

XXXVII CONGRESO

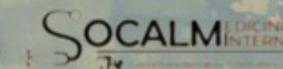
**Sociedad Castellanoleonesa y
Cántabra de Medicina Interna
IX Reunión Residentes**

Actualización guías GOLD
*¿Cuándo utilizar doble y triple terapia
broncodilatadora?*

Dr. Alberto Muela Molinero

Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de León

Sacyl



*León
9 y 10
junio*



Mi conflicto de intereses

En los últimos cinco años he desarrollado actividades científicas con Astra-Zeneca, Pfizer, GSK, Vifor y Zambón



León
9 y 10 de Junio



¿De qué vamos a hablar?

Definición de EPOC. Una nueva mirada, los etiotipos

Diagnóstico y evaluación inicial

Tratamiento de la EPOC estable y seguimiento
¿Cuándo usar doble y triple terapia?

Un par de comentarios sobre agudizaciones y
comorbilidades

Global Initiative for
Chronic Obstructive
Lung Disease

2023
REPORT





Hace 10 años...

Problemas actuales en la EPOC

- Infradiagnóstico
- Diagnóstico incorrecto frecuente
- Tabaquismo como problema de salud pública aún de primer nivel
- Persistencia de sintomatología a pesar de un correcto tratamiento
- Cumplimiento terapéutico insuficiente
- El FEV₁ es insuficiente para valorar gravedad
- Exceso de uso de corticoides inhalados (CI). Se estima que el 70% de pacientes en estadio leve usa CI
- Altos costes directos e indirectos

Actualización de guías en la EPOC GOLD 2011 y GESEPOC



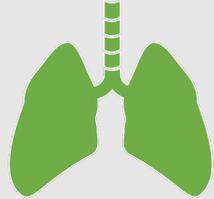
Mortalidad de EPOC

- A nivel mundial representa la 4^a causa de mortalidad, con un 5.5% de las muertes atribuibles a EPOC (datos de 2004)¹
- En 2030 constituirá la 3^a causa principal de muerte, con el 8.6%¹



La EPOC en cifras en la actualidad

384 millones de personas tienen EPOC en todo el mundo¹



1 de cada 5 pacientes muere en el plazo de 1 año desde su primera exacerbación grave³



La **EPOC** es la **tercera causa principal de muerte** a nivel mundial⁴



Se estima que **más de la mitad** de los pacientes con EPOC puede **no estar diagnosticado**²

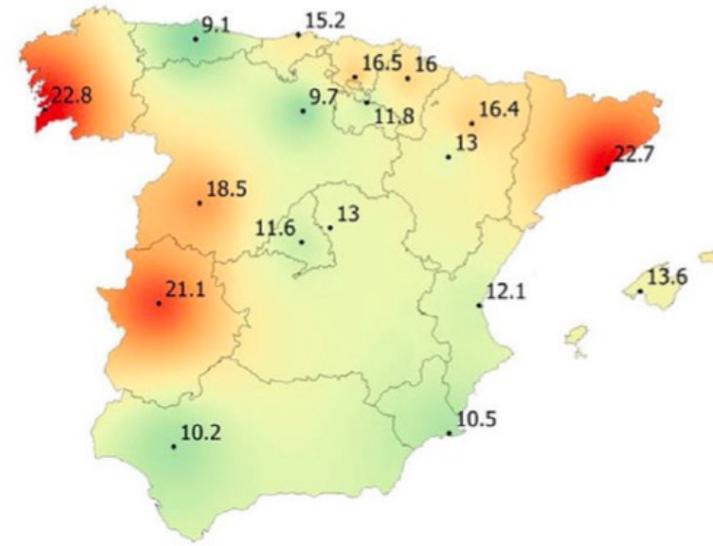
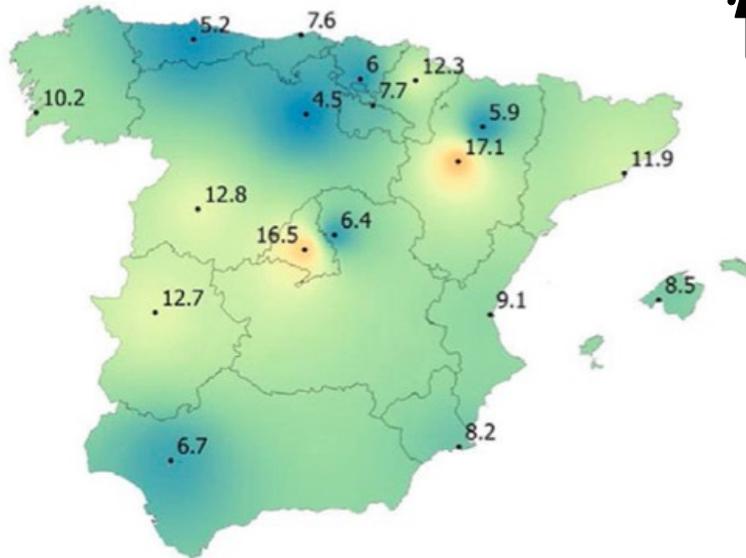


~3 millones de personas **mueren** de EPOC cada año, lo que representa **el 6 % de todas las muertes a nivel mundial**¹



Nuestras cifras...

Enfermedad infradiagnosticada
Prevalencia 11,8% en población mayor de 40 años
Se estima que hay más de 3.2 millones de personas con EPOC en España





Una nueva definición para la EPOC

2022

La **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)** es una enfermedad común, prevenible y tratable caracterizada por síntomas persistentes y una limitación al flujo aéreo debida a anomalías de la vía aérea y/o alveolares generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos e influenciada por factores intrínsecos incluyendo el desarrollo anormal del pulmón. Las comorbilidades significativas pueden tener impacto en la morbilidad y mortalidad.

2023



Enfermedad pulmonar **heterogénea**



Caracterizada por un **cuadro clínico respiratorio crónico** (disnea, tos, producción de esputo y/o exacerbaciones)

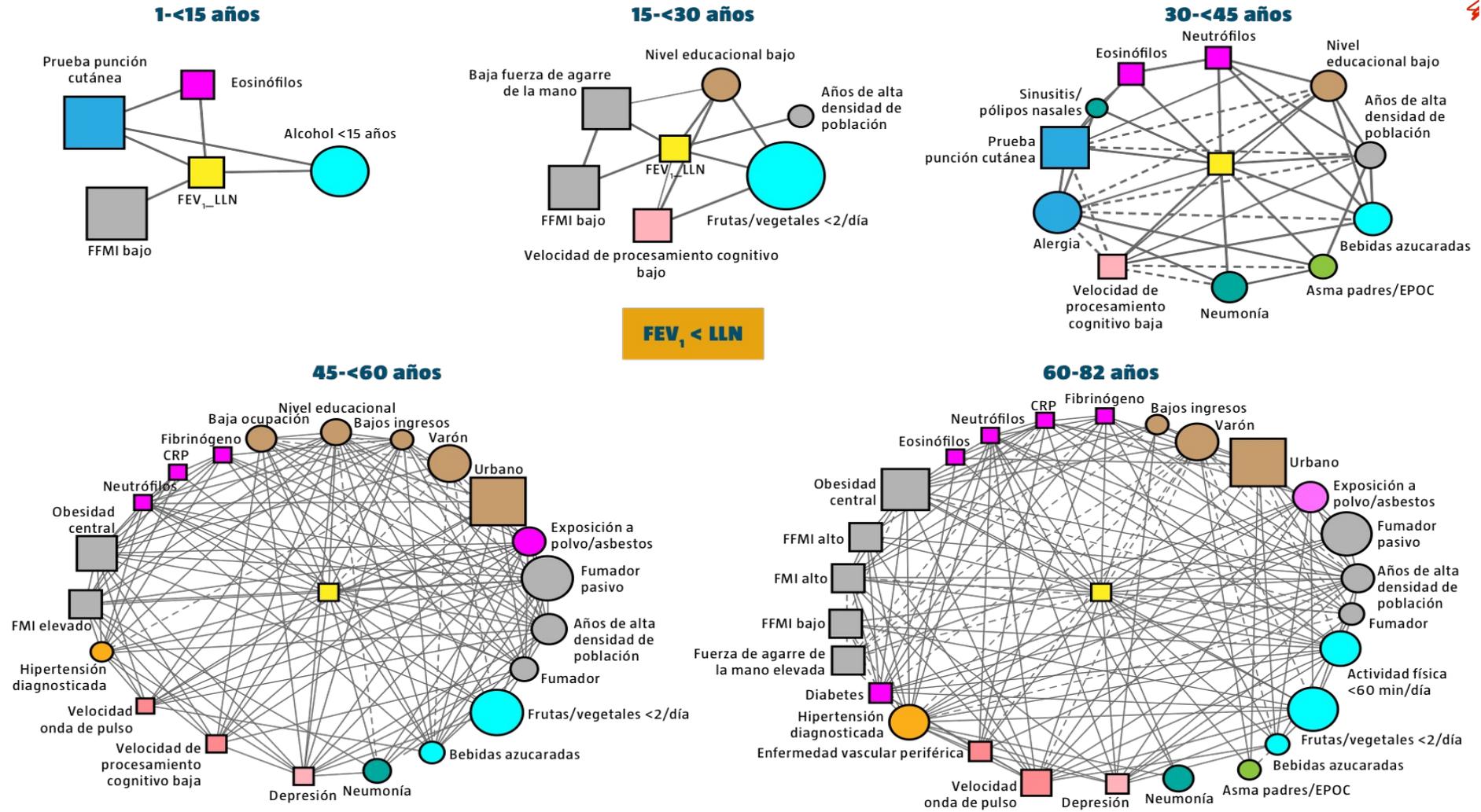
- Causado por afecciones de la **vía respiratoria** (bronquitis/bronquiolitis) y/o de los **alveolos** (enfisema)
- Que generan una obstrucción persistente del flujo aéreo, a menudo **progresiva**.



Asociada frecuentemente con otras enfermedades crónicas que aumentan la **morbilidad y mortalidad**



La etiopatogenia de la EPOC es compleja



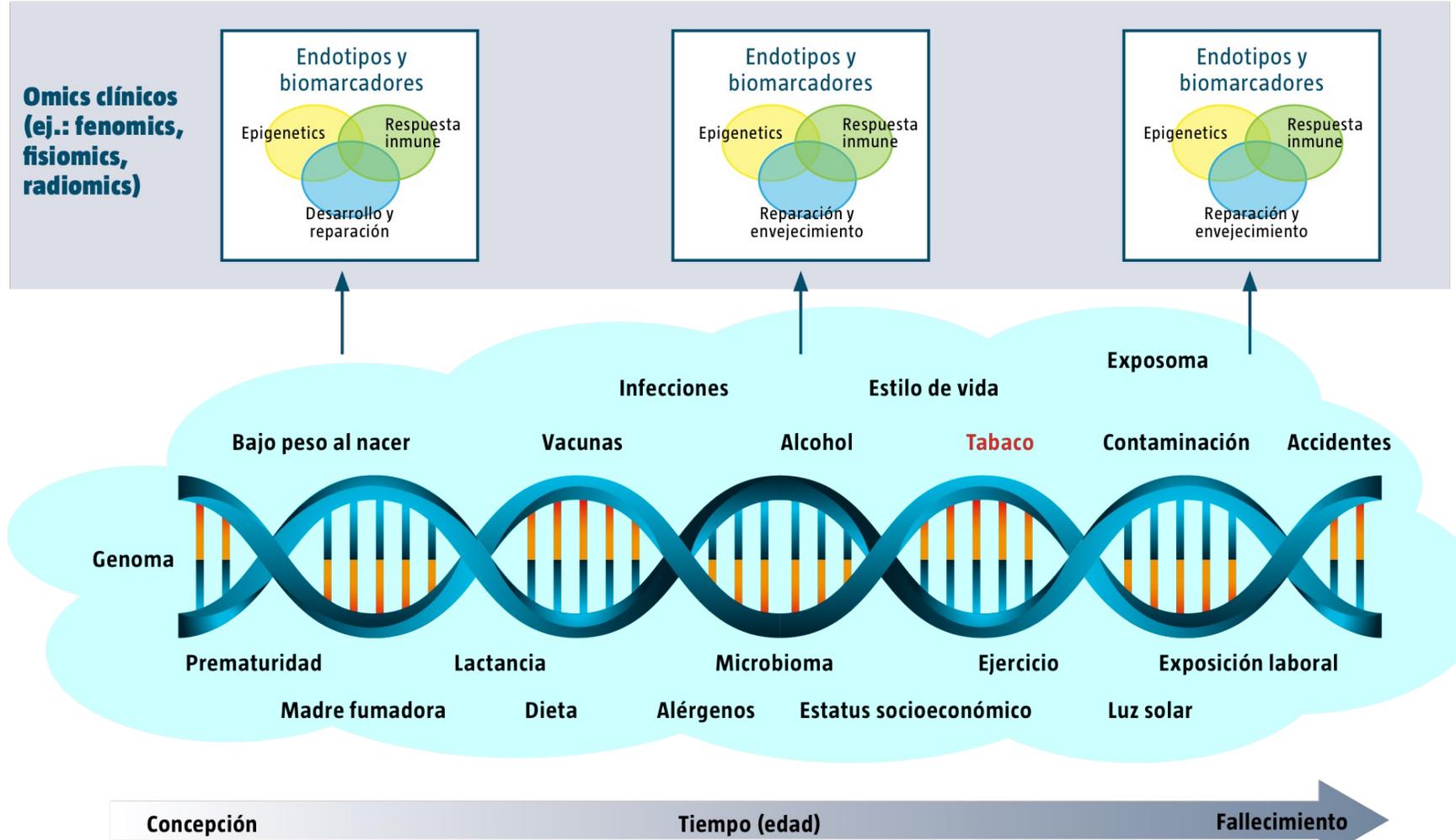


León
9 y 10 de Junio



Un nuevo concepto en la etiopatogenia: GETomica

Más de un 30% de los pacientes con EPOC no tienen antecedente de tabaquismo



Una interacción tiene consecuencias diferentes en edades diferentes.

La misma interacción puede tener consecuencias diferentes en función de la historia previa de exposiciones



Una propuesta taxonómica diferente, los etiotipos

ENDOTIPOS: Mecanismo sobre cómo se produce la enfermedad

FENOTIPOS: Conjunto de síntomas o fenómenos que aparecen en la enfermedad

ETIOTIPOS: Causas de la enfermedad



Clasificación	Descripción
EPOC genética (EPOC-G)	Déficit de α_1 -antitripsina (AATD). Otras variantes genéticas con poco efecto individual pero que pueden generar sinergias si se dan simultáneamente.
EPOC secundaria a desarrollo pulmonar anómalo (EPOC-D)	Antecedentes de problemas neonatales: p. ej., prematuridad y peso bajo al nacer, entre otros.
EPOC ambiental EPOC por tabaquismo (COPD-S) EPOC por exposición a la contaminación y la biomasa (EPOC-C)	<ul style="list-style-type: none">Exposición al humo del tabaco, también durante la gestación o por tabaquismo pasivo.Vapeo o consumo de cigarrillos electrónicos.Consumo de marihuana. Exposición a la contaminación intradoméstica, contaminación del aire ambiente, humo de incendios forestales, riesgos laborales.
EPOC secundaria a infecciones (EPOC-I)	Infecciones en la infancia, EPOC asociada a tuberculosis, EPOC asociada al VIH.
EPOC y asma (EPOC-A)	Particularmente asma infantil.
EPOC de causa desconocida (EPOC-CD)	Idiopática.



León
9 y 10 de Junio



Asma y EPOC son dos entidades diferentes

En GOLD deja de referirse al solapamiento asma y EPOC (ACO)

Se subraya que asma y EPOC son enfermedades diferenciadas

Comparten rasgos tratables y características clínicas

Eosinofilia y cierto grado de reversibilidad de la obstrucción

Un paciente puede presentar asma y EPOC

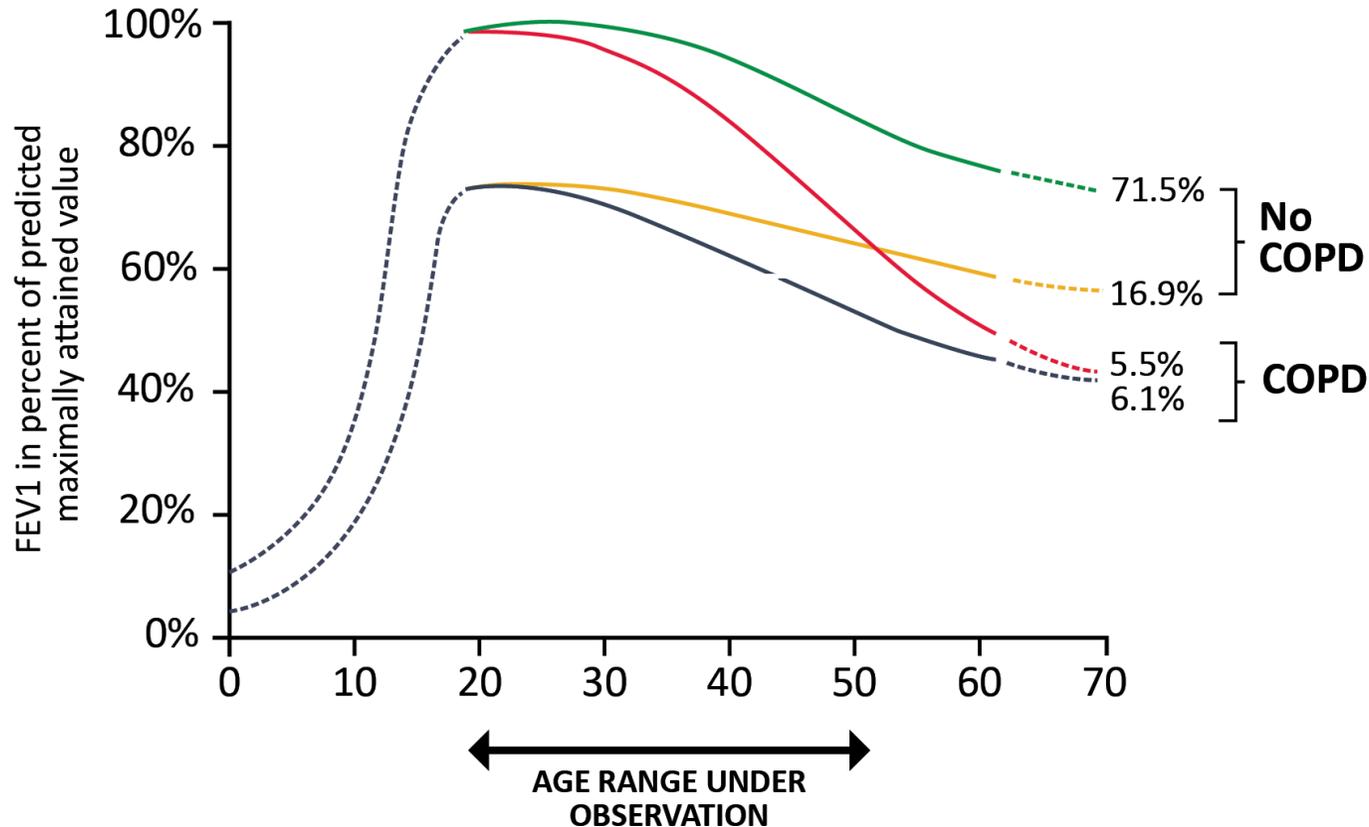
El tratamiento debería basarse en las guías clínicas de asma (GINA) aunque también pueden beneficiarse del abordaje terapéutico de las EPOC (farmacológico y no farmacológico)

GOLD incluye el etiotipo EPOC-asma (COPD-A)

Los etiotipos subrayan también una ventana de oportunidad a tratamientos dirigidos y la necesidad de estudios en esa dirección



