

**MANEJO DEL PACIENTE CRONICO CON EPOC
VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA
PLURIFARMACOLOGIA**

**DR. GABRIEL ZUBILLAGA GARMENDIA
MEDICINA INTERNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA**

“COMO LOS MOVIMIENTOS DE LA PASADA DECADA: DE MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA Y CALIDAD-SEGURIDAD PASAMOS AHORA A COMBATIR EL EXCESO PARA REDUCIR EL DAÑO CUANDO TENEMOS QUE HACER EL BIEN “.

Fiona Godlee (BMJ).

¿PREDIABETES, PREHIPERTENSION, PRE-DEMENCIA, EMBOLISMO PULMONAR, TIROIDES, PROSTATA, ENFERMEDAD RENAL CRONICA?

**LESS MEDICINE IS
MORE MEDICINE**

**TOO MUCH
MEDICINE**

**CHOOSING
WISELY**

MEDICINA PERSONALIZADA

**EXCESIVO
DIAGNOSTICO**

**MEDICINA
BASADA EN LA
EVIDENCIA**

**EXCESIVO
TRATAMIENTO**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

Outcomes of Care by Hospitalists, General Internists, and Family Physicians

Peter K. Lindenauer, M.D., Michael B. Rothberg, M.D., M.P.H.,
Penelope S. Pekow, Ph.D., Christopher Kenwood, B.S., Evan M. Benjamin, M.D.,
and Andrew D. Auerbach, M.D., M.P.H.

Table 1. Characteristics of Hospitals and of Patients Cared for by Hospitalists, General Internists, and Family Physicians at 45 Hospitals.*

Characteristic	Care Provided by Hospitalists (N = 24,772)	Care Provided by General Internists (N = 33,341)	Care Provided by Family Physicians (N = 18,813)	P Value
Patients				
Age				<0.001
18–49 yr — no. (%)	3,870 (15.6)	3,862 (11.6)	2,523 (13.4)	
50–64 yr — no. (%)	5,978 (24.1)	6,853 (20.6)	4,365 (23.2)	
65–74 yr — no. (%)	4,963 (20.0)	6,881 (20.6)	3,913 (20.8)	
75–84 yr — no. (%)	6,122 (24.7)	9,598 (28.8)	4,875 (25.9)	
≥85 yr — no. (%)	3,839 (15.5)	6,147 (18.4)	3,137 (16.7)	
Mean — yr	67.29±16.18	70.03±15.18	68.49±15.63	<0.001†
Median — yr (interquartile range)	70.0 (56.0–81.0)	73.0 (60.0–82.0)	71.0 (58.0–81.0)	
Sex — no. (%)				<0.001
Male	11,010 (44.4)	14,285 (42.8)	7,758 (41.2)	
Female	13,762 (55.6)	19,056 (57.2)	11,055 (58.8)	
Race or ethnic group — no. (%)‡				<0.001
White	15,501 (62.6)	22,807 (68.4)	12,342 (65.6)	
Black	3,864 (15.6)	4,525 (13.6)	2,446 (13.0)	
Hispanic	2,320 (9.4)	1,429 (4.3)	550 (2.9)	
American Indian	256 (1.0)	333 (1.0)	450 (2.4)	
Asian or Pacific Islander	112 (0.5)	163 (0.5)	89 (0.5)	
Other	2,719 (11.0)	4,084 (12.2)	2,936 (15.6)	
Principal diagnosis — no. (%)				<0.001
Pneumonia	6,956 (28.1)	9,460 (28.4)	5,160 (27.4)	
Heart failure	4,024 (16.2)	5,672 (17.0)	3,145 (16.7)	
Chest pain	3,835 (15.5)	5,325 (16.0)	3,446 (18.3)	
Ischemic stroke	3,290 (13.3)	3,946 (11.8)	2,059 (10.9)	
Urinary tract infection	2,355 (9.5)	3,032 (9.1)	1,794 (9.5)	
Chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation	2,239 (9.0)	3,067 (9.2)	1,770 (9.4)	
Acute myocardial infarction	2,073 (8.4)	2,839 (8.5)	1,439 (7.6)	
Coexisting conditions — no. (%)				

Table 2. Regression-Model Estimates for Length of Hospital Stay and Cost.

