



31  
MAIG 2013

# V Jornada d'Atenció Compartida en Pneumologia AIS-BE

hp  
Hospital Plató

Àrea Integral  
de Salut  
Barcelona Esquerra

Institut Català de la Salut  
Àmbit d'Atenció Primària  
Barcelona Ciutat

C S B Consorci Sanitari de Barcelona  
Ens públic de la Generalitat de Catalunya  
i l'Ajuntament de Barcelona

CLÍNIC  
Corporació Sanitària

CAPS  
exemple

cap  
Sarrià  
Vallvidrera  
Les Planes

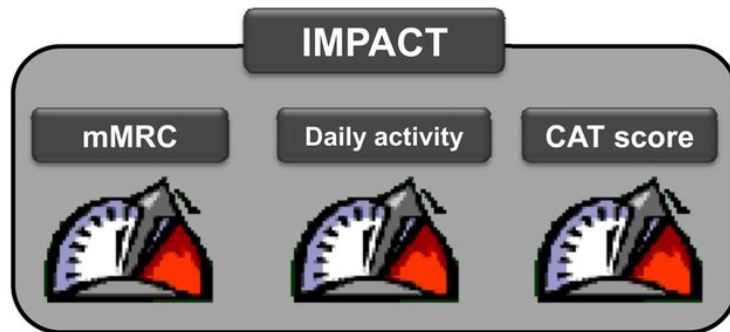
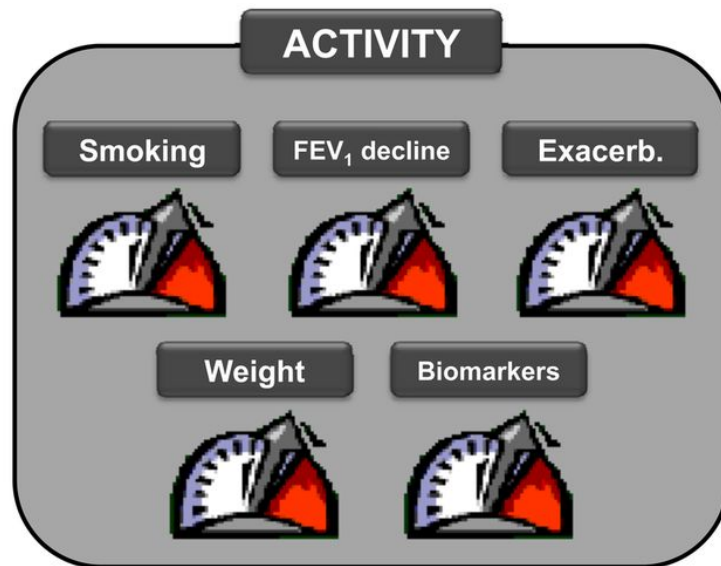
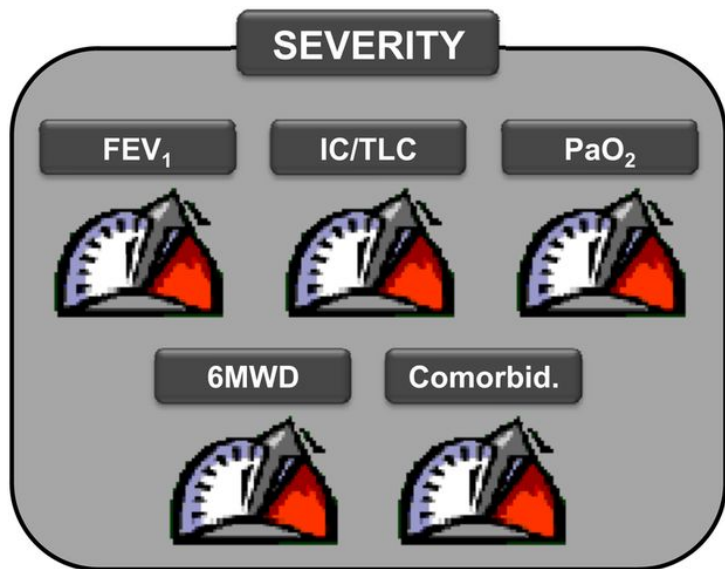
Capio Hospital Universitari Sagrat Cor

CS  
Conseil Català  
de Formació Contínua de  
Professions Sanitàries

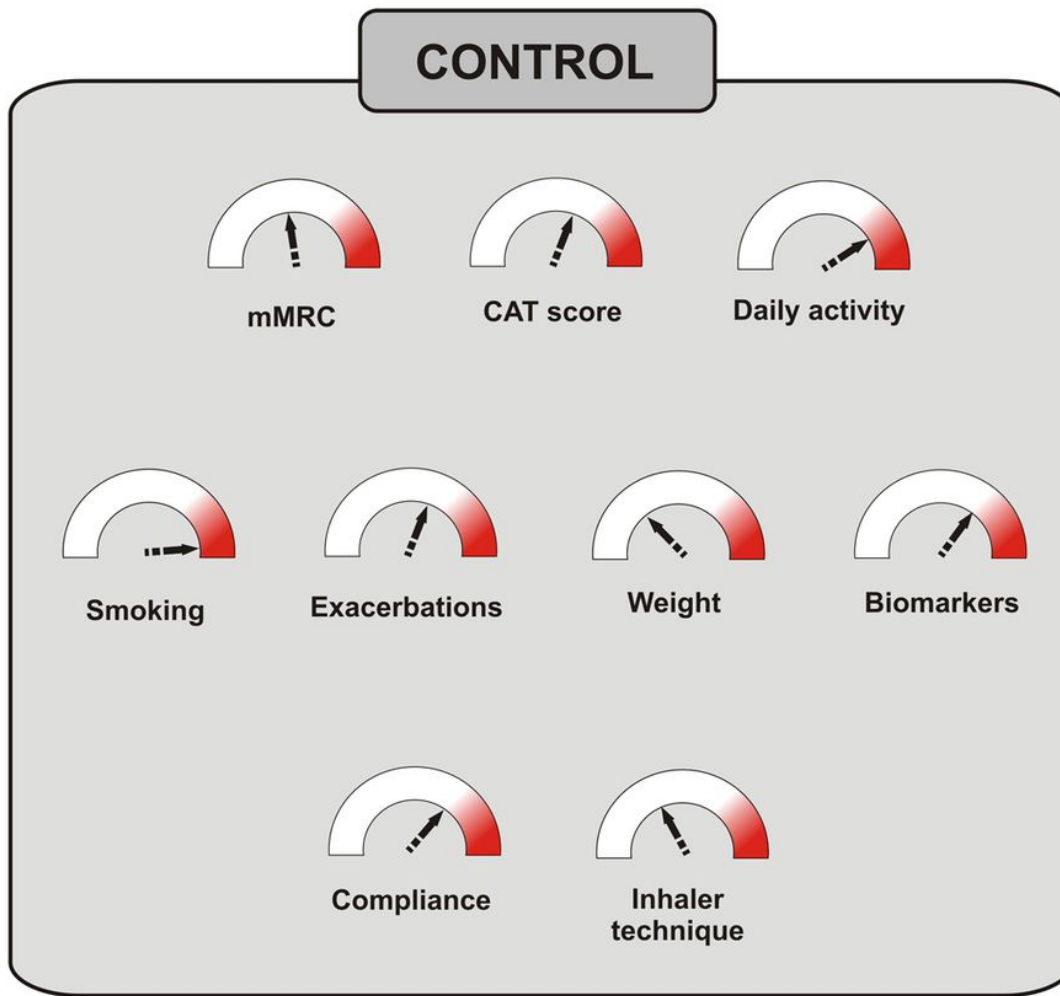
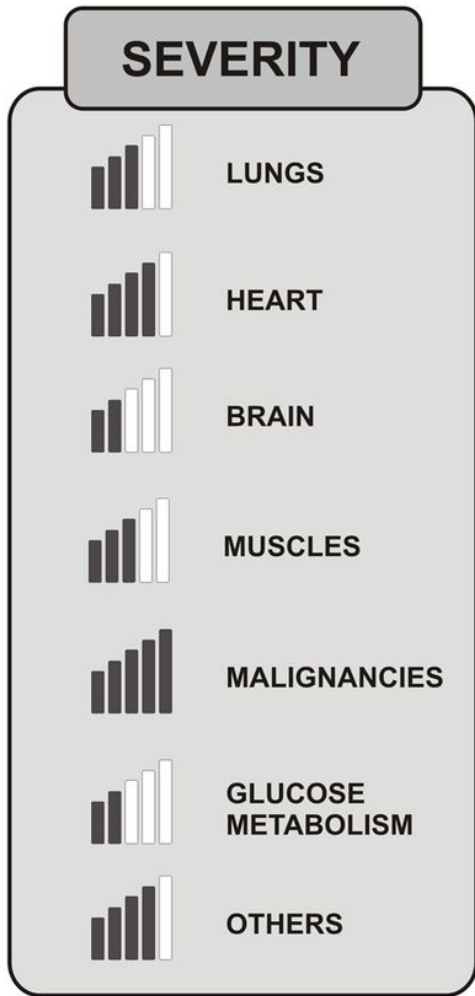
DA EN PNEUMOLOGIA AIS-BE

