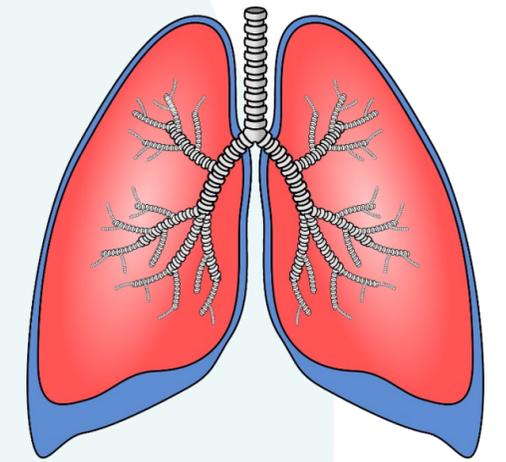


LA IMPORTANCIA DEL CONTROL EN LA EPOC

Necesidad de actuar temprano



Dr. Alberto Muela Molinero
Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de León

A propósito de un caso clínico

Varón de 66 años

FEV₁ estimada: 44%
(FEV₁ previa 52%)



Diagnóstico de EPOC hace 4 años.



Exfumador (20 paquetes/año).



Tratamiento inicial con LAMA (tiotropio) → cambio a LAMA/LABA (GLY/IND) a los 2 años al progresar síntomas (disnea de moderados esfuerzos).



No refiere antecedentes de atopia o asma.

Motivo de consulta

Ingreso hospitalario en otro centro hace 1 mes por agudización de EPOC.

Precisó tratamiento antibiótico y corticoideo. Al alta se mantuvo tratamiento broncodilatador

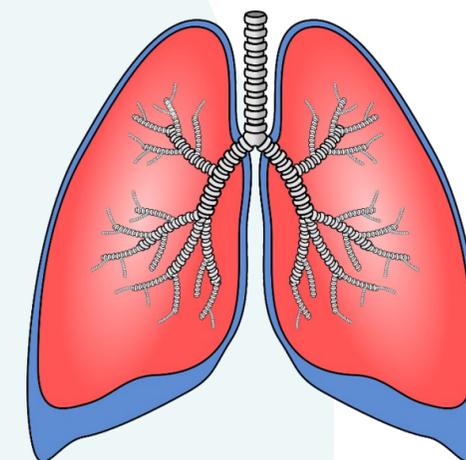
En el último año dos episodios de agudizaciones tratado con ciclos de corticoides y antibioterapia ambulatoria

Analíticas de los últimos 3 años: Eosinófilos en torno a 345 UI/ml.

¿Modificamos el tratamiento?

LA IMPORTANCIA DEL CONTROL EN LA EPOC

Necesidad de actuar temprano



ÍNDICE DE LA CHARLA

- Control clínico en la EPOC
- Importancia de las agudizaciones en la EPOC y relación con eventos cardiovasculares
- Como influye Trixeo® en el curso natural de la EPOC



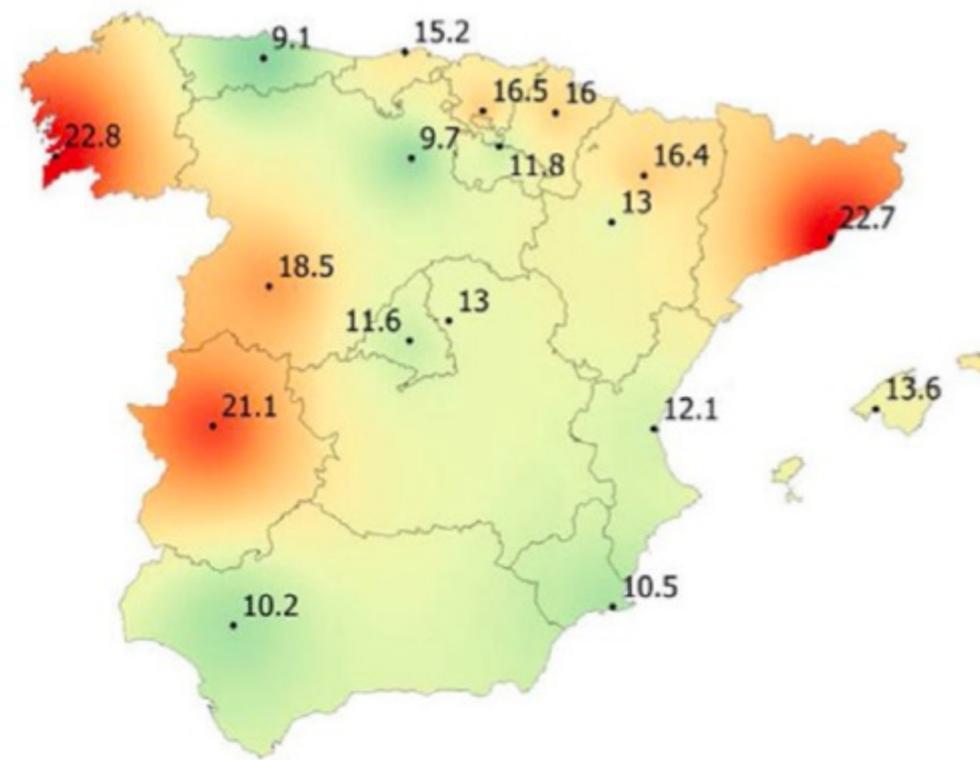
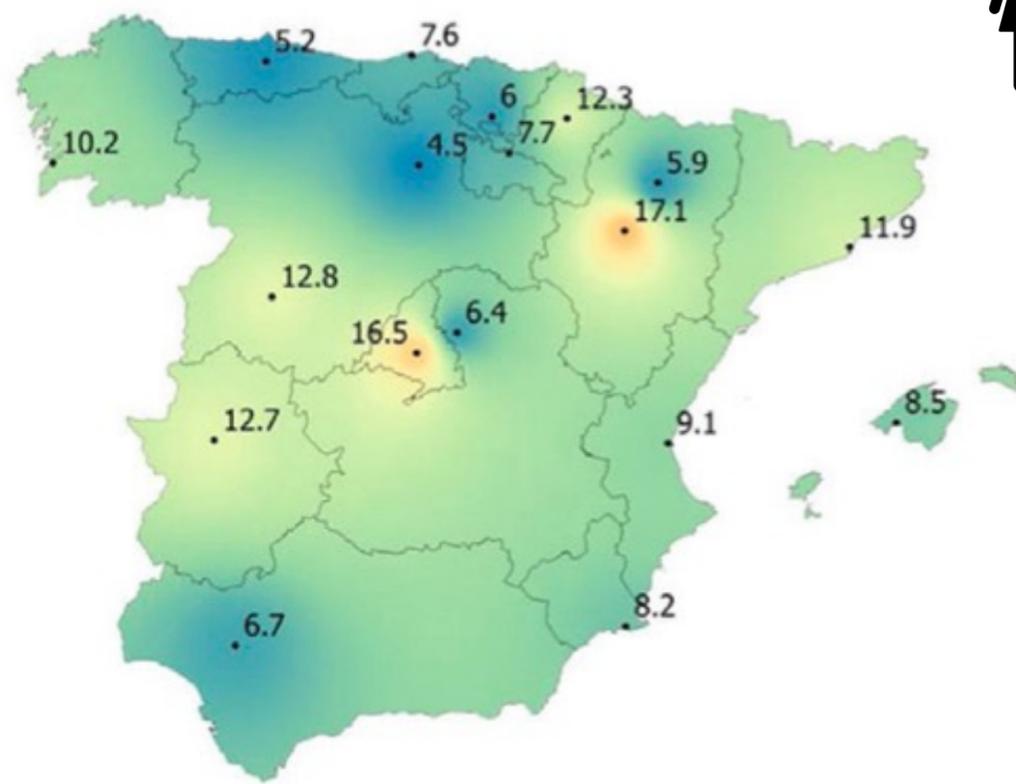
Dr. Alberto Muela Molinero
Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de León

La EPOC como prototipo de enfermedad crónica

Enfermedad infradiagnosticada

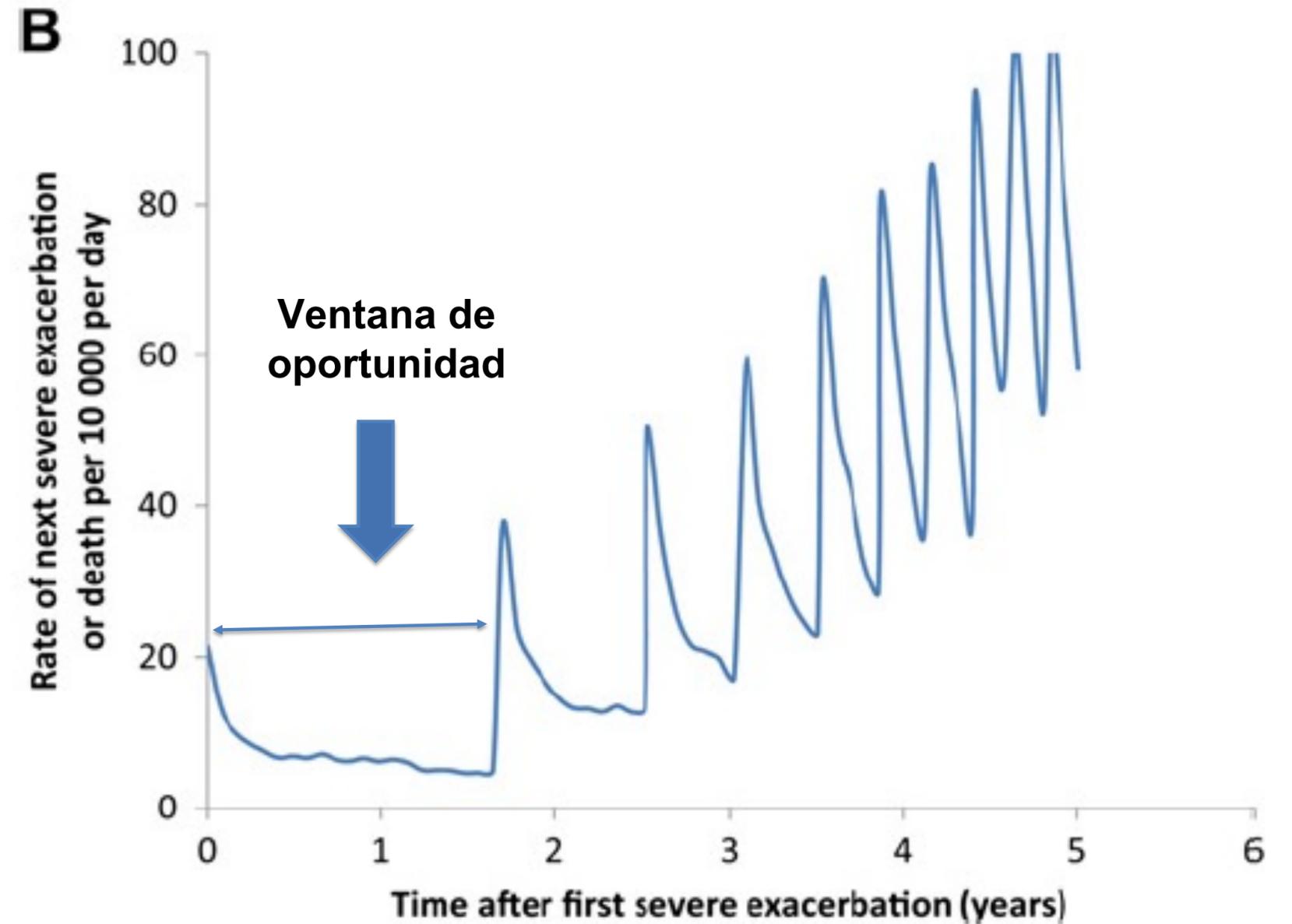
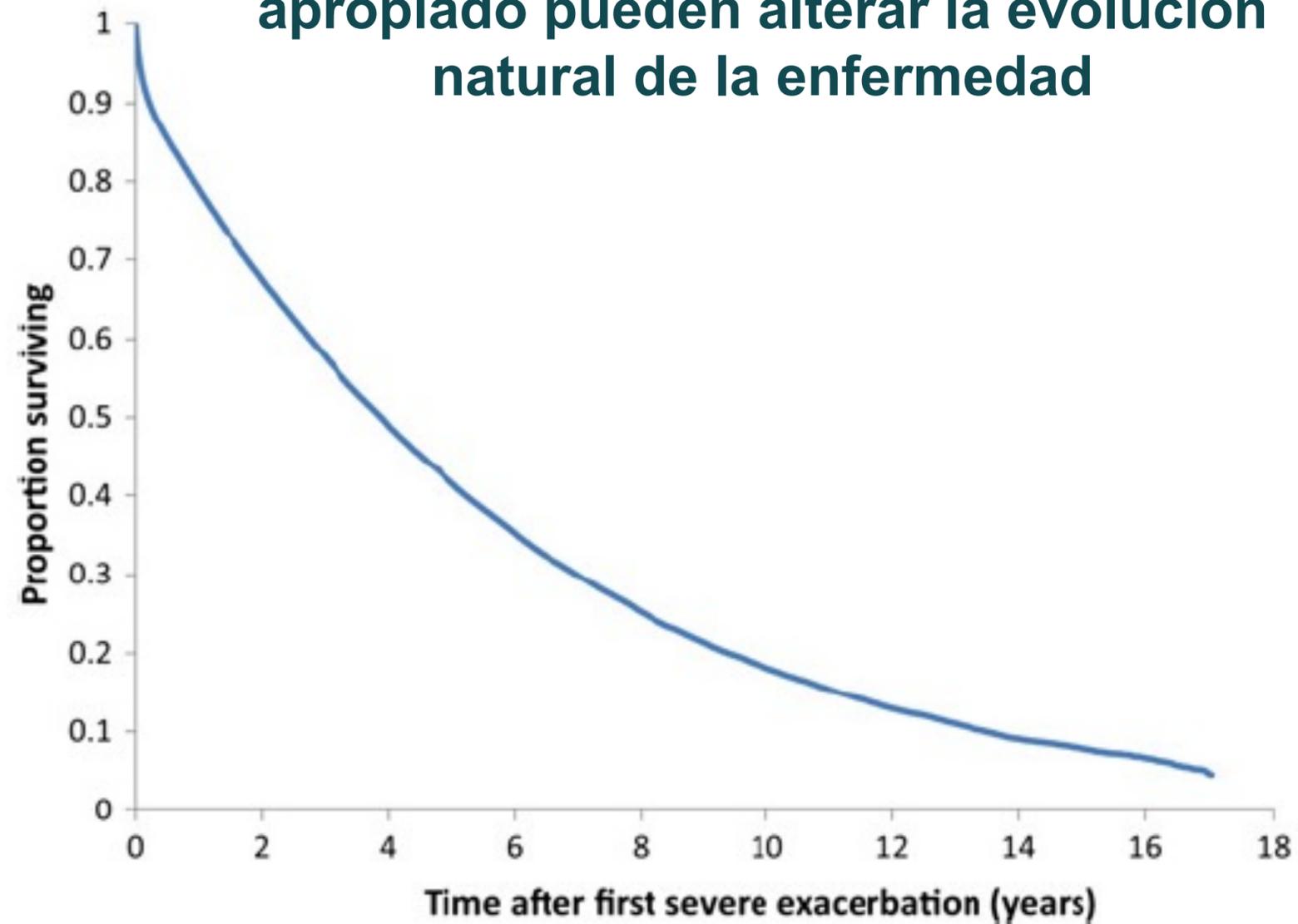
Prevalencia 11,8% en población mayor de 40 años

Se estiman más de 3.2 millones de personas con EPOC en España

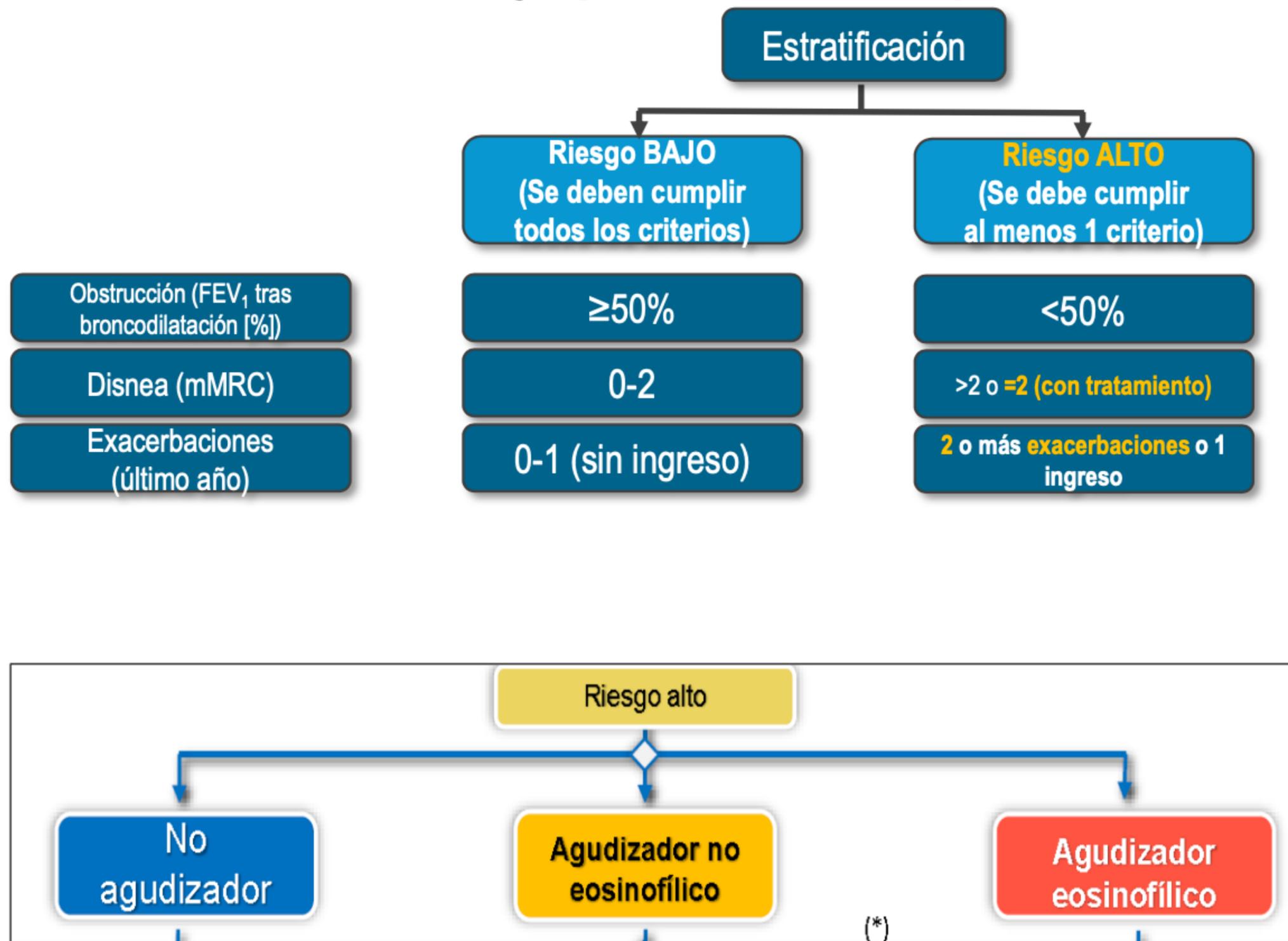


Oportunidades para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC

Un diagnóstico correcto y un tratamiento apropiado pueden alterar la evolución natural de la enfermedad



GESEPOC: Abordaje personalizado para alcanzar el control clínico



Estratificación

Identificar al paciente de mayor riesgo

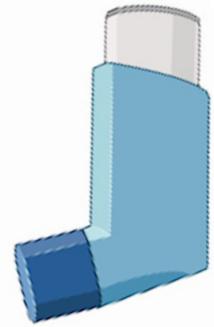
Caracterización

Agudizaciones y eosinofilia para identificar el posicionamiento del corticoide inhalado

Evaluar el control clínico

Identificar necesidades en la optimización del tratamiento y escalar terapia broncodilatadora

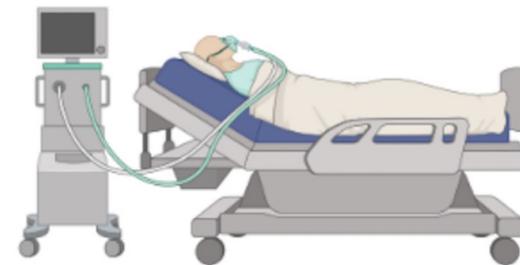
Control clínico en EPOC: ¿un objetivo posible?



**Reducir
síntomas^{1,2}**



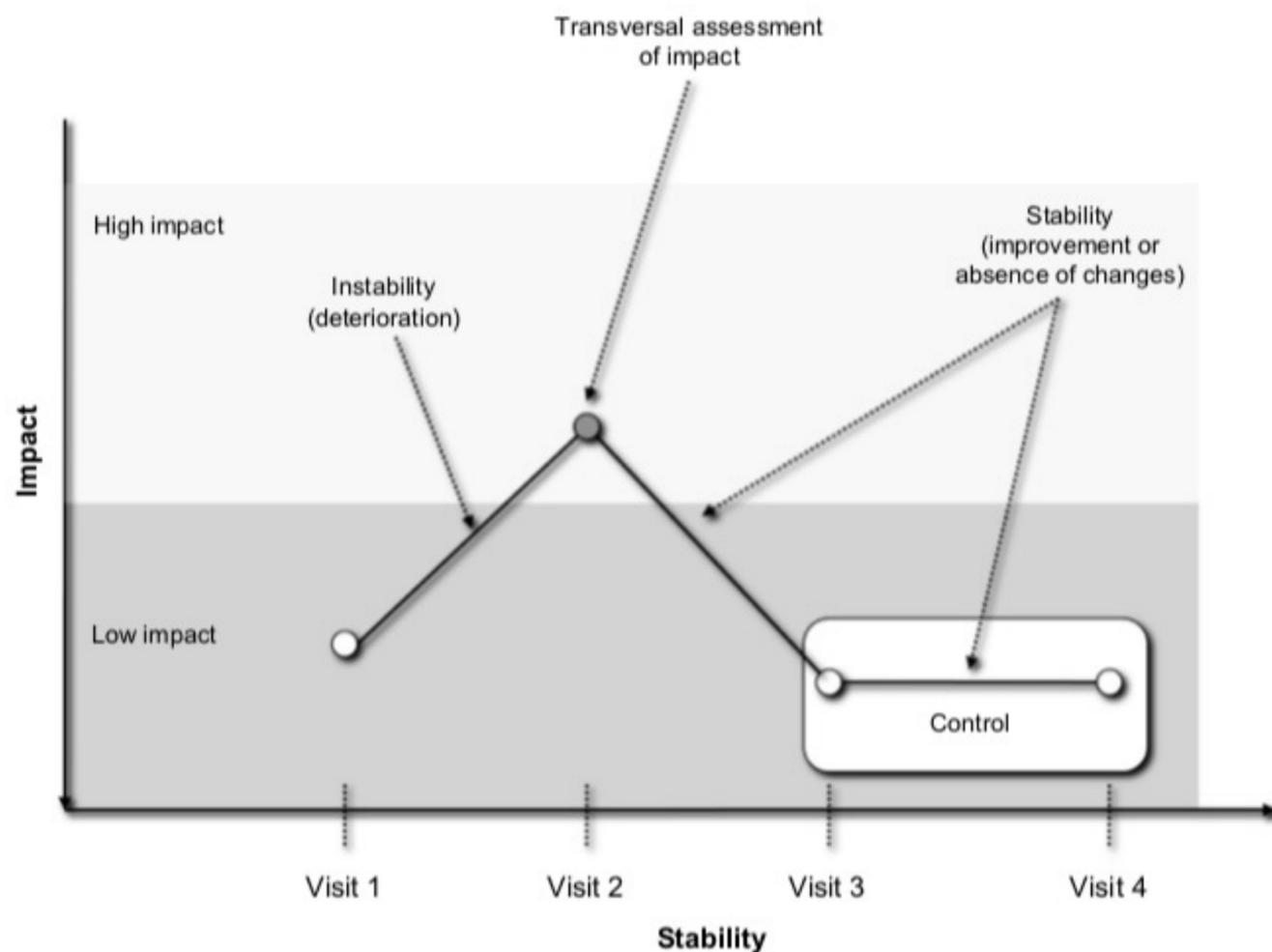
**Reducir
riesgo^{1,2}**



EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

1. 2021 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. Disponible en: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> (último acceso: febrero 2022); 2. Miravittles M, et al. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021 Mar 17:S0300-2896(21)00103-4.

Control clínico en EPOC: ¿un objetivo posible?



Revisar

- Técnica inhalatoria
- Adherencia al tratamiento
- Educación sanitaria
- Medidas no farmacológicas (rehabilitación pulmonar)



Evaluar

- Grado de disnea
- Otros síntomas
- Exacerbaciones

Ajustar tratamiento

- Escalar tratamiento
- Desescalar tratamiento
- Cambiar tipo de dispositivo o moléculas

Figura 1: Representación del concepto de impacto, estabilidad y control en la EPOC.

Notas: Los círculos representan la medición transversal de la situación clínica en diferentes momentos (impacto); las líneas muestran el análisis de los cambios (grado de estabilidad) y la zona gris marca el concepto de control entendido como la situación deseable en la que se mantiene una condición de bajo impacto durante un largo periodo de tiempo según la gravedad de la enfermedad. Copyright © 2014 Sociedad Europea de Respiratorio. Reproducido con permiso de la Sociedad Respiratoria Europea. Eur Respir J erj00644-2014; publicado antes de la impresión el 25 de julio de 2014, doi:10.1183/09031936.00064414

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Soler-Cataluña JJ, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:1397-1405.

Control clínico en EPOC: ¿un objetivo posible?

Cuestionario de control clínico en la EPOC	
Estabilidad	E₁ ¿Cómo se encuentra usted desde la última visita?
	<input type="checkbox"/> Mejor <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Peor
	E₂ ¿Ha presentado alguna agudización en los últimos 3 meses?
	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	<input type="checkbox"/> Estable (Se deben cumplir los dos criterios)
	<input type="checkbox"/> Inestable (Si se cumple cualquiera de los criterios)

Figura 3: Criterios de control de la EPOC.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Miravittles M, et al. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;S0300-2896(21)00103-4.

Control Clínico en EPOC: ¿un objetivo posible?