Variable	Length of Stay (days)	Cost (U.S. \$)
	<i>adjusted mean (95% CI)*</i>	
Physician specialty		
Hospitalist	2.9 (2.8–3.0)	5,129 (4,895–5,375)
Internist	3.3 (3.2–3.4)	5,397 (5,203–5,599)
Family physician	3.3 (3.2–3.4)	5,254 (5,046–5,471)
Physician specialty according to primary diagnosis		
Pneumonia		
Hospitalist	3.3 (3.2–3.4)	4,993 (4,747–5,251)
Internist	3.9 (3.8–4.0)	5,400 (5,200–5,608)
Family physician	3.9 (3.7–4.0)	5,143 (4,910–5,387)
Heart failure		
Hospitalist	3.2 (3.0–3.3)	5,505 (5,236–5,788)
Internist	3.7 (3.6–3.8)	5,858 (5,621–6,106)
Family physician	3.6 (3.5–3.8)	5,607 (5,349–5,877)
Chest pain		
Hospitalist	1.6 (1.6–1.7)	3,731 (3,533–3,939)
Internist	1.8 (1.7–1.8)	3,711 (3,565–3,863)
Family physician	1.8 (1.7–1.8)	3,705 (3,550–3,866)
Ischemic stroke		
Hospitalist	3.6 (3.4–3.7)	6,067 (5,766–6,384)
Internist	3.9 (3.8–4.1)	6,222 (5,954–6,501)
Family physician	4.0 (3.9–4.2)	6,365 (6,058–6,689)
Urinary tract infection		
Hospitalist	2.7 (2.6–2.9)	3,796 (3,614–3,985)
Internist	3.1 (3.0–3.2)	3,899 (3,730–4,077)
Family physician	3.1 (3.0–3.3)	3,823 (3,630–4,026)
Acute myocardial infarction		
Hospitalist	3.3 (3.1–3.5)	8,952 (8,249–9,715)
Internist	3.7 (3.5–3.9)	9,635 (9,082–10,223)
Family physician	3.7 (3.5–3.9)	9,141 (8,619–9,694)
Chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation		
Hospitalist	3.0 (2.9–3.2)	4,419 (4,159–4,694)
Internist	3.7 (3.5–3.8)	4,861 (4,652–5,078)
Family physician	3.6 (3.4–3.7)	4,653 (4,431–4,885)

* Means reported in original units (days or dollars) are the antilog of the mean values for each physician specialty, adjusted for all covariates. See the Supplementary Appendix for the full regression model.

PROTOCOLO-AEPOC-4-DIAS

DIAS 1 -2	DIA 3	DIA 4 – ALTA	REVISION – 7 DIA
Hist-Explor-RxTor Gasimetria-Espuito	Pulsioximetria	Pulsioximetria Espirometría	Pulsioximetria
O2 gafas-Tubo largo (Ventimask)	O2 gafas	Considerar O2 domicilio	Revisar O2 si/no
Salb+Br.lpr/4 horas	CAMARAS/4-6 horas	LAMA + LABA +/- CSI	LAMA + LABA +/- CSI
Prednis.IV/40 mg	Oral – 40 mg dia	Oral – 40 mg dia	
Antib.AmoxiClav o CFTX o Levof.	Antib.	Alta-Oral- Resistencias?	Plan de Reagudización
SENTARLE-MOVER- NUTRICION.	LEVANTADO- ANDAR-NUTRIC.	ANDAR-NUTRIC.	Podómetro-Peso Nutric.
Inspirón/10 cada hora	Inspirón/10 cada hora	Inspirón/10 cada hora	VACUNAS

FACTORES ASOCIADOS A DURACION DE ESTANCIAS EPOC

• ESTANCIA MAS CORTA

- MENOR EDAD
- PLAN AUTOMANEJO
- +NIVEL EDUCATIVO
- +SOPORTE FAMILIAR
- ALTA CON CONTINUIDAD
- SIN RETENCION CO2
- FISICAMENTE ACTIVO
- MEDICO INNOVADOR