# ¿Que hay de nuevo en EPOC?

Arturo Huerta García, MSc  
Sección de Urgencias Medicina-Pneumologia  
Hospital Clinic de Barcelona



Agusti A , and MacNee W Thorax doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202772



Vishnivetsky I I et al. Thorax 2013;68:388-389

# Nuevas moléculas en EPOC



# Aclidinio: Antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA)

Mecanismo de acción basado en el bloqueo competitivo de la acetilcolina en el receptor muscarínico ( $M_3$ )<sup>1</sup>

Aprobado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

400  $\mu$ g bromuro aclidinio (dosis medida)  $\leftrightarrow$  322  $\mu$ g aclidinio (dosis liberada)  
2 veces al día

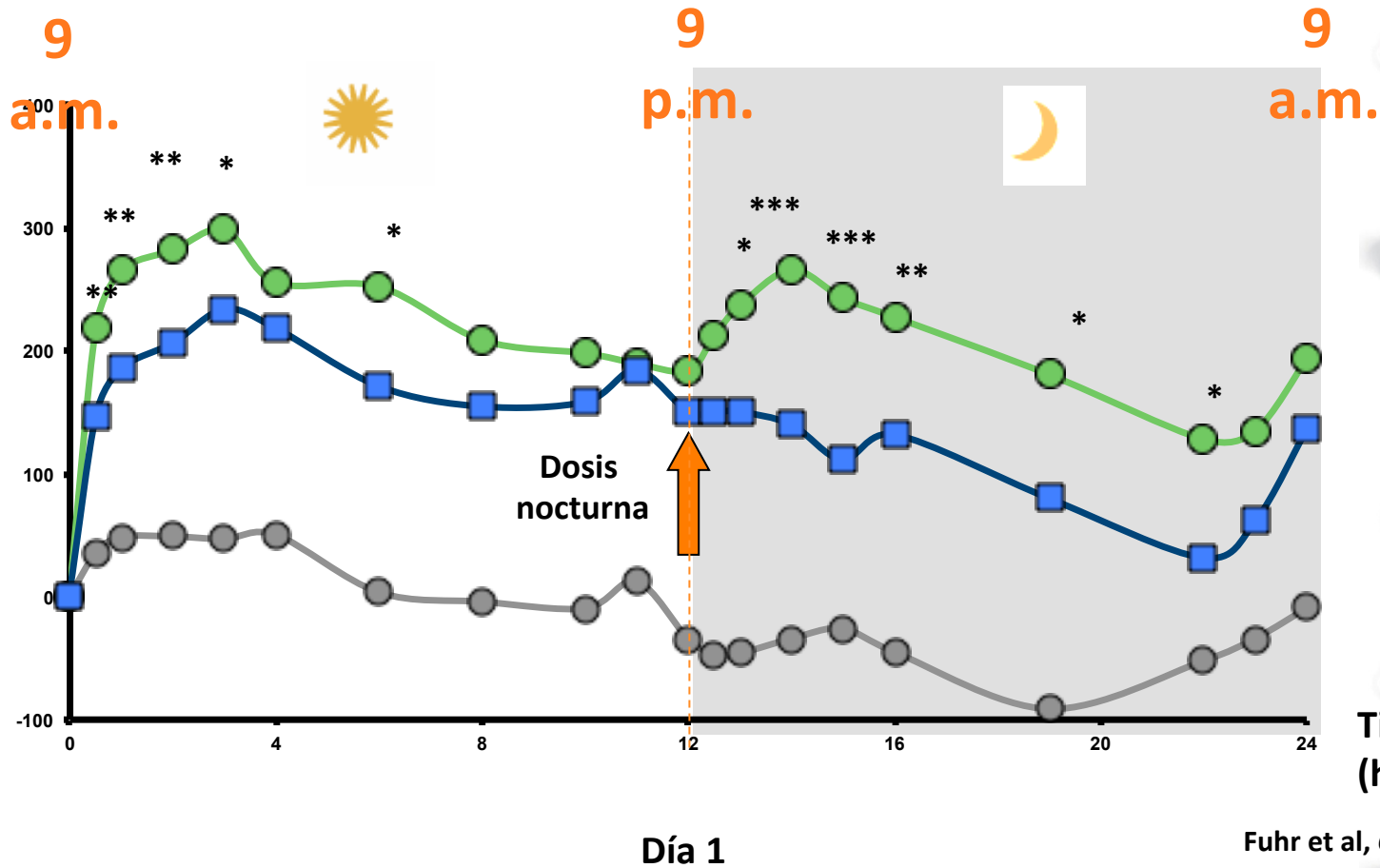
<sup>1</sup>Gavaldà et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2009



# ACLIDINIO: FEV1 24 h (día 1)

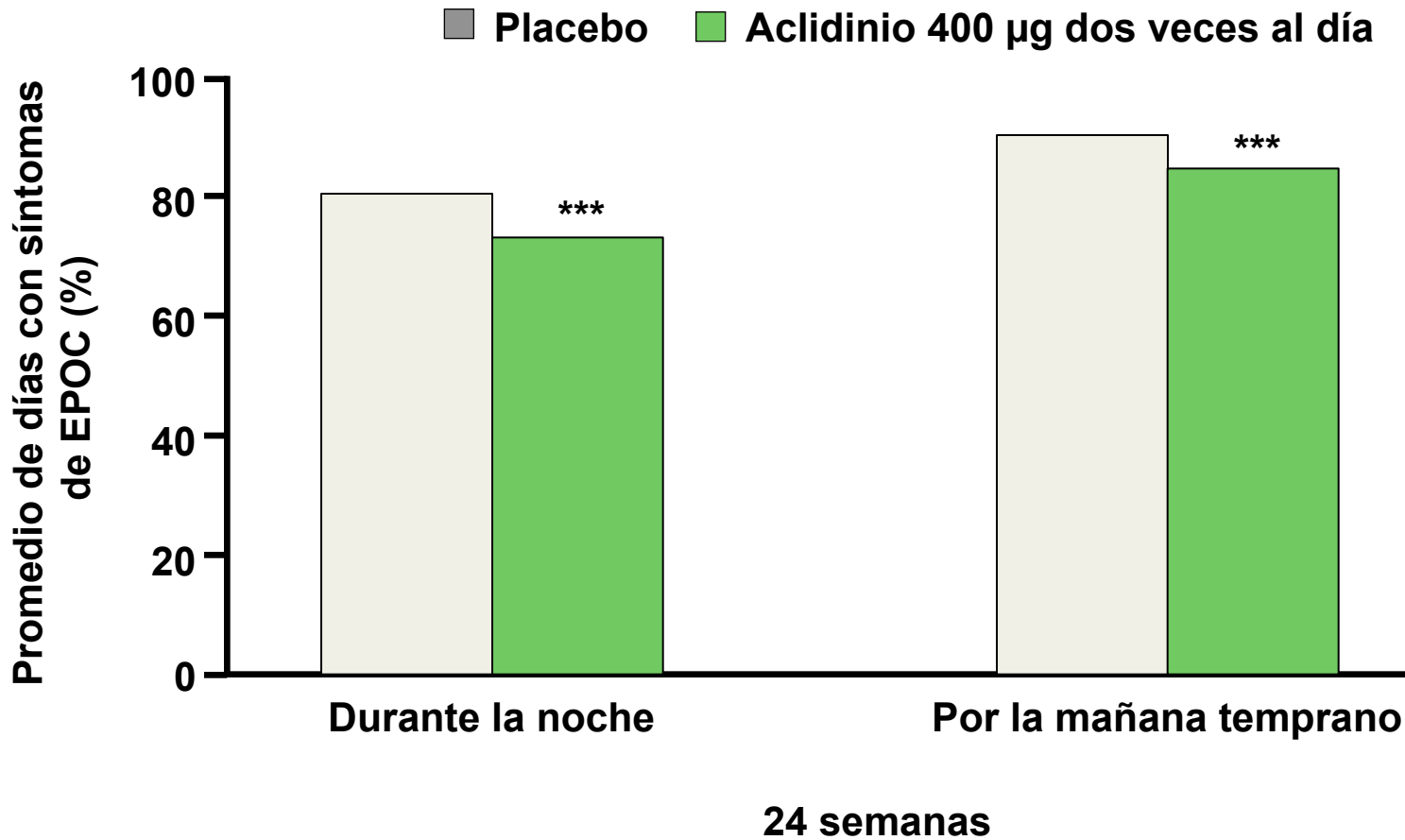
● B. Acclidinio 400 µg dos veces al día  
■ Tiotropio 18 µg una vez al día  
● Placebo

