

# Fenotipos y nuevas estrategias terapéuticas

Dra. María Pilar Ortega  
Unitat de Pneumologia  
Consorti Sanitari del Maresme

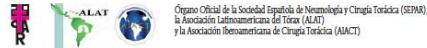


**CONSORCI SANITARI  
DEL MARESME**

# GeseEPOC

guía  
española  
de la EPOC

# Quién hace GesEPOC?



## Archivos de Bronconeumología



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC)



# Definición de fenotipo

“Aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínicos (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte.”

***Han et al. AJRCCM 2010; 182: 598-604***

# Fenotipos clínicos. Puntos clave

- La EPOC es una enfermedad respiratoria crónica, compleja y heterogénea.
- No es posible categorizar la EPOC utilizando sólo el  $FEV_1$
- La identificación de fenotipos clínicos permite un tratamiento más personalizado: el fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con similar valor pronóstico y que permita determinar la terapia más adecuada para lograr los mejores resultados clínicos.

# Fenotipos en la EPOC

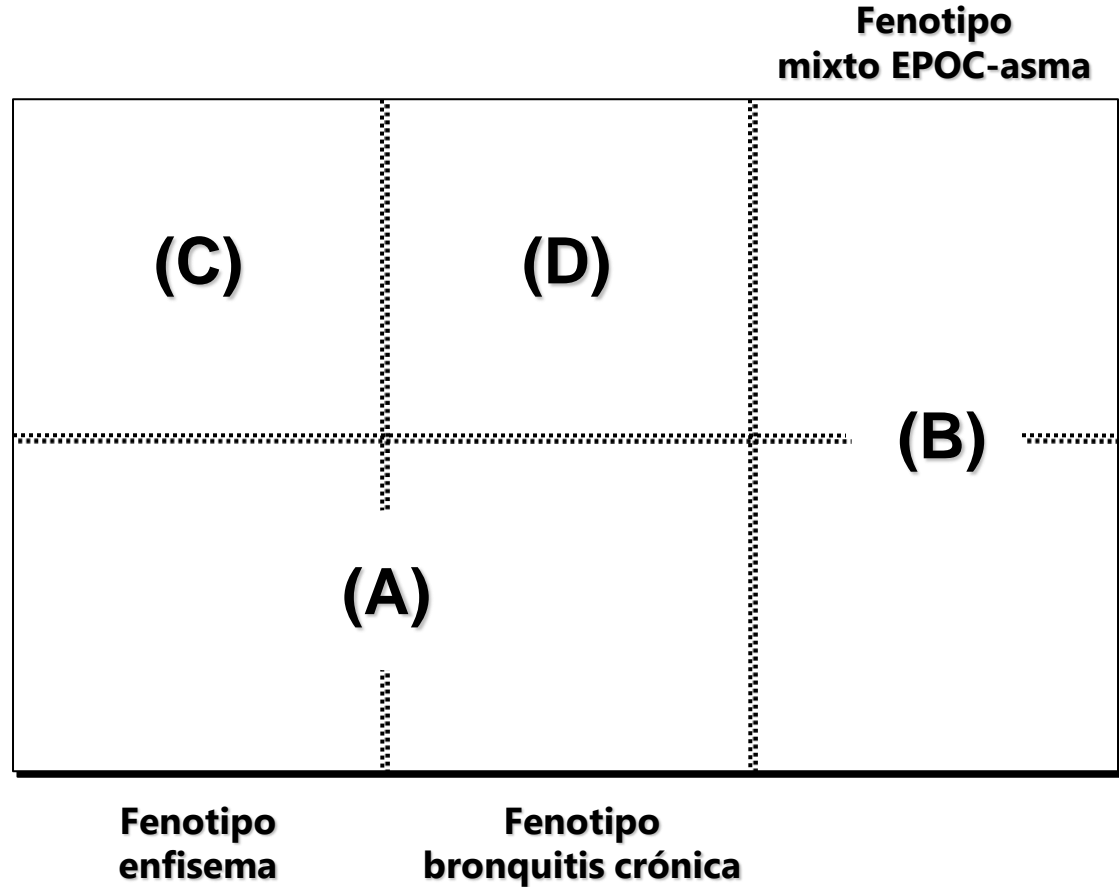
Se proponen cuatro fenotipos diferenciados

- Fenotipo no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica.
- Fenotipo mixto EPOC-Asma
- Fenotipo agudizador con enfisema
- Fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

# Fenotipos en la EPOC

**Fenotipo agudizador**  
( $\geq 2$   
agudizaciones/año)

< 2 agudizaciones /  
año  
(No agudizador)



Punto clave: este fenotipo se basa en la historia clínica y es importante porque modulará el tipo y/o intensidad del tratamiento

# Fenotipo mixto EPOC/Asma (FMMEA).

## Documento consenso

Criterios diagnósticos (consensuados) del fenotipo mixto EPOC-Asma	% consenso	Mayor	Criterios diagnósticos
<b>Prueba broncodilatadora muy positiva</b> (aumento del FEV <sub>1</sub> ≥ 15% y ≥ 400 ml, respecto al valor basal)	94%		
<b>Eosinofilia en esputo</b>	94%		
<b>Antecedentes personales de asma</b> (antecedentes previos a los 40 años)	78%	Menor	
<b>IgE elevada</b>	78%		
<b>Antecedentes personales de atopia</b>	78%		
<b>Prueba broncodilatadora positiva en 2 o más ocasiones</b> (aumento del FEV <sub>1</sub> ≥ 12% y ≥ 200 ml, respecto al valor basal)	89%		