• ESTANCIA MAS LARGA

- ANCIANIDAD
- COMORBILIDAD
- DEMENCIA
- FUNCIONAL (SEVERA)
- COR PULMONALE
- +REINGRESOS
- +TAQUIPNEA
- INGRESO FIN DE SEMANA
- GERMENES RESISTENTES

SEGUIMIENTO ALTA AEPOC

SEGUIMIENTO AL MES:

- **CALIDAD SEGUIMIENTO Y CUIDADOS.**
- **MEDIR FEV1.**
- **TECNICA DE USO DE INHALADORES.**
- **COMPROBAR CUMPLIMIENTO MEDICACION.**
- **NECESIDAD DE OXIGENOTERAPIA CRONICA Y/O NEBULIZADORES A DOMICILIO.**
- **CAPACIDAD PARA REALIZAR ACTIVIDADES VIDA DIARIA Y ANDAR**
- **EVALUAR DISNEA (CAT o MRC)**
- **COMORBILIDADES.**

COMO OPTIMIZAR LA PLURIFARMACOLOGIA

- FARMACEUTICO DE ENLACE: FARMACEUTICO EN PLANTA MEDICA, FARMACOVIGILANCIA.
- CONCILIAR TRATAMIENTO DE PRIMARIA, INGRESO Y ALTA. PRESCRIPCION ELECTRONICA.
- ALERTAS INTERACCIONES. ALERGIAS. *"FATIGA DE LAS ALERTAS"*.
- EDUCACION SANITARIA. AUTOCUIDADO. PACIENTE O CUIDADOR ACTIVO.
- BUSCAR LA ADHERENCIA DEL PACIENTE.
- DEPRESCRIPCION O PRESCRIPCION SALUDABLE

CUMPLIMIENTO TRATAMIENTO

- **OMS EN 2003 ESTIMABA QUE EL 50% DE PACIENTES CRONICOS TOMABA LAS MEDS ADECUADAMENTE EN PAISES DESARROLLADOS.**
- Estudios de Gran Bretaña:
- **28%-70% de asmaticos** no cumplen el tratamiento bien.
- **Hasta 90% de diabéticos** no toman bien la medicación.
- **33-50% de algunos pacientes con cáncer** toman menos de lo requerido.
- **25% de enfermos coronarios** no toman bien..
- **75% de hipertensos** no cumplen los objetivos.
- **41-59% de enfermos mentales** toman mal la medicacion o nada.
-
- **El cumplimiento mejora por:**
- **Seleccionar ttos con minimos efectos secundarios** y explicar estos.
- **Prescribir el numero mínimo de meds.**
- **Simplificar dosis y pautas** en el día.
- Hablar sobre **opciones, alternativas**, si no funciona lo primero.

ANCIANOS Y EPOC

- **LOS ANCIANOS: CRONICIDAD + PLURIPATOLOGIA = POLIMEDICACION**
- **Plurifarmacia, dosis frecuentes, escasa destreza en manejo, trastornos cognitivos.**
- 27% de ancianos con ICC eran no adherentes a los 30 días. La mitad no recordaban dosis y 2/3 cuando tomar. 40% de ancianos desconocen el propósito de la medicación, 20% solo conocen las consecuencias del no cumplimiento y 6% los posibles efectos secundarios. Un 10% de ingresos son por abandono de medicación.
- **31% OMITIAN CUANDO SE SENTIAN BIEN. OMISION/ABUSO**
- **OBJETIVO EN ANCIANOS:**
- En vez de solo “ordenar” cumplimiento , el objetivo se centra en mantener “mejoras clínicas” y reducir los “daños asociados a esa pérdida de control”.
- **COMBATIR LA SARCOPENIA ****
- **PERFIL DEL PACIENTE QUE PUEDE FALLECER EN LOS SIGUIENTES 12 MESES (GUIA GesSEPOC)**

GUIAS EPOC ANCIANOS-OBJECIONES
“TOO MUCH MEDICINE; TOO LITTLE CARE”
“FIRST DO NO HARM”

