

# Actualización de la Guía Española para el manejo de la EPOC (GesEPOC 2017)

Borja G Cosío

Servicio de Neumología





# Fenotipos clínicos



- La denominación de fenotipo se utiliza para referirse a las formas clínicas de los pacientes con EPOC.
- El fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico que permitan determinar el tratamiento con mejores resultados clínicos.

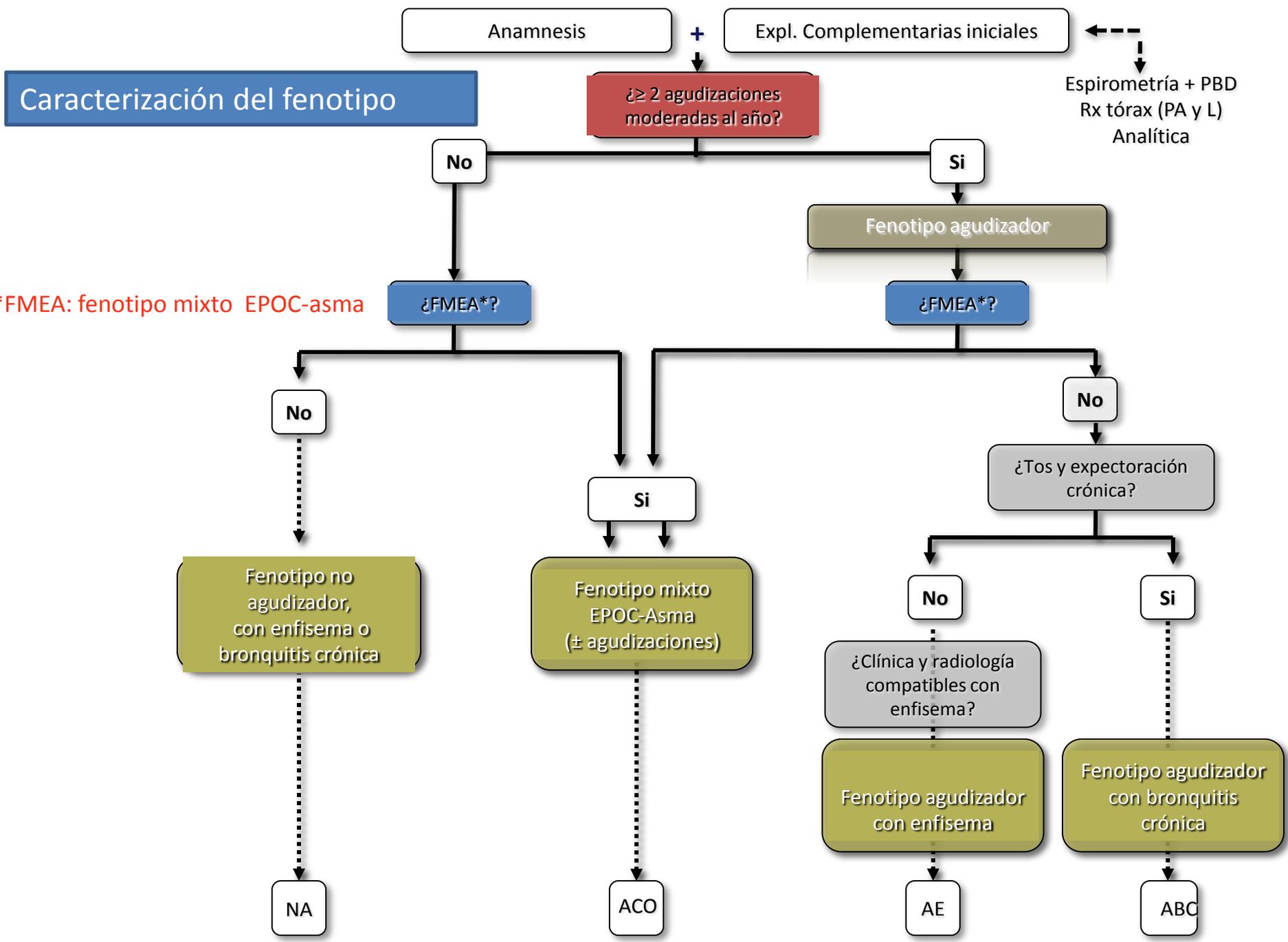
# Definición

La EPOC se define como una enfermedad pulmonar crónica esencialmente por:

- limitación crónica reversible

La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco.

- anormal a (ACO)
- no disnea generalmente progresiva
- puede ser productiva
- en su historia natural acontecen agudizaciones y con frecuencia comorbilidades



# Criterios diagn3sticos del fenotipo mixto

Criterios diagn3sticos del fenotipo mixto EPOC-asma (consenso)	% consenso		
Prueba broncodilatadora muy positiva ( aumento del FEV <sub>1</sub> ≥ 15% y ≥ 400ml)	94 %	M a y o r	Criterios diagn3sticos
Eosinofilia en esputo	94 %		
Historia de asma (diagn3stico antes de los 40 a1os de edad)	78 %		
Niveles s3ricos de IgE elevados	78 %	M e n o r	↓
Historia de atopia	78 %		
Dos o m1s pruebas broncodilatadoras positivas ( aumento del FEV <sub>1</sub> ≥ 12% y ≥ 200ml)	89 %		
			2 criterios mayores o 1 mayor + 2 menores

# Clasificación de la EPOC en niveles de gravedad según la evaluación multidimensional

Valorar agudizaciones y calidad de vida relacionada con la salud, en cada nivel de gravedad (COPD assessment test, CAT)\*

**BODEx**

1<sup>er</sup> nivel

0 - 2

3 - 4

2<sup>o</sup> nivel

≥ 7

≥ 3 hospít/año

Disnea 3-4/4

↓ Activ.física

↑ Dependenc.

Insuf. respiratoria

Estados

**I**  
Leve

**II**  
Moderada

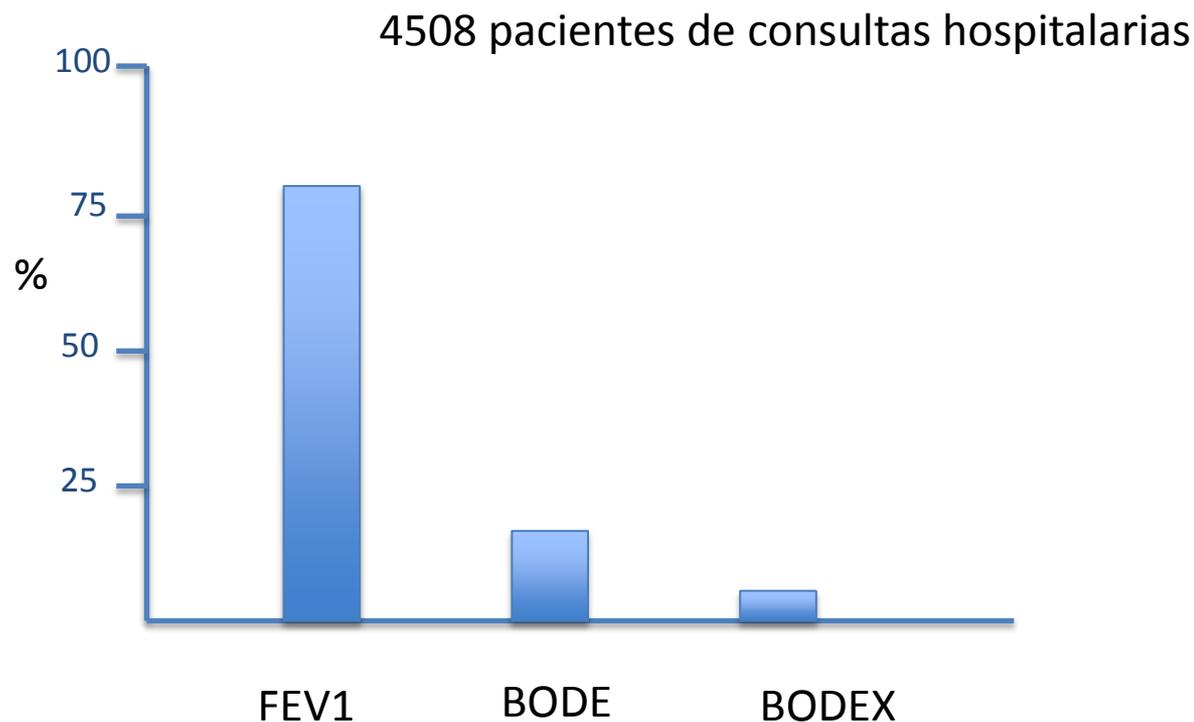
**III**  
Grave

**IV**  
Muy grave

**V**  
Final de vida

Científicamente acertado pero demasiado complejo para ser aplicado en la práctica clínica diaria

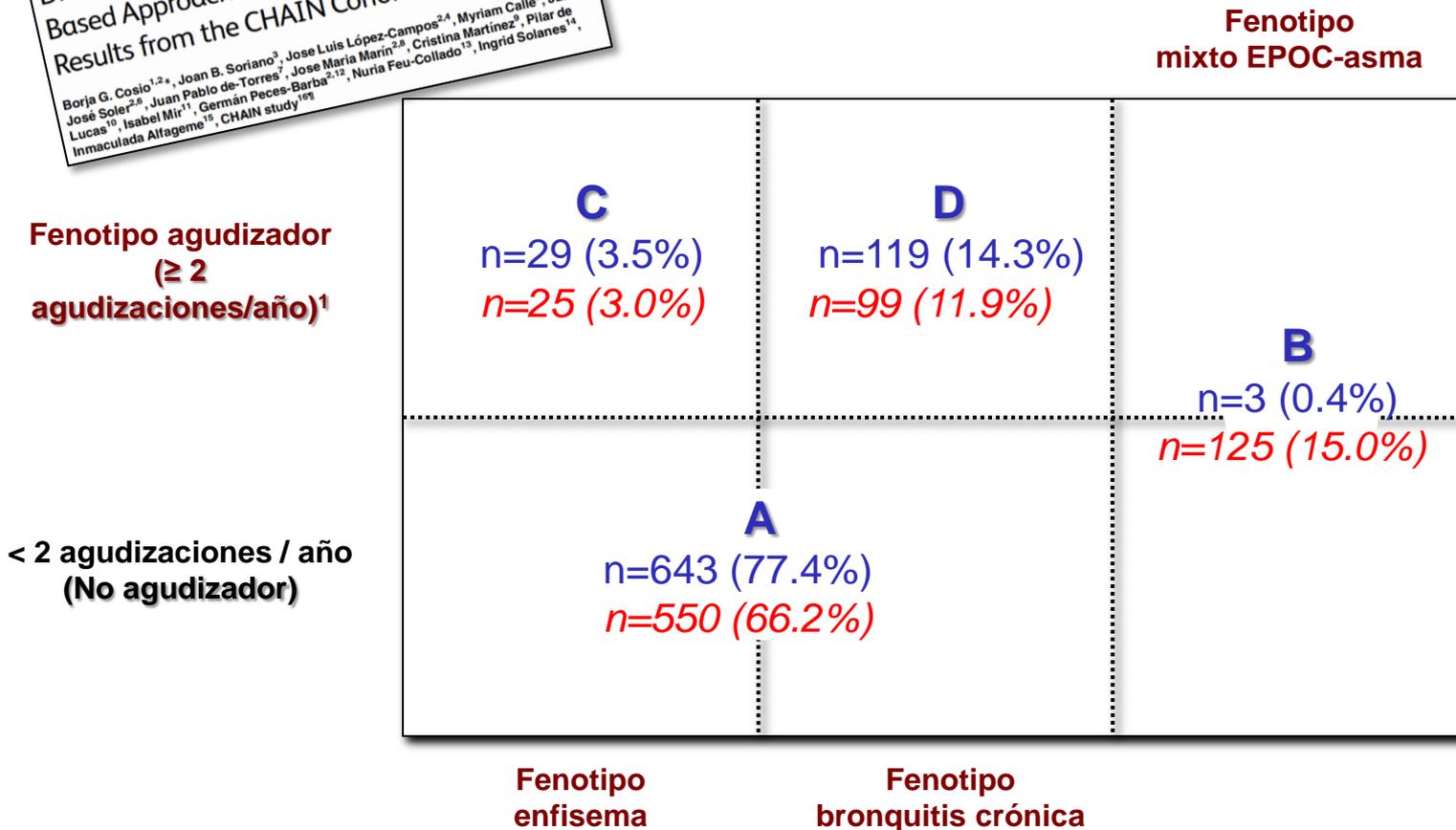
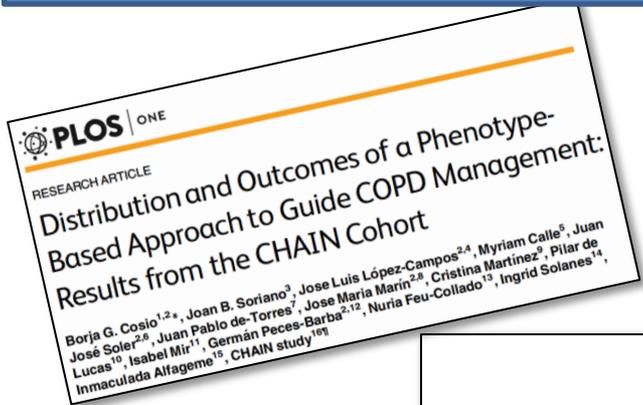
# EPOConsul: ¿que utilizas para medir la gravedad de la EPOC?



