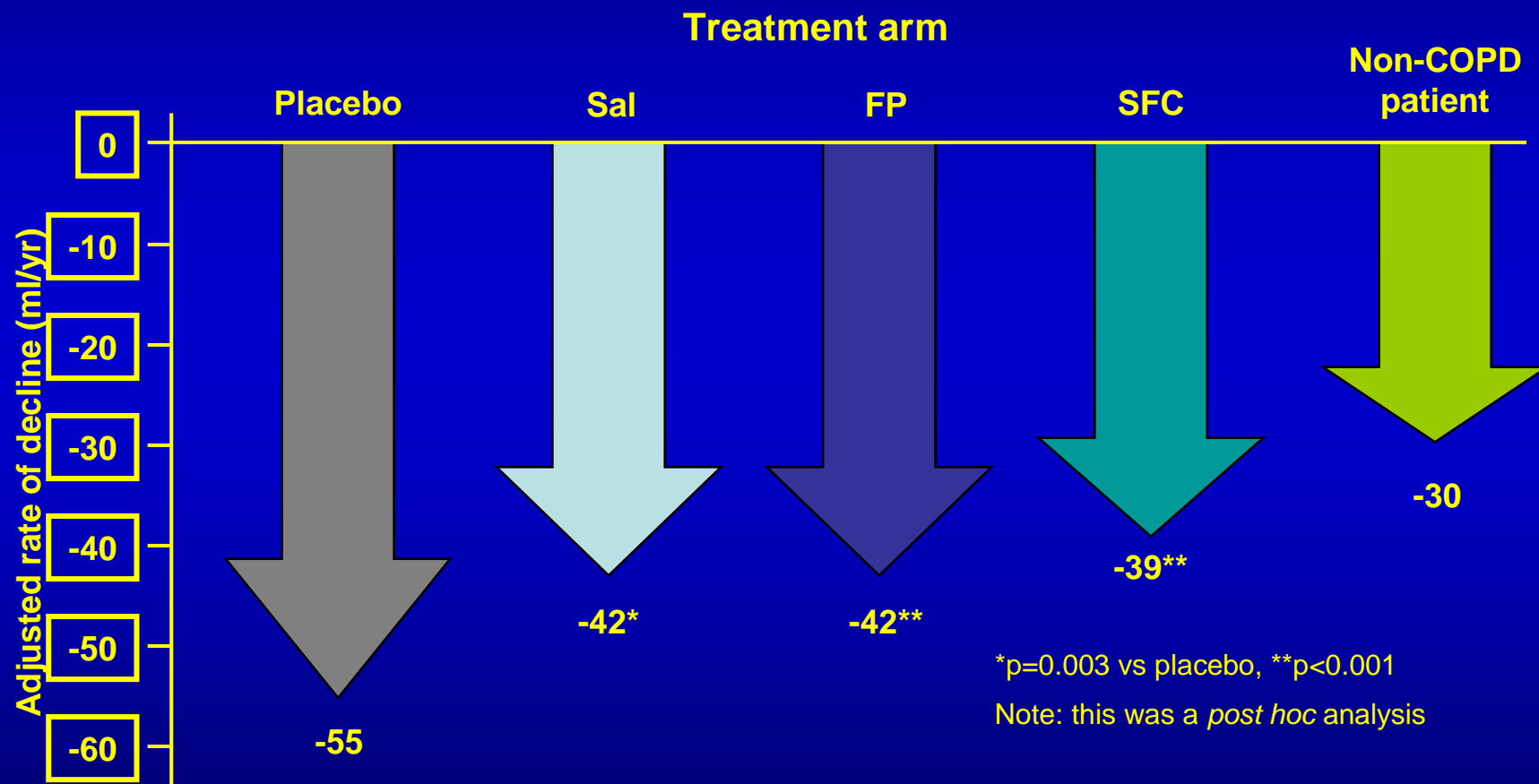


SFC versus placebo: 16 ml/year, $p < 0.001$

Salmeterol versus placebo: 13 ml/year, $p = 0.003$

FP versus placebo: 13 ml/year, $p = 0.003$

SFC disminuye la tasa de declinación de función pulmonar a lo largo de 3 años (TORCH)