# EPOC-Asma. COPDGene

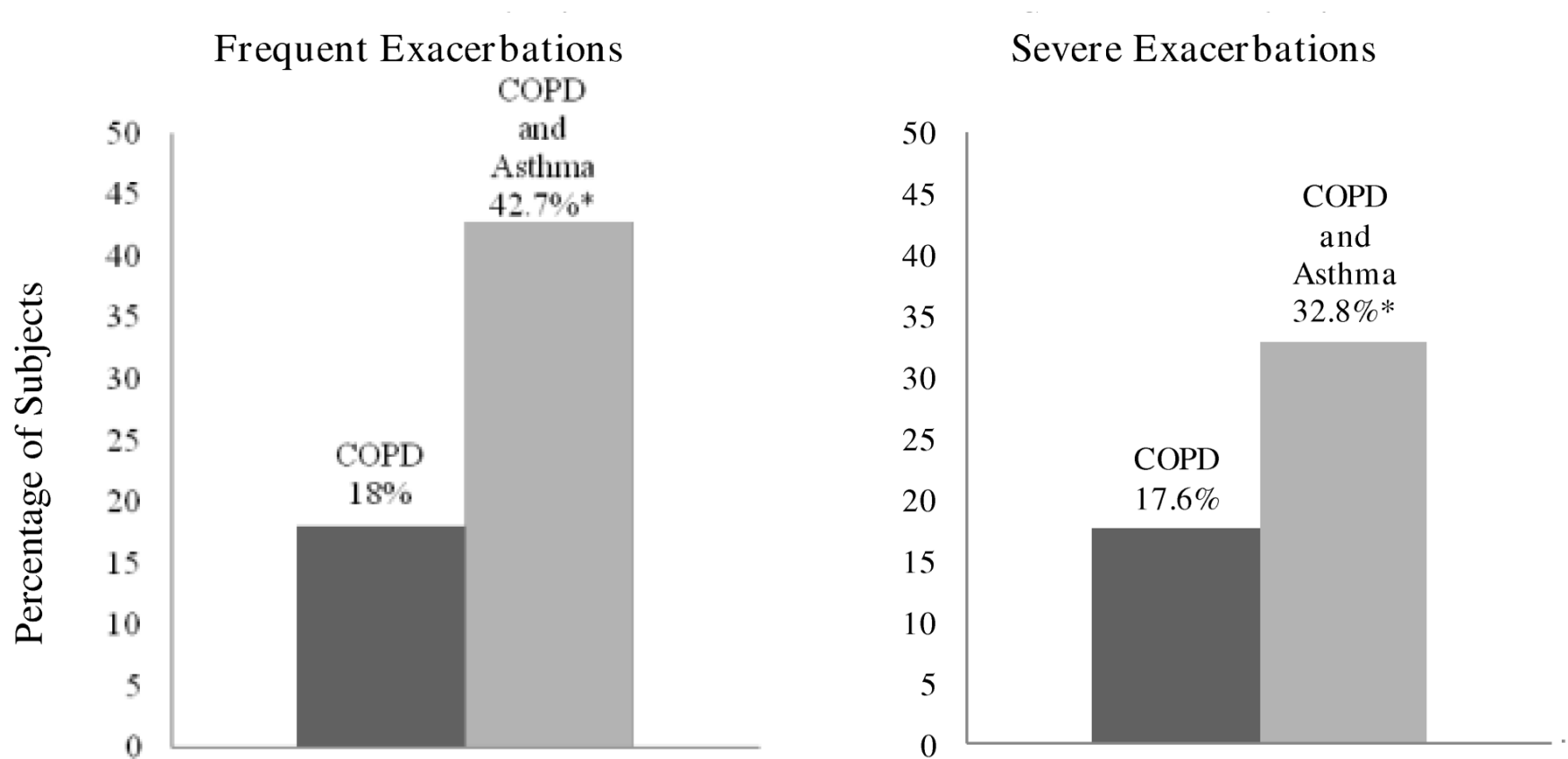


Figure 1

# Fenotipo Mixto Asma-EPOC

Normativa canadiense:

- En pacientes con componente predominantemente asmático puede estar justificada la introducción precoz de corticoides inhalados
- Los corticoides inhalados no deberían usarse como monoterapia en la EPOC y si hacerlo combinados con LABA

# Fenotipo Mixto Asma-EPOC

## C-4. Treatment of COPD complicated by asthma

---

p116

- Concurrent asthma is suspected in COPD patients with such symptoms as paroxysmal dyspnea, wheezing, and cough occurring predominantly during the night and in the early morning.
- Findings such as the presence of an atopic predisposition and increase eosinophil count in sputum and peripheral blood suggest complication by asthma.
- Corticoid inhalation therapy should be used in cases of COPD complicated by asthma, regardless of the severity of the COPD.
- Either an anticholinergic agent or  $\beta_2$ -agonist can be used as a long-acting bronchodilator in combination with an inhaled corticosteroid. Both of an anticholinergic agent and a  $\beta_2$ -agonist should be used concomitantly when combination treatment with a single bronchodilator is ineffective.
- Combined use of a leukotriene receptor antagonist is also effective.

# Fenotipo agudizador

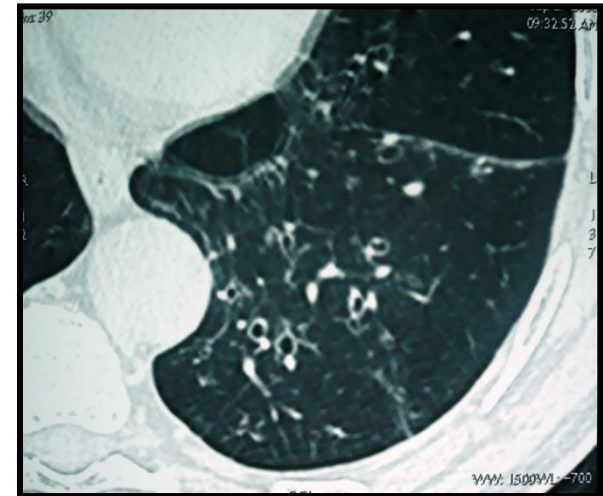
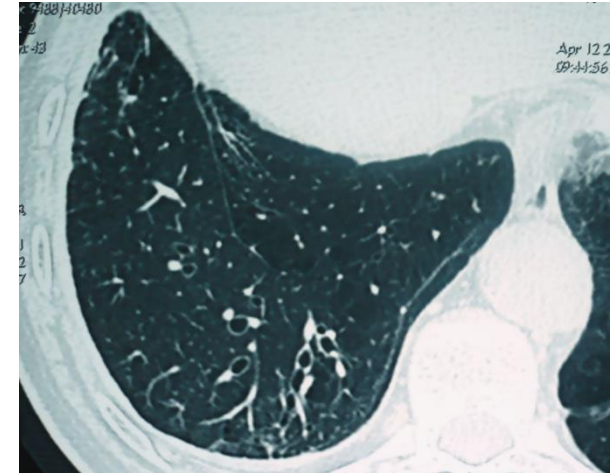
- Pacientes con EPOC que presentan **dos o más agudizaciones moderadas o graves al año**. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos que no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico previo.
- **Exacerbación moderada-grave**: aquellas que precisan tratamiento con corticoides sistémicos y/o antibiótico.
- **Importancia de la historia clínica.**
- **Tienen un impacto pronóstico**
- **Tratamiento diferencial**: añadir tratamiento antiinflamatorio a los broncodilatadores.

# Fenotipo Bronquitis crónica

- Presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de dos años consecutivos.
- Mayor frecuencia de agudizaciones.
- Pacientes con bronquitis crónica y agudizaciones repetidas: valorar posibilidad de **bronquiectasias**.

# Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

<b>Patients with bronchiectasis n (%)</b>	<b>53 (57.6%)</b>
<b>Type, n (%)<sup>+</sup></b>	
-Cylindrical	48 (90.6%)
-Cystic	10 (18.9%)
<b>Location, n (%)</b>	
-Only upper lobes	6 (11.3%)
-Only lower lobes	32 (60.4%)
-Only lingula or middle lobule	15 (28.3%)
-Only right	7 (13.2%)
-Only left	5 (9.4%)
-Bilateral	41 (77.4%)
-Central bronchiectasis	2 (3.8%)
<b>Extension, n (%)</b>	
-Localized (only 1 lobule)	8 (15.1%)
-Disseminated (4 or more lobules)	10 (18.9%)
-Nº affected lobules, mean (SD)	2.1 (2.2)
-Nº affected segments, mean (SD)	3.8 (4.6)