Cambio respecto al momento basal en el FEV<sub>1</sub> (ml)



\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 acclidinio frente a tiotropio

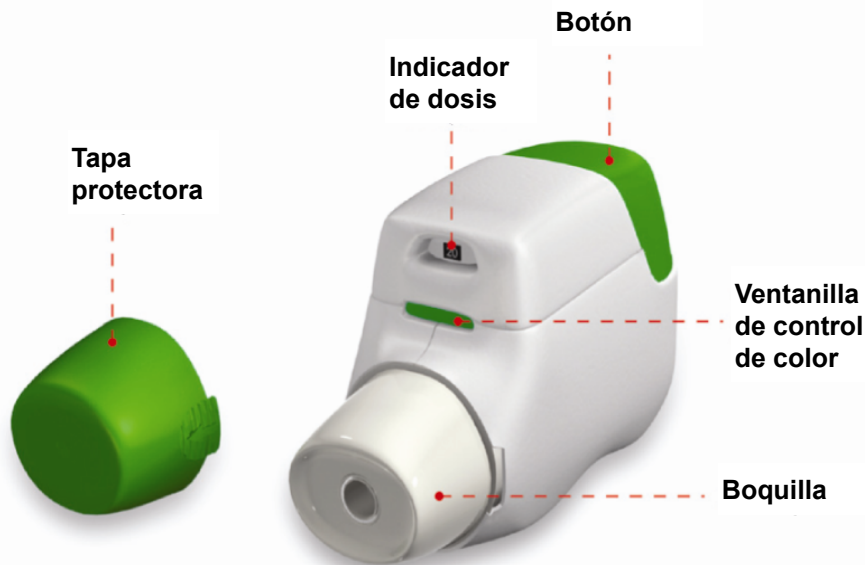
# Aclidinio: Síntomas nocturnos y matutinos



\*\*\*p<0,001 en comparación con placebo

24 semanas





- Inhalador de polvo seco multidosis activado por respiración
- Preparado para uso inmediato
- Suministro para 1 mes
- No requiere limpieza
- Desechable
- Diversos mecanismos de información y seguridad
  - Indicador de dosis
  - Prevención inhalación vacío
  - Prevención sobredosis
- Fácil de manejar
- Uso fiable



# Roflumilast

## ¿Qué es?

Roflumilast es el primer tratamiento antiinflamatorio oral específico para la EPOC, dirigido a pacientes con EPOC grave y que presentan síntomas de tos crónica y expectoración, antecedentes de agudizaciones frecuentes y están en tratamiento con broncodilatadores.

## ¿Cómo actúa?

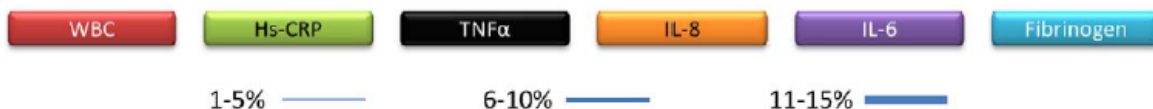
Es un un inhibidor potente y selectivo de la enzima PDE<sub>4</sub>, posee un mecanismo de acción novedoso y único que tiene como objetivo la inflamación crónica subyacente de la EPOC.

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002399/WC500103193.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002399/WC500103193.pdf)

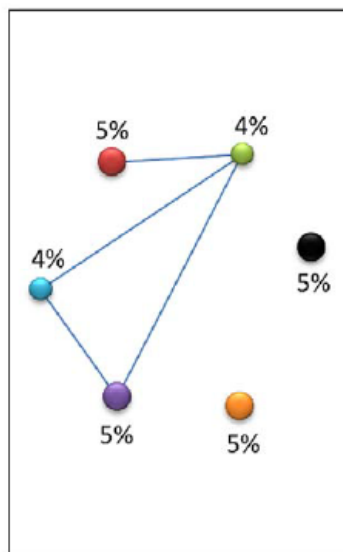


# Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype

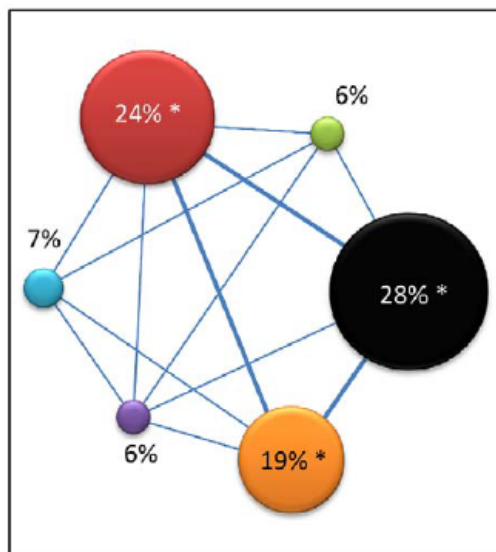
Alvar Agusti<sup>1,2\*</sup>, Lisa D. Edwards<sup>3</sup>, Stephen I. Rennard<sup>4</sup>, William MacNee<sup>5</sup>, Ruth Tal-Singer<sup>6</sup>, Bruce E. Miller<sup>6</sup>, Jørgen Vestbo<sup>7,8</sup>, David A. Lomas<sup>9</sup>, Peter M. A. Calverley<sup>10</sup>, Emiel Wouters<sup>11</sup>, Courtney Crim<sup>3</sup>, Julie C. Yates<sup>3</sup>, Edwin K. Silverman<sup>12</sup>, Harvey O. Coxson<sup>13</sup>, Per Bakke<sup>14</sup>, Ruth J. Mayer<sup>3</sup>, Bartolome Celli<sup>12</sup>, for the Evaluation



**Non-smokers**  
(n=202)

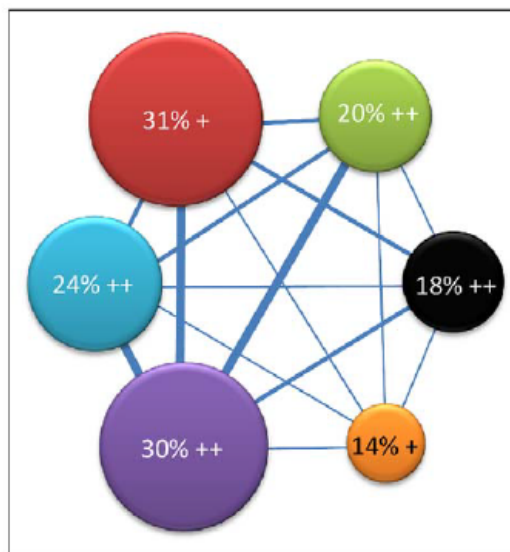


**Smokers**  
(n=297)  
63% current smokers



\* p<0.001 vs. Non-smokers

**COPD**  
(n=1755)  
36% current smokers














+ p<0.05; ++ p<0.001 vs. Smokers

PLoS ONE 7(5): e37483. doi:10.1371/journal.pone.0037483



# La enzima PDE<sub>4</sub> se expresa en las células claves que participan en la EPOC



LEUCOCITO	ISOFORMA DE PDE	CÉLULAS ESTRUCTURALES	ISOFORMA DE PDE
 Mastocitos	4, 7	 Músculo liso de las vías respiratorias	1, 2, 3, 4, 5, 7
 Eosinófilos	4, 7	 Células epiteliales	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8
 Neutrófilos	4, 7	 Células endoteliales	2, 3, 4, 5
 Monocitos	1, 3, 4, 7	 Nervio sensitivo	1, 3, 4
 Macrófagos	1, 3, 4, 5, 7	 Nervios colinérgicos	1, 3, 4
 Linfocitos T (CD4 <sup>+</sup> y CD8 <sup>+</sup> )	3, 4, 7		

Giembycz MA. Monaldi Arch Chest Dis 2002;57:48-64.



- Los efectos secundarios asociados al tratamiento con roflumilast fueron generalmente de leves a moderados.
- Aparecieron principalmente en las primeras semanas de tratamiento y la mayoría desaparecieron con la continuación de éste.

Reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia	
Diarrea	5,9%
Pérdida de peso	3,4%
Náuseas	2,9%
Dolor Abdominal	1,9%
Cefalea	1,7%

- Debería realizarse un seguimiento de los cambios de peso y los acontecimientos neuropsiquiátricos.

\*Expresadas como porcentaje de la población total del estudio.

Ficha técnica aprobada de **Libertek**® 2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002399/WC500103193.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002399/WC500103193.pdf).