1. Celli BR et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332–338.

TORCH study



A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

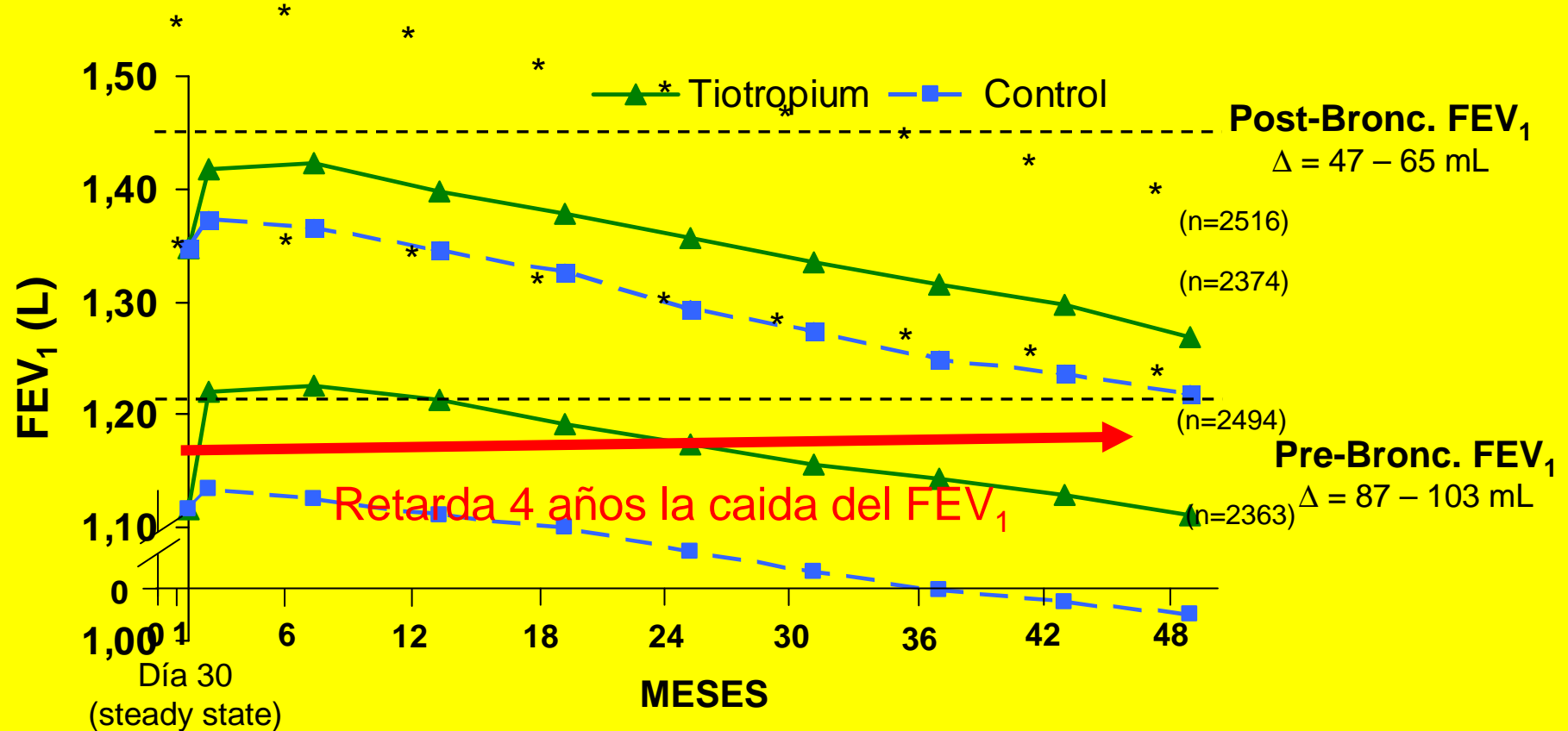
Donald P. Tashkin, M.D., Bartolome Celli, M.D., Stephen Senn, Ph.D., Deborah Burkhardt, B.S.N., Steven Kesten, M.D., Shailendra Menjoge, Ph.D., and Marc Decramer, M.D., Ph.D. for the UPLIFT Study Investigators*

Tashkin DP et al. NEJM 2008;359:1543-54

Understanding Potential Long-term Impacts on Function with TIOTROPIO

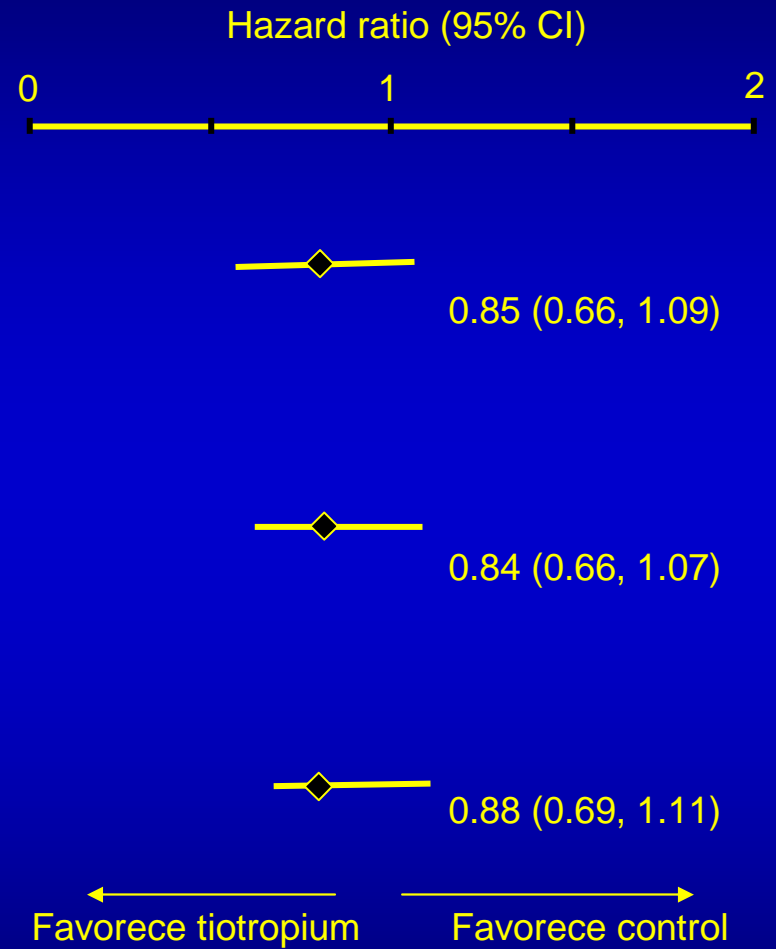
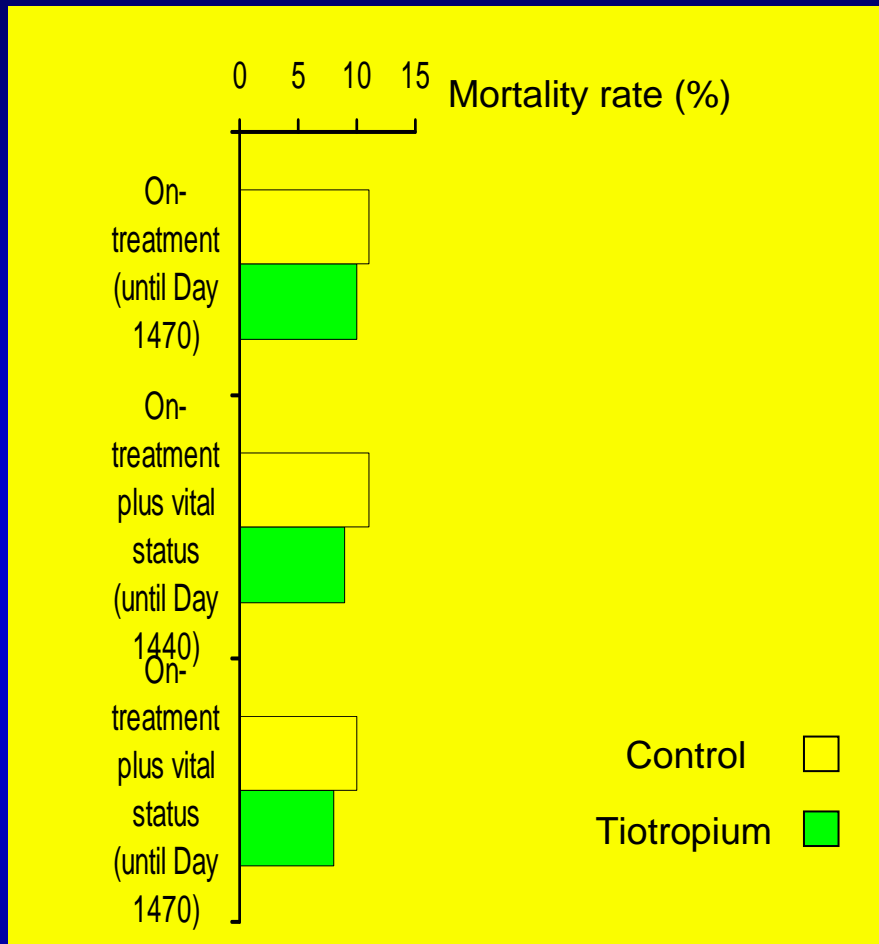
- Estudio Internacional (37 países)
multicéntrico (470 Centros) aleatorizado,
doble ciego, controlado con placebo y con
grupos paralelos de 4 años de duración
sobre 5.993 pacientes de ambos sexos
con EPOC

