

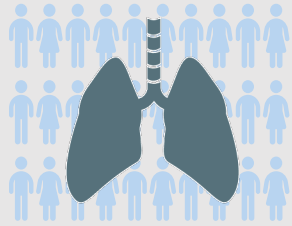


Dr. Alberto Muela Molinero

Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de León

Datos de la EPOC a nivel mundial¹

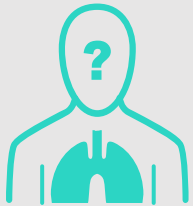
~384 millones de personas tienen EPOC en todo el mundo²



1 de cada 5 pacientes muere en el plazo de **1 año** desde su primera exacerbación grave^{4*}



La **EPOC** es la **tercera causa principal de muerte** a nivel mundial¹



Se estima que **más de la mitad** de los pacientes con EPOC puede **no estar diagnosticado**³



~40 % de los pacientes vuelven a ingresar o mueren en los 90 días posteriores a una exacerbación⁵

⁴4.029 (96 %) pacientes tuvieron una primera exacerbación que requirió hospitalización. De los que sobrevivieron a esta primera hospitalización, 871 (22 %) fallecieron en el plazo de 1 año. Base de datos de seguros de salud en Taiwán (n = 4204)⁴

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). The top 10 causes of death. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Consultado el 17 de enero de 2023);

2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. 2022. Disponible en: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> (Consultado el 6 de septiembre de 2022); 3. Diab N, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:1130–1139; 4. Ho T-W, et al. PLoS One 2014;9:e114866; 5. Echevarria C et al. Thorax. 2017;72:686–693.

Datos de la EPOC en España^{1,2}

PREVALENCIA¹

11,8%



9,4%



14,6%

Cada año mueren en España más de 18.000 personas por EPOC^{1*}

INFRADIAGNÓSTICO¹

74,7% 



80,6%



70,4%

El diagnóstico se realiza en estadios más avanzados de la enfermedad, cuando el **riesgo de exacerbaciones y mortalidad es mayor^{1*}**

INFRATRATAMIENTO²

54,7% 



1 de cada 2 personas con EPOC están infratratadas en España^{2#}

* Estudio EPI-SCAN II: epidemiológico nacional, multicéntrico donde participaron 9.433 personas con el objetivo de estimar la prevalencia de EPOC en España en 2021

Subanálisis del estudio observacional y multicéntrico EPI-SCAN I realizado entre mayo de 2006 y julio de 2007, con el objetivo de describir la prevalencia de EPOC, su infradiagnóstico e infratratamiento, y los datos de tabaquismo y mortalidad en las once áreas participantes en el estudio EPI-SCAN

El empeoramiento de los síntomas podría ser el comienzo de una “*espiral descendente*”¹⁻⁴



**Iniciar el
tratamiento ante la
presencia de síntomas
de empeoramiento para
prevenir una *espiral
descendente*¹⁻³**

1. Hughes R, Rapsomaniki E, Janson C, et al. Frequent productive cough: Symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir Med.* 2022;200:106921.
2. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):464-471.
3. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):51-57.
4. Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, et al. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2014;9(12):e114866.

El incremento de la frecuencia de las exacerbaciones se asocia con un mayor riesgo de hospitalización o muerte*1

Las exacerbaciones moderadas frecuentes o una grave aumentan el riesgo de muerte†1

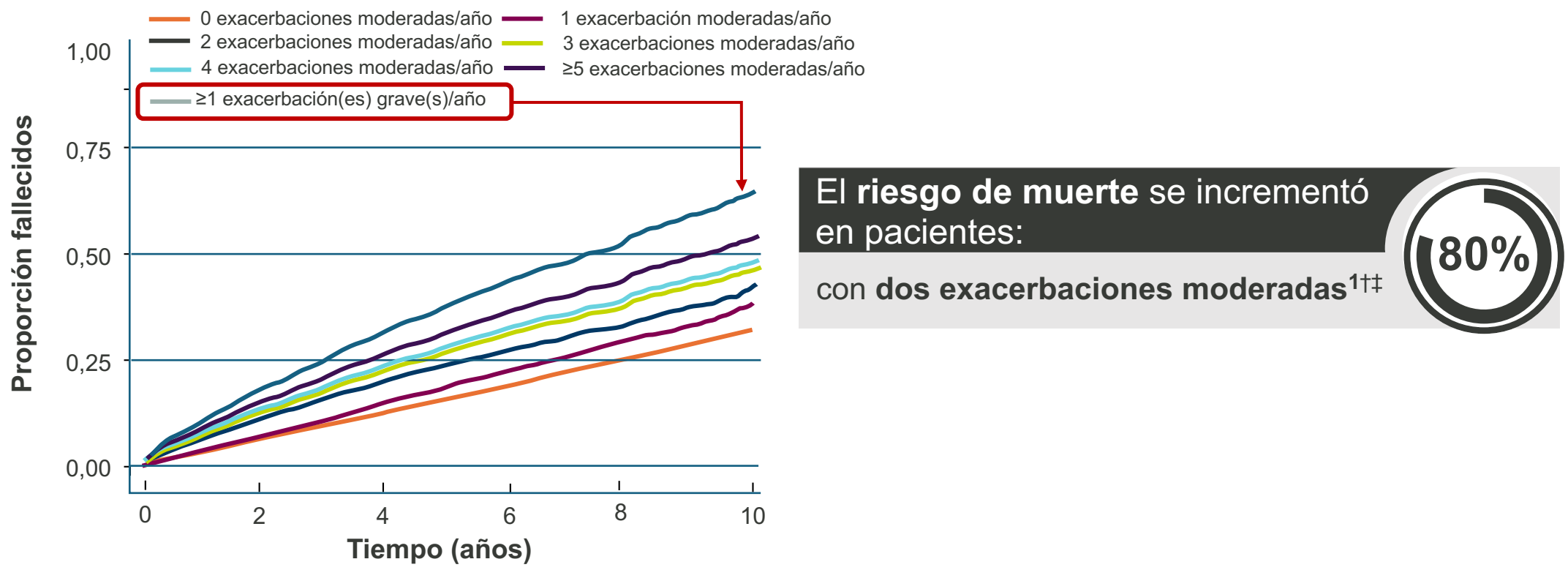
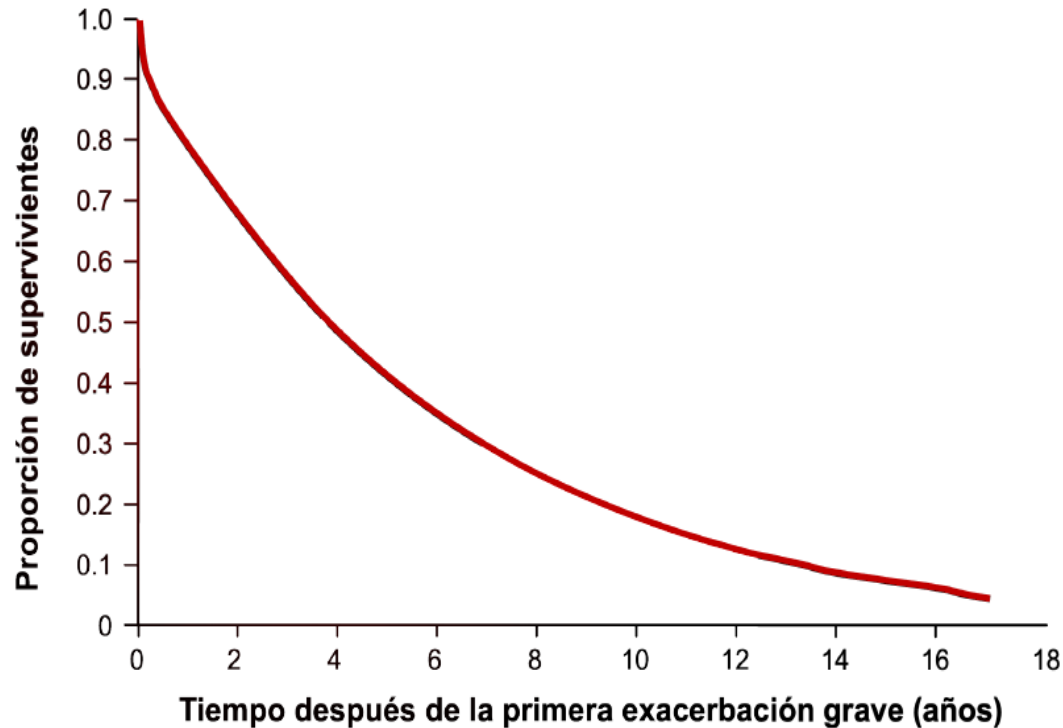


Figura de Rothnie KJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:464–471

*Exacerbaciones moderadas definidas como las que se tratan fuera del hospital y graves como las que requieren hospitalización; † Se identificó un total de 99.574 pacientes con EPOC del enlace de datos de investigación de práctica clínica del Reino Unido para investigar la evolución natural de las exacerbaciones de la EPOC durante 10 años de seguimiento.; ‡ basado en OR ajustadas para la comparación de la frecuencia de exacerbaciones en los 12 meses anteriores con respecto a aquellos sin exacerbaciones en los 12 meses anteriores; §basado en los CRI ajustados para la comparación de una futura exacerbación grave en pacientes con una exacerbación moderada previa con respecto a aquellos sin exacerbación durante un ensayo de casos y controles.

Las exacerbaciones aumentan el riesgo de muerte^{1,2} incluida la muerte relacionada con enfermedades cardiovasculares²



El **50%** de los pacientes **sobrevivieron** dentro de los 3,6 tras la primera exacerbación grave^{1*}

El riesgo de muerte relacionada con enfermedades CV aumentó en

23%^{2§}

[IRR ajustado 1,23 (IC 95% 1,07-1,42)] ^{2§}

Figura extraída de Suissa S. et al. Thorax 2012

*Estudio de cohorte que evaluó las exacerbaciones graves de la EPOC y su asociación con la mortalidad en 73.106 pacientes con su primera exacerbación grave de la EPOC que requirió hospitalización. Los pacientes con datos disponibles entre 1990 y 2005 fueron identificados y seguidos hasta su muerte o el 31 de marzo de 2007.

#% de aumento: $(IRR-1) \times 100$, que en este caso = $(1.17-1) \times 100 = 0.17 \times 100 = 17\%$

§Análisis observacional de 340.515 pacientes con EPOC en la base de datos Clinical Practice Research Datalink de 2004 a 2019. CV, cardiovascular; IRR, incidence risk ratio; CI: intervalo de confianza.

@% de aumento: $(IRR-1) \times 100$, que en este caso = $(1.23-1) \times 100 = 0.23 \times 100 = 23\%$

1. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax [Internet]. 2012 [citado el 2 de enero de 2024];67(11):957–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22684094/>

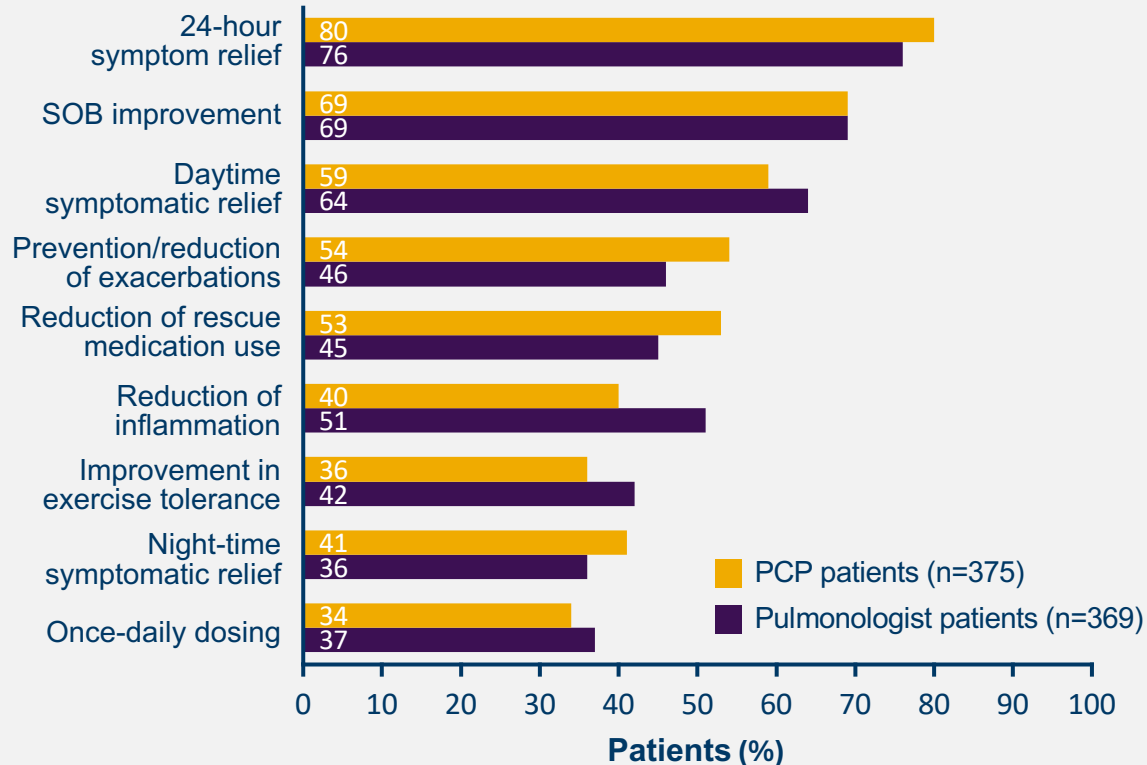
2. Figueira-Gonçalves JM, Golpe R, Veiga-Teijeiro I. The relevance of comorbidities in the persistence of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Open Respiratory Archives [Internet]. 2023 [citado el 2 de enero de 2024];5(3):100249. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-open-respiratory-archives-11-articulo-the-relevance-comorbidities-in-persistence-S2659663623000188>

La mortalidad no es actualmente un factor determinante en las decisiones de tratamiento

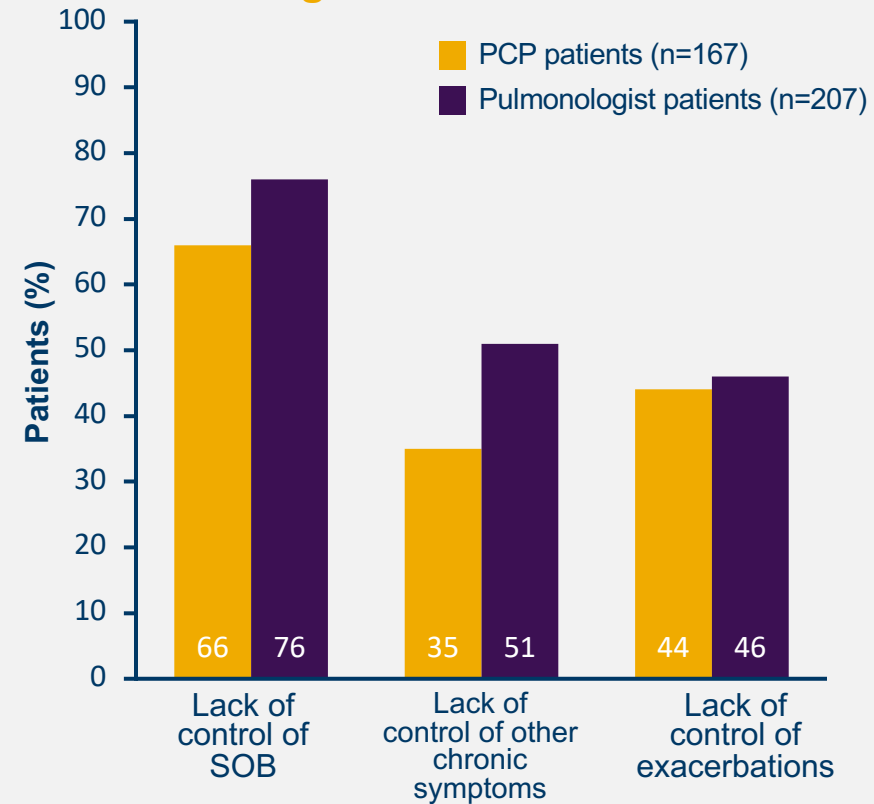
2022

Most common reasons (>25% of responses) cited by PCPs and pulmonologists in the USA for treatment choices

Choice of current prescribed treatment



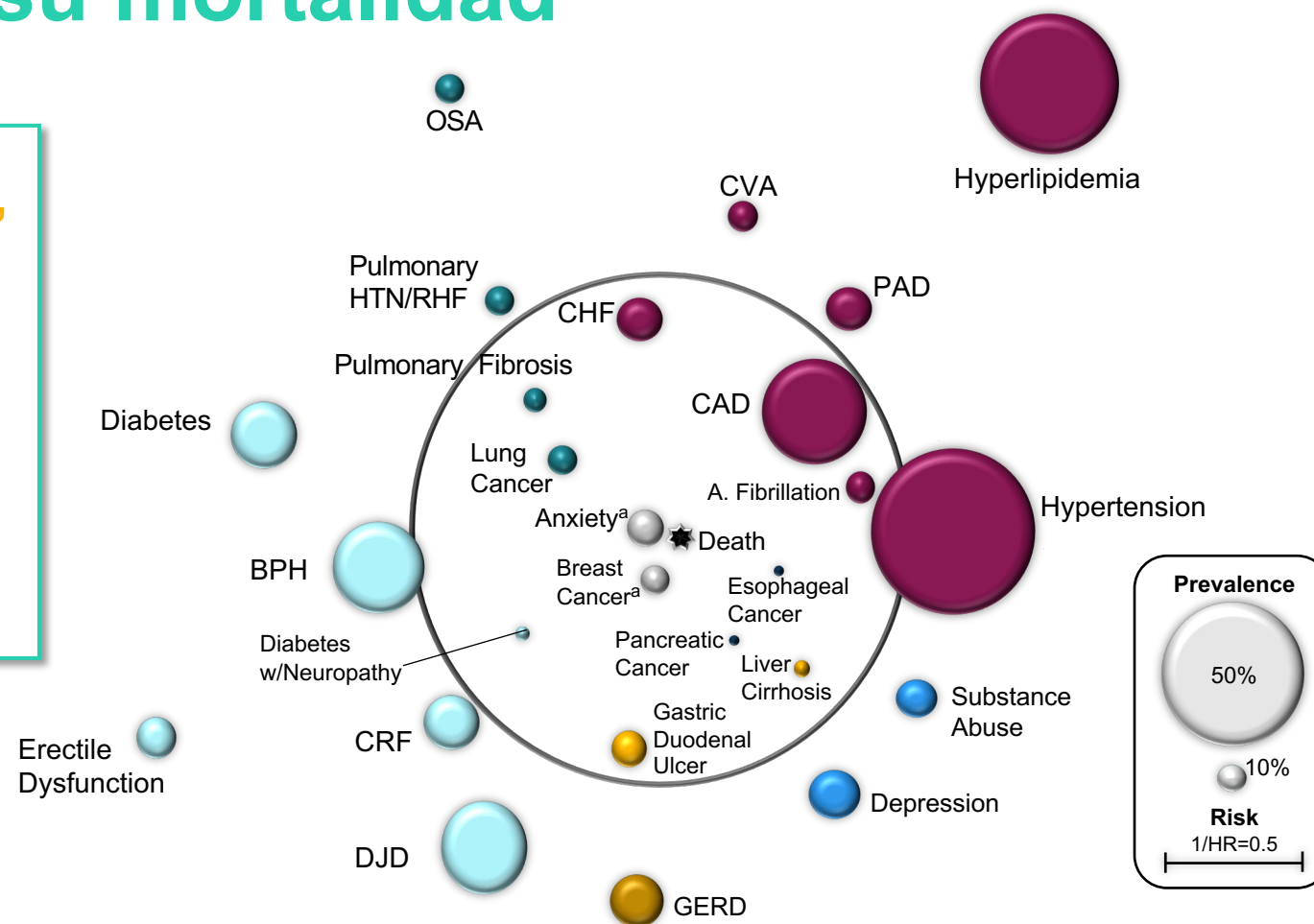
Change to current treatment



La EPOC se asocia con múltiples comorbilidades que aumentan su mortalidad

“Comorbidoma de la EPOC”