# Puntos de mejora

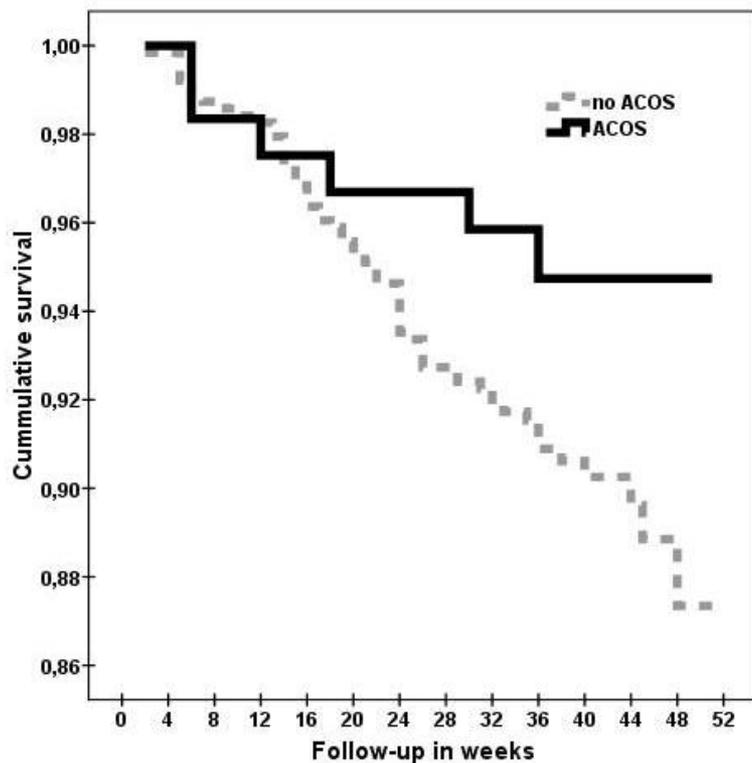
- Complejidad en la clasificación de gravedad
- Criterios de fenotipo mixto o ACO
- Aplicación de fenotipos en todos los pacientes
- Algoritmo de tratamiento complejo

# Frecuencia: depende del criterio utilizado

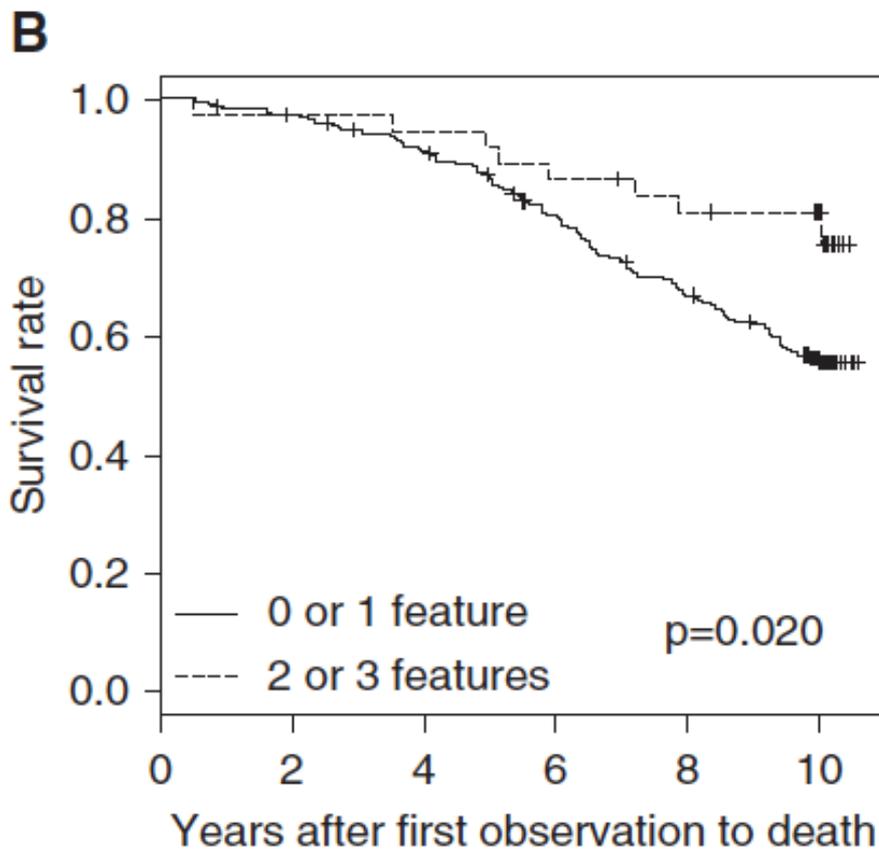




# ACO y mortalidad



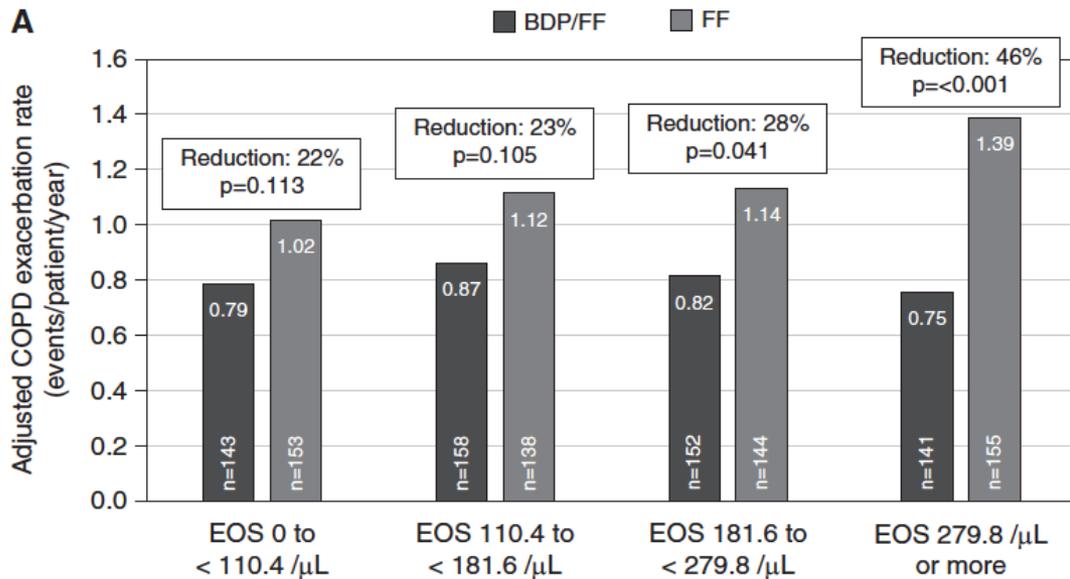
Cosio B et al. Chest 2016



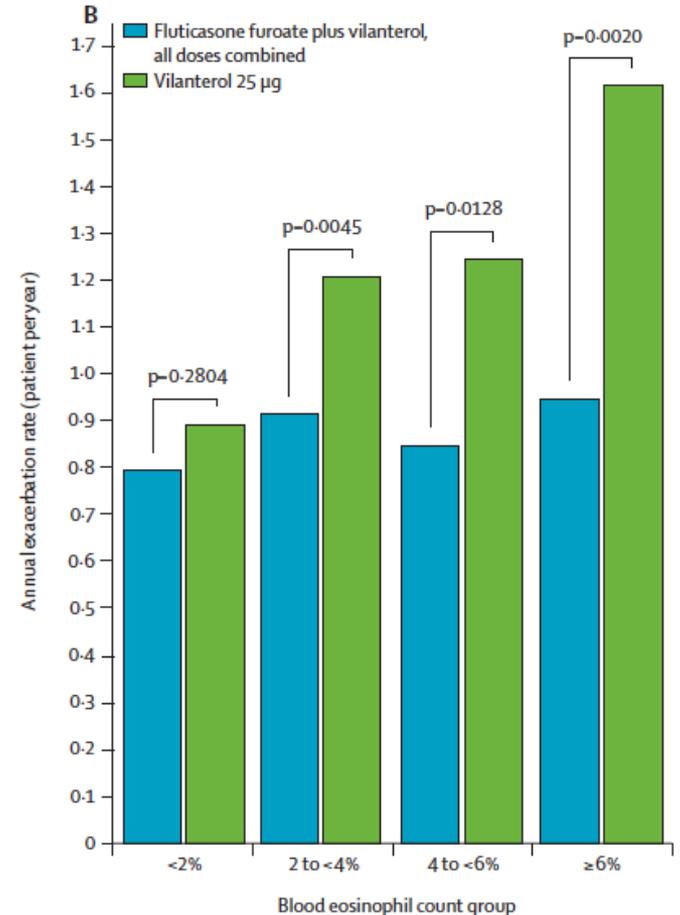
Suzuki et al. Am J Res Crit Care Med 2016