Impacto

I₁	¿Cuál es el color del esputo de los últimos días?			
<input type="checkbox"/>	Blanco / limpio o sin esputo	<input type="checkbox"/>	Oscuro / Sucio	
I₂	¿Cuántas veces utilizó la medicación de rescate en la última semana? <small>(Nº de ocasiones que precisa la medicación de rescate, con independencia del número de inhalaciones que utiliza cada vez)</small>			
<input type="checkbox"/>	< 3 veces / semana	<input type="checkbox"/>	≥ 3 veces / semana	
I₃	¿Cuánto tiempo (en promedio) ha paseado al día en la última semana?			
<input type="checkbox"/>	≥ 30 minutos al día	<input type="checkbox"/>	< 30 minutos al día	
I₄	¿Cuál es el grado de disnea actual (escala mMRC)?			
<input type="checkbox"/>	FEV₁ ≥ 50% Disnea 0 - 1	<input type="checkbox"/>	FEV₁ < 50% Disnea 0 - 2	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	FEV₁ ≥ 50% Disnea ≥ 2	<input type="checkbox"/>
			FEV₁ < 50% Disnea ≥ 3	
<input type="checkbox"/>	Bajo impacto <small>(Se deben cumplir 3 de los 4 criterios)</small>		<input type="checkbox"/>	
			Alto impacto <small>(Si se cumplen al menos 2 criterios)</small>	

- Grado 0:** Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso
- Grado 1:** Disnea al andar deprisa en llano, o al subir una pendiente poco pronunciada
- Grado 2:** La disnea imposibilita mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, u obliga a detenerse o descansar al andar en llano al propio paso
- Grado 3:** al andar en llano menos de 100 metros
- Grado 4:** La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

Control

Estabilidad <input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	Bajo impacto
<input type="checkbox"/> Control <small>(Se deben cumplir los dos criterios)</small>			

Inestabilidad <input type="checkbox"/>	o	<input type="checkbox"/>	Alto impacto
<input type="checkbox"/> No control <small>(Si se cumple cualquiera de los criterios)</small>			

Paciente CONTROLADO:
Estable + Bajo impacto de la epoc

Paciente NO controlado:
+ riesgo deterioro calidad de vida
+ riesgo de agudizaciones

Figura 3: Criterios de control de la EPOC.

Control Clínico en EPOC: ¿un objetivo posible?



EL COPD Assessment Test (CAT)

Cuestionario de evaluación de la EPOC (Test de impacto de la EPOC y calidad de vida)



CUESTIONARIO CAT							
Yo nunca toso	0	1	2	3	4	5	Toso todo el tiempo
No tengo flema (moco en el pecho)	0	1	2	3	4	5	Tengo el pecho lleno de flema (moco)
No siento el pecho oprimido	0	1	2	3	4	5	Siento el pecho oprimido.
No me falta el aliento al subir pendientes o escaleras	0	1	2	3	4	5	Me falta el aliento al subir pendientes o escaleras.
No tengo limitación para tareas del hogar	0	1	2	3	4	5	Estoy totalmente limitado para las tareas del hogar
No tengo problemas para salir de mi casa	0	1	2	3	4	5	No me siento seguro para salir de mi casa
Duermo profundamente	0	1	2	3	4	5	Mi problema respiratorio me impide dormir
Tengo mucha energía	0	1	2	3	4	5	No tengo nada de energía

Bajo impacto (1-10 puntos):

La mayoría de los días son «días buenos», pero la EPOC es la causa de alguna de sus limitaciones.

Impacto medio (11-20 puntos):

Existen pocos «días buenos» en una semana y la EPOC es uno de los principales problemas del paciente.

Impacto alto (21-30 puntos):

No hay «días buenos» en una semana media normal y la EPOC es el problema más importante.

Impacto muy alto (31-40 puntos):

La limitación que produce la enfermedad es máxima.

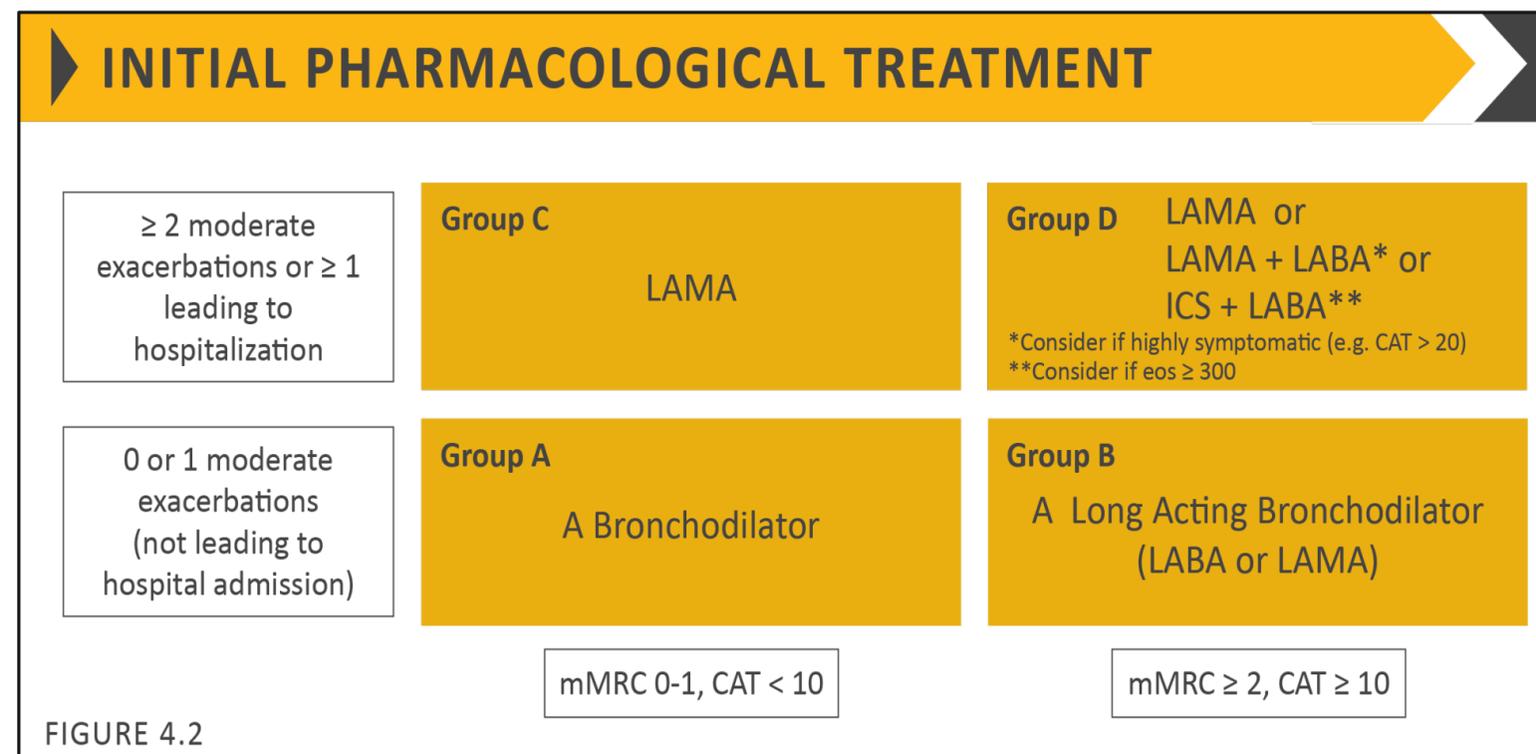


FIGURE 4.2

Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 report. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf [Última consulta: Marzo 2022]

Control clínico en EPOC: ¿un objetivo posible?

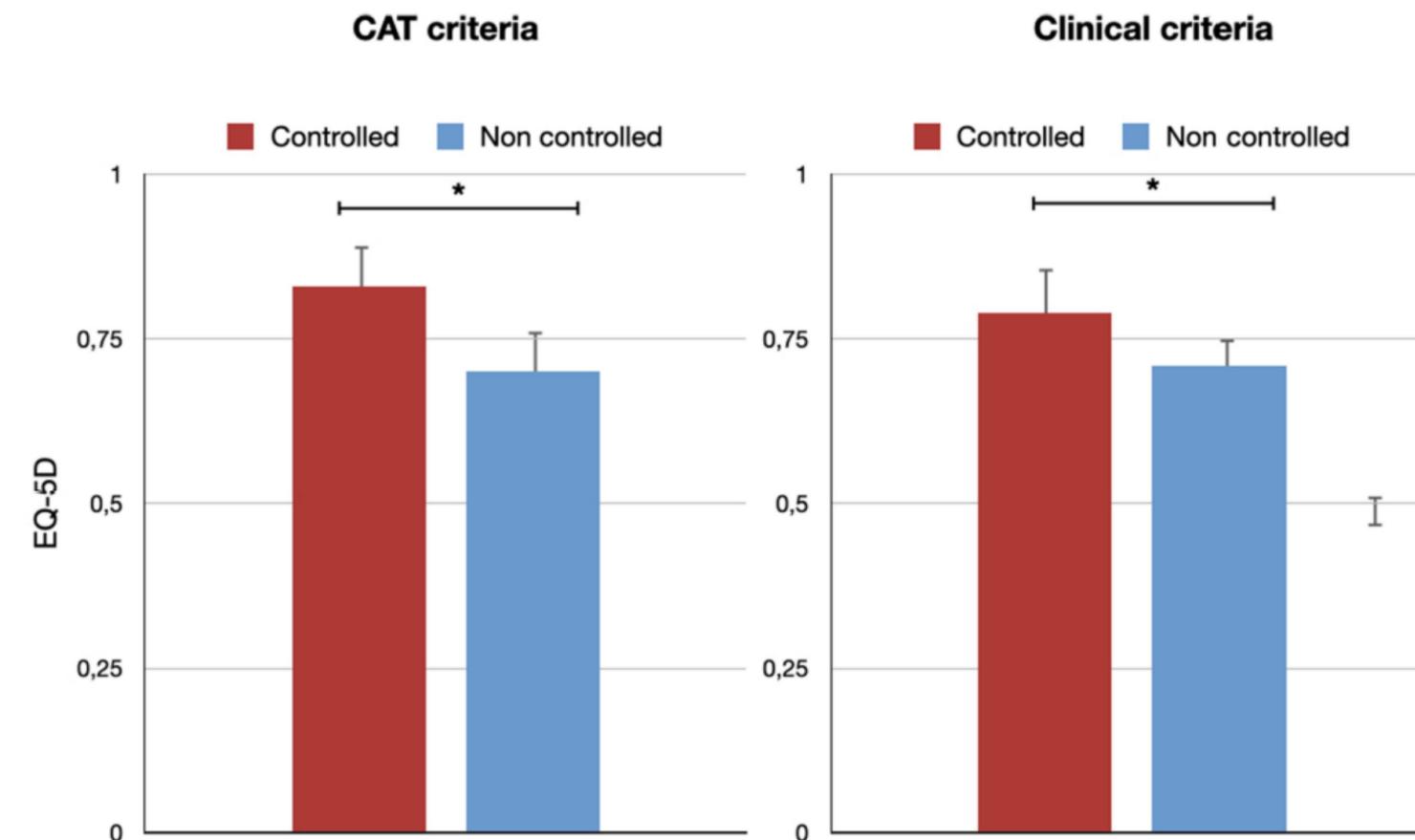
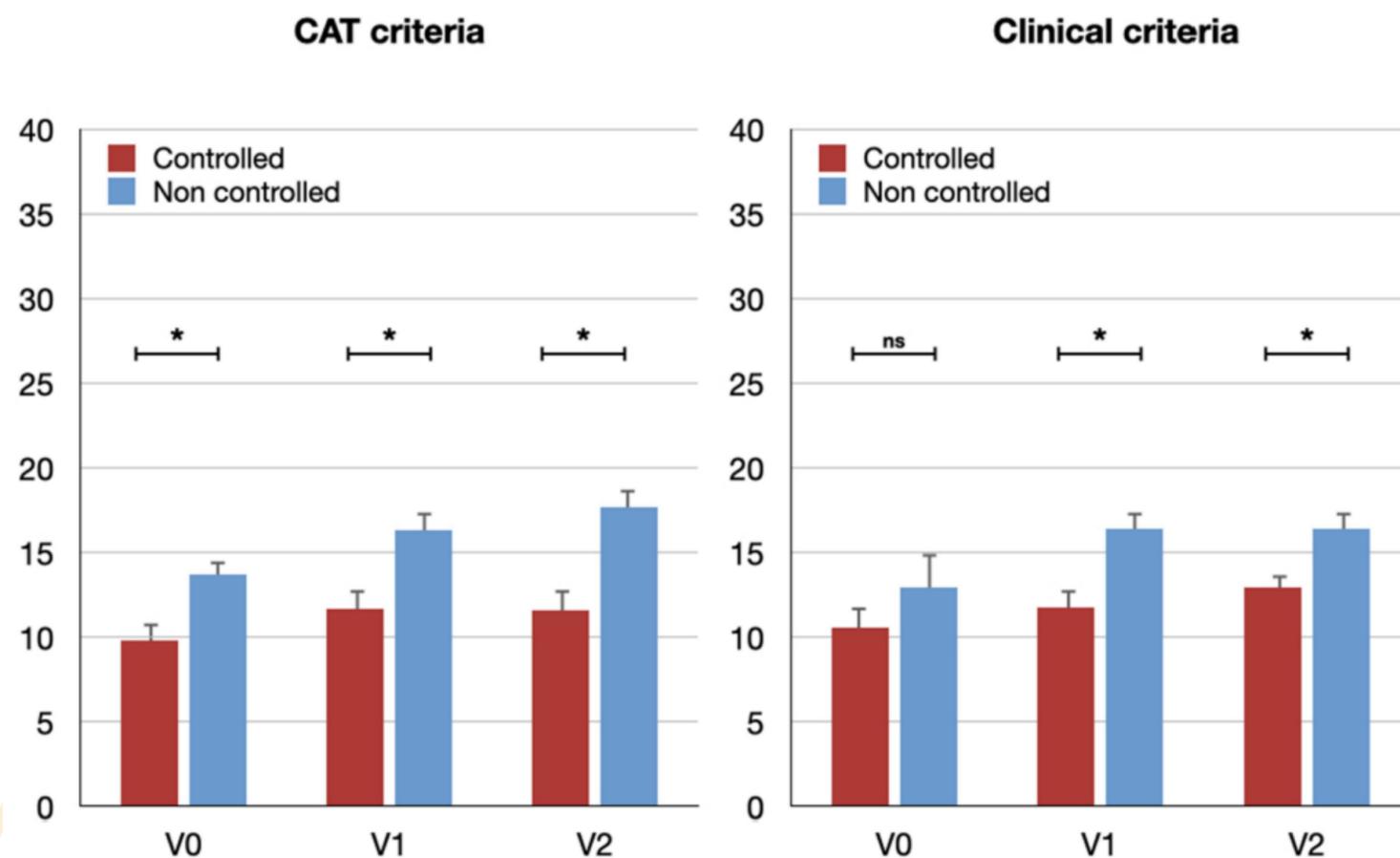


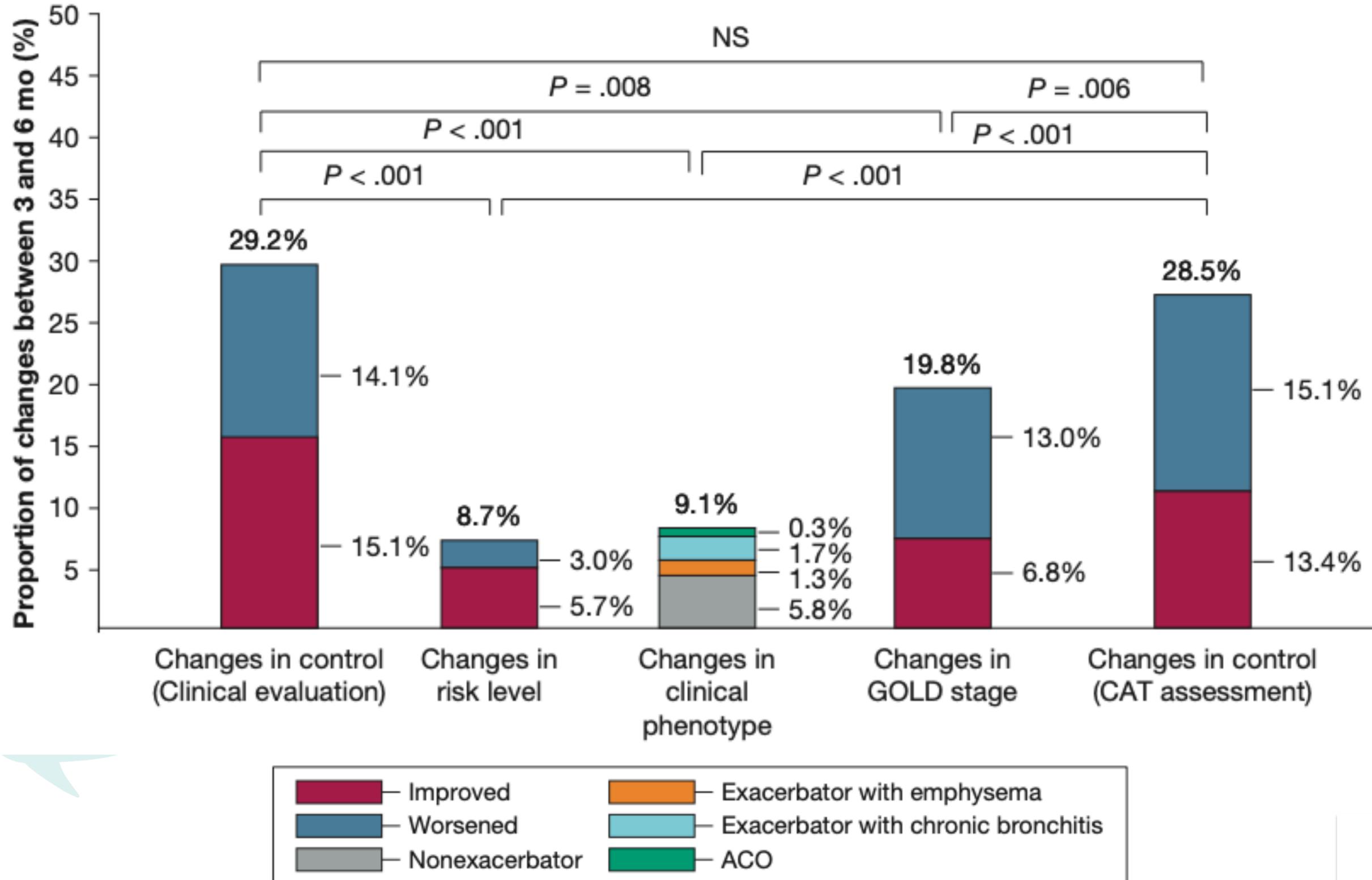
Figura 2: Valores medios de las puntuaciones de la E-RS entre los pacientes controlados y no controlados (por criterios CAT-izquierda- o por criterios clínicos-derecha) en las visitas del estudio. *p<0.05.

Figura 4: Valores medios de EQ5D en la visita 2 entre pacientes controlados y no controlados en según criterios de CAT (izquierda) y criterios clínicos (derecha). *p<0.05.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CAT: COPD Assessment Test.

Alcazar-Navarrete B, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:2683-2693.

¿Podemos actuar antes?



¿Podemos actuar antes?

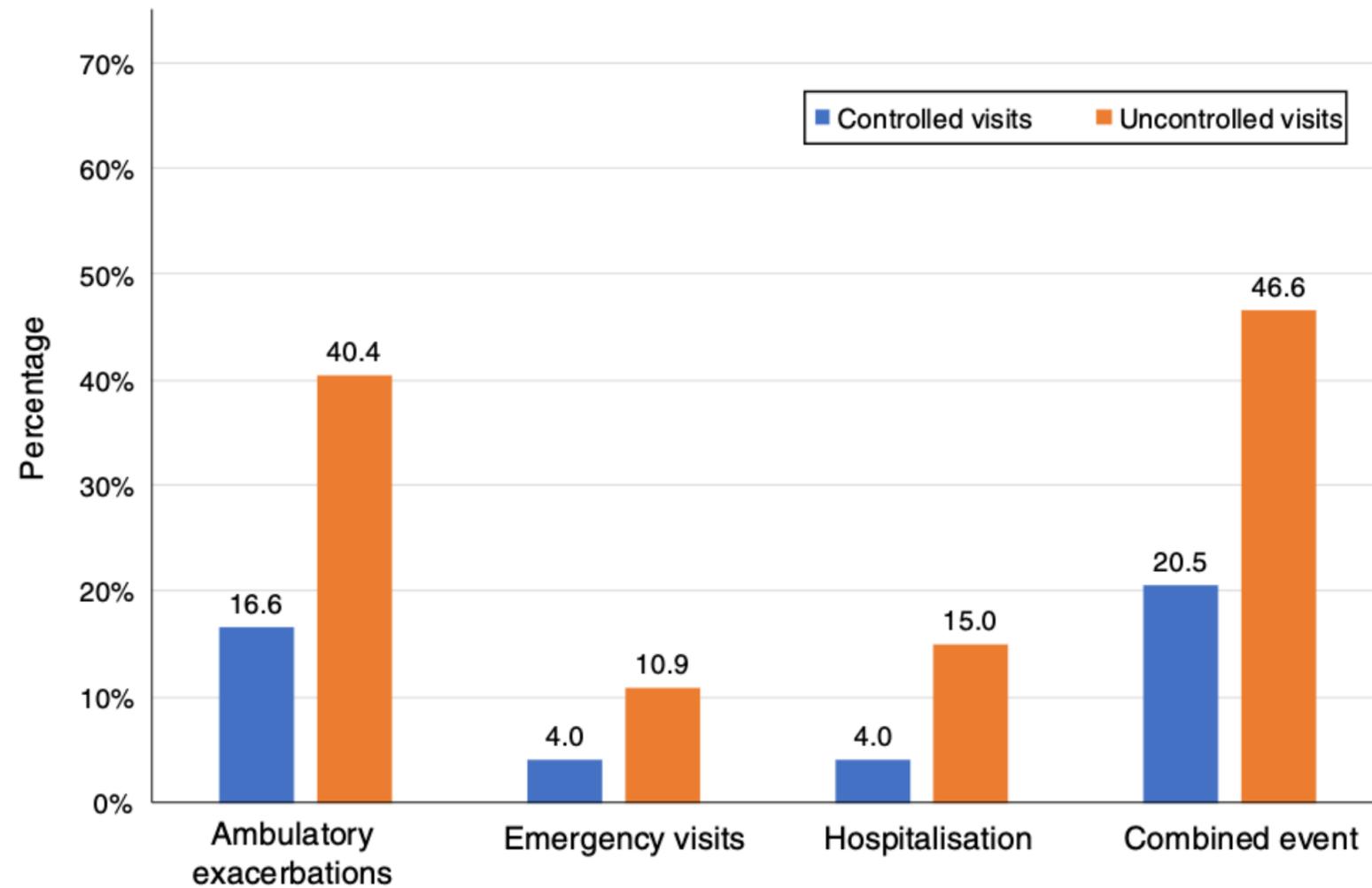


Figura 2: Porcentajes de resultados durante los 6 meses siguientes después de cada visita controlada (n=511) y no controlada (n=363). Las exacerbaciones, las visitas a urgencias y las hospitalizaciones están causadas por la EPOC.

Riesgo de desenlaces a 6 meses tras estar en una visita en situación de “no control”

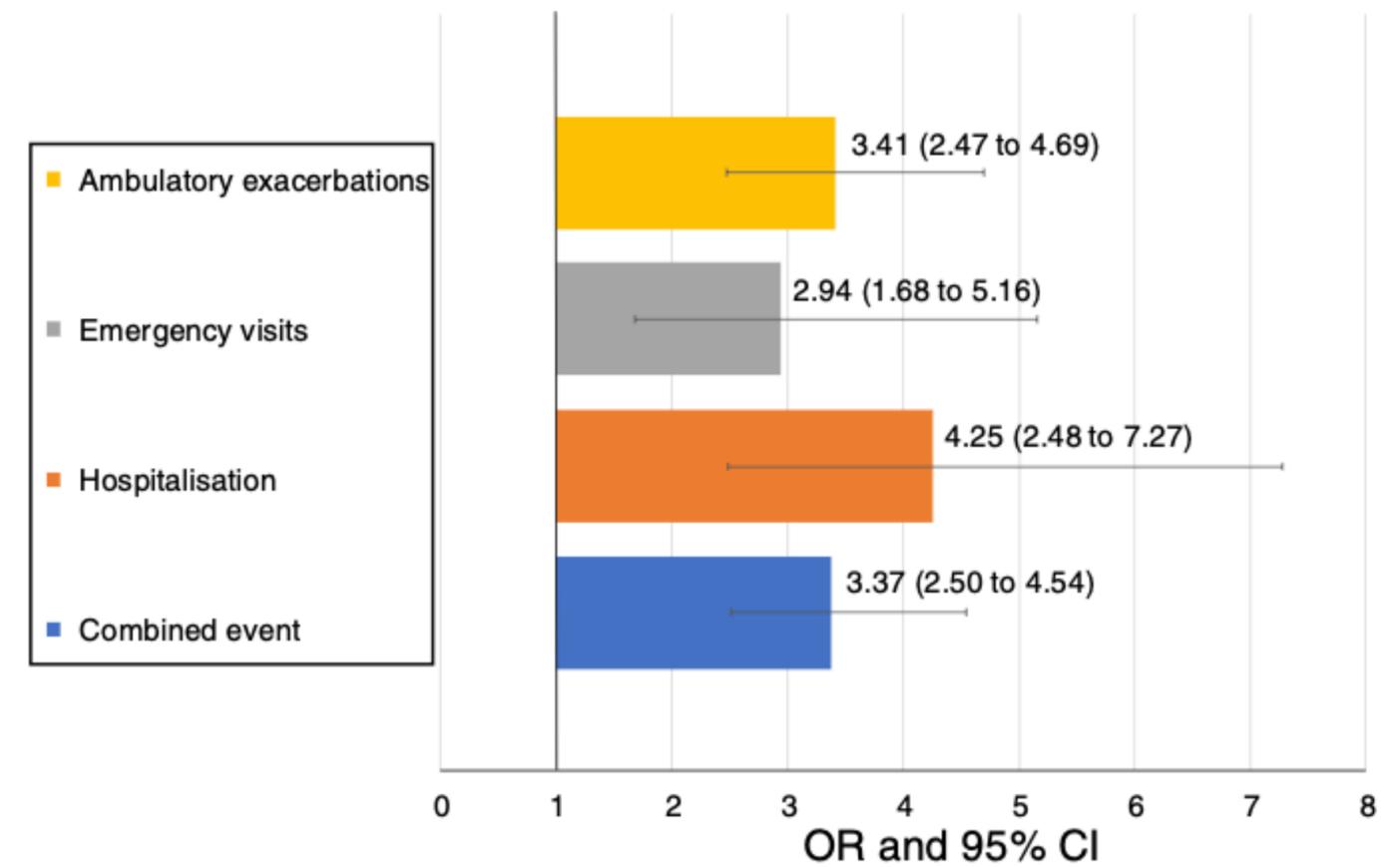
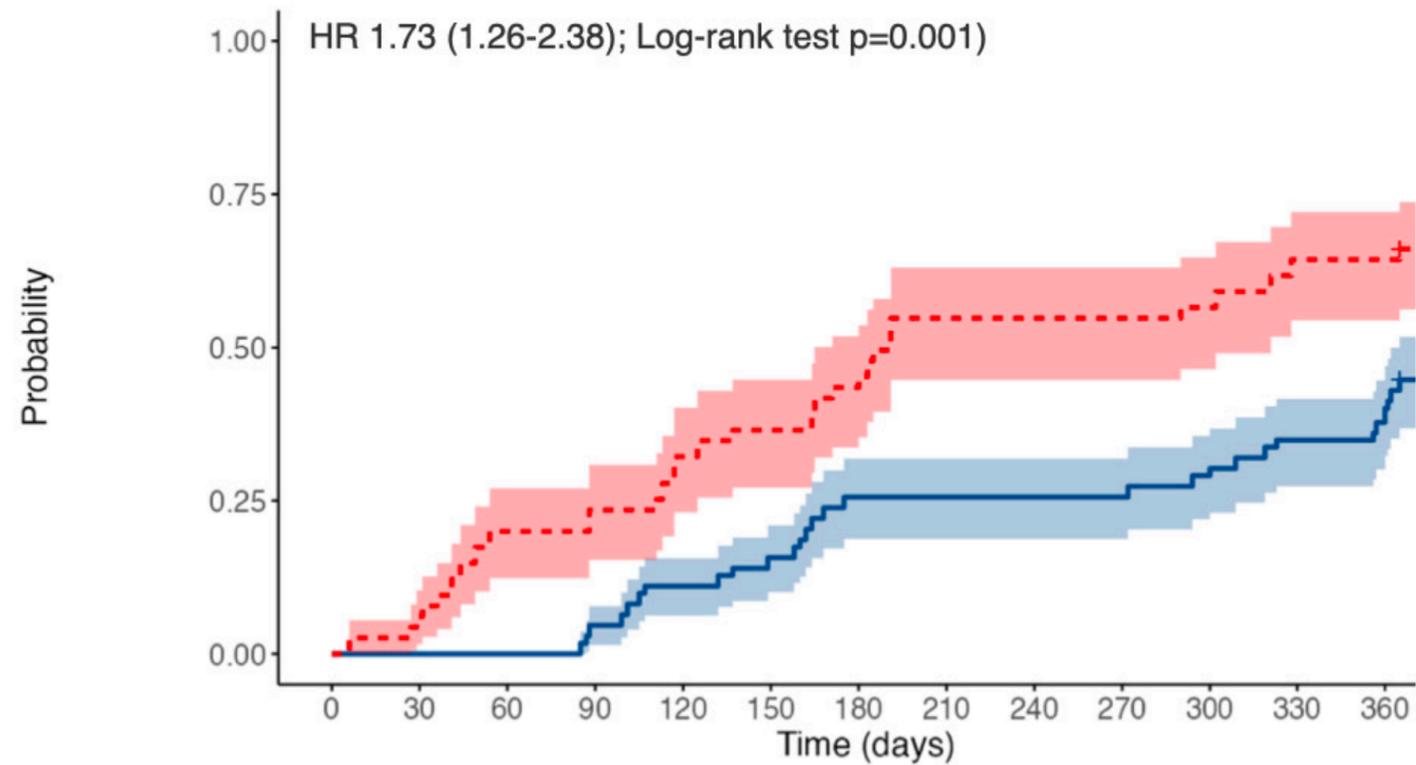


Figura 3: Odds ratios para cada resultado durante los 6 meses siguientes a las visitas no controladas (n=363) en comparación con las controladas (n=511). Las exacerbaciones, las visitas a urgencias y las hospitalizaciones se deben a la EPOC.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Miravittles M, et al. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;57(2):122-129.

