

# Novidades en la terapéutica de la EPOC



Enrique Alvarez-Llaneza García



Centro Médico de Asturias



Reunión de Otoño Asturpar. Oviedo, 11 de Noviembre de 2010



# Definición EPOC (GOLD)

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable, con afectación sistémica extrapulmonar que puede contribuir a la gravedad en algunos pacientes.

El componente pulmonar se caracteriza por una limitación al flujo de aire que no es completamente reversible.

La limitación al flujo de aire es por lo general progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anómala a partículas o gases nocivos.

# Definición EPOC (SEPAR-ALAT)

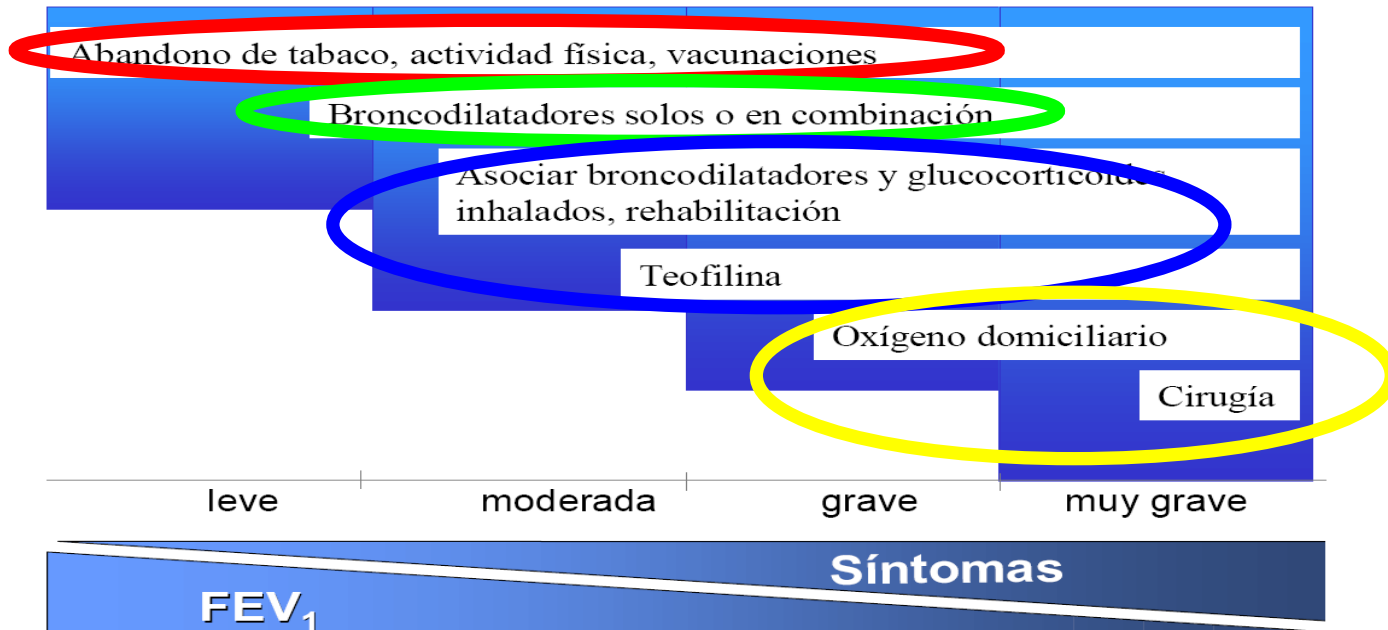
La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco, aunque sólo una cuarta parte de los fumadores desarrolla EPOC.

La exposición continuada a productos de la combustión de biomasa en ambientes cerrados también se ha asociado a EPOC.

El déficit homocigoto de alfa1 antitripsina se asocia a enfisema precoz en fumadores.