- Efectos adversos de roflumilast en una cohorte de pacientes (n=57):
  - Diarrea 23,7%
  - Pérdida de peso 14,7%
  - Náusea 26%
  - Dolor abdominal 13%
  - Cefalea 20%

Huerta A, Soler N, et al. Poster SEPAR 2011



- Indicado en un perfil más específico de paciente?
- Algunos pacientes con algún fenotipo especial?
- Algún biomarcador de seguimiento?



# Indacaterol

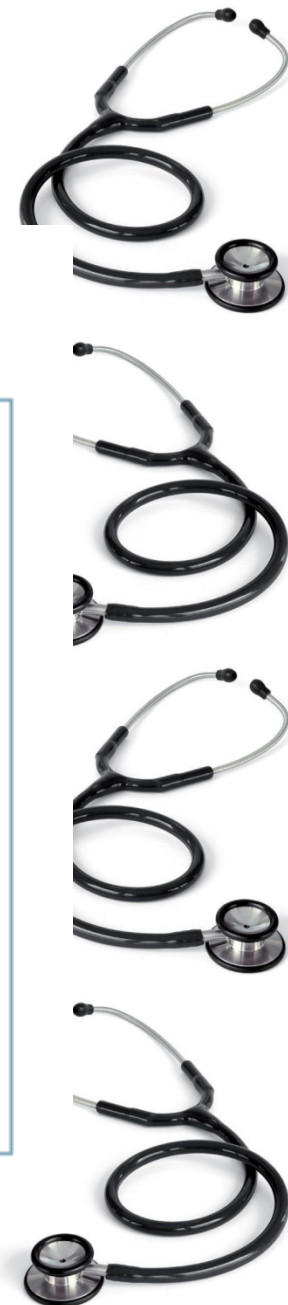
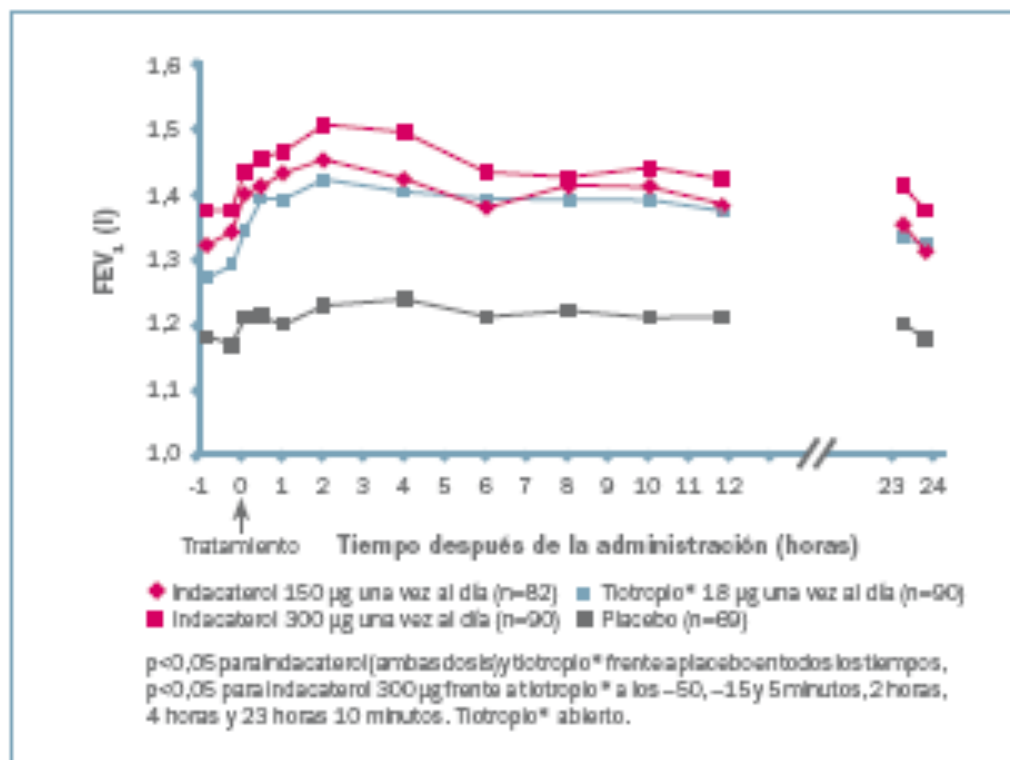
- **Indacaterol** tiene una afinidad por los receptores  $\beta_2$  24 veces mayor a la observada en los receptores  $\beta_1$  y 20 veces mayor que en los receptores  $\beta_3$ .
- En el músculo liso bronquial predominan los receptores  $\beta_2$ .
- Actúan uniéndose a los receptores  $\beta_2$  presentes en la musculatura lisa de las vías respiratorias.





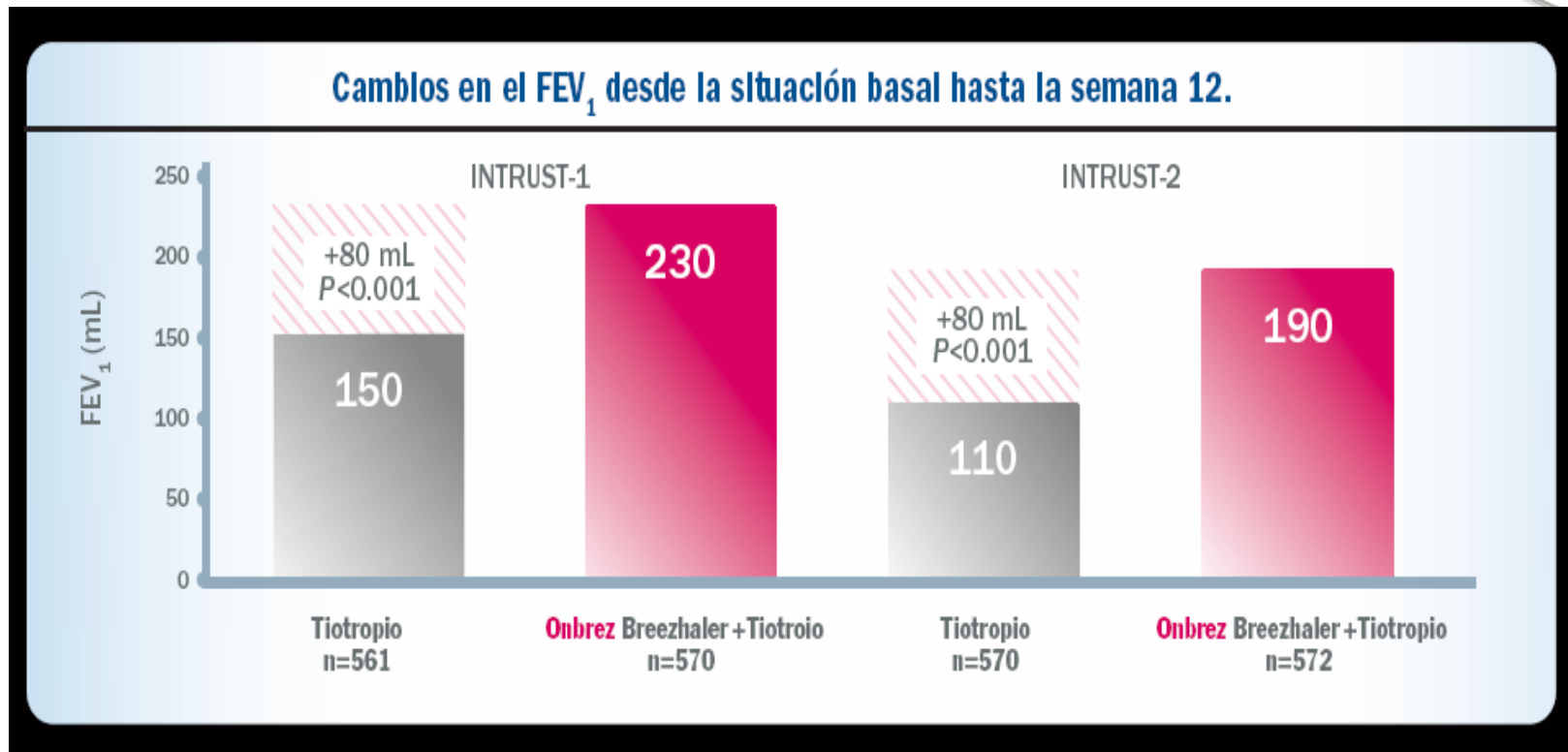
24 horas de broncodilatación<sup>5</sup>

FEV<sub>1</sub> con indacaterol se mantiene durante 24 horas después de la administración<sup>5</sup>.