FEV₁ Pre y Post-broncodilatador



*P<0.0001 vs. control. Repeated measure ANOVA was used to estimate means. Means are adjusted for baseline measurements. Baseline trough FEV₁ (observed mean) = 1.116 (trough), 1.347 (peak). Patients with ≥ 3 acceptable PFTs after day 30 were included in the analysis.

Estadío GOLD II: Mortalidad





Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT® trial

T. Troosters^a, B. Celli^b, T. Lystig^c, S. Kesten^d, S. Mehra^e, D.P. Tashkin^f and M. Decramer^a on behalf of the UPLIFT® investigators^g

OBJECTIVE

T. Troosters^a, B. Celli^b, T. Lystig^c, S. Kesten^d, S. Mehra^e, D.P. Tashkin^f and M. Decramer^a on behalf of the UPLIFT® investigators^g

ABSTRACT: The aim of the present study was to investigate the long-term effect of tiotropium as first maintenance respiratory medication in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

A 4-yr, randomised, multicentre, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT®)) was conducted. Analysis focused on the effect of tiotropium versus matching placebo in the 910 (13.5%) COPD patients not on other maintenance treatment (long-acting β -agonists, inhaled corticosteroids, theophyllines or anticholinergics) at randomisation. Spirometry, health-related quality of life (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score), exacerbations of COPD and mortality were also analysed.

403 patients (mean \pm SD age 63 \pm 8 yrs, post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) 53 \pm 12% predicted) received tiotropium and 407 (64 \pm 8 yrs of age, post-bronchodilator FEV₁ 51 \pm 12% pred) received placebo. Post-bronchodilator FEV₁ decline was 42 \pm 4 mL \cdot yr⁻¹ in the tiotropium group and 53 \pm 4 mL \cdot yr⁻¹ in the placebo group ($p=0.026$). At 48 months, the morning pre-dose FEV₁ was 134 mL higher in the tiotropium group compared to the placebo group ($p<0.001$). SGRQ total score declined more slowly in the tiotropium group (difference of 1.05 \pm 0.34 units \cdot yr⁻¹; $p=0.002$). This was particularly significant for the impact (difference of 1.08 \pm 0.37 units \cdot yr⁻¹; $p=0.004$) and activity (1.44 \pm 0.40 units \cdot yr⁻¹; $p<0.001$) domains, but not for symptoms (0.26 \pm 0.50 units \cdot yr⁻¹; $p=0.6$). At 48 months, the difference in total score was 4.8 units ($p<0.001$) with tiotropium compared to placebo.

In patients with COPD who are not on maintenance therapy, tiotropium is associated with significant benefits in disease progression.

AFFILIATIONS

^aRespiratory Division and Dept of Rehabilitation Sciences, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium
^bBigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA
^cBehringler Arzneimittel Pharmaceuticals, Ridgefield, CT, USA
^dPfizer, New York, NY, USA
^eDavid Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA
^fA full list of the UPLIFT® investigators is provided in the Acknowledgements.