Las enfermedades cardiovasculares son las comorbilidades más prevalentes y las que tienen mayor asociación de riesgo de mortalidad



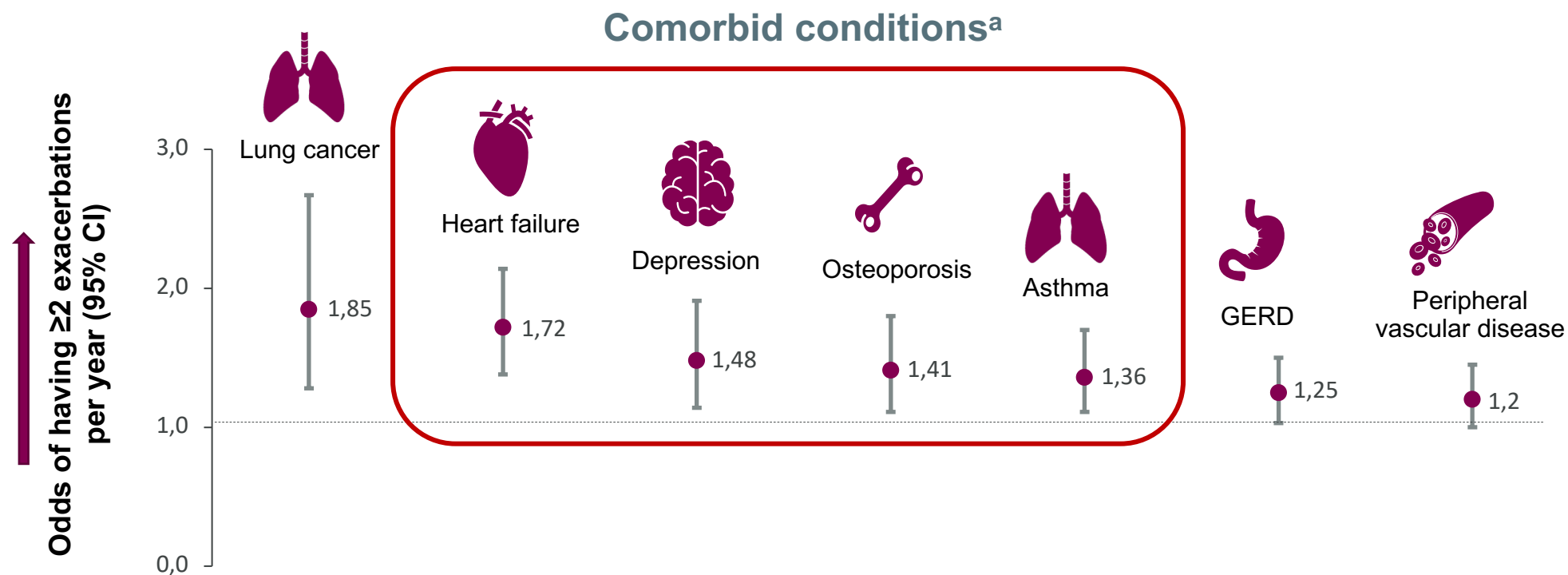
Los colores de las burbujas representan sistemas de órganos o grupos de enfermedades. Todas las burbujas asociadas con un aumento estadísticamente significativo en la mortalidad están completamente dentro del círculo.

Calculado sobre la cohorte femenina y excluyendo las comorbilidades específicas masculinas del análisis multivariante.

Divo M et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:155-161.

Diagnóstico y tratamiento de las comorbilidades en EPOC. 2023. Disponible en: www.fesemi.org/publicaciones/semi/monografias/comorbilidades-en-epoc

Los pacientes con comorbilidades tienen un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones de forma frecuentes



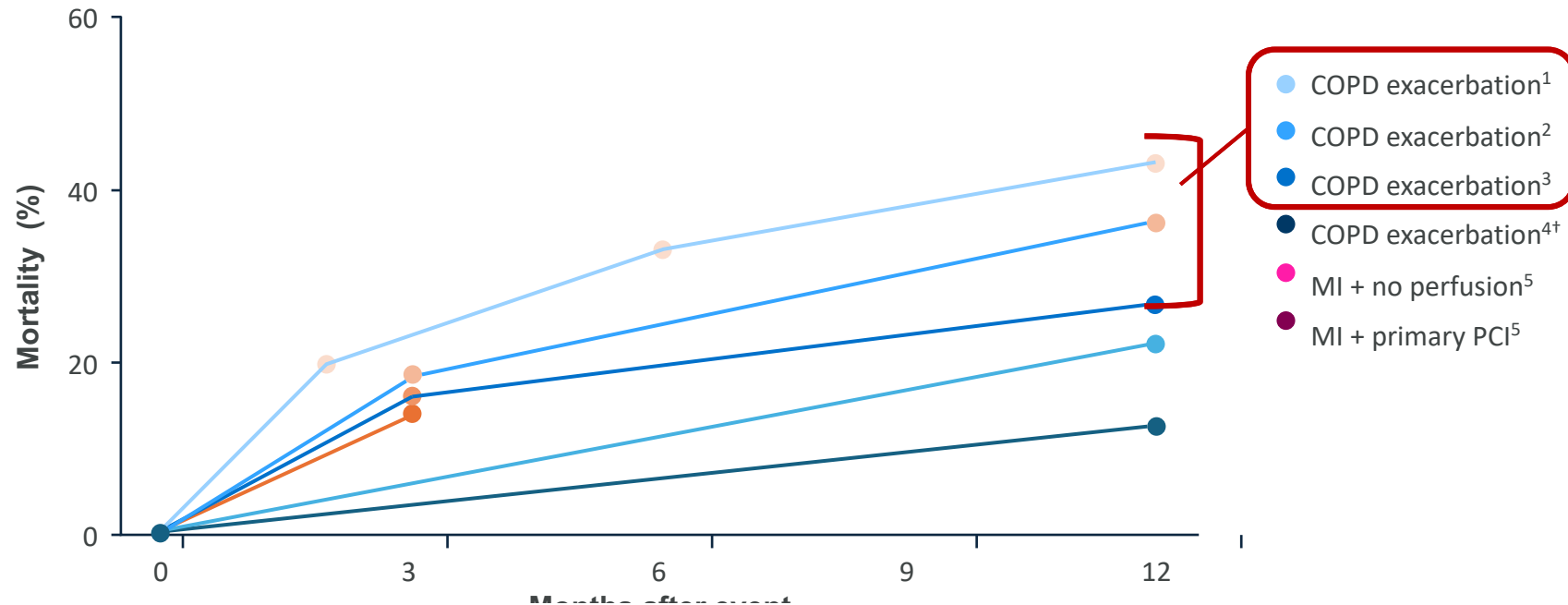
^a Retrospective cohort study based on 2012-2013 electronic health records from 179 Dutch general practices (n=14,603); selected comorbidities associated with ≥2 exacerbations per year versus <2 exacerbations per year in patients with COPD, corrected for age and sex.

Westerik JA et al. *Respir Res.* 2017;18:31.

La mortalidad asociada a la EPOC es mayor que la observada tras un IM



Effect of acute exacerbations of **COPD** versus **MI** on mortality*



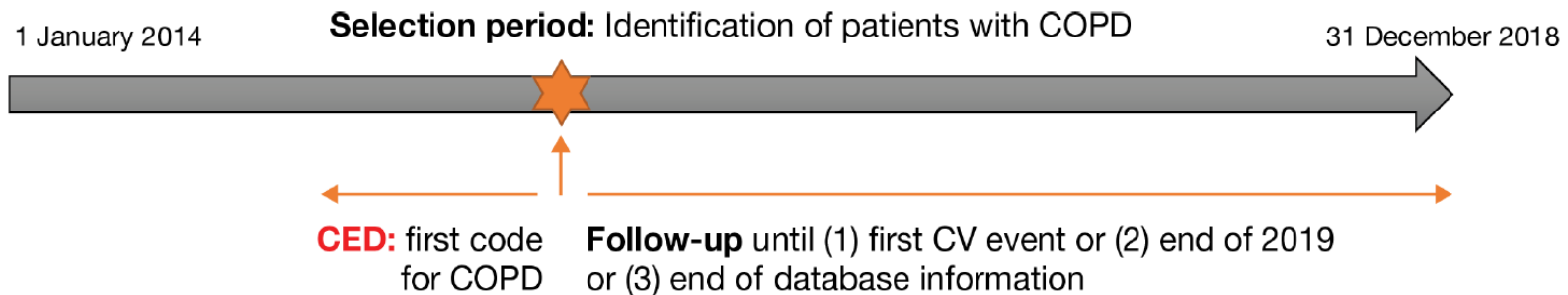
*Data were plotted from five separate studies, evaluating the effect of either acute exacerbations of COPD or prior MI on mortality/survival. Caution should be taken when interpreting these data given the differences in methodology and patient populations between the studies; †study data only available for the first 3 months following an exacerbation.
MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention

1. Connors AF, et al. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:959-967; 2. Eriksen N, et al. Ugeskr Laeger 2003;165:3499-3502; 3. Groenewegen K, et al. Chest 2003;124:459-4671; 4. Roberts C, et al. Thorax 2003;58:947-949; 5. Danchin N, et al. Circulation 2004;110:1909-1915.

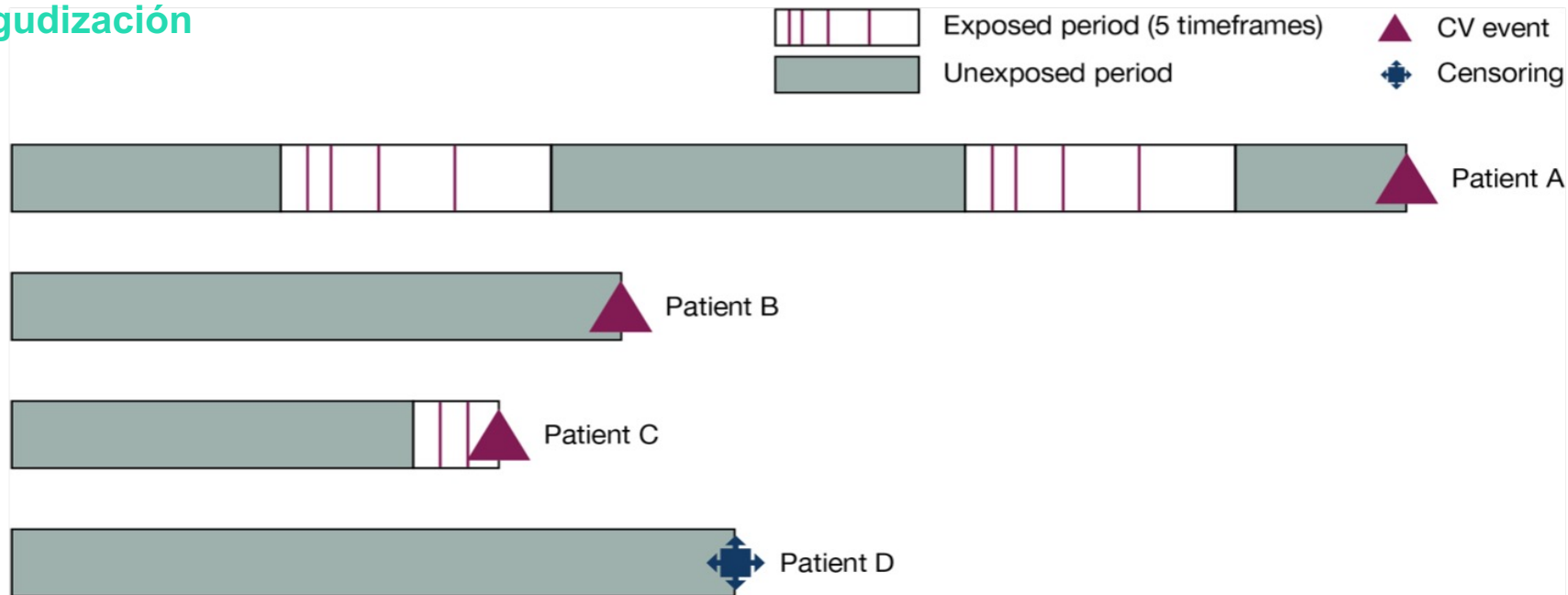
EXACOS-CV España **Objetivos 1º**

- 1. Determinar la asociación entre los períodos de tiempo después de una exacerbación moderada o grave y un primer evento CV agudo grave incluida la muerte, en comparación con los períodos no expuestos a exacerbación.**
- 2. Determinar si la asociación de una exacerbación con un primer evento CV agudo grave, incluida la muerte, difiere entre la exacerbación moderada y grave.**
- 3. Determinar esta asociación después de una primera, o una segunda, o una tercera exacerbación de la EPOC.**

DISEÑO DEL ESTUDIO²



Periodo de riesgo
365 días desde agudización

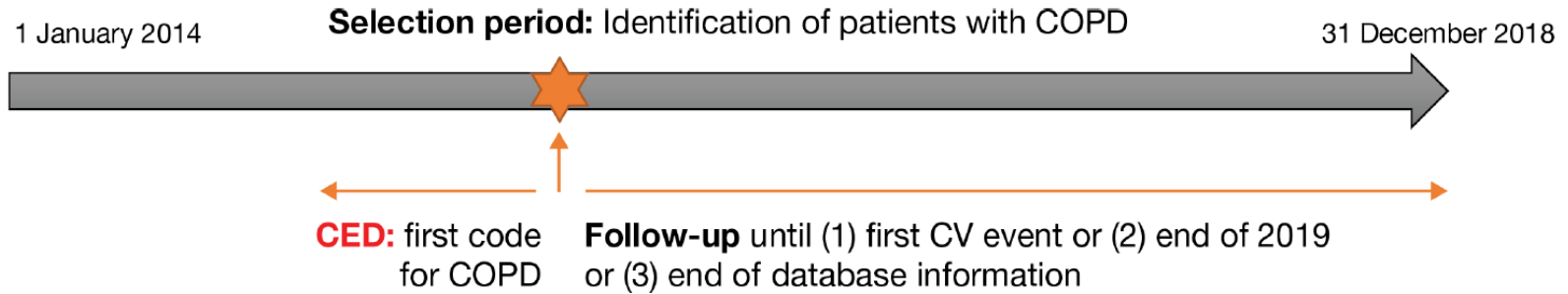


1. Santos S, Manito N et al. Asociación entre las agudizaciones de EPOC y los eventos cardiovasculares agudos: primeros resultados del estudio observacional EXACOS-CV en España. Poster presentado en el 56º Congreso SEPAR Granada 8-10 Junio 2023

2. Nordon C, Rhodes K, Quint JK, et al. EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular diseases (EXACOS-CV) Programme: protocol of multicountry observational cohort studies. *BMJ Open* 2023;13:e070022.

EXACOS-CV España Diseño

DISEÑO DEL ESTUDIO²



POBLACIÓN



N= 24.393¹

- Diagnóstico previo EPOC recogido en base de datos sanitarios BIG-PAC® (01/01/2014 a 31/12/2018)¹
- > 40 años¹
- Espirometría en los 3 años anteriores o posteriores a la fecha de entrada en cohorte¹
- Mediana seguimiento 3,2 años¹

1. Santos S, Manito N et al. Asociación entre las agudizaciones de EPOC y los eventos cardiovasculares agudos: primeros resultados del estudio observacional EXACOS-CV en España. Poster presentado en el 56º Congreso SEPAR Granada 8-10 Junio 2023

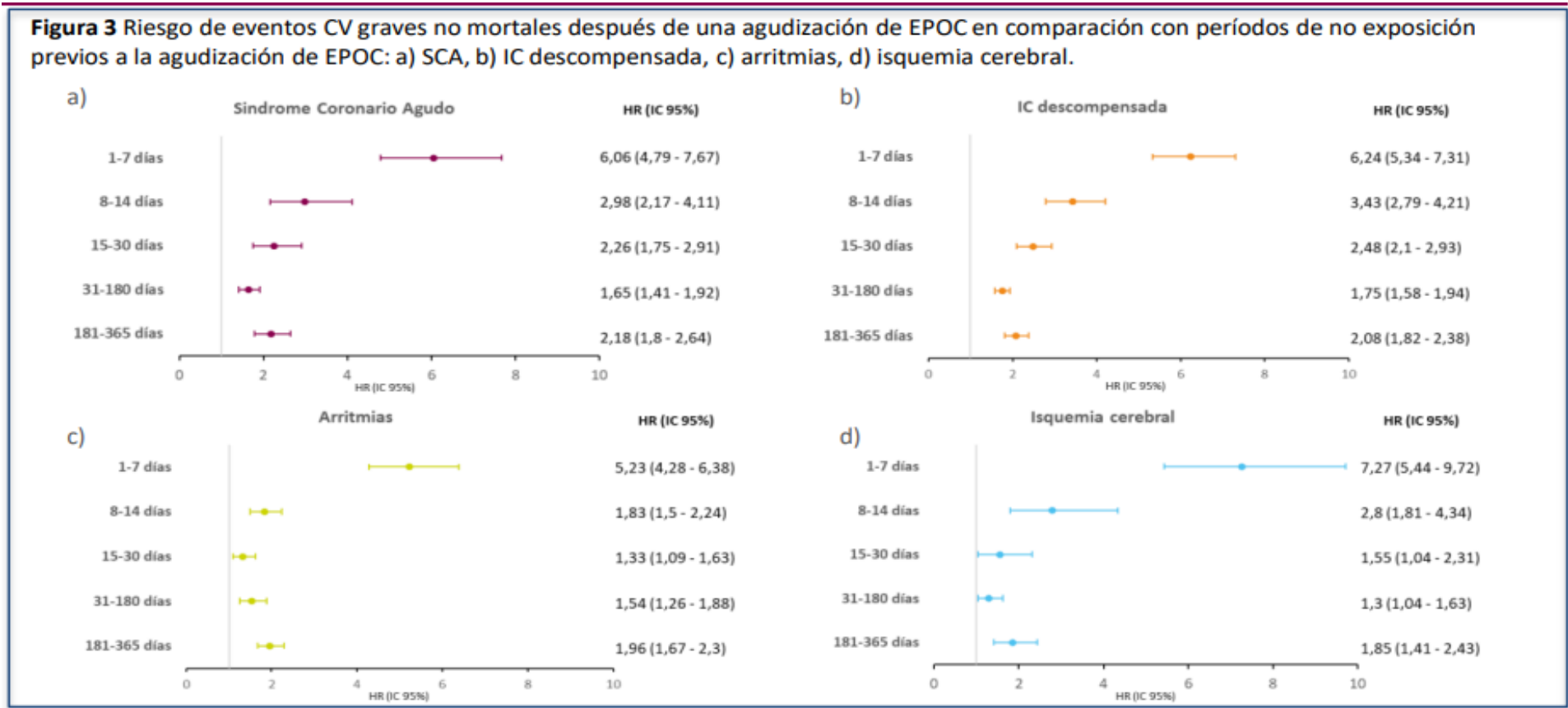
2. Nordon C, Rhodes K, Quint JK, et al. EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular diseases (EXACOS-CV) Programme: protocol of multicountry observational cohort studies. *BMJ Open* 2023;13:e070022.