# Los eosinófilos son un marcador de respuesta a ICS en la EPOC

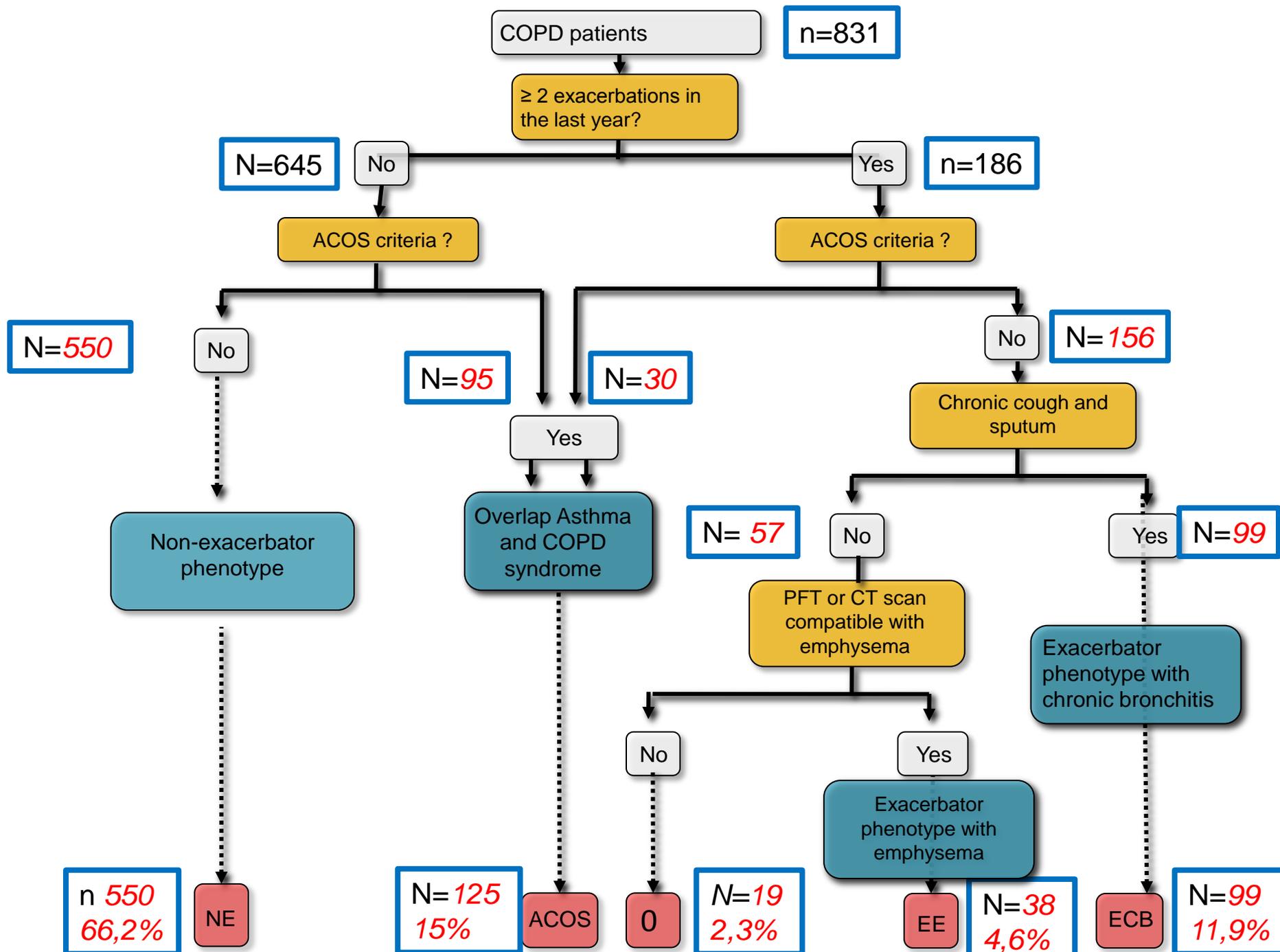
## Reducción de exacerbaciones



Siddiqui et al. AJRCCM 2015



Pascoe et al. Lancet Resp Med 2015



COPD patients

n=831

≥ 2 exacerbations in the last year?

N=645

No

Yes

n=186

ACOS criteria ?

ACOS criteria ?

N=550

No

N=95

N=30

N=156

Chronic cough and sputum

Non-exacerbator phenotype

Overlap Asthma and COPD syndrome

N= 57

No

PFT or CT scan compatible with emphysema

N=99

Exacerbator phenotype with chronic bronchitis

No

Yes

Exacerbator phenotype with emphysema

n 550  
66,2%

NE

N=125  
15%

ACOS

0

N=19  
2,3%

EE

N=38  
4,6%

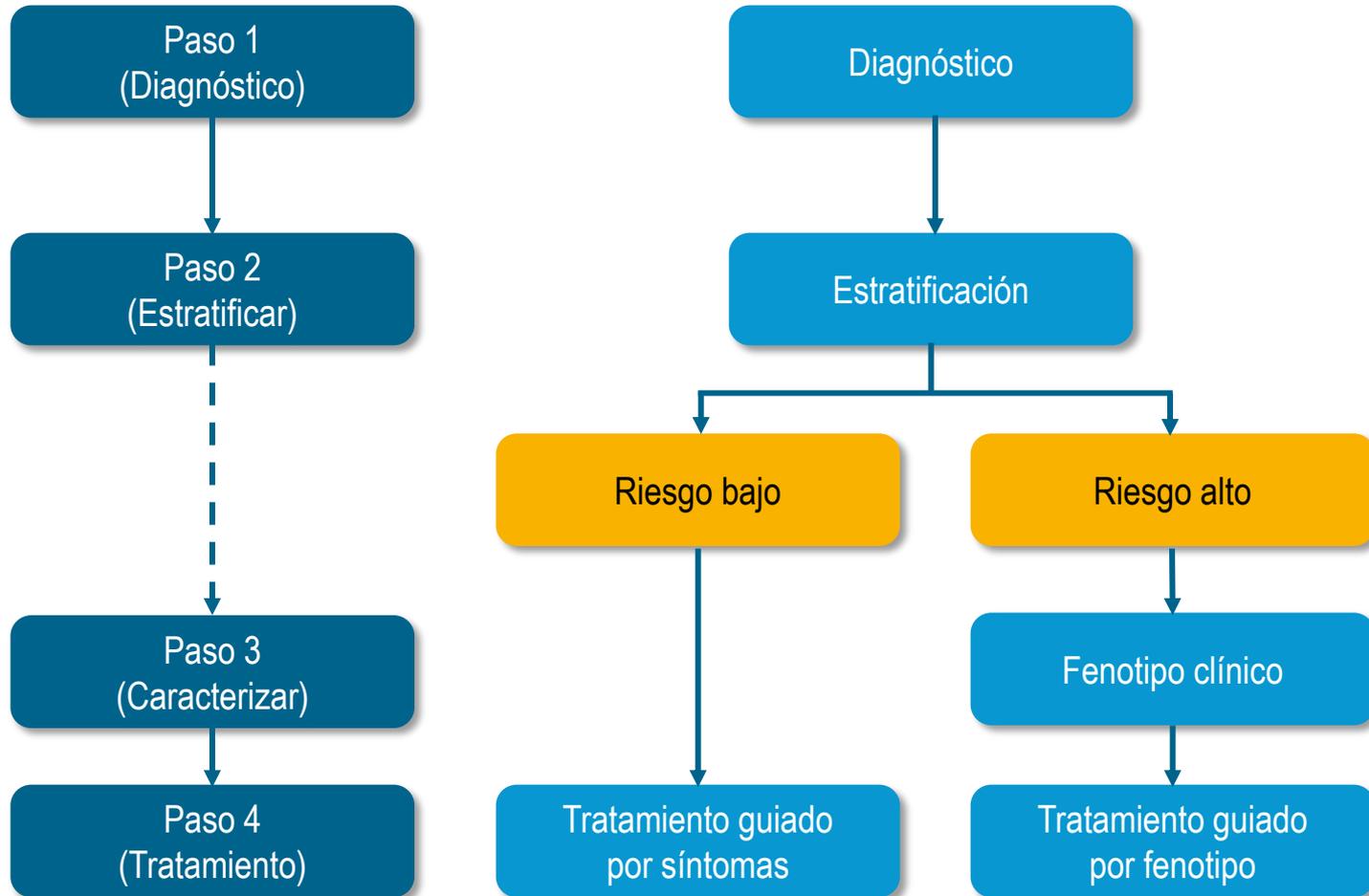
ECB

N=99  
11,9%

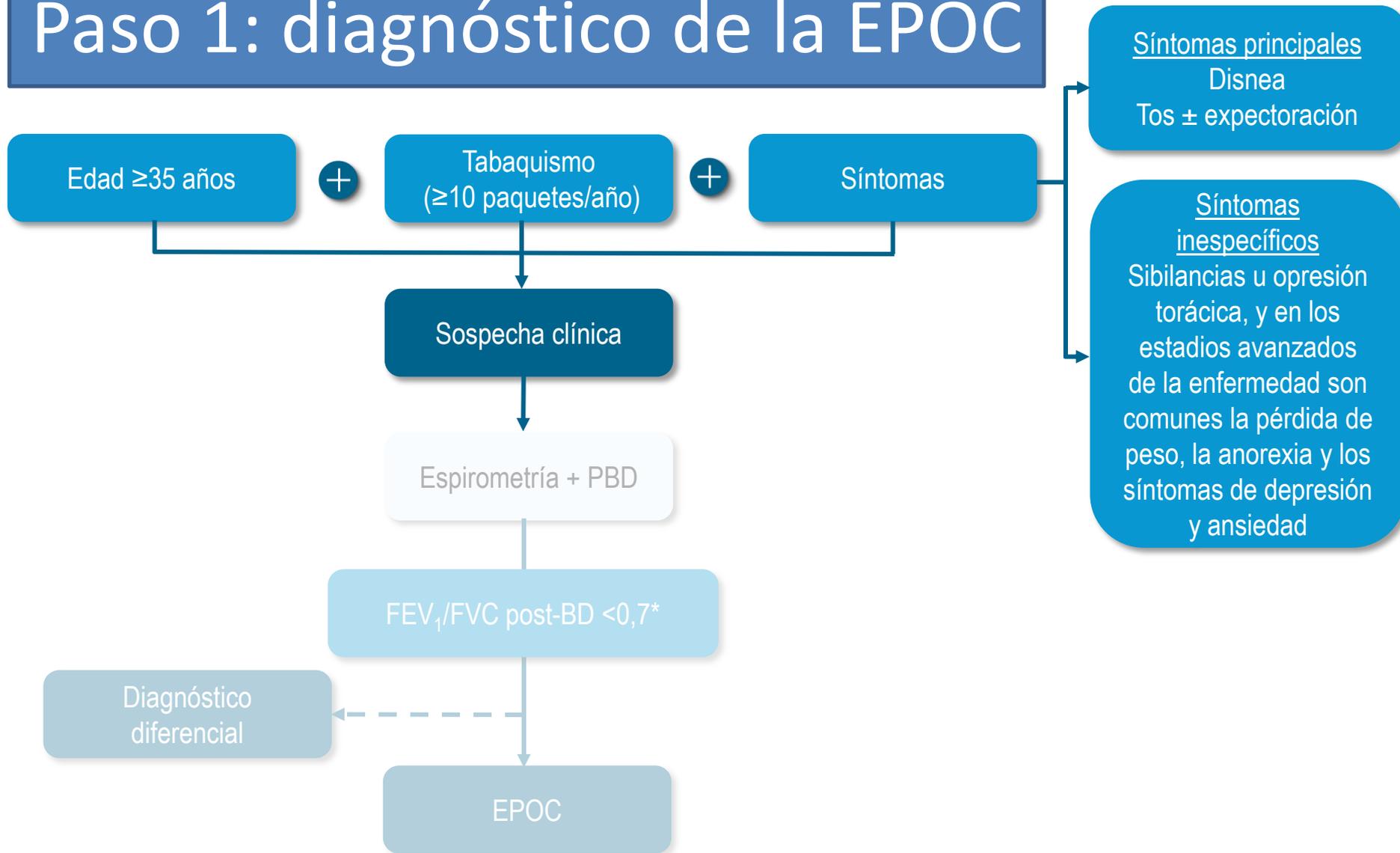
# GesEPOC 2017 propone una evaluación del paciente en cuatro pasos:

- 1) Diagnóstico de la EPOC;
- 2) Estratificación del riesgo en bajo o alto;
- 3) Determinación del fenotipo en pacientes de alto riesgo y
- 4) Tratamiento guiado por síntomas (bajo riesgo) o por fenotipo (alto riesgo).