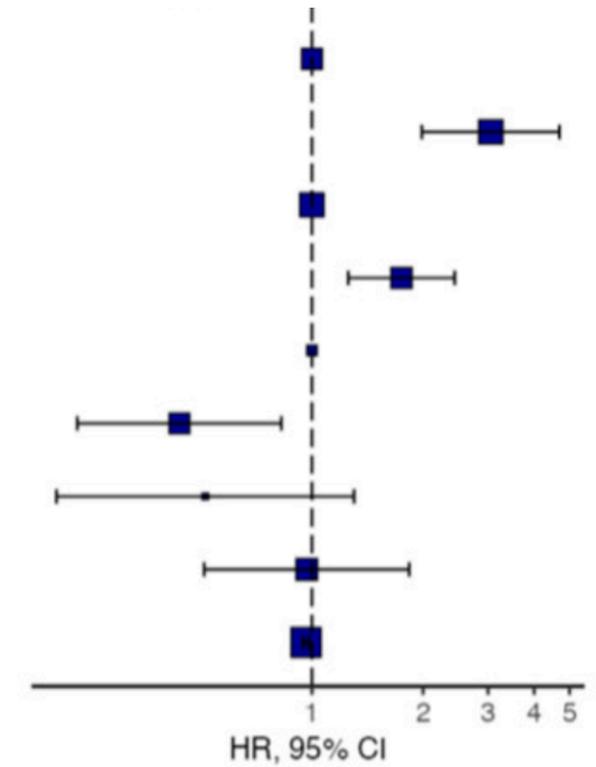
¿Podemos actuar antes?



Number at risk

No T2 biomarker	172	172	172	164	153	145	128	128	128	128	122	112	107
High T2 biomarker	115	108	92	88	78	73	65	52	52	52	50	41	41

ICs at baseline	No	-
	Yes	3.05 (1.99-4.70, p<0.001)
T2 biomarker high	No	-
	Yes	1.75 (1.25-2.44, p=0.001)
GOLD grade	GOLD A	-
	GOLD B	0.44 (0.23-0.83, p=0.011)
	GOLD C	0.51 (0.20-1.30, p=0.160)
	GOLD D	0.97 (0.51-1.83, p=0.920)
Age	Yes	0.96 (0.95-0.98, p<0.001)



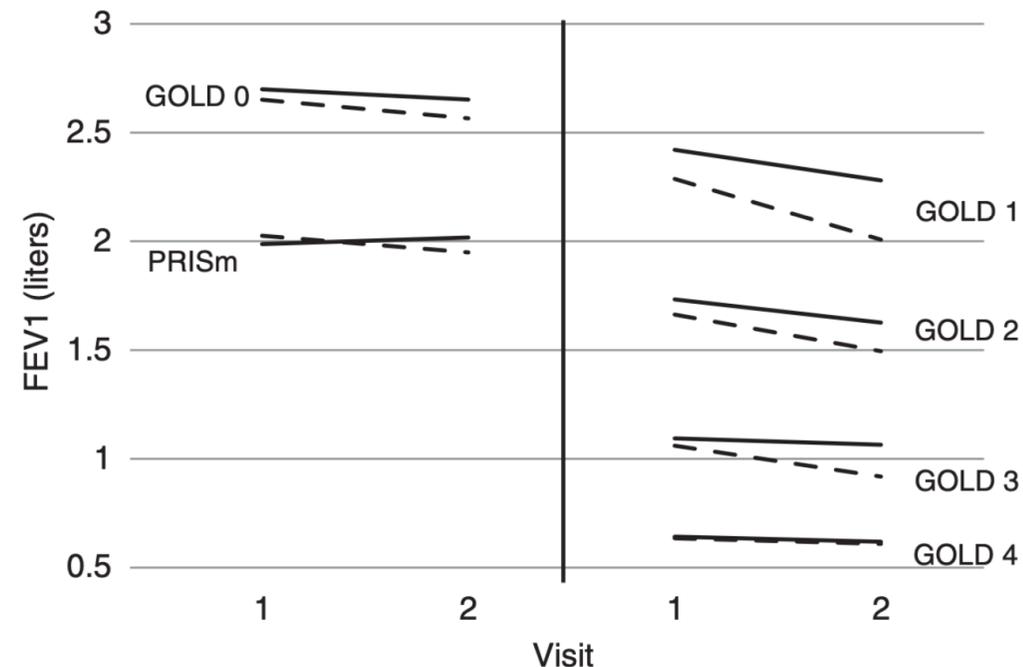
¿Podemos actuar antes?



Subject Group	Change in FEV ₁ (ml/yr) (95% CI)			
	Exacerbations/Acute Respiratory Events of Any Severity		Severe Exacerbations/Acute Respiratory Events	
	Change in Those with No Exacerbations	Excess Change, per Exacerbation of Any Severity	Change in Those with No Severe Exacerbations	Excess Change, per Severe Exacerbation
PRISm	5 (-4 to 14)	-6 (-15 to 4)	5 (-4 to 14)	-17 (-37 to 2)
GOLD 0	-9 (-13 to -4)	-7 (-15 to 2)	-9 (-14 to -5)	-7 (-27 to 13)
GOLD 1	-25 (-34 to -15)	-23 (-44 to -2)	-26 (-35 to -16)	-87 (-151 to -23)
GOLD 2	-19 (-26 to -11)	-10 (-20 to -1)	-21 (-28 to -14)	-20 (-40 to 1)
GOLD 3	-8 (-17 to 0)	-8 (-15 to -1)	-10 (-18 to -3)	-20 (-36 to -4)
GOLD 4	-4 (-16 to 8)	0 (-9 to 8)	-2 (-13 to 8)	-9 (-29 to 12)

Tabla 3: Efecto de cada exacerbación/evento respiratorio agudo en la tasa de disminución del FEV₁.

Las estimaciones reflejan los cambios medios después de factorizar los cambios esperados causados por las covariables que varían con el tiempo (edad, altura, peso y respuesta a los broncodilatadores). El número de sujetos disponibles para el análisis para los grupos PRISm, GOLD 0, GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 y GOLD 4 fue de 267, 1.055, 227, 515, 320 y 113 respectivamente; el número de registros disponibles para el análisis de los respectivos grupos fue de 481, 1.891, 404, 913, 543 y 183. Algunos registros no eran utilizables porque faltaban datos sobre la capacidad de respuesta a los broncodilatadores, la tasa de enfisema, las exacerbaciones o alguna combinación de estas.



Ejemplo:

No exacerbaciones ⇒ 25 ml/año
 1 exacerbación moderada ⇒ 48 ml/año
 1 exacerbación grave ⇒ 113 ml/año

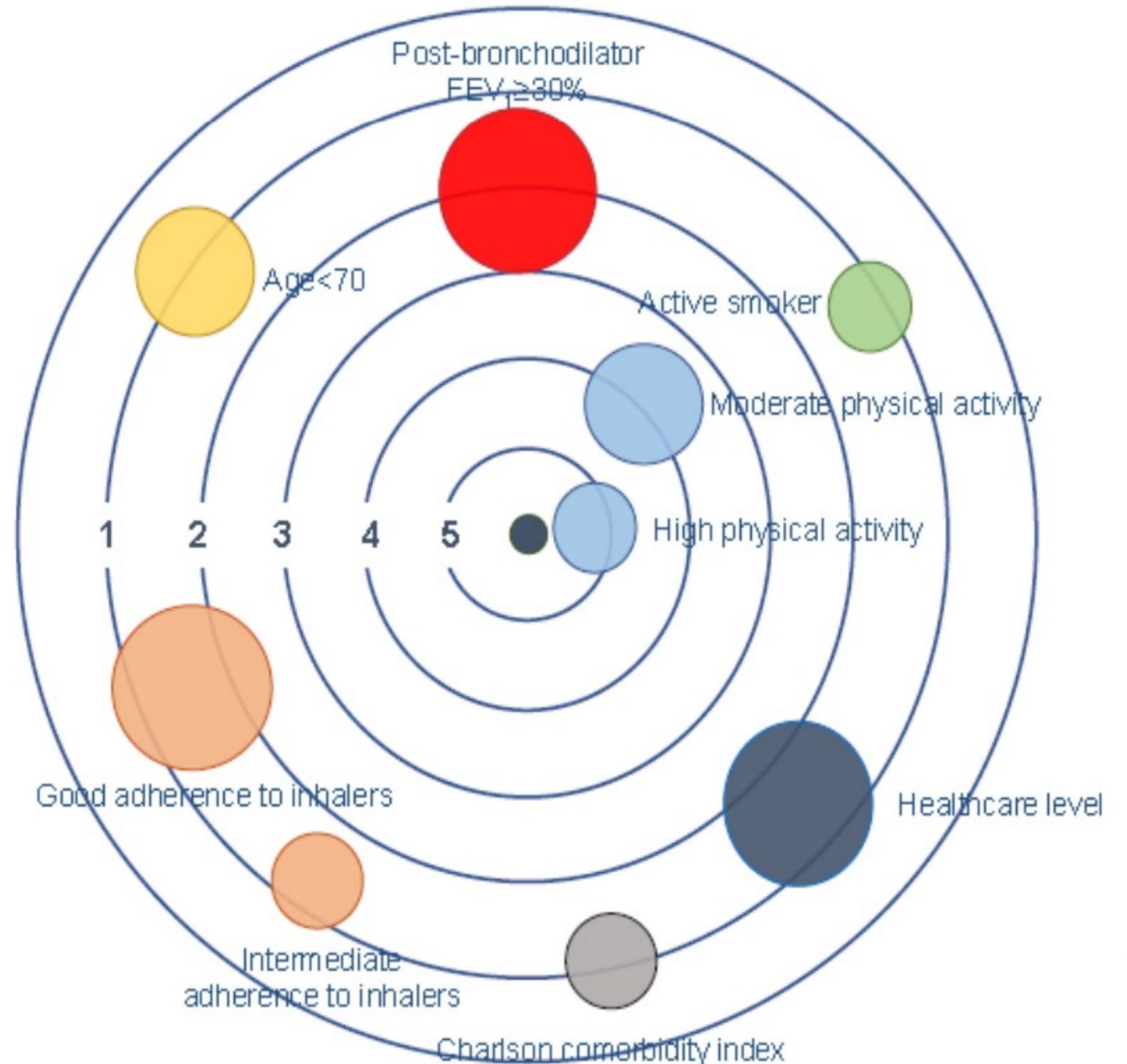
Figura 1: Cambios estimados del FEV₁ según la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) y el estado de las exacerbaciones graves. Las estimaciones se obtuvieron a partir de ajustes de modelos lineales mixtos (véase la sección Análisis estadísticos) para los sujetos que completaron y los que se retrasaron. El gráfico demuestra que aquellos con al menos una exacerbación grave (líneas discontinuas) tuvieron descensos más rápidos del FEV₁, en promedio en comparación con los que no lo hicieron (líneas continuas), para cada grupo GOLD.

CI: intervalo de confianza; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; PRISm: espirometría alterada de relación conservada; FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo.

¿Qué factores influyen en el control clínico de la EPOC?

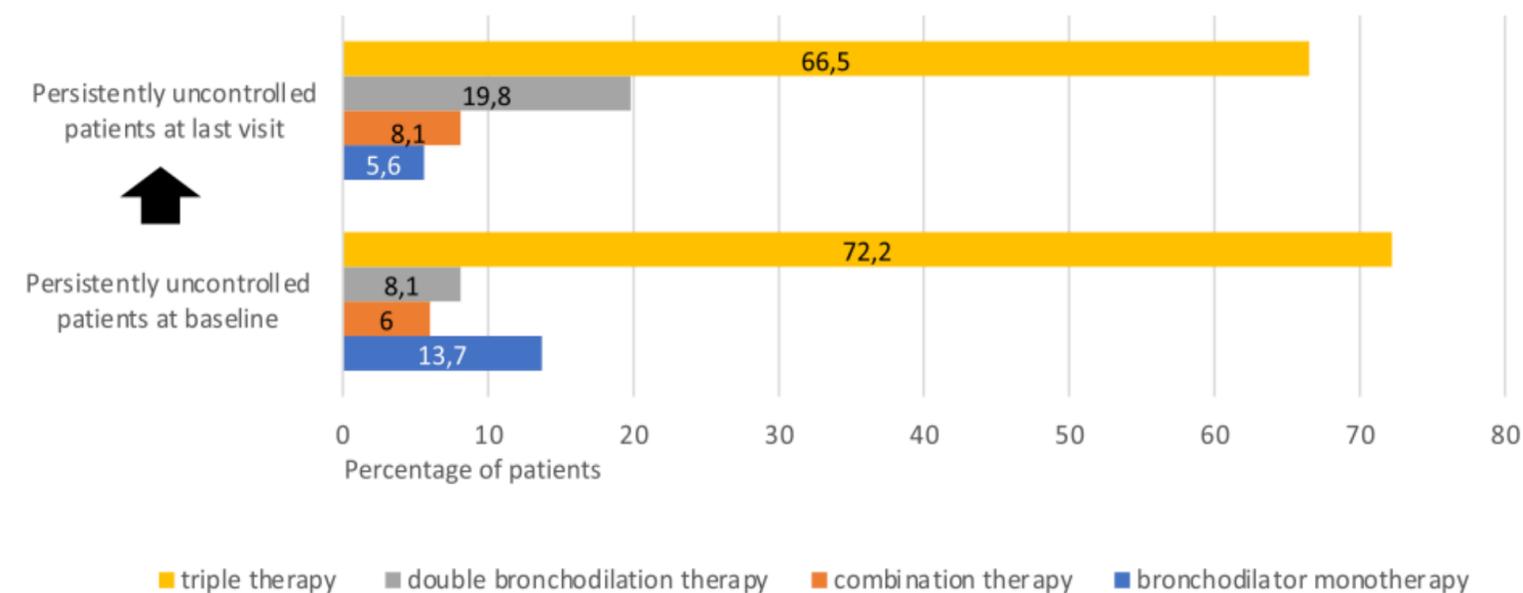
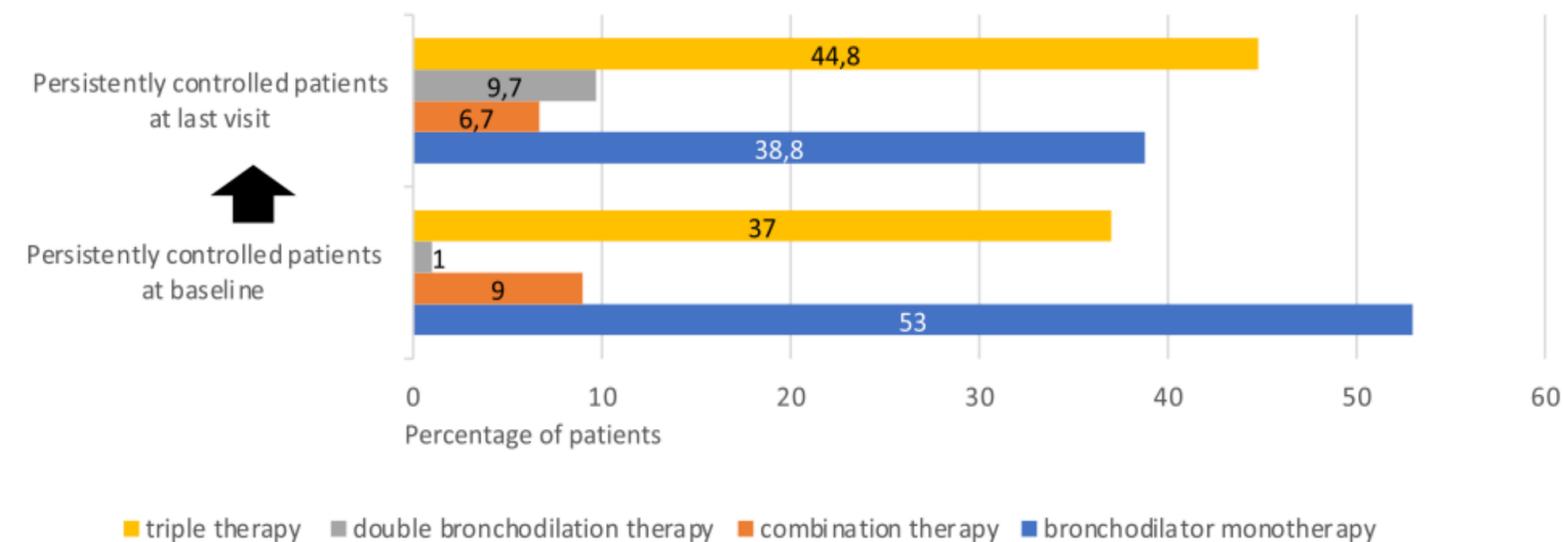
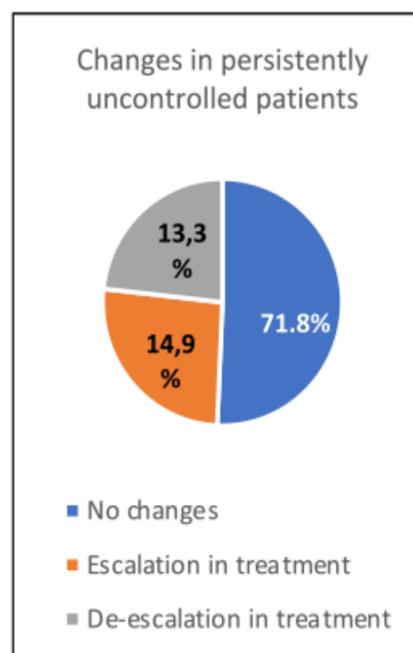
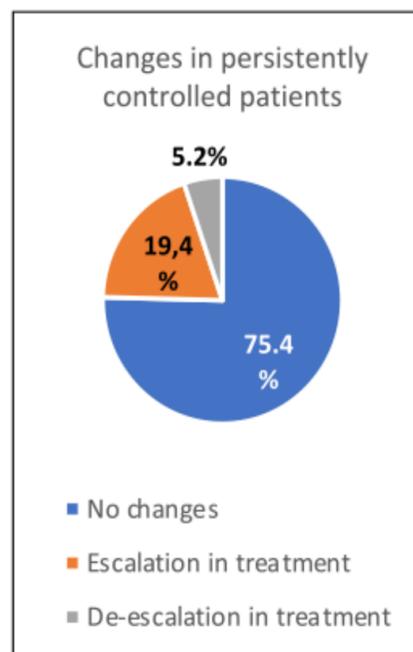
MIRAR AL PACIENTE Y SUS NECESIDADES

- Inactividad: programas de rehabilitación
- Consumo de tabaco: deshabituación
- Manejo adecuado de las comorbilidades
- Valorar la técnica de inhalación
- Adherencia terapéutica
- Polifarmacia. Idoneidad del dispositivo y simplificación en 1 solo dispositivo



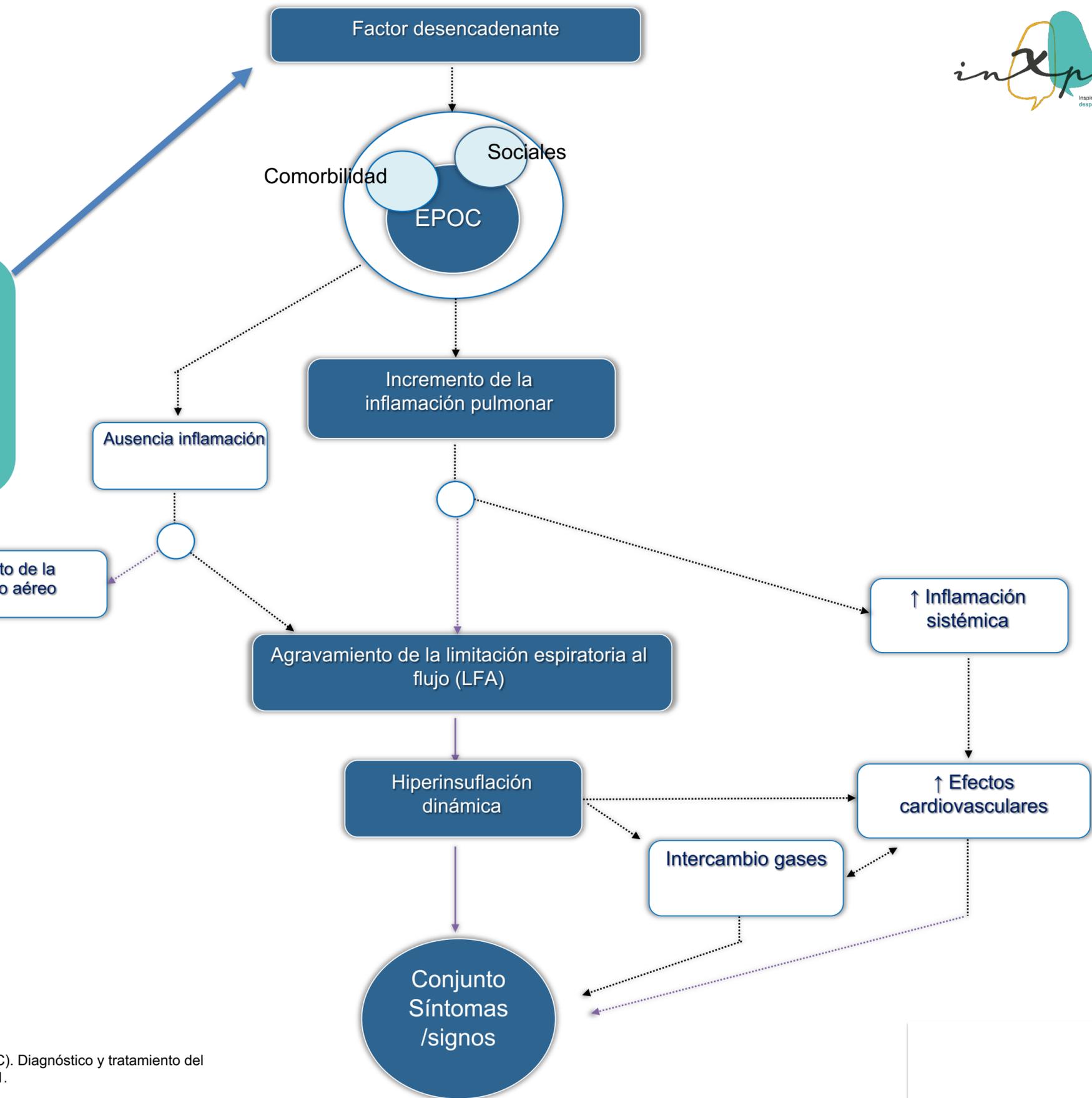
¿Cómo es el nivel de control clínico en la EPOC?