# Tratamiento antibiótico

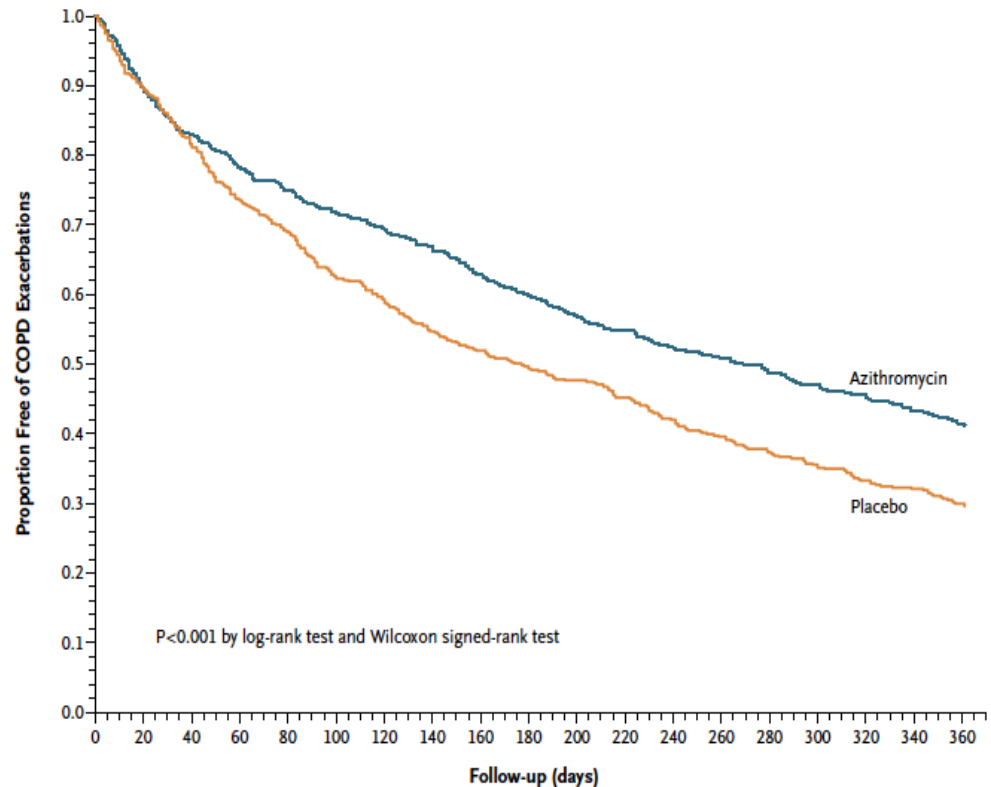
## Azitromicina y EPOC

RCT of AZT vs placebo in 1.142 patients with COPD for one year in addition to their usual care.

Mean FEV<sub>1</sub>=40%.

Time to 1st 266 vs 174 days.

Reduction of 27% in exacerbations



# Tratamiento antibiótico

Sethi *et al. Respiratory Research* 2010, **11**:10  
<http://respiratory-research.com/content/11/1/10>



**RESEARCH**

**Open Access**

## Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial

Sanjay Sethi<sup>1\*</sup>, Paul W Jones<sup>2</sup>, Marlice Schmitt Theron<sup>3</sup>, Marc Miravittles<sup>4</sup>, Ethan Rubinstein<sup>5</sup>, Jadwiga A Wedzicha<sup>6</sup>, Robert Wilson<sup>7</sup>, the PULSE Study group



# Estudio PULSE

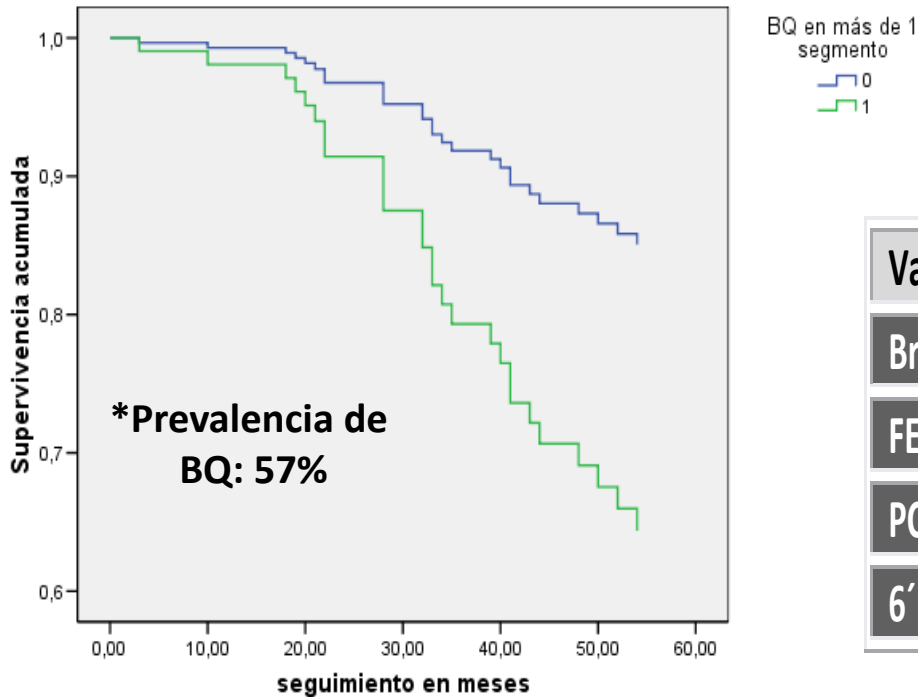
## **Pulsed moxifloxacin Usage and its Long-term impact on the reduction of Subsequent Exacerbation**

- Ciclos de 5 días de 400 mg de moxifloxacino cada 8 semanas en ptes con EPOC estable (6 tandas-48 semanas)
- Reducción del riesgo de exacerbación
  - 20 % en el análisis de por intención de tratar (ITT)
  - 25% en el análisis por protocolo (PP)
  - 45% en los pacientes con esputo purulento o mucopurulento también mediante un análisis PP

# Bronquiectasias y EPOC

Ajustado por edad, sexo, función pulmonar, tratamiento y síntomas

Cox ajustado



Riesgo de muerte

Variable	OR (IC 95%)	p
Bronquiectasias	2.72 (1.1-7.4)	0.049
FEV1	1.86 (1.3-6.4)	0.031
PCR	1.05 (1.01-1.08)	0.011
6' marcha	0.99 (0.98-0.99)	0.001

# Fenotipo enfisema

- Pacientes con EPOC con diagnóstico clínico/radiológico/funcional de enfisema, que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes.
- Los pacientes presentan una tendencia a un IMC reducido.
- Se caracteriza por datos funcionales de hiperinsuflación, por la existencia de enfisema en el estudio TACAR y/o un test de difusión inferior al valor de referencia.
- Suele tener menos agudizaciones que el fenotipo BC
- El enfisema grave se asocia a un mal pronóstico al ser predictor de un mayor descenso anual del FEV<sub>1</sub>