# Proceso de diagnóstico

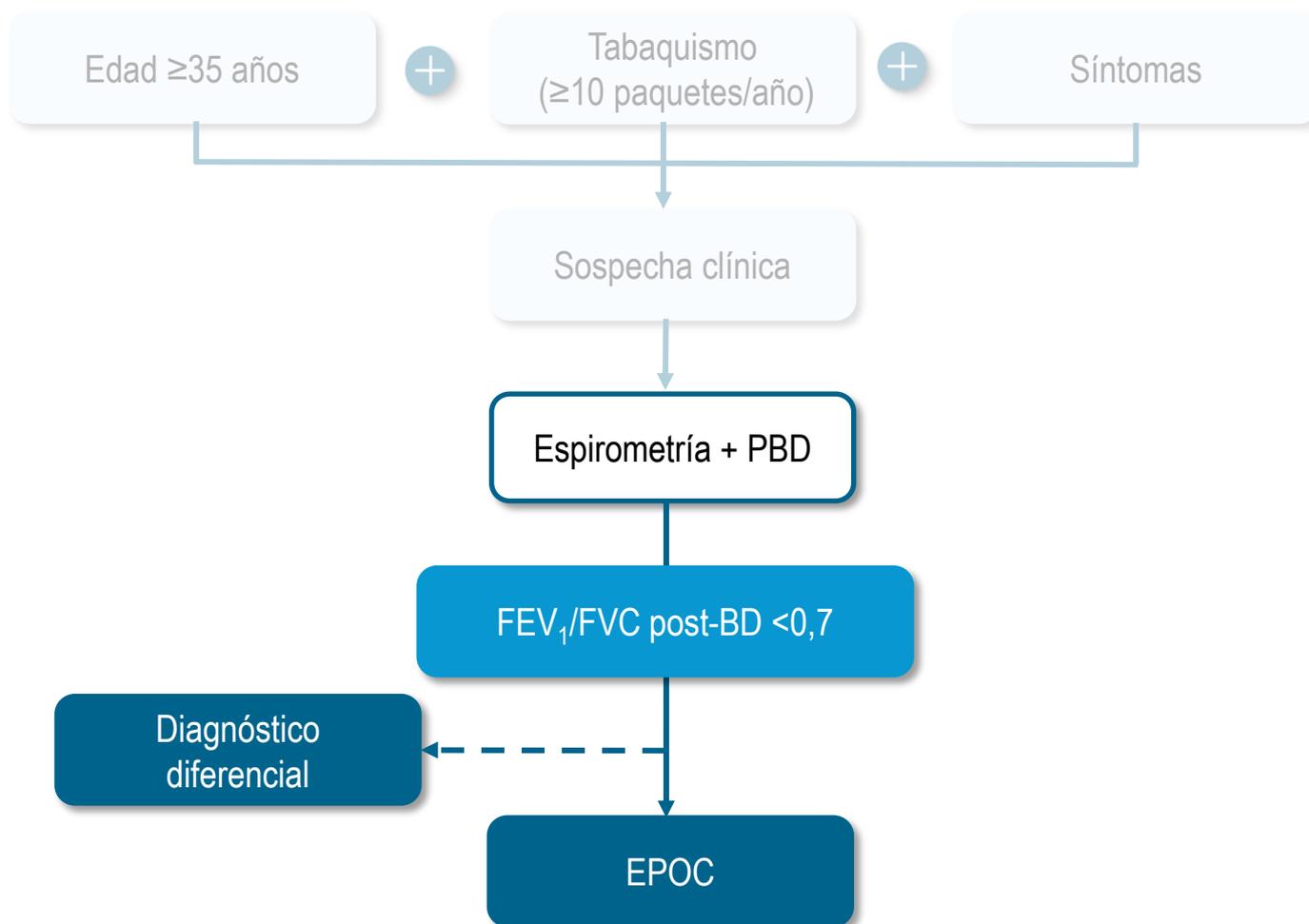


# Paso 1: diagnóstico de la EPOC



BD: broncodilatación; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; PBD: prueba broncodilatadora.

# Paso 1: diagnóstico de la EPOC



BD: broncodilatación; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; PBD: prueba broncodilatadora.

# Clasificación de la gravedad de la obstrucción bronquial en el paciente con EPOC

Grado de obstrucción	FEV <sub>1</sub> tras broncodilatador
I. Leve	≥80%
II. Moderada	50% ≤FEV <sub>1</sub> <80%
III. Grave	30% ≤FEV <sub>1</sub> <50%
IV. Muy grave	FEV <sub>1</sub> <30%

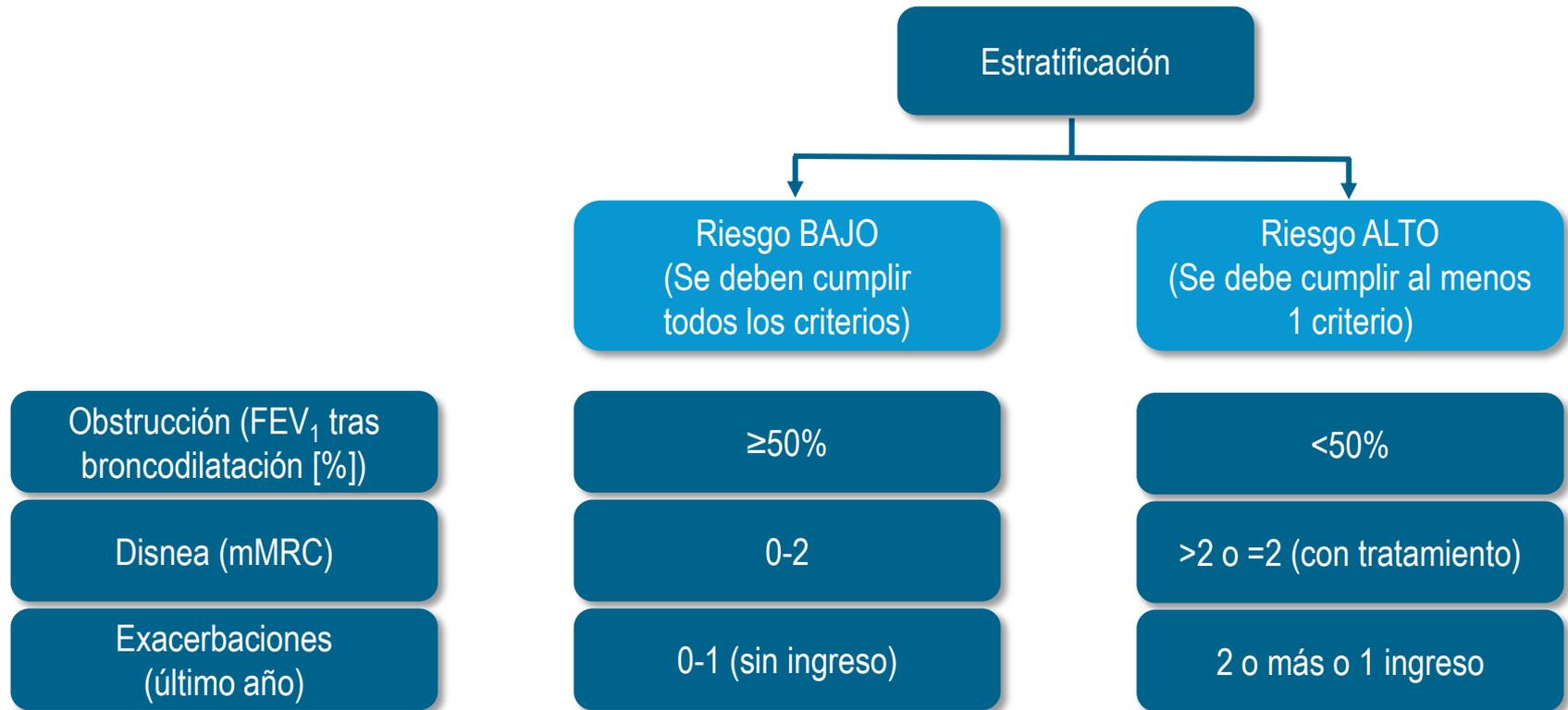
FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado durante el primer segundo.

- La utilización del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC tras broncodilatación en el diagnóstico de la EPOC comporta un riesgo de infradiagnóstico en edades jóvenes y de sobrediagnóstico en edades avanzadas<sup>1,2</sup>.

1. Hardie et al. Eur Respir J. 2002; 20: 1.117-1.122

2. Celli et al. Eur Respir J. 2003; 22: 268-273

# Criterios para la estratificación en niveles de riesgo



FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mMRC: escala modificada del Medical Research Council.

# Adecuación de las pruebas diagnósticas a los niveles de riesgo

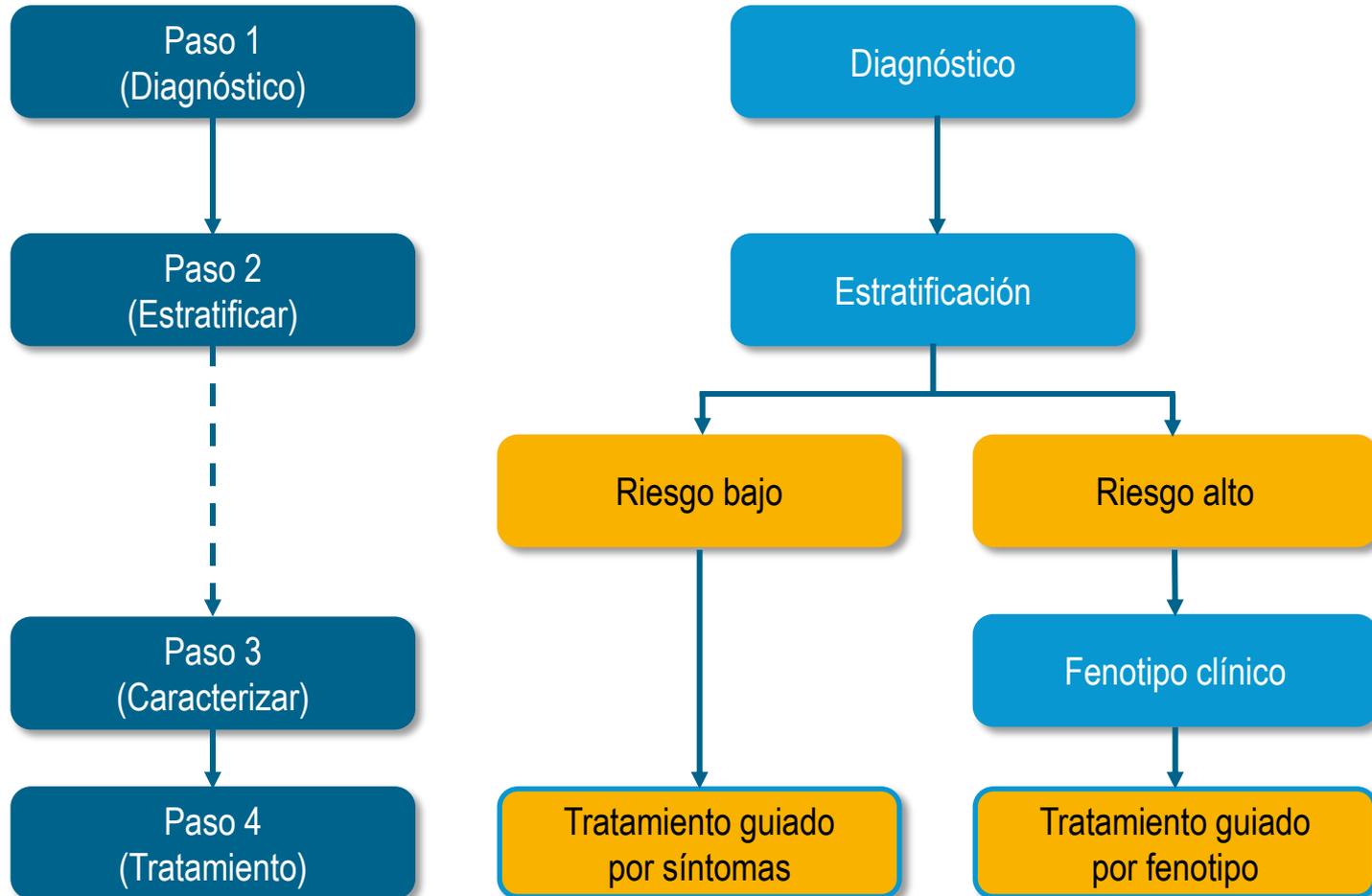
Nivel de riesgo	Pruebas diagnósticas
<b>N1: Bajo riesgo</b>	Espirometría forzada Pruebas complementarias básicas <ul style="list-style-type: none"><li>• Radiografía de tórax</li><li>• Analítica básica con alfa-1-antitripsina</li><li>• Saturación arterial de oxígeno</li></ul>
<b>N2: Alto riesgo</b>	Añadir las siguientes pruebas <ul style="list-style-type: none"><li>• Volúmenes pulmonares, DLCO</li><li>• Prueba de esfuerzo: 6MWT</li><li>• TC torácica</li></ul> Caracterización fenotípica <ul style="list-style-type: none"><li>• Identificar el fenotipo clínico</li></ul> Precisar el riesgo pronóstico <ul style="list-style-type: none"><li>• Índices multidimensionales: BODE o BODEx</li></ul>

6MWT: prueba de la marcha de 6 minutos; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; TC: tomografía computarizada.