- Sólo un 16% de pacientes mantenían un patrón de buen control persistente en el tiempo.
- Más del 50% tenían un nivel de alto riesgo por presentar agudizaciones.
- Sin embargo, en la mayoría de visitas de revisión no se realizaban cambios de tratamiento.
- Un 25% de pacientes controlados habían escalado tratamiento siendo la primera opción la triple terapia. Sin embargo en pacientes persistentemente no controlados se observaba un descenso de la triple terapia



La cascada del síndrome de agudización de la EPOC

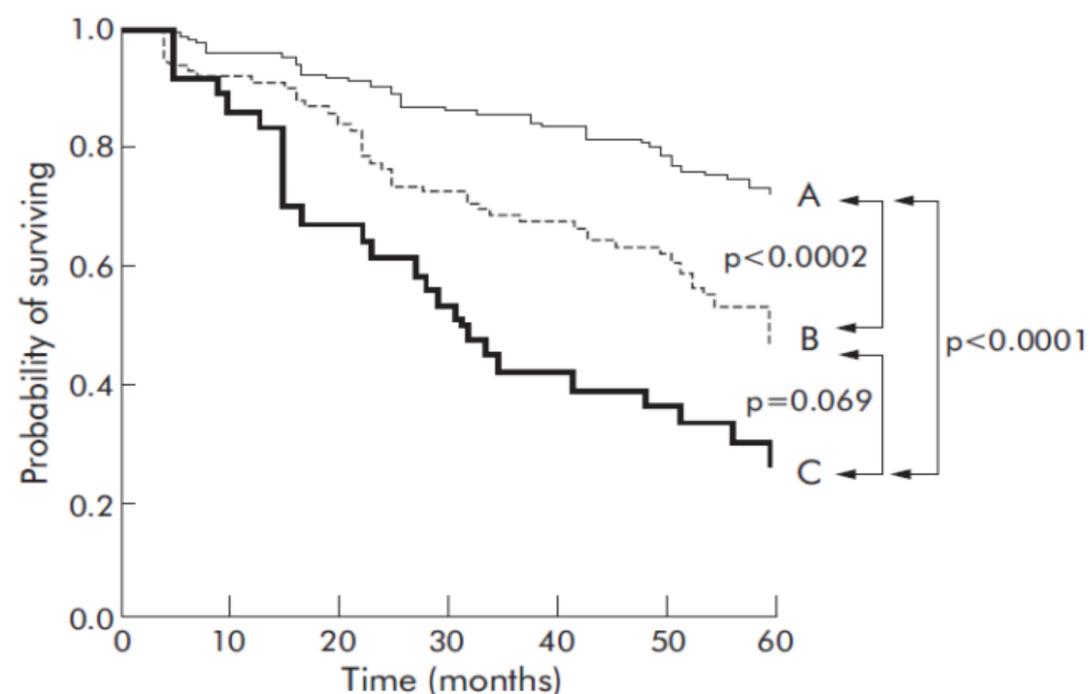
Virus: adenovirus, coronavirus, influenza, etc.
 Bacterias: neumococo, Pseudomona, H influenza...
 Contaminación ambiental: ozono, Partículas en suspensión <math><10\mu\text{g}</math> (PM₁₀), dióxido de azufre...



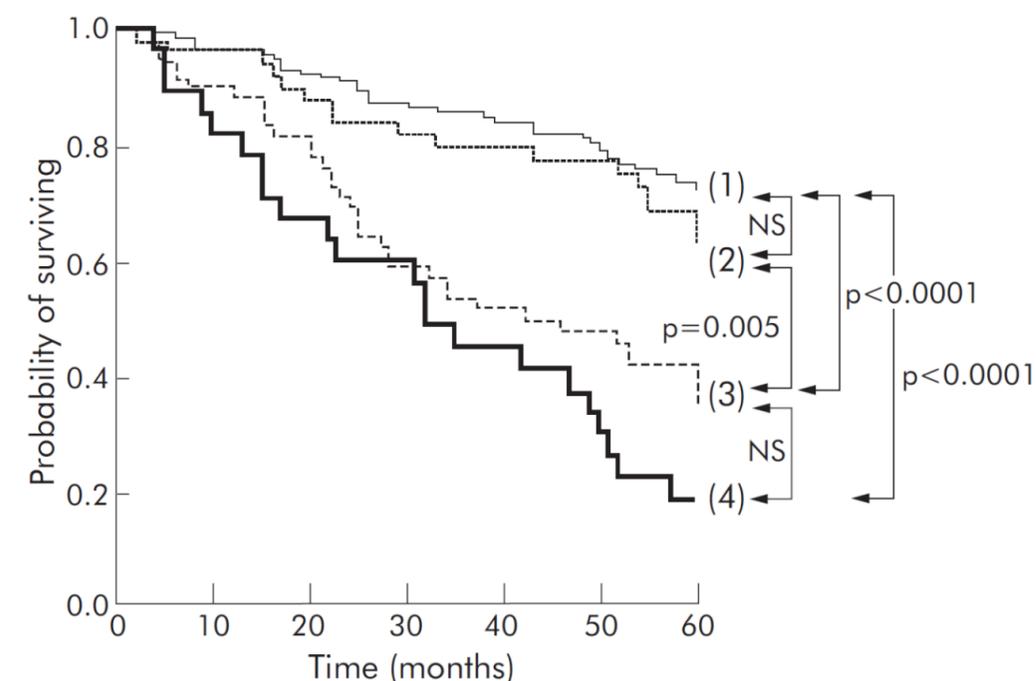
El Síndrome de Agudización en EPOC, el evento influyente en mortalidad



- Tras una exacerbación se produce una **pérdida de función pulmonar** que puede no recuperarse. La función pulmonar puede declinar hasta en un 25%.
- Parte de este declinar puede atribuirse al **incremento de inflamación de la vía aérea** que se produce.
- Hasta el **77% de los pacientes tendrán al menos 1 exacerbación moderada o grave** dentro de un período de 3 años.
- La gravedad y la frecuencia de las exacerbaciones está directamente relacionado con el **incremento del riesgo de mortalidad**.



Group A patients with no acute exacerbations
Group B patients with 1–2 acute exacerbations requiring hospital management
Group C patients with >3 acute exacerbations

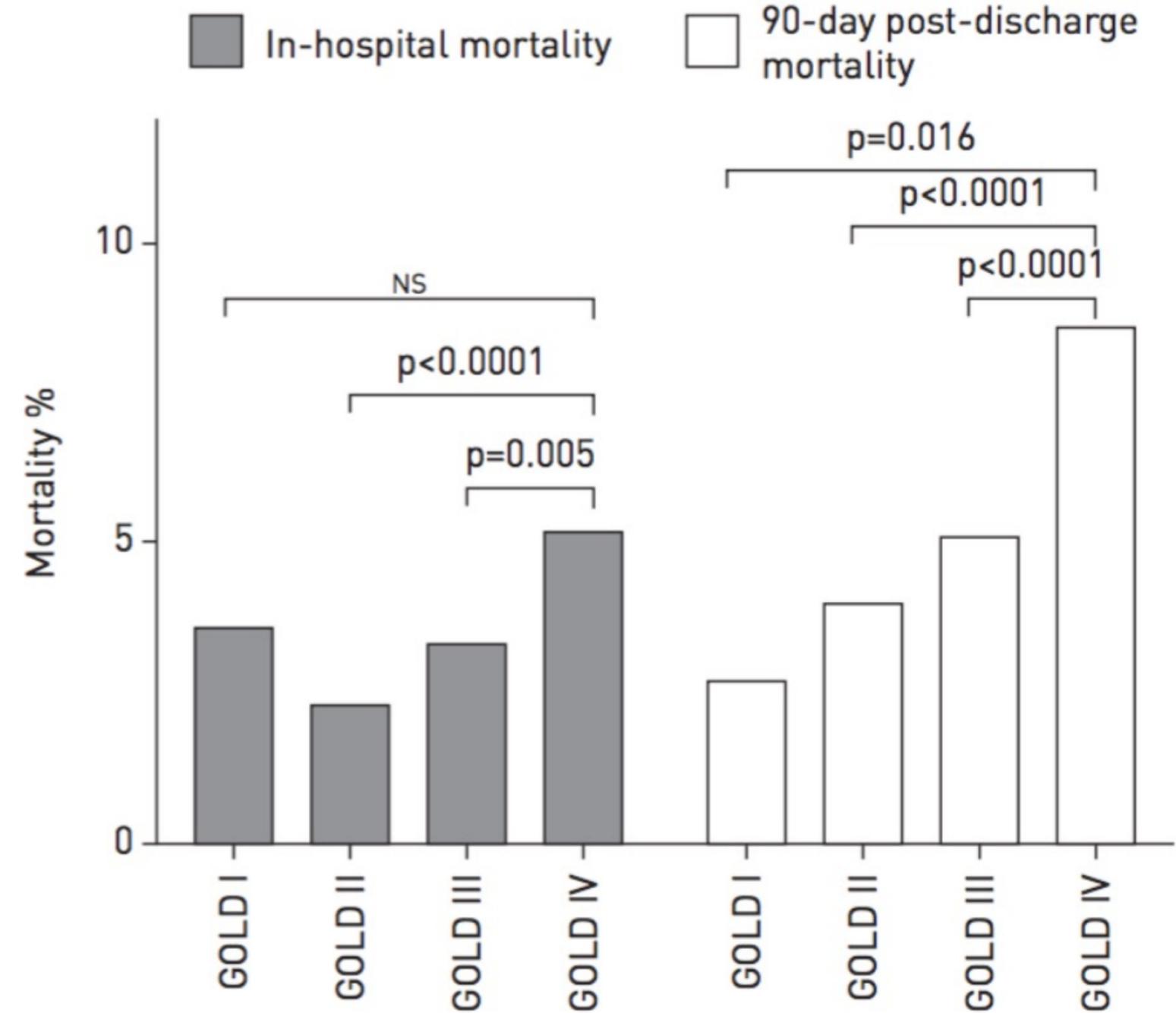
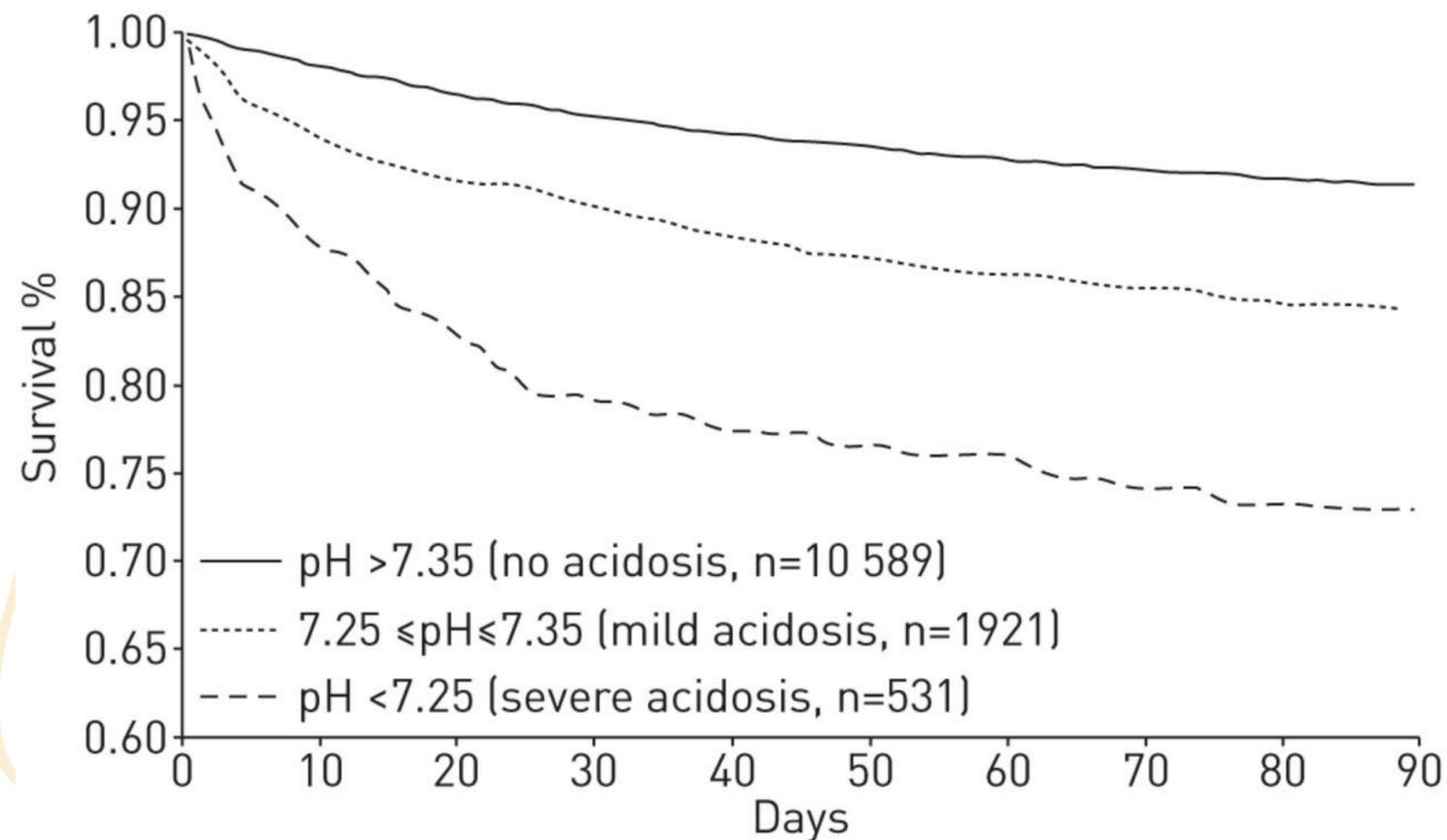


Group (1) no acute exacerbations
Group (2) AECB requiring ED without admission
Group (3) patients with AECB requiring one hospital admission
Group (4) patients with AECB requiring readmissions

El Síndrome de Agudización en EPOC, el evento influyente en mortalidad

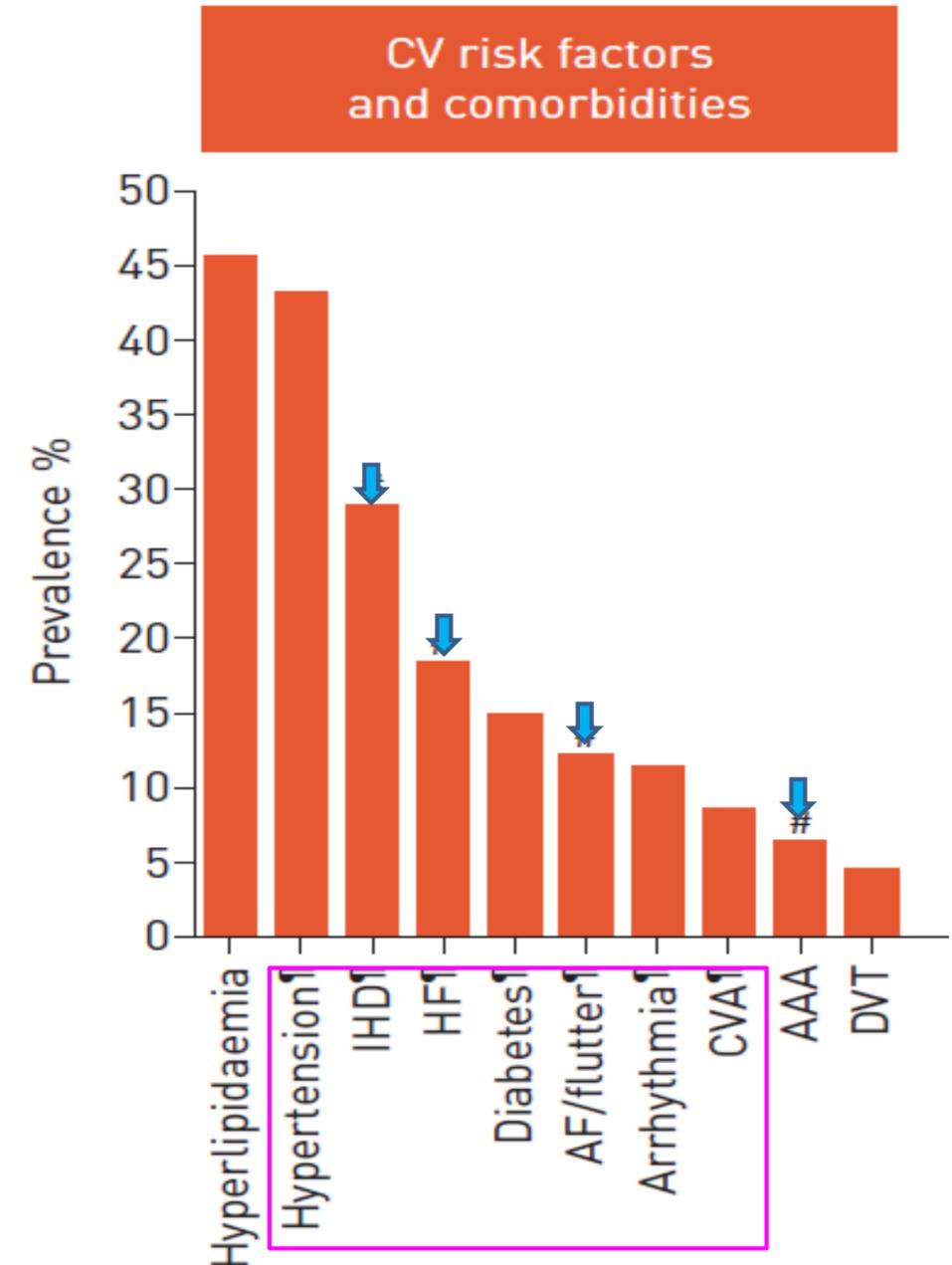


- Los pacientes con mayor deterioro de la función pulmonar (GOLD IV) son los que mayor riesgo de mortalidad hospitalaria presentan durante las exacerbaciones y también durante los 90 días siguientes al alta hospitalaria.
- La gravedad de la exacerbación, en función del grado de acidosis respiratoria también se ha relacionado con el aumento de mortalidad.



Prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular en estudios de pacientes con EPOC¹

- La EPOC y las enfermedades cardíacas comparten factores de riesgo claramente establecidos, como la edad avanzada, el tabaquismo y estilos de vida poco saludables²
- Los pacientes con EPOC tienen más probabilidades de presentar enfermedad cardiovascular (odds ratio [OR] 2,46; IC 95% 2,02-3,00; p<0,0001)³
- La EPOC es un factor independiente de riesgo cardiovascular: evidencia epidemiológica, clínica y experimental²
- Cuando se usan las pruebas de función pulmonar y los scores de riesgo CV podemos mejorar significativamente la predicción de eventos CV y la mortalidad en pacientes con EPOC¹



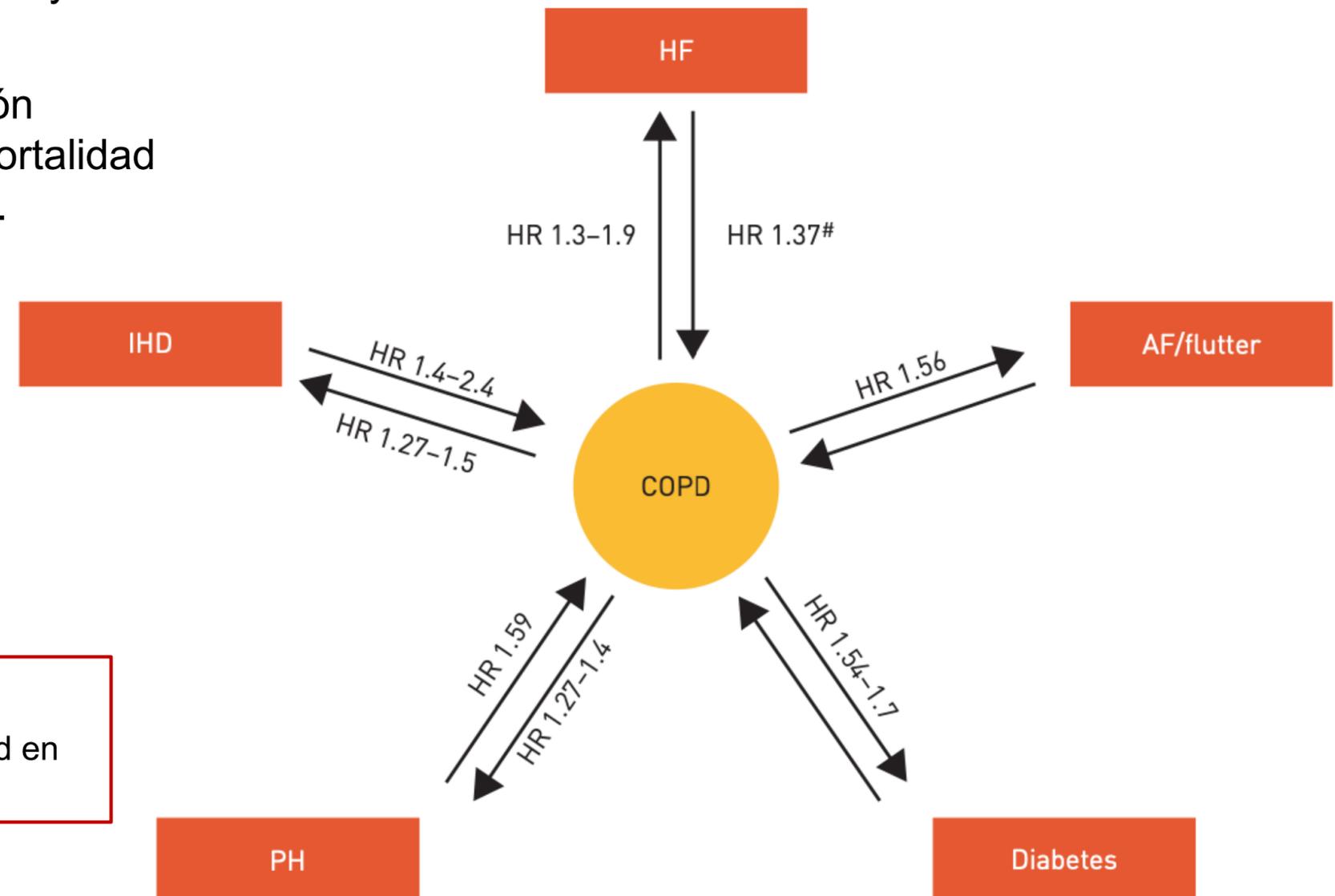
#: comorbilidades con un aumento significativo del riesgo de mortalidad en comparación con pacientes afectados de EPOC pero sin la comorbilidad



†: comorbilidades con una prevalencia significativamente mayor en pacientes con EPOC en comparación con la población general

Relación entre la EPOC y patología cardiovascular

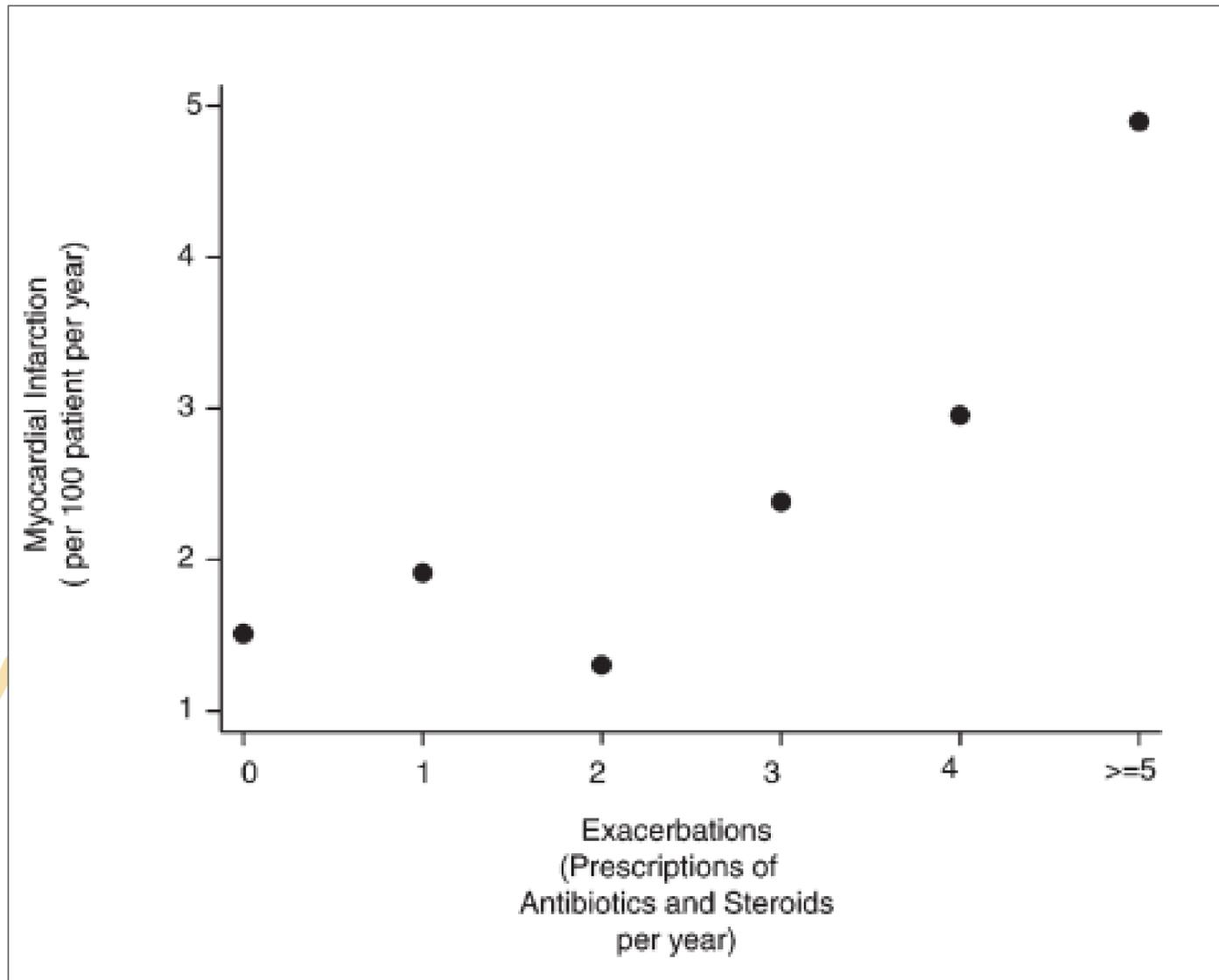
- La EPOC y las enfermedades cardíacas presentan una mayor mortalidad
- Las agudizaciones de la EPOC y el deterioro de la función pulmonar se relacionan también con el aumento de la mortalidad de los pacientes EPOC con patología cardíaca asociada.



HR para mortalidad vs pacientes con EPOC sin dicha comorbilidad
También se muestra la importancia de la EPOC en cada comorbilidad en caso de existir datos al respecto

Mayor riesgo de eventos cardíacos adversos mayores (MACE) después del inicio de las EAEPOC

Tasa anual de IM frente a la tasa anual de exacerbación definida como la prescripción de esteroides y antibióticos juntos. $p= 0,0131$



- 25.857 pacientes con EPOC ingresados en la base de datos de The Health Improvement Network durante un período de 2 años.

Hubo un aumento de 2,27 veces (IC del 95 %, 1,1-4,7; $P=0,03$) de IM 1 a 5 días después de la exacerbación

- La inflamación importante es una posibilidad plausible para explicación del aumento de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares después de una exacerbación.