El trayectoma, múltiples curvas de evolución de la función pulmonar



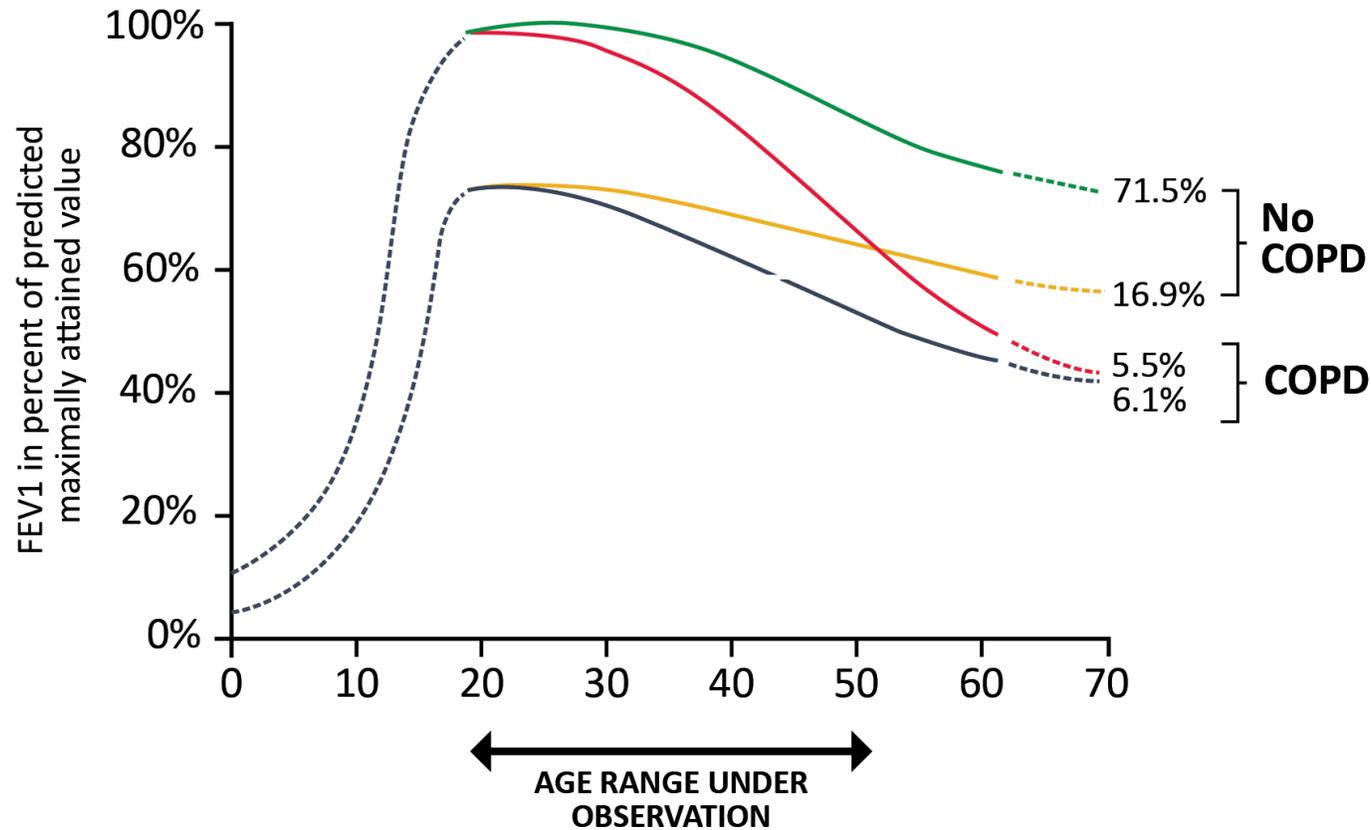
- TR1: Normal
- TR2: Small lungs but no COPD
- TR3: Normal Initial FEV1 with rapid decline leading to COPD
- TR3: Small lungs leading to COPD

Importancia de la detección temprana de la EPOC

La EPOC a menudo está infradiagnosticada lo que lleva a tratamientos incorrectos. Además se asocia a otras comorbilidades sobre todo cardiovasculares y metabólicas



Importancia del PRISm y del pre-EPOC



- TR1: Normal
- TR2: Small lungs but no COPD
- TR3: Normal Initial FEV1 with rapid decline leading to COPD
- TR3: Small lungs leading to COPD

- **Pre-COPD:** Síntomas respiratorios y/o lesiones estructurales (ej. enfisema) y/o alteraciones fisiológicas (FEV_1 , bajo, hiperinsuflación, atrapamiento aéreo, deterioro rápido del FEV_1) sin datos de obstrucción del flujo aéreo.
- **Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm):** sujetos sin obstrucción del flujo aéreo pero con alteraciones espirométricas (FEV_1 y/o FVC <80% postbroncodilatación)
- Suponen una ventana de oportunidad para la prevención, diagnóstico precoz y optimización del tratamiento.



León
9 y 10 de Junio



Diagnóstico de la EPOC





Diagnóstico de la EPOC

Contexto clínico apropiado y limitación al flujo aéreo no completamente reversible ($FEV1/FCV < 0.7$)



Síntomas y antecedentes médicos

- Disnea
- Tos crónica
- Expectoración crónica
- Infecciones respiratorias frecuentes



Detección temprana



Screening en asintomáticos

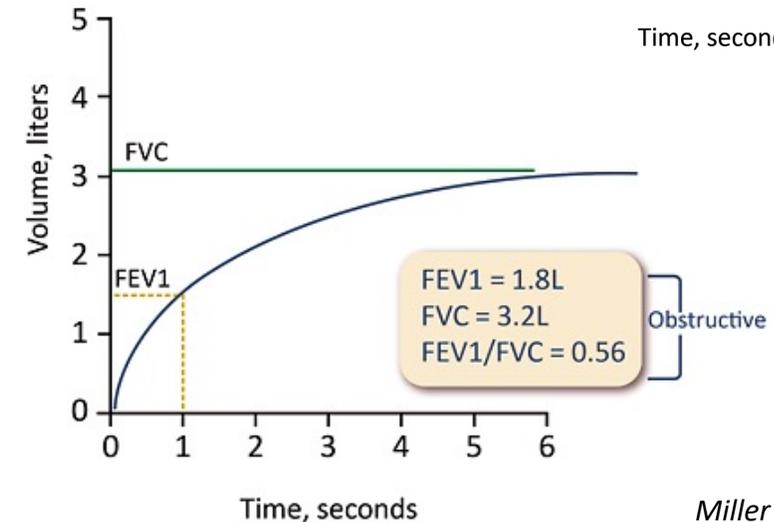
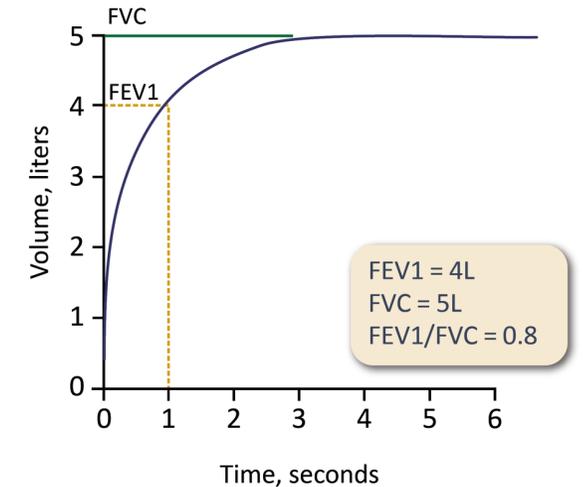


Historia familiar de EPOC y/o factores de riesgo en la infancia



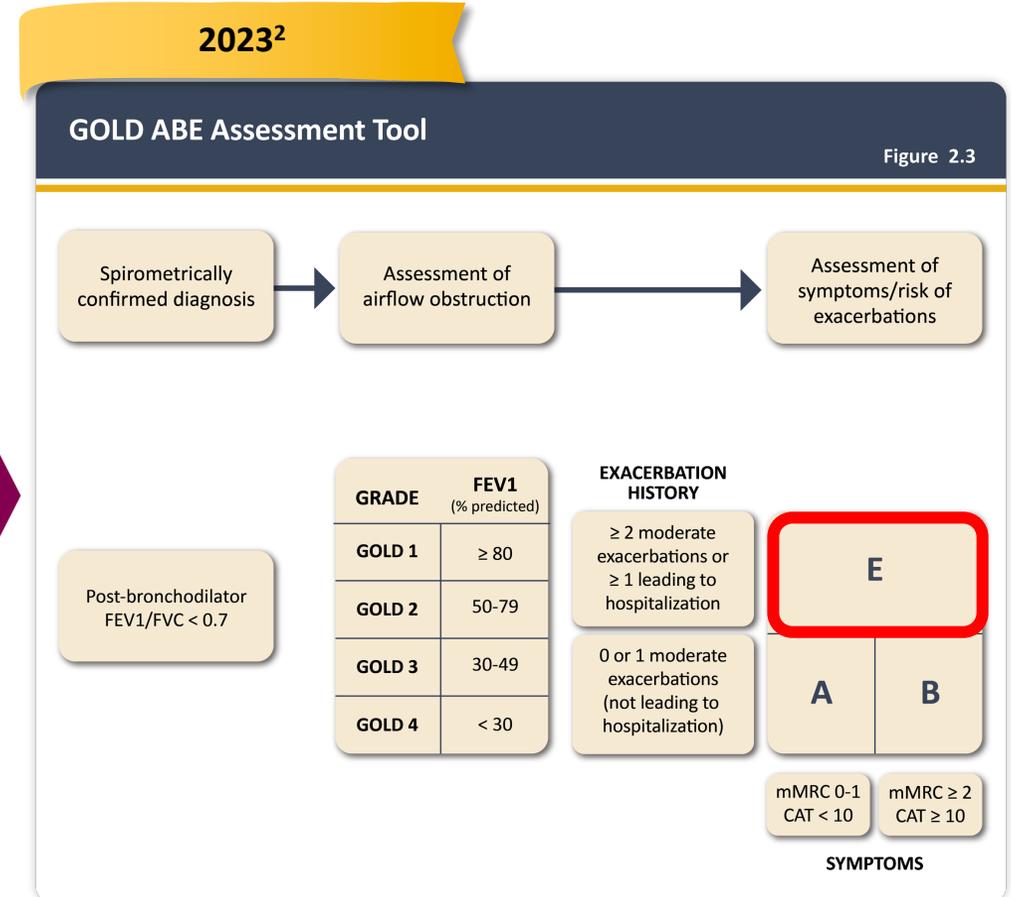
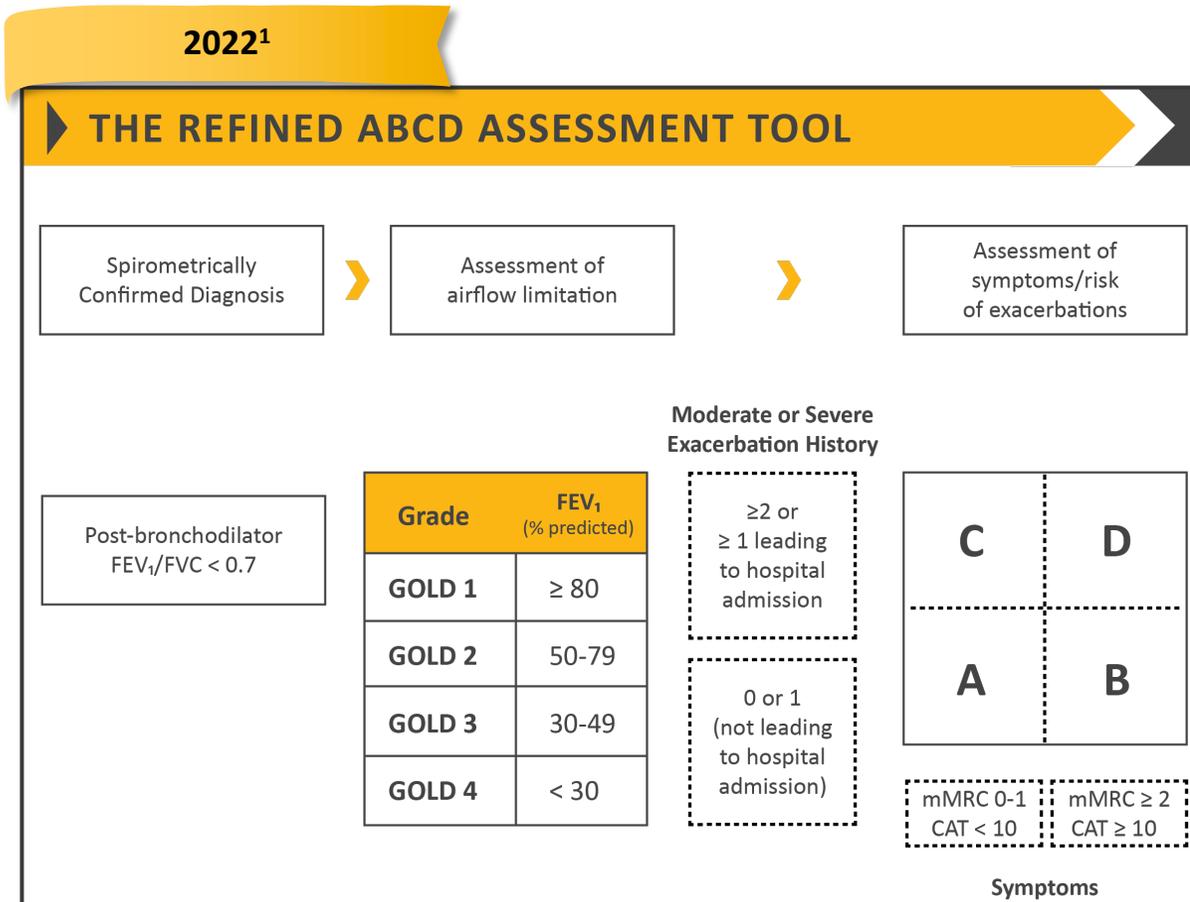
Antecedente de exposición a factores de riesgo

- Factores del huésped (genéticos, anomalías congénitas, infecciones respiratorias en la infancia)
- **Tabaco (IPA > 20)**
- Humo de gases de combustión y exposición ocupacional





Se agrupan las categorías C y D en una sola categoría (E)





León
9 y 10 de Junio



¿Cómo evaluar la intensidad de síntomas en la EPOC?

Escala mMRC

(escala modificada del Medical Research Council)



0- Disnea al realizar ejercicio intenso



1- Disnea al caminar rápido o subir pendientes muy pronunciadas



2- No puede mantener el ritmo de personas de su misma edad caminando en llano, o bien, caminando al propio paso tiene que detenerse ocasionalmente



3- Tiene que parar al andar 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano



4- La disnea le obliga a quedarse en casa o aparece con actividades como vestirse

Para cada uno de los siguientes enunciados, ponga una X en la casilla que mejor describa su estado actual. Asegúrese de seleccionar una sola respuesta para cada pregunta.

Ejemplo: Estoy muy contento (0) (1) (2) (3) (4) (5) Estoy muy triste Puntuación

Nunca toso	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tengo el pecho completamente llenó de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras no me falta el aire	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Cuando subo un pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duerdo sin problemas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	No tengo ninguna energía	

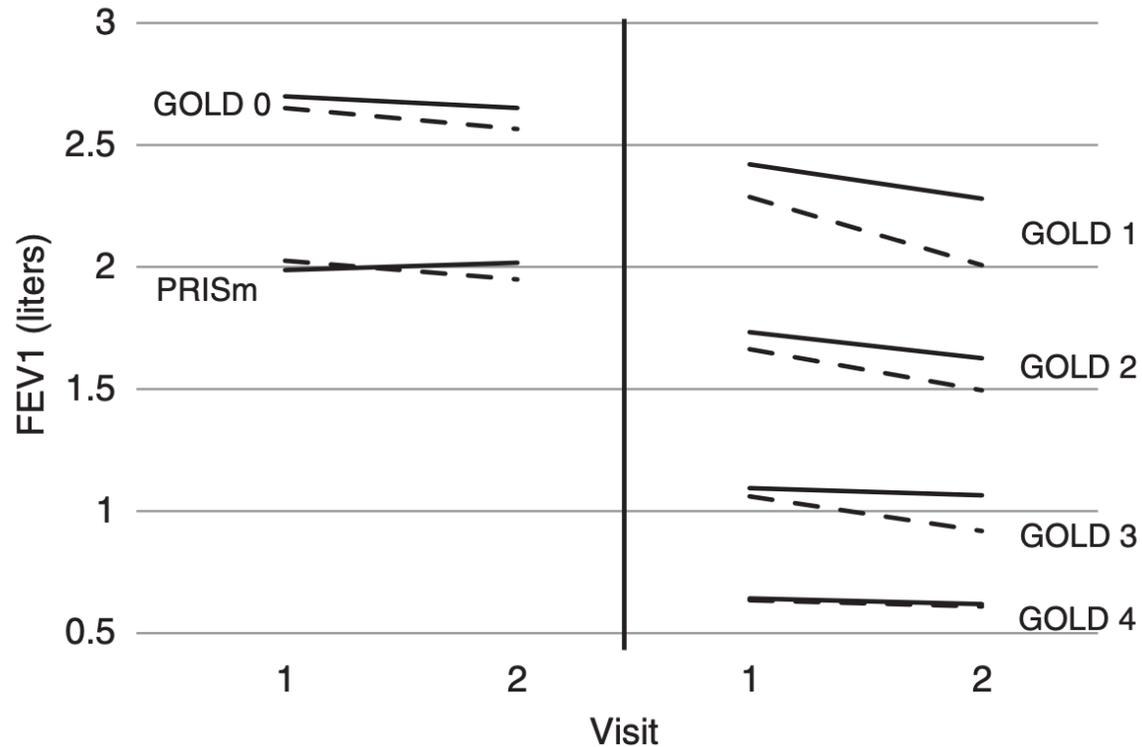
El cuestionario de evaluación de la EPOC CAT y su logotipo es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline.
©2009 Grupo de compañías GlaxoSmithKline. Reservados todos los derechos.
Last Updated: February 26, 2012

PUNTUACIÓN TOTAL

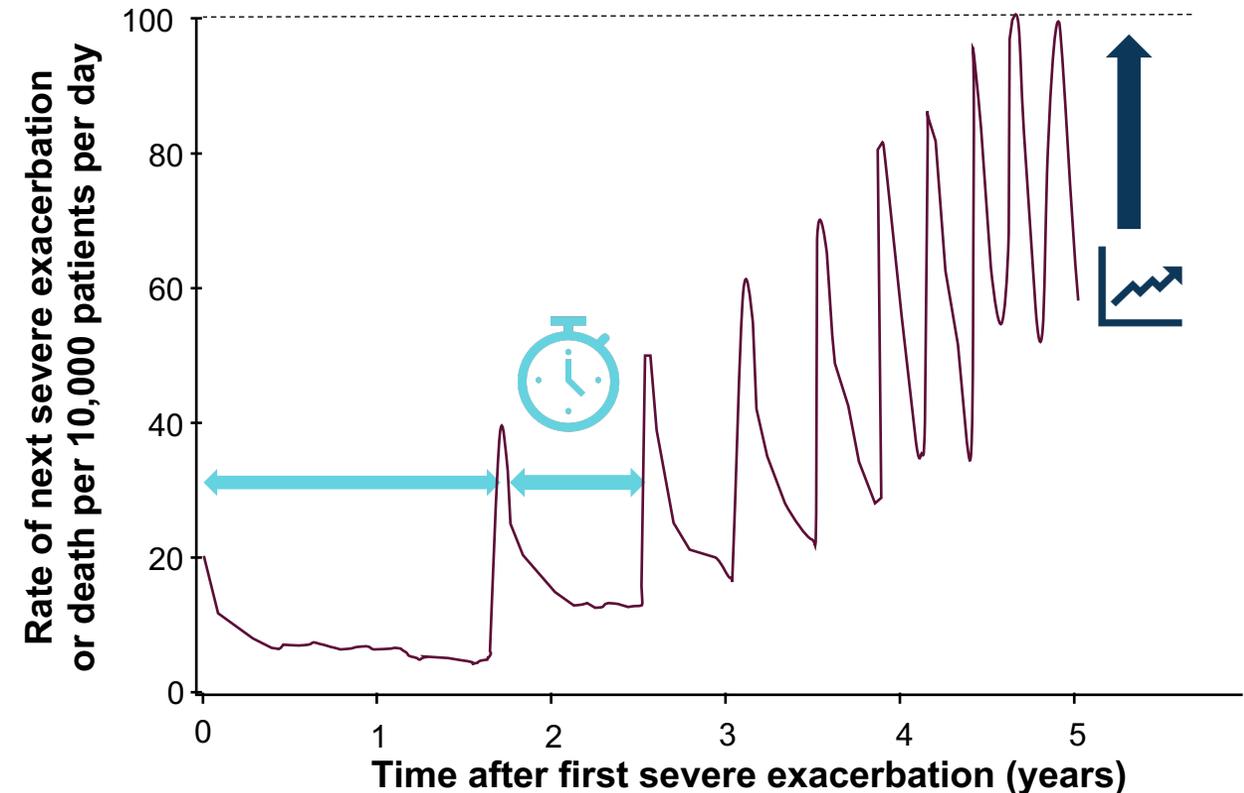


La importancia de las exacerbaciones

Las exacerbaciones se relaciona con un empeoramiento en la caída del FEV1 (**113 ml/año vs 25 ml/año**)¹