Solo

FEV<sub>1</sub> valle (semana 12)



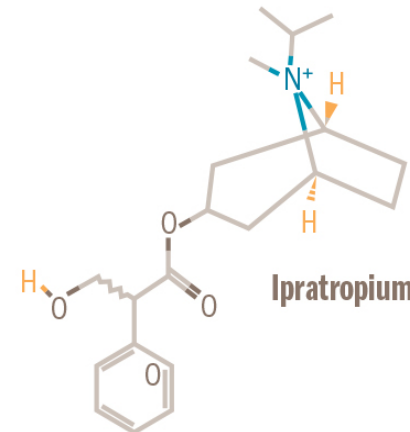
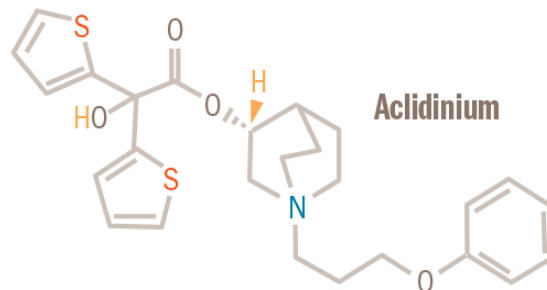
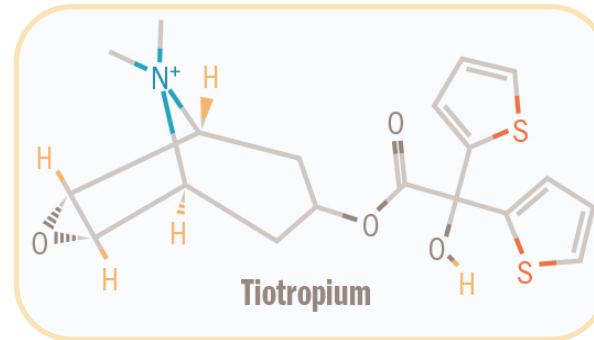
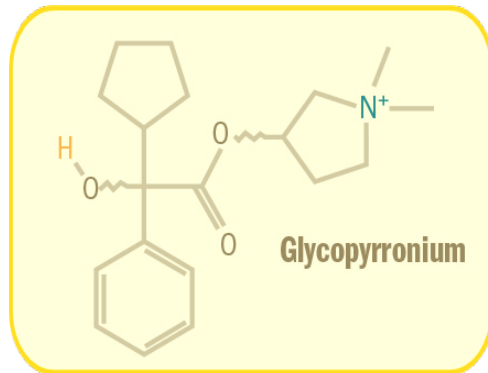
\*\*\*p<0.001 para indacaterol más tiotropio vs tiotropio solo

V JORNADA D'ATENCIÓN COMPARTIDA EN PNEUMOLOGIA AIS-BE

# Bromuro de glicopirronio (glicopirrolato)

Nuevo LAMA (Antagonista Muscarínico de Larga Duración)

- Formulación en Cápsulas de Polvo Seco para Inhalación



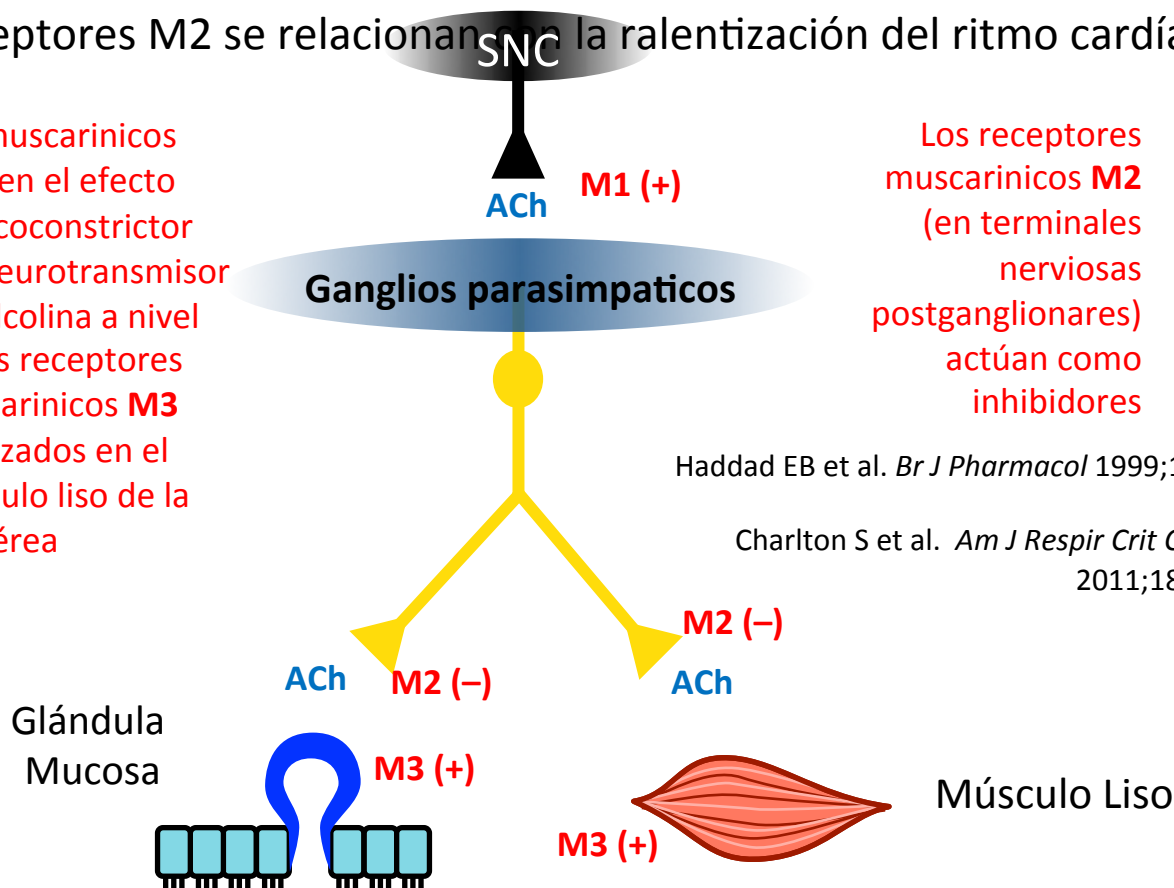
# Selectividad sobre receptores M3 (y M1) vs M2

- Alta afinidad y lenta disociación sobre receptores M1 y M3
  - Mejor perfil que tiotropio (que presenta mayor duración de la acción sobre M2 que glicopirronio)

(receptores M2 se relacionan con la ralentización del ritmo cardíaco)

Los antimuscarínicos inhiben el efecto broncoconstrictor del neurotransmisor acetilcolina a nivel de los receptores muscarínicos M3 localizados en el músculo liso de la vía aérea

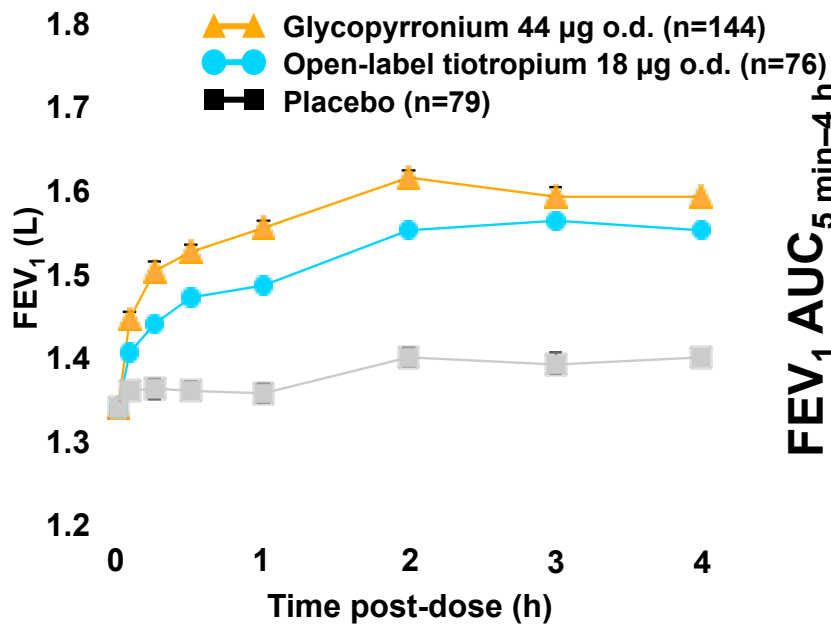
Los receptores muscarínicos M2 (en terminales nerviosas postganglionares) actúan como inhibidores