Mayor riesgo de eventos cardíacos adversos mayores (MACE) después del inicio de las EAEPOC

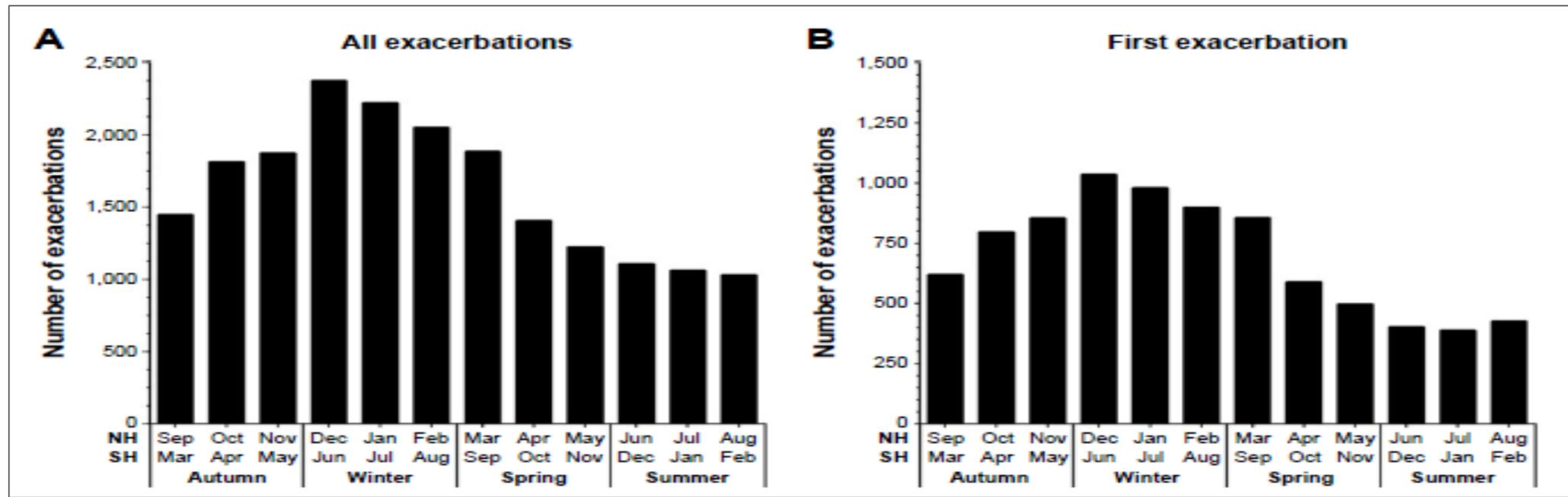


 Registro de 118.807 casos con un MACE precedido de una exacerbación de la EPOC (EAEPOC)

Outcome	Cases (<i>n</i> = 118 807)		No. of fully concordant individuals (%) [†]	Case-crossover estimate
	No. of exposed/unexposed case windows	No. of exposed/unexposed control windows		OR (95% CI)
Composite	12 577/106 230	17 073/458 155	80.3	3.70 (3.60–3.80)
MI	5444/57 522	7502/244 362	83.5	3.57 (3.43–3.71)
Stroke	1702/24 725	2808/102 900	86.0	2.78 (2.60–2.97)
CV death	5431/23 983	6763/110 893	68.4	4.33 (4.15–4.52)

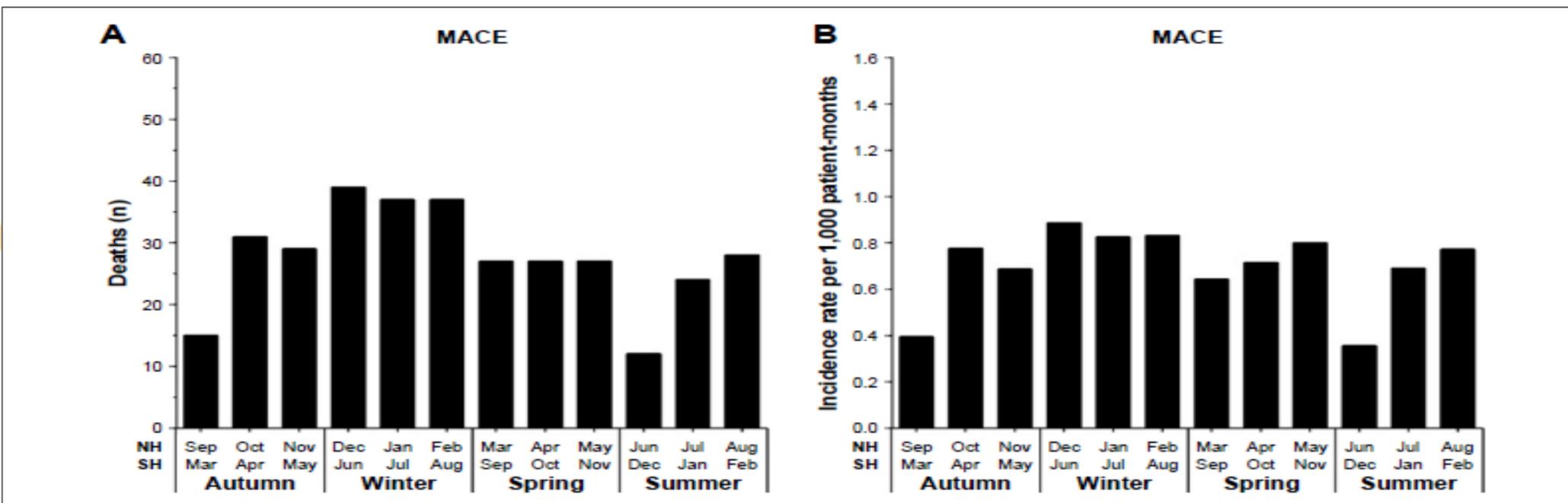
- El riesgo de MACE aumentó casi cuatro veces después del inicio de una EAEPOC en comparación con períodos sin exacerbaciones en los mismos individuos (OR: 3,70; IC 95%: 3,60-3,80)
- Observaron una importante relación entre las exacerbaciones graves (OR: 5,92) y la edad avanzada (OR: 4,18)

Estacionalidad en las EAEPOC y mortalidad cardiovascular



Estudio Tiospir (seguridad Respimat vs Handihaler)
EPOC FEV₁ <70%
 Seguimiento 2.3 años

Pacientes:
 43 países hemisf norte (n=15,968)
 7 países hemisf sur (n=1,148)



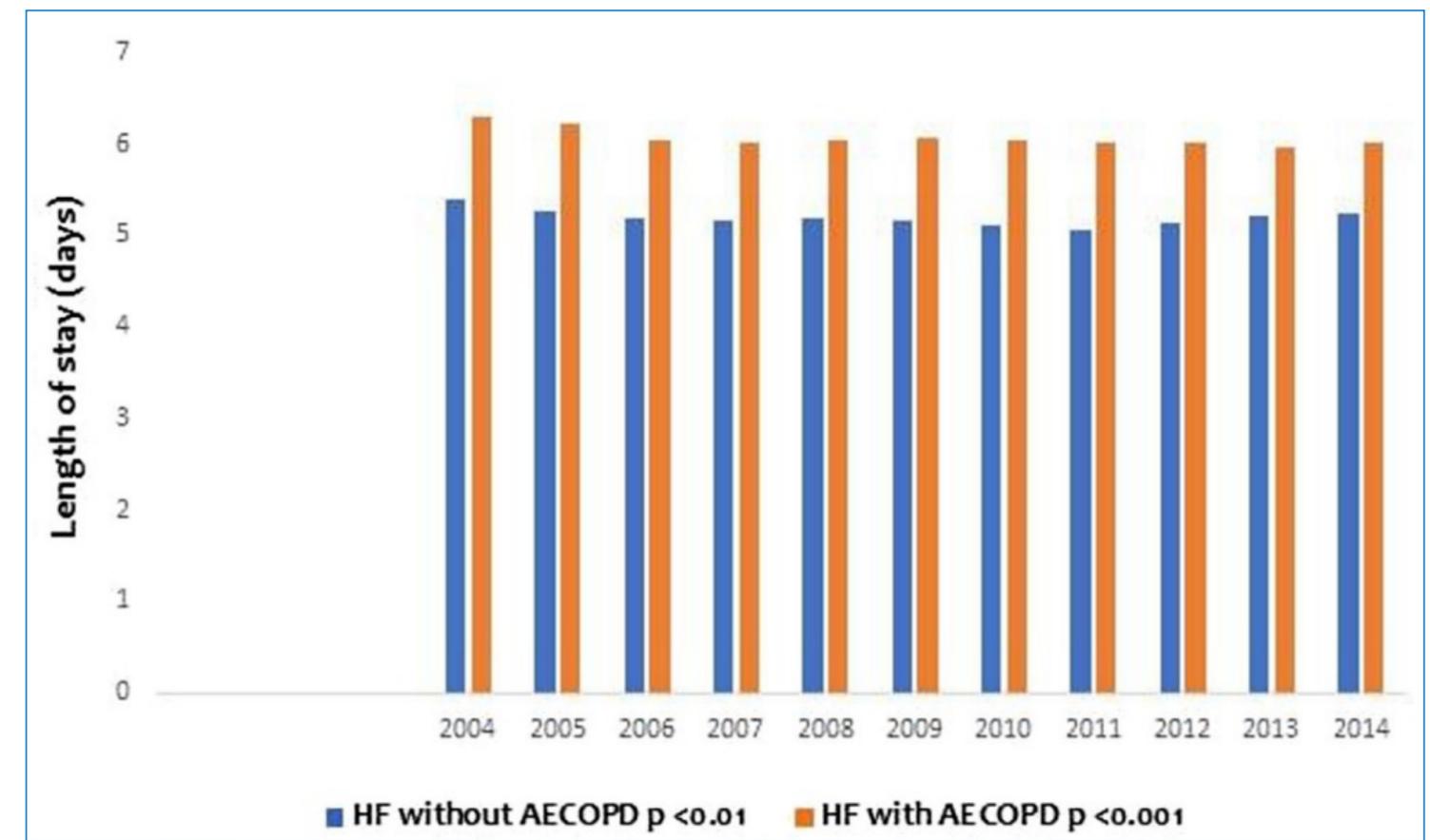
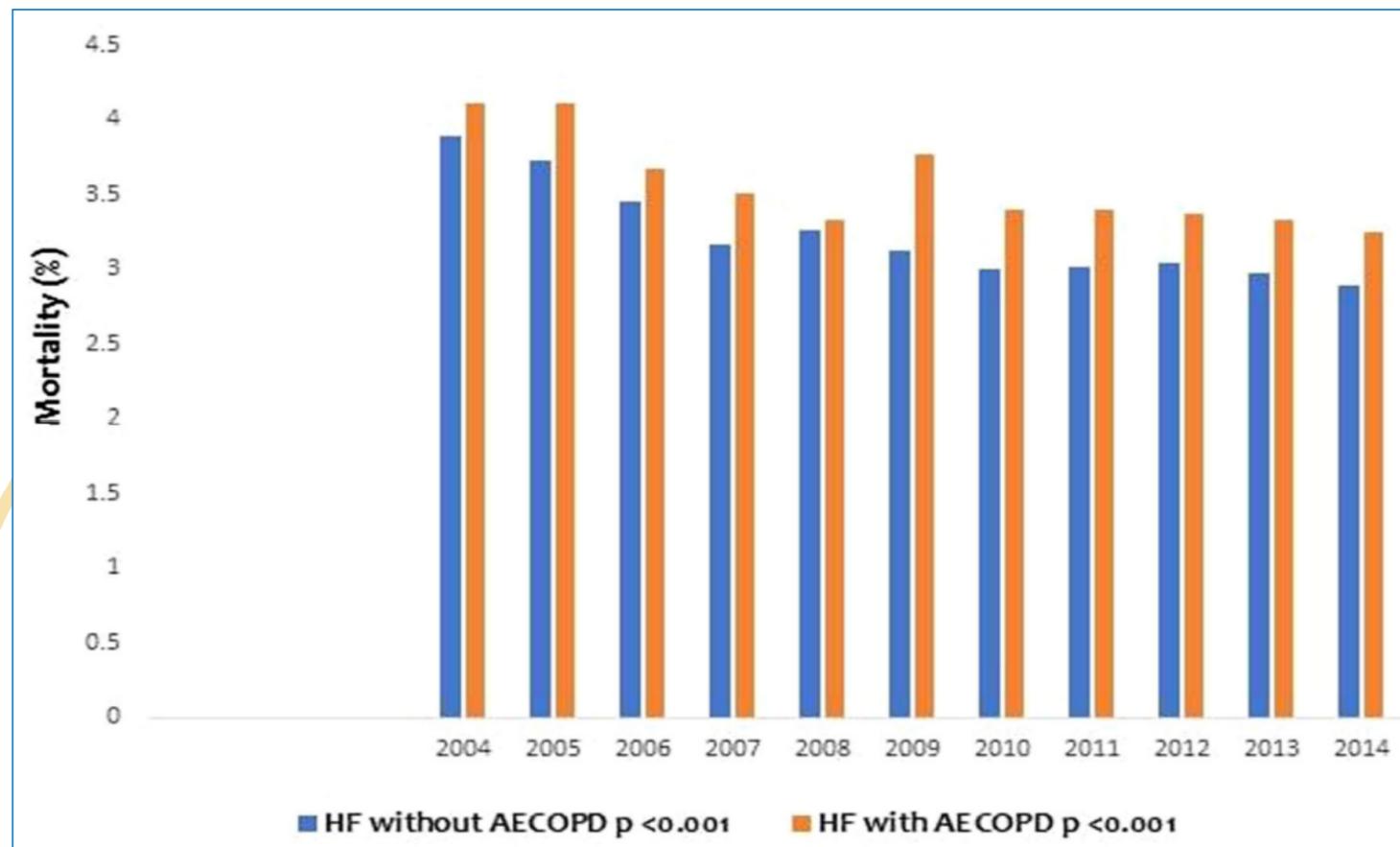
MORTALIDAD:

Todas las causas	1,169 (7.3%)
Respiratoria	393
MACE (cardiovascular)	299
Neoplasias	284
Otras	193

Mayor mortalidad y mayores estancias hospitalarias en pacientes con insuficiencia cardíaca y EAEPOC



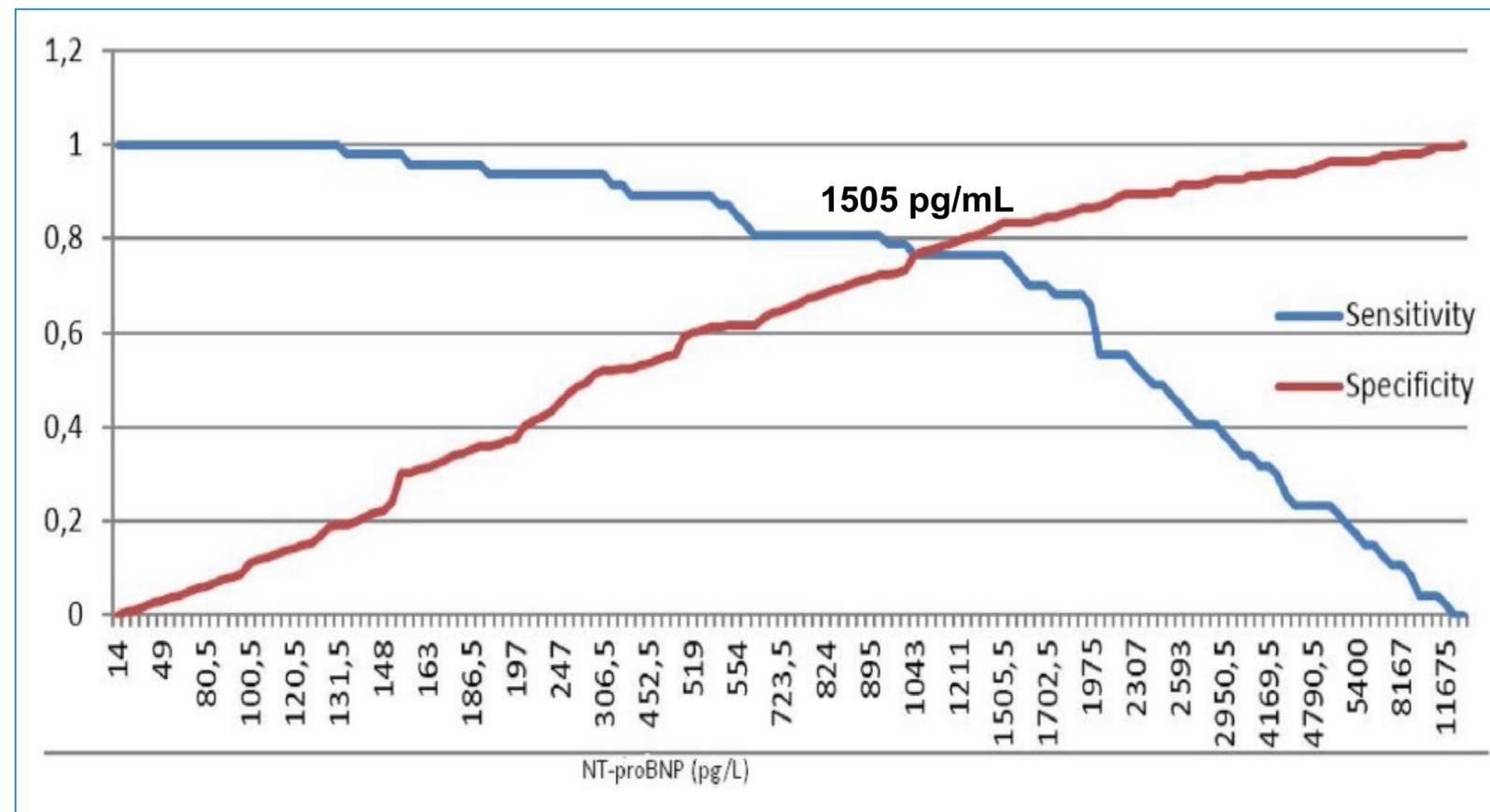
 **BIG DATA:** Entre 2004 y 2014, se identificaron **989.713 hospitalizaciones por IC con diagnóstico secundario de EAEPOC**. Encontraron **mayor mortalidad** (3,25% vs 3,56%, $p < 0,001$), **mayor tiempo de estancia hospitalaria** (5,2 vs 6,1 días, $p < 0,001$) y **mayores costes de hospitalización** (12.562 vs 13.072 USD, $p < 0,001$) en hospitalizaciones por IC asociadas a **EAEPOC** en comparación con IC sin de la EAEPOC



LA PRESENCIA DE EAEPOC ES UN PREDICTOR INDEPENDIENTE DE MORTALIDAD EN PACIENTES INGRESADOS POR IC

Utilidad de los péptidos natriuréticos (NT-proBNP) como biomarcador diagnóstico de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con EAEPOC

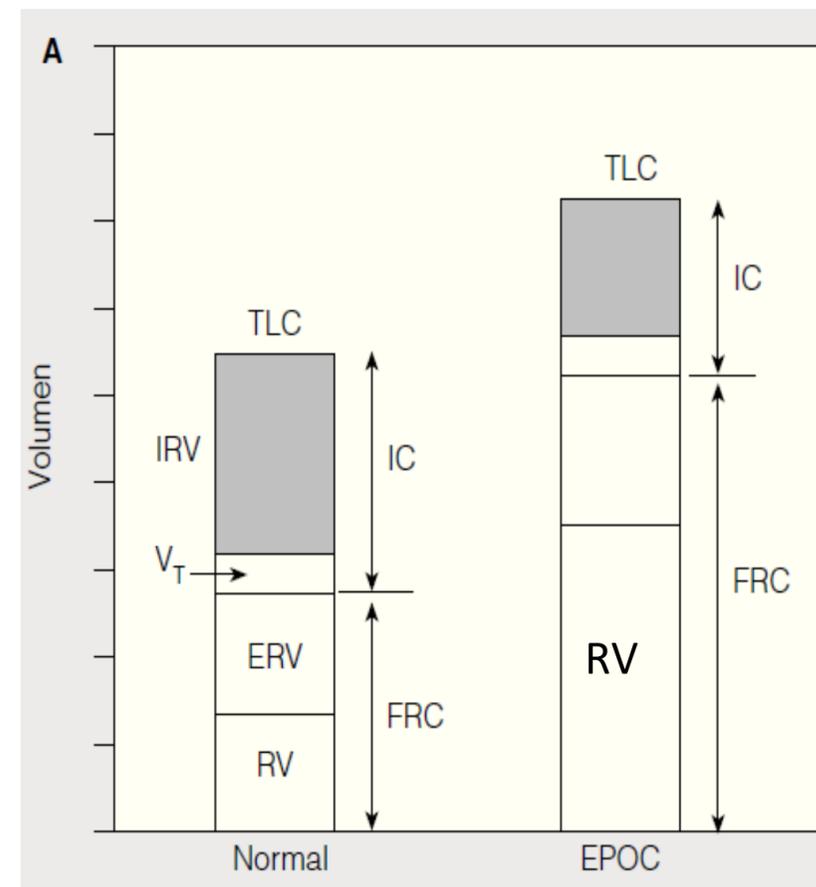
- Los péptidos natriuréticos (PN) suelen estar mas elevados en los pacientes con EPOC e IC concurrente en comparación con los EPOC que no tienen IC
- El valor de corte del NT-proBNP como herramienta de diagnóstico preciso para la IC descompensada en pacientes con EAEPOC está por determinar
- En este estudio para el valor de corte de **1505 pg/mL**, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) fue del **76,6, 83,3, 57,1 y 92,47%** , respectivamente, para el diagnóstico de disfunción ventricular izquierda concomitantemente con EAEPOC



Importancia de la hiperinsuflación pulmonar

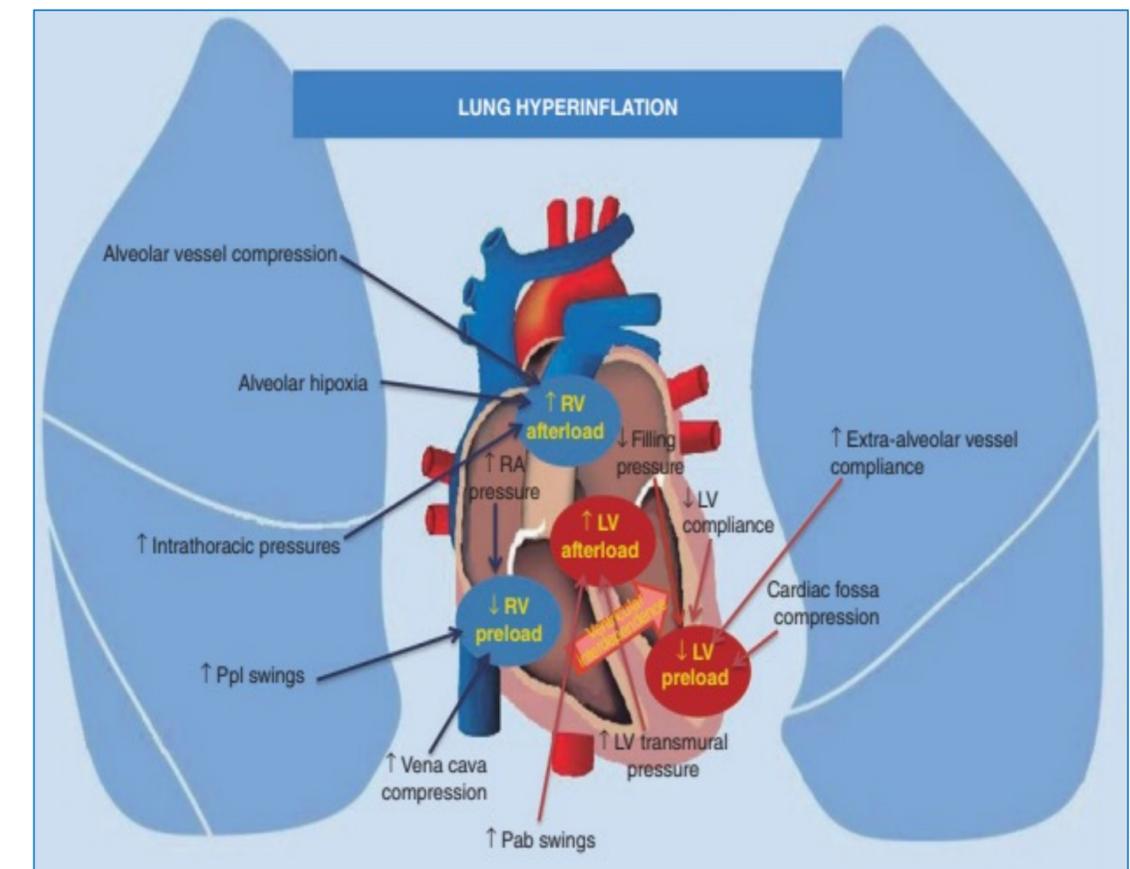
- Factor de riesgo importante y de mortalidad en la EPOC. También se ha relacionado con alteraciones en la función cardiaca.
- Se caracteriza por la presencia de gas residual anormalmente elevado en los pulmones después de la exhalación. Se asocia con disnea y limitación en la capacidad de ejercicio.