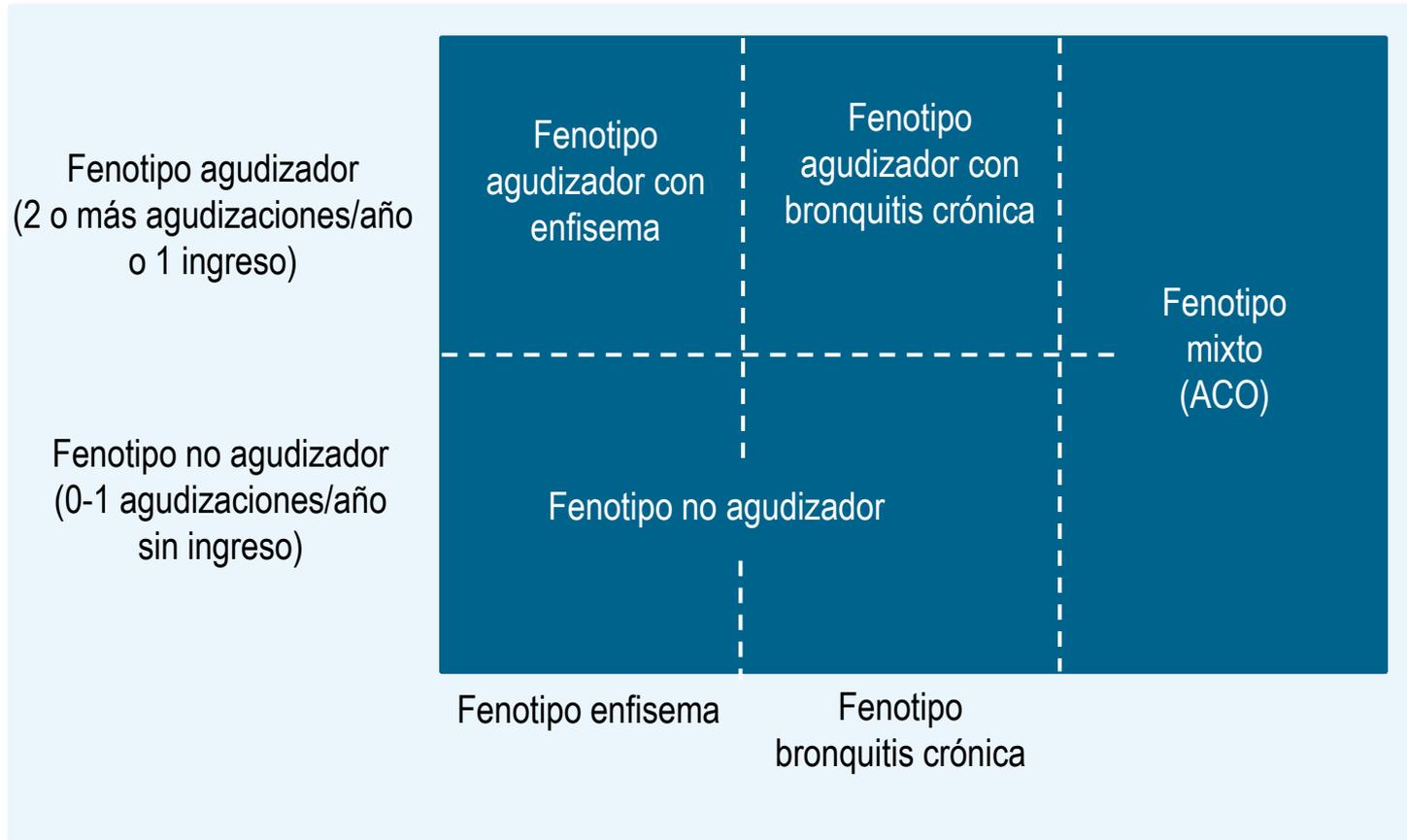
# Adecuación del nivel de intervención asistencial a los niveles de riesgo

	Nivel de riesgo	Intervenciones terapéuticas
N1: Bajo riesgo	Deshabitación tabáquica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consejo</li> <li>• Tratamiento específico</li> </ul>
	Educación sanitaria	Programa estructurado de educación terapéutica orientado a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fomentar el autocuidado</li> <li>• Adherencia terapéutica</li> <li>• Técnica inhalatoria</li> </ul>
	Actividad física	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejercicio regular</li> </ul>
	Vacunación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antigripal</li> <li>• Antineumocócica</li> </ul>
	Tratamiento farmacológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Broncodilatadores</li> </ul>
	Comorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la comorbilidad</li> </ul>
N2: Alto riesgo	<b>Añadir al tratamiento previo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento farmacológico</li> <li>• Tratamiento no farmacológico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guiado por fenotipo</li> <li>• Rehabilitación respiratoria</li> <li>• Valorar oxigenoterapia continua domiciliaria</li> <li>• Valorar ventilación no invasiva</li> </ul>

# Paso 3: Caracterizar



# Paso 3: Caracterizar el fenotipo en los de riesgo alto



# Casos de fenotipo no aclarado

- Puede haber casos de difícil clasificación, que compartan características propias de más de un fenotipo.
- En este caso, hay que prestar atención al problema más importante para el paciente; así, si presenta:
  - ✓ **Agudizaciones frecuentes:** se debe dirigir el tratamiento a su prevención.
  - ✓ **Signos de ACO:** se debe tratar el componente inflamatorio específico.
- En pacientes con bronquitis crónica es posible descubrir lesiones de enfisema si se realiza una TC de tórax, pero la presencia de tos con expectoración seguirá siendo el síntoma principal que clasifica a estos pacientes como fenotipo bronquitis crónica.

# Paso 4. Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

## *Objetivos*

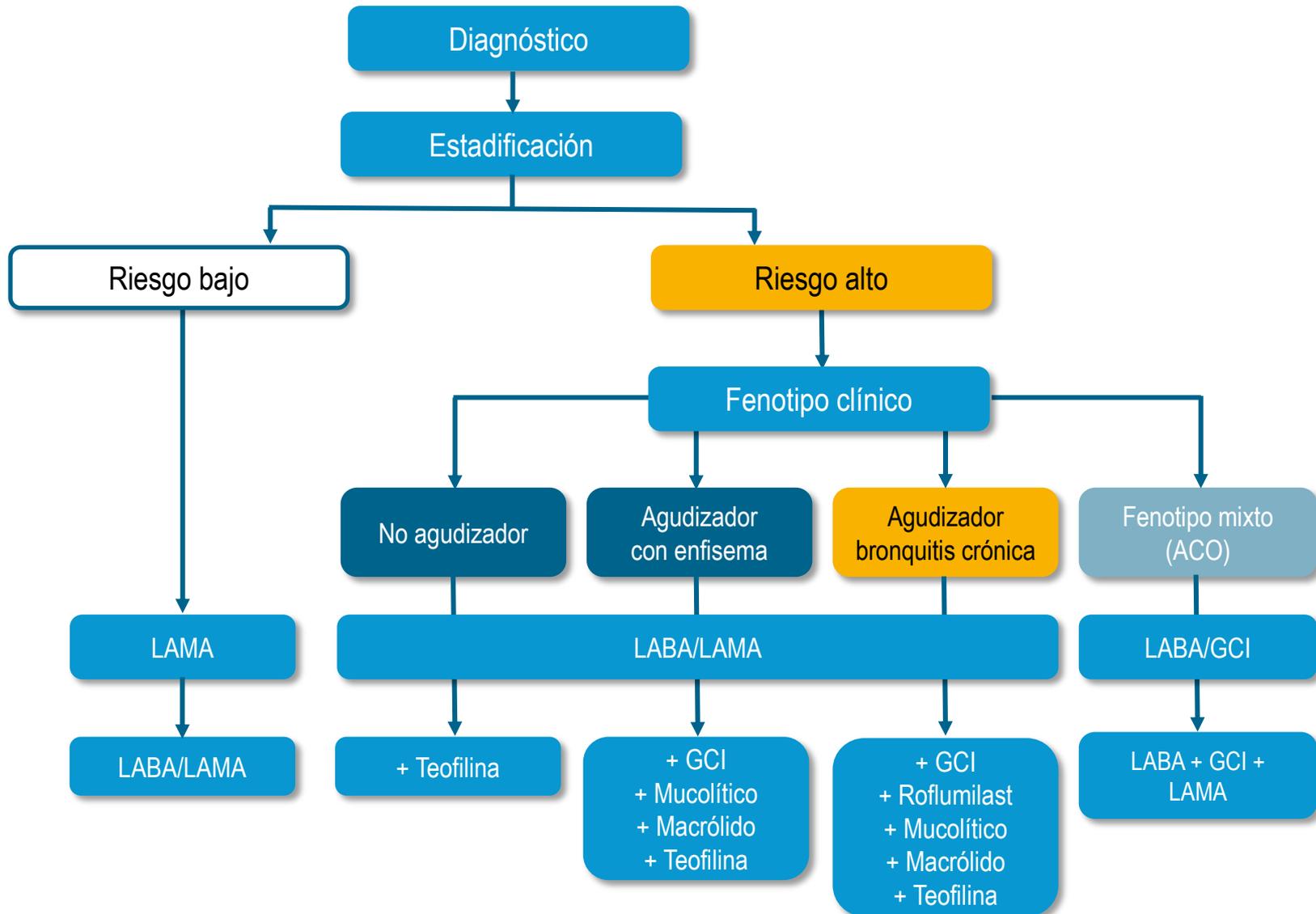
Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se resumen en 3:

- **Reducir los síntomas crónicos** de la enfermedad.
- **Disminuir la frecuencia y gravedad** de las **agudizaciones**.
- **Mejorar el pronóstico**.