# Esquema Terapéutico de la EPOC

Figura 3. Tratamiento de la EPOC



# Objetivos del Tratamiento Farmacológico en la EPOC

- Frenar la progresión de la enfermedad
- Controlar y aliviar síntomas
- Mejorar la tolerancia al ejercicio físico
- Prevenir y tratar las complicaciones
- Incrementar la supervivencia
- Mejorar la calidad de vida

# Novedades Terapéuticas 2010-11

**Broncodilatador**

**Indacaterol**

**Antiinflamatorio**

**Roflumilast**

# Broncodilatadores

Fármacos que aumentan el calibre de las vías respiratorias estimulando la relajación ó bloqueando la contracción del músculo liso bronquial.

Disminuyen la obstrucción del flujo de aire, la hiperinsuflación y mejoran la tolerancia al ejercicio.

Conforman el primer escalón en la terapéutica farmacológica de la EPOC.

La combinación de broncodilatadores con diferente mecanismo de acción mejora los resultados por separado.

Los fármacos de vida corta se utilizarán como rescate y los de vida larga como mantenimiento.

# Clasificación de los Broncodilatadores

## 1. Agonistas de los receptores adrenérgicos $\beta_2$

- » Acción corta (SABA): salbutamol, terbutalina
- » Acción larga (LABA): formoterol, salmeterol
- » Acción ultra larga (ULTRA LABA): indacaterol

## 1. Antagonistas de los receptores muscarínicos ( $M_3$ )

- » Acción corta (SAMA): ipratropio
- » Acción prolongada (LAMA): tiotropio

## 1. Metilxantinas

# Sistema Nervioso Autónomo

Responsable de la inervación de corazón, vasos, vísceras, glándulas y músculo liso

NEUROTRANSMISOR

ACCIÓN

**SIMPÁTICO**  
(ADRENÉRGICO)

Noradrenalina

Broncodilatación

**PARASIMPÁTICO**  
(COLINÉRGICO)

Acetilcolina

Broncoconstricción  
Secreciones

# Tipos de Receptores Adrenérgicos

## Receptores $\alpha$

Acción estimulante (excepto intestino)

Inducen vasoconstricción

## Receptores $\beta$

Acción relajante (excepto corazón)

$\beta_1$ : receptor predominante en el corazón que produce efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos

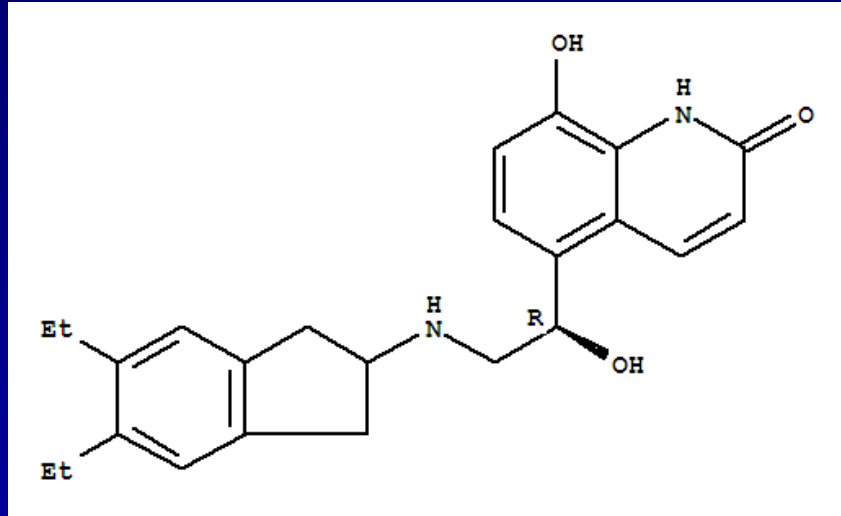
$\beta_2$ : causa relajación del músculo liso bronquial

# Receptores Adrenérgicos $\beta_2$

El receptor  $\beta_2$  es el receptor adrenérgico predominante en músculos lisos que causan relajación visceral.

Los receptores  $\beta$  se unen a la proteína Gs2 y aumenta la actividad intracelular del AMPc, resultando en contracción del músculo cardíaco, relajación del músculo liso y glucogenólisis.