Las siguientes exacerbaciones se producen cada vez antes y son más graves que las previas²

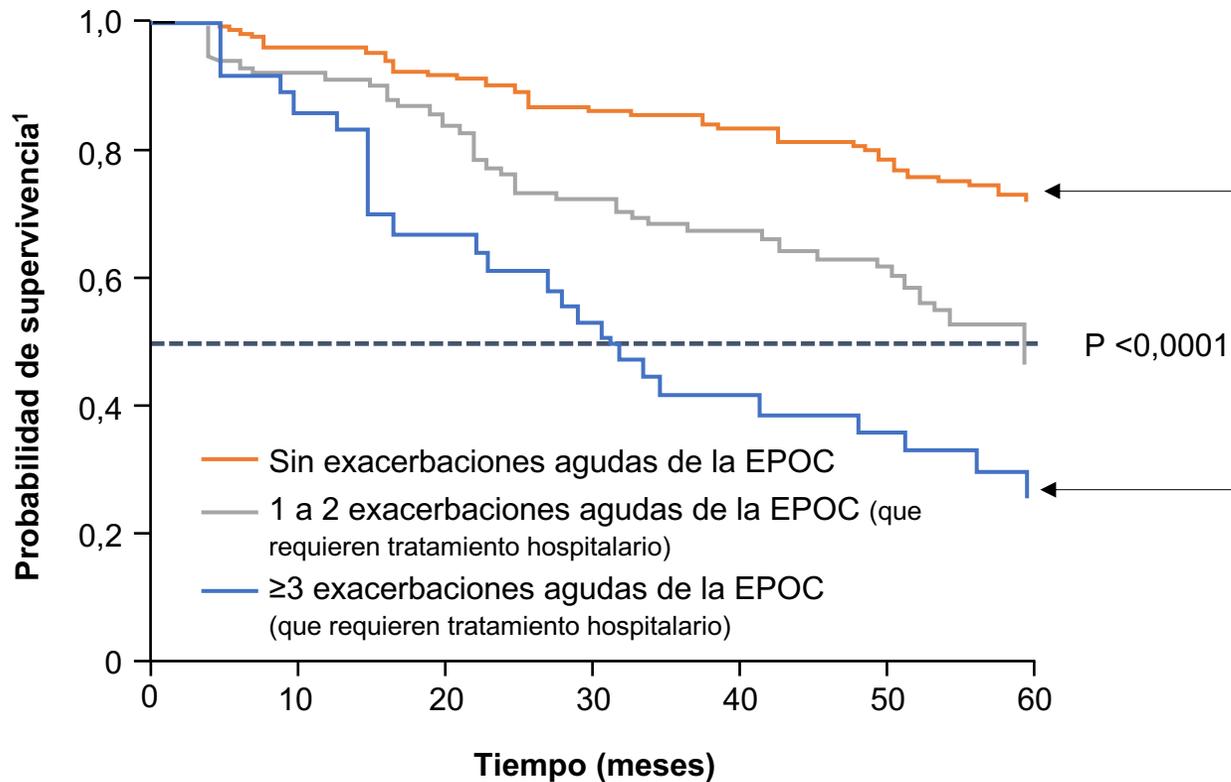


1. Dransfeld J, et al. Am J Respir Crit Care Med 2017; 2. Suissa D, et al. Thorax 2012



Las exacerbaciones aumentan el riesgo de hospitalización y muerte

Después de 1 a 2 exacerbaciones agudas, **~50 %** de los pacientes **mueren en un plazo de 5 años**;
después de ≥ 3 exacerbaciones, **>50 %** de los pacientes **mueren en un plazo de 3 años**



El riesgo de hospitalización futura aumentó en:

con **1 exacerbación moderada**
[HR ajustado 1,21 (IC del 95 %: 1,14; 1,27)]

21%

El riesgo de muerte aumentó en:

con **2 exacerbaciones moderadas**
en el plazo de 1 año
[OR ajustada 1,80 (IC del 95 %: 1,19; 2,70)]

80%



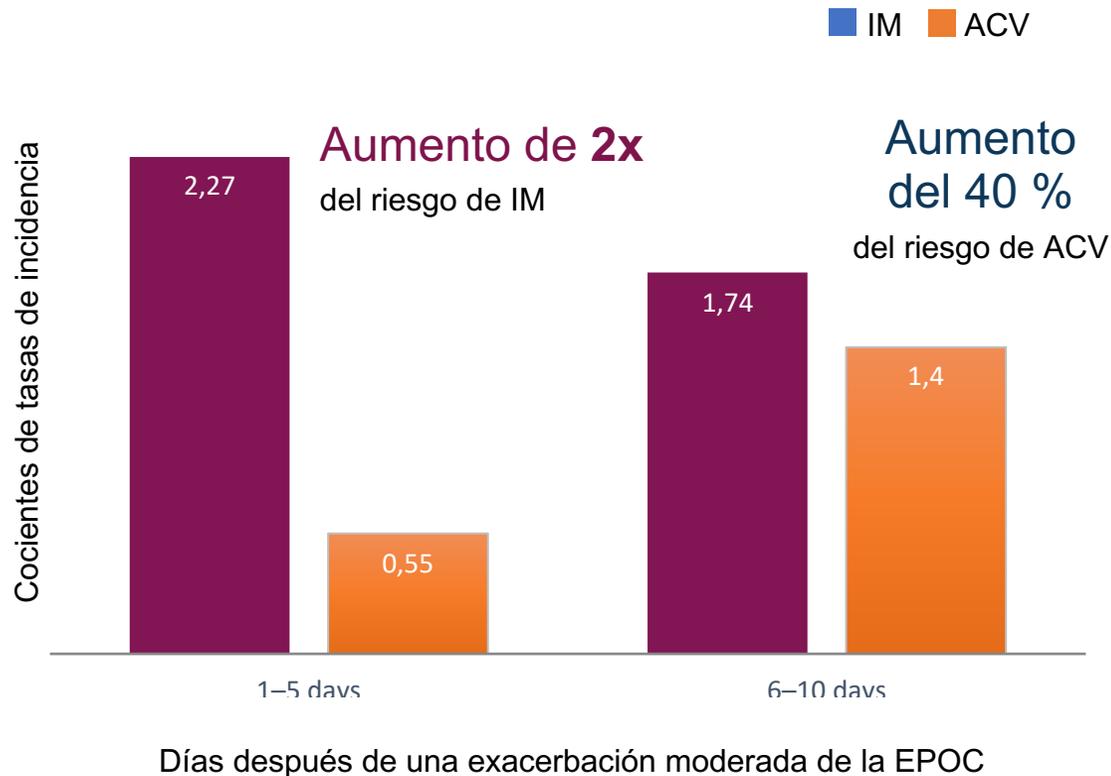
El impacto de la exacerbación va más allá de los pulmones



Los acontecimientos cardiovasculares aumentan en los **primeros 10 días** después de una exacerbación moderada¹



Y el riesgo de acontecimientos CV persiste **hasta un año** después de una exacerbación²



~4 x **+** **riesgo** en los **primeros 30 días**

↑ **90 %** **de aumento** **del día 91 hasta después de 1 año**

Los acontecimientos CV consistieron en muerte CV, IM, accidente cerebrovascular, angina inestable y accidente isquémico transitorio



León
9 y 10 de Junio



Utilización de la TAC en la EPOC estable

Diagnóstico diferencial

- Exacerbaciones frecuentes, sospecha de bronquiectasias o infección atípica
- Síntomas desproporcionados para la gravedad de la enfermedad o la función pulmonar

Reducción de volumen pulmonar

- Tratamiento con válvulas endobronquiales (FEV₁ 15-45% y evidencia de hiperinsuflación)
- Cirugía de reducción de volumen pulmonar (hiperinsuflación severa de predominio en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio)

Cáncer de pulmón

Información sobre enfermedades concomitantes

TC anual de muy baja radiación
> 50 años fumadores activos o exfumadores hace
menos de 15 años





León
9 y 10 de Junio

SOCALM EDICINA INTERNA
Castellanoleonesa-Cántabra

Tratamiento de la EPOC estable

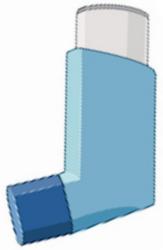




León
9 y 10 de Junio



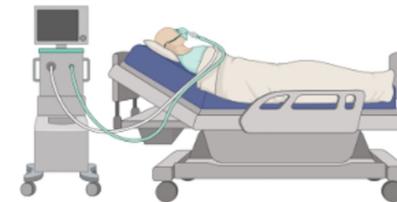
Objetivos de tratamiento de la EPOC estable



Reducir
síntomas



Eliminar los síntomas
Mejorar la capacidad de ejercicio
Mejorar la calidad de vida



Reducir
riesgo

Prevenir la progresión de la EPOC
Reducir las exacerbaciones
Reducir la mortalidad



Tratamientos con evidencia en reducción de la mortalidad

Therapy	RCT*	Treatment effect on mortality	Patient characteristics
Pharmacotherapy			
LABA+LAMA+ICS ¹	Yes	Single inhaler triple therapy compared to dual LABD therapy relative risk reduction: IMPACT: HR 0.72 (95% CI: 0.53, 0.99) ^{1a} ETHOS: HR 0.51 (95% CI: 0.33, 0.80) ^{1b}	Symptomatic people with a history of frequent and/or severe exacerbations
Non-pharmacological Therapy			
Smoking cessation ²	Yes	HR for usual care group compared to intervention group (smoking cessation) HR 1.18 (95% CI: 1.02, 1.37) ²	Asymptomatic or mildly symptomatic
Pulmonary rehabilitation ^{3#}	Yes	Old trials: RR 0.28 (95% CI 0.10, 0.84) ^{3a} New trials: RR 0.68 (95% CI 0.28, 1.67) ^{3b}	Hospitalized for exacerbations of COPD (during or ≤ 4 weeks after discharge)
Long-term oxygen therapy ⁴	Yes	NOTT: ≥ 19 hours of continuous oxygen vs ≤ 13 hours: 50% reduction ^{4a} MRC: ≥ 15 hours vs no oxygen: 50% reduction ^{4b}	PaO ₂ ≤ 55 mmHg or < 60 mmHg with <i>cor pulmonale</i> or secondary polycythemia
Noninvasive positive pressure ventilation ⁵	Yes	12% in NPPV (high IPAP level) and 33% in control HR 0.24 (95% CI 0.11, 0.49) ⁵	Stable COPD with marked hypercapnia
Lung volume reduction surgery ⁶	Yes	0.07 deaths/person-year (LVRS) vs 0.15 deaths/person-year (UC) RR for death 0.47 (p = 0.005) ⁶	Upper lobe emphysema and low exercise capacity

2023

- GOLD 2023 Report includes a subsection outlining information on **therapeutic interventions to reduce COPD mortality**
 - ICS+LAMA+LABA combination is cited as the only pharmacological therapy that has an effect on mortality with results from the IMPACT and ETHOS trials displayed in the report



Tratamiento no farmacológico de la EPOC

Patient Group	Essential	Recommended	Depending on Local Guidelines
A	<p>Smoking Cessation (can include pharmacological treatment)</p>	Physical Activity	<p>Flu Vaccination</p> <p>Pneumococcal Vaccination</p> <p>Pertussis Vaccination</p> <p>COVID-19 Vaccinations</p> <p>Shingles Vaccination</p>
B and E	<p>Smoking Cessation (can include pharmacological treatment)</p> <p>Pulmonary Rehabilitation</p>	Physical Activity	<p>Flu Vaccination</p> <p>Pneumococcal Vaccination</p> <p>Pertussis Vaccination</p> <p>COVID-19 Vaccinations</p> <p>Shingles Vaccination</p>



León
9 y 10 de Junio



Elección del inhalador

- Opinión de los pacientes y satisfacción con el dispositivo actual y previos.
- Destreza, fuerza y nivel cognitivo también pueden determinar la elección del dispositivo.
- Decisión compartida con el paciente.
- Los dispositivos de polvo seco solos son apropiados si el paciente puede realizar una **inspiración profunda y con fuerza**.
- Los dispositivos pMDI (presurizados) y los de nube requieren coordinación entre activación del dispositivo e inhalación. Se necesita una **inspiración lenta y profunda**.
- Comprobar con el paciente que entiende la técnica y es capaz de realizarla.
- En caso de imposibilidad de realizar una maniobra correcta valorar un nebulizador.
- Valorar tamaño, portabilidad y coste de los dispositivos.
- Los facultativos deben prescribir dispositivos que sean capaces de explicar su funcionamiento
- Idealmente utilizar **un único dispositivo**.
- Reevaluar en cada consulta la técnica de inhalación con el paciente.
- Valorar la técnica y la adherencia antes de pensar que el tratamiento no es eficaz.



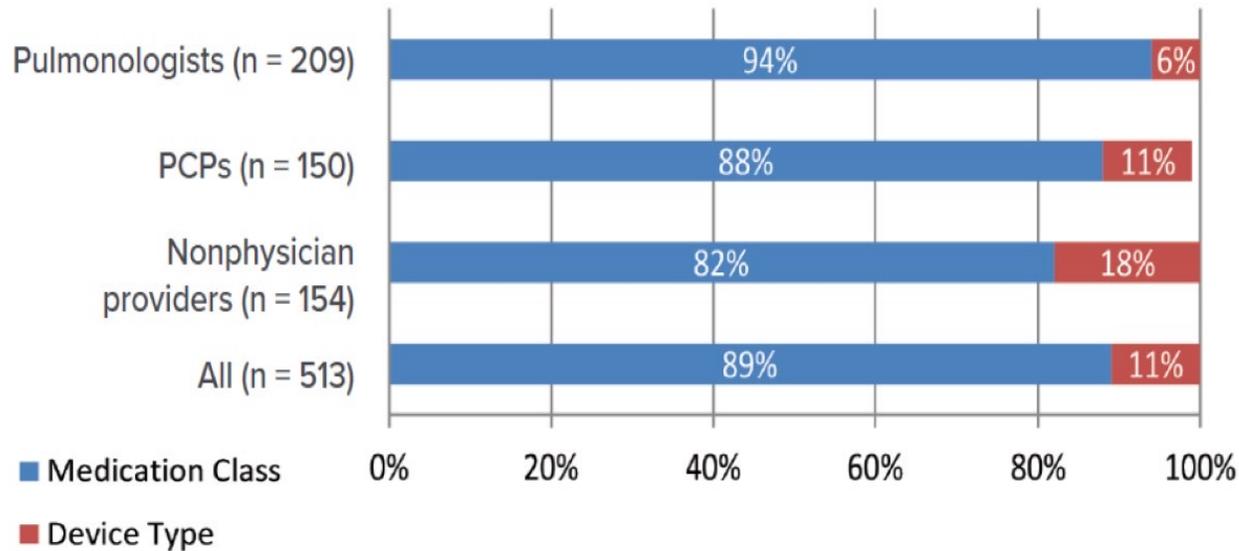


León
9 y 10 de Junio

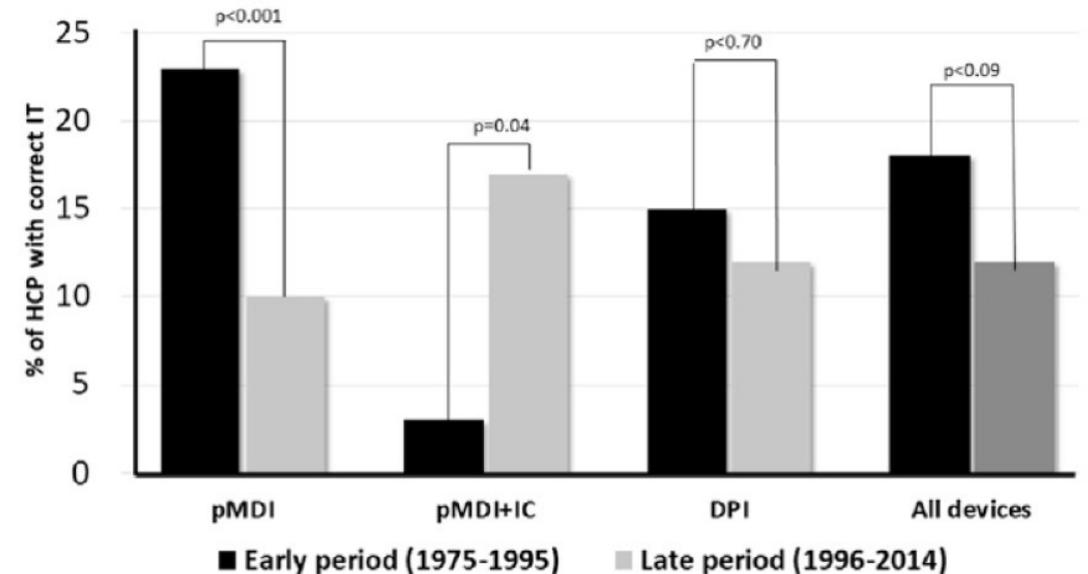


¿Sabemos explicar la técnica de inhalación?

Cuando se inicia un tratamiento broncodilatador a un paciente diagnóstico de EPOC, ¿Qué es más importante, el tipo de tipo de dispositivo o la molécula?