# Proceso diagnóstico

Paso 1

**Diagnóstico de EPOC**

Paso 2

**Caracterización del fenotipo**

**Primer nivel asistencial**

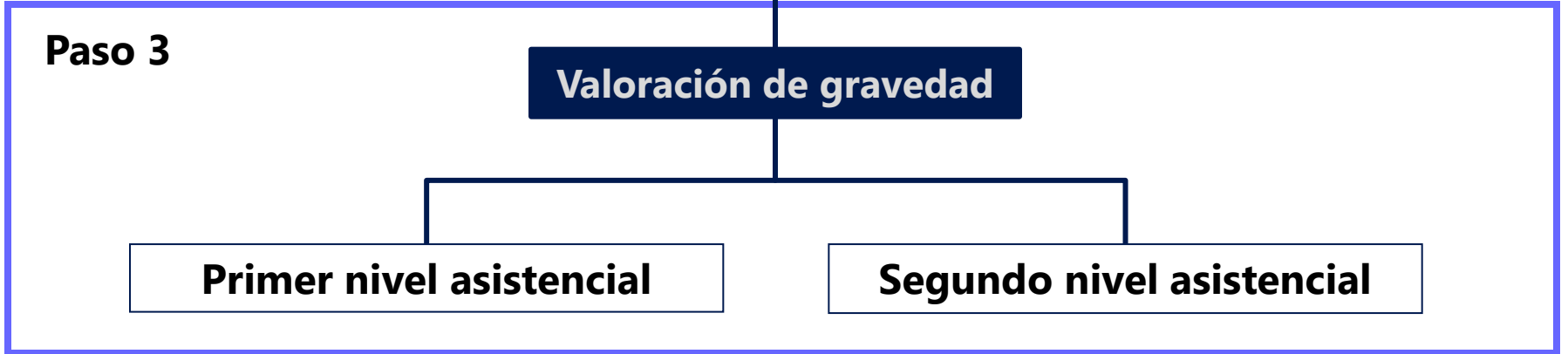
**Segundo nivel asistencial**

Paso 3

**Valoración de gravedad**

**Primer nivel asistencial**

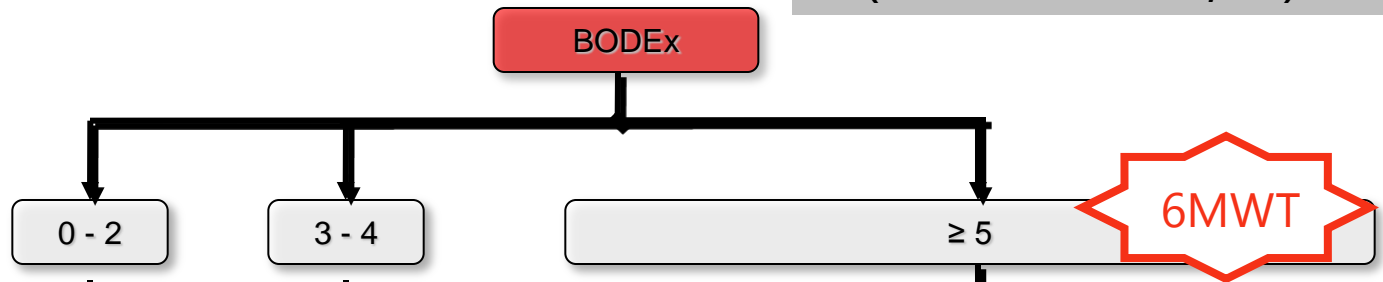
**Segundo nivel asistencial**



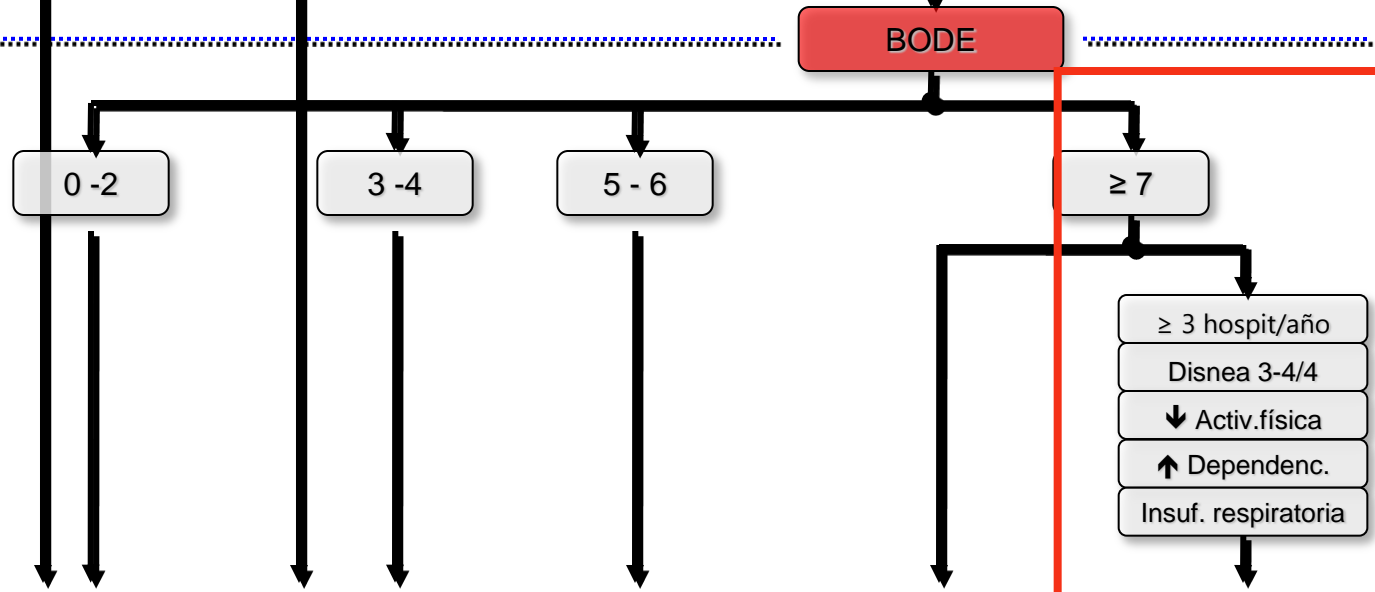
# Clasificación de la EPOC en niveles de gravedad, evaluación multidimensional

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

1<sup>er</sup> nivel



2<sup>o</sup> nivel



# Aproximación orientativa a la gravedad de la EPOC

## Niveles de gravedad de GesEPOC

FEV <sub>1</sub> %	> 50%	<50%	<30%	
Disnea (mMRC)	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4
Nivel de actividad física	Alto (≥120 min/día)	Moderado (30–120 min/día)	Bajo (<30 min/día)	
Hospitalizaciones	0	0 - 1	1 - 2	≥ 2
	I (Leve)	II (Moderado)	III (Grave)	IV (Muy grave)
BODE	0 - 2	3 - 4	5 - 6	≥ 7
BODEx	0 - 2	3 - 4	≥ 5*	

## Valoración complementaria de gravedad clínica (valorar dentro de cada nivel de gravedad)

Impacto CAT	Bajo (≤10)	Moderado (11-20)	Alto (21 - 30)	Muy alto (31 - 40)
Agudizaciones	Valorar número y gravedad			

# Elección del tratamiento

- La elección del tratamiento debe basarse en el fenotipo clínico del paciente y su intensidad se determinará por el nivel de gravedad multidimensional mostrado.
- Los cambios en la frecuencia o intensidad de las agudizaciones se deben considerar dentro de cada nivel de gravedad como un criterio para modificar la intensidad del tratamiento.