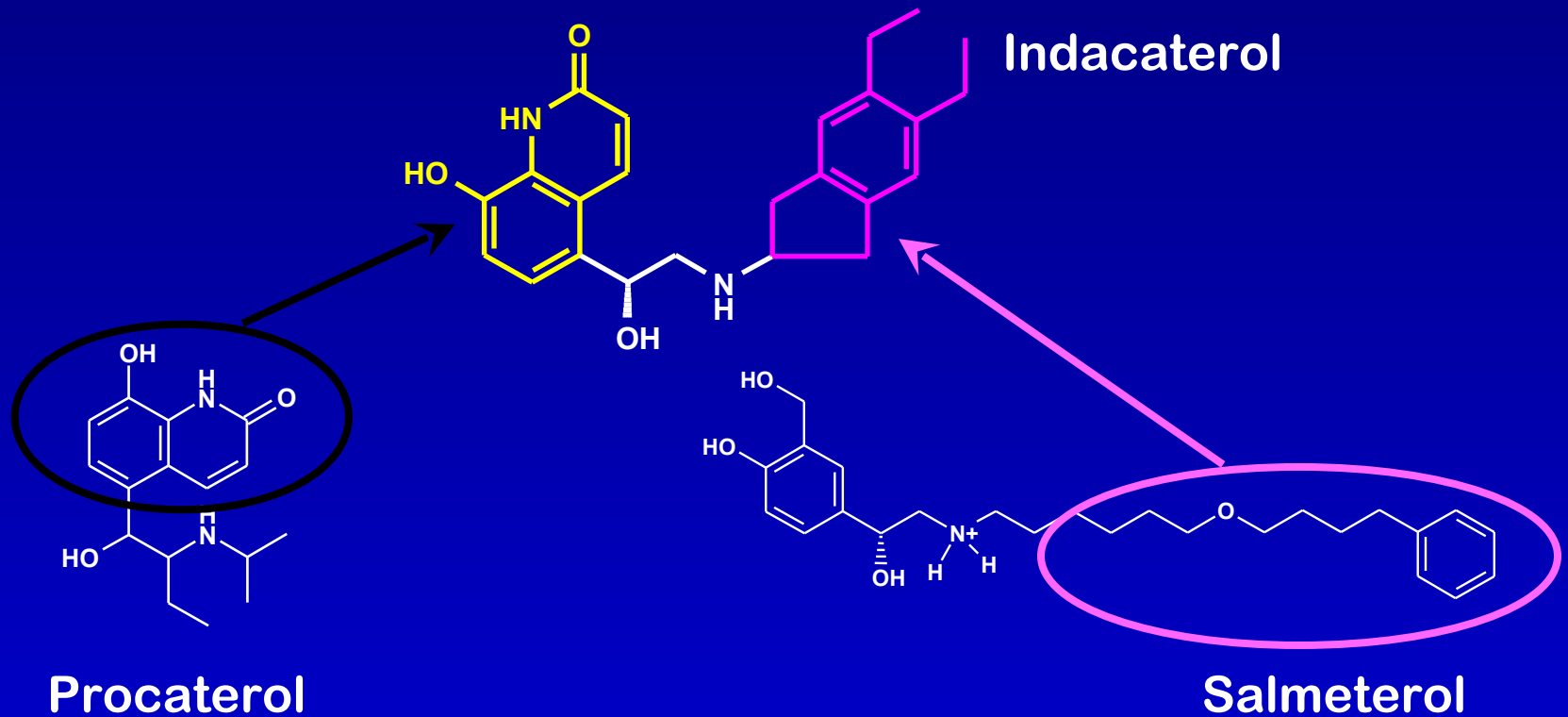
# Indacaterol



- ✓ Agonista selectivo de los receptores  $\beta_2$
- ✓ Su lipofilia le confiere una duración más prolongada (24 h)
- ✓ Inicio de acción rápido (< 5 m.) por su alta eficacia intrínseca