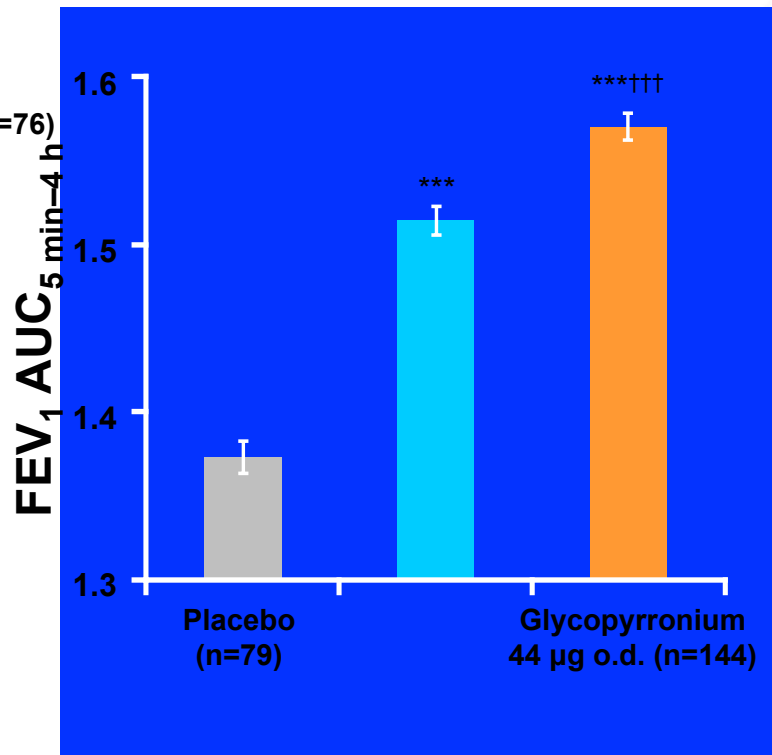
Haddad EB et al. *Br J Pharmacol* 1999;127:413-420.

Charlton S et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A1582

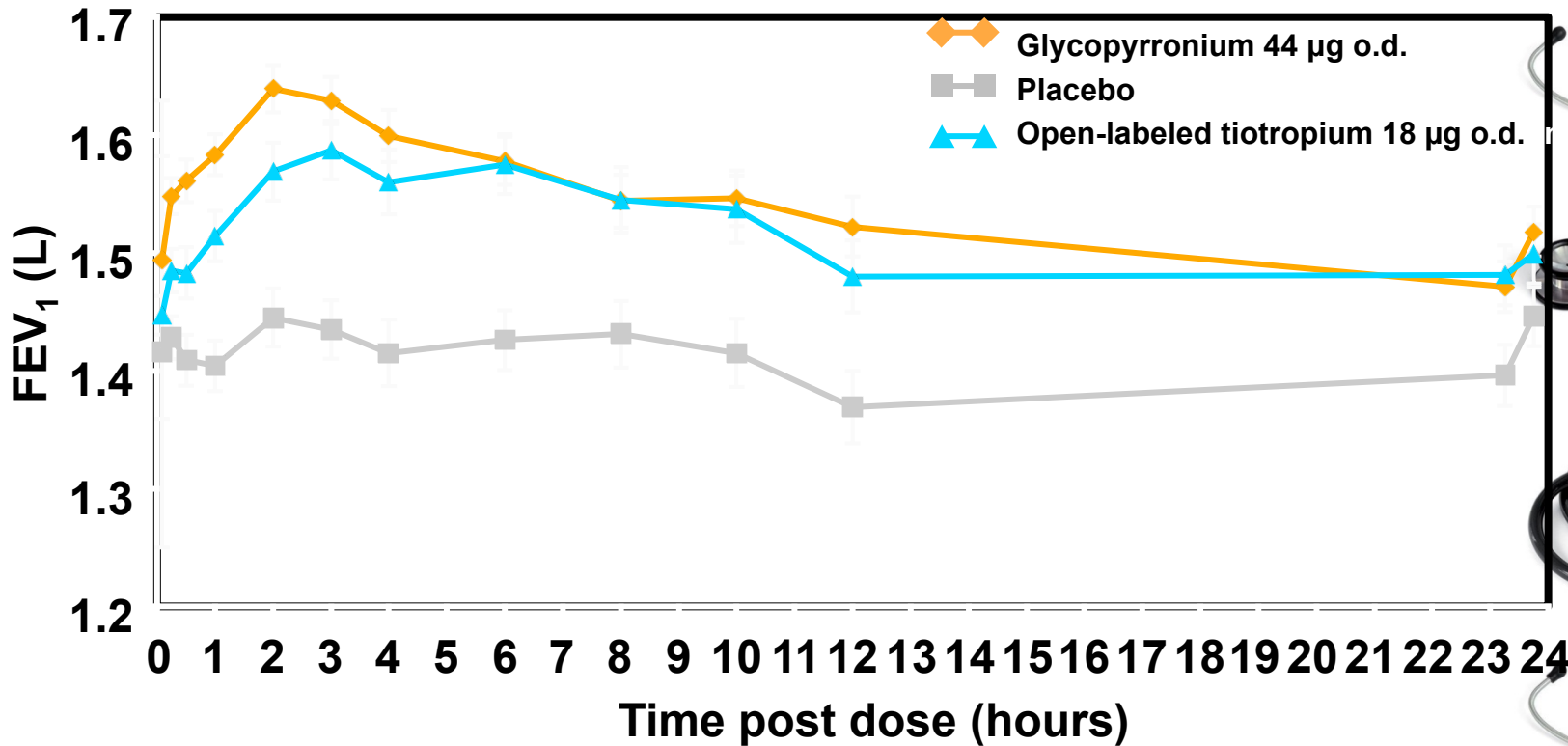




At all time points:  $p < 0.001$  glycopyrronium vs placebo and open-label tiotropium;  $p < 0.01$  open-label tiotropium vs placebo



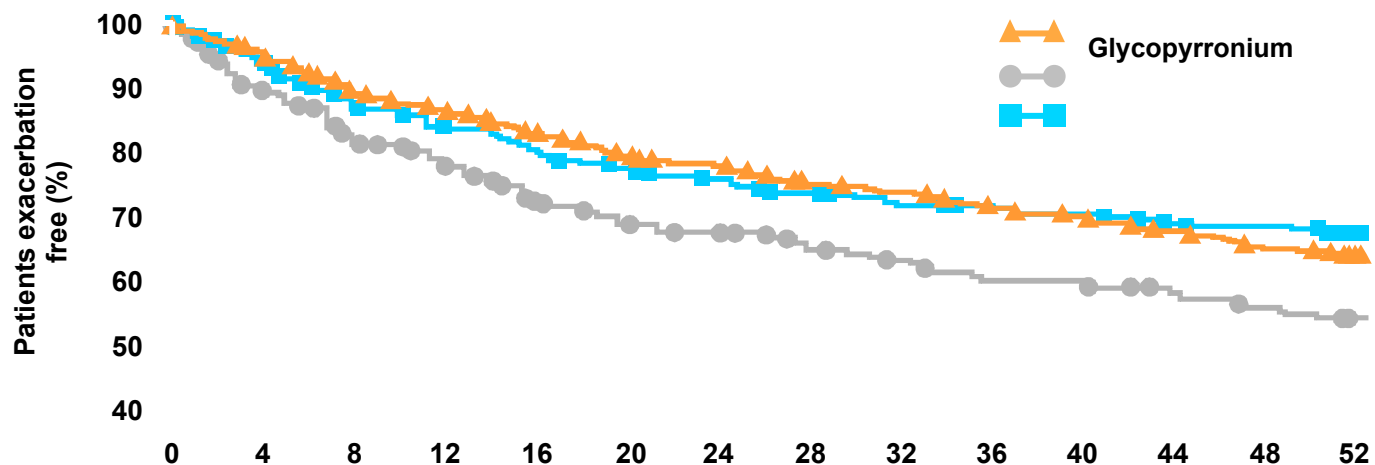
Duarante todo el tiempo:  $p < 0.01$ , glycopyrronium vs placebo



Kerwin *et al.* Eur Respir J. 2012

Data are from a subset of patients who underwent serial spirometry  
o.d. = once-daily; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second

- Glycopyrronium prolonged time to first moderate-to-severe COPD exacerbation by 34% over 52 weeks
- Glycopyrronium significantly reduced the risk of moderate-to-severe COPD exacerbations (by 34%) and the use of rescue medication



Ratios for effect of active drug vs placebo on moderate to severe exacerbations

Time to first exacerbation, HR (95% CI)

Rate of exacerbations, RR (95% CI)

Exacerbations requiring systemic corticosteroids, OR (95% CI)

Exacerbations requiring antibiotics, OR (95% CI)

Glycopyrronium  
44 µg o.d.  
(N=525)

Open-label tiotropium  
18 µg o.d.  
(N=267)

0.66\*\*\* (0.520, 0.850)

0.61\*\* (0.456, 0.821)

0.66\*\* (0.496, 0.869)

0.80 (0.586, 1.105)

0.61\*\* (0.434, 0.870)

0.62\* (0.413, 0.930)

0.69\* (0.495, 0.957)

0.65\* (0.438, 0.949)

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; o.d. = once-daily; OR = odds ratio; RR = rate ratio