CORRESPONDENCE

T. Troosters
Respiratory Division and Pulmonary Rehabilitation
UZ Gasthuisberg
Herestraat 49
3000 Leuven
Belgium
E-mail: thery.troosters@med.kuleuven.be

The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium

Jadwiga A. Wedzicha¹, Robert A. Stockley², for the INSPIRE Study Group, and

¹Academic Unit of Respiratory Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom; ²Department of Medicine, University of the West Indies, Mt. Hope, Trinidad; ³Department of Clinical Medical Sciences, The University of the West Indies, St. James, Trinidad; ⁴Department of Medicine, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

What This Study Adds to the Field?

The study shows no difference in reduction of exacerbations between **Salmeterol/Fluticasone propionate** and **Tiotropium**...

Wedzicha JA et al. AJRCCM 2008;177:19-26

INSPIRE 2008

- 1323 pacientes(64 años edad promedio) con FEV1 39% del teórico postbronc.
- 2 años doble ciego,doble simulación
- SFC 50/500 2 veces al día o Tiotropio 18 mcg una vez al día
- No hubo diferencias en la reducción de exacerbaciones
- Probabilidad de abandono fue 29% mayor con Tiotropio

INSPIRE 2008

- El puntaje total del SGRQ fue más bajo en el grupo SFC contra Tiotropio
- La mortalidad fue significativamente más baja en el grupo SFC (3%) que en el grupo Tiotropio (6%)
- Se registraron más neumonías en el grupo SFC comparado con el de Tiotropio

Asistencia Ventilatoria

- No Invasiva
 - Resultados (Evid. A)
 - Disminuye la intubación
 - Disminuye la estadía hospitalaria
 - Disminuye la mortalidad
 - IPAP/EPAP, Vt 7 ml/kg, RR<25, SatO₂>90%

» Brochard et al. NEJM 1995;333:817-822

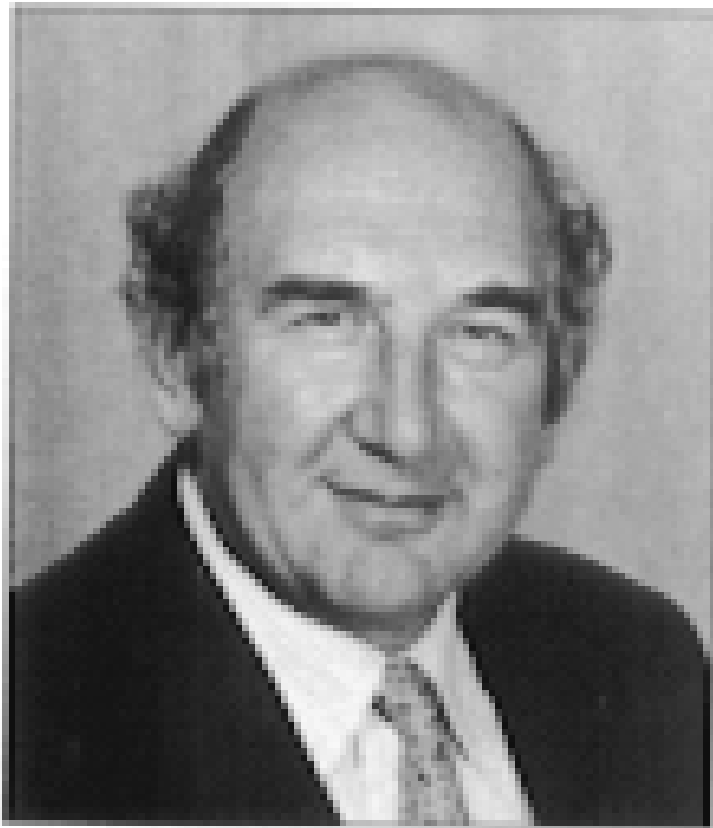
» Kramer et al. AJRCCM 1995;151:1799-1806

Asistencia Ventilatoria

- Invasiva
 - Resultados (Evid. A)
 - Disminuye la carga del trabajo respiratorio, poniendo en reposo los musc.respiratorios
 - Mejora el intercambio gaseoso
 - Modo AC,PVS con o sin VMI,Peep<80%Peepi, VI>60 L/m, Vt y RR bajos (hipercapnia permisiva)
 - Complicaciones, destete

**“inhaled steroids are good for your
asthma”**

P.J.Barnes



**“ Inhaled steroids have
no role in the management
of COPD ”**

**Pacientes con EPOC marcada
reducción de histona deacetyla-
sa-2 (enzima necesaria para
desactivar los genes de la
inflamación)**

Respiration 2010;80(2);89-95

TEOFILINA en EPOC

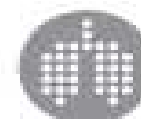
RANGO TERAPEUTICO = 10 – 20 μ /ml

INDICE TERAPEUTICO = $\frac{\text{Nivel Sang. Terap.}}{\text{Nivel Sang. Tóxico}}$

Ford P.A. y col. CHEST 2010; 137: 1338-44

NUEVOS TRATAMIENTOS

- INHIBIDORES DE PDE4
(ROFLUMILAST)
- ANTIOXIDANTES (N-acetyl-cysteína)
- ESTATINAS
- BETA BLOQUEANTES
- MACROLIDOS (Azitromicina)



Biologic lung volume reduction therapy for advanced homogeneous emphysema

Y. Refaely^{*}, M. Dransfield[†], M.R. Kramer[‡], M. Gottfried[§], W. Leeds^{||}, G. McLennan[¶],
S. Tewari^{||}, M. Krasna^{**} and G.J. Criner^{***}

ABSTRACT: This report summarises phase 2 trial results of biologic lung volume reduction (BioLVR) for treatment of advanced homogeneous emphysema.