# Diseño de Indacaterol

Combina la alta eficacia del grupo de cabeza del procaterol con el grupo de cola del salmeterol



# Rapidez y duración de la acción

Inicio de acción    Duración de la acción

Indacaterol            < 5 min                    24 h

Formoterol            < 5 min                    12 h

Salmeterol            30 min                    12 h

# Estudios Fase III

**INVOLVE** compara 2 dosis de indacaterol (300 y 600 µg) frente a formoterol y placebo durante 12 meses.

**INHANCE** compara 2 dosis de indacaterol (150 y 300 µg) frente a tiotropio (open-label) y placebo durante 6 meses.

**INLIGHT-1** compara 1 dosis de indacaterol (150 µg) of frente a placebo durante 3 meses.

# Posología

## Dosificación:

- ✓ Dosis recomendada: 150  $\mu\text{g}$  / día
- ✓ EPOC grave: 300  $\mu\text{g}$  / día



Sin diferencias por el horario de administración.

# Precauciones Especiales

- ✓ Asma
- ✓ Agudización de la EPOC
- ✓ No aumentar la dosis por encima de 300  $\mu\text{g}$
- ✓ Trastornos cardiovasculares
- ✓ Trastornos convulsivos o tirotoxicosis
- ✓ Hipocaliemia
- ✓ Hiperglucemia

# Reacciones Adversas

## Infecciones

Rinofaringitis (9,1 %)

Infección de vías altas (6,2 %)

Sinusitis

## Trastornos del metabolismo

D.M. e hiperglucemia

## Trastornos del sistema nervioso

Cefalea (4,8 %)

**Parestesia**

## Trastornos cardiacos

Isquemia coronaria

**Fibrilación auricular**

## Trastornos respiratorios

Tos (6,8 %)

Dolor faringolaríngeo

Rinorrea

Congestión del tracto respiratorio

## Trastornos musculoesqueléticos

Espasmos musculares

## Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Edema periférico

**Dolor torácico no cardiaco**

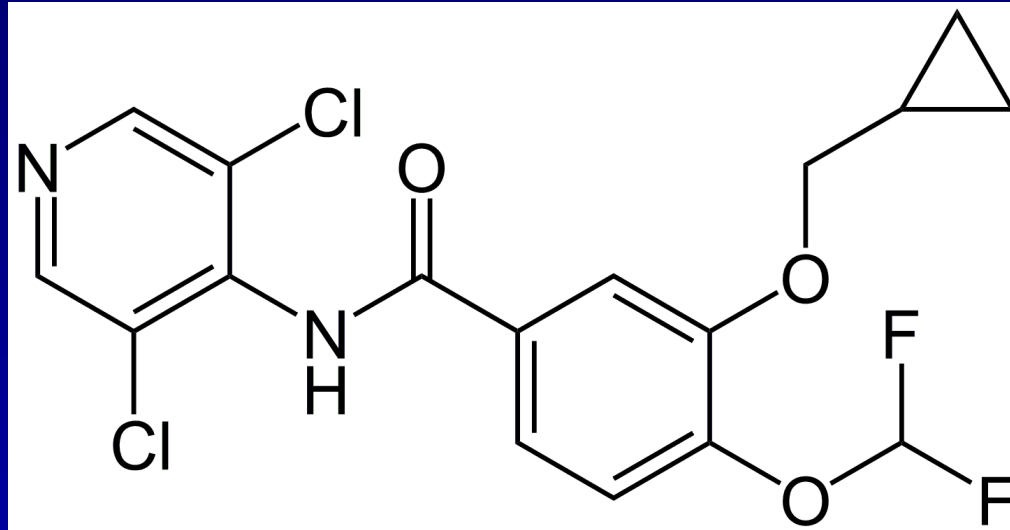
(CIOMS III): Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) **Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )**

# Coste farmacéutico

Salbutamol	3.4
Terbutalina	7.8
Ipratropio	7
Salmeterol	38
Formoterol	23.01 – 32.21
Indacaterol	50.13
Tiotropio	52.76
Budesonida /Formoterol	51.39 - 64.72
Fluticasona / Salmeterol	41.28 – 83.03
Beclometasona /Formoterol	51.52