Correct Inhalation Technique of HCPs



El 90% de los médicos prescriben el inhalador por el tipo de molécula y no por el dispositivo¹

Menos del 15% de sanitarios saben realizar la técnica de inhalación de forma correcta²



León
9 y 10 de Junio



Simplificación del tratamiento broncodilatador

2022²

INITIAL PHARMACOLOGICAL TREATMENT

<p>≥ 2 moderate exacerbations or ≥ 1 leading to hospitalization</p>	<p>Group C</p> <p>LAMA</p>	<p>Group D</p> <p>LAMA or LAMA + LABA* or ICS + LABA**</p> <p><small>*Consider if highly symptomatic (e.g. CAT > 20) **Consider if eos ≥ 300</small></p>
<p>0 or 1 moderate exacerbations (not leading to hospital admission)</p>	<p>Group A</p> <p>A Bronchodilator</p>	<p>Group B</p> <p>A Long Acting Bronchodilator (LABA or LAMA)</p>
	<p>mMRC 0-1, CAT < 10</p>	<p>mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10</p>

FIGURE 4.2

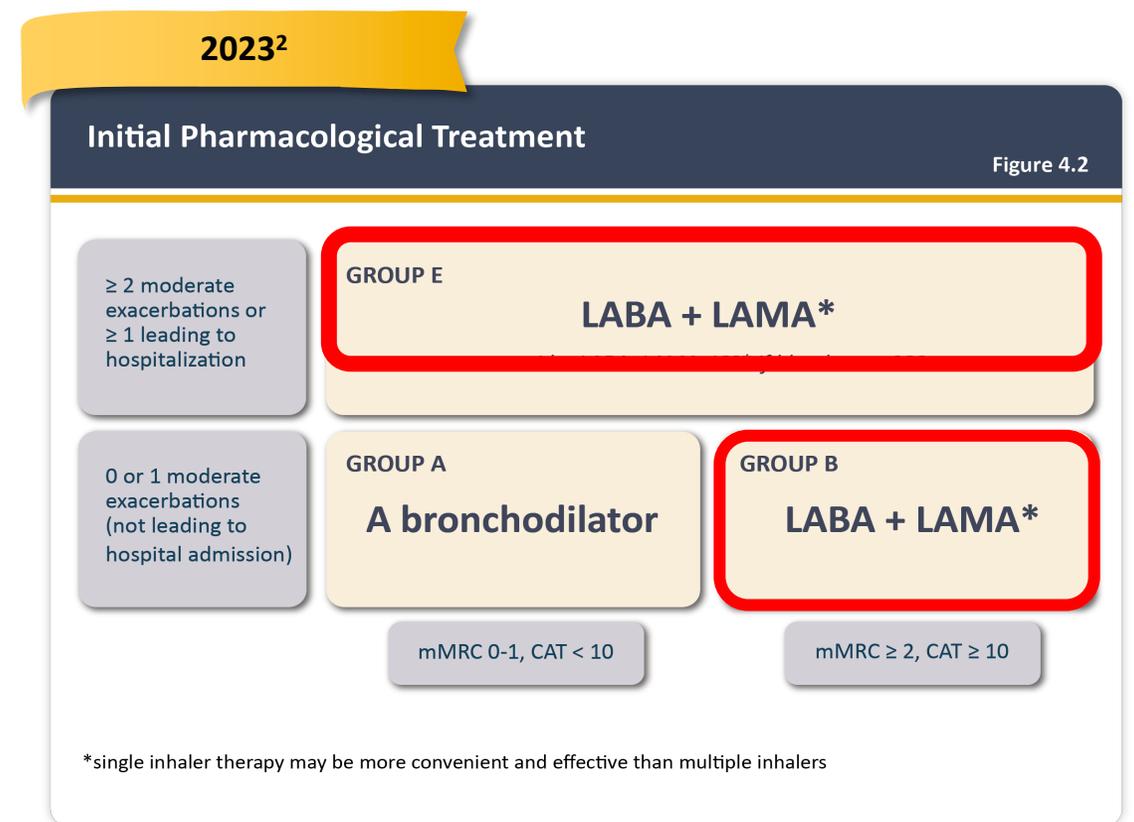
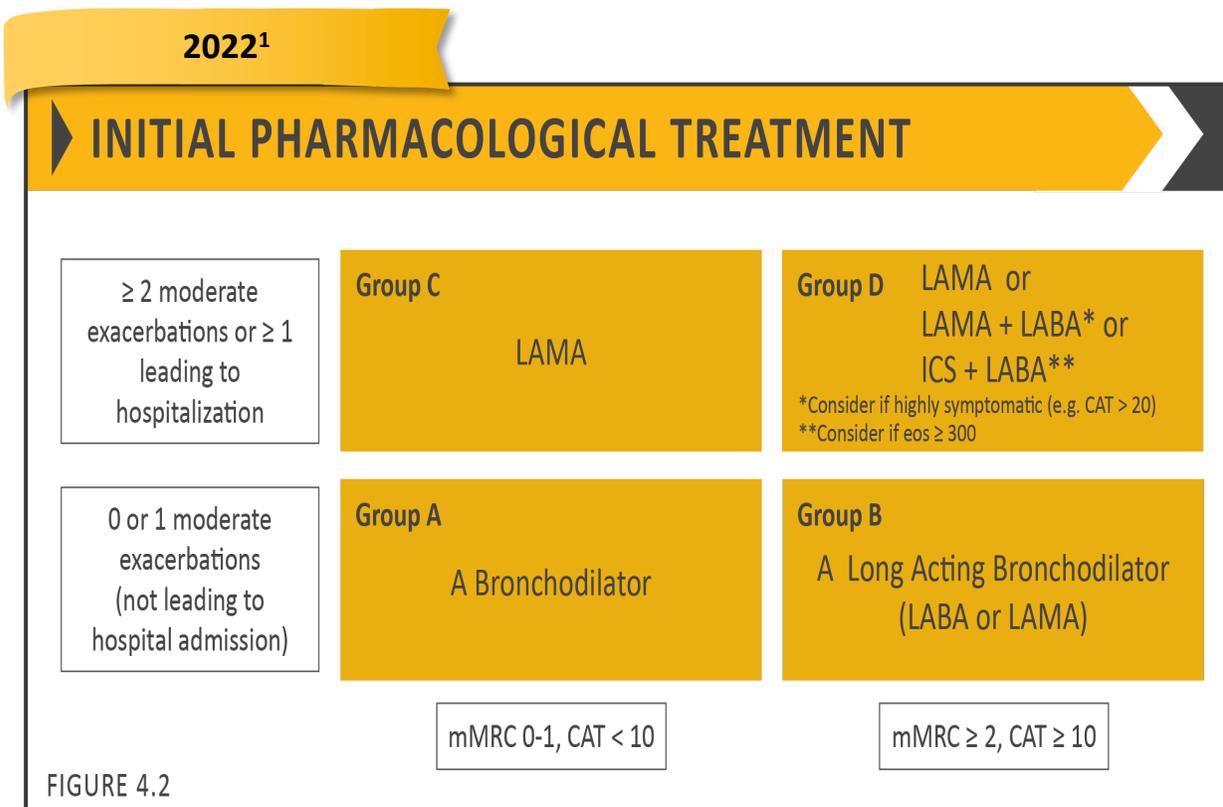
2011¹

<p>Primera elección Segunda elección</p>	GOLD 4	<p>(C)</p> <p>LABA/ICS or LAMA</p>	<p>(D)</p> <p>LABA/ICS or LAMA</p>	<p>≥ 2</p>
	GOLD 3	<p>LABA + LAMA</p>	<p>LABA/ICS + LAMA; LABA/ICS + PDE4; LAMA + PDE4</p>	
	GOLD 2	<p>SABA or SAMA p.r.n.</p>	<p>LAMA or LABA</p>	<p>< 2</p>
	GOLD 1	<p>SABA + SAMA; LABA or LAMA</p> <p>(A)</p>	<p>LABA + LAMA</p> <p>(B)</p>	
		<p>mMRC 0-1 CAT < 10</p>	<p>mMRC 2+ CAT 10+</p>	<p>Exacerbaciones/año</p>

1. Adaptado de Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2011; 2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2022.



La doble broncodilatación debe ser la primera opción en pacientes de los grupos B y E



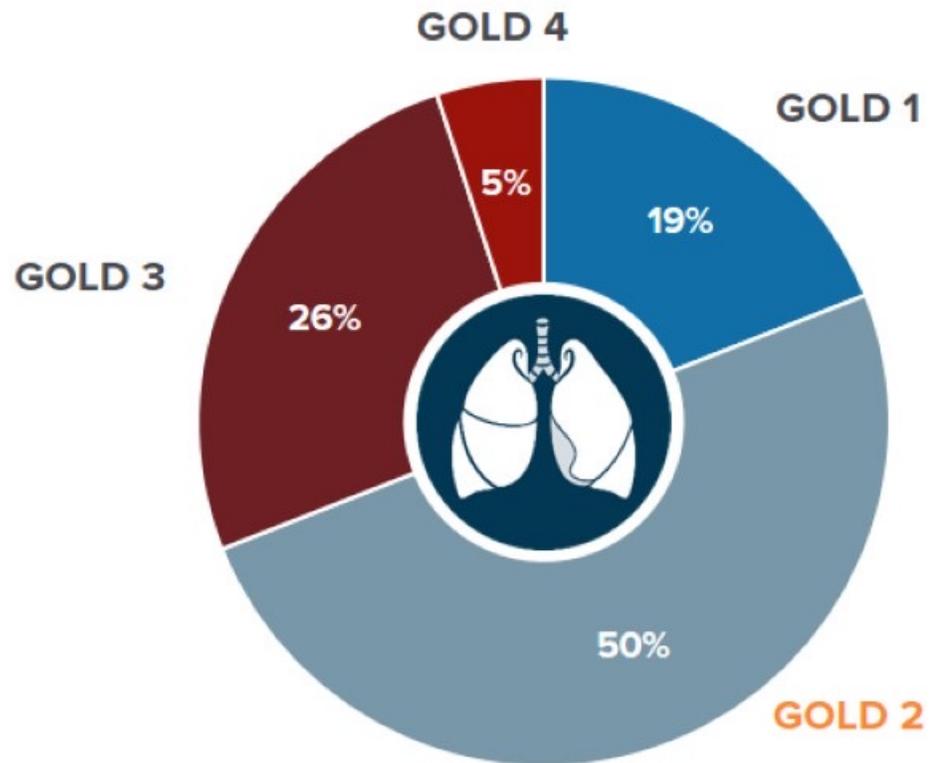


León
9 y 10 de Junio



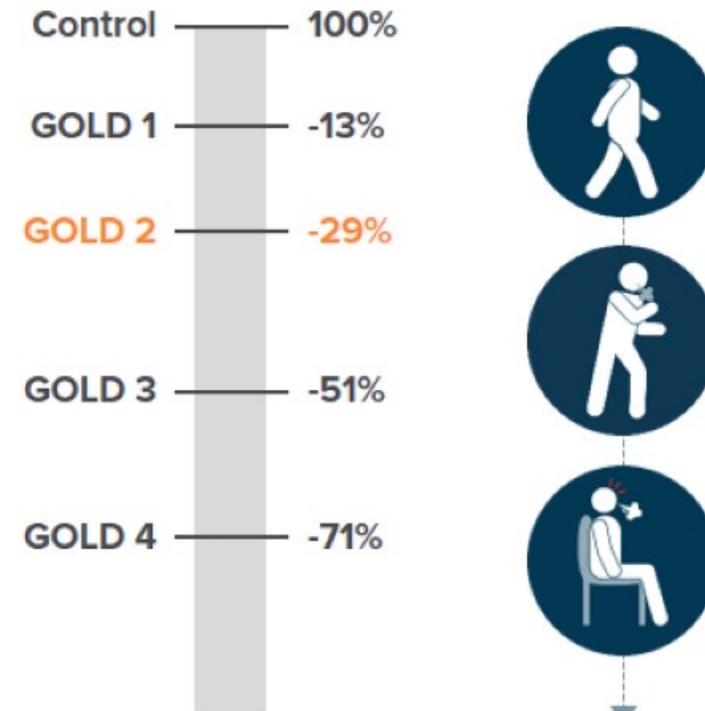
Importancia del grado de obstrucción al diagnóstico

Más del 80% de los pacientes con EPOC al diagnóstico son GOLD 2 o inferior



El deterioro de la actividad física se acelera en los pacientes con obstrucción moderada

Reducción del número de pasos

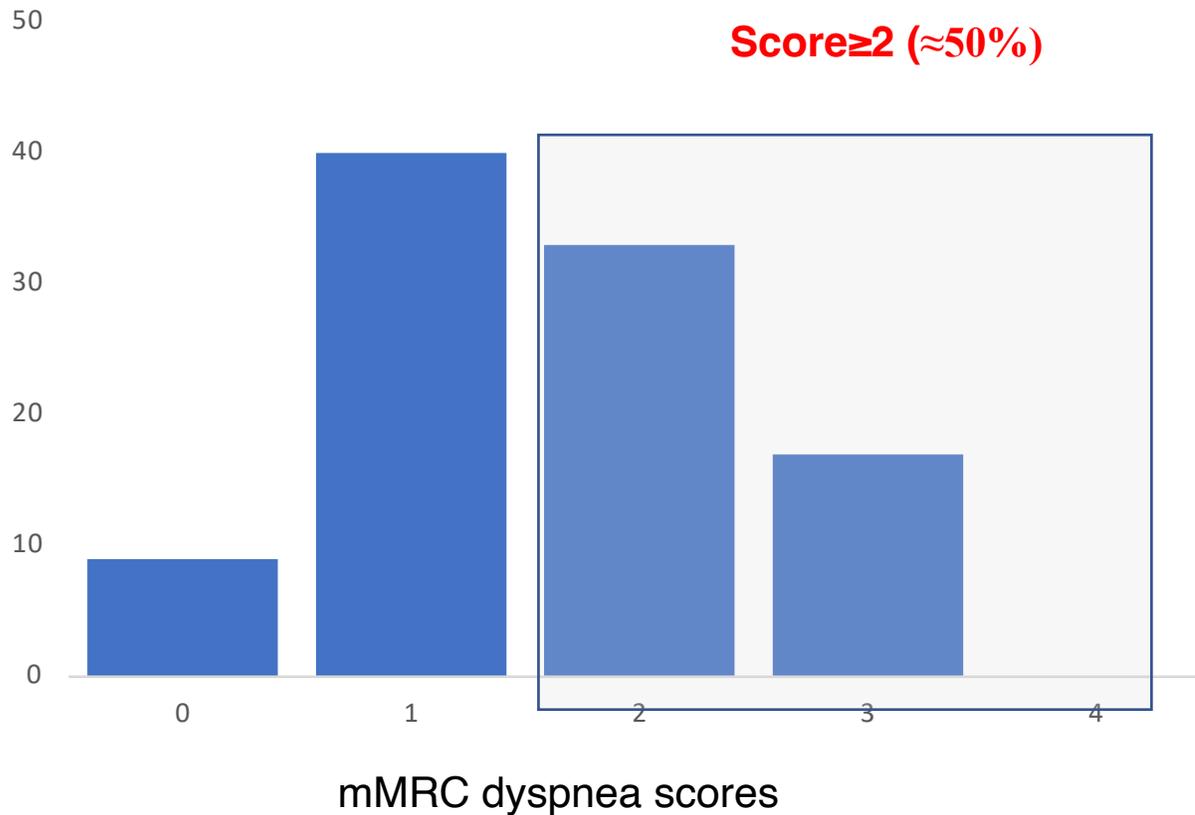


Mapel DW, et al. *Int J COPD* 2011
Troosters T, et al. *Respir Med* 2010

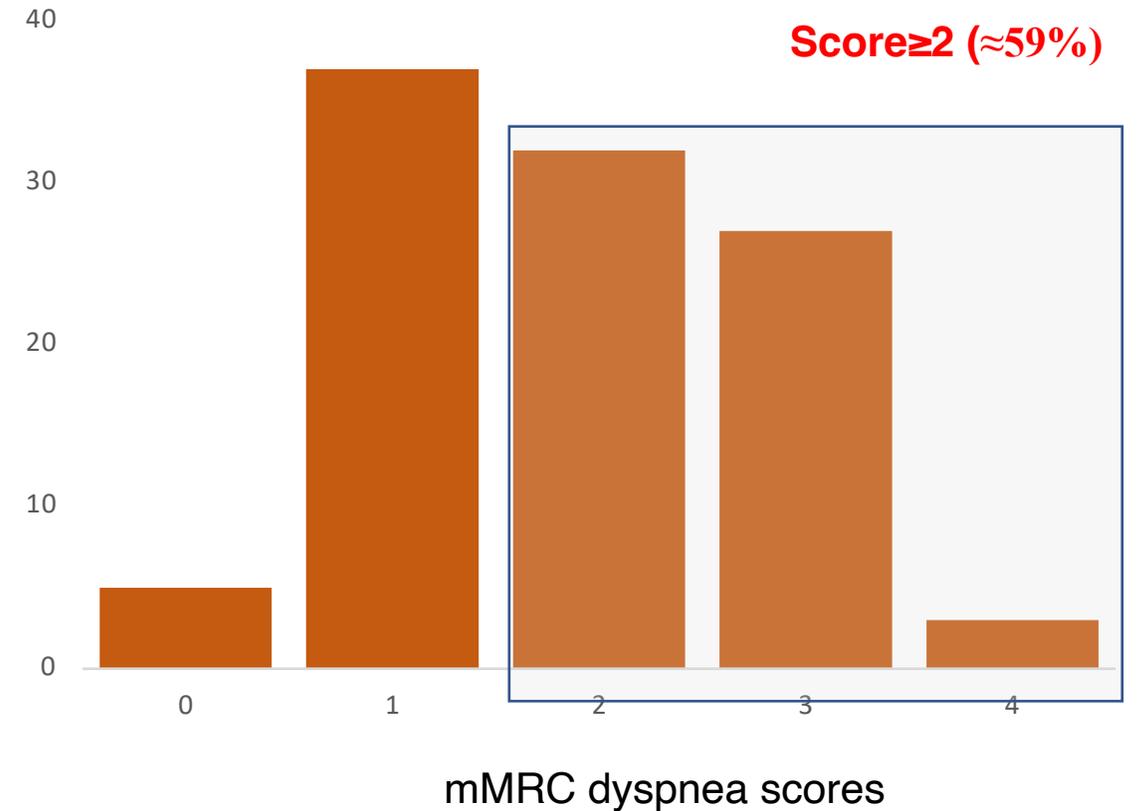


Persistencia de síntomas en pacientes con un solo inhalador

Pacientes con EPOC leve/moderado (n=454)



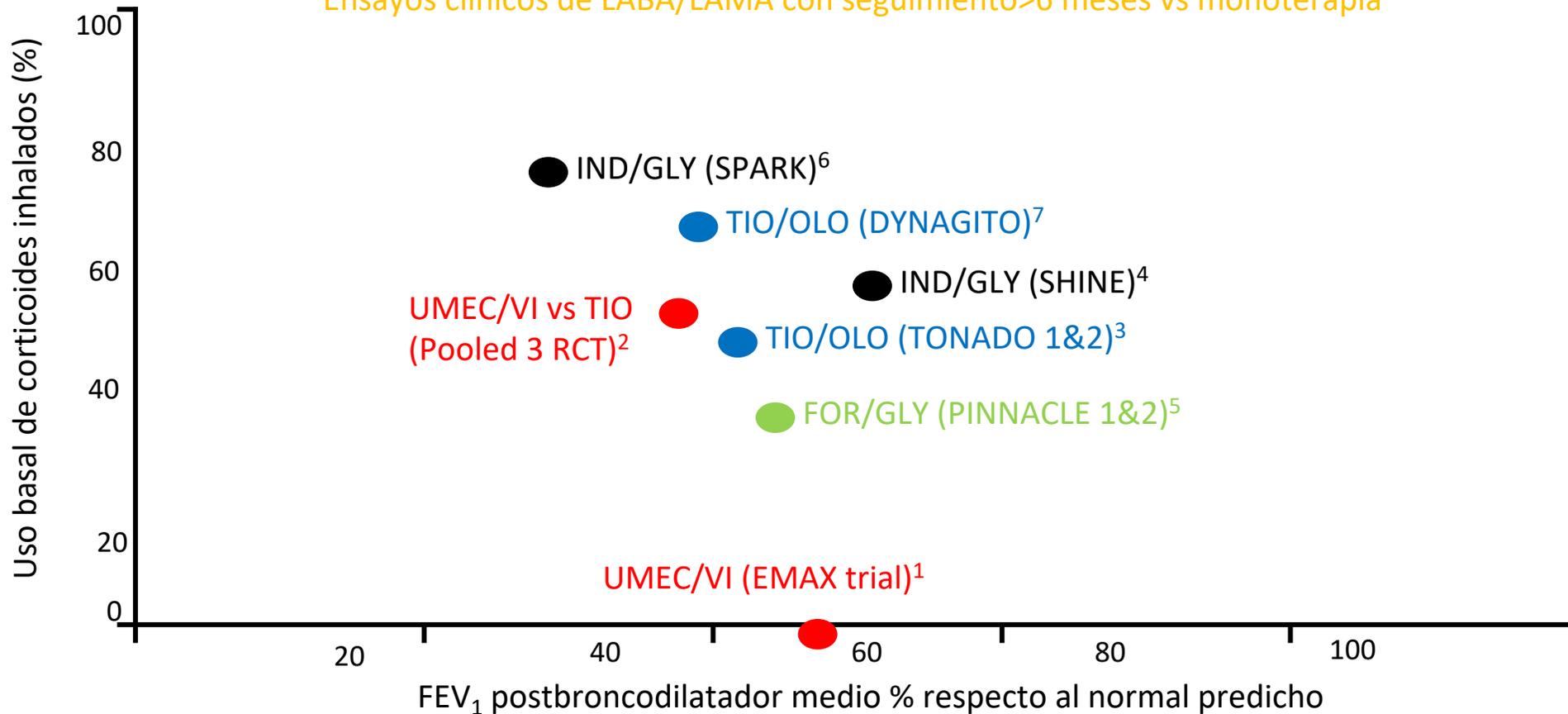
Pacientes con EPOC grave/muy grave (n=235)





Uso concomitante de corticoides inhalados en ensayos clínicos con LAMA/LABA

Ensayos clínicos de LABA/LAMA con seguimiento >6 meses vs monoterapia



1. Jones P, et al. BTS Winter meeting 2018 ·#P247; 2. Maleki-Yazdir MR, et al. Adv Ther 2017; 3. Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 4. Bateman ED, et al. Eur Respir J 2013; 5. Martinez FJ, et al. Chest 2017; 6. Wedzicha JA, et al. Lancet Respir Med 2013; 7. Calverley PMA, et al. Lancet Respir Med 2018



Doble broncodilatación vs monoterapia

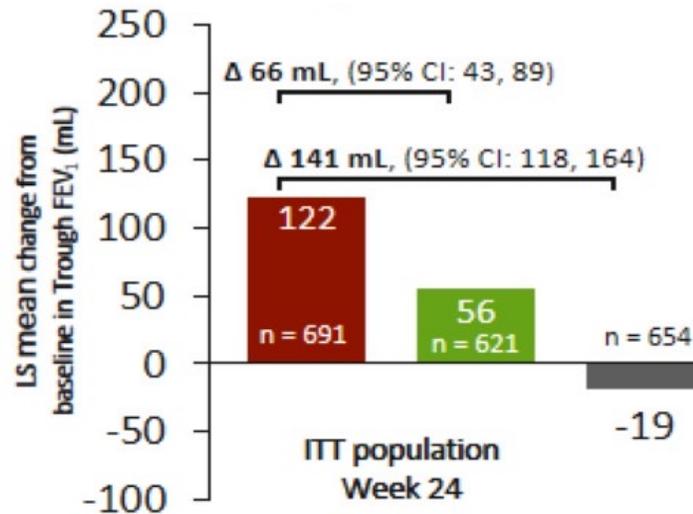
- **Endpoint primario:** mejoría del FEV₁ en la semana 24
- **Otras variables:** uso de medicación de rescate, CAT, SGRQ, tiempo hasta la primera exacerbación o CID.

Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial

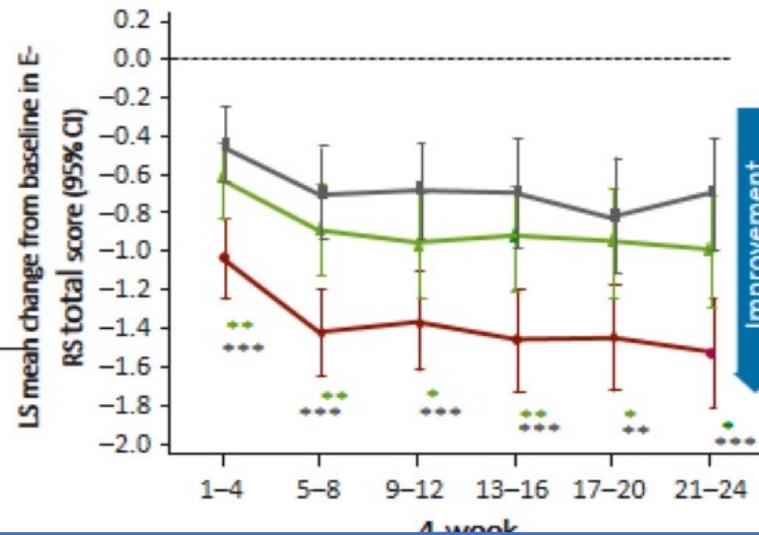


François Maltais^{1*}, Leif Bjermer², Edward M. Kerwin³, Paul W. Jones⁴, Michael L. Watkins⁵, Lee Tombs⁶, Ian P. Naya⁴, Isabelle H. Boucot⁴, David A. Lipson^{7,8}, Chris Compton⁹, Mitra Vahdati-Bolouri⁹ and Claus F. Vogelmeier¹⁰

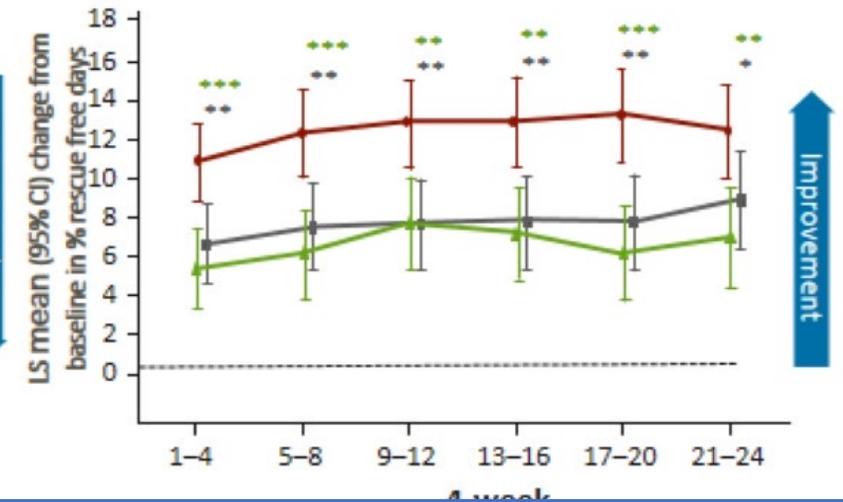
Función pulmonar



Síntomas respiratorios



Uso de medicación de rescate



La doble broncodilatación produce una rápida mejoría de los síntomas y menor utilización de tratamiento de rescate

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ UMEC/VI vs SAL

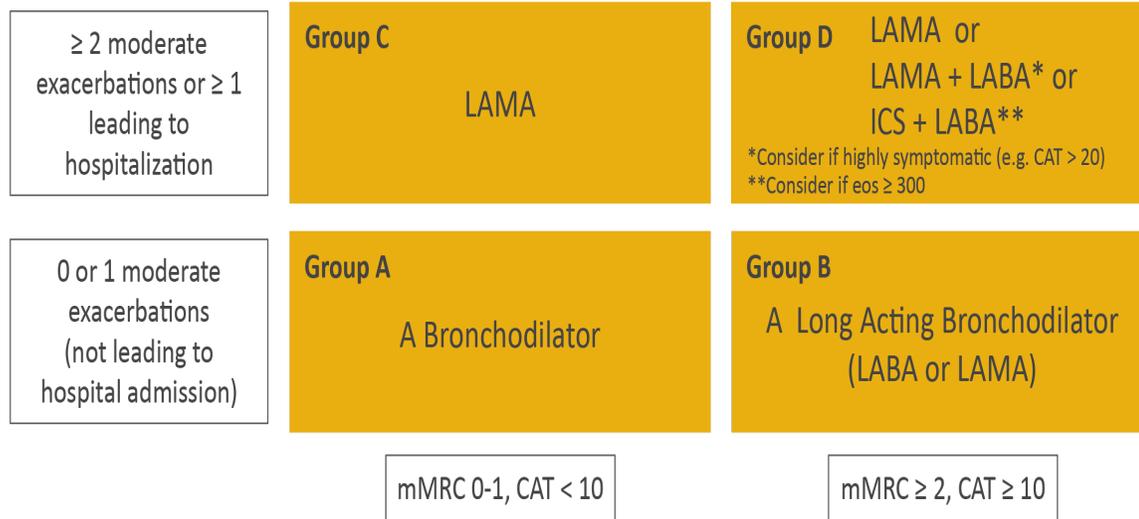
ITT population ■ UMEC/VI 62.5/25 µg QD ■ UMEC 62.5 µg QD ■ SAL 50 µg BID



La triple terapia se debería considerar como tratamiento inicial en pacientes del grupo E con eosinófilos >300 cel/ μ l

2022¹

INITIAL PHARMACOLOGICAL TREATMENT



2023²

Initial Pharmacological Treatment

Figure 4.2



*single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers

As there are no direct data in the literature concerning initiation of triple therapy treatment in newly diagnosed patients, there is a rationale for GOLD to reserve this treatment for patients with a high eosinophil count (≥300 cells/ μ L). As in the 2022 report, it is noted that the eos of <100 cells/ μ L and ≥300 cells/ μ L should be regarded not as precise cut-off values, but as estimated values that can predict different probabilities of treatment benefit

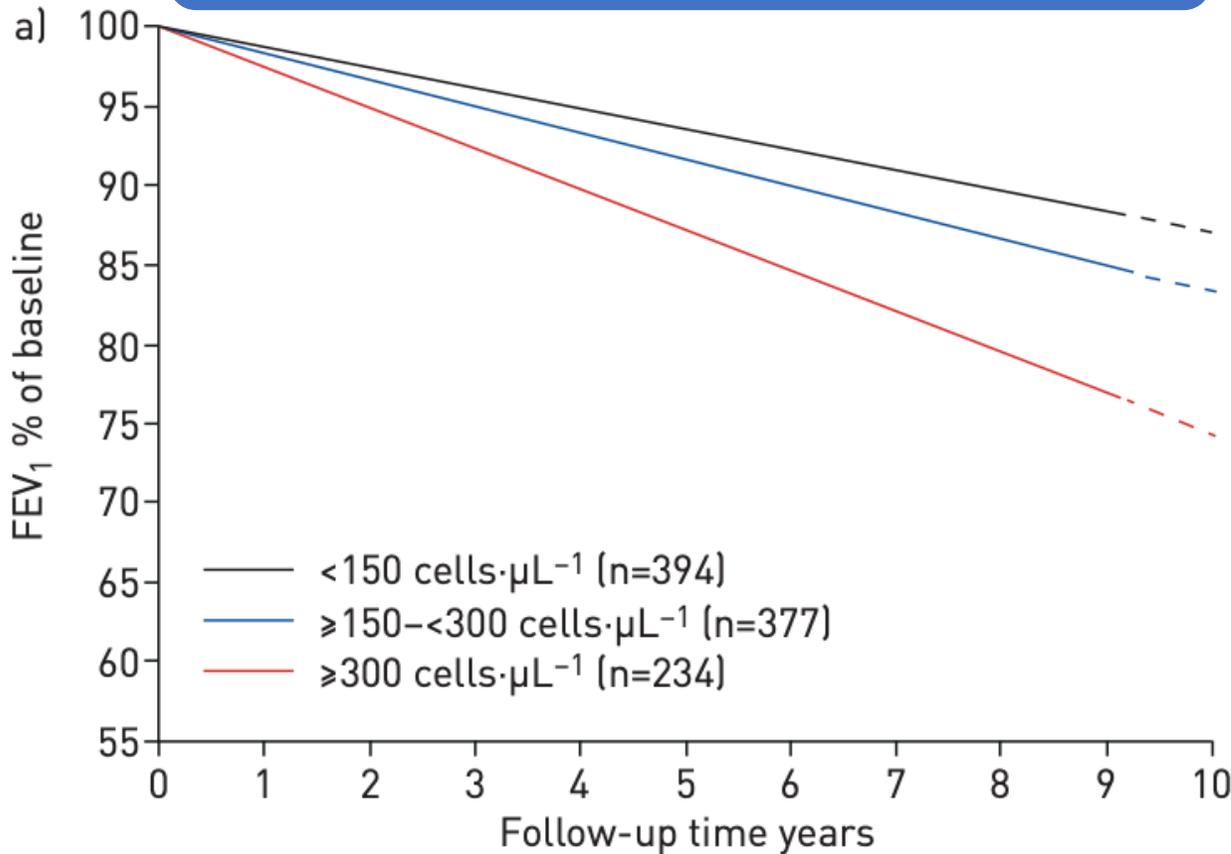


León
9 y 10 de Junio

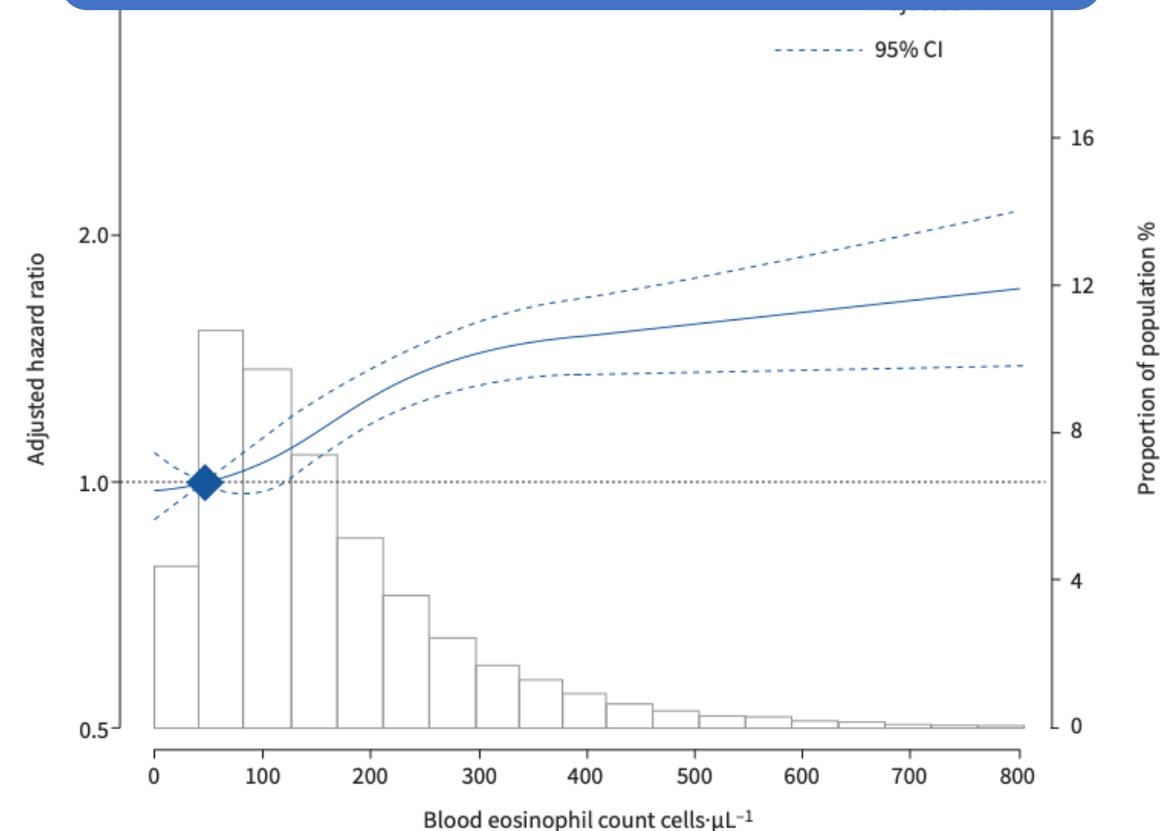


Eosinófilos como marcador de progresión de la EPOC

Los eosinófilos se relacionan con el empeoramiento de la función pulmonar en pacientes EPOC¹



En fumadores activos, unos eosinófilos >300 cel/ul se asocian con mayor riesgo de desarrollo de EPOC²

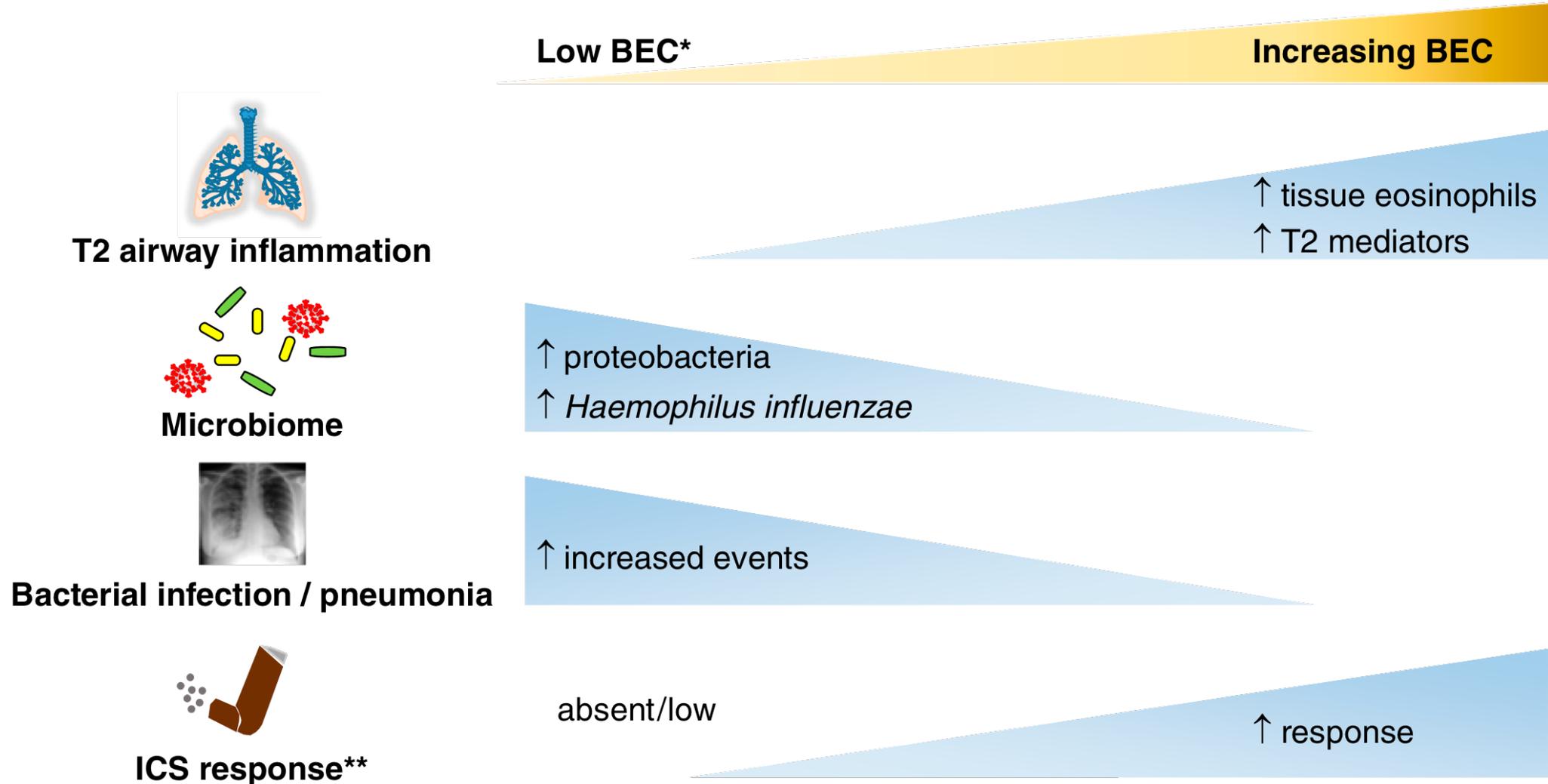




León
9 y 10 de Junio



Los eosinófilos como biomarcadores en la EPOC





¿Cuál es el beneficio de la triple terapia broncodilatadora?

Semanas	Objetivos primarios: FEV ₁ y/o SGRQ			
	TRILOGY ²²	KRONOS ²⁹	FULFIL ²⁶	
	52	24	24	52
Brazos del estudio (número de pacientes)	BDP/FOR/GB /12h (687) BDP/FOR (680)	1 BUD/FOR/GB /12h (639) 2 FOR/GB /12h (625) 3 BUD/FOR /12H (314) 4 BUD + FOR en dos dispositivos /12 h (318)	FF/UMEC/VI /24h (911) BUD/FOR /12h (899)	FF/UMEC/VI /24h (210) BUD/FOR /12h (220)
Previo a aleatorización	BDP/FOR /12h	Ipratropio /6h CI permitidos si estable las últimas 4 semanas	Tratamientos previos	
Criterios de inclusión (FEV₁, agudizaciones y CAT)	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ < 50 % • ≥ 1 agudización moderada o severa en el último año • CAT ≥ 10 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ ≥ 25 < 80 % • No se requirió historia de agudizaciones • CAT ≥ 10 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ < 50 % o • FEV₁ ≥ 50 < 80 % junto con ≥ 2 agudizaciones moderadas o ≥ 1 agudización severa en el último año • CAT ≥ 10 	

Exacerbaciones moderadas/graves

23% TRILOGY
IC 95% (0.65-0.92)

52% KRONOS
Razón de tasas 0.48 vs doble broncodilatación (p<0.001)

35% FULFIL
IC 95% (0.37-0.82)



¿Cuál es el beneficio de la triple terapia broncodilatadora?