BioLVR therapy was administered bronchoscopically to 25 patients with homogeneous emphysema in an open-labelled study. Eight patients received low dose (LD) treatment with 10 mL per site at eight subsegments; 17 received high dose (HD) treatment with 20 mL per site at eight subsegments. Safety was assessed in terms of medical complications during 6-month follow-up. Efficacy was assessed in terms of change from baseline in gas trapping, spirometry, diffusing capacity, exercise capacity, dyspnoea and health-related quality of life.

There were no deaths or serious medical complications during the study. A statistically significant reduction in gas trapping was observed at 3-month follow-up among HD patients, but not LD patients. At 6 months, changes from baseline in forced expiratory volume in 1 s ($-8.0 \pm 13.93\%$ versus $+13.8 \pm 20.26\%$), forced vital capacity ($-3.9 \pm 9.41\%$ versus $+9.0 \pm 13.01\%$), residual volume/total lung capacity ratio ($-1.4 \pm 13.82\%$ versus $-5.4 \pm 12.14\%$), dyspnoea scores (-0.4 ± 1.27 versus $+0.8 \pm 0.73$ units) and St George's Respiratory Questionnaire total domain scores (-4.9 ± 8.3 U versus -12.2 ± 12.38 units) were better with HD than with LD therapy.

BioLVR therapy with 20 mL per site at eight subsegmental sites may be a safe and effective therapy in patients with advanced homogeneous emphysema.

KEYWORDS: Bronchoscopic lung volume reduction, emphysema therapy, homogeneous emphysema, interventional pulmonology, lung volume reduction surgery

AFFILIATIONS

^{*}Rain Medical Center, Peain Tower, Peain, IA, USA

[†]University of Alabama, Birmingham, Birmingham, AL

[‡]Pulmonary Associates, Phoenix, AZ

[§]Varian Oncology Specialists,

Topeka, KS

^{||}University of Iowa, Iowa City, IA

[¶]Rain Medical Center, Peain, IA

^{**}St. Joseph's Medical Center,

Baltimore, MD, and

^{***}Temple University, Philadelphia,

PA, USA

CORRESPONDENCE

Y. Refaely

Division of Cardiothoracic Surgery

Rain Medical Center

Peain, IA

USA

Email: Yaref@qscs.org

Received:

July 07 2009

Accepted after revision:

Nov 03 2009

COPD EXACERBATIONS: THERAPY

Pharmacological Treatment:

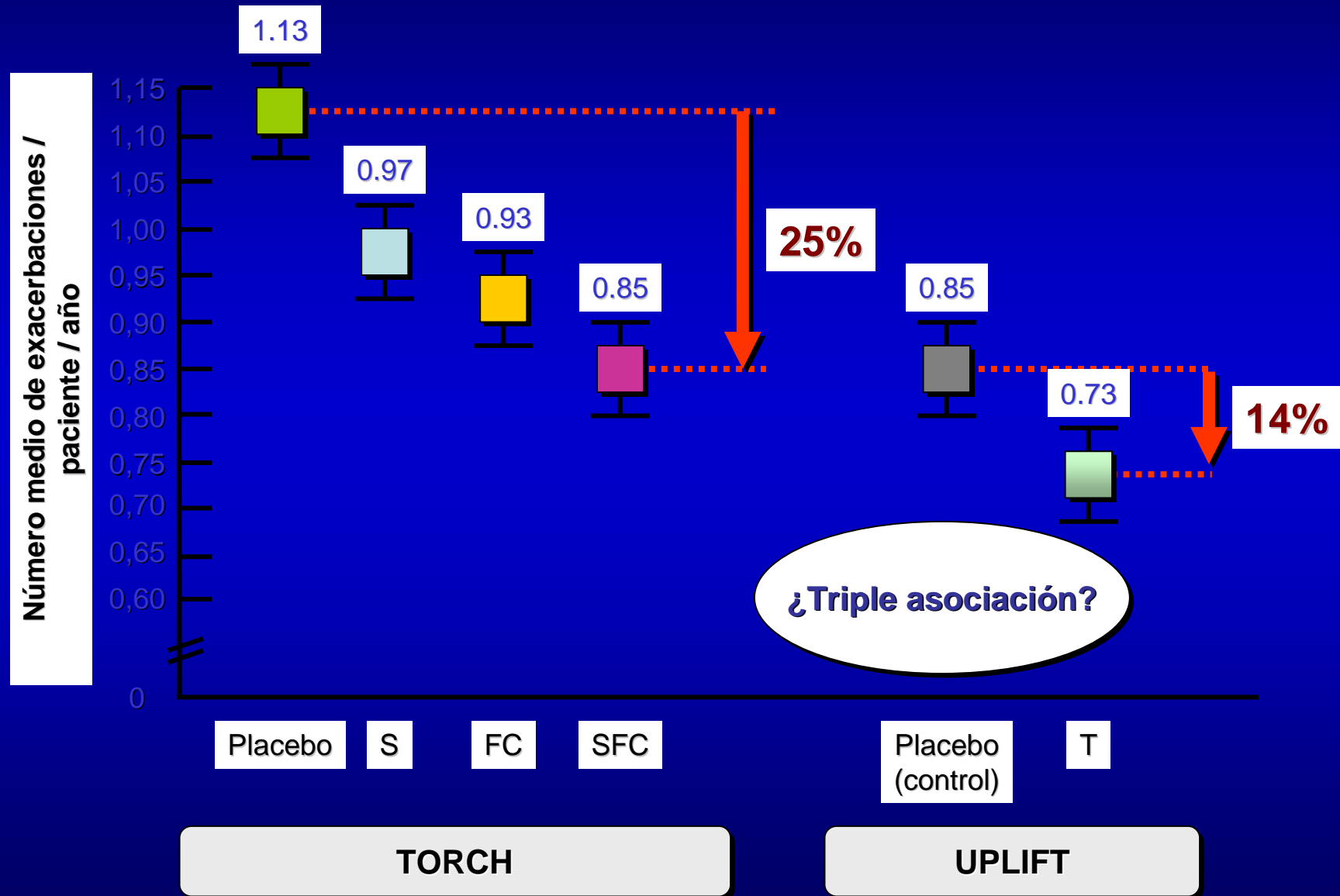
- ✓ Antibiotics (Evidence B)
- ✓ Bronchodilators:
 - Short-acting beta₂ agonists
 - Long-acting beta₂ agonists
- ✓ Corticosteroids (Evidence B)