Euros por envase

# Roflumilast



Inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4

# Farmacología de los Inhibidores de la Fosfodiesterasa

## AMPc

- Segundo mensajero antiinflamatorio

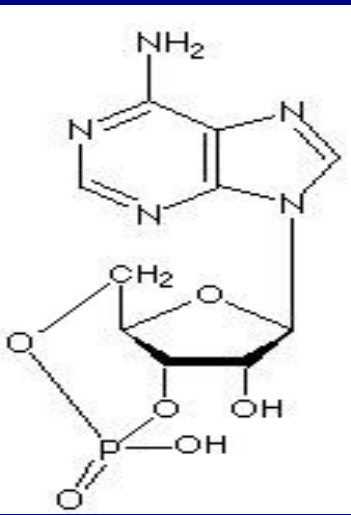
## Fosfodiesterasa

- Cataliza AMPc en su forma inactiva AMP
- 11 familias PDE

## Inhibidores de la Fosfodiesterasa

- No selectivos:
  - Teofilina
- Selectivos:
  - Roflumilast (PDE4)
  - Sildenafil (PDE5)

# AMPc



- Segundo mensajero
- Síntesis: adenilato ciclasa desde ATP
- Degradación: fosfodiesterasa a 5-AMP
- Activa a la proteinkinasa A → Fosforilación

# Experiencia en Ensayos Clínicos

- Mejoría FEV1 (vs. Placebo)
- Reducción de exacerbaciones
- Mejora la función pulmonar en pacientes tratados broncodilatadores (tiotropio, salmeterol)
- No hay comparaciones directas frente a corticoides inhalados
- No hay comparación frente a asociación de corticoides + LABAs

# Roflumilast: Indicación aprobada

- ✓ Tratamiento de mantenimiento (no rescate)
- ✓ EPOC grave (FEV1 < 50 %)
- ✓ Asociada a bronquitis crónica
- ✓ Historia de exacerbaciones frecuentes
- ✓ Añadido al tratamiento con broncodilatadores

## No indicado:

- Resto de EPOC
- Asma
- Déficit alfa 1 antitripsina

Ministerio de Sanidad y Política Social.

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

# Contraindicaciones y Precauciones

## Contraindicado

- Insuficiencia hepática (moderada o grave)

## Precaución

- Infecciones latentes (TBC, zoster,...)
- Trastornos psiquiátricos (ideación suicida)
- Bajo peso

## No utilizar o suspender el tratamiento

- Enfermedad neoplásica (excepto basocelular)
- Inmunodepresión (VIH, fármacos, lupus, esclerosis múltiple,...)
- Hepatitis

## No hay estudios (= no utilizar)

- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Teofilina
- Gestación y Lactancia

# Efectos adversos

- Diarrea (5,9 %)
- Pérdida de peso (3,4 %)
- Náuseas (2,9 %)
- Dolor abdominal (1,9 %)
- Dolor de cabeza (1,7 %)

Pueden ocurrir durante las primeras semanas de tratamiento y normalmente se resuelven durante la continuación del mismo.

Tras interrumpir el tratamiento, la mayoría de los pacientes recuperan su peso corporal a los tres meses.

*Roflumilast es beneficioso para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC grave y sintomática y con una historia de frecuentes exacerbaciones agudas como un añadido para el tratamiento con broncodilatadores de acción larga.*

*Puede tener un papel como una alternativa a los corticosteroides inhalados en más pacientes con EPOC sintomática con exacerbaciones frecuentes, aunque las comparaciones directas actualmente no existen.*

# Conclusiones

## 1. Indacaterol

- Fármaco de primera línea en la EPOC
- Broncodilatador  $\beta_2$
- Acción rápida y sostenida durante 24 horas
- Posibilidad de asociación a resto de fármacos

## 2. Roflumilast

- Segunda línea
- Antiinflamatorio específico PDE4
- Casos seleccionados
- Posibilidad de combinación con resto de fármacos (excepto teofilina)