Volúmenes pulmonares en reposo



A nivel cardiaco:

- Reduce ambas cavidades ventriculares
- Altera la función diastólica
- Reduce el volumen sistólico y el gasto cardiaco
- Reduce el llenado de ambos ventrículos, venas pulmonares y volumen de sangre intratorácica



Continuum cardio-pulmonar: factores de riesgo y fisiopatología comunes

- ❖ ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (HTA, FA, ACV)
- ❖ INSUFICIENCIA RENAL
- ❖ DIABETES
- ❖ OBESIDAD
- ❖ SISTEMA MUSCULO ESQUELÉTICO

Tabaquismo



Edad Avanzada



Sedentarismo



Factores ambientales

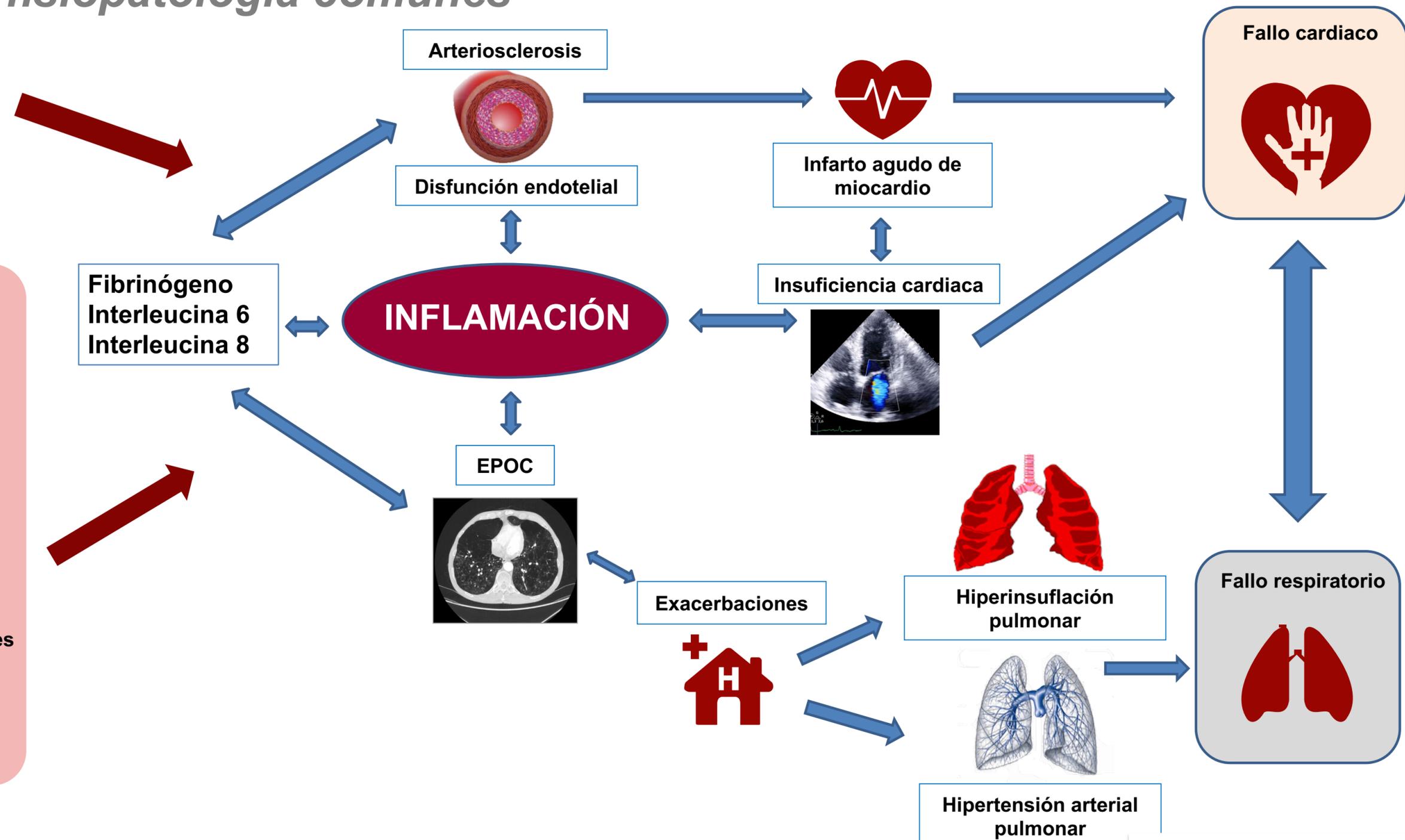


Genética



↓ O₂

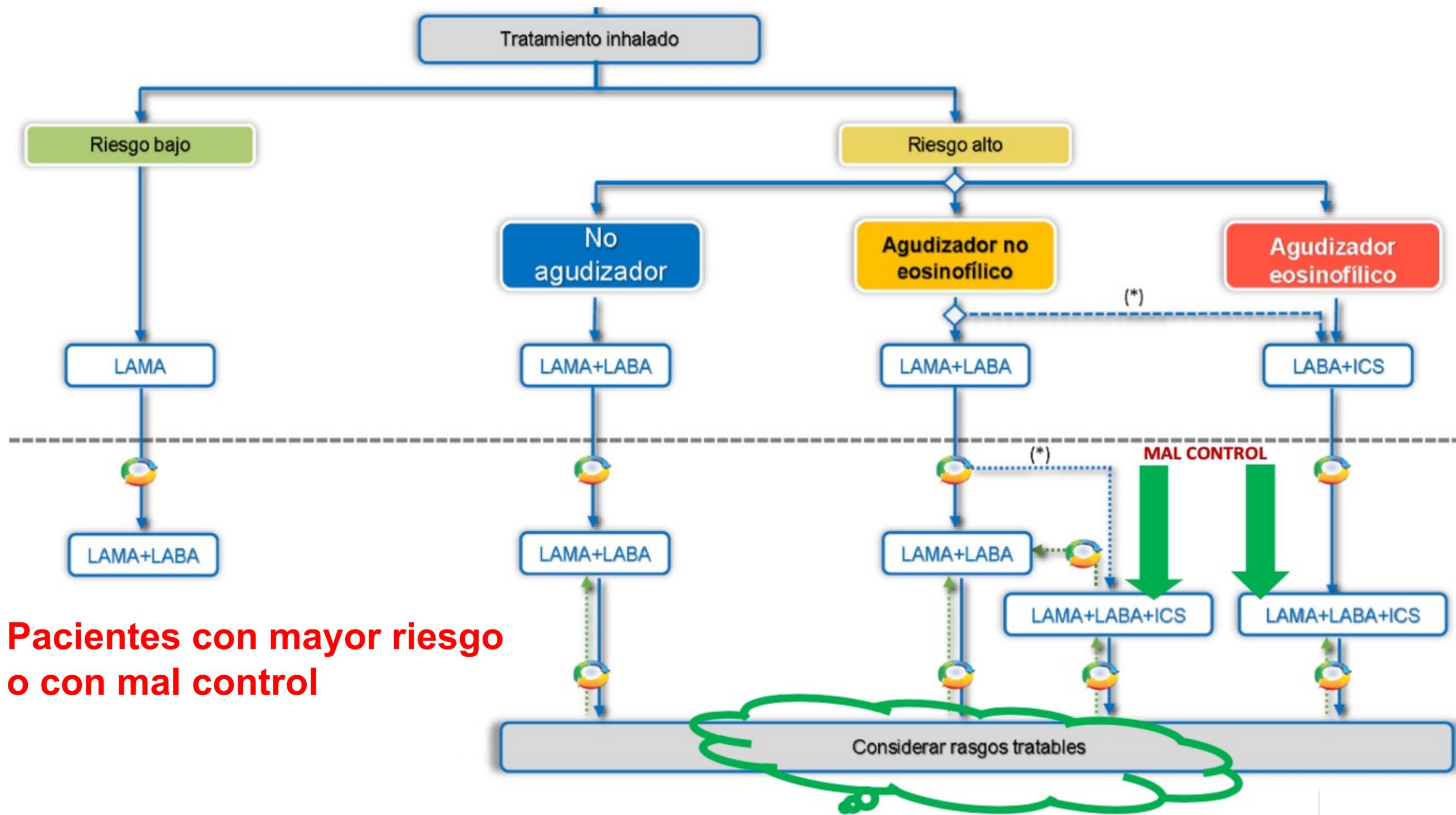






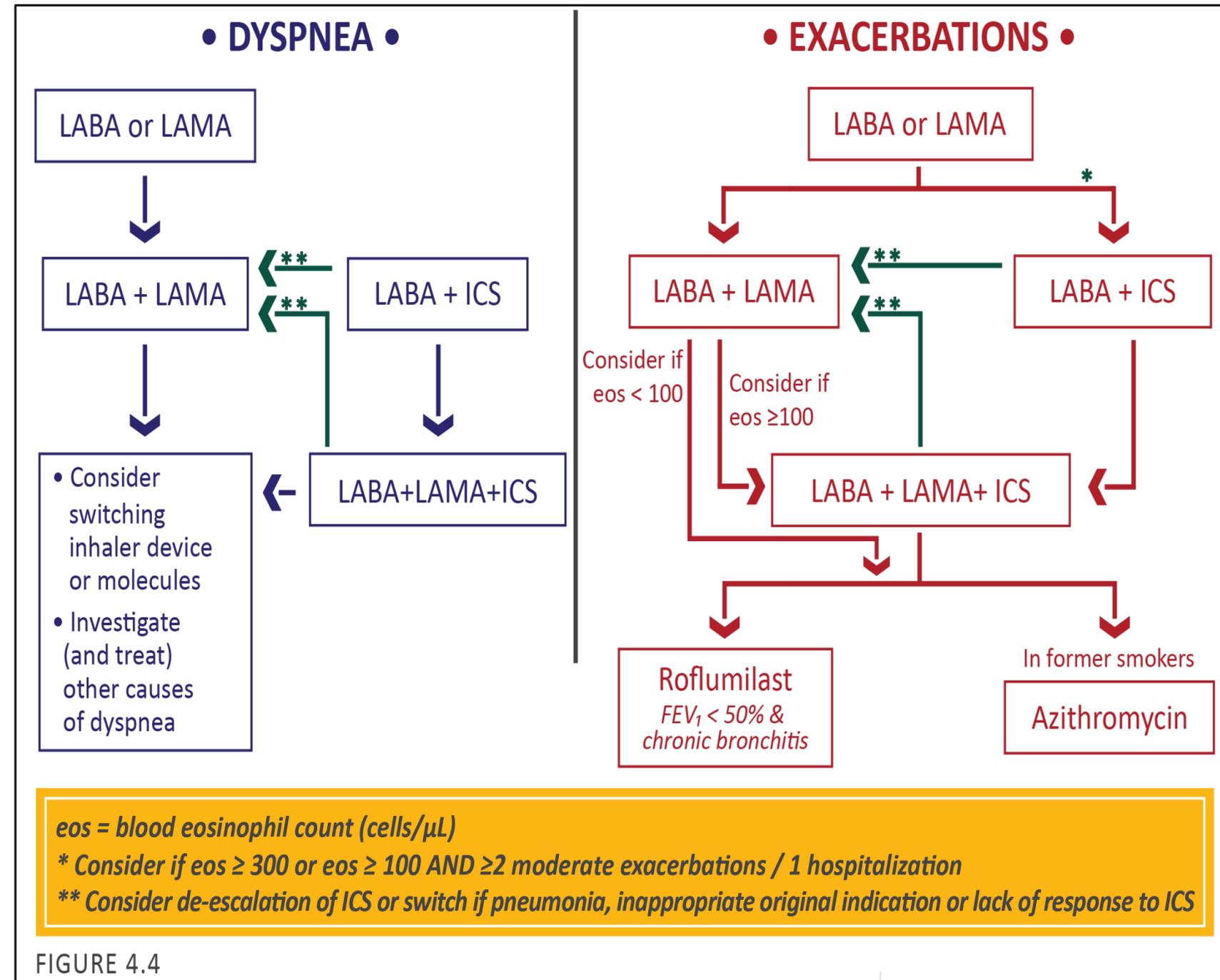
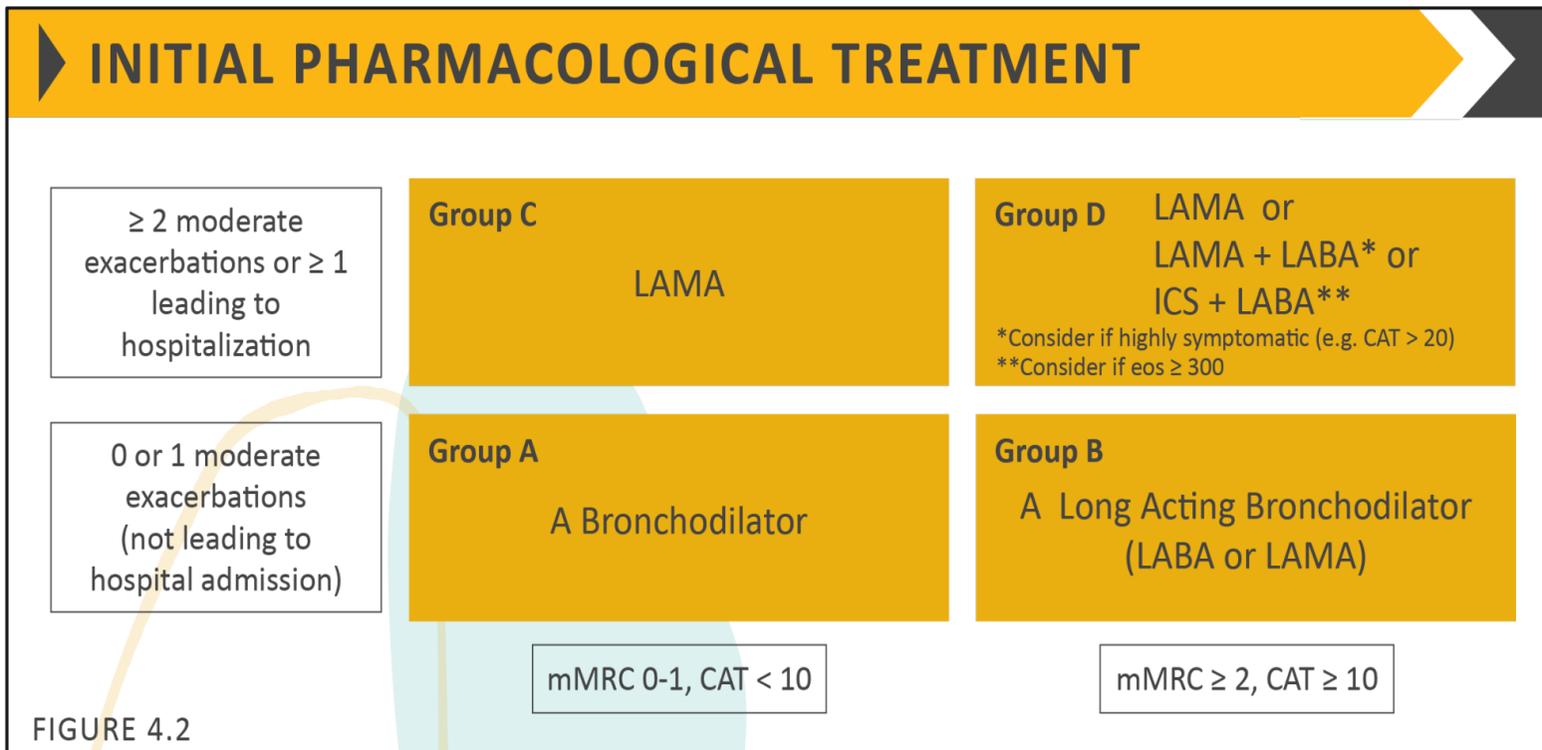
Como influye Trixeo en el curso natural de la EPOC: Exacerbaciones y Mortalidad

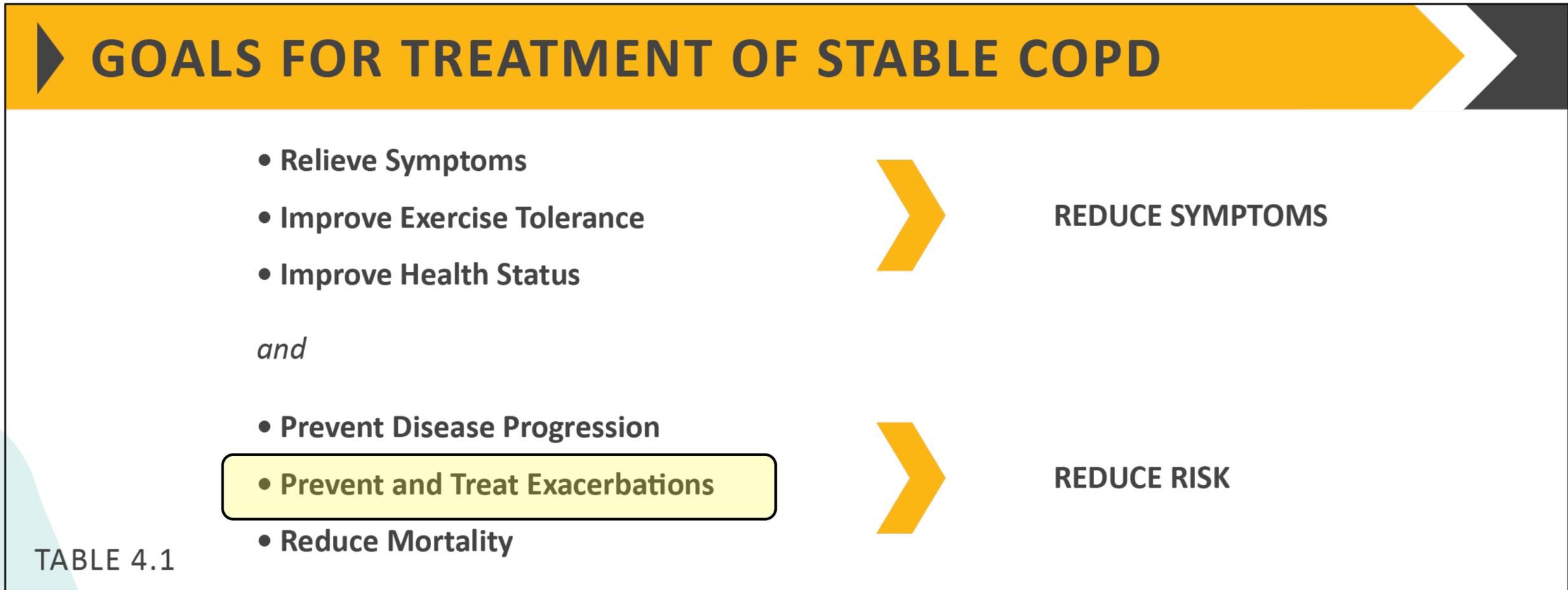
GESEPOC, triple terapia en el paciente de alto riesgo agudizador no controlado



Pacientes con mayor riesgo o con mal control

GOLD 2022, triple terapia en grupo D y paciente no controlado con doble terapia





Triple therapy: LABA + LAMA + ICS

Trixeo®: tres fármacos, un dispositivo

- Está indicado para el tratamiento de mantenimiento en **pacientes adultos con EPOC de moderada a grave que no están adecuadamente tratados con una combinación de un corticosteroide inhalado y un β 2 de acción prolongada o una combinación de un agonista β 2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (CI/LABA o LABA/LAMA).**



**2 INHALACIONES
POR LA MAÑANA**

+

**2 INHALACIONES
POR LA NOCHE**

COMPOSICIÓN

BUDESONIDA 160 μ g[‡]

Acción antiinflamatoria rápida (en unas horas) y dependiente de la dosis en las vías respiratorias^{1CV}

FORMOTEROL 5 μ g[‡]

Produce una relajación rápida y prolongada del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias^{1*}

GLICOPIRRONIO 7,2 μ g[‡]

Induce broncodilatación mediante la inhibición del receptor M3 del músculo liso¹

[‡]Composición de una inhalación. Dosis recomendada de Trixeo Aerosphere (dos inhalaciones dos veces al día). *TRIXEO® NO está indicado como tratamiento de rescate frente a los síntomas agudos¹

1. Ficha técnica de TRIXEO®

Desarrollo clínico de fase 3 de Trixeo®



N=8588^a

ETHOS^{1,2}
(52 semanas)

Objetivo principal: tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC

N=1902^a

KRONOS³
(24 semanas)

Estudio de extensión **KRONOS⁴**
N=456 (28 semanas)

Dos objetivos principales:

- FEV1 AUC₀₋₄
- Cambio desde el momento basal del FEV1 predosis valle.

Evaluó la seguridad ósea y ocular, así como otros eventos adversos de especial interés.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FEV1:** volumen espirado forzado en el primer segundo; **AUC:** área bajo la curva. ^aNúmero de pacientes aleatorizados

Bibliografía: 1. Rabe KF et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;383:35-48. 2. Rabe KF et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;383:35-48. Supplementary Appendix. 3. Ferguson GT et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrrolate/ formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2018;6:747-58. 4. Kerwin EM, et al. Bone and ocular safety of budesonide/glycopyrrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a 52-week randomized study. Respir Res. 2019;20:16.

Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial



Gary T Ferguson, Klaus F Rabe, Fernando J Martinez, Leonardo M Fabbri, Chen Wang, Masakazu Ichinose, Eric Bourne, Shaila Ballal, Patrick Darken, Kiernan DeAngelis, Magnus Aurivillius, Paul Dorinsky, Colin Reisner

KRONOS: estudio en fase 3 con más de 1900 pacientes^{1,2}



- Estudio en **fase III, multicéntrico y aleatorio**
- Duración: **24 semanas**
- **N= 1.902** pacientes sintomáticos con EPOC moderada-muy grave sin necesidad de antecedentes de exacerbaciones durante 1 año.
- Los pacientes fueron aleatorizados a **TRIXEO®** (n = 640), **GLY/FORM IDCp** (n = 627), **BUD/FORM IDCp** (n =316)* o **BUD/FORM IPS abierto** (n = 319).

Criterios de valoración principales:

- AUC_{0-4} del FEV1 a lo largo de 24 semanas
- El cambio desde el inicio en el FEV1 mínimo matutino antes de la dosis a lo largo de 24 semanas.

Criterios de valoración secundarios:

- Tasa de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC
- El cambio desde el inicio en el FEV1 mínimo matutino anterior a la dosis a lo largo de 24 semanas vs. GLY/FORM IDCp
- AUC_{0-4} del FEV1 frente BUD/FORM IDCp y BUD/FORM IPS

Los criterios de exclusión incluían un diagnóstico actual de asma o un diagnóstico de cualquier enfermedad o afección respiratoria distinta de la EPOC.

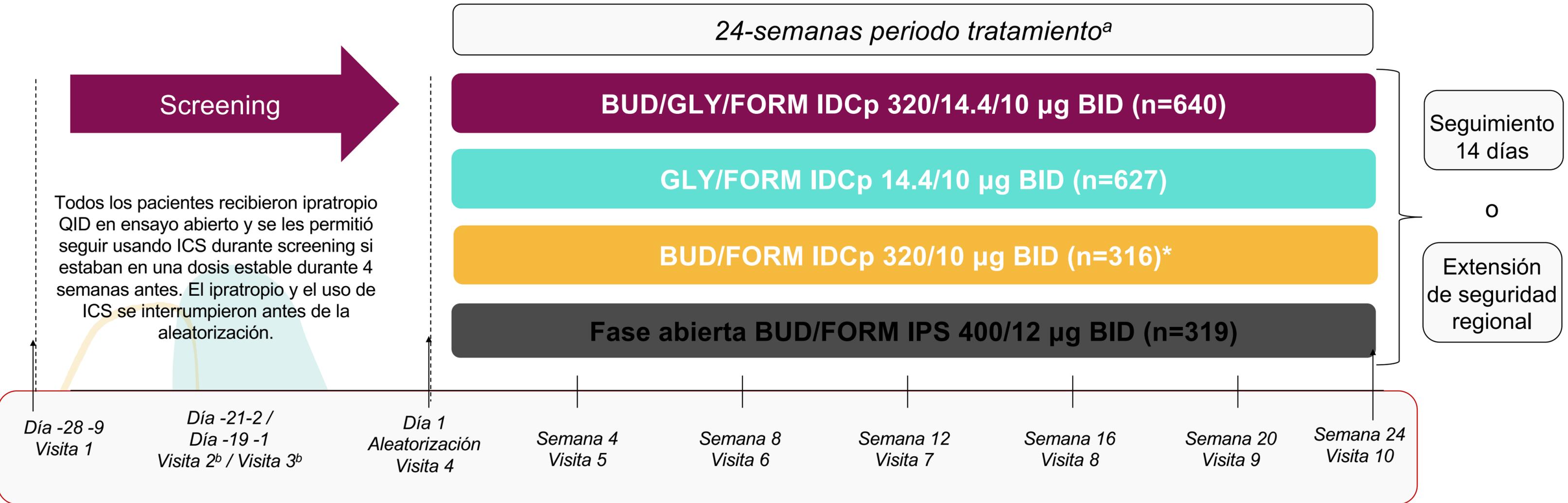
Resultados de la variable principal: cambio con respecto al valor inicial en el FEV1 mínimo matutino anterior a la dosis durante 24 semanas frente a IDCp de LAMA/LABA (22 ml; p = 0,0139) y el AUC_{0-4} del FEV1 frente a IDCp de ICS/LABA (104 ml; p < 0,0001) e IPS de ICS/LABA (91 ml; p < 0,0001)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **GLY:** glicopirronio; **FORM:** formoterol; **IDCp:** inhalador dosificador; **BUD:** budesónida; **IPS:** inhalador polvo seco; **FEV1:** volumen espirado forzado en el primer segundo; **AUC:** área bajo la curva; **LAMA:** antimuscarínicos de larga duración **LABA:** $\beta 2$ adrenérgicos de larga duración; **ICS:** corticoide inhalado. *BUD/FORM IDCp evaluado en KRONOS no está autorizado actualmente en ningún mercado.

Bibliografía: 1. Ferguson GT et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/ formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a doubleblind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2018;6:747-758. 2. Ferguson GT et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/ formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a doubleblind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2018;6(10):747-758. Supplementary Appendix.

KRONOS: diseño del estudio^{1,2}

Fase 3, aleatorizado (2:2:1:1), doble ciego, estudio grupo paralelo



ICS: corticoide inhalado; **QID:** cuatro veces al día; **GLY:** glicopirronio; **FORM:** formoterol; **IDCp:** inhalador dosificador; **BUD:** budesónida; **IPS:** inhalador polvo seco; ^aTodos los pacientes recibieron sulfato de salbutamol para uso de rescate según fuera necesario; ^bLa reversibilidad al sulfato de salbutamol se evaluó en la Visita 2 y la reversibilidad al bromuro de ipratropio se evaluó en la Visita 3; *BUD/FORM IDCp evaluado en KRONOS no está autorizado actualmente en ningún mercado.

Bibliografía: 1. Ferguson GT et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/ formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a doubleblind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6:747-758. 2. Ferguson GT et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/ formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a doubleblind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):747-758. Supplementary Appendix.

KRONOS: características basales



	BGF MDI 320/14.4/10 µg (n=639)	GFF MDI 14.4/10 µg (n=625)	BFF MDI 320/10 µg (n=314)	Open-Label BUD/FORM DPI 400/12 µg (n=318)
Age, mean (SD), years	64.9 (7.8)	65.1 (7.7)	65.2 (7.2)	65.9 (7.7)
Male, n (%)	460 (72.0)	430 (68.8)	224 (71.3)	236 (74.2)
Body mass index, mean (SD), kg/m ²	26.1 (6.7)	26.3 (6.4)	26.1 (5.8)	26.2 (6.3)
Current smoker, n (%)	256 (40.1)	257 (41.1)	115 (36.6)	122 (38.4)
Number of pack-years smoked ^a , median (range)	45.0 (10.0-256.0)	45.0 (10.0-171.0)	45.0 (10.0-192.0)	45.0 (10.0-180.0)
Ethnicity, n (%)				
White	329 (51.5)	301 (48.2)	157 (50.0)	163 (51.3)
Black	23 (3.6)	38 (6.1)	15 (4.8)	14 (4.4)
Asian	284 (44.4)	285 (45.6)	142 (45.2)	141 (44.3)
Other	3 (0.5)	1 (0.2)	0	0
Salbutamol reversible, ^b n (%)	286 (44.8)	266 (42.6)	130 (41.4)	140 (44.0)
Use of ICS at screening, n (%)	464 (72.6)	447 (71.5)	225 (71.7)	225 (70.8)
Postsalbutamol FEV ₁ , mean (SD), % predicted	50.2 (14.3)	50.2 (13.8)	50.0 (14.0)	50.7 (13.8)
CAT total score, mean (SD)	18.7 (6.4)	18.1 (6.1)	18.4 (6.6)	18.0 (6.4)
Moderate or severe COPD exacerbation in the past 12 months, n (%)				
0	469 (73.4)	473 (75.7)	235 (74.8)	234 (73.6)
1	125 (19.6)	108 (17.3)	61 (19.4)	59 (18.6)
≥2	45 (7.0)	44 (7.0)	18 (5.7)	25 (7.9)
Moderate or severe exacerbation rate, mean (SD)	0.4 (0.8)	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)	0.4 (0.8)
COPD severity, n (%)				
Mild	2 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Moderate	310 (48.5)	306 (49.0)	154 (49.0)	160 (50.3)
Severe	275 (43.0)	267 (42.7)	133 (42.4)	138 (43.4)
Very severe	52 (8.1)	52 (8.3)	26 (8.3)	20 (6.3)
COPD duration, mean (SD), years	7.1 (6.0)	6.5 (5.4)	7.3 (6.2)	6.7 (5.5)
Rescue medication use, median (range), puffs/day	3.6 (1.0-13.0)	3.7 (1.0-18.4)	3.9 (1.0-17.7)	3.9 (1.0-20.3)
Eosinophils, n (%)				
<150 cells/mm ³	314 (49.1)	291 (46.6)	151 (48.1)	157 (49.4)
≥150 cells/mm ³	325 (50.9)	334 (53.4)	163 (51.9)	161 (50.6)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **G:** glicopirronio; **F:** formoterol; **MDI:** inhalador dosificador; **B:** budesónida; **DPI:** inhalador polvo seco; **FEV1:** volumen espirado forzado en el primer segundo; ^aNúmero de paquetes-años fumados = (número de cigarrillos cada día/20) x número de años fumados; ^bLa reversibilidad se define como una mejora en el VEF1 tras la administración de salbutamol en comparación con antes de la administración de salbutamol de ≥12% y ≥200 mL.