# Objetivos del tratamiento

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

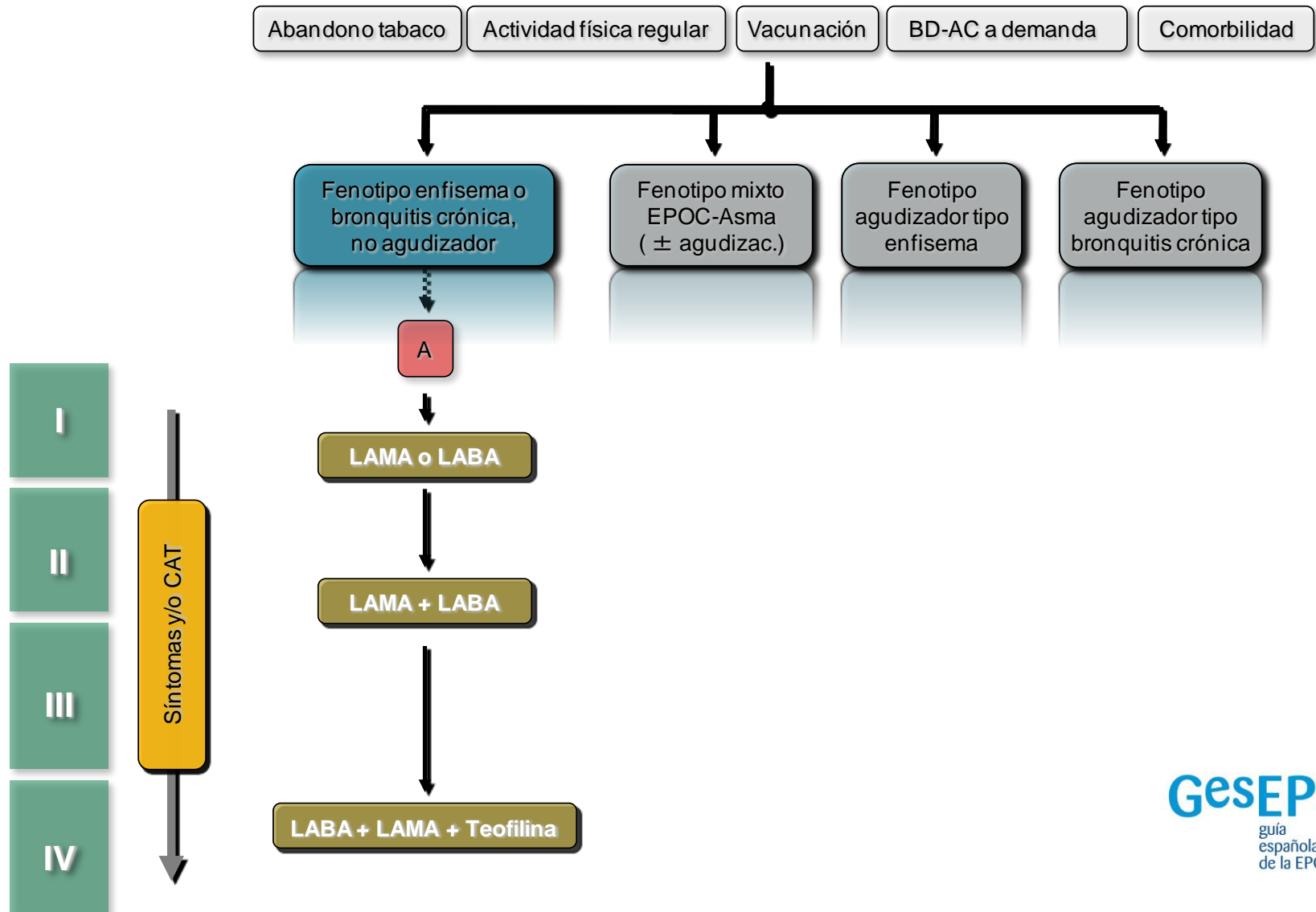


# Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

Puntos clave:

- La base del tratamiento de la EPOC estable son los broncodilatadores de larga duración (BDLD).
- Los fármacos que se deben añadir a BDLD dependerán del fenotipo del paciente.
- Se debe prestar especial atención a las comorbilidades y optimizar su control.

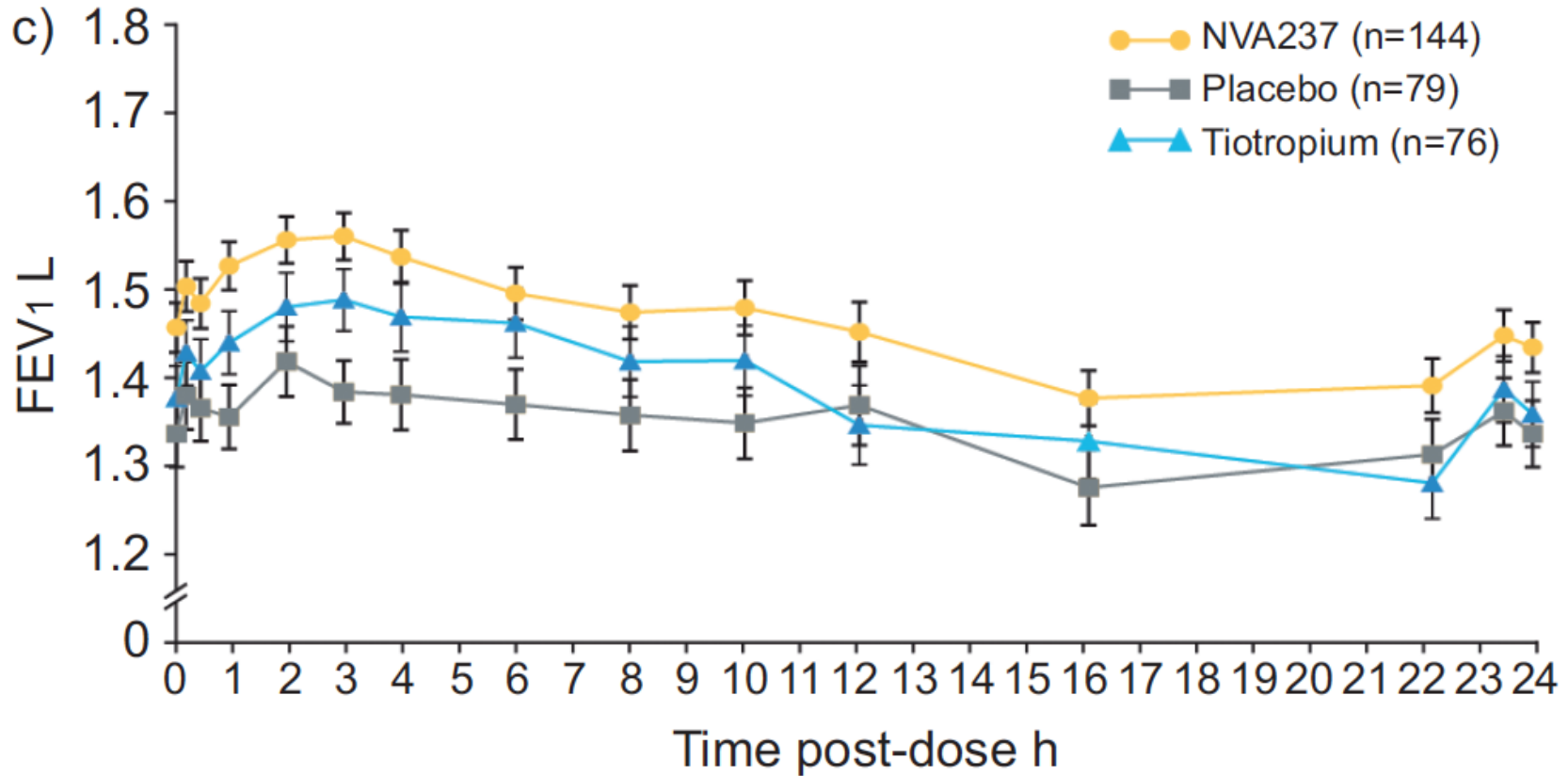
# Tratamiento según fenotipo y nivel de gravedad



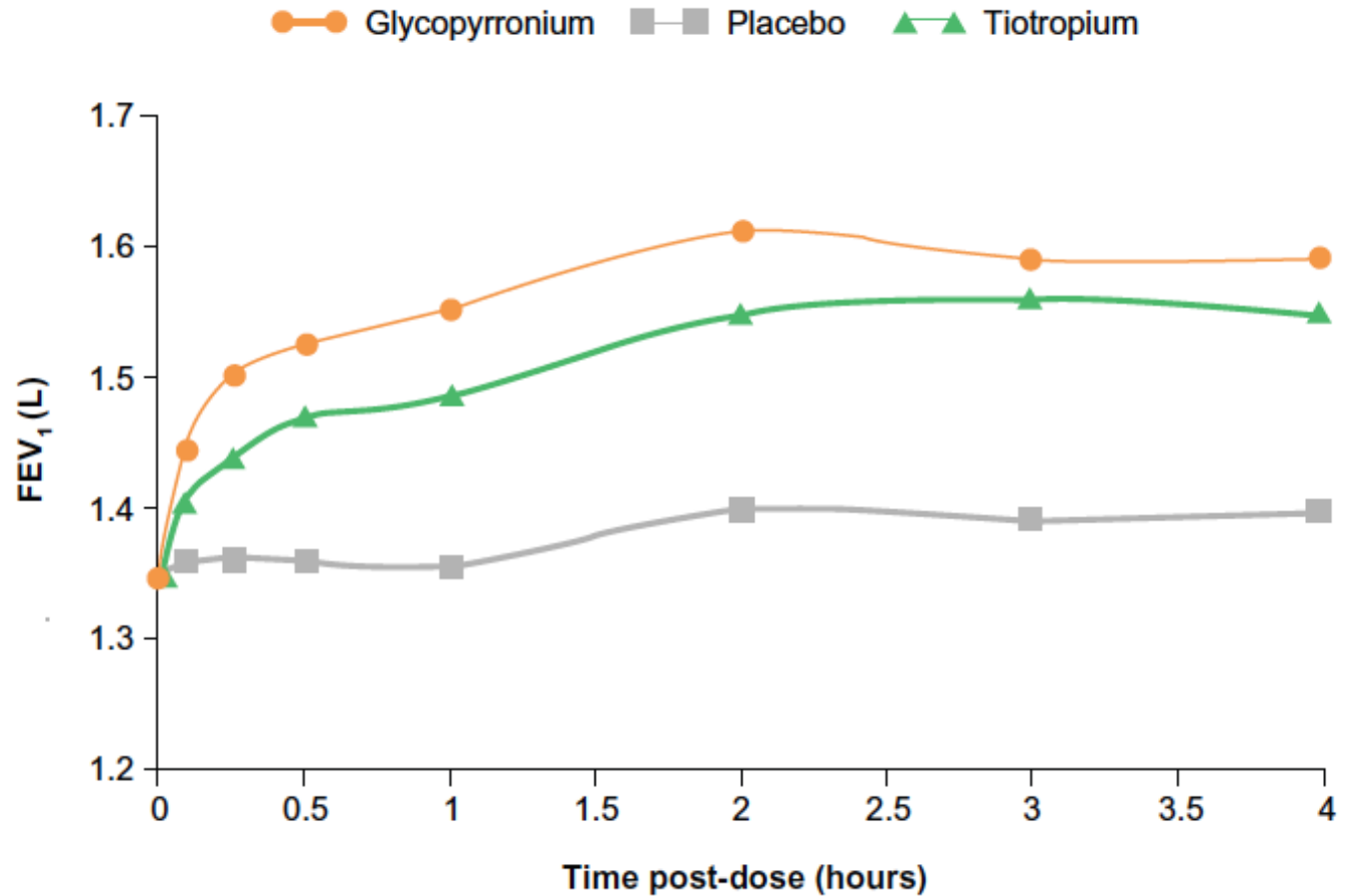
# Tratamiento de EPOC A: fenotipo no agudizador (enfisema/BC)