EXACOS-CV España Características basales

	Alemania	Canada	Holanda	Spain
	N=126,795	N=142,787	N=8,020	N=24,393
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Age, mean (SD)	66.5 (12.0)	68.1 (12.3)	65.4 (10.7)	67.9 (11.6)
Male	76,074 (60.0)	73,777 (51.7)	4,223 (52.7)	19,085 (78.2)
GP visits in the previous 12 months, mean (SD)	13.5 (14.9)	12.4 (15.5)	5.7 (7.0)	7.0 (3.5)
Cardiac, metabolic and renal conditions ¹				
Diabetes mellitus type-2	39,238 (30.9)	27,527 (19.3)	1,076 (13.4)	4,190 (17.2)
Dyslipidaemia	71,809 (56.6)	31,346 (22.0)	1,503 (18.7)	12,263 (50.3)
Ischaemic heart disease	46,341 (36.5)	36,386 (25.5)	1,393 (17.4)	4,345 (17.8)
Hypertensive disease	95,378 (75.2)	66,462 (46.5)	3,001 (37.4)	14,576 (59.8)
Heart failure	35,371 (27.9)	18,649 (13.1)	547 (6.8)	4,648 (19.1)
Pulmonary oedema	1,141 (0.9)	4,152 (2.9)	40 (<0.5)	840 (3.4)
Pulmonary hypertension	6,085 (4.8)	1,654 (1.2)	32 (<0.5)	833 (3.4)
Venous thromboembolism	13,191 (10.4)	3,505 (2.5)	310 (3.8)	1,833 (7.5)
Cerebrovascular disease	29,808 (23.5)	13,276 (9.3)	763 (9.5)	2,408 (9.9)
Arrhythmias	35,607 (28.1)	22,126 (15.5)	864 (10.8)	2,765 (11.3)
Chronic kidney disease	26,328 (20.8)	15,184 (10.6)	387 (4.8)	2,598 (10.7)
Medication use in the previous 12 months				
Cardiovascular drugs ²	94,112 (74.2)	87,153 (61.0)	3,778 (47.1)	22,285 (91.4)
Metabolic drugs ³	52,583 (41.5)	62,193 (43.6)	2,722 (33.9)	15,188 (62.3)

EXACOS-CV España

Aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca descompensada, síndrome coronario agudo, arritmias e isquemia cerebral tras agudización por EPOC



Una agudización de EPOC debe considerarse como un factor de riesgo importante para los eventos CV, enfatizando la necesidad de un manejo optimizado de los pacientes con EPOC y de sus factores de riesgo CV en todas las áreas asistenciales.

EXACOS-CV Riesgo de eventos CV

	Alemania	Canada	Holanda	Spain
	N=126,795	N=142,787	N=8,020	N=24,393
Insuficiencia cardiaca				
1-7 días tras exacerbación de EPOC	2.59 (2.32-2.89)	72.34 (64.43-81.22)	22.47 (13.06-38.67)	5.14 (4.39-6.03)
8-14 días	1.83 (1.61-2.08)	9.55 (7.59-12.02)	6.11 (2.14-17.43)	2.75 (2.23-3.40)
15-30 días	1.80 (1.63-1.98)	4.13 (3.28-5.21)	2.92 (1.13-7.54)	2.09 (1.77-2.46)
31-180 días	1.34 (1.27-1.42)	2.25 (1.96-2.59)	1.19 (0.61-2.31)	1.46 (1.32-1.61)
180-365 días	1.03 (0.95-1.11)	1.44 (1.22-1.70)	1.55 (0.78-3.09)	1.66 (1.46-1.90)
Síndrome coronario agudo				
1-7 días tras exacerbación de EPOC	5.59 (5.09-6.15)	24.57 (21.70-27.83)	13.80 (6.84-27.86)	5.13 (4.04-6.52)
8-14 días	2.41 (2.09-2.79)	4.10 (3.22-5.23)	7.52 (2.57-22.06)	2.38 (1.70-3.35)
15-30 días	1.48 (1.29-1.69)	2.57 (2.08-3.18)	1.71 (0.40-7.29)	1.97 (1.53-2.55)
31-180 días	1.05 (0.97-1.14)	1.40 (1.24-1.60)	2.02 (1.11-3.69)	1.44 (1.23-1.68)
180-365 días	0.90 (0.81-0.99)	1.39 (1.22-1.59)	1.51 (0.76-3.02)	1.85 (1.52-2.23)
Arritmia				
1-7 días tras exacerbación de EPOC	9.16 (8.36-10.03)	31.18 (26.84-36.21)	4.59 (1.87-11.28)	4.54 (3.70-5.56)
8-14 días	4.32 (3.81-4.91)	4.43 (3.27-5.99)		1.59 (1.14-2.26)
15-30 días	1.83 (1.59-2.10)	2.46 (1.83-3.25)	1.14 (0.14-8.80)	1.36 (1.07-1.51)
31-180 días	1.09 (1-1.19)	1.64 (1.40-1.92)	1.61 (0.73-3.51)	1.34 (1.18-1.52)
180-365 días	0.73 (0.65-0.83)	1.30 (1.09-1.55)	0.96 (0.37-2.54)	1.69 (1.44-1.99)
Ictus isquémico				
1-7 días tras exacerbación de EPOC	2.22 (1.88-2.63)	16.12 (13.39-19.41)	5.12 (1.76-14.95)	6.35 (4.73-8.53)
8-14 días	1.56 (1.27-1.92)	3.72 (2.67-5.19)	1.54 (0.20-11.98)	2.51 (1.61-3.92)
15-30 días	1.47 (1.26-1.73)	2.39 (1.79-3.20)	1.79 (0.40-7.97)	1.34 (0.88-2.02)
31-180 días	1.10 (1.01-1.21)	1.58 (1.34-1.87)	0.87 (0.36-2.09)	1.17 (0.93-1.46)
180-365 días	0.97 (0.87-1.09)	1.47 (1.24-1.74)	1.32 (0.59-2.94)	1.63 (1.24-2.13)

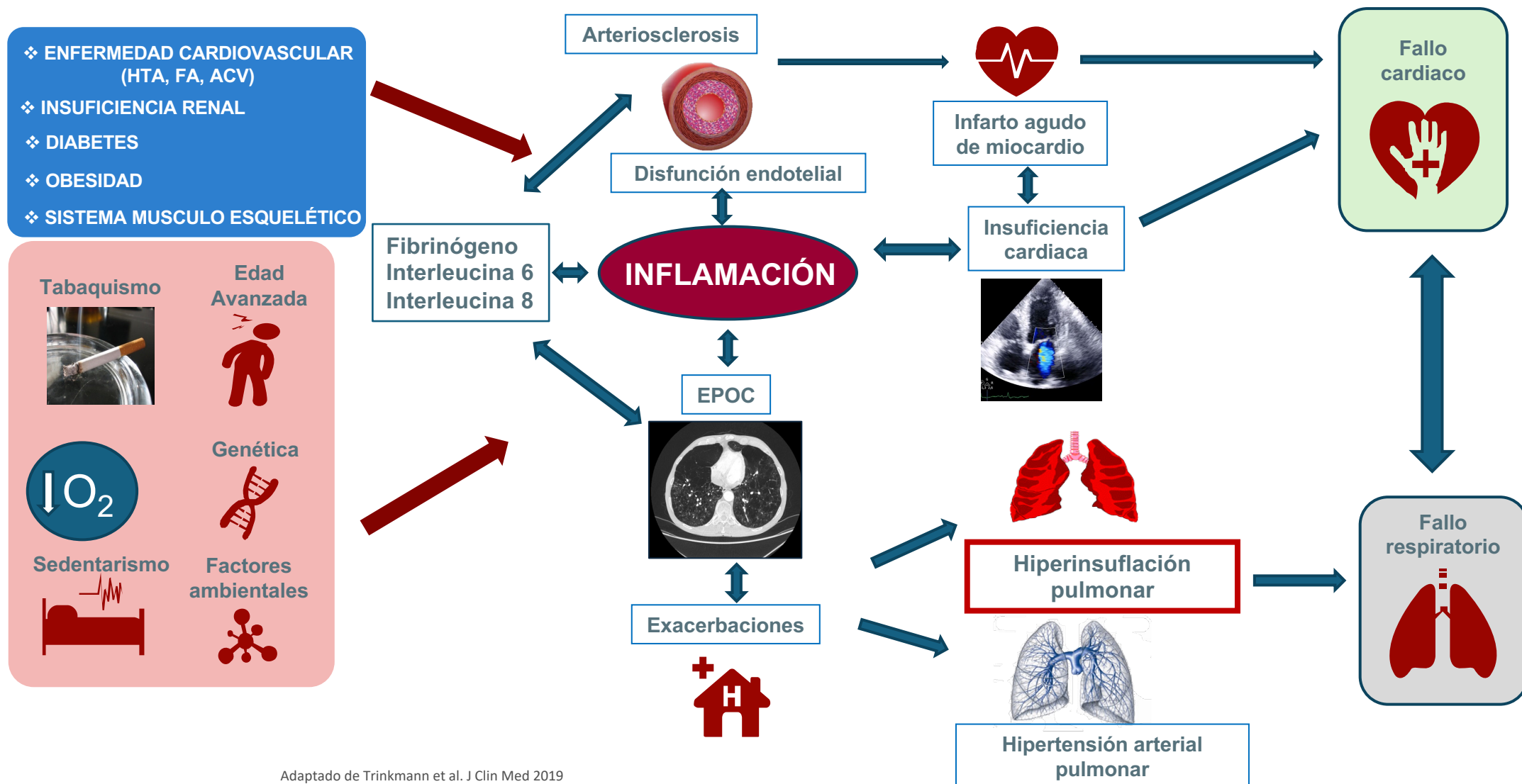
EXACOS-CV España

El 19% de la población falleció durante el seguimiento, antes o después de un primer evento CV grave no mortal, siendo en un 54% por causas CV

Durante el seguimiento, 1 de cada 5 pacientes incluidos murió mayoritariamente por causa cardiovascular



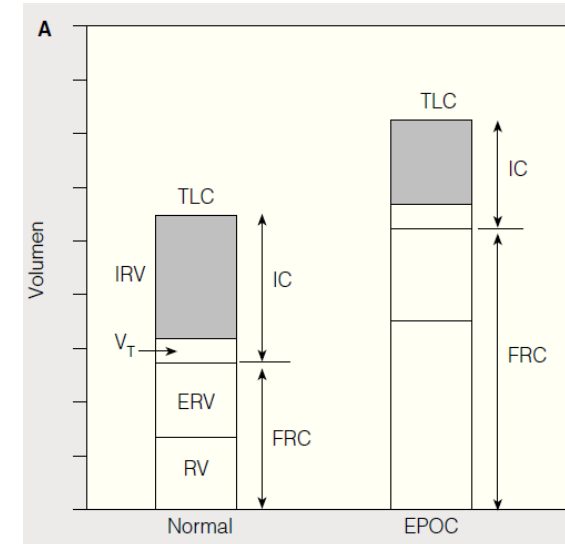
CONTINUUM CARDIO-PULMONAR: FACTORES DE RIESGO Y FISIOPATOLOGÍA COMUNES



ALTERACIONES FISIOPATOLÓGICAS EN LA EPOC: HIPERINSUFLACIÓN PULMONAR

- La hiperinsuflación pulmonar se caracteriza por la **presencia de gas residual anormalmente elevado en los pulmones** después de la exhalación espontánea y es un factor de riesgo importante y de mortalidad por cualquier causa en la EPOC.
- Se produce un **incremento del volumen residual (VR)**, que determina una **disminución de la capacidad inspiratoria (CI)**.¹
- Se mide mediante **pruebas de función respiratoria** (pletismografía, dilución de gases) y también se puede estimar mediante **pruebas de imagen**.
- La hiperinsuflación pulmonar **reduce la eficiencia de la musculatura respiratoria** y se asocia con **disnea y con limitación en la capacidad de ejercicio**.
- La hiperinsuflación y el enfisema pulmonar se han relacionado con **alteraciones en la función cardíaca**.^{1,2}
- En consecuencia, **la deflación del pulmón** es un **objetivo** importante del **tratamiento farmacológico** en la EPOC.

Volúmenes pulmonares en reposo



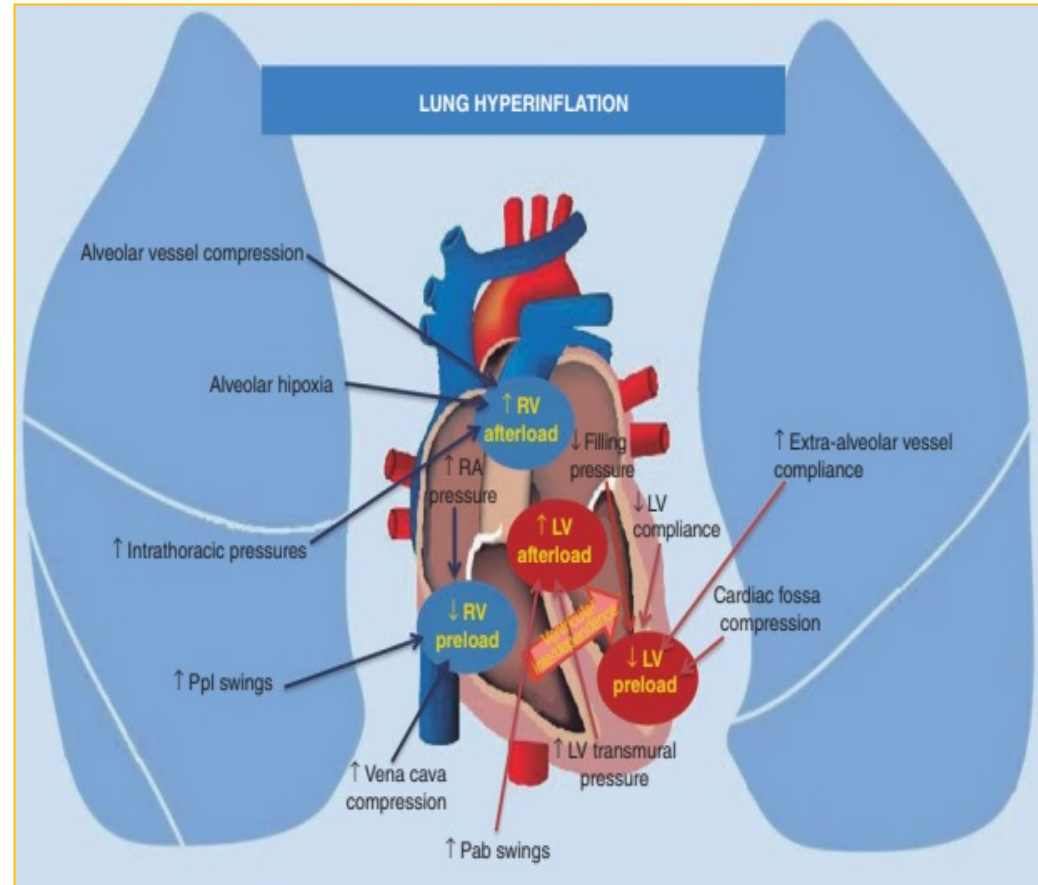
RV



HIPERINSUFLACIÓN PULMONAR Y FUNCIÓN CARDIACA^{1,2}

La hiperinsuflación pulmonar produce disfunción cardíaca, de tal forma que:

- Aumenta la post-carga en ambos ventrículos
- Comprime ambas cavidades ventriculares
- Reduce el volumen sanguíneo intratorácico
- Reduce el llenado de las venas pulmonares
- Reduce el llenado de ambos ventrículos
- Reduce el volumen sistólico y el gasto cardíaco
- Altera la función diastólica izquierda y derecha