- **“INCIDENTALOMAS”, SOBREDIAGNOSTICO, SOBRETREATAMIENTO.**
- **EXCLUSION DE MAYORES DE 80 A.** *Prevalence of COPD in Spain. Thorax 2009. Miratvilles*
- **LIMITACION AUDITIVA, VISUAL Y SARCOPENIA PARA ESPIROMETRIA.**
- **LIMITACION A LA MARCHA PARA TEST DE LA MARCHA DE LOS 6’**
- **EFFECTOS SECUNDARIOS, COMORBILIDAD Y PLURIFARMACIA**
- **INCORRECTA APLICACIÓN DE INHALADORES**
- **EXCLUSION EN ESTUDIOS DE PACIENTES COMPLICADOS, MUCHAS COMORBILIDADES.**
- **POSTURA, BALANCE, EQUILIBRIO, FUERZA MUSCULAR, NUTRICIÓN.**
- **DEPRESION, ANSIEDAD, TRASTORNOS COGNITIVOS.**
- **PRIORIZAR TRATAMIENTOS Y OBJETIVOS. PACTAR CON EL PACIENTE Y CUIDADOR.**
- **COMUNICACIÓN CON EL PACIENTE:**
 - **ENTENDER ENFERMEDAD: OBJETIVOS DESEADOS, MIEDOS MANIFESTADOS**
 - **OBJETIVO DE ALIVIAR SINTOMAS Y QUE ACTIVIDADES DIARIAS MANTENER.**
 - **CUANTO DESEA SABER SOBRE PRONOSTICO.**
 - **QUE HACER CUANDO EMPEOREN, FAMILIARES, CUIDADORES, EN QUIEN CONFIAR.**
 - **SI REAGUDIZACIÓN HASTA CUANDO LUCHAR?.**

CRITERIOS DE BEERS - 1991- act. 2012

- 41 FARMACOS –
 - Revisar. Función Renal.
 - ADO/Insulinas, ACO, DIGOXINA
- Estudio de Avila 2010 – 23%

4 5		Criterios de Beers ⁶¹	
Gravedad	Inadecuadas siempre	Inadecuadas en ocasiones	
Alta	Aceite mineral Amiodarona Amitriptilina Anfetaminas (excepto metilfenidato) Anorexígenos Anticolinérgicos y antihistamínicos Antiespasmódicos gastrointestinales Barbitúricos (excepto fenobarbital) Benzodiacepinas de vida media larga Clorpropamida Disopramida Doxepina Guanadrel Guanetidina Indometacina Ketorolaco Meperidina Meprobamato Mesoridacina Metildopa Metiltestosterona Nitrofurantoína Orfenadrina Pentazocina Relajantes musculares y antiespasmódicos Tiordacina Ticlopidina Trimetobenzamida	Cimetidina Clonidina Ciclandelato Dipiridamol Doxazosina Ergotamínicos Estrógenos orales Ácido etacrínico Isoxuprina Propoxifeno	
	Baja	Fluoxetina (diaria) AINE de vida media larga Benzodiacepinas de vida media corta Laxantes estimulantes	Digoxina (>0,125 mg/d excepto en arritmias) Sulfato ferroso (>325 mg/d) Reserpina (>0,25 mg/d)

STOP-MEDS-INAPROPIADAS ANCIANOS

STOPP - MEDS INAPROPIADAS (INDICE MEDS APROPIADAS)

- DIGITAL E INSUF. RENAL.
- FUROSEMIDA PARA EDEMAS SIN INS.CARD.
- DIURETICOS TIACIDICOS EN GOTOSOS
- BETABLOQUEANTES + VERAPAMILO
- CALCIOANTAGONISTAS EN ESTREÑIMIENTO CRONICO
- AAS + SINTROM SIN PROTECCION
- AAS SIN EVIDENCIA DE ENF. CORONARIA, CEREBRAL, ETC
- SINTROM > 12 MESES PARA 1ER. TEP
- ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y OPIACEOS O CALCIOAA.
- BENZODIACEPINAS DE LARGA ACCION.
- METOCLOPRAMIDA EN PARKINSON
- OMEPRAZOL SIN ULCUS
- CORTICOIDES ORALES PARA EPOC MODERADA SOLO
- AINES PARA ICC
- GLIBENCLAMIDA O SIMILARES EN DIABETES 2
- BENZODIACEPINAS, NEUROLEPTICOS Y CAIDAS
- ANTIMUSCARINICOS VEJIGA EN DEMENCIA
- EXCESO HIPOTENSORES