- Tiotropio superior a salmeterol en la prevención de agudizaciones.
- Indacaterol es superior a salmeterol y formoterol en la mejoría de la función pulmonar y de los síntomas.
- Cuando a pesar del tratamiento con un BDLD el paciente sigue sintomático y/o con limitación importante el ejercicio, el segundo paso es la introducción de un segundo BDLD de otro grupo farmacológico.

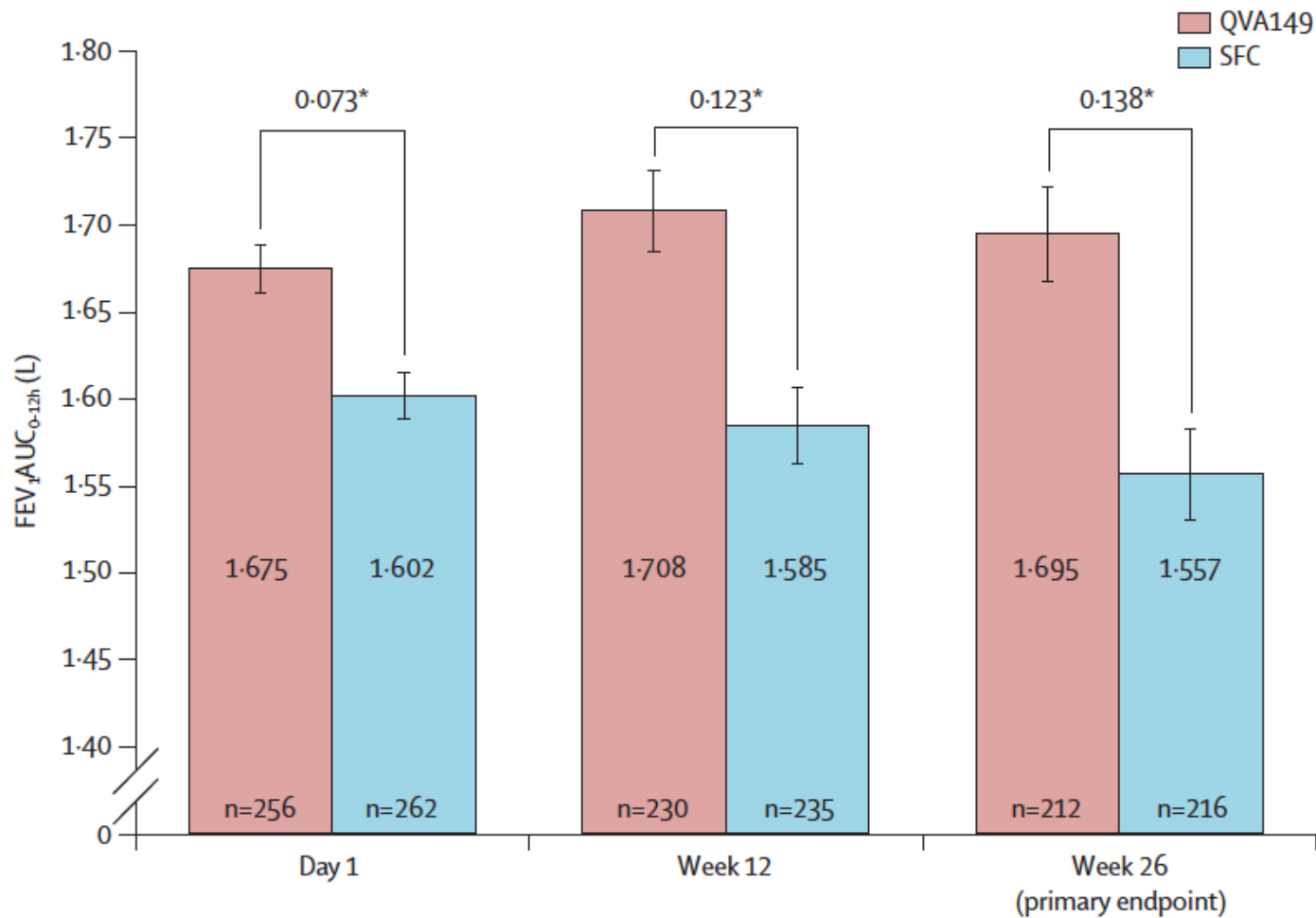
# Glow 2: NVA237 en EPOC: mejoría FEV1 vs placebo durante 24h postdosis (semana 52)