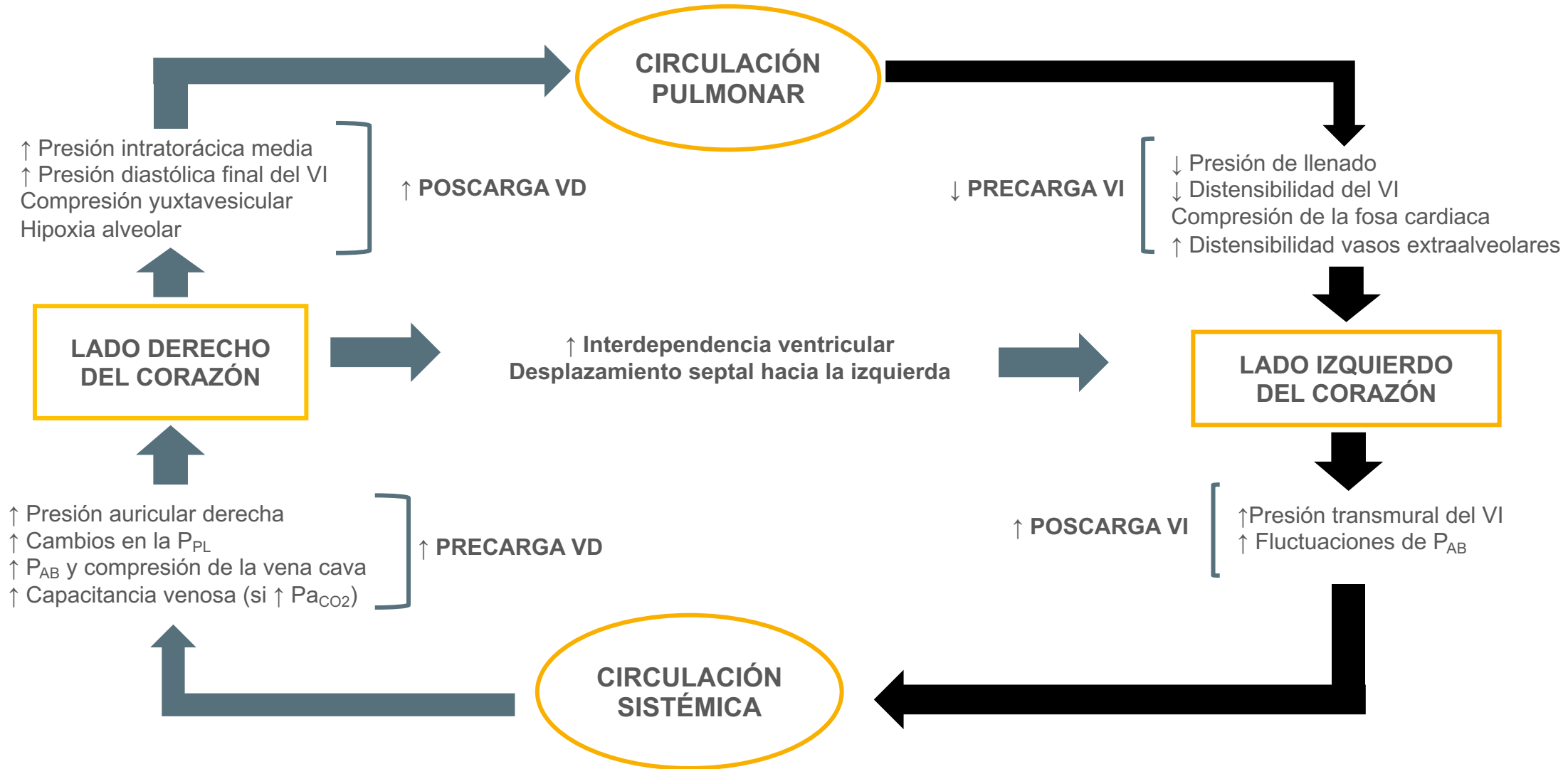


RV: ventrículo derecho ; LV: ventrículo izquierdo

1. Henrik Watz. Am J Respir Crit Care Med. 2016;93:703–4.

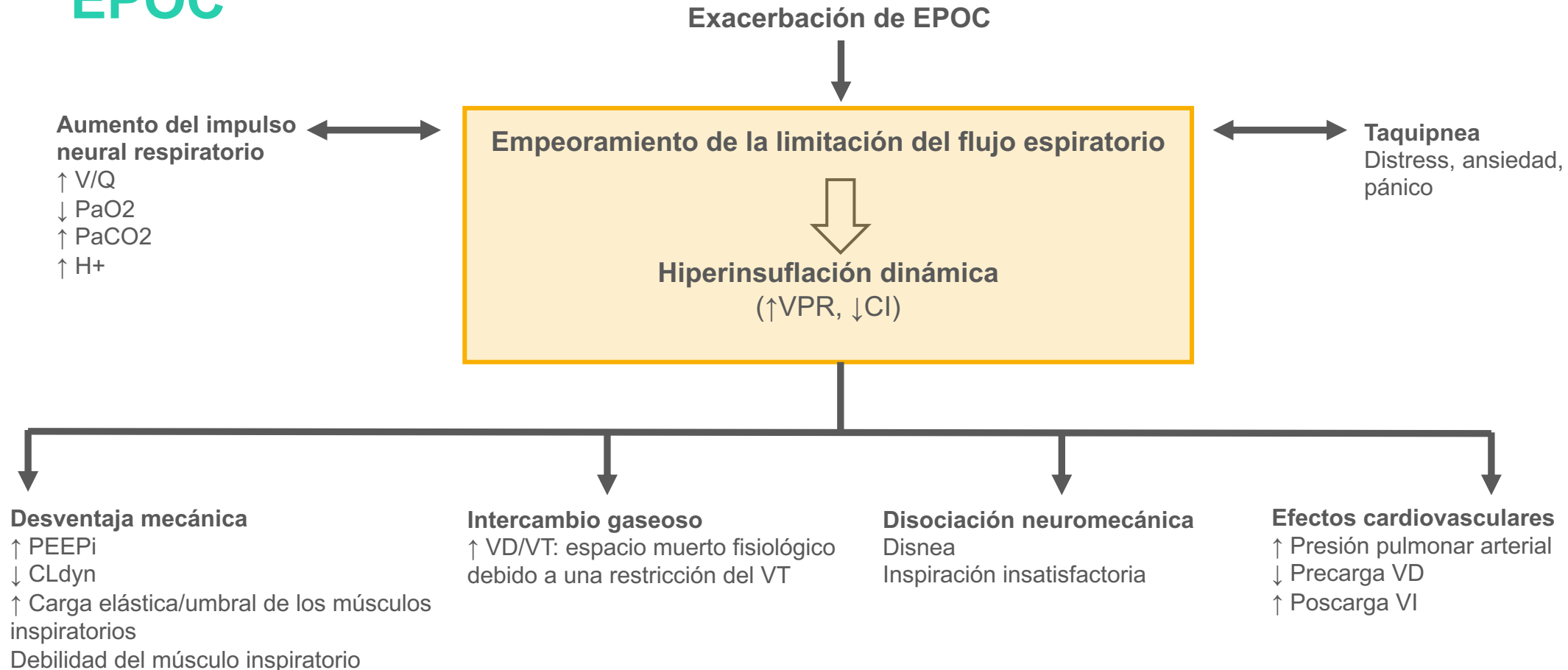
2. Garcia Rio F. BRN Rev. 2020;6:67-86

EFECTOS DELETÉREOS DE LA HIPERINSUFLACIÓN PULMONAR SOBRE LAS INTERACCIONES CARDIOPULMONARES EN LA EPOC



VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; P_{PL} : presión pleural; P_{AB} : presión abdominal; P_{aCO_2} : presión parcial del dióxido de carbono arterial.

CONSECUENCIAS NEGATIVAS DE LA HIPERINSUFLACIÓN DINÁMICA DURANTE UNA EXACERBACIÓN AGUDA DE LA EPOC



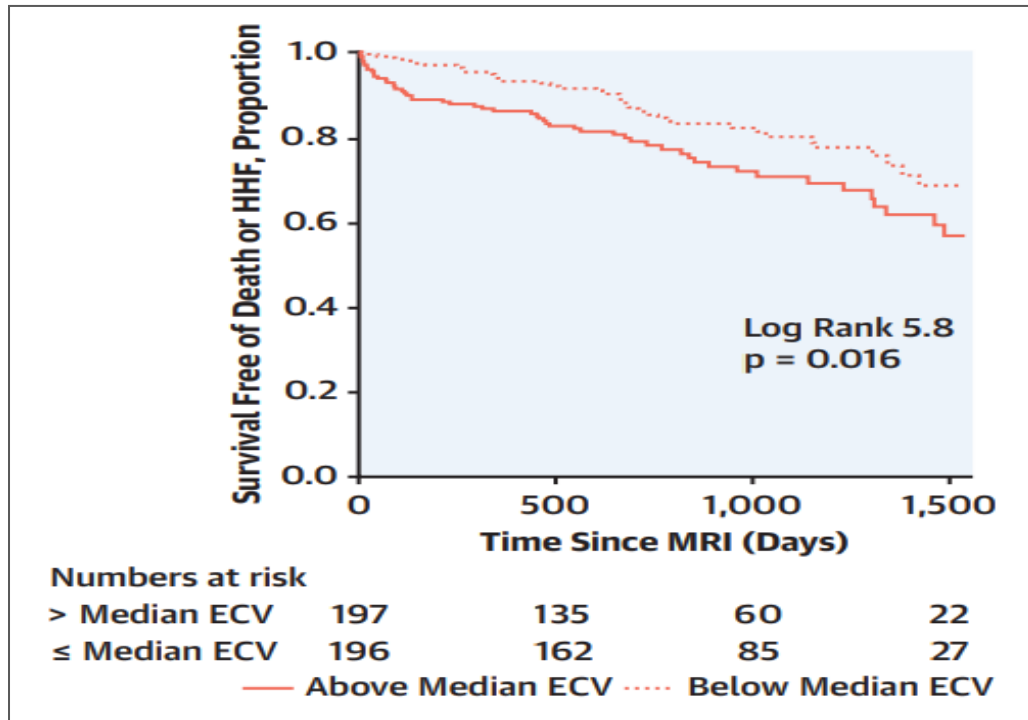
V/Q: ventilación/perfusión; PaO₂: tensión del oxígeno arterial; PaCO₂: tensión del dióxido de carbono arterial; H⁺: concentración de iones hidrógeno; VPR: volumen pulmonar residual; CI: capacidad inspiratoria; VT: volumen corriente; PEEPi: presión espiratoria al final de la espiración intrínseca; CLdyn: distensibilidad pulmonar dinámica;

¿EXISTE UNA RELACIÓN SIGNIFICATIVA ENTRE EPOC, INSUFICIENCIA CARDIACA Y FIBROSIS MIOCÁRDICA?

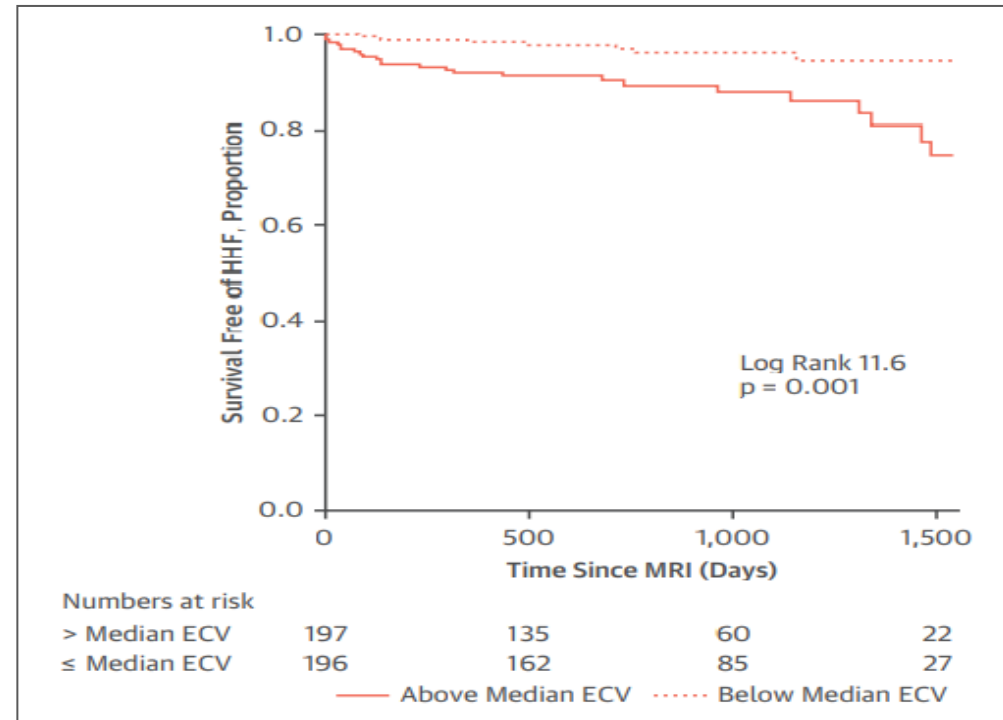
- Las exacerbaciones de EPOC están asociadas con inflamación miocárdica en forma de infiltración de macrófagos miocárdicos
- La magnitud de la inflamación del miocardio en el estudio actual se asoció con la gravedad de la obstrucción bronquial y los niveles de troponina circulante

ESTUDIO CON RMN

Fibrosis miocárdica y supervivencia libre de hospitalización por insuficiencia cardíaca o mortalidad por todas las causas



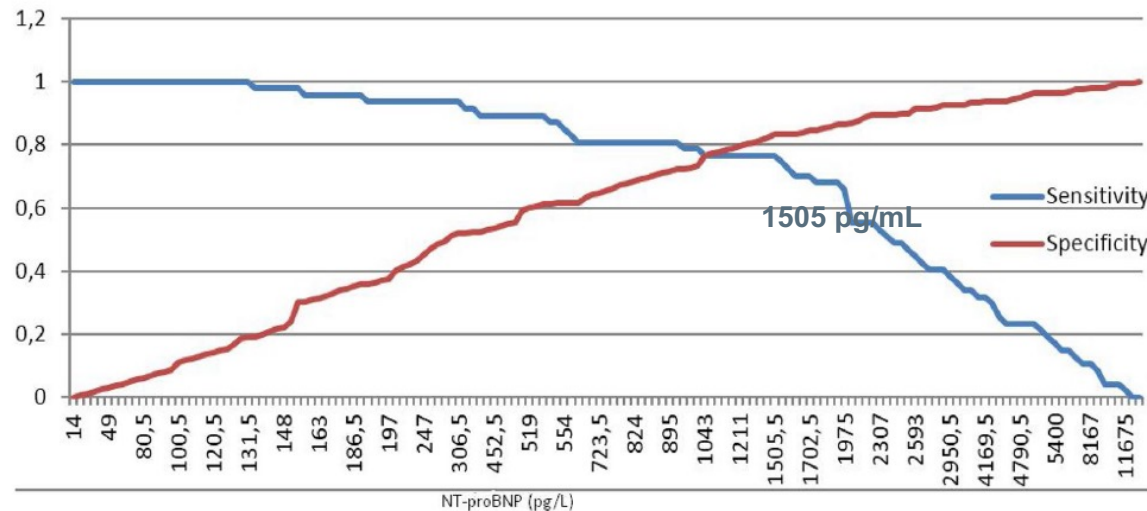
Fibrosis miocárdica y supervivencia libre de hospitalización por insuficiencia cardíaca



VALOR DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS EN LA EPOC

- Los péptidos natriuréticos (PN) suelen estar más 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 AEPOC está por determinar.
- En pacientes con AEPOC e IC descompensada, el valor de corte de 1505 pg/mL mostró un valor predictivo negativo (VPN) del 92,47% para el diagnóstico de disfunción ventricular izquierda concomitantemente con la AEPOC.

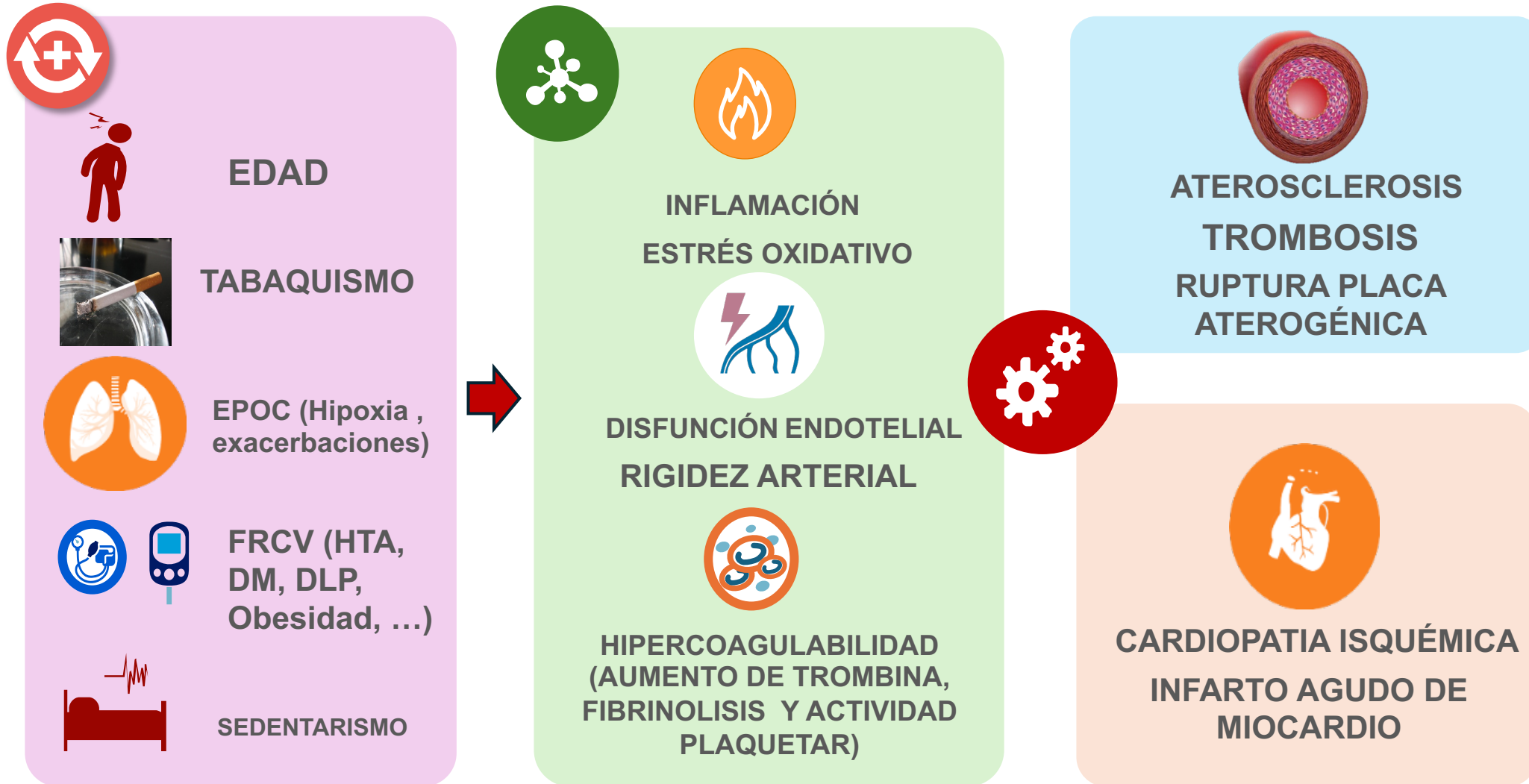
El análisis de las curvas de sensibilidad y especificidad determinan que es 1505 pg/L el valor de NT-proBNP con mayor rendimiento diagnóstico



LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ES MÁS FRECUENTE EN PACIENTES CON EPOC

- Los pacientes con EPOC tienen un “perfil de riesgo cardiovascular desfavorable” respecto a población no EPOC (asociado a la edad).¹
- Presentan mayor prevalencia general de factores de riesgo CV, además del consumo de tabaco (relación con la edad): DM (22%), DL (35%), HTA (53%), obesidad (27%).²
- Existen evidencias de que el daño miocárdico está enmascarado y infradiagnosticado en los pacientes con EPOC lo que comporta un retraso en el abordaje terapéutico.³
- Aumento de 2,27 veces (IC del 95 %, 1,1-4,7; P=0,03) de riesgo de infarto agudo de miocardio 1-5 días después de la exacerbación.⁴
- Las nuevas herramientas de diagnóstico por la imagen cardíaca tienen un papel importante en la evaluación de la morfología/función miocárdica, la estratificación del riesgo y en la valoración de pronóstico después de un infarto agudo de miocardio.⁵

EPOC Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS



RIESGO DE ARRITMIAS EN PACIENTES CON EPOC

- La EPOC se asocia a mayor riesgo de fibrilación auricular, taquicardia ventricular y de muerte súbita cardiaca
- La severidad de las arritmias se relaciona con la severidad de la EPOC, la edad y las exacerbaciones
- Las arritmias cardiacas son frecuentes y pueden deberse a los efectos hemodinámicos (hipertensión pulmonar, disfunción diastólica, remodelado auricular estructural y eléctrico) causados por la enfermedad junto con el desequilibrio autonómico y las alteraciones de la repolarización ventricular



ESC
European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 532–540
doi:10.1093/eurheartj/ehaa822

STATE OF THE ART REVIEW

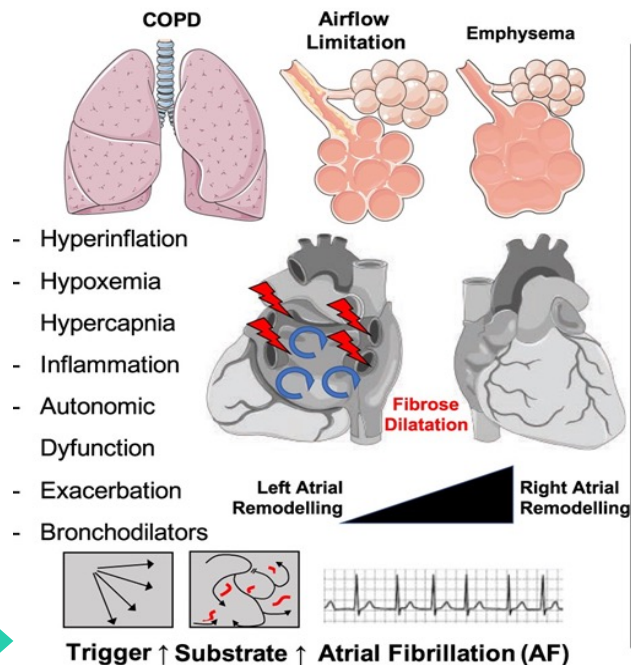
Arrhythmias

Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective

La EPOC es muy prevalente entre los pacientes con fibrilación auricular, comparte factores de riesgo comunes y se suma a la morbilidad y mortalidad general en esta población

Chronic Obstructive Pulmonary Disease

& Atrial Fibrillation



Clinical Facts

Prevalence of COPD in AF patients

→ Approximately 25%.