Non-Pharmacological Treatment:

- ✓ Oxygen therapy (Evidence A)
- ✓ Ventilatory support (Evidence A):
 - Non-invasive
 - Invasive

Rodriguez-Roisin R. Thorax 2006;61:535-44

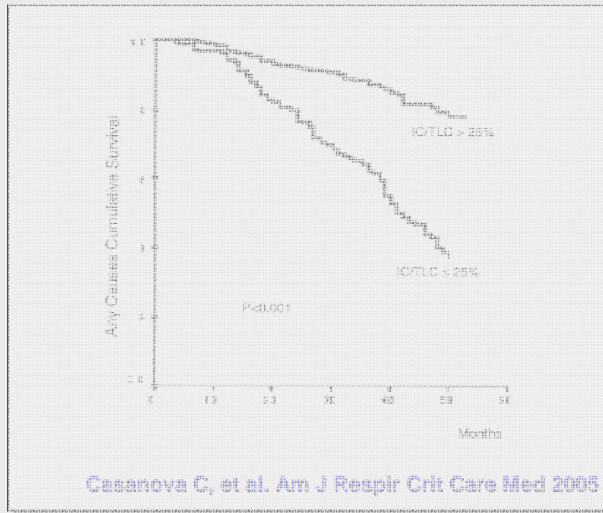
Media de exacerbaciones / paciente / año



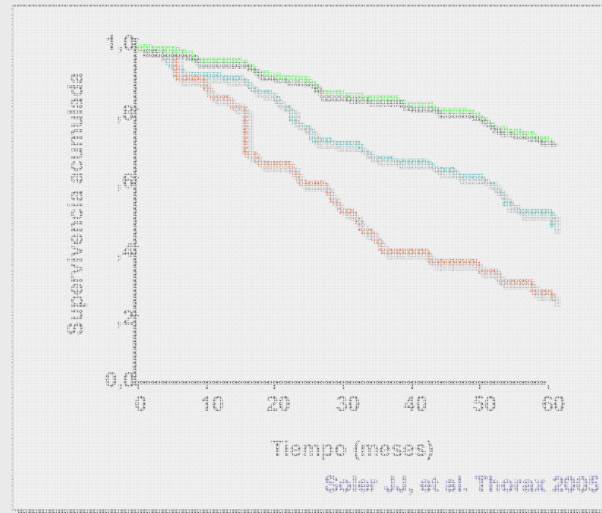
Pendiente de caída del FEV₁



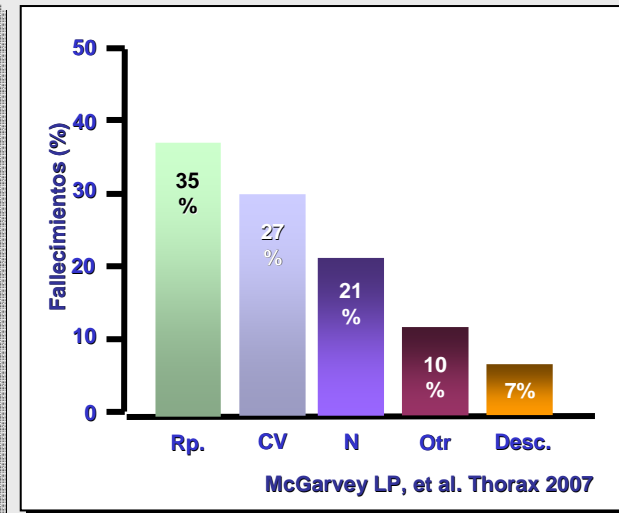
Hyperinflación



Exacerbaciones



Comorbilidad



Mortalidad en EPOC

The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium

Jadwiga A. Wedzicha¹, Robert A. Stockley², for the INSPIRE Study Group, and

¹Academic Unit of Respiratory Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom; ²Department of Medicine, University of the West Indies, Mt. Hope, Trinidad; ³Department of Clinical Medical Sciences, The University of the West Indies, St. John's, Barbados; ⁴Department of Respiratory Medicine, Greenford, Middlesex, United Kingdom; and ⁵Department of Medicine, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