START- ALERTA TRATAMIENTO CORRECTO (INDICE DE INFRAUTILIZACIÓN)

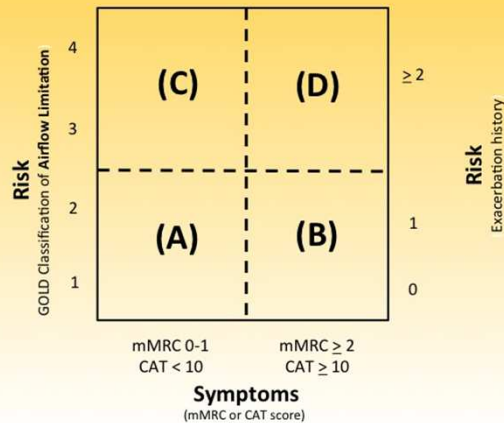
- SINTROM EN ACXFA
- ESTATINAS EN ENF CARDIO-CEREBRO-VASCULAR
- IECAs EN ICC
- IECAs TRAS INFARTO DE MIOCARDIO
- BETABLOQUEANTES PARA ANGINA CRONICA
- REGULAR LAMA Ó B2 PARA EPOC MODERADO-GRAVE
- REGULAR CSI PARA ASMA O EPOC -FEV1<50%
- BIFOSFONATOS EN TOMADORES CORTICOIDES
- CALCIO + VIT D EN OSTEOPOROSIS
- METFORMINA EN DIABETES 2 +/- SIND. METABOLICO
- IECAs O ARAII EN NEFROPATIA DIABETICA
- ANTIAGREGANTES EN DIABETES + RIESGO CVC
- ESTATINAS EN DIABETES + RIESGO CVC.

DEPRESCRIPCION

- **UN 20% MEDS. INNECESARIAS**
- **CONSECUENCIAS CLINICAS, ETICAS, ECONOMICAS. TRASTORNOS COGNITIVOS, CAIDAS**
- **ENSAYOS CLINICOS INEXISTENTES EN ANCIANOS**
- **A QUIEN DEPRESCRIBIR?. PACIENTES ANCIANOS CON CORTA ESPERANZA DE VIDA, FRAGILES, DEMENCIAS, PLURIMEDICADOS.**
- **QUE DEPRESCRIBIR?: MEDICINAS CON BENEFICIO A LARGO PLAZO.**
- **ESTRATEGIAS DE DEPRESCRIPCION:**
 - **POR FARMACOS. CRITERIOS DE BEERS, STOPP/START.**
 - **POR PACIENTES. (REVISAR/ANALIZAR/ACTUAR/MONITORIZAR SITUACION POSTERIOR). "BOLSA MARRON" MEDS Y HOMEOPATIAS.**
- **ALGORITMOS DE DEPRESCRIPCION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACEUTICOS DE A. PRIMARIA.**
- **BARRERAS A LA DEPRESCRIPCION: RECETA E., GUIAS CLINICAS, SOBREMEDICALIZACION, MULTIPLES ESPECIALISTAS, INERCIA, RETICENCIA A RETIRAR POR DEFERENCIA/MIEDO/ PRESCRITO POR OTROS PROFESIONALES, INEXPERIENCIA EN CAMBIO DE ACTITUDES, NO ESCUCHAR A FAMILIA O/Y PACIENTE, SENSACIÓN DE ABANDONO, MIEDO A ABANDONAR MEDS CLASICOS.**
- **CONSECUENCIAS DE LA DEPRESCRIPCION: POSITIVAS Y NEGATIVAS (SINDROME RETIRADA, EFECTO REBOTE, RESURGEN INTERACCIONES, REAPARICION DE SINTOMAS).**
- **HACER DESPACIO Y VIGILANDO: PUERTA ABIERTA, NINGUN CAMBIO ES IRREVERSIBLE..**