Observational data suggest that COPD

- Promotes AF progression
- Increases AF recurrence after cardioversion
- Reduces the efficacy of catheter ablation

Diagnosis and treatment

→ Interdisciplinary integrated care approach

ARRITMIAS Y EPOC: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 532–540
doi:10.1093/eurheartj/ehaa822

STATE OF THE ART REVIEW

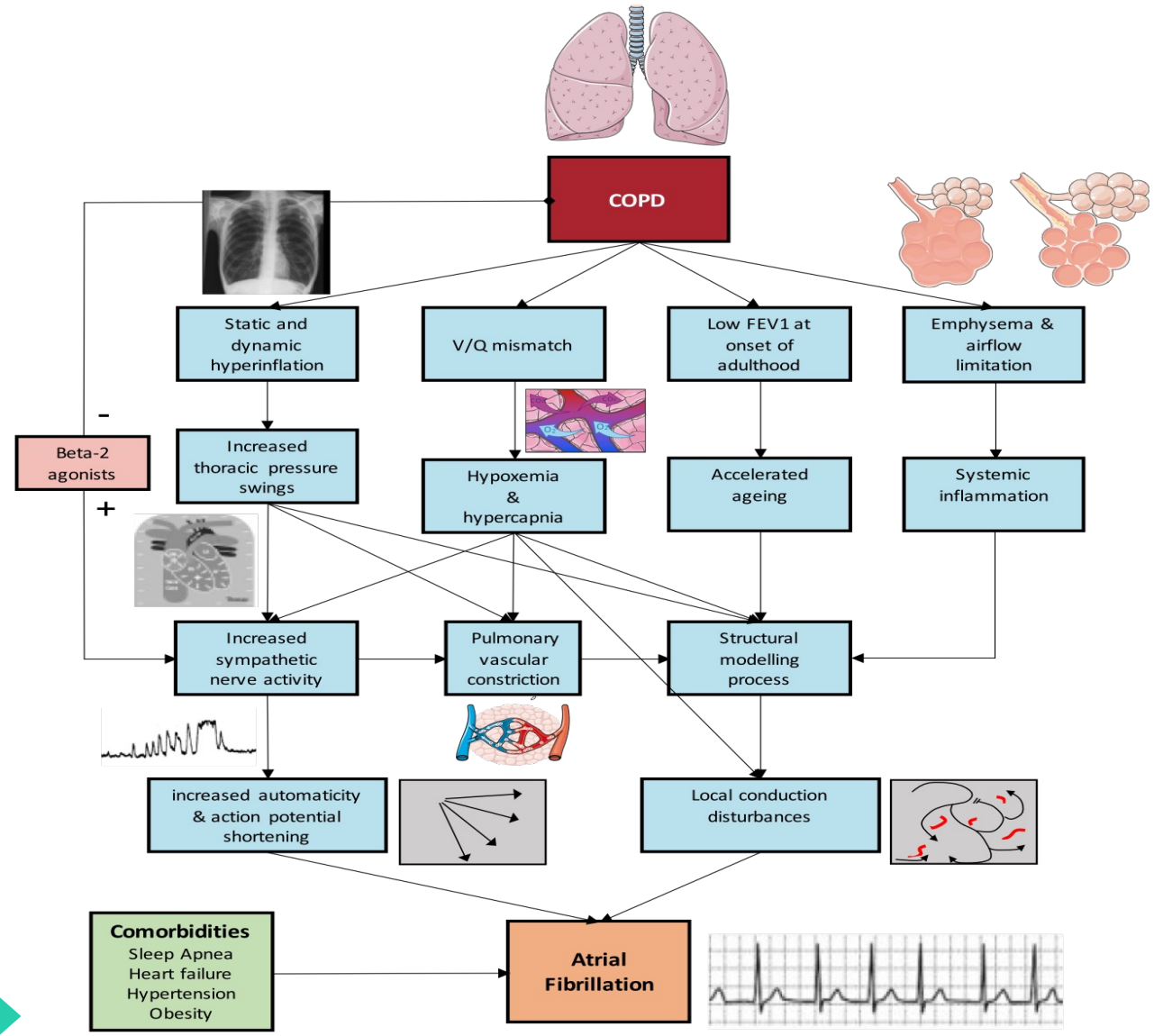
Arrhythmias

Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective

Además recordad que el tratamiento de la EPOC puede aumentar el riesgo de arritmias.

Corticoides orales, agonistas beta-2 y teofilinas aumentan el riesgo de fibrilación auricular.

Los macrolidos aumentan el intervalo QTc, los anticolinérgicos se relacionan con taquiarritmias y los corticoides orales con arritmias ventriculares.



ABORDAJE INTEGRAL DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LOS PACIENTES CON EPOC



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 532–540
doi:10.1093/eurheartj/ehaa822

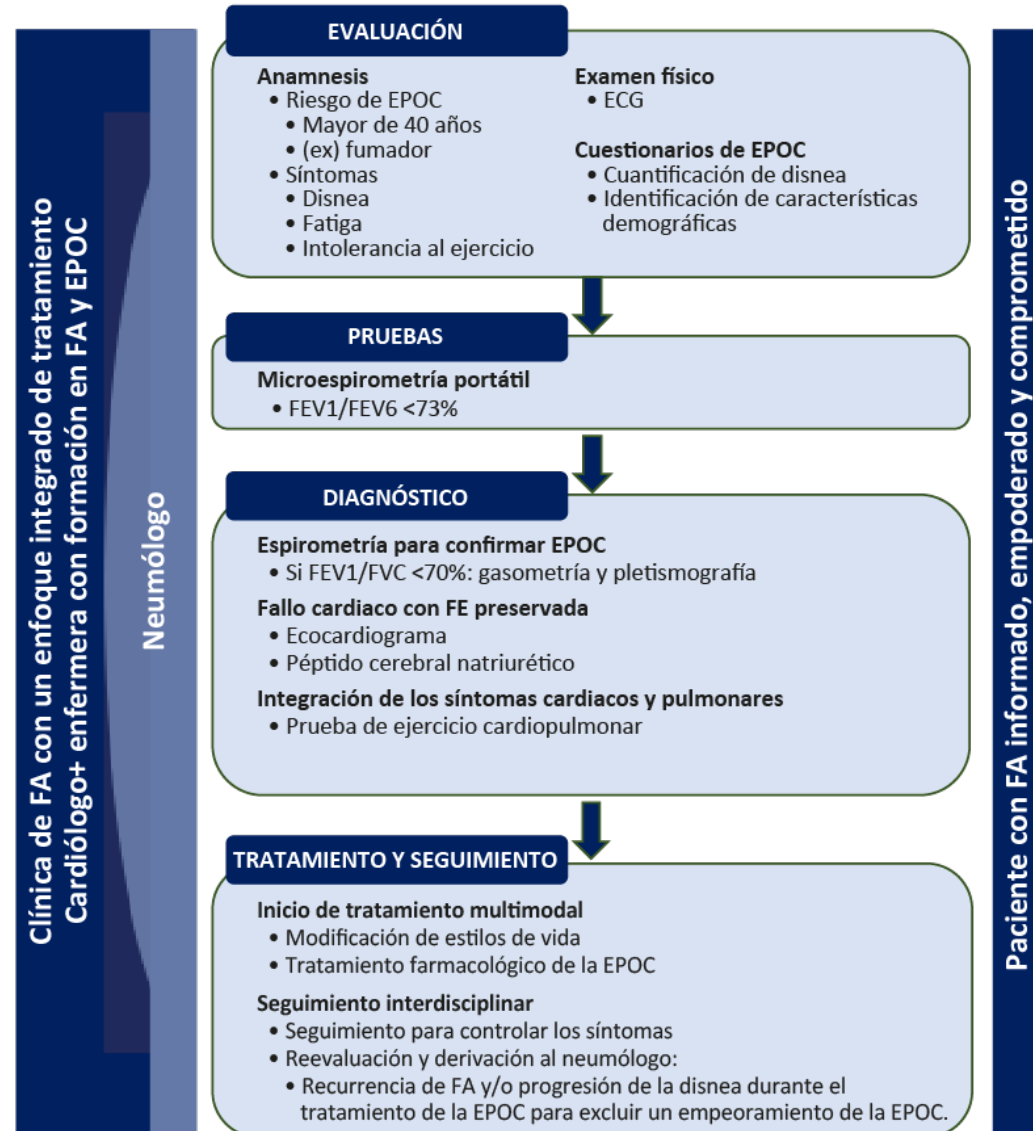
STATE OF THE ART REVIEW

Arrhythmias

Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective

Paciente con fibrilación auricular y sospecha de EPOC

Propuesta de una vía de atención integrada para la detección y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con fibrilación auricular.



Prevalencia de EPOC en unidades de RCV o población con FRCV

1. Un estudio realizado sobre una selección aleatoria de 2.295 pacientes con FRCV atendidos en varios centros de salud de Lleida, con una estrategia de diagnóstico activo, encontró una prevalencia del **14,5%**. Solamente el 3,9% tenían diagnóstico previo de EPOC, es decir un 73,3% (3 de cada 4 pacientes) fueron nuevos diagnósticos.
2. Un trabajo realizado en Unidad de RCV del área sanitaria de San Joan de Déu (Barcelona) encontró, tras despistaje activo, una prevalencia de EPOC de un **21,3%** (IC 95%: 15,5-28,3%)

1. Montserrat-Capdevila J, Seminario MA, Godoy P, Marsal JR, Ortega M, Pujol J, Castañ MT, Alsedà M, Betriu À, Lecube A, Portero M, Purroy F, Valdivielso JM, Barbé F. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) not diagnosed in a population with cardiovascular risk factors. *Med Clin (Barc)*. 2018 Nov 21;151(10):383-389

2. Tomado de <http://hdl.handle.net/10803/457963>

Los pacientes con SCA, fumadores, deben ser evaluados para detectar EPOC

- Estudio que incluye 256 pacientes ingresados en planta de cardiología por **SCA** y se recoge información sobre los **síntomas respiratorios, comorbilidades y FR de la EPOC**.
- Se realiza analítica con diferentes parámetros: Hb, fibrinógeno, troponina T y NT-proBNP, entre otros.
- Resultados: la **prevalencia de limitación al flujo aéreo en pacientes con SCA fue del 15,5%**.



La proporción ajustada de pacientes con **limitación al flujo aéreo aumenta** con:

Tabaquismo acumulado (1,05 [IC 95%, 1,03-1,07]; $p < 0,001$)

Anemia (3,73 [IC 95%, 1,48-9,40]; $p = 0,005$)

Niveles de **NT-proBNP >500 pg/ml** (3,34 [1,37-8,44]; $p = 0,008$)

Los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de nuevos eventos coronarios

Estudio CATEPOC-II

- El estudio CATEPOC-II evalúa las diferencias en variables asociadas a un mayor riesgo de nuevos eventos coronarios en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea con EPOC confirmada espirométricamente.
- Al mes del episodio se recogieron las características clínicas, comorbilidades, escalas pronósticas de riesgo CV y se realizó una espirometría postbroncodilatadora a 164 sujetos (Tabla 1).
- En los pacientes EPOC se encontraron valores más elevados de:
 - Rigidez arterial
 - Troponina T de alta sensibilidad (p=0.007)
 - Proteína surfactante D (p=0.003)
- El 34% de los pacientes tratados con ICP* tras un evento coronario agudo tienen EPOC y el 70% no están diagnosticados.

Los pacientes con EPOC tienen mayores niveles de rigidez arterial y proteína surfactante D que están asociados a un mayor riesgo de nuevos eventos coronarios (la relación pronóstica debe ser confirmada con seguimiento longitudinal de la cohorte).

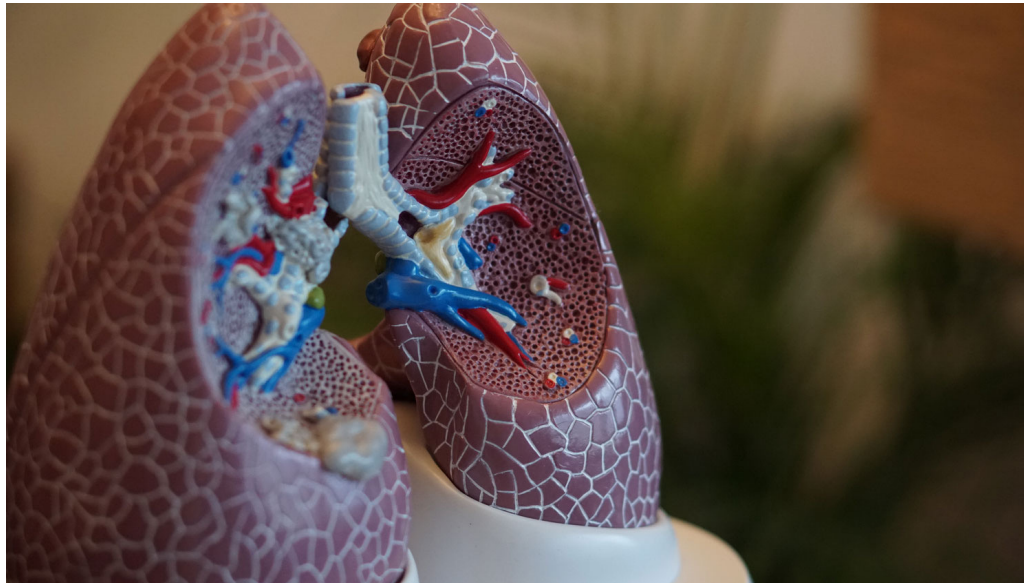
	Total (N=164)	EPOC (n=56)	No EPOC (n=108)	P
Edad	65 ± 10	69 ± 8	63 ± 11	<0.0001
Sexo (H)	130 (79%)	47 (84%)	83 (77%)	0.487
IMC	28 ± 5	29 ± 4	28 ± 6	0.270
Indice de Charlson	1 (0-3)	2 (1-4)	1 (0-3)	0.006
Indice de Charlson ajustado por edad	4 (2-6)	4 (3-7)	3 (2-5)	<0.001
C. de cintura	103 ± 11	104 ± 12	103 ± 11	0.881
Tabaquismo				
Nunca	45 (28%)	8 (14%)	37 (35%)	0.008
Ex fumador	86 (52%)	37 (66%)	49 (45%)	0.011
Fumador	32 (20%)	10 (18%)	22 (20%)	1
Paq/año	30 (18-46)	40 (21-60)	30 (15-40)	0.015
Variables Respiratorias				
FVC ml	3412 ± 968	3182 ± 972	3533 ± 948	0.027
FVC %	85 ± 17	82 ± 19	87 ± 16	0.040
FEV ₁ ml	2475 ± 807	2020 ± 737	2711 ± 740	<0.0001
FEV ₁ %	82	70 ± 21	89 ± 16	<0.0001
FEV ₁ /FVC	73 (68-78)	66 (59-68)	76 (72-80)	<0.0001
Variables CV				
Nº de arterias coronarias estenosadas	2 (1-3)	1.5 (1-3)	2 (1-3)	0.131
Nº de lesiones coronarias tratadas	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.867
FEVI	53 ± 13	52 ± 12	54 ± 13	0.545
EuroSCORE	3 (1.5-5)	4 (2-6)	2 (1-4)	<0.0001
GRACE score	104 (85-119)	114 (94-126)	97 (78-116)	0.001
SYNTAX score	13 (7-21)	12 (7-20)	13 (7-25)	0.290

TABLA 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos.

*ICP: Intervención coronaria percutánea
Navarro A., Malik K., De la Asunción M., Marzoa R., et al. Marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con un evento coronario y EPOC confirmada por espirometría. Estudio CATEPOC-II. Presentado en el Congreso de la SEPAR 2023, Granada, España. Vol. 5.SUP1 June 2023 | Open Respiratory Archives

EPOC y RCV: dos caras de la misma moneda

- Los pacientes con riesgo cardiovascular también tienen EPOC
- Nuestros pacientes con EPOC tienen riesgo cardiovascular
- El paciente EPOC es más vulnerable que el de la cardiopatía isquémica



Recomendaciones Guías GOLD 2024:

Tratamiento farmacológico de inicio¹



Symbicort está indicado en pacientes adultos, mayores de 18 años de edad, para el tratamiento sintomático de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) inferior al 70% del valor normal de referencia (post-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores².

* La triple terapia fija ICS+LABA+LAMA no tiene indicación como tratamiento de inicio de la EPOC.
Se debe considerar el uso de **ICS + LABA** + LAMA si EOS en sangre ≥ 300 desde el inicio en el grupo E

Recomendaciones Guías GOLD 2024:

Factores a considerar cuando se inicia tratamiento con ICS¹

Factores a considerar cuando se añade ICS a broncodilatadores de acción prolongada:

(Tener en cuenta que el contexto es diferente cuando se considera la retirada de los ICS):

USO FUERTEMENTE RECOMENDADO

- Antecedentes de hospitalización(es) debido a exacerbaciones de la EPOC[#]
- ≥ 2 exacerbaciones moderadas de EPOC al año [#]
- Recuento de eosinófilos ≥ 300 células/ μ l
- Antecedentes de, o asma concomitante

USO RECOMENDADO

- Una exacerbación moderada de EPOC al año[#]
- Recuento de eosinófilos de 100 a <300 células/ μ l

EN CONTRA DE SU USO

- Eventos recurrentes de neumonía
- Recuento de eosinófilos <100 células/ μ l
- Antecedentes de infección por micobacterias[#]

Figura de Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2023¹

[#]a pesar de una terapia de mantenimiento apropiada con broncodilatador de acción prolongada (ver Figura 4 y Tabla 3.4 del informe GOLD completo para recomendaciones);

^{*}tener en cuenta que el recuento de eosinófilos en sangre debe verse como un continuum; los valores indicados representan puntos de corte aproximados; es probable que los recuentos de eosinófilos fluctúen.