Semanas	Objetivo primario: tasas de agudizaciones		
	TRIBUTE ²⁴	ETHOS ³⁰	IMPACT ²⁷
	52	52	52
Brazos del estudio (número de pacientes)	BDP/FOR/GB /12h (764) IND/GLI (768)	1 BUD320/FOR/GB /12 h (2137) 2 BUD1600/FOR/GB /12h (2137) 3 FOR/GB /12h (2120) 4 BUD/FOR /12H (2131)	FF/UMEC/VI /24h (4151) FF/VI /24h (4134) UMEC/VI /24h (2070)
Previo a aleatorización	IND/GB /24h	Ipratropio /6h CI permitidos si el paciente estaba en tratamiento con ellos	Tratamientos previos
Criterios de inclusión (FEV₁, agudizaciones y CAT)	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ < 50 % • ≥ 1 agudización moderada o severa en el último año • CAT ≥ 10 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ ≥ 25 < 65 % • ≥ 1 agudización moderada/severa (si FEV₁ < 50 %) o ≥ 2 agudizaciones moderadas o ≥ 1 severa (si FEV₁ ≥ 50% en el último año • CAT ≥ 10 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ < 50 % + ≥ 1 agudización moderada/severa en el último año • FEV₁ ≥ 50 < 80 % junto con ≥ 2 agudizaciones moderadas o ≥ 1 agudización severa en el último año • CAT ≥ 10

 **Exacerbaciones moderadas/graves**

15% TRIBUTE

IC 95% (0.72-0.99), p 0.043

25% ETHOS

vs doble broncodilatación
 IC 95% (0.77-0.93) p<0.001

13% vs ICS/LABA IC 95% (0.79-0.95) p=0.003

25% IMPACT

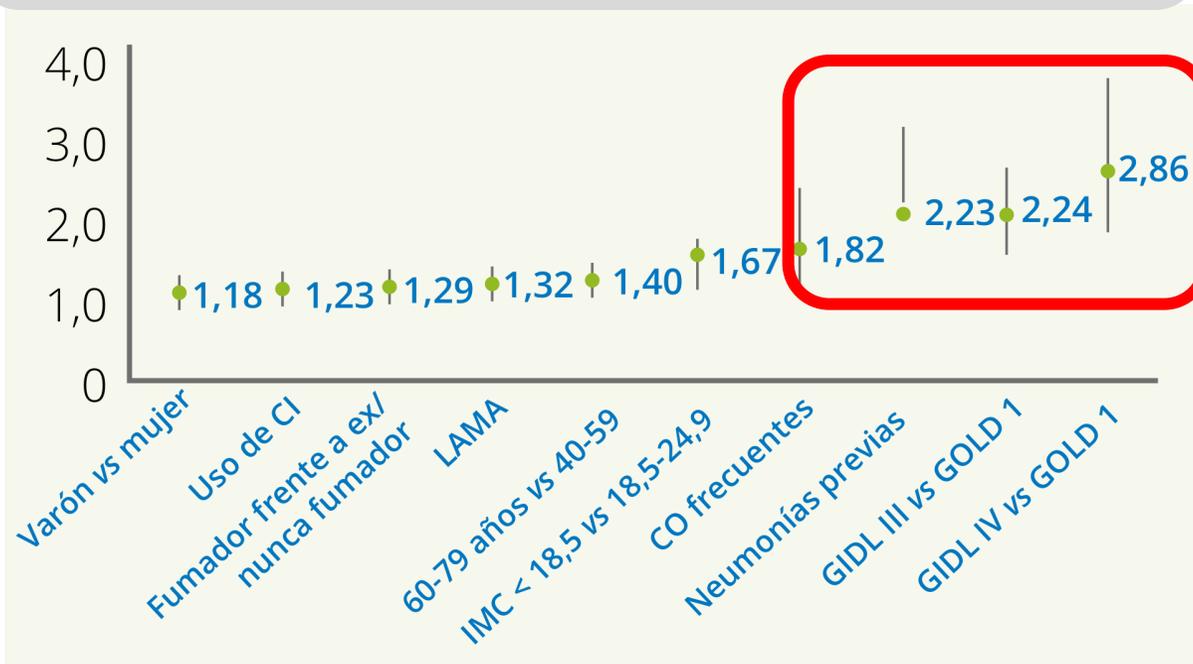
vs doble broncodilatación
 IC 95% (0.70-0.81) P<0.001

15% vs ICS/LABA IC 95% (0.70-0.80) p<0.001



¿Cuál es el beneficio de la triple terapia broncodilatadora?

El riesgo de neumonías con triple terapia aumentaba los pacientes más graves, con antecedente de neumonías o uso de corticoides orales



NNT vs LABA/LAMA

8.6 para evitar una agudización si eos > 300 u/l

43.6 si eos < 300 u/l

196 para ocasionar una neumonía



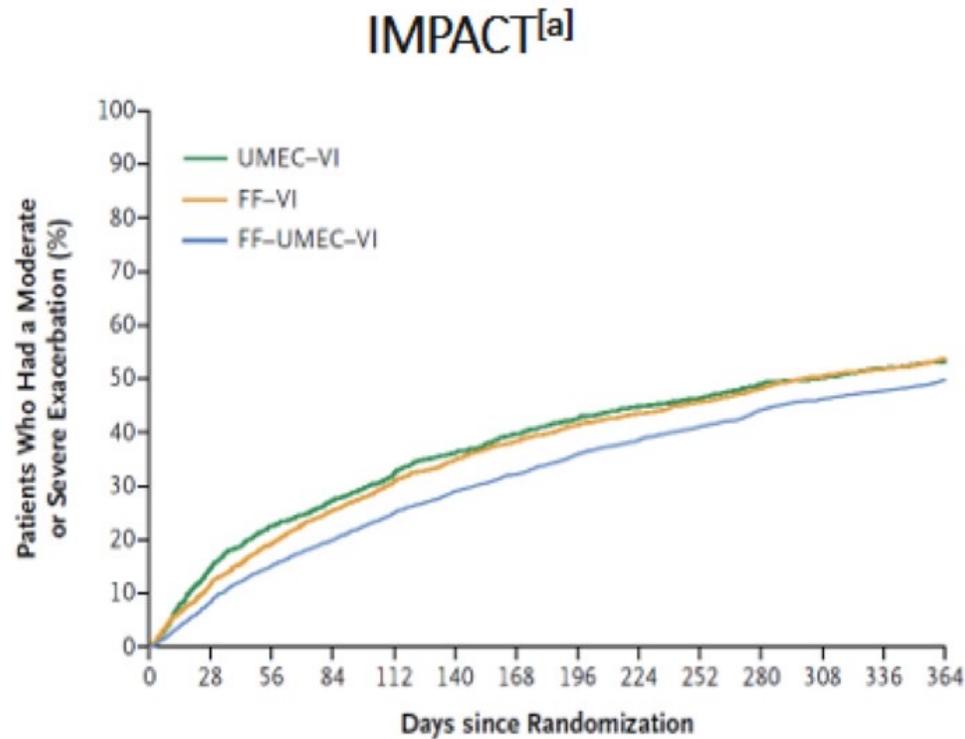
NNT vs ICS/LABA

4 para aumentar el FEV₁ 100 ml

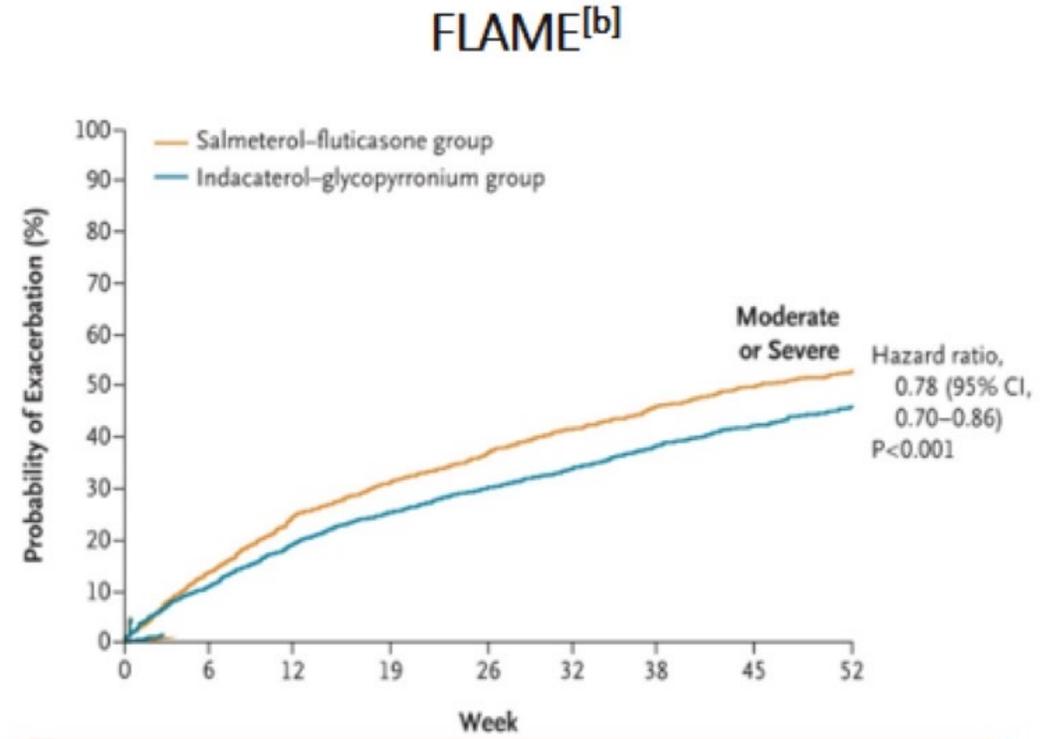
26 para evitar una agudización



¿Estos datos son contradictorios con estudios previos? IMPACT y FLAME



Más del 50% de los pacientes habían tenido dos o más exacerbaciones previas



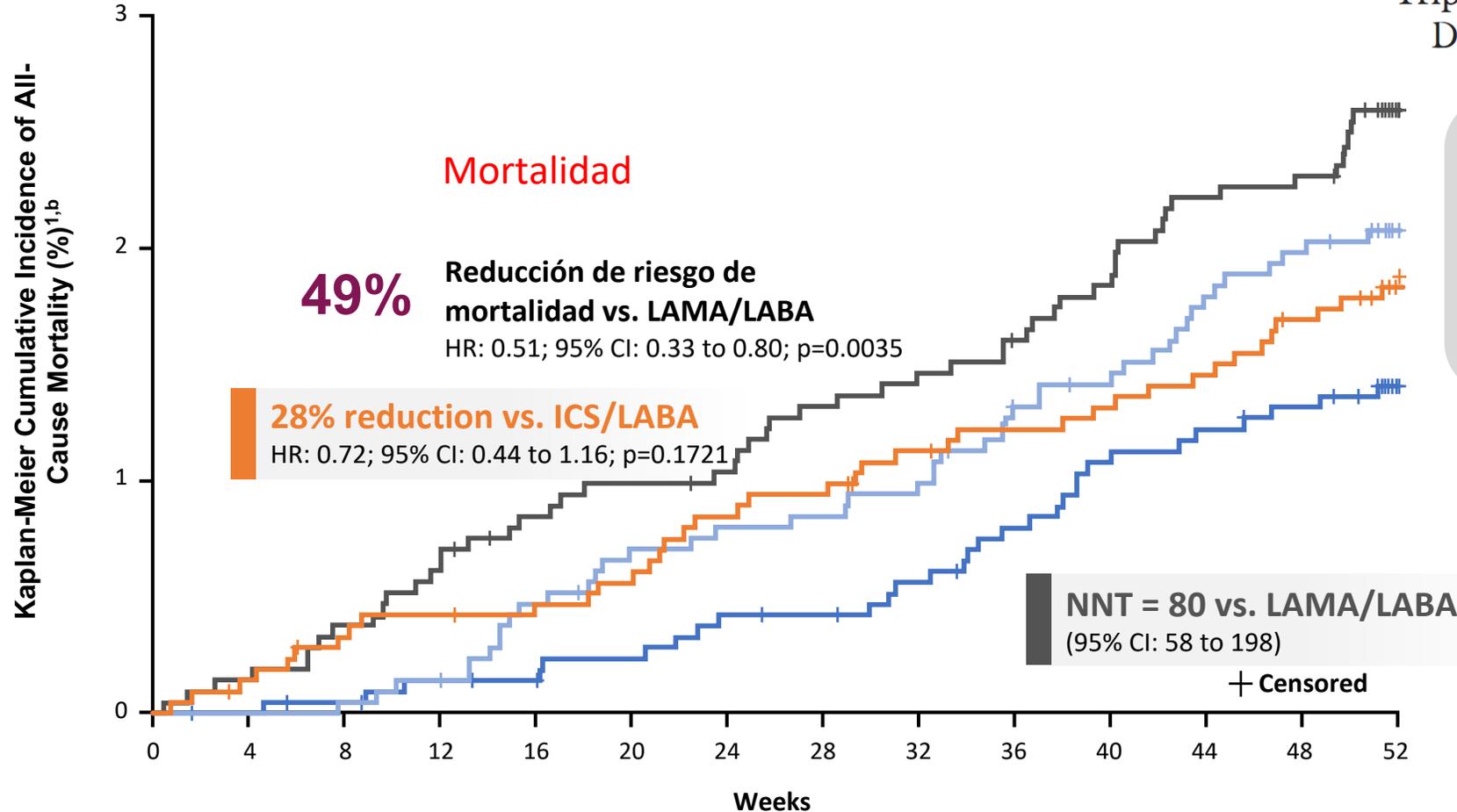
El 80% de los pacientes habían tenido solo una exacerbación el año previo



Triple terapia y reducción de mortalidad

ORIGINAL ARTICLE

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



N=8509 pacientes
EPOC FEV₁<50% y al menos 1 exacerbación en los últimos 12 meses, o FEV₁ 50-80% y 2 o más exacerbaciones moderadas o 1 grave.

BUD/GLY/FORM 320/14.4/10 µg

BUD/GLY/FORM 160/14.4/10 µg

GLY/FORM 14.4/10 µg

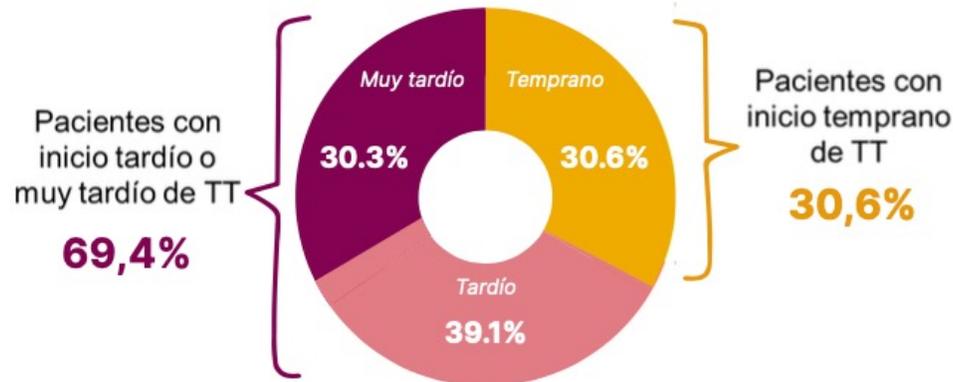
BUD/FORM 320/10 µg



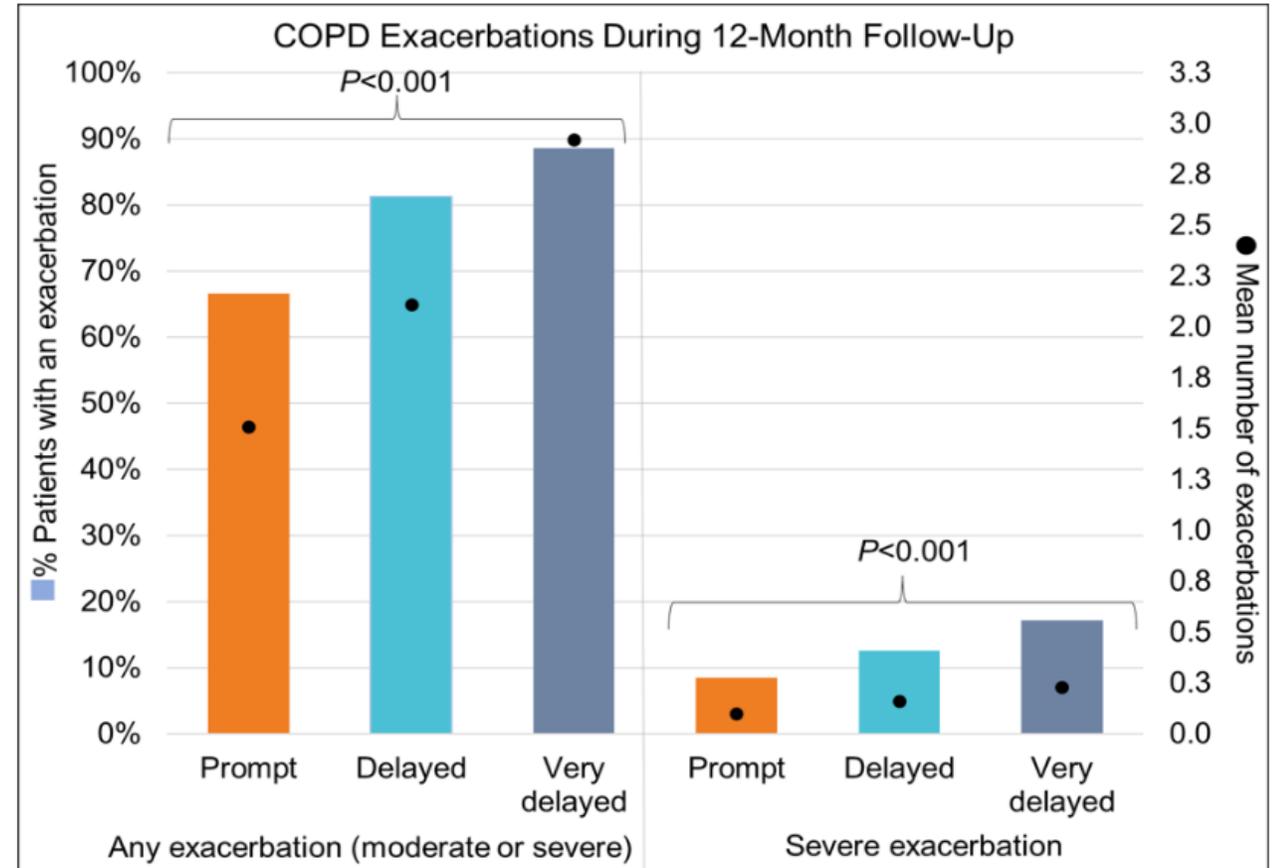
Importancia de optimizar el tratamiento precoz en la EPOC



El inicio de la triple terapia de manera temprana se asoció a una cantidad significativamente menor de exacerbaciones vs inicio tardío



El tiempo medio hasta el inicio de TT posterior a una exacerbación severa o 2 moderadas fue de **4 meses**.