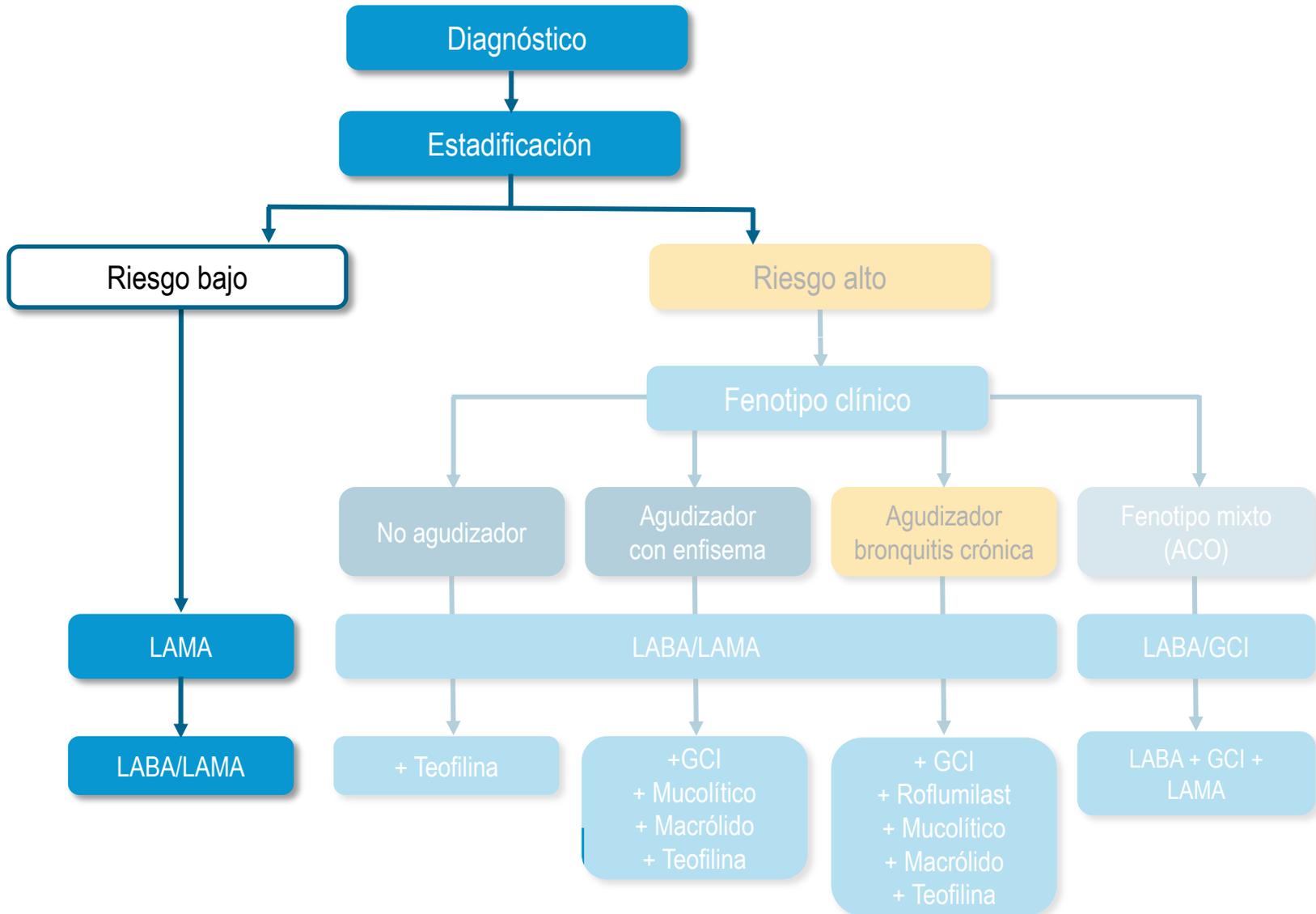
Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad) como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo).

- «Se propone un **tratamiento personalizado, estratificado por nivel de riesgo** y condicionado por el fenotipo clínico.»

# Esquema de tratamiento inicial de la EPOC en fase estable



# Tratamiento del paciente con EPOC de bajo riesgo



# Broncodilatadores de corta duración (BDCD)

Los BDCD pueden ser de 2 tipos:

1. **Anticolinérgicos (SAMA)** como el bromuro de ipratropio.
2. **Beta-2-agonistas de acción corta (SABA)** como salbutamol o terbutalina.

En pacientes con síntomas ocasionales, el tratamiento con BDCD reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo<sup>1</sup>.

- Estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el **tratamiento a demanda** de los síntomas, sea cual sea el nivel de gravedad de la enfermedad.
- Cuando el paciente tenga síntomas permanentes o sufra alguna limitación en sus actividades diarias por su problema respiratorio requerirá un tratamiento de base regular con BDL.

# Broncodilatadores de larga duración (BDLD)

Existen diferencias entre los diversos BDLD en relación a:

## ***Duración de la acción:***

- 12 horas (aclidinio, salmeterol y formoterol).
- 24 horas (tiotropio, umeclidinio, glicopirronio, indacaterol, olodaterol y vilanterol).

## ***Prevención de agudizaciones:***

- Tiotropio ha demostrado ser más eficaz que salmeterol en pacientes con EPOC e historia de al menos una agudización el año previo<sup>1</sup>.
- Tiotropio ha demostrado ser superior a indacaterol en la prevención de agudizaciones<sup>2</sup>.

- Por este motivo, ante la elección de un BDLD en monoterapia, se recomienda un **LAMA de primera elección sobre un LABA.**

1. Vogelmeier et al. N Engl J Med. 2011; 364: 1.093-1.103

2. Decramer et al. Lancet Respir Med. 2013; 1: 524-533

# Doble terapia broncodilatadora

- En pacientes sintomáticos.
- Con limitación al ejercicio evidente a pesar de la monoterapia broncodilatadora.

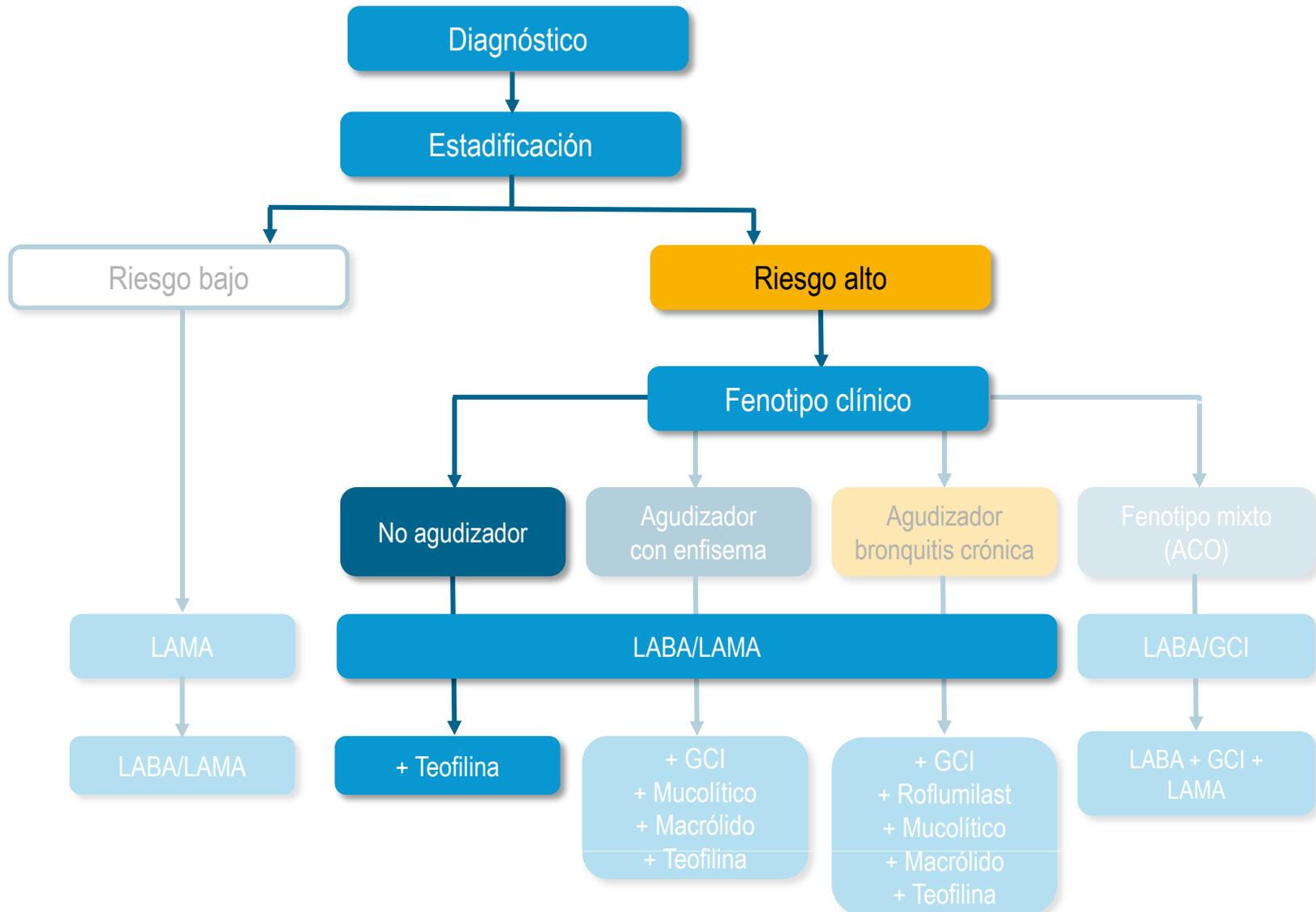
En estos casos la asociación de LABA y LAMA ofrece un beneficio funcional añadido frente a la monoterapia<sup>1,2</sup>:

- Con reducción de la necesidad de medicación de rescate.
  - Mejoría de los síntomas.
  - Aumento de la calidad de vida.
- Por este motivo, en un segundo escalón de tratamiento, en los pacientes de bajo riesgo se pueden **asociar 2 BDLD para optimizar el efecto broncodilatador.**

1. Van Noord et al. Eur Respir J. 2005; 26: 214-222

2. Van Noord et al. Thorax. 2010; 65: 1.086-1.091

# Tratamiento del paciente con EPOC de alto riesgo no agudizador



# Teofilinas

Presentan efectos aditivos a los broncodilatadores habituales:

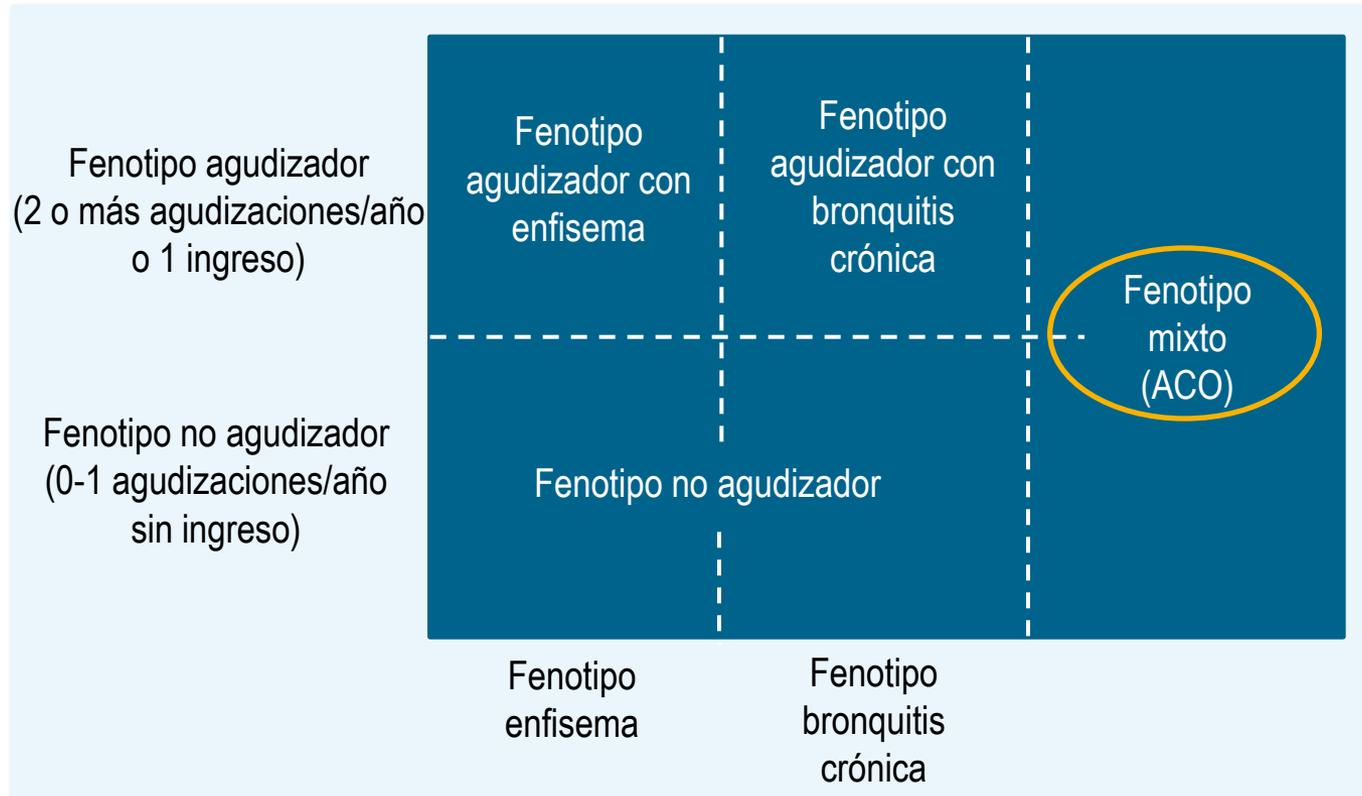
- Efecto positivo sobre la **fuerza del diafragma**.
- Aumento del rendimiento de los **músculos respiratorios**.
- Reducción del **atrapamiento aéreo**.
- Mejoría del **aclaramiento mucociliar**.
- **Efectos antiinflamatorios** en la EPOC.

La dosis habitual es de **200-300 mg/12 h** por vía oral en comprimidos de liberación sostenida.

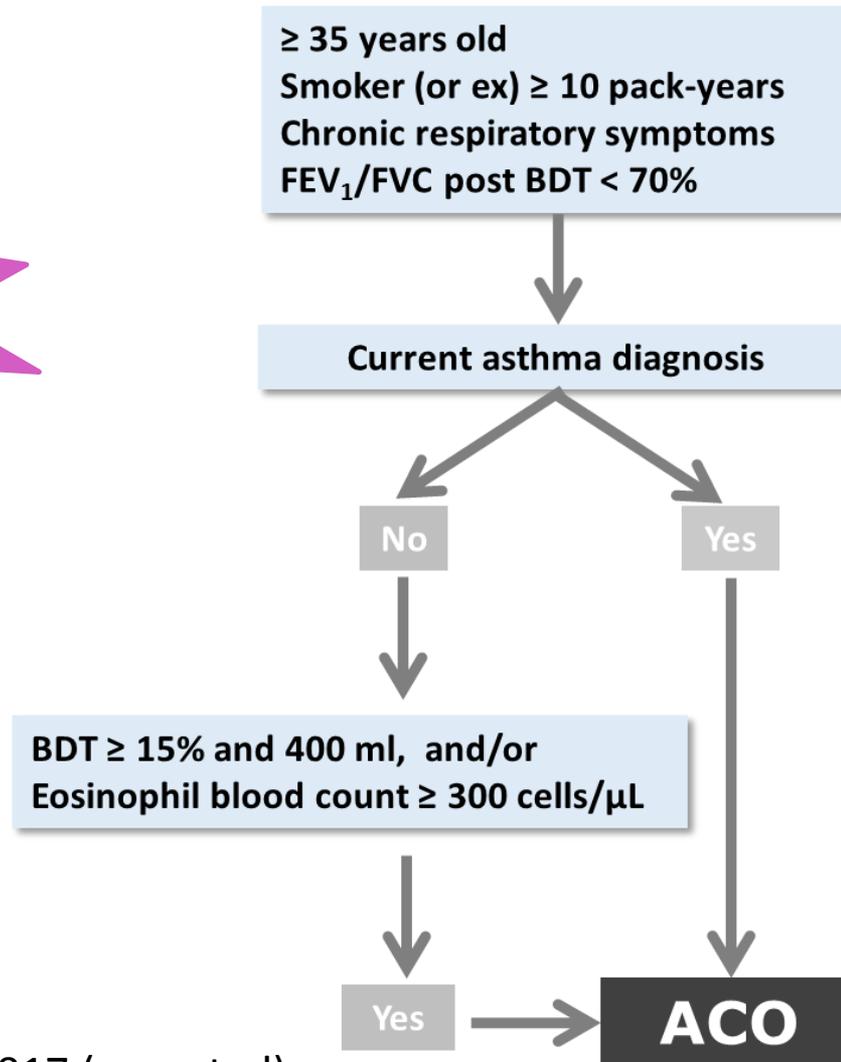
Su limitada eficacia clínica y su estrecho margen terapéutico las relega a ocupar **un lugar de tercera línea**, principalmente en pacientes de **alto riesgo** si persisten disneicos tras la doble terapia broncodilatadora<sup>1</sup>.

La toxicidad de las teofilinas es dosis-dependiente.

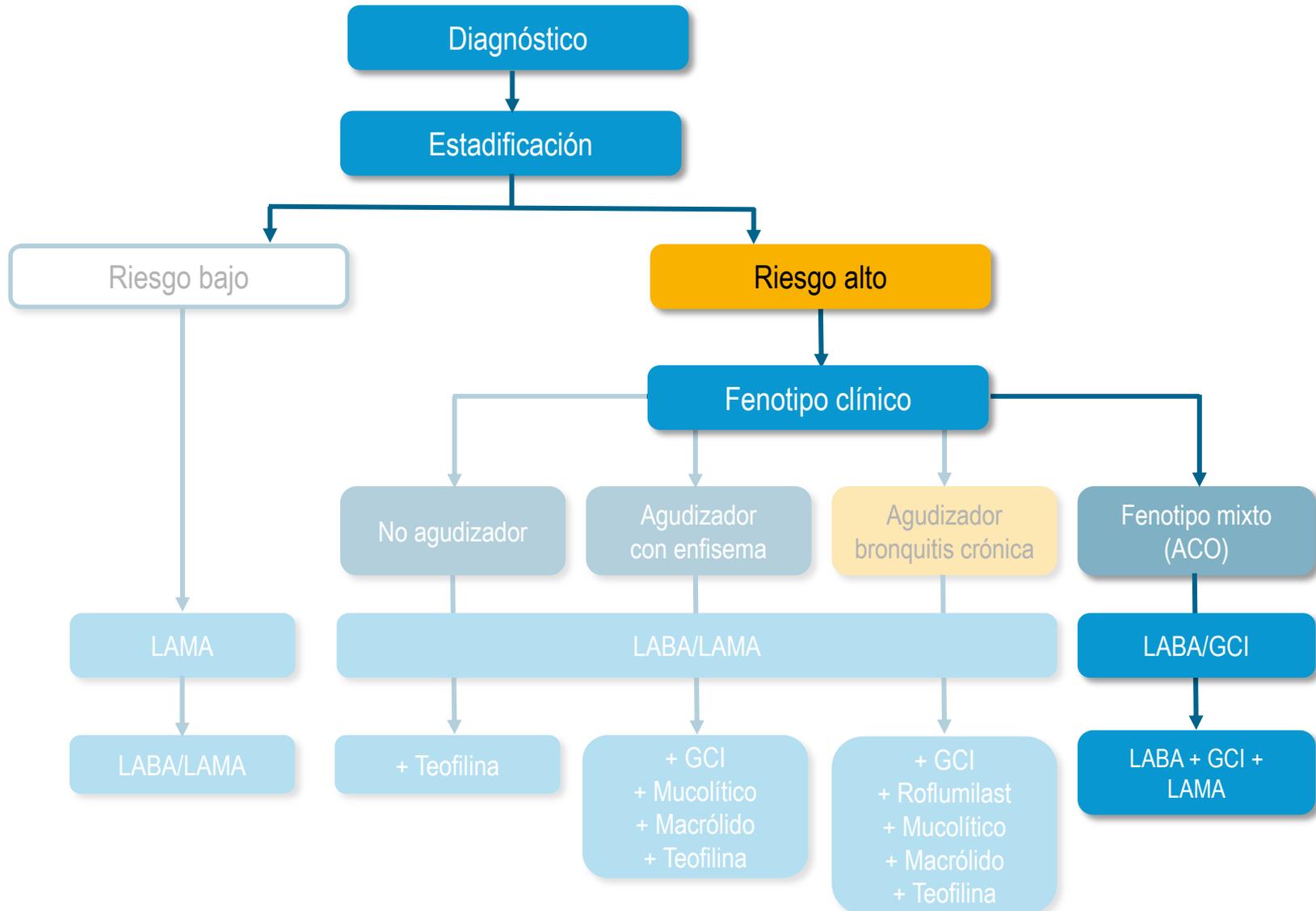
# Fenotipo mixto asma-EPOC o ACO



# Documento de consenso Separ sobre ACO



# Tratamiento del paciente con EPOC de alto riesgo fenotipo mixto (ACO)



# CI asociados a un LABA

- Se ha asociado la presencia de ACO con un mayor grado de inflamación eosinofílica bronquial, que sería la responsable de su mayor respuesta clínica y espirométrica a los CI y justifica el uso de los **CI asociados a un LABA** como primera opción<sup>1</sup>.
- Se ha descrito una asociación entre la inflamación eosinofílica en fase estable y durante las agudizaciones<sup>2</sup>, y los CI son especialmente eficaces en **reducir la frecuencia de agudizaciones** en pacientes con EPOC e inflamación bronquial eosinofílica<sup>3</sup>.

Por este motivo, los **CI en asociación con un BDL** son un tratamiento eficaz en la **prevención de agudizaciones** en pacientes con ACO<sup>4</sup>.