# Conclusiones

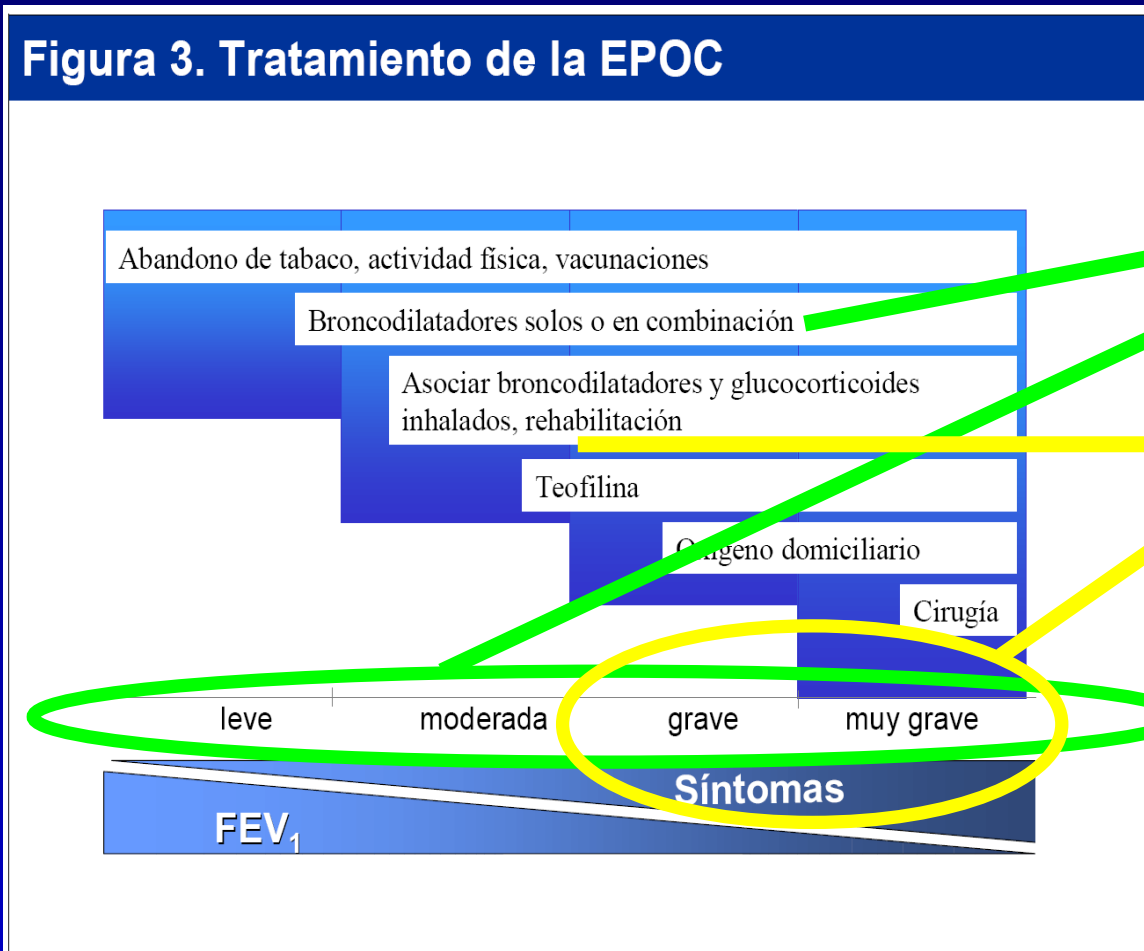
## Beneficios

- Mejoría del FEV1
- Reducción del número de agudizaciones
- Mejoría de disnea
- Mejoría de calidad de vida
- Acción complementaria con otros broncodilatadores

**Seguimos sin frenar la enfermedad**

# Actualización del esquema terapéutico

Figura 3. Tratamiento de la EPOC



Indacaterol

y/o

tiotropio

**Roflumilast**