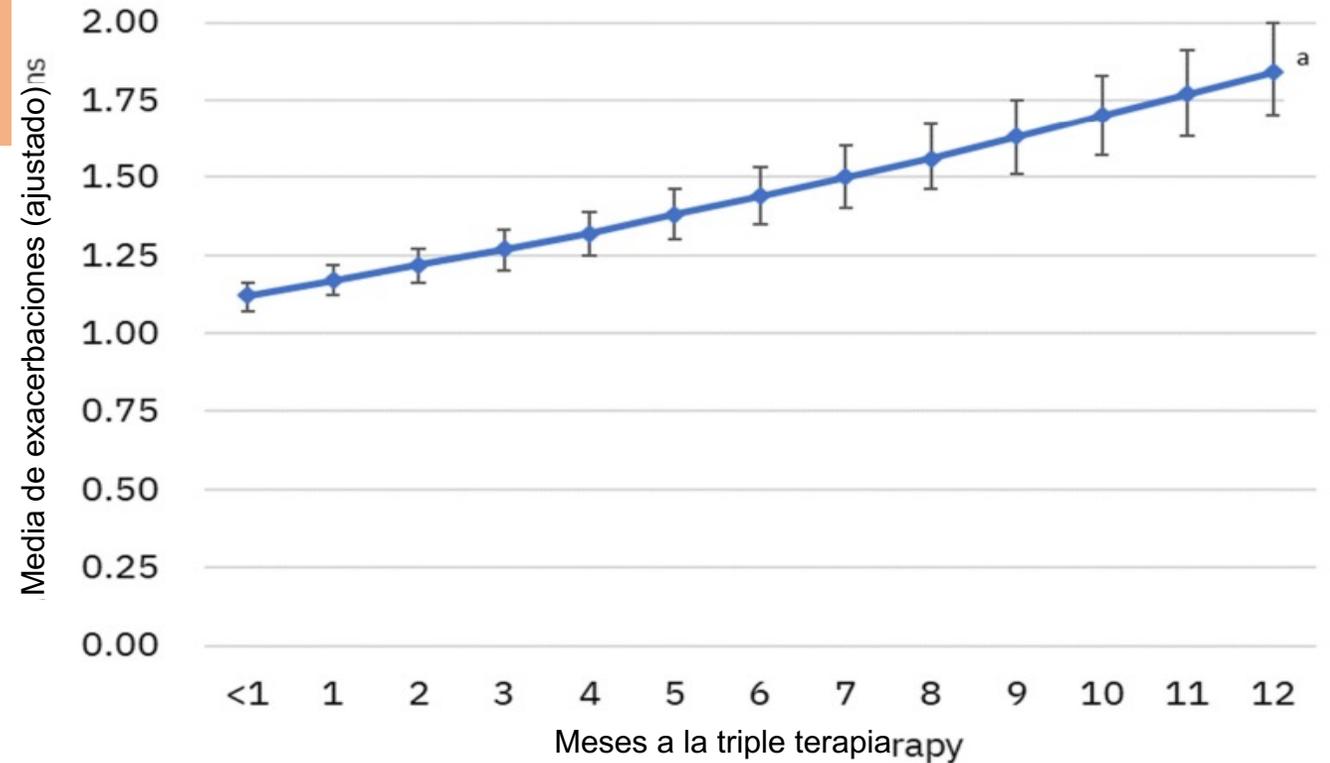
Importancia de optimizar el tratamiento precoz en la EPOC



El inicio de la triple terapia de manera temprana se asoció a una cantidad significativamente menor de exacerbaciones vs inicio tardío



Cada 30 días de retraso representó un incremento del 11% de presentar exacerbaciones en los siguientes 12 meses después del evento índice.





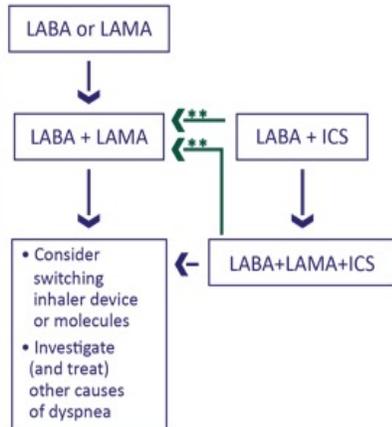
Modificaciones del tratamiento durante el seguimiento

2022¹

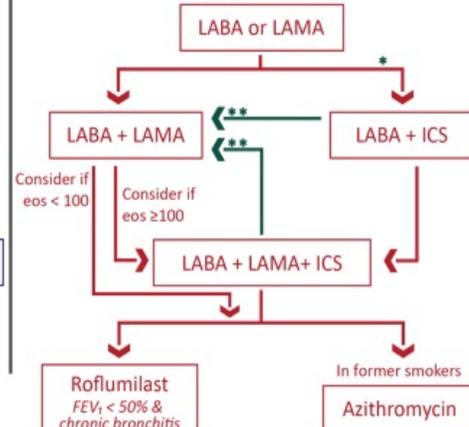
FOLLOW-UP PHARMACOLOGICAL TREATMENT

- IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.
- IF NOT:
 - ✓ Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
 - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
 - ✓ Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
 - ✓ Assess response, adjust and review
 - ✓ These recommendations do not depend on the ABCD assessment at diagnosis

• DYSPNEA •



• EXACERBATIONS •



eos = blood eosinophil count (cells/ μ L)
 * Consider if eos \geq 300 or eos \geq 100 AND \geq 2 moderate exacerbations / 1 hospitalization
 ** Consider de-escalation of ICS or switch if pneumonia, inappropriate original indication or lack of response to ICS

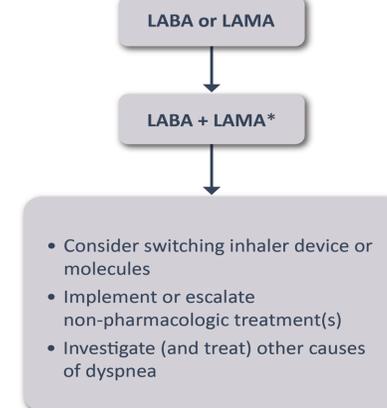
2023²

Follow-up Pharmacological Treatment

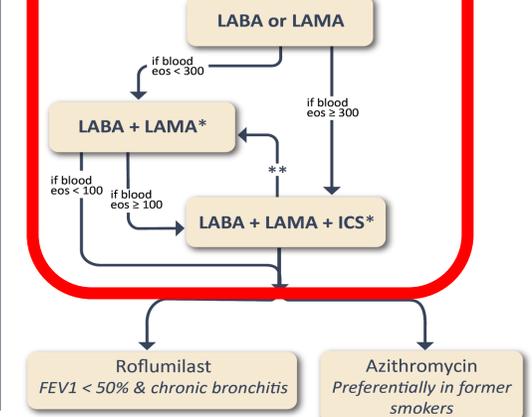
Figure 4.4

- IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.
- IF NOT:
 - Check adherence, inhaler technique and possible interfering comorbidities
 - Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
 - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
 - Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
 - Assess response, adjust and review
 - These recommendations do not depend on the ABE assessment at diagnosis

DYSPNEA



EXACERBATIONS



*Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers
 **Consider de-escalation of ICS if pneumonia or other considerable side-effects. In case of blood eos \geq 300 cells/ μ L de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations



¿Dónde queda la combinación ICS/LABA?

¿Dónde quedan los ICS+LABA?

- GOLD 2023 ha **eliminado las recomendaciones para ICS/LABA** en el manejo inicial y seguimiento de los algoritmos diagnósticos.
- Si se necesitan corticoides inhalados, la combinación **ICS+LAMA+LABA es la opción preferida** que se ha demostrado superior.
- Los pacientes EPOC sin características de asma tratados con ICS+LABA bien controlados se puede mantener el tratamiento, pero:
 - Si desarrolla en el futuro **exacerbaciones**, se debería **escalar a triple terapia**.
 - Si el paciente presenta **síntomas**, debería considerarse el cambio a **LAMA+LABA**.

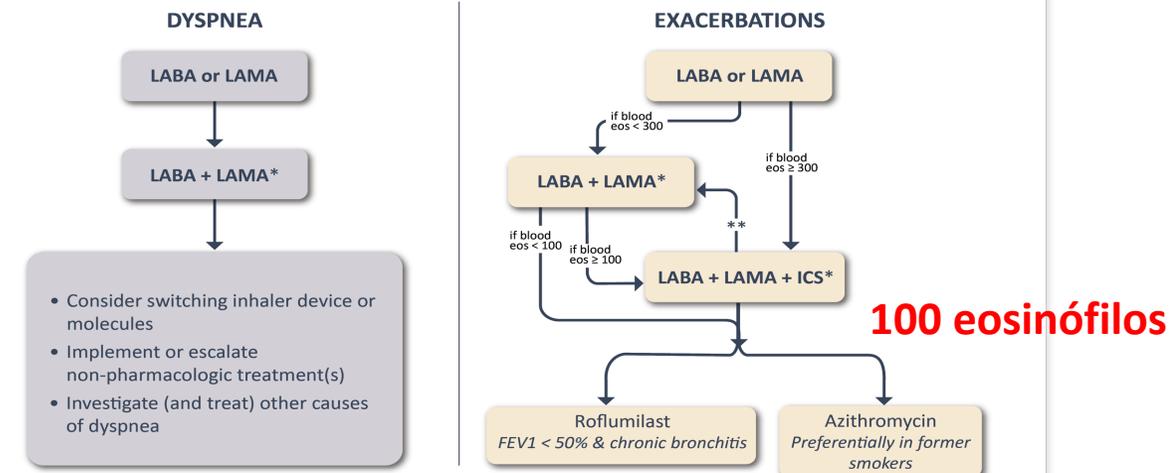


2023²

Follow-up Pharmacological Treatment

Figure 4.4

- 1 IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.
- 2 IF NOT:
 - Check adherence, inhaler technique and possible interfering comorbidities
 - Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
 - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
 - Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
 - Assess response, adjust and review
 - These recommendations do not depend on the ABE assessment at diagnosis



*Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers

**Consider de-escalation of ICS if pneumonia or other considerable side-effects. In case of blood eos ≥ 300 cells/ μ l de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations



En resumen, argumentos para utilizar corticoides inhalados

2023

STRONGLY FAVORS USE

- History of hospitalization(s) for exacerbations of COPD[#]
- ≥ 2 moderate exacerbations of COPD per year[#]
- Blood eosinophils ≥ 300 cells/ μ L
- History of, or concomitant asthma

FAVORS USE

- 1 moderate exacerbation of COPD per year[#]
- Blood eosinophils 100 to < 300 cells/ μ L

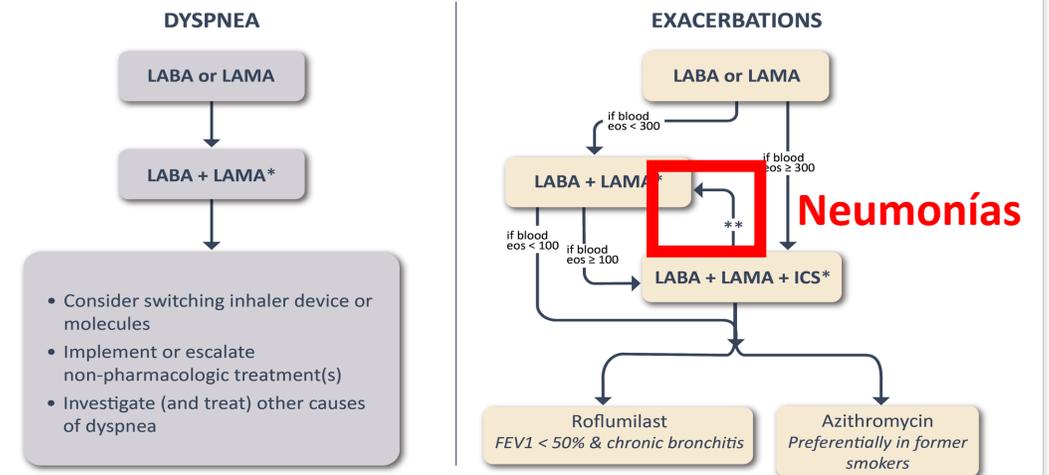
AGAINST USE

- Repeated pneumonia events
- Blood eosinophils < 100 cells/ μ L
- History of mycobacterial infection

Follow-up Pharmacological Treatment

Figure 4.4

- IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.
- IF NOT:
 - Check adherence, inhaler technique and possible interfering comorbidities
 - Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
 - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
 - Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
 - Assess response, adjust and review
 - These recommendations do not depend on the ABE assessment at diagnosis



*Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers

**Consider de-escalation of ICS if pneumonia or other considerable side-effects. In case of blood eos ≥ 300 cells/ μ L de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations



En resumen, argumentos para utilizar corticoides inhalados

STRONGLY FAVORS USE

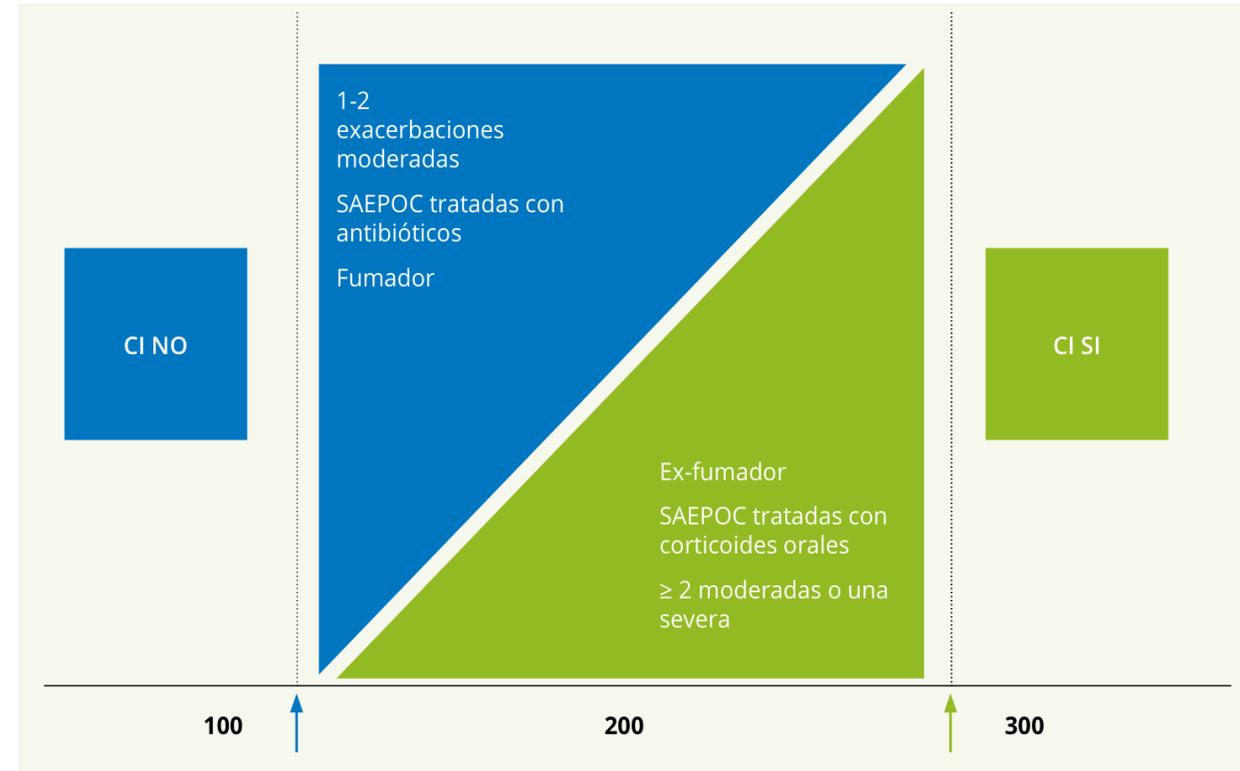
History of hospitalization(s) for exacerbations of COPD[#]
≥ 2 moderate exacerbations of COPD per year[#]
Blood eosinophils ≥ 300 cells/ μ L
History of, or concomitant asthma

FAVORS USE

1 moderate exacerbation of COPD per year[#]
Blood eosinophils 100 to < 300 cells/ μ L

AGAINST USE

Repeated pneumonia events
Blood eosinophils < 100 cells/ μ L
History of mycobacterial infection

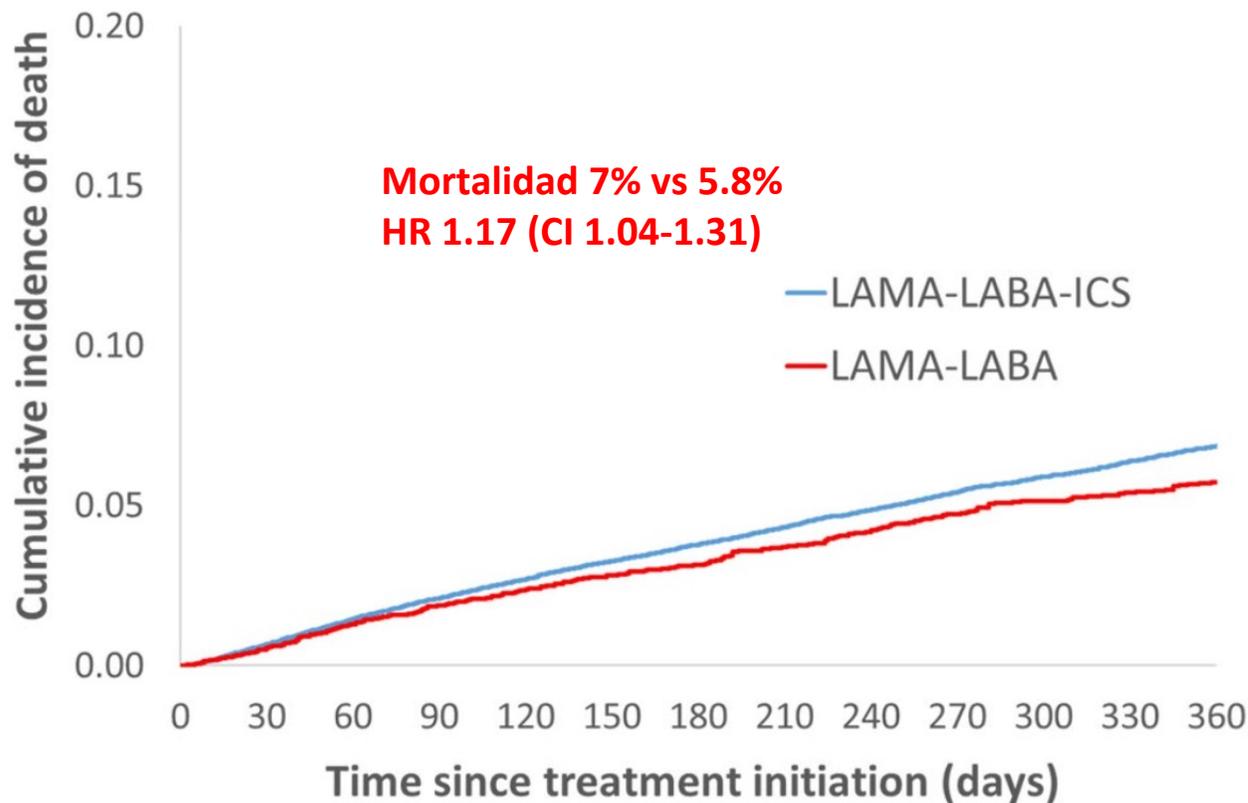




Los corticoides inhalados no son para todos los pacientes EPOC

- Cohorte UK de pacientes con EPOC que inician tratamiento entre 1995-2015
- Triple terapia (n=111729) y doble (n=26666)

Triple Inhaler versus Dual Bronchodilator Therapy in COPD: Real-World Effectiveness on Mortality



17%
HR IC 95% (0.74-0.92)

Exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con antecedente de exacerbaciones



50%
HR IC 95% (1.29-1.75)