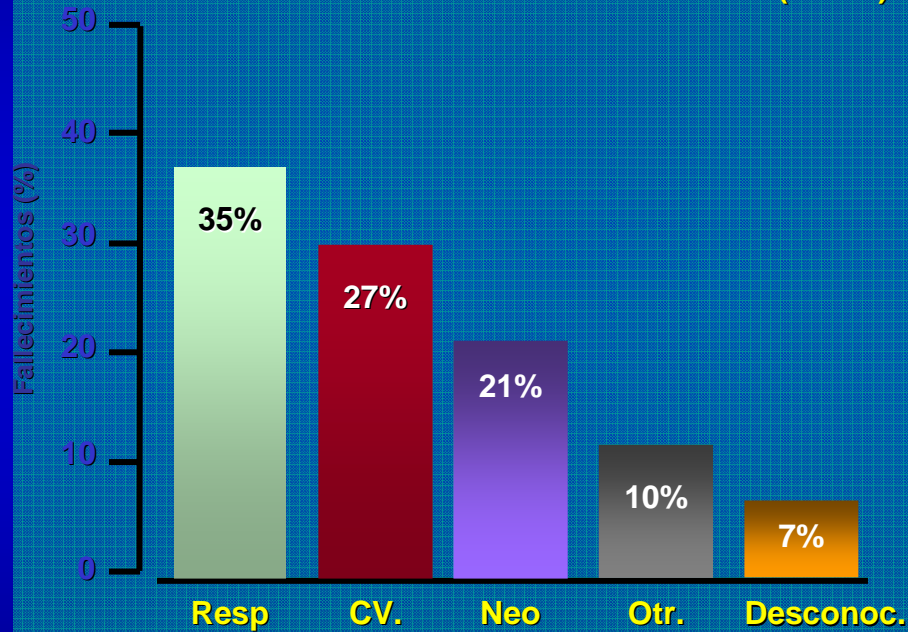
What This Study Adds to the Field?

The study shows no difference in reduction of exacerbations between **Salmeterol/Fluticasone propionate** and **Tiotropium**...

Wedzicha JA et al. *AJRCCM* 2008;177:19-26

Causas de muerte
Estudio TORCH
(EPOC moderado-grave)

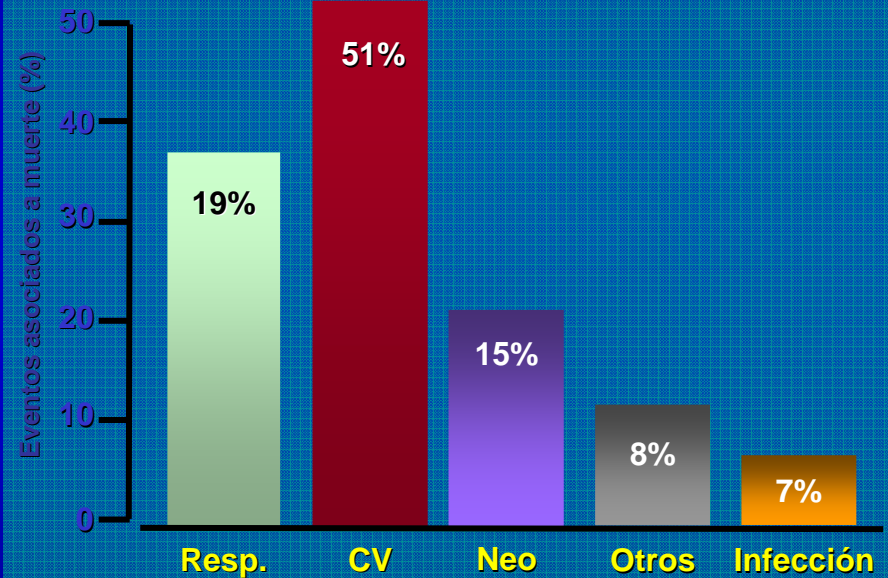
N = 911 / 6184
(14.7%)



McGarvey LP, et al. Thorax 2007; 62:411-5

Eventos adversos asociados con muerte
Estudio INSPIRE
(EPOC grave + exacerbaciones)