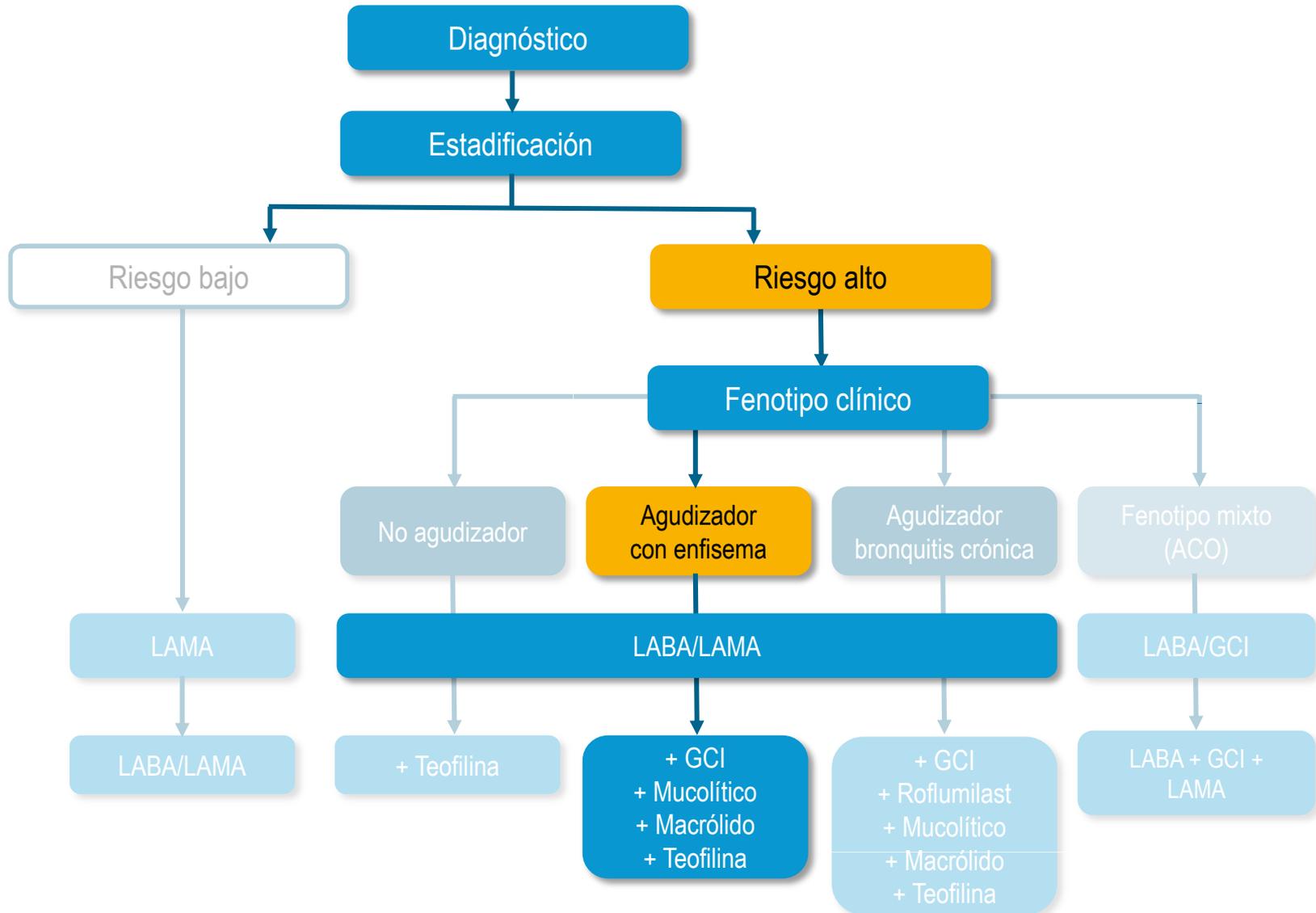
1. Miravittles M. Arch Bronconeumol. 2011; 47: 271

2. Hardin et al. Respir Res. 2011; 12: 127

3. Siva et al. Eur Respir J. 2007; 29: 906-913

4. Pavord et al. Thorax. 2016; 71: 118-125

# Tratamiento del paciente agudizador con enfisema



# Doble terapia broncodilatadora en agudizadores

## 2. Estudio FLAME: Indacaterol/glicopirronio (LABA/LAMA) frente a salmeterol/fluticasona (LABA/CI)<sup>1</sup>.

**Población de estudio:** pacientes con EPOC con FEV<sub>1</sub> entre el 25 y el 60% y al menos una agudización el año previo.

### **Resultados:**

- Diferencia significativa a favor de la combinación indacaterol/glicopirronio en la **reducción de agudizaciones** de cualquier nivel de gravedad y en pacientes con cualquier grado de eosinofilia en sangre periférica.
  - Los pacientes con indacaterol/glicopirronio tuvieron una **menor incidencia de neumonías**.
- Los resultados de ambos estudios justifican que **la combinación LABA/LAMA sea de primera elección en el tratamiento inicial de los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador**, excepto en pacientes con ACO.

# Corticosteroides inhalados en agudizadores

- Los CI están indicados en pacientes que presentan **frecuentes agudizaciones** pese a realizar un tratamiento broncodilatador óptimo.
- Su uso asociado a los BDLT produce una **disminución** significativa del **número de agudizaciones** y una **mejoría** en la **calidad de vida**, si bien no han mostrado un efecto beneficioso sobre la mortalidad<sup>1-6</sup>.
- En la EPOC, los CI se deben utilizar siempre en **asociación con un BDLT**, generalmente un LABA.

1. Calverley et al. N Engl J Med. 2007; 356: 775-789

2. Kardos et al. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 144-149

3. Szafransky et al. Eur Respir J. 2003; 21: 74-81

4. Nannini et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4): CD006829

5. Sobieraj et al. Clin Ther. 2008; 30: 1.416-1.425

6. Rodrigo et al. Chest. 2009; 136: 1.029-1.038

# Triple terapia LAMA/LABA/CI

- En pacientes de alto riesgo y que **no presentan un buen grado de control** de los síntomas o de las agudizaciones con dos fármacos (sean dos BDL o un BDL más un CI).
- Los escasos estudios existentes con triple terapia indican un mayor efecto sobre la **función pulmonar<sup>1</sup>** y una **disminución de las agudizaciones y las hospitalizaciones** en pacientes graves<sup>1-3</sup>.
- Estos efectos son evidentes al añadir un LAMA a la combinación LABA/CI<sup>4-6</sup>; sin embargo no está claro el aumento en la eficacia al añadir un CI a la combinación LABA/LAMA<sup>2,3</sup>.
- El aspecto más importante relativo a la triple terapia es conocer su eficacia en comparación con la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA).

# Mucolíticos

En tres revisiones sistemáticas se demostró una **reducción de las exacerbaciones** con el tratamiento mucolítico, frente a placebo, en el paciente con EPOC<sup>1-3</sup>.

## ***Carbocisteína***

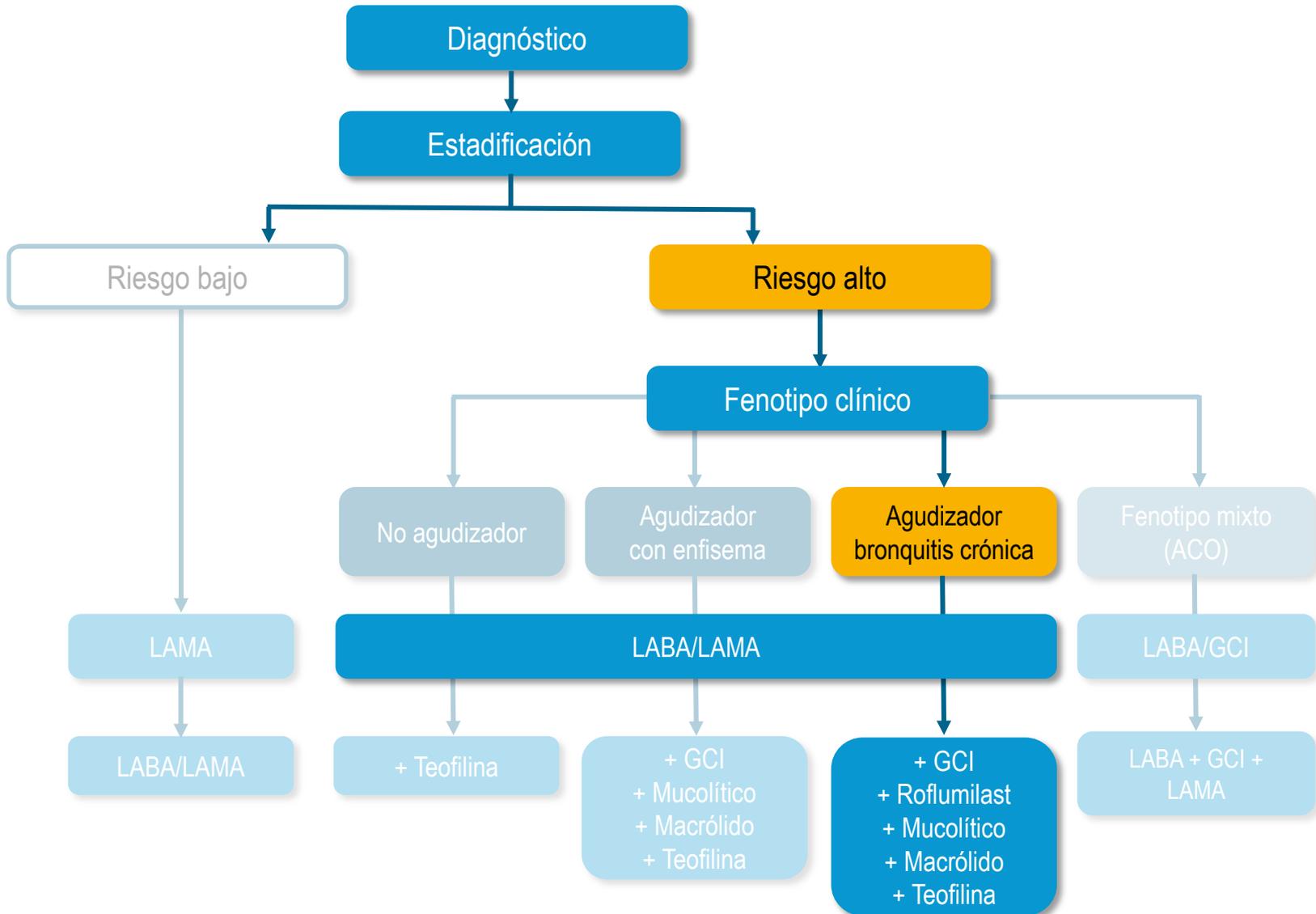
El uso de carbocisteína a largo plazo, comparado con placebo, reduce de forma significativa el número de exacerbaciones, retrasa el empeoramiento de los síntomas y mejora la calidad de vida de los pacientes con EPOC<sup>4</sup>.

## ***N-acetilcisteína (NAC)***

ECA en el que se demostró una disminución del número de exacerbaciones en pacientes no tratados con CI de forma concomitante<sup>5</sup>.

- Estudios más recientes con mucolíticos a dosis altas (NAC 600 mg/12 h) han demostrado una reducción significativa de las agudizaciones<sup>6,7</sup>.

# Tratamiento del paciente agudizador con bronquitis crónica



# Inhibidores de la fosfodiesterasa-4

## Roflumilast

**Dosis habitual:** 500 µg por vía oral 1 vez al día.

### **Resultados:**

- Ha demostrado prevenir las agudizaciones en pacientes con **EPOC grave** que presentan **tos y expectoración crónica** y que además sufren agudizaciones frecuentes<sup>1,2</sup>.
- **Mantiene el efecto** cuando se añade al tratamiento de mantenimiento con un BDLD, sea LABA o LAMA. Se ha observado incluso al añadirse a la terapia triple (LABA/LAMA/CI)<sup>3</sup>.
- Consigue un **incremento significativo del FEV<sub>1</sub> mínimo de 50 a 70 mL** sobre el conseguido con salmeterol o tiotropio<sup>4-5</sup>.
- Se debe **evitar la utilización con teofilinas**.

# Macrólidos en la EPOC en fase estable

- *Indicación:* pacientes de alto riesgo con **al menos 3 agudizaciones** durante el **año previo** a pesar de seguir un tratamiento inhalado adecuado.
- *Dosis recomendada:* **azitromicina 250 o 500 mg/día/3 días por semana durante 1 año**, con repetición en sucesivos periodos invernales (de noviembre a mayo) en caso de respuesta (ausencia de agudizaciones).
- Debe reservarse a centros de referencia con seguimiento clínico, auditivo y de bioquímica hepática, y microbiológico.
- Se debe evaluar el posible **riesgo-beneficio** de forma anual.

# Conclusiones

- La EPOC es una enfermedad heterogénea y compleja. GesEPOC propone clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico
- Tras su implementación inicial se han identificado los puntos de mejora que han sido adaptados a GesEPOC 2017
- La estratificación de riesgo y los criterios de ACO van a contribuir a simplificar su aplicación
- Los BDAP solos o en combinación son la base del tratamiento de la EPOC



Gracias por su atención!