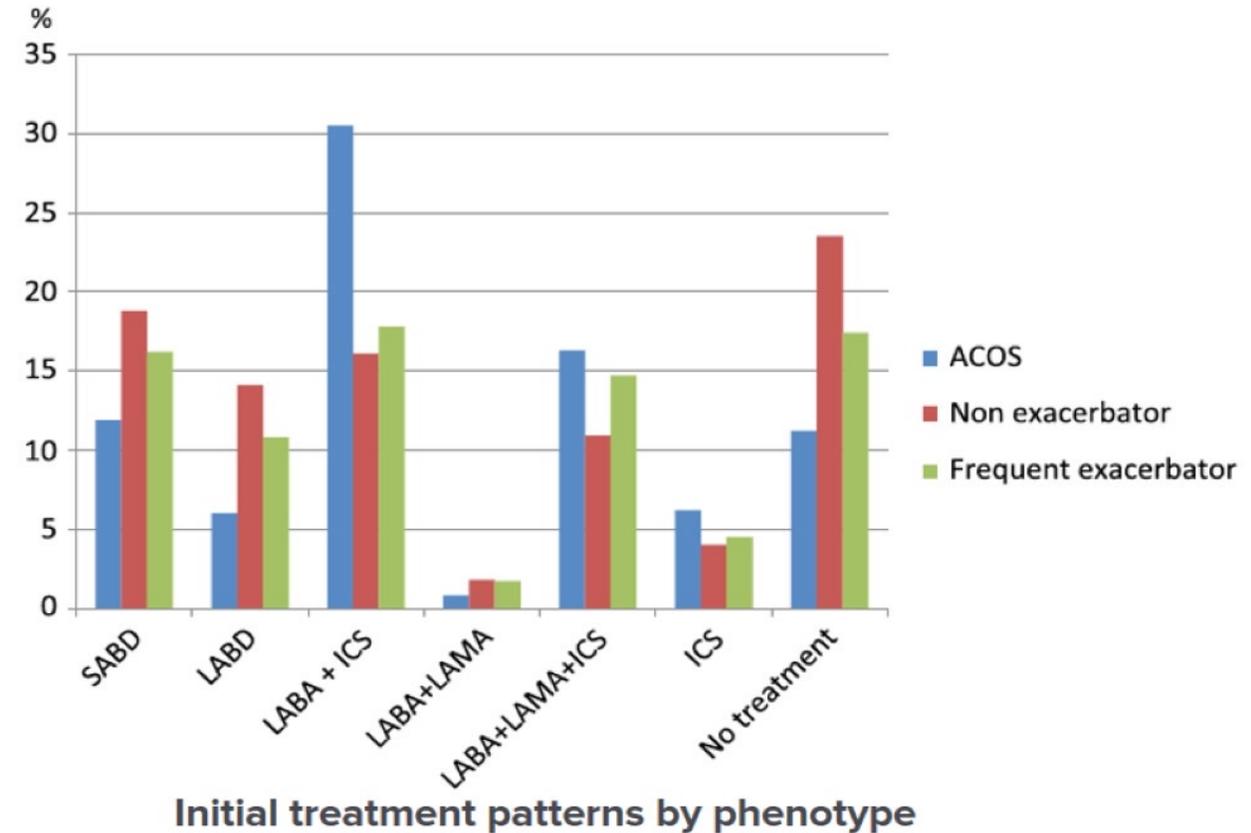
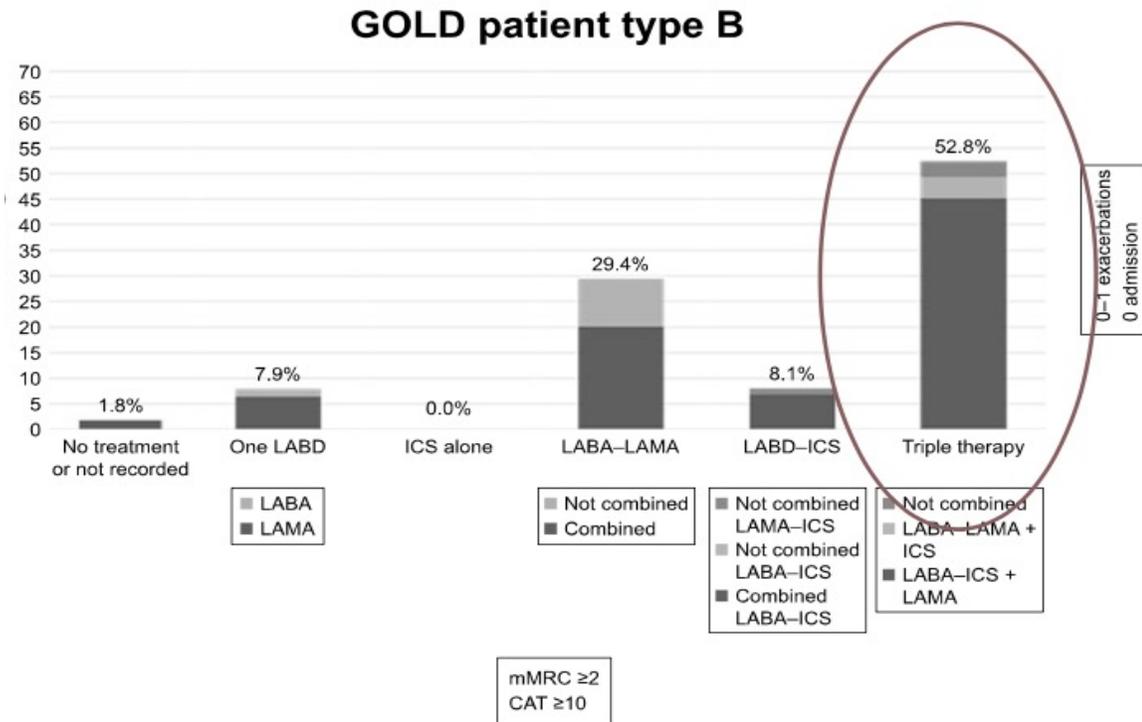
Neumonía grave



... y sin embargo su uso es muy elevado

A nivel nacional (EPOCONSUL)¹

Y en grandes estudios poblaciones (5.8 millones de primeras prescripciones) en EEUU²



1. López-Campos J, et al. Int J COPD 2018; 2. Quint JK, et al. Adv Ther 2021



... a pesar de sus efectos secundarios

Los corticoides inhalados se prescriben en exceso en pacientes con EPOC.

Su uso en pacientes sin indicación aporta más riesgos que beneficios¹

Fenotipos que se benefician del tratamiento con ICS³:

- Asmáticos
- Exacerbadores frecuentes/cifras de eosinófilos elevadas



Neumonía



41%

RR IC 95% (1.23-1.61)



Fractura

Metaanálisis de 19 ensayos clínicos³



Fragilidad cutánea



Catarata



Diabetes

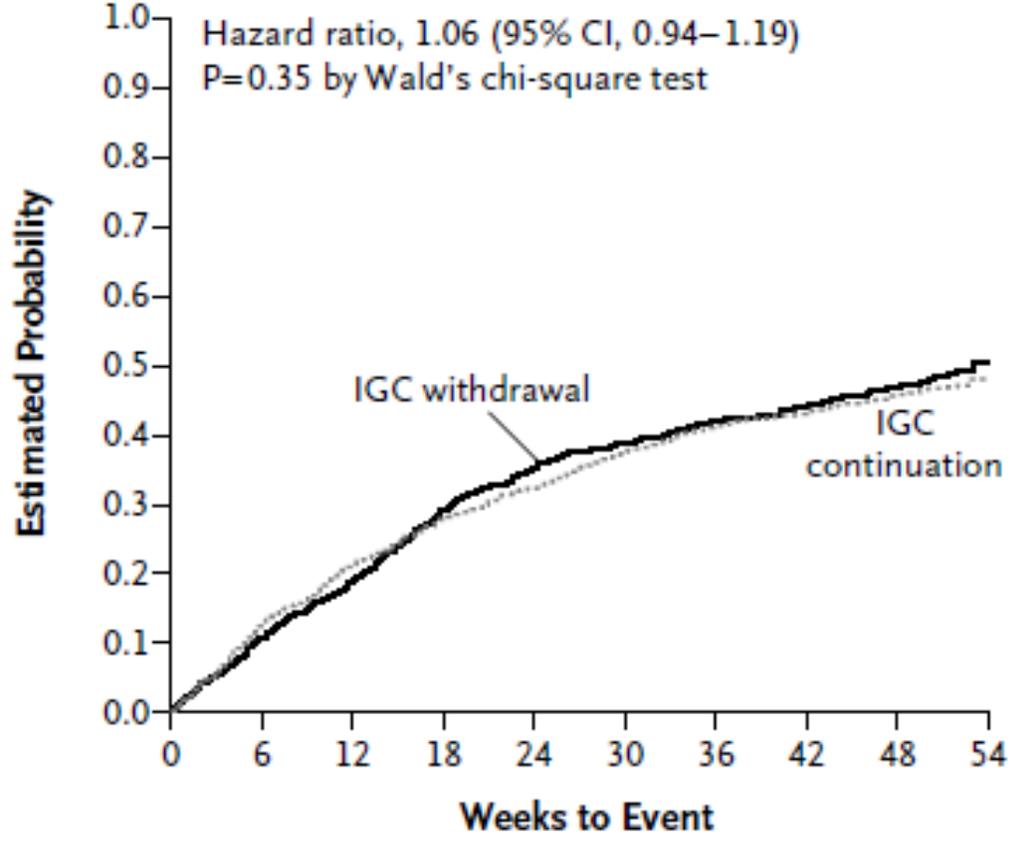


Candidiasis

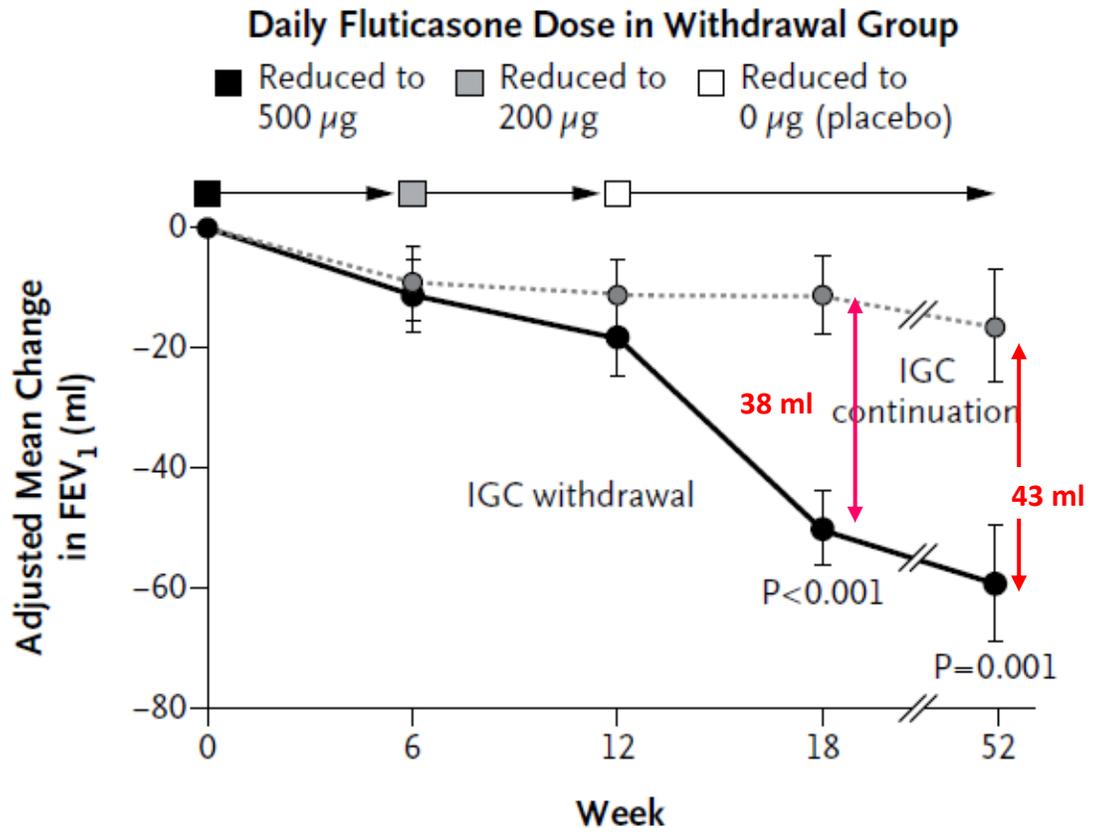


¿Podemos suspender los corticoides inhalados?

Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
IGC continuation	1243	1059	927	827	763	694	646	615	581	14
IGC withdrawal	1242	1090	965	825	740	688	646	607	570	19



No. at Risk	0	6	12	18	52
IGC continuation	1223	1135	1114	1077	970
IGC withdrawal	1218	1135	1092	1058	935



León
9 y 10 de Junio



Un par de comentarios sobre exacerbaciones y comorbilidades





Definición de exacerbación de la EPOC

INTRODUCTION

2022

An exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as an acute worsening of respiratory symptoms that results in additional therapy.^(1,2) Exacerbations of COPD are important events in the management of

2023

Se define como un evento caracterizado por un incremento de la disnea y/o tos y esputo que empeora en < 14 días y que puede ir acompañada por taquipnea y/o taquicardia y es comúnmente asociada con incremento de la inflamación local y sistémica causada por infección, contaminación, u otro daño a las vías aéreas.

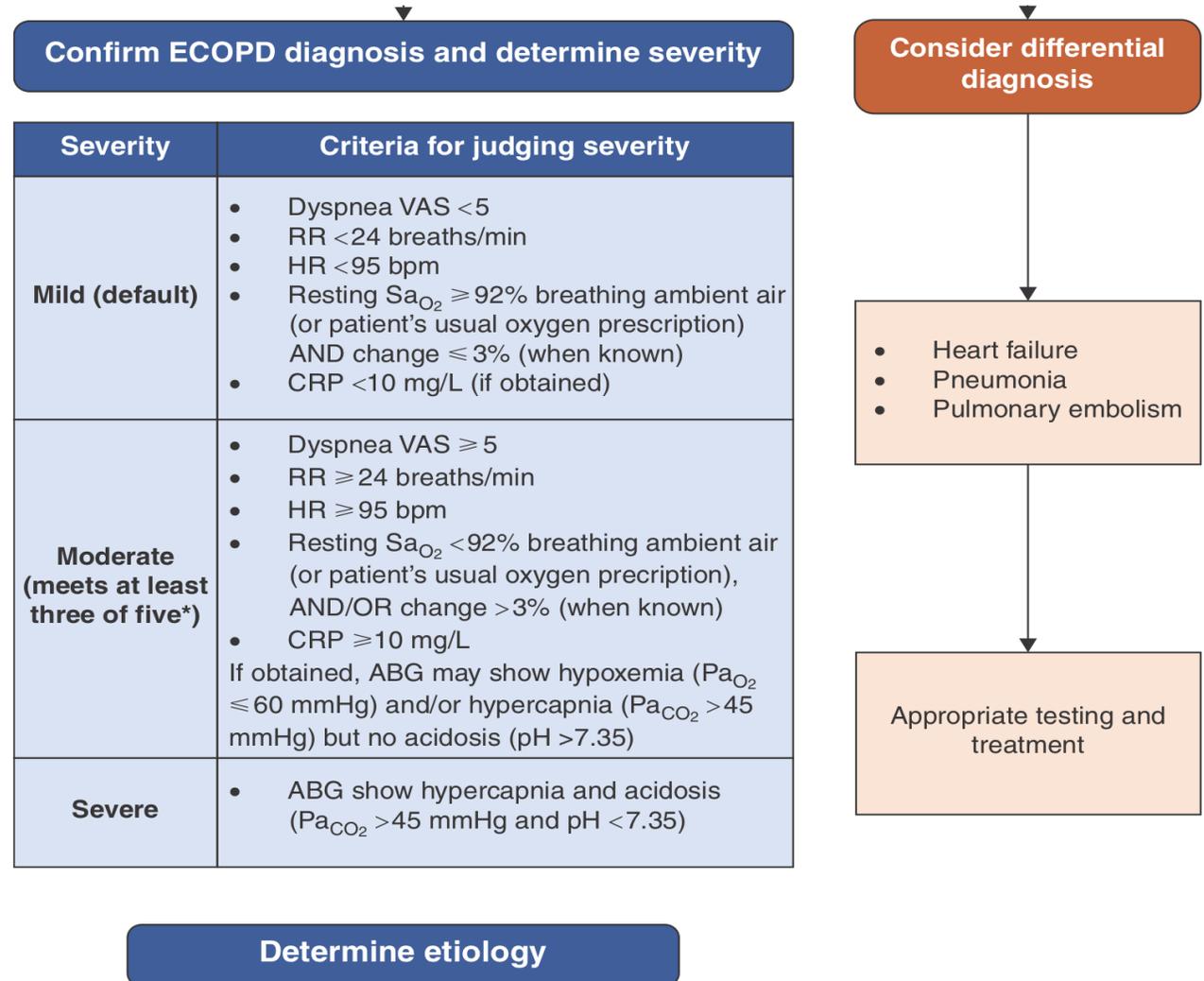


Diagnóstico y valoración de la gravedad de la exacerbación

Actualmente, las exacerbaciones se clasifican una vez el evento ha sucedido:

- ▶ Leve: tratamiento con SABA
- ▶ Moderada: uso de SABA/LABA, corticoides y/o antibióticos
- ▶ Grave: hospitalización o visita a Urgencias

Esta forma de clasificar la gravedad post-facto presenta limitaciones. Debido a la variabilidad global en la disponibilidad de recursos para tratar a los pacientes y la forma local de manejar a los pacientes afectando el criterio para visita hospitalaria y hospitalización, existe una **variabilidad substancial en el reporte de exacerbaciones de EPOC**





León
9 y 10 de Junio



Key Points for the Management of Exacerbations

Table 5.5

- Short-acting inhaled beta₂-agonists, with or without short-acting anticholinergics, are recommended as the initial bronchodilators to treat an acute exacerbation **(Evidence C)**
- Systemic corticosteroids can improve lung function (FEV₁), oxygenation and shorten recovery time and hospitalization duration. Duration of therapy should not normally be more than 5 days **(Evidence A)**
- Antibiotics, when indicated, can shorten recovery time, reduce the risk of early relapse, treatment failure, and hospitalization duration. Duration of therapy should normally be 5 days **(Evidence B)**
- Methylxanthines are not recommended due to increased side effect profiles **(Evidence B)**
- Non-invasive mechanical ventilation should be the first mode of ventilation used in COPD patients with acute respiratory failure who have no absolute contraindication because it improves gas exchange, reduces work of breathing and the need for intubation, decreases hospitalization duration and improves survival **(Evidence A)**



Importancia de las comorbilidades

Acompañan a la EPOC y pueden tener un impacto significativo en el pronóstico.
Factores de riesgo comunes e interacción entre ellas aumentado su gravedad

Respiratorias

Asma

Cáncer de pulmón

Infecciones respiratorias

Bronquiectasias

Cardiovasculares

Hipertensión

Insuficiencia cardiaca

Cardiopatía isquémica

Fibrilación auricular

Hipertensión pulmonar

Enfermedad tromboembólica

Ictus

Metabólicas

Diabetes y syndrome metabólico

Osteoporosis

Caquexia y miopatía

Otras

SAHS

ERGE

Ansiedad

Depresión



Una recomendación para terminar

https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/interior_epoc_web.pdf

León
9 y 10 de Junio



Diagnóstico y tratamiento de las COMORBILIDADES EN LA EPOC

Editores:

Jesús Díez Manglano
M. Belén Alonso Ortiz



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
La visión global de la persona enferma



León
9 y 10 de Junio



Mensajes para llevarnos a casa

- Nueva definición de EPOC más inclusiva.
- Nueva clasificación taxonómica basada en etiotipos (causas de la EPOC).
- El inhalador es importante. Revisar siempre la técnica por parte del paciente
- GOLD C y D se unifican en el grupo E, resaltando la importancia de las exacerbaciones.
- GOLD A: monoterapia y doble broncodilatación si persisten síntomas
- GOLD B y E: doble broncodilatación como tratamiento inicial.
- Eosinófilos como biomarcadores: predicen la respuesta a los corticoides inhalados.
- Dos cifras a recordar: **<100** (aumento del riesgo de neumonías) y **>300** (iniciar tratamiento en pacientes agudizadores o sintomáticos con doble broncodilatación)
- Rasgos tratables en GOLD: disnea y exacerbaciones.
- Nueva definición de agudización.
- Utilización de criterios de Roma para estratificar la gravedad a priori



Gracias