La triple terapia fija ICS+LABA+LAMA no tiene indicación como tratamiento de inicio de la EPOC.

Trixeo Aerosphere está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2023 report. <https://goldcopd.org/2023-gold-reports/>. Acceso Diciembre, 2022.

¿Cuáles son los posibles mecanismos por los que los corticoides reducen la mortalidad?



Hiperinsuflación

Puede reducir la hiperinsuflación en combinación con un broncodilatador, mejorando potencialmente la función cardíaca a través de la mejora de la mecánica respiratoria y efectos beneficiosos sobre la estructura cardíaca, la función y la vasculatura pulmonar¹⁻³



Exacerbación

Reducen las exacerbaciones, que pueden conducir a una reducción de MACE, hospitalizaciones, enfermedades cardiovasculares y mortalidad cardiovascular^{3-5,6,7}



Inflamación

Puede reducir varios marcadores de inflamación sistémica, mejorando potencialmente la función cardíaca^{3,8}
Puede reducir los biomarcadores de inflamación específicos del pulmón, lo que resulta en una mejora de la función pulmonar y el estado de salud en pacientes con EPOC⁹

Recomendaciones Guías GOLD 2024:

Tratamiento farmacológico en seguimiento^{#1}

1 Si la respuesta al tratamiento es adecuada, mantenerla

2 Si no:

- Verificar la adherencia, la técnica del inhalador y las posibles comorbilidades que interfieren
- Considerar el rasgo tratable predominante al que dirigirse (disnea o exacerbaciones)
 - Use la ruta de exacerbación si es necesario abordar tanto las exacerbaciones como la disnea
- Colocar al paciente en la casilla correspondiente al tratamiento actual y seguir las indicaciones
- Valorar la respuesta, ajustar y revisar
- Estas recomendaciones no dependen de la evaluación ABE en el momento del diagnóstico

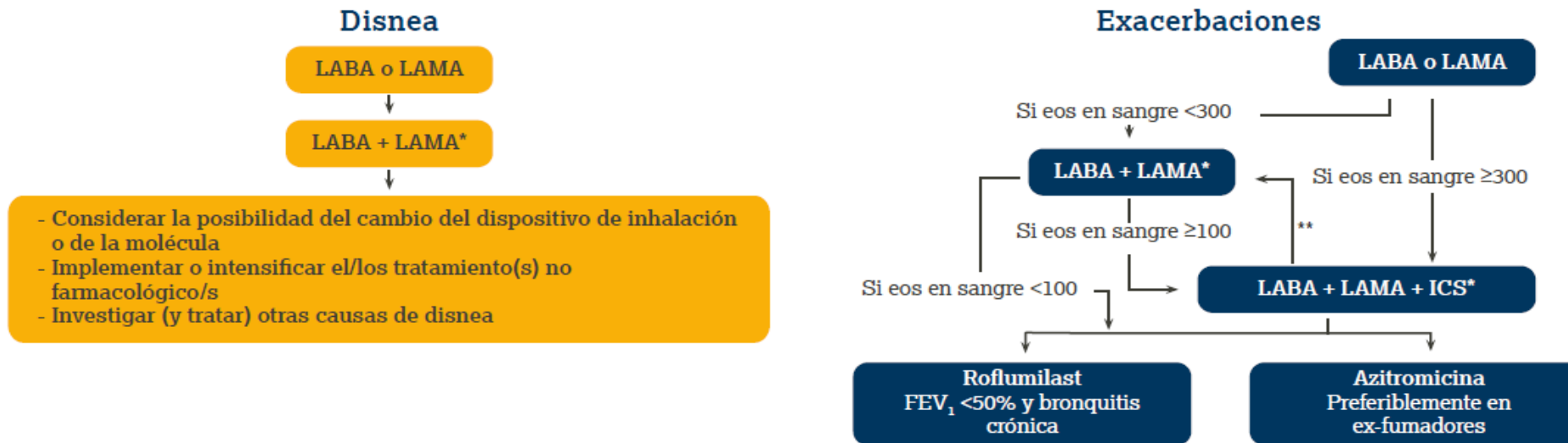


Figura 3.9 de Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2024¹.

*La terapia en un único inhalador puede ser más conveniente y efectiva que en múltiples inhaladores; los inhaladores únicos mejoran la adherencia al tratamiento. **Considerar la desescalada de los ICS si hay neumonía u otros efectos secundarios considerables. En caso de eos en sangre ≥300 células/μl es más probable que la desescalada se asocie con el desarrollo de exacerbaciones.

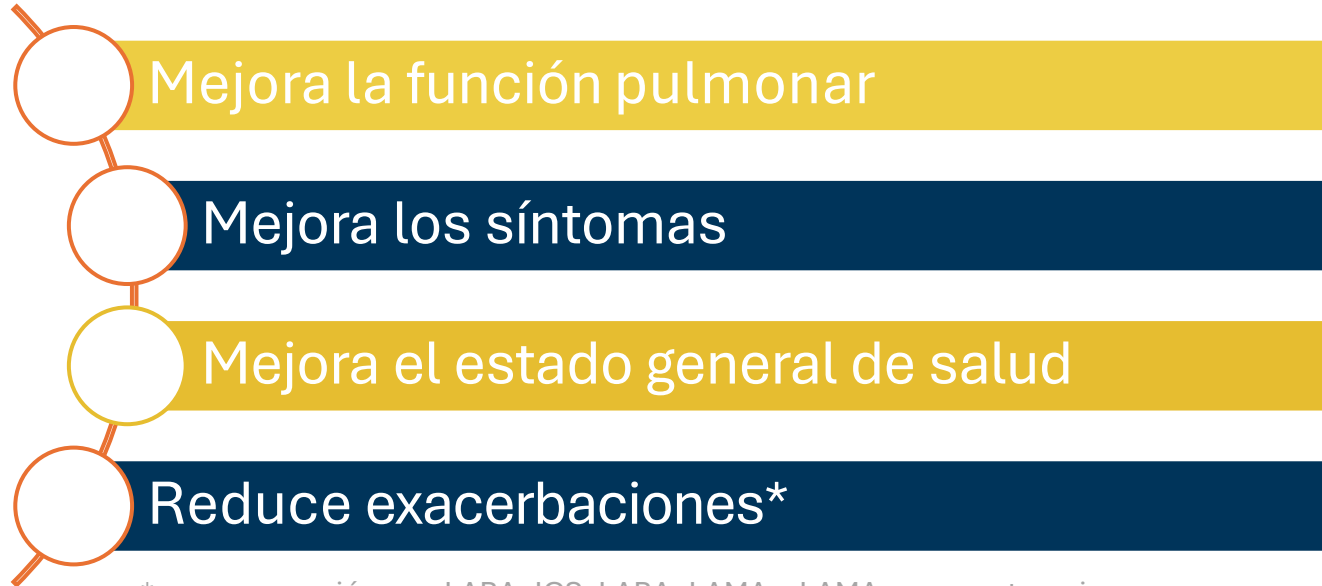
Las exacerbaciones hacen referencia al número de exacerbaciones por año.

Las triples terapias fijas para la EPOC en un único dispositivo no están indicadas para el escalado desde monoterapia. Estas sólo tienen indicación para pacientes que no estén adecuadamente controlados con ICS/LABA o LABA/LAMA.

Recomendaciones Guías GOLD 2024:

Triple terapia inhalada^{1**}

La triple terapia inhalada de LABA+LAMA+ICS:



*en comparación con LABA+ICS, LABA+LAMA o LAMA en monoterapia

** en tratamiento farmacológico en seguimiento

La **terapia inhalada en un dispositivo** puede ser **más conveniente y efectiva** que en múltiples inhaladores¹

Datos recientes sugieren un efecto beneficioso de la triple terapia inhalada versus combinaciones a dosis fijas LABA+LAMA en mortalidad en pacientes EPOC sintomáticos con una historia de exacerbaciones frecuentes y/o exacerbaciones graves

Symbicort Turbuhaler está indicado en adultos, mayores de 18 años, para el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) inferior al 70% del normal (post- broncodilatador), y un historial de exacerbaciones a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores²

Trixeo Aerosphere está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada³

La triple terapia cerrada LAMA+LABA+ICS no está autorizada en ningún país en Europa para el tratamiento de la EPOC tras un LAMA o LABA.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2023 report. <https://goldcopd.org/2023-gold-reports/>. Acceso Diciembre, 2022. 2. Ficha técnica de Symbicort. 3. Ficha técnica de Trixeo Aerosphere.

Recomendaciones Guías GOLD 2024:

Intervenciones terapéuticas para reducir la mortalidad por EPOC¹

Evidencia que respalda la reducción de la mortalidad con terapia farmacológica y no farmacológica en pacientes con EPOC

Terapia	ECA*	Efecto del tratamiento sobre la mortalidad	Características del paciente
Terapia farmacológica			
LABA+LAMA+ICS ¹	Si	Comparativa sobre reducción del riesgo relativo de triple terapia versus doble BDAL IMPACT HR 0,72 (IC 95%: 0,53; 0,99) ETHOS HR 0,51 (IC 95%: 0,33; 0,80)	Personas sintomáticas con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves
Terapia no farmacológica			
Dejar de fumar (Sm) ²	Si	8,83/1000 persona-años (dejar de fumar) vs. 10,38/1000 persona-años (UC) (p = 0,03)	Asintomático o ligeramente sintomático
Rehabilitación pulmonar (RP) ³	Si	Después de RP temprano: RR 0,58 (IC 95% 0,35; 0,98) y en el seguimiento más largo RR 0,55 (IC 95% 0,12; 2,57)	Hospitalizados por exacerbaciones de EPOC (durante o □ 4 semanas post d/c)
LTOT ⁴	Si	NOTT, □ 19 horas de oxígeno continuo vs □ 13 horas: reducción 50%, MRC, □ 15 horas vs. sin oxígeno: reducción 50%	PaO ₂ □ 55 o < 60 mmHg con <i>cor pulmonale</i> o policitemia secundaria
VPPNI ⁵	Si	12% en VPPNI (alto nivel IPAP) y 33% en control (HR 0,24; 95% CI 0,11; 0,49)	EPOC estable con hipercapnia marcada
LVRS ⁶	Si	0,07 muertes/personas-año (LVRS) vs. 0,15 muertes/personas-año (UC) RR por fallecimiento 0,47	Enfisema del lóbulo superior y baja capacidad de ejercicio

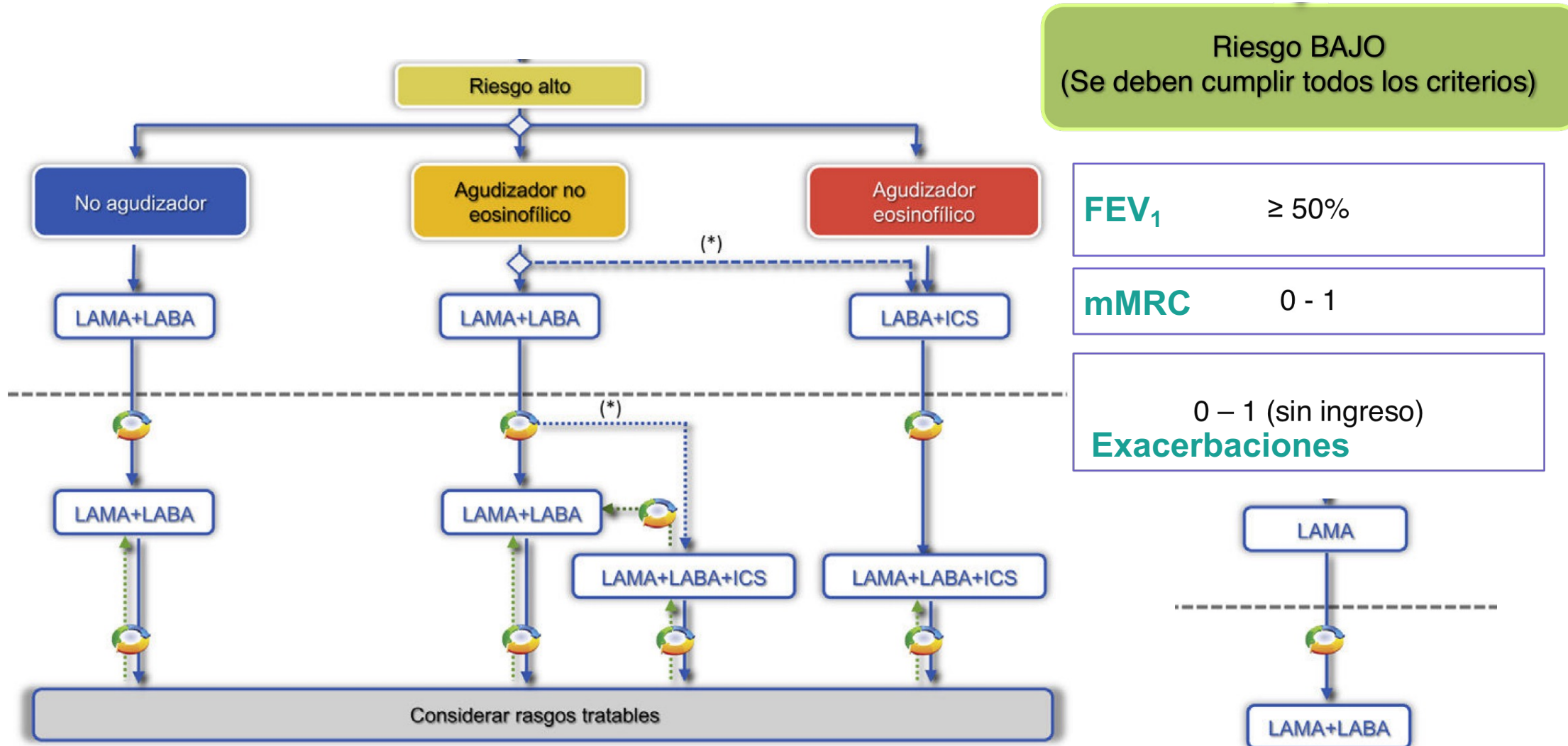
*ECA con análisis preespecificado del resultado de mortalidad (resultado primario o secundario).

Figura de Global strategy for the diagnosis, and prevention of COPD 2023.¹

1. Ensayos IMPACT y ETHOS (Lipson *et al.* 2020; Martinez *et al.* 2021). 2. Lung Health Study (Anthonisen *et al.* 2005) 3. Revisión y metanálisis (Ryrsø *et al.* 2018). 4. Ensayos NOTT y MRC (NOTT 1980; MRC 1981). 5. Kohlein *et al.* ensayo (Kohleing *et al.* 2014). 6. Ensayo NETT (Firsman *et al.* 2003)

ECA: ensayo controlado aleatorizado; HR: Hazard ratio; ICS: corticoide inhalado; IPAP: nivel de presión programado durante la inspiración; LABA: agonista beta2 de acción prolongada; LTOT: terapia de oxígeno a largo plazo; LVRS: cirugía de reducción de volumen pulmonar; UC: grupo control de tratamiento habitual; VPPNI: ventilación mecánica con presión positiva no invasiva. BDAL: broncodilatador de larga duración

Guías GESEPOC 2021



KRONOS: eficacia y seguridad de TRIXEO® en pacientes con EPOC¹

Diseño del ensayo KRONOS Ensayo de 24 semanas realizado en cuatro países ($n = 1.902$)*

Criterios de inclusión 1.902 pacientes

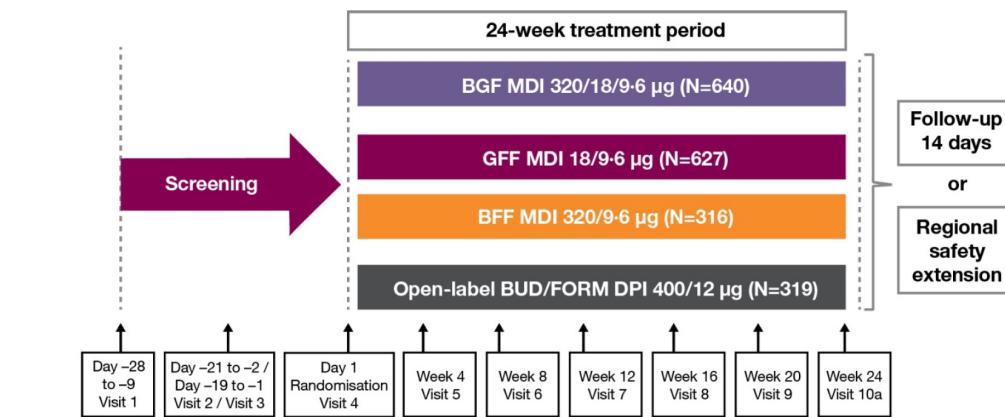
- EPOC de moderada a muy grave
- No se requieren exacerbaciones moderadas o graves en el año anterior
- Sintomático mientras recibe dos o más tratamientos de mantenimiento inhalados durante al menos 6 semanas antes de la selección
- FEV₁ post-BD de ≥ 25 % a < 80 % de lo normal previsto
- 40-80 años de edad



Poblaciones de pacientes



Criterios principales de valoración



EPOC sintomática de moderada a muy grave **sin requisito de antecedentes de exacerbaciones de la EPOC** en el último año

ABC₀₋₄ del FEV₁ y cambio desde el valor inicial en el FEV₁ valle predosis matutino

Imagen de Lancet Respir Med, 6, Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C, 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, 747-758,, derechos de autor (2018), con permiso de Elsevier

Todos los pacientes recibieron sulfato de salbutamol para uso de rescate según fuera necesario

* Todos los tratamientos se administraron 2 v/día a través de un único inhalador AEROSPHERE®; †Actualmente, no tiene licencia en España