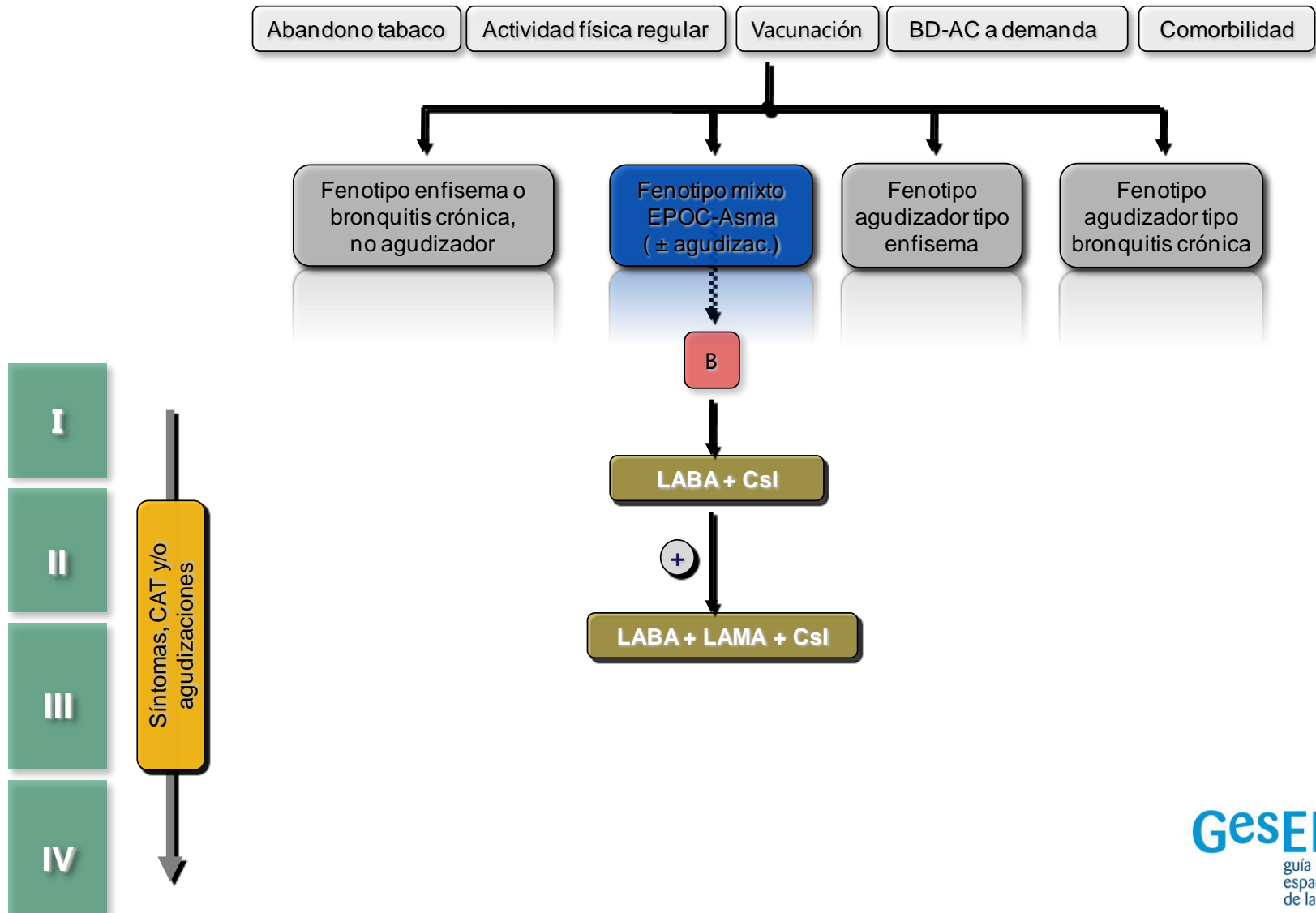
# Glow 2: NVA237 en EPOC: mejora broncodilatación e 5'-4h en la primera dosis.