Kerwin et al. Eur Respir J. 2012

# Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study



Jadwiga A Wedzicha, Marc Decramer, Joachim H Ficker, Dennis E Niewoehner, Thomas Sandström, Angel Fowler Taylor, Peter D'Andrea, Christie Arrasate, Hungta Chen, Donald Banerji

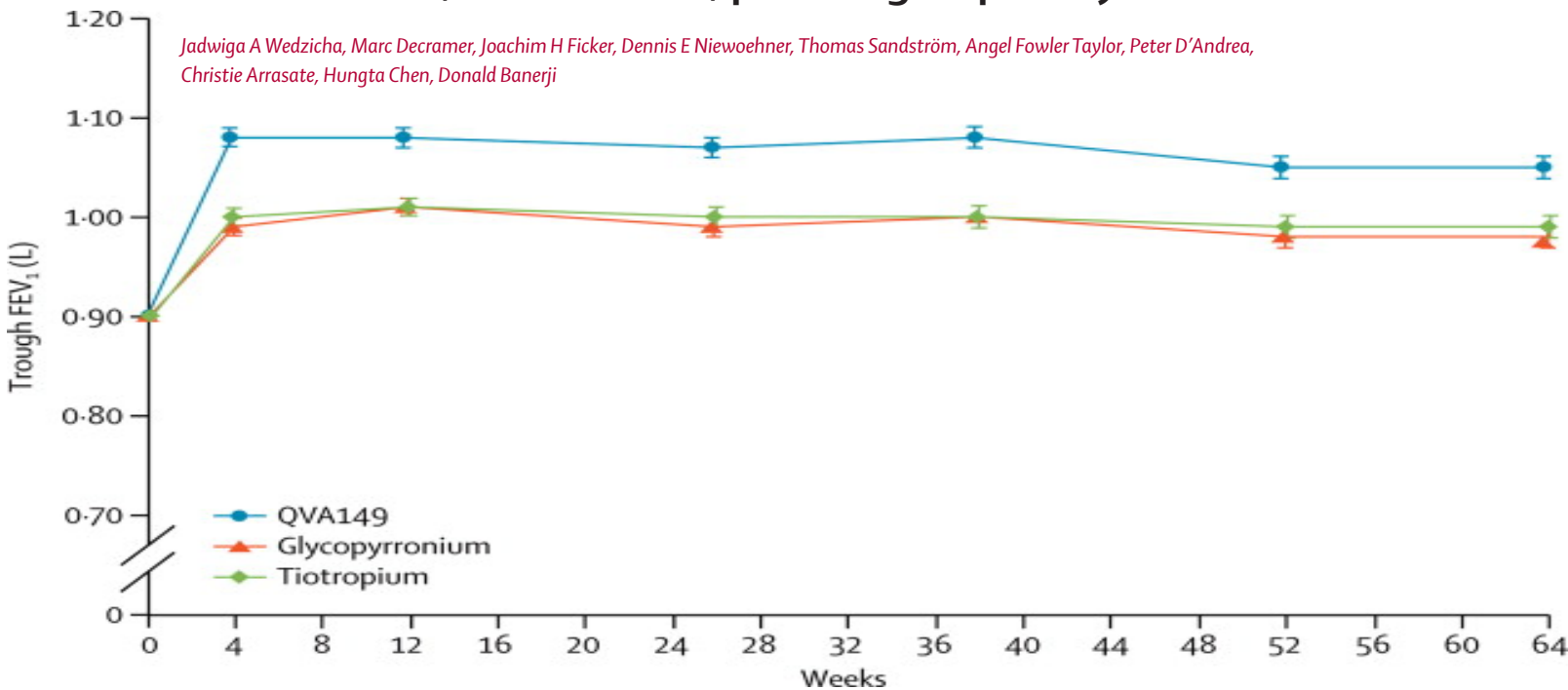


Figure 3 Trough FEV<sub>1</sub> Note break in y axis. Differences between QVA149 and glycopyrronium and tiotropium were significant (p<0.0001) at each assessment during the treatment period. Data are least-squares means; error bars show standard error. FEV<sub>1</sub> =f...

The Lancet Respiratory Medicine Volume 1, Issue 3 2013 199 - 209

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70052-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70052-3)

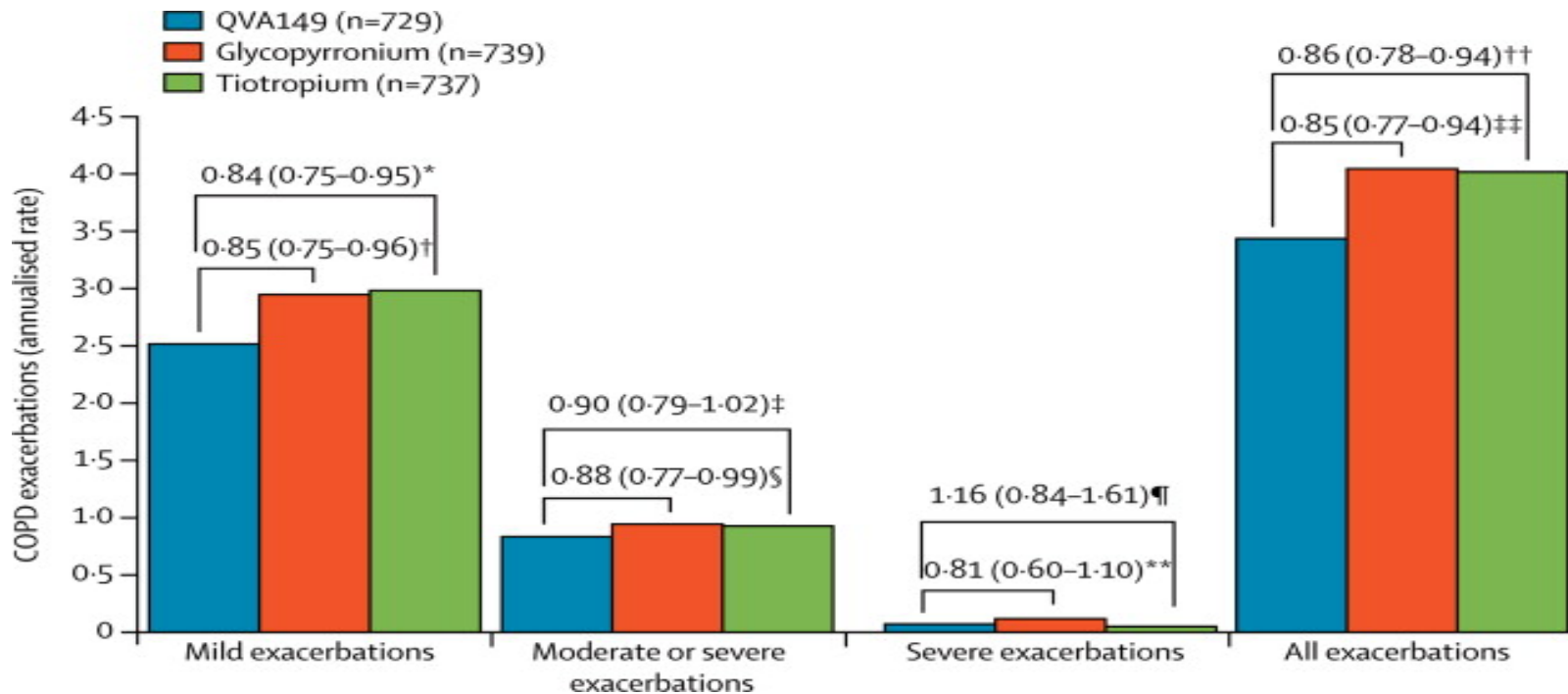


Figure 2 Annualised rate of COPD exacerbations, by treatment group. Values are rate reduction (95% CI; p value). \*p=0.0052. ?p=0.0072. ?p=0.0096. ?p=0.0038. ?p=0.036. \*\*p=0.018. ??p=0.0017. ???p=0.0012.