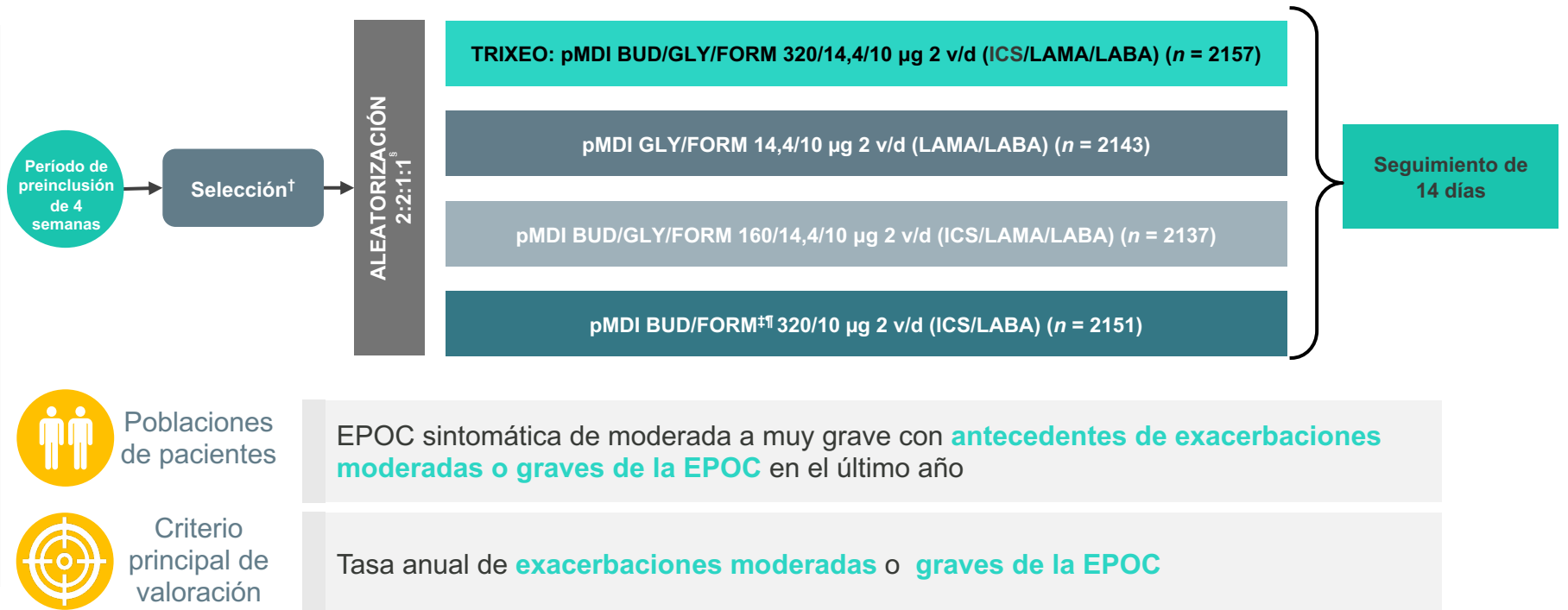
2 v/d, dos veces al día; LABA, agonista beta₂ de acción prolongada; ABC₀₋₄, área bajo la curva de 0 a 4 h; LAMA, antagonista muscarínico de acción prolongada; BD, broncodilatador; BUD, budesonida; ICS, corticosteroides inhalados; FORM, fumarato de formoterol dihidrato; GLY, glicopirronio; pMDI, inhalador presurizado de dosis medida; DPI, inhalador de polvo seco; FEV₁, volumen espiratorio máximo en el primer segundo

ETHOS: Eficacia y seguridad de TRIXEO® en pacientes con EPOC^{1,2}

Diseño del ensayo ETHOS^{1,2}
Ensayo de 52 semanas realizado en 26 países ($n = 8.588$)^{1,2*}

Criterios de inclusión 8.588 pacientes¹

- EPOC de moderada a muy grave²
- Antecedentes de ≥ 1 exacerbación moderada o grave en el año anterior²
- Sintomático mientras recibe ≥ 2 tratamientos de mantenimiento inhalados para la EPOC durante al menos 6 semanas antes de la selección²
- Relación FEV₁ post-BD/CVF de $< 0,70^2$
- FEV₁ post-BD de un 25 % a un 65 % de lo normal previsto¹
- 40-80 años de edad¹



Todos los pacientes recibieron sulfato de salbutamol para uso de rescate según fuera necesario. * Todos los tratamientos se administraron 2 v/d a través de un único inhalador AEROSPHERE®; el período de selección de 1 a 4 semanas podría extenderse a 10 semanas si un paciente experimentara una exacerbación de la EPOC para permitir el tratamiento y la recuperación; † el pMDI BUD/FORM administrado a través del inhalador AEROSPHERE® no es un producto disponible; § la aleatorización se estratificó por antecedentes de exacerbaciones (1 o ≥ 2 exacerbaciones moderadas/graves), FEV₁ post-BD₁ (de un 25 % a < 50 % o de un 50 a < 65 % de lo previsto), recuento de eosinófilos en sangre (< 150 o ≥ 150 células/mm³) y país; ‡ Las presentaciones BUD/FORM/GLY pMDI 160/18/9,6 µg, GLY/FORM pMDI 18/9,6 µg y BUD/FORM pMDI 320/9,6 µg no están actualmente autorizadas en España. 2 v/d, dos veces al día; BUD, budesonida; LABA, agonista beta₂ de acción prolongada; LAMA, antagonista muscarínico de acción prolongada; BD, broncodilatador; CVF, capacidad vital forzada; GLY, glicopirronio; ICS, corticosteroides inhalados; ETHOS, Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease (Eficacia y Seguridad de la Triple Terapia en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva); ID, inhalador dosificador; FORM, fumarato de formoterol dihidrato; FEV₁, volumen espiratorio máximo en el primer segundo

El perfil de seguridad de TRIXEO® es comparable con LAMA/LABA e ICS/LABA¹

Acontecimiento	Triple terapia con 320 µg de budesonida (N = 2144)		Triple terapia con 160 µg de budesonida (N = 2124)		Glucopirrolato-formoterol (N = 2125)		Budesonida-formoterol (N = 2136)	
	N.º de pacientes (%)	N.º de acontecimientos (n.º por 1000 años-paciente)	N.º de pacientes (%)	N.º de acontecimientos (n.º por 1000 años-paciente)	N.º de pacientes (%)	N.º de acontecimientos (n.º por 1000 años-paciente)	N.º de pacientes (%)	N.º de acontecimientos (n.º por 1000 años-paciente)
Cualquier acontecimiento adverso	1368 (63,8)	4527 (2388,4)	1356 (63,8)	4382 (2318,7)	1312 (61,7)	4074 (2301,7)	1377 (64,5)	4746 (2587,0)
Acontecimientos adversos graves	426 (19,9)	664 (350,3)	445 (21,0)	681 (360,3)	433 (20,4)	639 (361,0)	440 (20,6)	653 (355,9)
Acontecimientos adversos que provocaron la suspensión anticipada	119 (5,6)	150 (79,1)	112 (5,3)	146 (77,3)	146 (6,9)	187 (105,7)	140 (6,6)	160 (87,2)
Acontecimiento cardiovascular adverso importante confirmado†	31 (1,4)	32 (16,9)	30 (1,4)	31 (16,4)	44 (2,1)	47 (26,6)	23 (1,1)	24 (13,1)
Neumonía confirmada†	90 (4,2)	93 (49,1)	75 (3,5)	78 (41,3)	48 (2,3)	51 (28,8)	96 (4,5)	106 (57,8)
Muertes por cualquier causa durante el periodo de tratamiento	20 (0,9)	19 (10,0)‡	28 (1,3)	28 (14,8)	35 (1,6)	35 (19,8)	29 (1,4)	29 (15,8)
Acontecimientos adversos que se produjeron en ≥3 % de los pacientes en total								
Nasofaringitis	227 (10,6)	290 (153,0)	239 (11,3)	315 (166,7)	199 (9,4)	255 (144,1)	234 (11,0)	331 (180,4)
EPOC	203 (9,5)	256 (135,1)	221 (10,4)	263 (139,2)	219 (10,3)	268 (151,4)	242 (11,3)	300 (163,5)
Infección respiratoria de vías altas	123 (5,7)	149 (78,6)	137 (6,5)	176 (93,1)	102 (4,8)	129 (72,9)	115 (5,4)	154 (83,9)
Neumonía	98 (4,6)	101 (53,3)	85 (4,0)	93 (49,2)	61 (2,9)	66 (37,3)	107 (5,0)	117 (63,8)
Bronquitis	66 (3,1)	74 (39,0)	68 (3,2)	76 (40,2)	76 (3,6)	81 (45,8)	69 (3,2)	83 (45,2)

* La población de seguridad incluyó a todos los pacientes que se sometieron a aleatorización, recibieron tratamiento y tuvieron cualquier evaluación de la seguridad posterior a la aleatorización.

† Se obtuvo confirmación de un comité de criterios de valoración clínicos independiente.

‡ Un total de 20 pacientes del grupo de triple terapia con 320 µg de budesonida presentó acontecimientos adversos mientras recibía tratamiento que se asociaron con un desenlace de muerte; no obstante, la muerte en 1 paciente se adjudicó basándose en un acontecimiento adverso posterior al tratamiento y, por tanto, no se incluyó en el cálculo de la tasa de acontecimientos en el análisis durante el tratamiento.

TRIXEO® previene significativamente las hospitalizaciones por EPOC* vs. ICS/LABA¹



20%

DE REDUCCIÓN EN LA TASA DE HOSPITALIZACIONES POR EPOC

significativamente vs. ICS/LABA (tasa anual de 0,13 vs. 0,16; RR: 0,80 [IC del 95 %: 0,66-0,97; p = 0,02])¹

PREVIENE 1 HOSPITALIZACIÓN POR EPOC POR CADA 31 PACIENTES TRATADOS DURANTE 1 AÑO CON **TRIXEO** VS. ICS/LABA (IC DEL 95 %: 0,66-0,97)^{1‡}

NNT
31

Criterios de valoración coprincipales de ETHOS: tasa de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC. pMDI de TRIXEO vs. LAMA/LABA† (GLY/FORM 18/9,6 µg): tasas anuales de 1,08 vs. 1,42 (RR: 0,76; p<0,001); vs. pMDI de

(BUD/FORM 320/9,6 µg): tasas anuales de 1,08 vs. 1,24 (RR: 0,87; p = 0,003). Se cumplió el criterio principal de valoración.¹

* Hospitalizaciones definidas como eventos de exacerbación grave que dan como resultado una hospitalización relacionada con la EPOC, una visita a la urgencias o muerte relacionada con la EPOC. Las exacerbaciones moderadas se definieron como aquellas que llevaron al tratamiento con glucocorticoides sistémicos, antibióticos o ambos durante al menos 3 días; las exacerbaciones graves se definieron como aquellas que dieron como resultado hospitalización o muerte.¹

‡ Cálculo de NNT: estimación media de TRIXEO 0,1295, estimación media de ICS/LABA 0,1627; diferencia estimada = -0,0223, 1/-0,0332 = 30,12; redondeado al siguiente entero = 31 pacientes.

TRIXEO® reduce en un 52% las exacerbaciones moderadas o graves vs. LAMA/LABA*¹

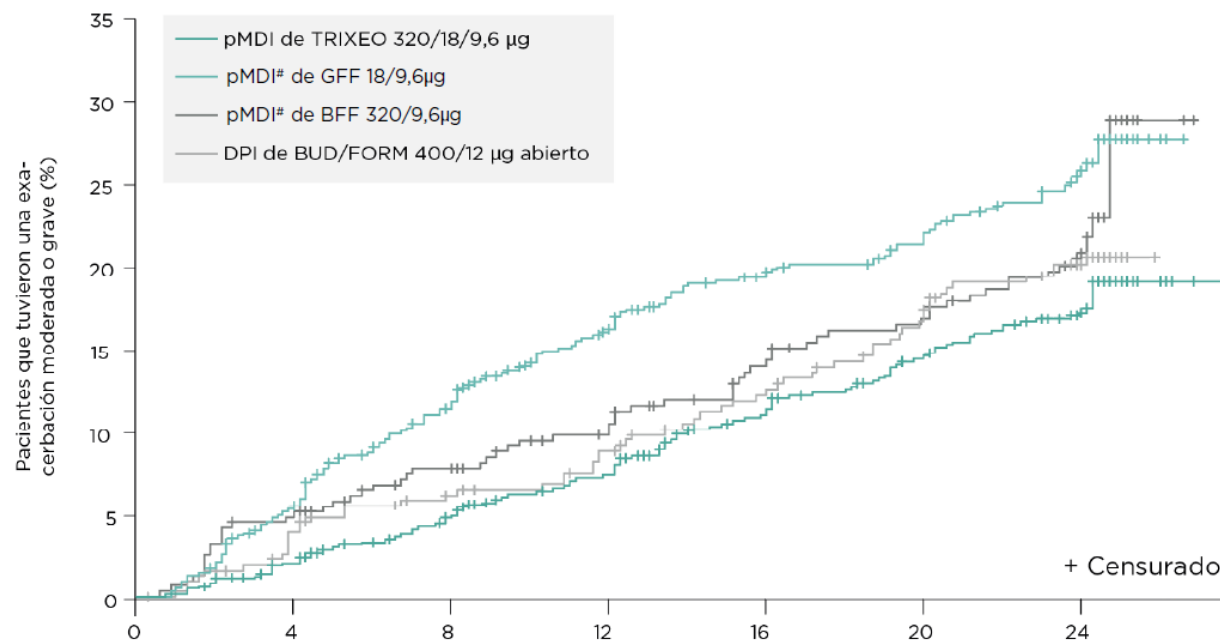


Figura de Ferguson GT, et al. Lancet Respir Med. 2018;6(10):747-758.¹

~52%



DE REDUCCIÓN EN LA
TASA DE EXACERBACIONES
MODERADAS O GRAVES

vs. LAMA/LABA* en un ensayo en el que la mayoría de los pacientes no tenían antecedentes de exacerbaciones en el último año (tasa anual de 0,46 vs. 0,95; RR: 0,48 [IC del 95 %: 0,37-0,64; p<0,0001]).¹

EVITA 1 EXACERBACIÓN MODERADA/GRAVE POR CADA 3 PACIENTES TRATADOS DURANTE 1 AÑO CON TRIEXO VS. LAMA/LABA* (IC DEL 95 %: 2-4)^{1,2}

**NNT
3**

Criterios de valoración coprincipales de KRONOS: cambio desde el inicio en FEV1 mínimo predosis por la mañana durante 24 semanas vs. pMDI de LAMA/LABA* (GLY/FORM 18/9,6 µg; 22 ml [IC del 95 %: 4-39]; p = 0,0139) y pMDI de ICS/LABA (BUD/FORM 320/9,6 µg; 74 ml [IC del 95 %: 52-95]; p<0,0001); y ABC0-4 de FEV1 vs. pMDI de ICS/LABA (BUD/FORM 320/9,6 µg; 104 ml; p<0,0001); y DPI de ICS/LABA (BUD/FORM 400/12 µg; 91 ml; p<0,0001). Se cumplieron los criterios de valoración coprincipales.¹

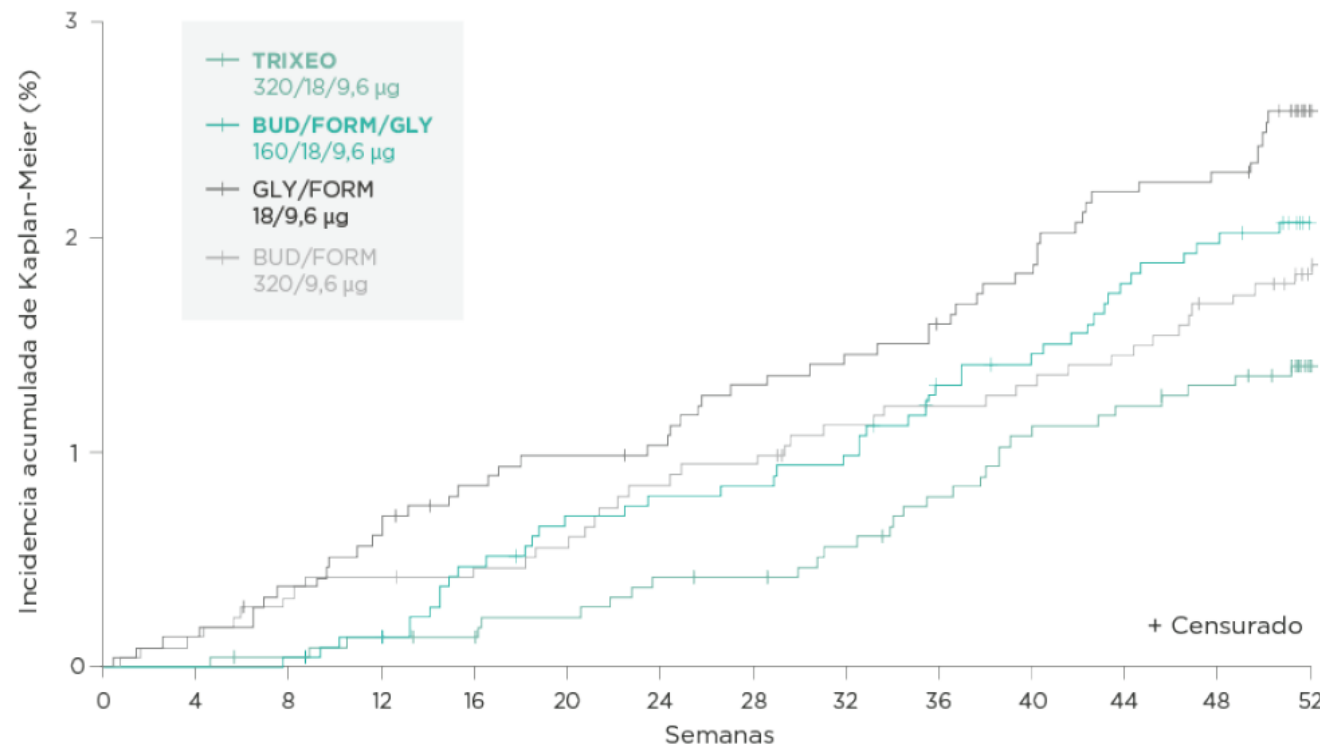
*LAMA/LABA (GLY/FORM 18/9,6 µg).

#BUD/FORM pMDI 320/9,6 µg y GLY/FORM pMDI 18/9,6 µg no están actualmente autorizados en España.

1. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. 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. Lancet Respir Med. 2018;6(10):747-758.

2. Martinez FJ, Ferguson GT, Bourne E, et al. Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Improves Exacerbation Outcomes in Patients with COPD without a Recent Exacerbation History: A Subgroup Analysis of KRONOS. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:179-189.