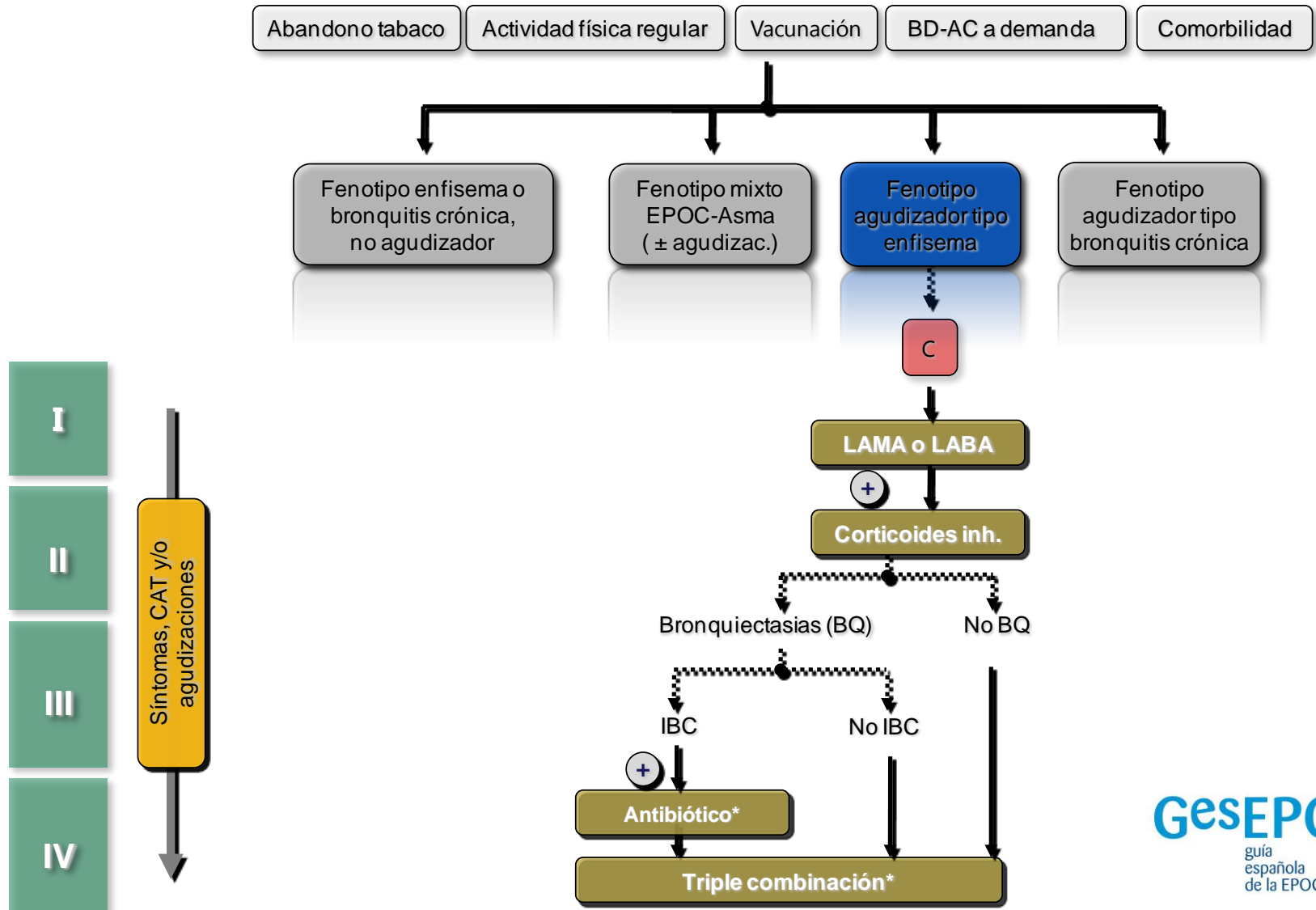
# QVA149 110/50 versus SFC 50/500



# Tratamiento según fenotipo y nivel de gravedad

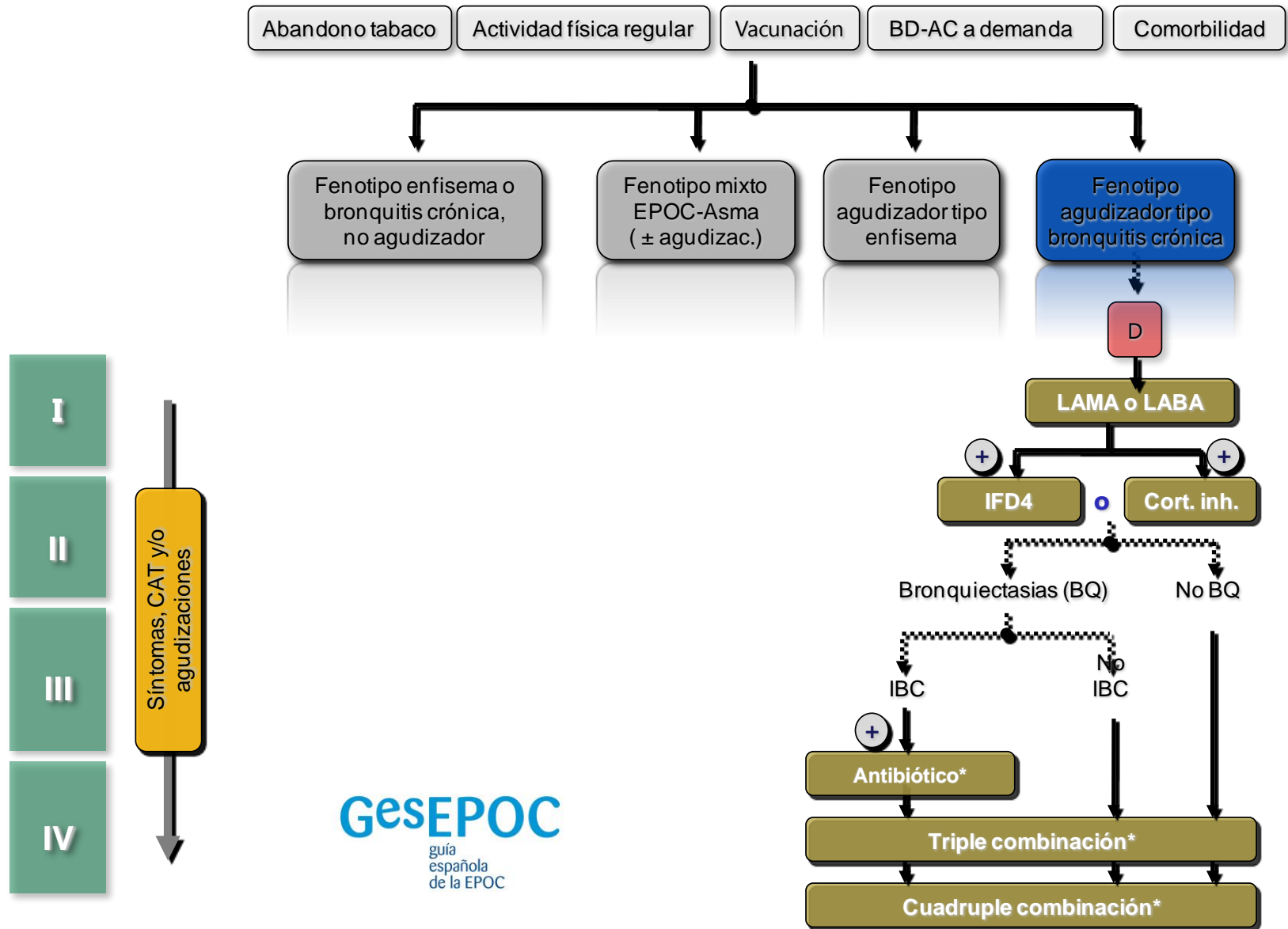


# Tratamiento según fenotipo y nivel de gravedad





# Tratamiento según fenotipo y nivel de gravedad



# Adecuación del tratamiento en el seguimiento

## **Fenotipo mixto:**

- Se puede ensayar La reducción de dosis de corticoides inhalados hasta encontrar a dosis mínima eficaz.
- No se recomienda dejar a los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma con tratamiento con broncodilatadores de larga duración sin corticoides inhalados.
- Aunque se debe individualizar la indicación, no se debe intentar retirar los CIs a los pacientes con prueba broncodilatadora positiva o con eosinofilia en esputo durante el tratamiento con CI

# Adecuación del tratamiento en el seguimiento

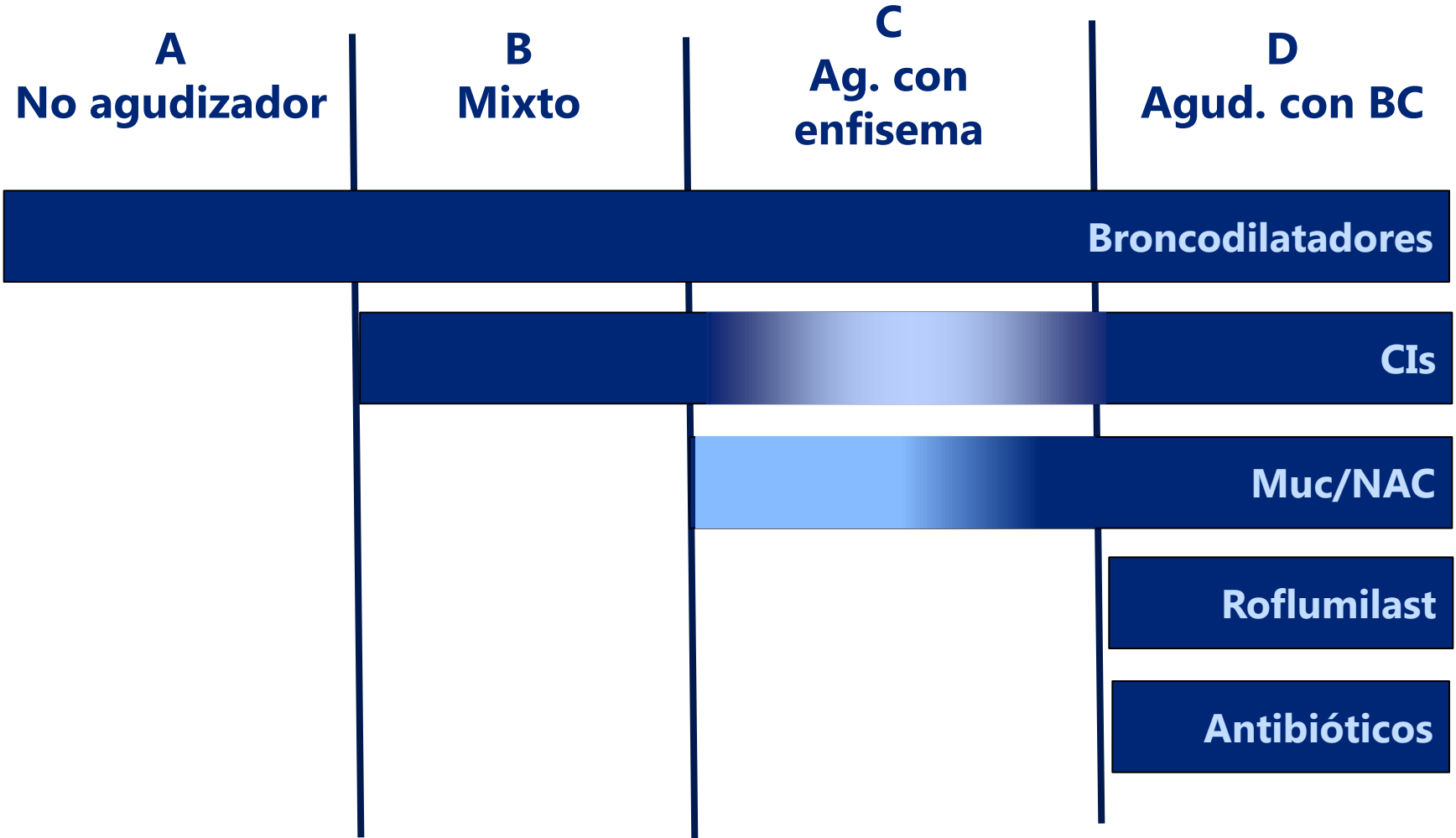
## **Fenotipo agudizador**

- No es posible especificar una pauta de reducción de tratamiento en caso de estabilidad.
- Para plantear una reducción deberá haber transcurrido al menos un año sin agudizaciones.
- Deberá realizarse según juicio clínico empezando la retirada de los fármacos que probablemente son menos activos o que presentan mayor probabilidad de efectos adversos

# Recomendación para la retirada de corticoides inhalados

- Reevaluar la indicación en pacientes leves o moderados sin fenotipo mixto.
- Criterios para valorar la retirada:
  - Pacientes en fase estable
  - Sin agudizaciones al menos en un año
  - Fuera de las temporadas de mayor incidencia de agudizaciones
  - Reducción progresiva de la dosis con seguimiento clínico y espirométrico estrecho.

# Tratamiento por fenotipos



# Muchas gracias



[mortegaca@csdm.cat](mailto:mortegaca@csdm.cat)