Bibliografía: 1. Ferguson GT et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/ formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a doubleblind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2018;6:747-758.

Trixeo® redujo la tasa de exacerbaciones de moderadas a graves frente a la doble terapia¹



	BGF MDI 320/18/9.6 µg	GFF MDI 18/9.6 µg	BFF MDI 320/9.6 µg	Open-label BUD/ FORM DPI 400/12 µg
Model-estimated rate of moderate or severe COPD exacerbations				
Number of patients	639	625	314	318
Rate, per year	0.46	0.95	0.56	0.55
Rate ratio (95% CI); p value*	NA	0.48 (0.37 to 0.64); p<0.0001	0.82 (0.58 to 1.17); p=0.2792	0.83 (0.59 to 1.18); p=0.3120

52%
REDUCCIÓN*†

vs. GLY/FORM 18/9,6 µg
(HR 0,48; IC 95% 0,37-0,64;
p<0,0001)^{1,2Δ}

NNT
3
EVITA **1** EXACERBACIÓN
POR CADA **3** PACIENTES
TRATADOS CON **TRIXEO®**
VS. GLY/FORM 18/9,6 µg
(IC 95% 0,37-0,64)²

[†]Las exacerbaciones moderadas se definieron como eventos que precisaron el uso de corticoides orales/sistémicos y/o antibióticos durante al menos 3 días. Las exacerbaciones graves se definieron como los eventos que resultaron en ingreso hospitalario.
^ΔVariable secundaria del estudio. **1.** Ficha técnica de Trixeo®. **2.** Ferguson G.T., et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2018;6:747-758.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD

Klaus F. Rabe, M.D., Ph.D., Fernando J. Martinez, M.D., Gary T. Ferguson, M.D.,
Chen Wang, M.D., Ph.D., Dave Singh, M.D., Jadwiga A. Wedzicha, M.D.,
Roopa Trivedi, M.S., Earl St. Rose, M.S., Shaila Ballal, M.S., Julie McLaren, M.D.,
Patrick Darken, Ph.D., Magnus Aurivillius, M.D., Ph.D., Colin Reisner, M.D.,
and Paul Dorinsky, M.D., for the ETHOS Investigators*

ETHOS: estudio en fase 3 con más de 8.500 pacientes



- Estudio en **fase III, multicéntrico y aleatorio**
- Duración: **52 semanas**
- **N= 8.509** pacientes sintomáticos con EPOC moderada-muy grave y durante el año previo:
 - ≥ 1 exacerbación moderada o grave o
 - ≥ 2 exacerbaciones moderadas o 1 grave, dependiendo de FEV1
- Los pacientes fueron aleatorizados a **Trixeo[®]** (n = 2,136), **BUD/GLY/Form IDCp 160** (n = 2.137), **GLY/Form IDCp** (n = 2.139) o **BUD/Form IDCp** (n = 2.146)*.

Criterios de valoración principales:

- Tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC.

Criterios de valoración secundarios:

- Tasa de exacerbaciones graves de la EPOC
- El cambio desde el inicio en la puntuación total en el SGRQ a lo largo de 24 semanas
- El tiempo hasta la muerte por cualquier causa

Los criterios de exclusión incluían un diagnóstico actual de asma.

Resultados de la variable principal: Resultados de la variable principal: TRIXEIO[®] frente a IDCp de LAMA/LABA: tasas anuales 1,08 frente a 1,42 (RR 0,76; p < 0,001; frente a IDCp de ICS/LABA: tasas anuales 1,08 frente a 1,24 (RR 0,87; p = 0,003)

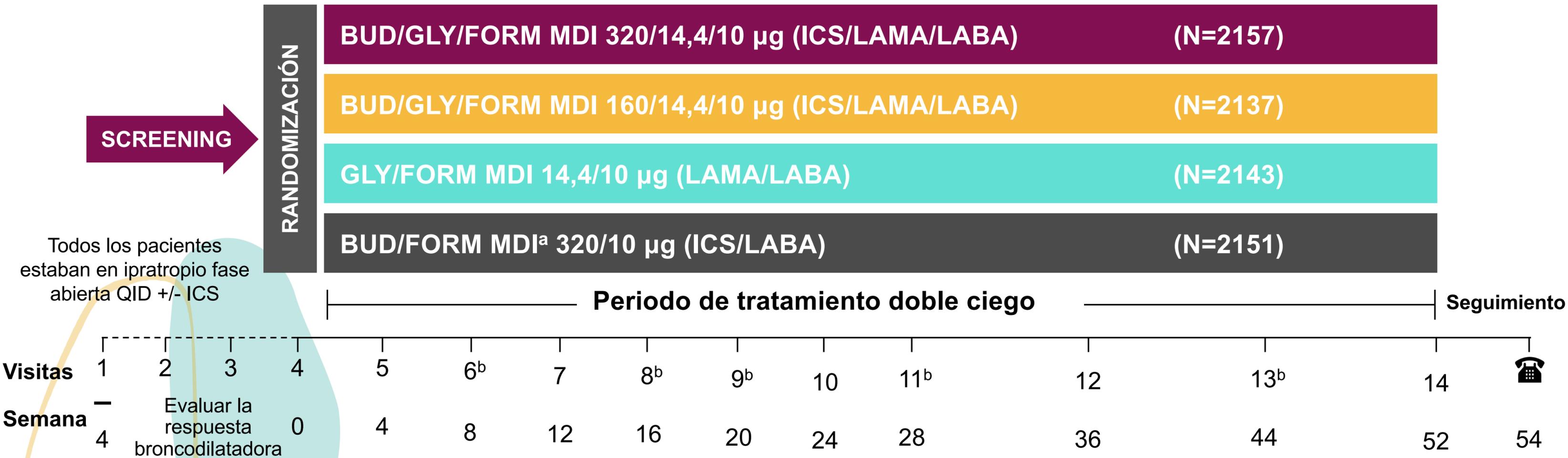
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FEV1:** volumen espirado forzado en el primer segundo; **GLY:** glicopirronio; **FORM:** formoterol; **IDCp:** inhalador dosificador; **BUD:** budesónida; **SGRQ:** St. George's Respiratory Questionnaire; **LAMA:** antimuscarínicos de larga duración **LABA:** $\beta 2$ adrenérgicos de larga duración; **ICS:** corticoide inhalado. *BUD/GLY/Form 160 IDCp y BUD/Form IDCp evaluados en ETHOS no están actualmente autorizados en ningún mercado.

Bibliografía: 1. Rabe KF et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;383:35-48.

ETHOS: diseño del estudio



Fase 3, aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos, ensayo a 52 semanas realizado en 26 países^{1,2}



ICS: corticoide inhalado; QID: cuatro veces al día; GLY: glicopirronio; FORM: formoterol; MDI: inhalador dosificador; BUD: budesónida. ^aBUD/GLY/FORM 160 IDCp y BUD/FORM IDCp evaluados en ETHOS no están actualmente autorizados en ningún mercado; ^bLa visita se realizó mediante contacto telefónico; todas las demás visitas se realizaron en la clínica.

Bibliografía: 1. Rabe KF et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;383:35-48.

ETHOS: características basales



Demográficos ^{1,a}	BUD/GLY/FORM 320/14.4/10 µg (n=2137)	BUD/GLY/FORM 160/14.4/10 µg (n=2121)	GLY/FORM 14.4/10 µg (n=2120)	BUD/FORM 320/10 µg (n=2131)
Edad, media (SD), años	64.6 (7.6)	64.6 (7.6)	64.8 (7.6)	64.6 (7.6)
Masculino, n (%)	1260 (59.0)	1298 (61.2)	1244 (58.7)	1279 (60.0)
Raza, caucásica, n (%)	1819 (85.1)	1783 (84.1)	1808 (85.3)	1816 (85.2)
Fumador activo, n (%)	910 (42.6)	865 (40.8)	856 (40.4)	864 (40.5)
Numero de packs/año fumados, ^b media±SD	47.0 (25.1)	47.9 (25.8)	48.4 (26.5)	47.1 (26.3)
Historial de exacerbaciones de EPOC,^c media	1.7 (0.8)	1.7 (0.9)	1.7 (0.8)	1.7 (0.9)
1 moderada o grave, n (%)	940 (44.0)	932 (43.9)	907 (42.8)	912 (42.8)
≥ 2 moderada o grave, n (%)	1195 (55.9)	1187 (56.0)	1211 (57.1)	1217 (57.1)
≥1 grave, n (%)	451 (21.1)	463 (21.8)	429 (20.2)	458 (21.5)
Eosinófilos en sangre, n (%)				
≥150 cells/mm ³	1277 (59.8)	1258 (59.3)	1272 (60.0)	1294 (60.7)
≥300 cells/mm ³	310 (14.5)	318 (15.0)	293 (13.8)	333 (15.6)
Post-albuterol FEV₁, %, media (SD)	43.6 (10.3)	43.1 (10.4)	43.5 (10.2)	43.4 (10.4)
50% to <80% (EPOC moderado) ^d	613 (28.7)	604 (28.5)	596 (28.1)	614 (28.8)
30% to <50% (EPOC grave)	1305 (61.1)	1270 (59.9)	1293 (61.0)	1283 (60.2)
<30% (EPOC muy grave)	217 (10.2)	245 (11.6)	229 (10.8)	233 (10.9)
Reversibilidad con albuterol,^e n (%)	657 (30.7)	631 (29.8)	669 (31.6)	654 (30.7)
Uso de ICS al screening, n (%)	1706 (79.8)	1729 (81.5)	1707 (80.5)	1704 (80.0)
Puntuación CAT, media (SD)	19.7 (6.5)	19.6 (6.6)	19.5 (6.6)	19.5 (6.5)

BUD: budesónida; **GLY:** glicopirronio; **FORM:** formoterol; **SD:** desviación estándar; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **ICS:** corticoide inhalado; **CAT:** test evaluación EPOC; **ITT:** intención de tratar; **FEV1:** volumen espirado forzado en el primer segundo. ^aPoblación mITT; ^bNúmero de paquetes-año fumados = (número de cigarrillos cada día/20) x número de años fumados; ^cÚltimos 12 meses; ^dEl estudio sólo incluyó a pacientes con un FEV1 postbroncodilatador del 25% al 65% de predicción normal; ^eBroncodilatador reversible se define como un aumento del FEV1 de ≥12% y ≥200 mL tras la administración de albuterol.

Bibliografía: 1. Rabe KF et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;383:35-48.

Trixeo® redujo significativamente la tasa de exacerbaciones moderadas o graves* frente a las dobles terapias



End Point	320-µg-Budesonide Triple Therapy (N=2137)	160-µg-Budesonide Triple Therapy (N=2121)	Glycopyrrolate-Formoterol (N=2120)	Budesonide-Formoterol (N=2131)
Primary end point				
Primary analysis: model-estimated annual rate of moderate or severe COPD exacerbations	1.08	1.07	1.42	1.24
320-µg-Budesonide triple therapy vs. comparators				
Rate ratio for moderate or severe exacerbations (95% CI)	—	1.00 (0.91–1.10)	0.76 (0.69–0.83)	0.87 (0.79–0.95)
P value†		—	<0.001	0.003
160-µg-Budesonide triple therapy vs. comparators				
Rate ratio for moderate or severe exacerbations (95% CI)	—	—	0.75 (0.69–0.83)	0.86 (0.79–0.95)
P value			<0.001	0.002

Tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves¹

**24%
REDUCCIÓN**

vs. GLY/FORM 18/9,6 µg
(RR 0,76; IC 95% 0,69-0,83; p<0,001)

**13%
REDUCCIÓN**

vs. BUD/FORM 320/9,6 µg
(RR 0,87; IC 95% 0,79-0,95; p=0,003)

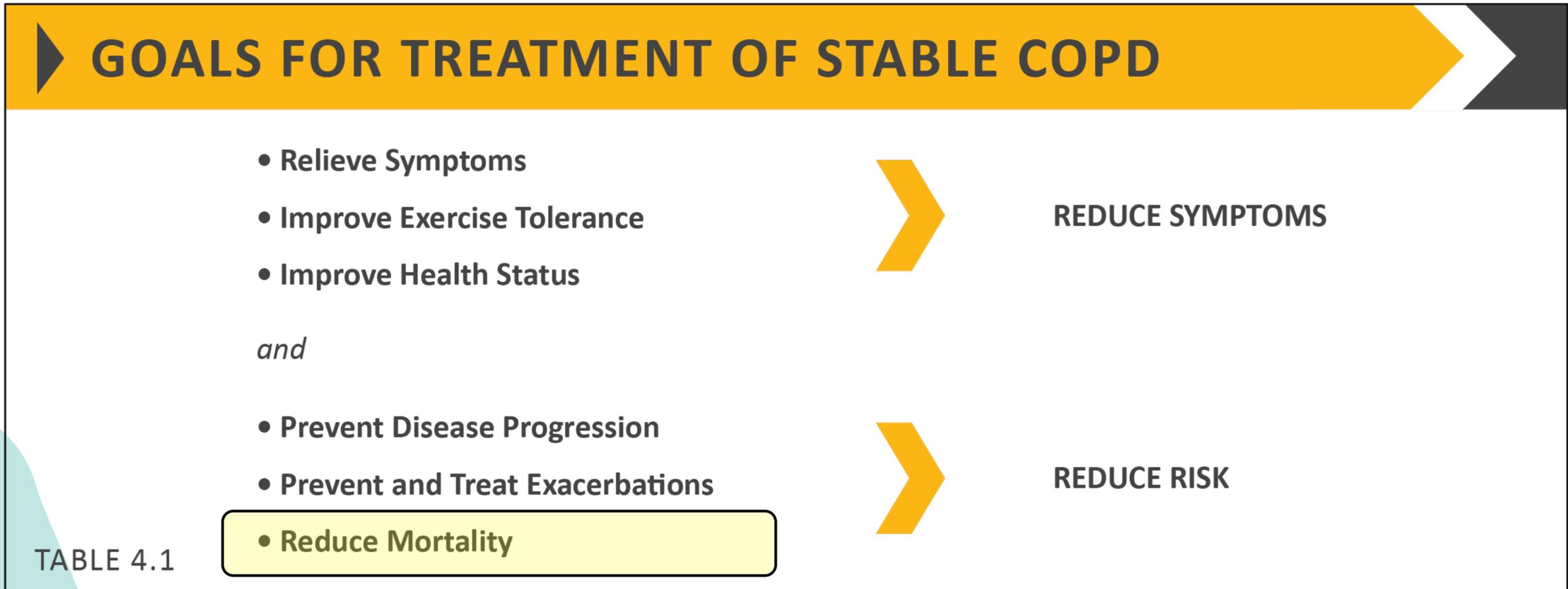
Riesgo de neumonía durante el seguimiento:
4.3% con Trixeo vs 4.5% con BUD/FORM y 2.3% con GLY/FORM

BUD: budesónida; GLY: Glicopirronio; FORM: Formoterol; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Notes: All treatments were administered BID. Results for moderate/severe exacerbation rate using the attributable estimand (secondary endpoint) were similar to those for the primary analysis.

†mITT population.

Rabe KF, et al. N Engl J Med 2020; 383:35-48



Triple therapy: LABA + LAMA + ICS

ORIGINAL ARTICLE

Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study

✉ Fernando J. Martinez^{1*}, Klaus F. Rabe^{2*}, Gary T. Ferguson³, Jadwiga A. Wedzicha^{4*}, Dave Singh⁵, Chen Wang⁶, Kimberly Rossman⁷, Earl St. Rose⁷, Roopa Trivedi⁸, Shaila Ballal⁷, Patrick Darken⁹, Magnus Aurivillius¹⁰, Colin Reisner⁷, and Paul Dorinsky⁸; on behalf of the ETHOS Investigators

Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Summary of On- and Off-Treatment Deaths (ITT Population)



	BGF 320/18/9.6 µg (N=2,137)	BGF 160/18/9.6 µg (N=2,121)	GFF 18/9.6 µg (N=2,120)	BFF 320/9.6 µg (N=2,131)	All Patients (N=8,509)
Total deaths*					
Original dataset	30 (1.4)	44 (2.1)	52 (2.5)	38 (1.8)	164 (1.9)
Final retrieved dataset	37 (1.7)	55 (2.6)	64 (3.0)	46 (2.2)	202 (2.4)
Deaths included in the time-to-death analyses [†]					
Original dataset	28 (1.3)	39 (1.8)	49 (2.3)	34 (1.6)	150 (1.8)
Final retrieved dataset	30 (1.4)	44 (2.1)	56 (2.6)	40 (1.9)	170 (2.0)
Adjudicated deaths [‡]					
Original dataset	27 (1.3)	42 (2.0)	47 (2.2)	35 (1.6)	151 (1.8)
Final retrieved dataset	28 (1.3)	43 (2.0)	50 (2.4)	35 (1.6)	156 (1.8) [§]
Cardiovascular	11 (0.5)	16 (0.8)	29 (1.4)	11 (0.5)	67 (0.8)
Respiratory	7 (0.3)	13 (0.6)	8 (0.4)	6 (0.3)	34 (0.4)
COPD	5 (0.2)	7 (0.3)	5 (0.2)	5 (0.2)	22 (0.3)
Pneumonia	2 (<0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	1 (<0.1)	9 (0.1)
Other respiratory	0	3 (0.1)	0	0	3 (<0.1)
Cancer	2 (<0.1)	6 (0.3)	3 (0.1)	7 (0.3)	18 (0.2)
Other	8 (0.4)	8 (0.4)	10 (0.5)	11 (0.5)	37 (0.4)
Nonadjudicated deaths (all-cause)					
Original dataset	3 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.2)	3 (0.1)	13 (0.2)
Final retrieved dataset	9 (0.4)	12 (0.6)	14 (0.7)	11 (0.5)	46 (0.5)

Definition of abbreviations: BFF = budesonide/formoterol fumarate; BGF = budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; GFF = glycopyrrolate/formoterol fumarate; ITT = intent-to-treat.
Data are n (%).

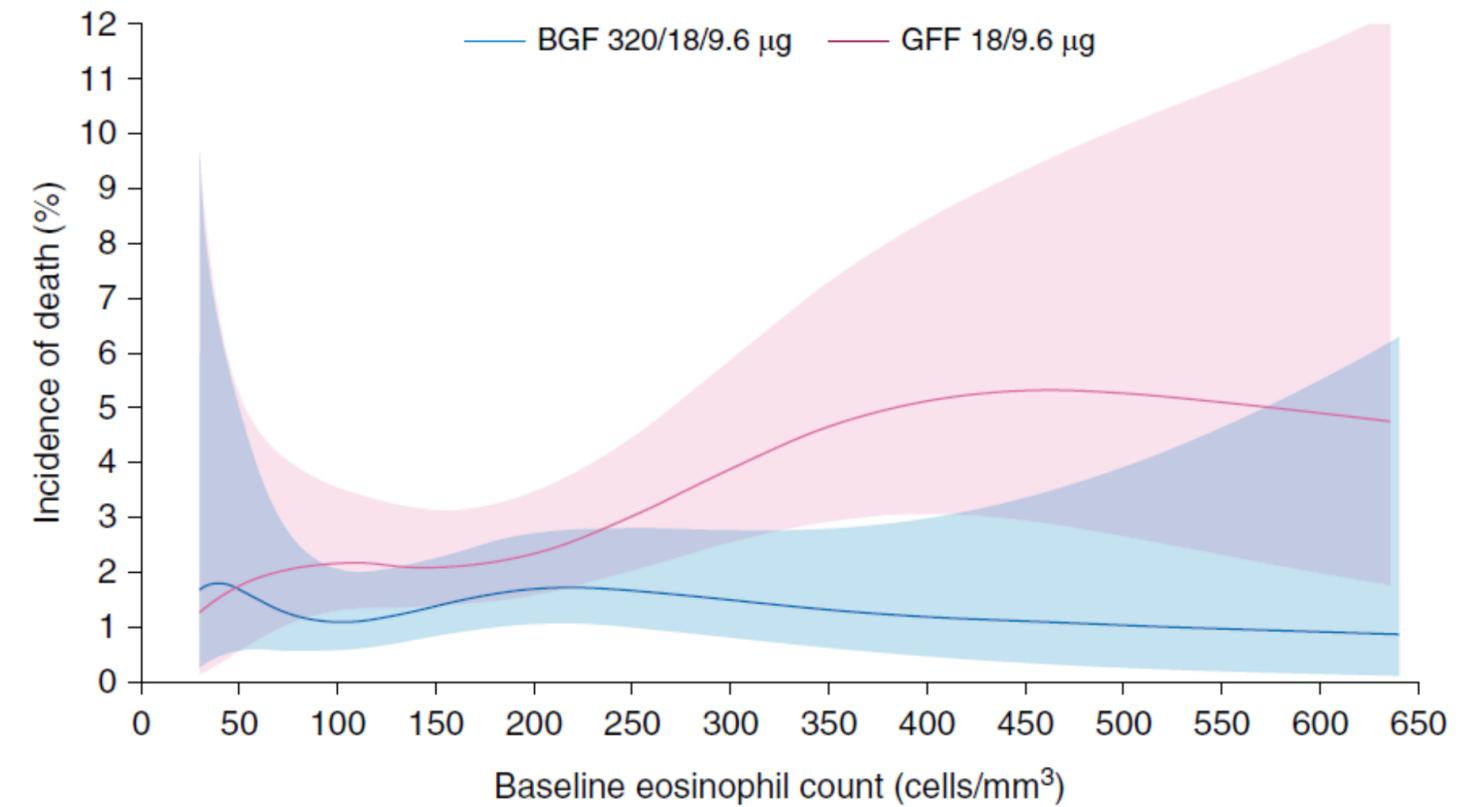
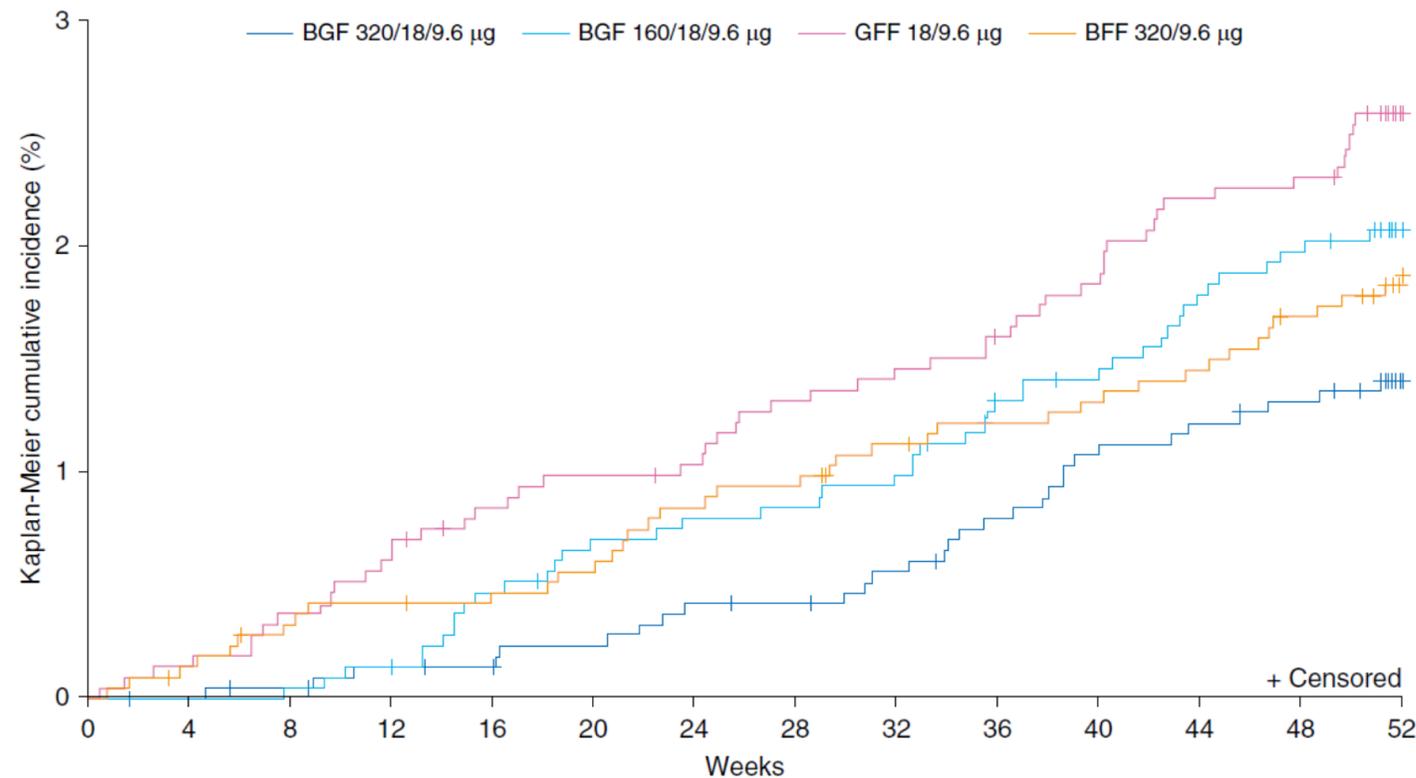
Reducción de la mortalidad por todas las causas en el ensayo ETHOS de Budesonida/Glicopirronio/Formoterol para EPOC*



49% of reduction vs. LAMA/LABA (HR: 0.51; 95% CI: 0.33 to 0.80; unadjusted p=0.0035)

Kaplan-Meier plot for time to all-cause death (final retrieved dataset; intent-to-treat population)

Incidence of death by baseline blood eosinophil count for 320/18/9.6 mg BGF versus GFF (final retrieved dataset; intent-to-treat population)



Patients at risk														
BGF 320/18/9.6 µg	2,137	2,136	2,134	2,131	2,130	2,127	2,123	2,122	2,118	2,112	2,106	2,103	2,100	2,075
BGF 160/18/9.6 µg	2,121	2,121	2,120	2,118	2,110	2,104	2,102	2,101	2,098	2,087	2,084	2,076	2,072	2,062
GFF 18/9.6 µg	2,120	2,117	2,112	2,106	2,100	2,097	2,095	2,089	2,086	2,082	2,077	2,069	2,067	2,045
BFF 320/9.6 µg	2,131	2,127	2,122	2,120	2,118	2,116	2,110	2,108	2,102	2,099	2,097	2,094	2,088	2,075

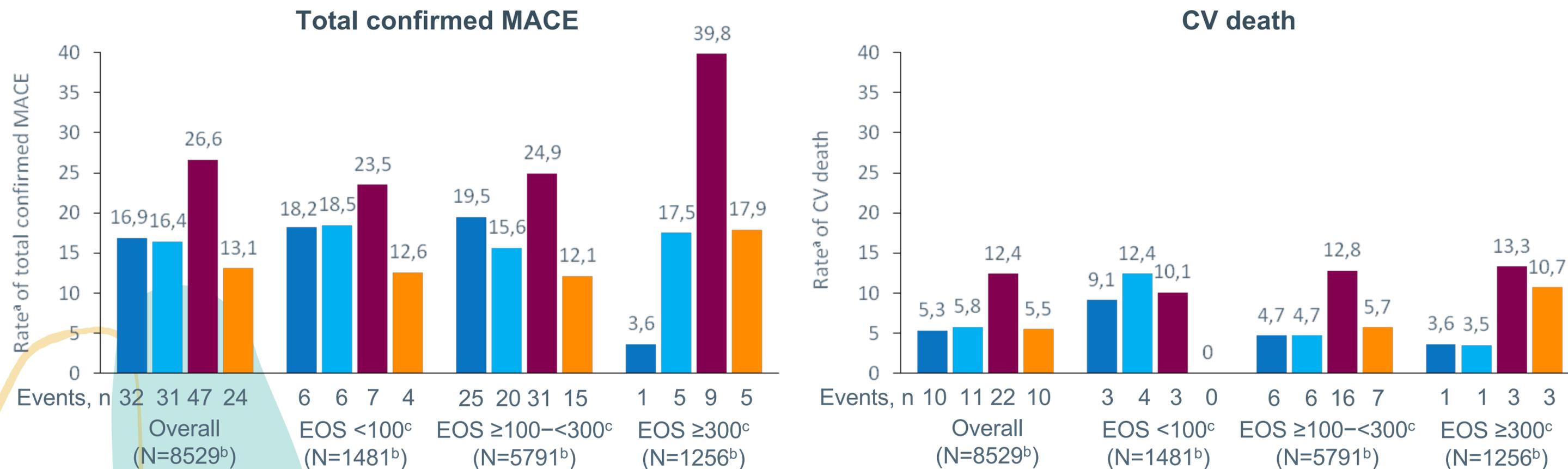
- El riesgo de muerte con BGF 320 fue significativamente menor que con GFF (CRI, 0,51; intervalo de confianza del 95 %, 0,33–0,80; P sin ajustar = 0,0035)
- BGF 320 mostró una reducción persistente de muertes frente a LAMA/LABA después de eliminar las muertes antes de los 30, 60 y 90 días, lo que sugiere que el beneficio de mortalidad no se debió a la retirada temprana de ICS

*Variable secundaria del estudio

La relación entre los eosinófilos y la reducción de riesgo cardiovascular en ETHOS

Results: rates per 1000 patient-years of total confirmed MACE and CV death

■ BGF 320/14.4/10 µg ■ BGF 160/14.4/10 µg ■ GFF 14.4/10 µg ■ BFF 320/10 µg



Rates of total confirmed MACE and CV death were numerically lower with ICS-containing therapies (BGF 320 and BFF) vs GFF
 The difference between BGF 320 vs GFF in rates of total confirmed MACE and CV death generally increased as baseline EOS increased

Safety population (on-treatment data).