TRIXEO® reduce un 49% el riesgo de muerte (por cualquier causa) vs. LAMA/LABA*1



49%



DE REDUCCIÓN DE RIESGO
DE MUERTE POR CUALQUIER
CAUSA.

vs. LAMA/LABA (HR: 0,51, IC del 95 %: 0,33-0,80; p no ajustado = 0,0035; RRA: -1,24 %)18

PREVIENE 1 MUERTE POR CADA 80 PACIENTES TRATADOS DURANTE 1 AÑO
CON TRIXEO VS. LAMA/LABA (IC DEL 95 %: 58-198)18

NNT
80

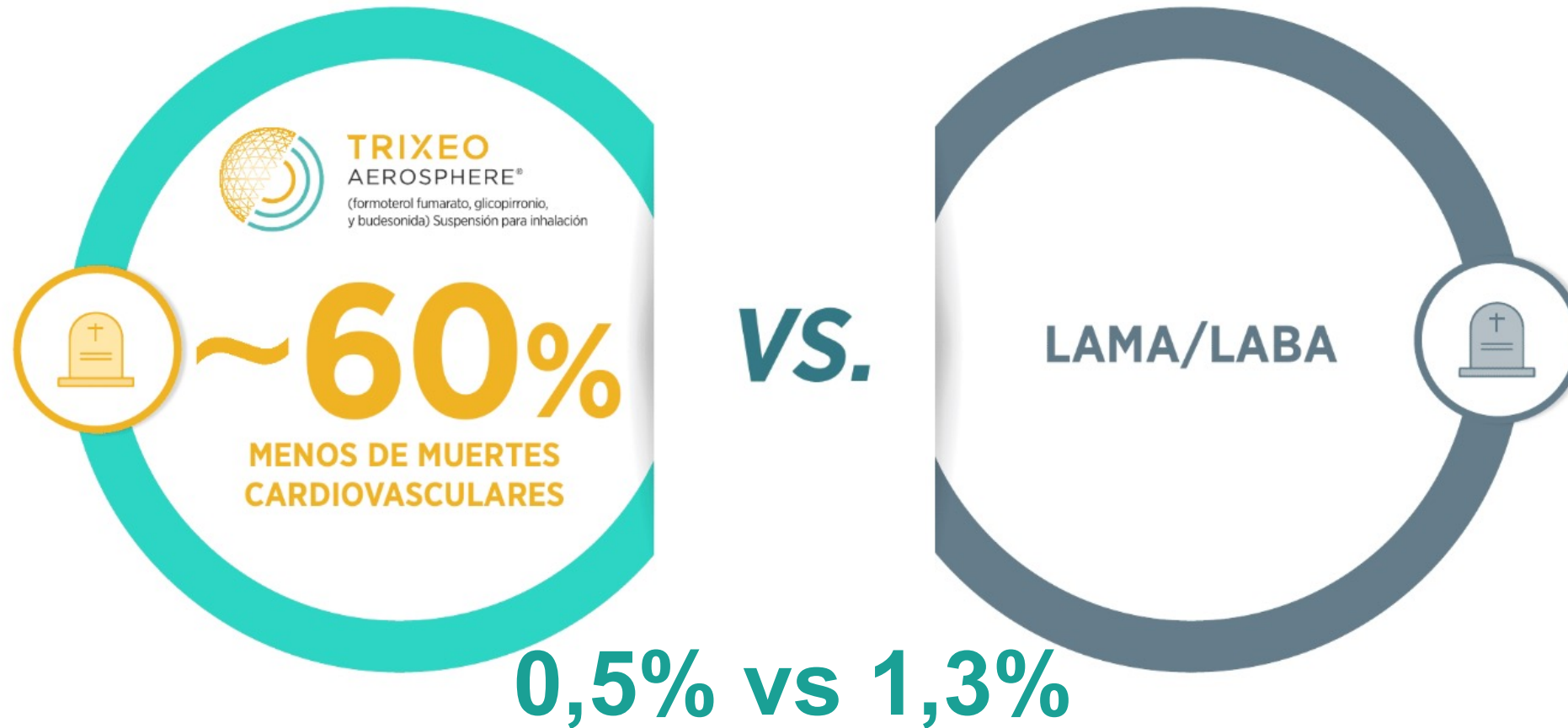
Criterio principal de valoración de ETHOS: tasa de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC. pMDI de TRIXEO (N = 2137) vs. LAMA/LABA* (GLY/FORM 18/9,6 µg; N = 2120): tasa anual de 1,08 vs. 1,42; RR: 0,76 (IC del 95 %: 0,69-0,83); p<0,001; vs. ICS/LABA (N = 2131): tasa anual de 1,08 vs. 1,24; RR: 0,87 (IC del 95 %: 0,79-0,95); p = 0,003. Se cumplió el criterio principal de valoración de este ensayo.2

Criterio de valoración secundario de ETHOS: Entre otros, tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa: Conjunto de datos original; **TRIXEO reduce el riesgo de muerte (por cualquier causa) en un 46 % vs. LAMA/LABA*** (HR: 0,54; IC del 95 %: 0,34-0,87, p no ajustado = 0,0111; RRA: -1,00 %). El valor de p se considera no ajustado debido a que un criterio de valoración en la jerarquía de pruebas de control de errores de tipo I no alcanzó la significación.3 Conjunto de datos recuperado final: se incluyeron datos adicionales de 354 pacientes que tenían un estado vital incompleto a 1 año en el momento de la finalización del ensayo. La muerte se produjo en un 1,4 % vs. 2,6 %; HR: 0,51, IC del 95 %: 0,33-0,80; p no ajustado = 0,0035.1

* LAMA/LABA (GLY/FORM 18/9,6 µg).

1. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564. 2. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;383(1):35-48. 3. Rabe K.F., 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

Trixeo® presentó un 60% menos de muertes por causas cardiovasculares que el grupo tratado con LAMA/LABA.¹



Datos procedentes del estudio ETHOS donde se evaluó la mortalidad por cualquier causa como objetivo secundario^{*Q42}

^{*}La tasa de eventos de mortalidad cardiovascular total fue de 11 (0,5%) en el grupo de TRIXEIO® (n=2.144); 28 (1,3%) en el grupo GLY/FORM (n=2.125); y 11 (0,5%) en el grupo BUD/FORM (n=2.136).⁴²

⁴²La población de seguridad incluyó a todos los pacientes que se sometieron a aleatorización, recibieron tratamiento y tuvieron alguna evaluación de seguridad posterior a la aleatorización (n= 8529). El cálculo se obtiene de: Reducción porcentual=((1.3%-0.5%)/1.3%) x 100 = 61.5%⁴²

Las presentaciones BUD/FORM/GLY pMDI 160/18/9,6 µg, GLY/FORM pMDI 18/9,6 µg y BUD/FORM pMDI 320/9,6 µg no están actualmente autorizadas en España.

PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA **ABRIL 2024**



Paciente de 72 años con antecedentes personales de:

- Tabaquismo IPA 30 paquete/años
- HTA esencial
- DM tipo 2 con 6 años desde el diagnóstico sin daño micro/macrovacular con última HbA1c 7.1%
- Dislipemia con LDL 98 mg/dL
- No alergias medicamentosas
- Historia de asma de la infancia
- Tratamiento habitual: losartan 50 mg (1-0-0), metformina 850 (1-1-1), simvastatina 20 mg (0-0-1), salbutamol a demanda

PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA **ABRIL 2024**



“Derivado desde consultas de Atención Primaria ante ingreso reciente en lugar de veraneo (Sanxenxo), por episodio de insuficiencia cardíaca agudizada y reagudización de la EPOC que requirió estancia en Urgencias del CHOP durante 48 h para depleción de volumen. Se ruega valoración y ajuste del tratamiento”

El paciente refiere que lleva una vida activa, que presenta disnea de grandes esfuerzos y que se cansa más que antes de las vacaciones. No refiere dolor torácico, no disnea paroxística nocturna y no ortopnea. Preguntado de forma específica refiere buena adherencia terapéutica.

PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA **ABRIL 2024**



Exploración física:

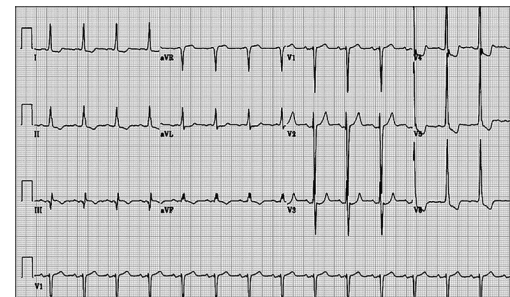
- 140/90 mmHg. Buen estado general. Normocoloreado. Pulso rítmico normal
- Tórax: Apex en 6º espacio intercostal izquierdo en línea medioclavicular. AC. No soplos. AP. Mvc
- Abdomen blando, depresible. RHA positivos normales. No peritonismo
- MMII: No edemas. No signos de TVP

PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA **ABRIL 2024**



- Bioquímica: glucemia 125 mg/dl, creatinina 1.1 mg/dl, Na 138 mEq/L, K 4.3 mEq/L, urea 47 mg/dl, filtrado glomerular 72 ml/min/173 m² y troponina US (seriada) en rango de normalidad
- Hemograma y perfil hepático normal
- VSG 22 mm/hora
- Pro BnP: 2989 pg/ml. Dímero D en rango de normalidad

Electrocardiograma:



PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA **ABRIL 2024**



Se solicita ecocardiograma al alta: no valvulopatías, fracción de eyección 60%. Signos de hipertensión pulmonar leve. Signos de disfunción diastólica grado I.

Paciente de 72 años con alto riesgo cardiovascular que ingresa por IC, probablemente hipertensiva, con fracción de eyección preservada. Primer episodio de descompensación. Fumador.

Descartada razonablemente etiología isquémica o valvular. No claro precipitante de descompensación cardíaca. Se le solicita Holter y se completa tratamiento con dapagliflozina asociada a metformina y se sustituye estatina por rosuvastatina 20 mg. Se redirige a su médico de atención primaria para seguimiento.



***¿Cuál es la evolución
de este paciente?***

CINCO AÑOS DESPUÉS DE LA PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

ABRIL 2029

2021

2024

2029



- Ingreso en planta de Medicina Interna por exacerbación de la EPOC
- El segundo ingreso en 3 meses
- Desde hace 2 años presenta disnea progresiva de mínimos esfuerzos. En 2027 y 2028 ha precisado de ingresos por su EPOC agudizada y varias pautas de tratamientos antibióticos por infecciones respiratorias
- Estaba medicado desde hace un año con tiotropio y salmeterol, con salbutamol a demanda
- Se va de alta con oxigenoterapia domiciliaria

Pronóstico de mortalidad del 50% a los 3.6 años

CINCO AÑOS DESPUÉS DE LA PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

ABRIL 2029

2021

2024

2029



***¿PUDIMOS HABER
HECHO ALGO PARA
IMPEDIRLO?***

TRES AÑOS ANTES DE LA PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

ABRIL 2021

2021

2022

2024



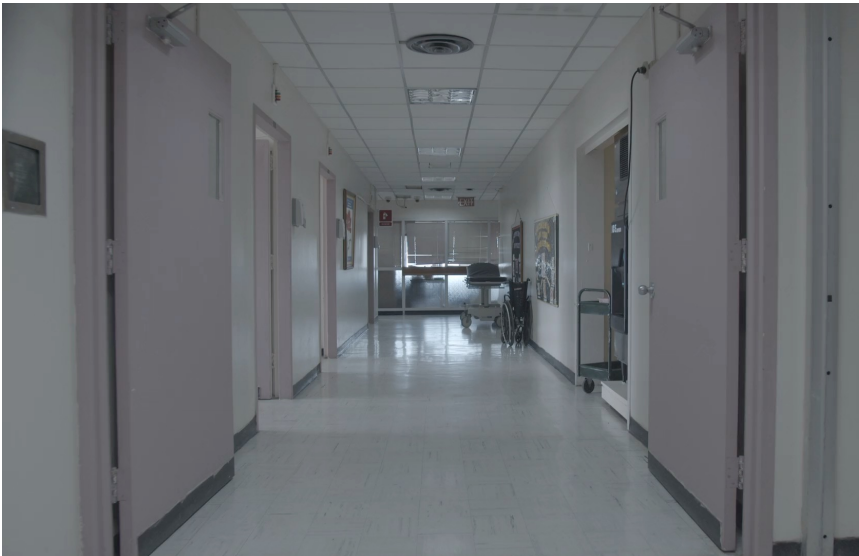
- El paciente ingresa en planta de hospitalización de Medicina Interna por hemorragia digestiva alta (HDA) en contexto de úlcera gástrica
- Se recoge en la historia que lleva fumando 30 años, HTA y dislipemia
- El paciente presenta buen estado general, si bien explica disnea progresiva en los últimos meses, especialmente al subir cuestras, con autoescucha de sibilantes (refiere asma de la infancia que se trata con salbutamol)
- Presenta anemia con 8 g/dL que se pone en relación con HDA. Tras GDA, transfusión de 3 concentrados de hematíes y tratamiento con omeprazol, el paciente se estabiliza, siendo alta con seguimiento en las consultas del servicio de digestivo

¿QUÉ MÁS PODRÍAMOS HABER HECHO EN ESTE INGRESO?

2021

2022

2024



- Campaña activa para el cese del hábito y se comienza tratamiento farmacológico de deshabituación
- Se realiza espirometría y se observa patrón obstructivo - $FEV1/FVC < 70\%$ postbroncodilatación - leve-moderado por lo que se diagnostica de EPOC.
- Iniciar tratamiento con LAMA (no ha presentado exacerbaciones ni hospitalizaciones previas en relación a esta patología, disnea ≤ 2)
- **Seis meses después ha conseguido dejar de fumar, tras un mes sin fumar, y mejorado su situación funcional, camina y sube pequeñas cuestas sin disnea**

PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

ABRIL 2024

2021

2022

2024



Paciente de 72 años con antecedentes personales de:

- Tabaquismo IPA 30 paquete/años
- EPOC en tratamiento con LAMA/LABA
- HTA esencial
- DM tipo 2 con 6 años desde el diagnóstico sin daño micro/macrovacular con última HbA1c 7.1%
- Dislipemia con LDL 98 mg/dL
- No alergias medicamentosas
- Historia de asma de la infancia
- Eosinófilos 350 células/mm³
- Tratamiento habitual: losartan 50 mg (1-0-0), metformina 850 (1-1-1), simvastatina 20 mg (0-0-1), salbutamol a demanda

PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

ABRIL 2024

2021

2022

2024



¿QUÉ DEBEMOS HACER?

- Diagnóstico de EPOC
- Exacerbaciones
- Sintomatología clínica y valoración de riesgo
- Diagnóstico diferencial
- Tratamiento

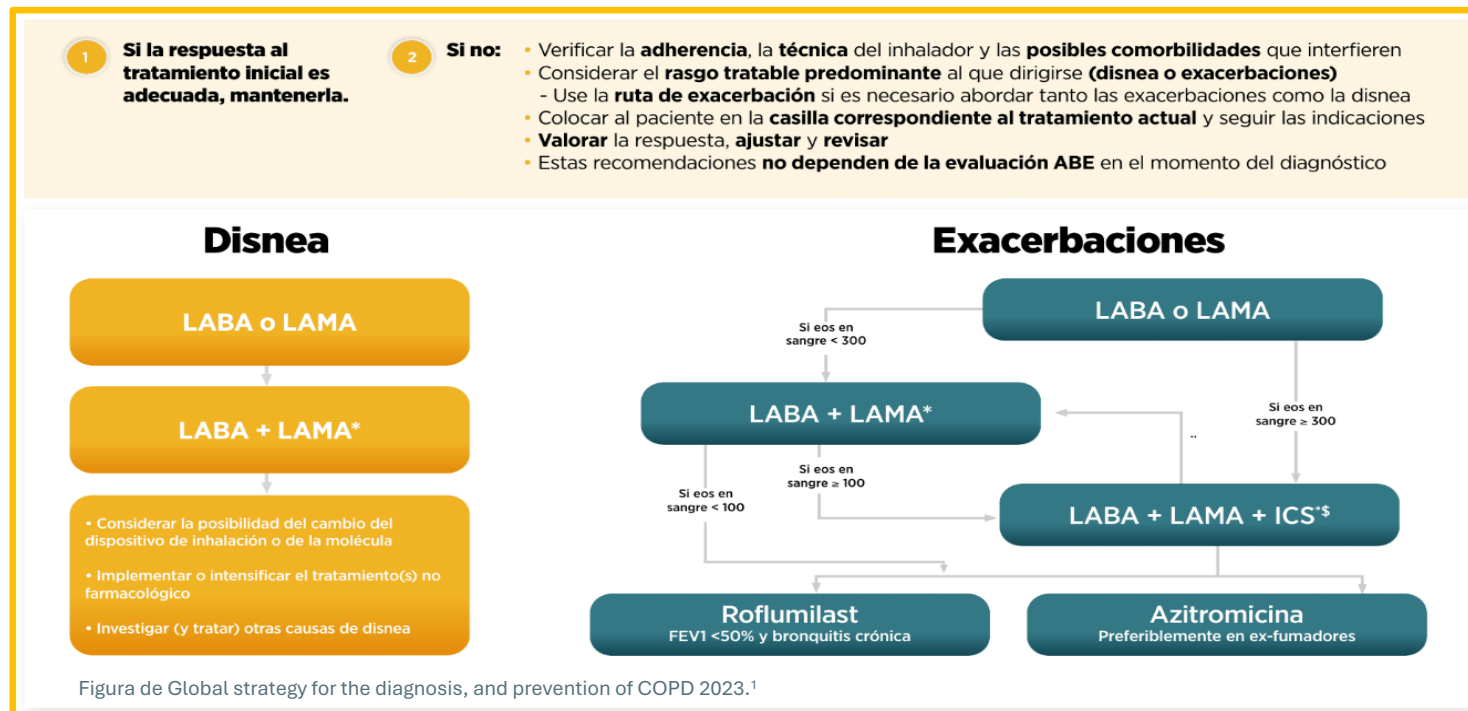
PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

ABRIL 2024

2021

2022

2024



eos: eosinófilos

*La terapia en un único inhalador puede ser más conveniente y efectiva que en múltiples inhaladores.

**Considerar la desescalada de los ICS si hay neumonía u otros efectos secundarios considerables. En caso de eos en sangre ≥ 300 cels/ μ , es más probable que la desescalada se asocie con el desarrollo de exacerbaciones.

Las exacerbaciones hacen referencia al número de exacerbaciones por año. Figura de Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2023.¹

Recomendaciones guías GOLD 2023

\$ Las triples terapias para la EPOC en un único dispositivo no están indicadas para el escalado desde monoterapia. Estas solo tienen indicación para pacientes que no estén adecuadamente controlados con ICS/LABA o LABA/LAMA.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2023 report. <https://goldcopd.org/2023-gold-reports/>

Definición de abreviaturas: **FEV₁**: volumen espirado forzado en el primer segundo; **FVC**: capacidad vital forzada; **mMRC**: cuestionario Modified British Medical Council; **CAT**: cuestionario COPD Assessment TEST

PRIMERA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA ABRIL 2024

2021

2022

2024



¿QUÉ DEBEMOS HACER A DÍA DE HOY?

- Cambiar el tratamiento a triple terapia (TRIXEO®) y optimizar tratamiento de comorbilidades
- Revisión periódica para garantizar su control y una progression favorable de la patología
- La clave es cambiar la evolución de la curva y reducir la morbimortalidad CV del paciente con EPOC

CONCLUSIONES



- La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada y posiblemente mucho más prevalente en los pacientes de alto RCV o con ECV. La ECV es frecuente en pacientes con EPOC y se asocia con una mayor morbi-mortalidad.
- La EPOC y las ECV comparten **factores de riesgo y fisiopatología comunes** y ambas patologías están asociadas con inflamación sistémica.
- La **hiperinsuflación pulmonar y las exacerbaciones de la EPOC** son claves en el aumento importante del riesgo cardiovascular, en la presencia de disfunción cardíaca y en la mortalidad.
- La EPOC (en especial durante las exacerbaciones) tienen mayor riesgo de **insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular**.
- La triple terapia broncodilatadora es la única medida farmacológica con impacto pronóstico en la EPOC.
- Reducir el riesgo de ECV en la EPOC significa: tratar la hiperinsuflación pulmonar y la inflamación, así como la prevención de las exacerbaciones. El **uso de triple terapia de acuerdo a las recomendaciones en guías clínicas reduce tanto exacerbaciones como mortalidad cardiovascular**.