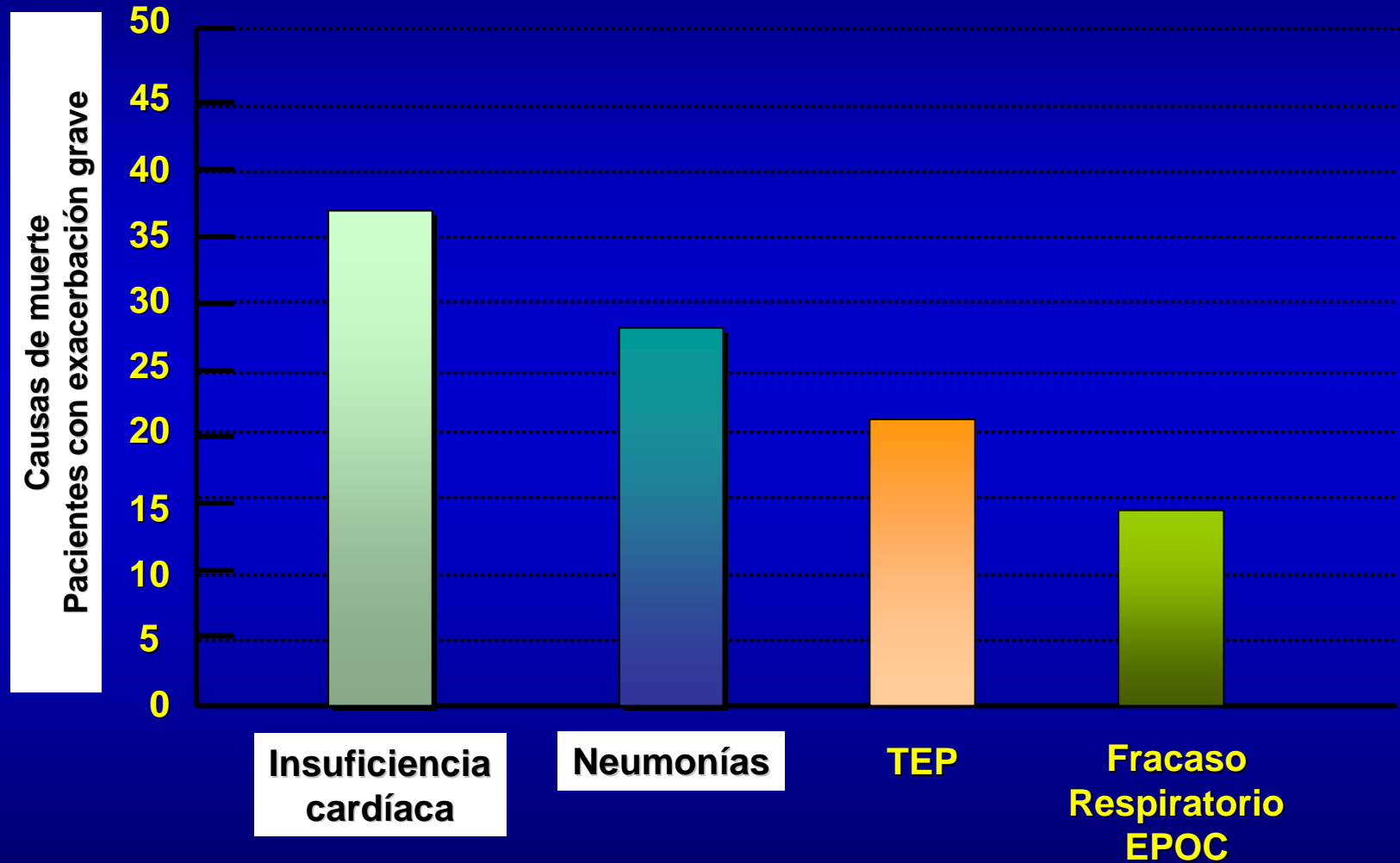
N = 59 / 1323
(4.4%)



Wedzicha JA, et al.
Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:19-26

Exacerbaciones graves de la EPOC

Causas de muerte inmediata



1

Abandono tabaco
Actividad física / Vacunación
 β_2 adrenérgicos a demanda

Tratamiento precoz

BD de acción prolongada

2

Intolerancia ejercicio

Exacerbaciones (≥ 2)

Comorbilidad

LAMA + LABA

CSI
LABA + CSI

Maximizar control comorbilidad:
- Estatinas
- β -bloqueantes
- IECAs
- ARA-II
- Antidepresivos
- Diabetes, etc...

3

RR

Triple asociación
(LAMA + LABA + CSI)

Teofilinas

¿Espujo purulento?
(Estabilidad)

Cirugía

¿Antibiótico?

No basado en FEV₁

CONCLUSIONES

¿Ha cambiado la aproximación terapéutica de la EPOC?

1

Si Se rompe el binomio FEV₁ - mortalidad

- Moderada correlación con síntomas
- Moderada correlación con tolerancia al ejercicio
- Moderada correlación con calidad de vida relacionada con la salud
- Moderada correlación con exacerbaciones

Enfermedad multidimensional
(...más allá del FEV₁)

CONCLUSIONES

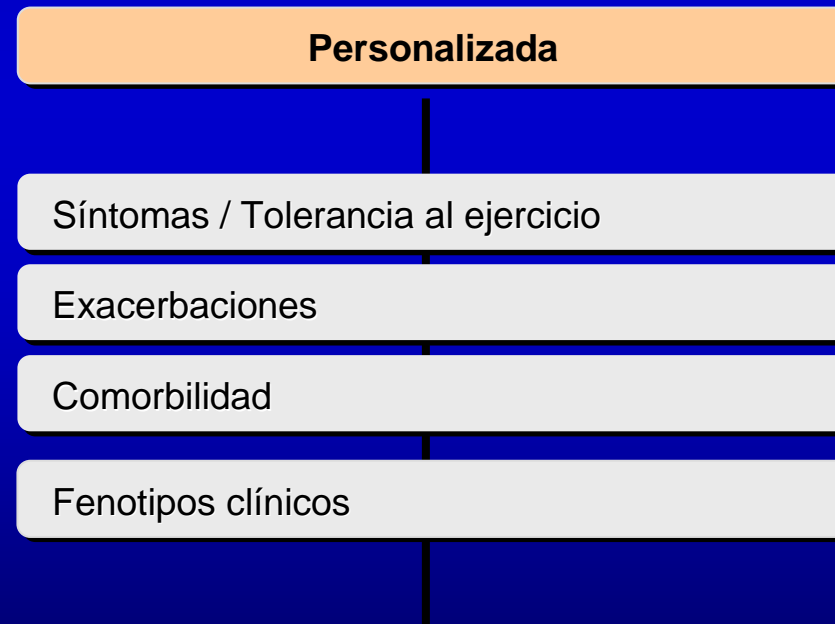
¿Ha cambiado la aproximación terapéutica de la EPOC?

- 1 Si Se rompe el binomio FEV₁ - mortalidad
- 2 ¿Debemos cambiar el algoritmo terapéutico de la EPOC? ... Yes, we can!

CONCLUSIONES

¿Ha cambiado la aproximación terapéutica de la EPOC?

- 1 Si Se rompe el binomio FEV₁ - mortalidad
- 2 ¿Debemos cambiar el algoritmo terapéutico de la EPOC? ... Yes, we can!
- 3 ¿Cómo debería ser la nueva aproximación terapéutica de la EPOC?



Muchas Gracias por su atención !!!