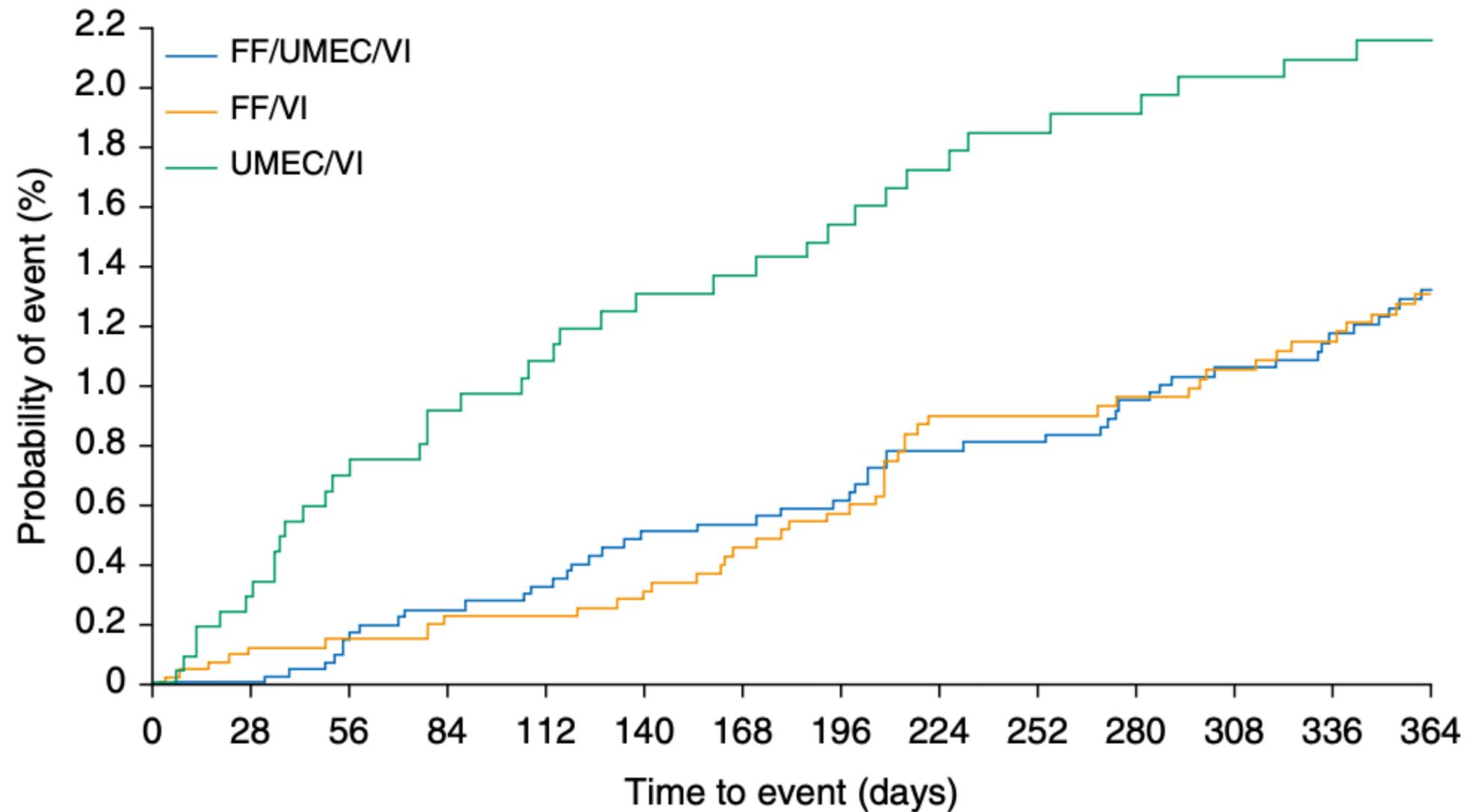
^aNumber of events per 1000 patient-years, calculated as the number of events × 1000, divided by the total duration at risk.

^bOverall ETHOS population: BGF 320, N=2144; BGF 160, N=2124; GFF, N=2125; BFF, N=2136. Baseline EOS count <100 cells/mm³: BGF 320, n=382; BGF 160, n=368; GFF, n=348; BFF, n=383.

Baseline EOS count ≥100–<300 cells/mm³: BGF 320, n=1452; BGF 160, n=1438; GFF, n=1481; BFF, n=1420. Baseline EOS count ≥300 cells/mm³: BGF 320, n=310; BGF 160, n=318; GFF, n=295; BFF, n=333.

^cBaseline EOS count in cells/mm³.

Resultados de mortalidad en triple terapia (IMPACT)

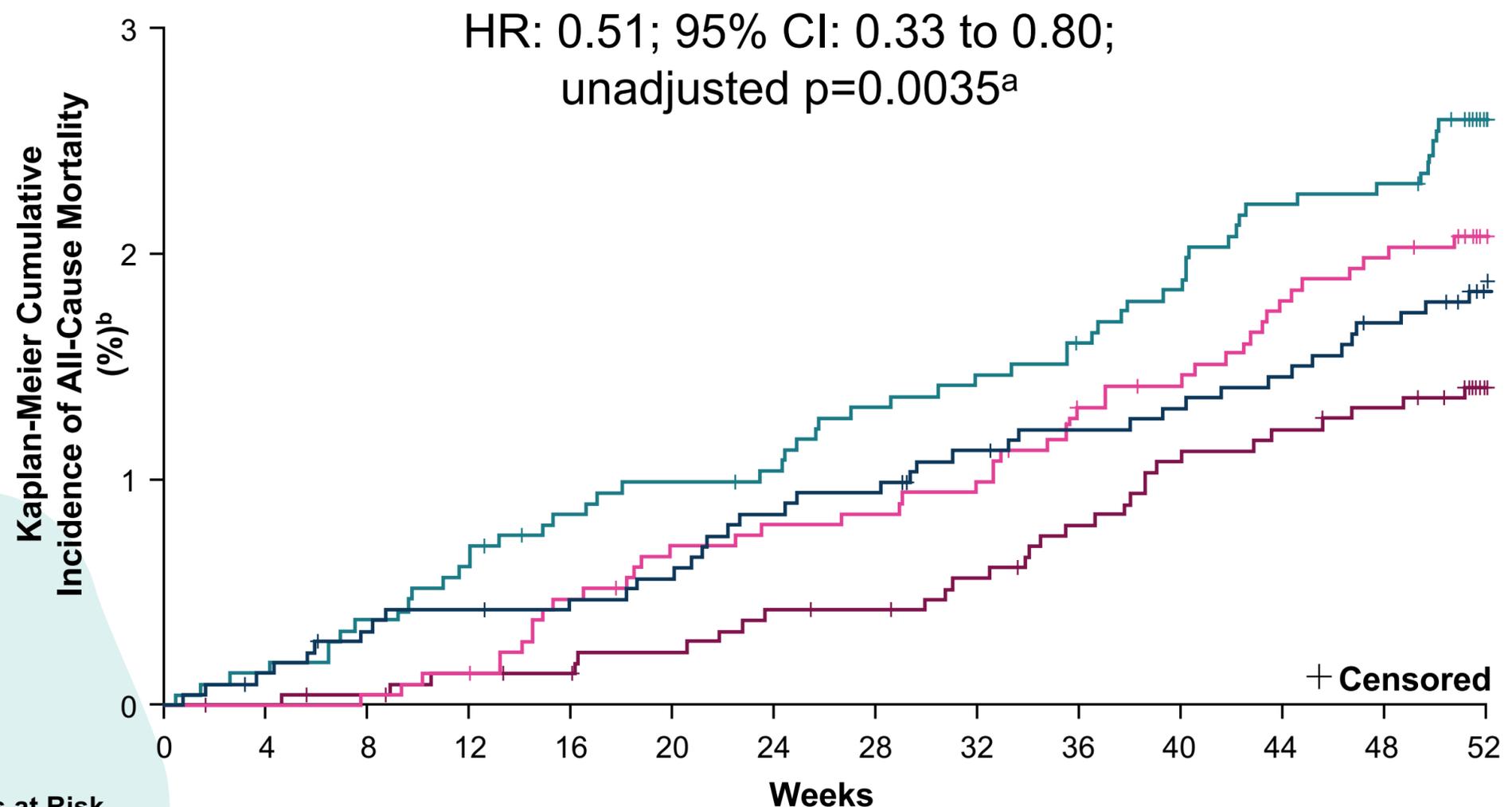


-28%
vs. UMEC/VI

HR: 0.72; 95% CI: 0.53 to 0.99;
unadjusted p=0.042

FF/UMEC/VI	4,151	4,082	3,968	3,898	3,838	3,752	3,714	3,690	3,613	3,581	3,545	3,486	3,454	3,346
FF/VI	4,134	3,984	3,798	3,694	3,619	3,496	3,443	3,391	3,291	3,258	3,230	3,182	3,152	3,044
UMEC/VI	2,070	1,993	1,880	1,820	1,769	1,713	1,685	1,656	1,612	1,595	1,578	1,548	1,531	1,485

Datos que se confirman en el subanálisis de mortalidad del estudio ETHOS (Variable secundaria)



-49%
vs. GLY/FOR

HR: 0.51; 95% CI: 0.33 to 0.80; unadjusted p=0.0035^a

NNT = 80 vs. LAMA/LABA
(95% CI: 58 to 198)

Patients at Risk

— BUD/GLY/FORM 320/14.4/10 µg	2137	2136	2134	2131	2130	2127	2123	2122	2118	2112	2106	2103	2100	2075
— BUD/GLY/FORM 160/14.4/10 µg	2121	2121	2120	2118	2110	2104	2102	2101	2098	2087	2084	2076	2072	2062
— GLY/FORM 14.4/10 µg	2120	2117	2112	2106	2100	2097	2095	2089	2086	2082	2077	2069	2067	2045
— BUD/FORM 320/10 µg	2131	2127	2122	2120	2118	2116	2110	2108	2102	2099	2097	2094	2088	2075

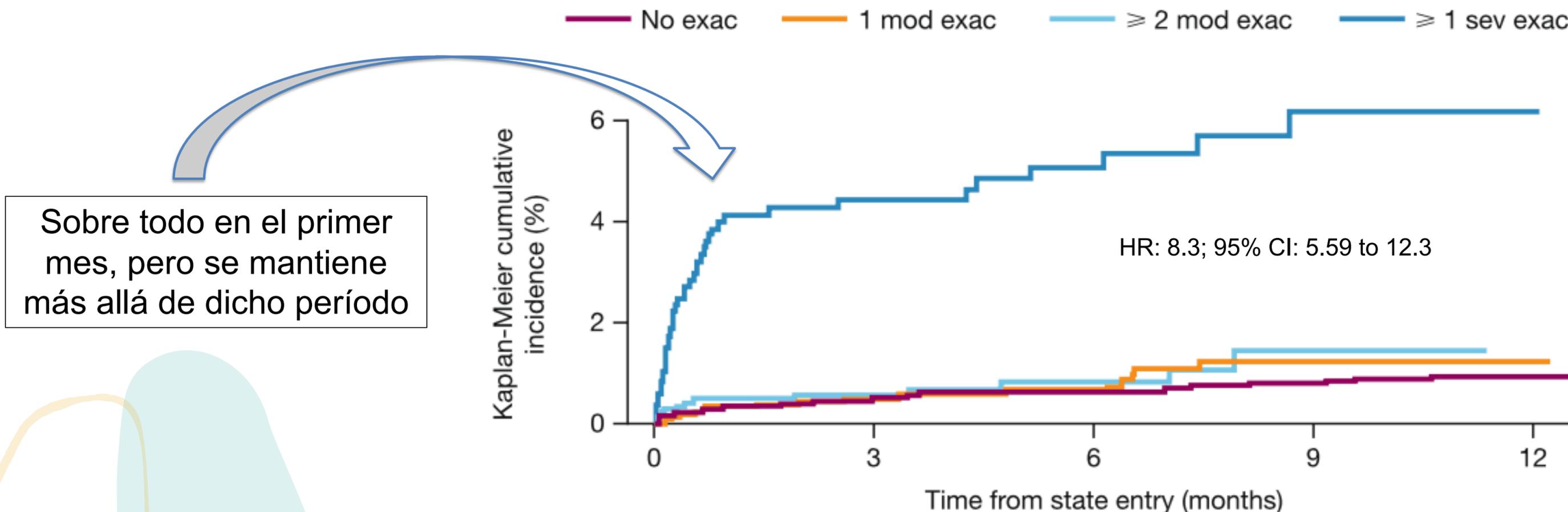
Note: All treatments were administered BID.

*28% de reducción vs. BUD/FORM 320/9,6 µg (HR 0,72; IC 95% 0,44-1,16; p=0,1721)

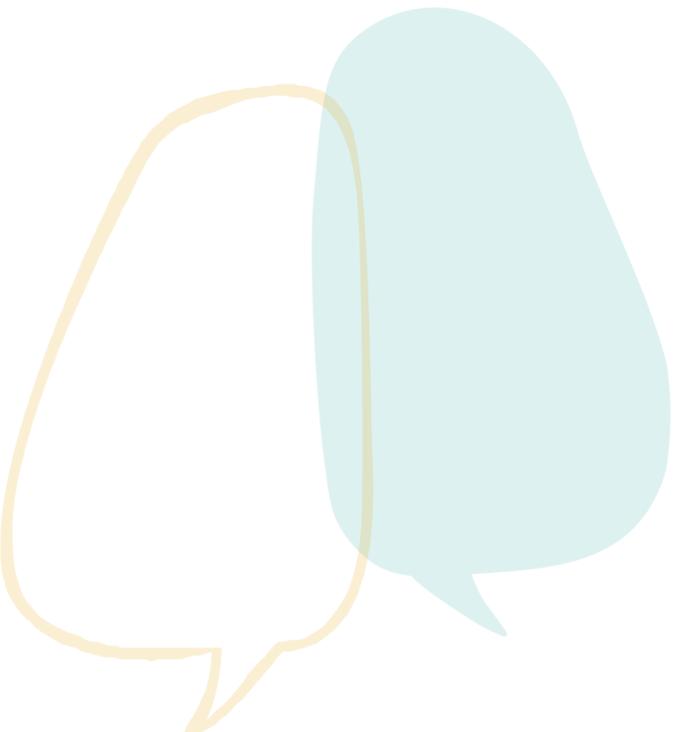
^aSignificant p-values in the original dataset are unadjusted due to an endpoint in the Type I error control testing hierarchy not reaching significance; bITT population. ^cThe percentage of patient deaths included in the time to death analysis in each arm were as follows: BUD 320/GLY/FORM, 1.4%; BUD 160/GLY/FORM, 2.1%; GLY/FORM, 2.6%; BUD/FORM, 1.9%.

Martinez FJ et al. Article and supplement. Am J Crit Care Med. 2021;203:553-564

Los pacientes que ingresan por EAEPPOC grave son los que presentan mayor mortalidad



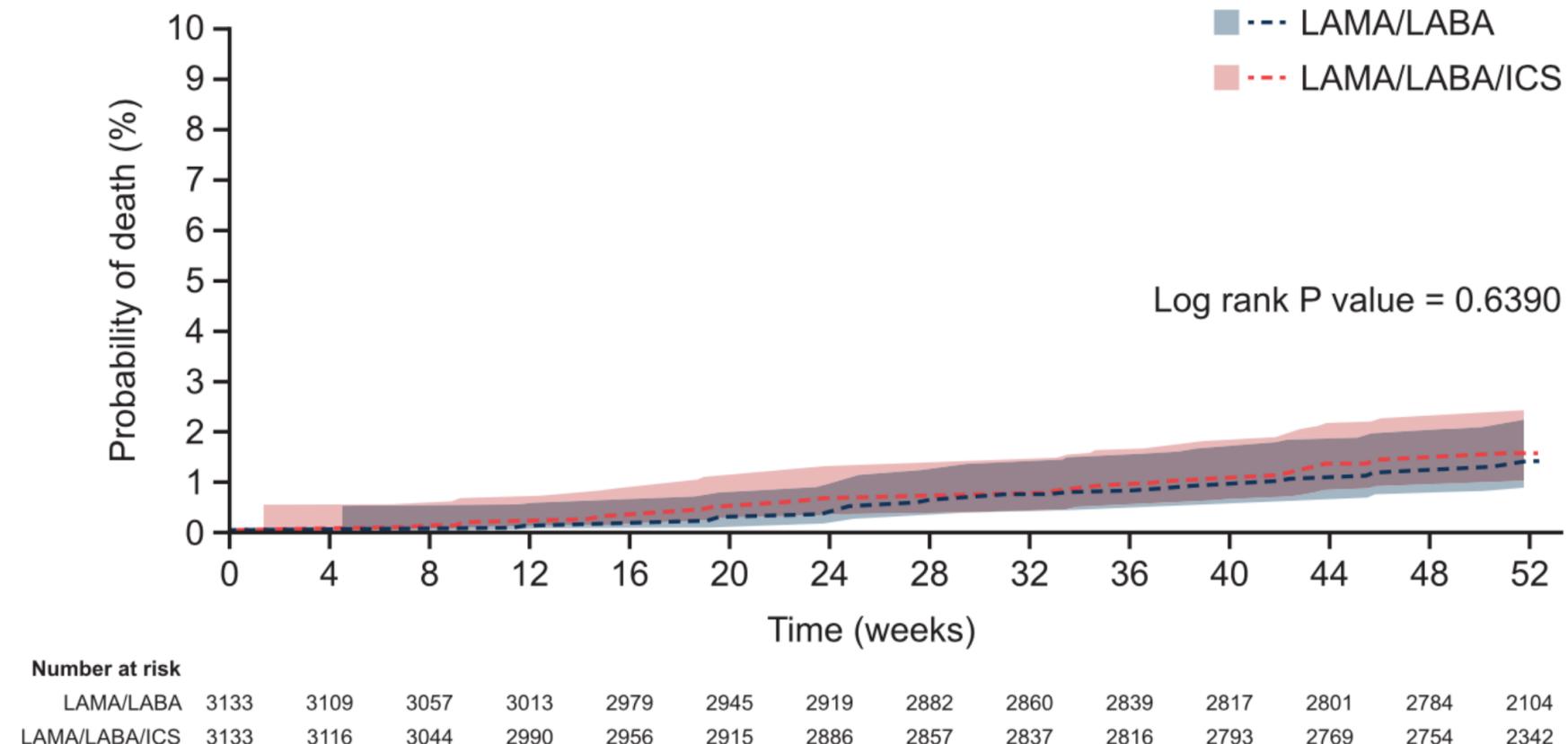
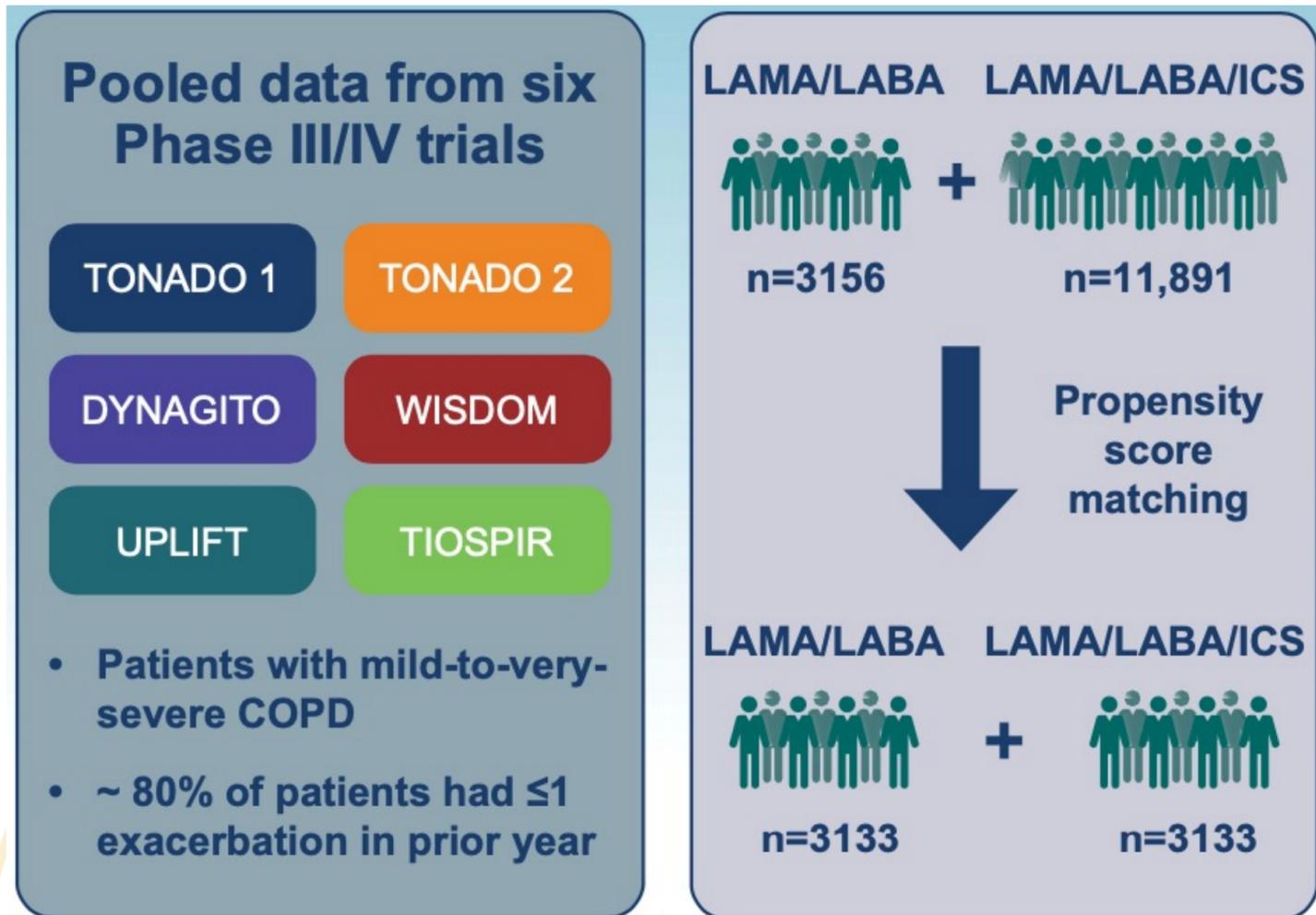
Sobre todo en el primer mes, pero se mantiene más allá de dicho período



Number of patients at risk

No exac	8504	6035	4820	3971	1704
1 mod exac	3485	1880	985	414	3
≥ 2 mod exac	1558	992	534	134	0
≥ 1 sev exac	939	542	356	185	3

Pero estos datos beneficiosos solo se ven en la población en la que están indicados



Volviendo a nuestro caso clínico

Varón de 66 años

FEV₁ estimada: 44%
(FEV₁ previa 52%)



Diagnóstico de EPOC hace 4 años.



Exfumador (20 paquetes/año).



Tratamiento inicial con LAMA (tiotropio) → cambio a **LAMA/LABA** (GLY/IND) a los 2 años al progresar síntomas (disnea de moderados esfuerzos).



No refiere antecedentes de atopia o asma.

Motivo de consulta

Ingreso hospitalario en otro centro hace 1 mes por agudización de EPOC.

Precisó tratamiento antibiótico y corticoideo. Al alta se mantuvo tratamiento broncodilatador

En el último año dos episodios de agudizaciones tratado con ciclos de corticoides y antibioterapia ambulatoria

Analíticas de los últimos 3 años: **Eosinófilos en torno a 345 UI/ml.**

Iniciar triple terapia
broncodilatadora

Conclusiones

- La EPOC sigue siendo la enfermedad respiratoria crónica más frecuente y que más discapacidad produce.
- Es posible el control clínico de esta enfermedad y adelantarse al deterioro que algunos pacientes experimentan.
- Los pacientes con EPOC (en especial durante las exacerbaciones) tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares.
- En pacientes EPOC que, a pesar de tratamiento adecuado con uno o dos broncodilatadores de larga duración, siguen teniendo agudizaciones, la **triple terapia reduce la mortalidad y las exacerbaciones.**