# Gepolizumab

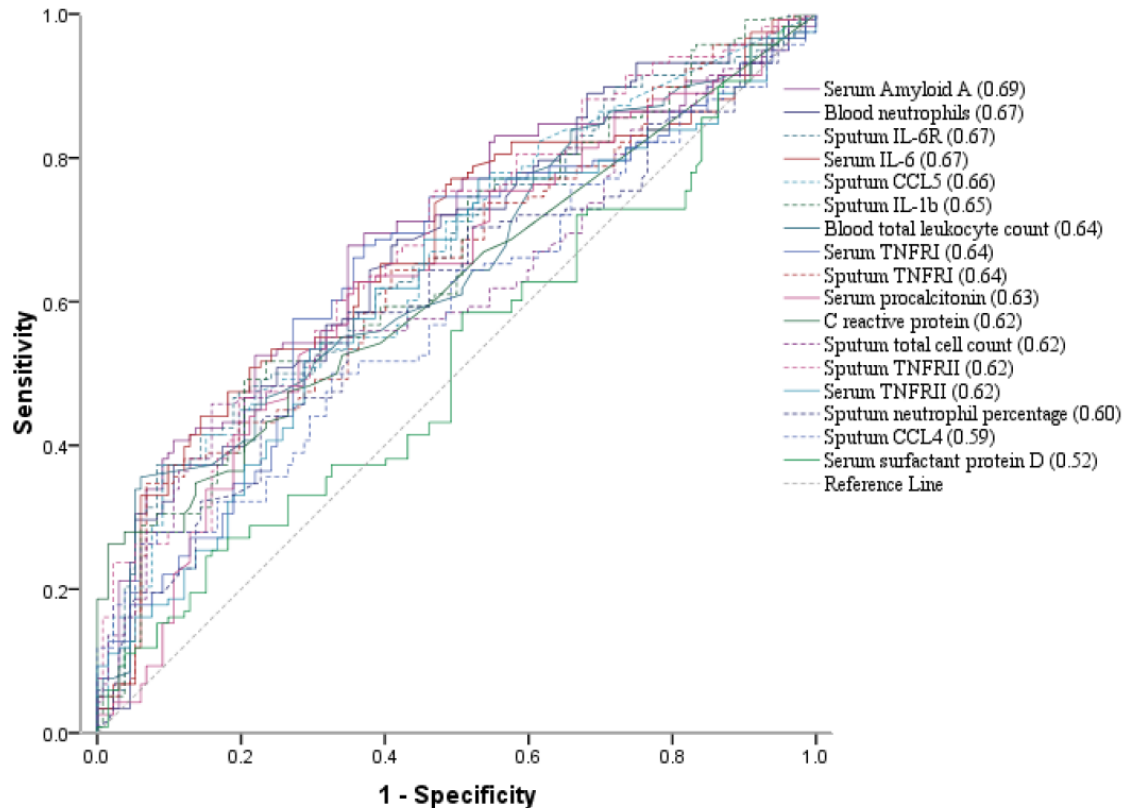
- Anti IL-5
- Utilidad en asma eosinofílica (Robinson DS. Expert Rev Respir Med. 2013 Feb)
- Uso en EPOC?
- Utilización subcutánea una vez al mes
- Perfil de paciente agudizador frecuente



# Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

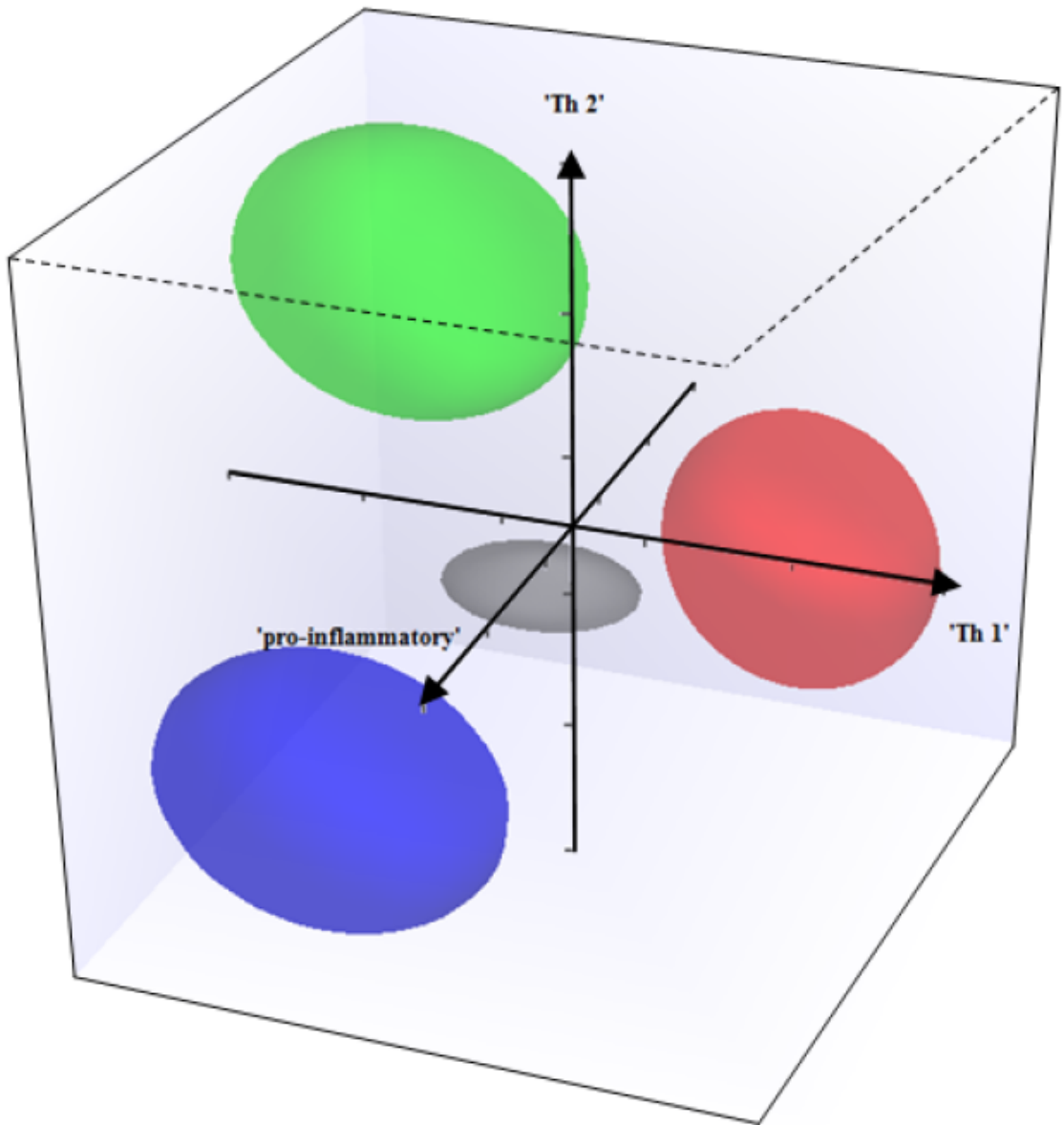
## Identification of Biologic Clusters and Their Biomarkers

Mona Bafadhel<sup>1,2</sup>, Susan McKenna<sup>1</sup>, Sarah Terry<sup>1</sup>, Vijay Mistry<sup>1,2</sup>, Carlene Reid<sup>1</sup>, Pranabashis Haldar<sup>2</sup>, Margaret McCormick<sup>3</sup>, Koirobi Haldar<sup>2</sup>, Tatiana Kebabze<sup>4</sup>, Annelise Duvoix<sup>5</sup>, Kerstin Lindblad<sup>6</sup>, Hemu Patel<sup>7</sup>, Paul Rugman<sup>3</sup>, Paul Dodson<sup>3</sup>, Martin Jenkins<sup>3</sup>, Michael Saunders<sup>3</sup>, Paul Newbold<sup>3</sup>, Ruth H. Green<sup>1</sup>, Per Venge<sup>6</sup>, David A. Lomas<sup>5</sup>, Michael R. Barer<sup>2,7</sup>, Sebastian L. Johnston<sup>4</sup>, Ian D. Pavord<sup>1</sup>, and Christopher E. Brightling<sup>1,2</sup>



Am J Respir Crit Care Med. 2011 Sep 15;184(6):662-71





- 'bacteria-predominant'
- 'eosinophil-predominant'
- 'viral-predominant'
- 'pauci-inflammatory'



Am J Respir Crit Care Med. 2011 Sep 15;184(6):662-71

# Y lo que viene...

- Vilanterol/Fluticasona (combinación para uso en en única dosis cada 24 horas)
- Vilanterol/Fluticasona/Umeclidinium (Triple combinación para uso de una dosis cada 24 hrs)
- Glicopirronio/Indacaterol (Doble broncodilatación en uso cada 24 hrs)



ONLINE FIRST

# Cardiovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Andrea Gershon, MD, MS; Ruth Croxford, MSc, PStat; Andrew Calzavara, MSc; Teresa To, PhD; Matthew B. Stanbrook, MD, PhD; Ross Upshur, MD, MSc; Thérèse A. Stukel, PhD

Estudio en casi 190.000 pacientes

Cohorte de pacientes con dosis de LABA ó LAMA en el último año

Algún tipo de evento cardiovascular en el 28% de la población

*JAMA Intern Med.*  
Published online May 20, 2013.  
doi:10.1001/jamainternmed.2013.1016





V JORNADA D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN PNEUMOLOGIA AIS-BE

Gracias por vuestra atención  
[ahuerta@clinic.ub.es](mailto:ahuerta@clinic.ub.es)