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD

Enfoque CONJUNTO EN EPOC

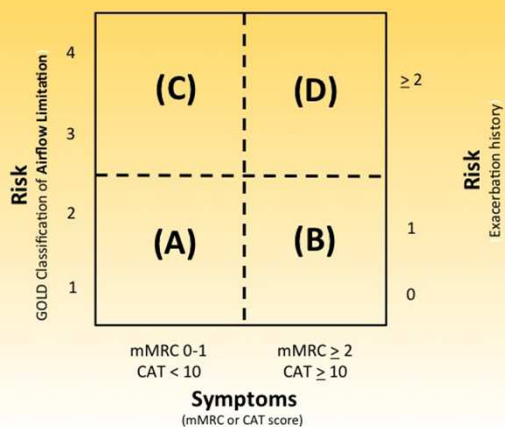


Al juzgar riesgo, escoger *el mas alto riesgo* según el *grado de GOLD* o historia de *Exacerbación*. Una o más *Hospitalizaciones* de EPOC se considera alto riesgo.

Paciente GRUPO	Características	Espirometria	Exacerbac./año	mMRC	CAT
A	Bajo Riesgo Pocos sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
TRATAM.	SALB. Demanda o (B) LAMA Ó LABA	<u>Ventajas:</u>	<u>Inconvenientes:</u>		
		Si asintomático no meds Si mejoría, retirar meds?	Coste		

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD

Enfoque CONJUNTO EN EPOC

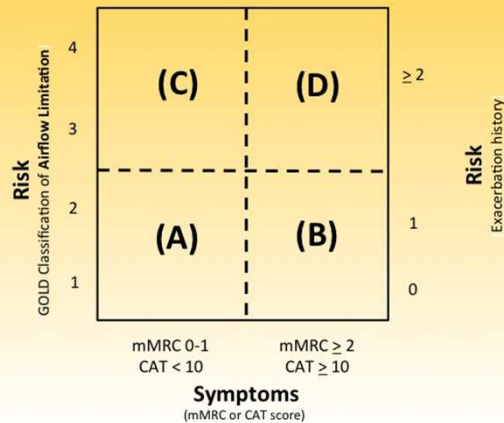


Al juzgar riesgo, escoger *el mas alto riesgo* según el *grado de GOLD* o historia de *Exacerbación*. Una o más *Hospitalizaciones* de EPOC se considera alto riesgo.

Paciente GRUPO	Características	Espirometria	Exacerbac./año	mMRC	CAT
B	Bajo Riesgo Mas sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
TRATAM.	LAMA (A) O LABA (A) o Salb. O LAMA+LABA +/- Teofil.	Ventajas: Alivio disnea Reducen exacerb. (B) Reducen Hospitaliz. Broncodilatación Menos Hiperinsuflac. No Taquifilaxia 90 días Efecto sinergico (B)	Inconvenientes: Sequedad Boca Riesgo CV? Tos por Indacaterol (24%) vs 7%. No efecto en Mortalid. Arritmias. Temblor Hipokaliemia Br. lpr mascarilla y glaucoma?		

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD

Enfoque CONJUNTO EN EPOC

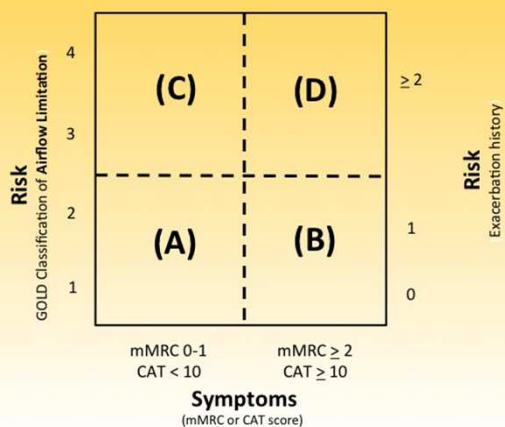


Al juzgar riesgo, escoger **el mas alto riesgo** según el **grado de GOLD** o historia de **Exacerbación**. Una o más **Hospitalizaciones** de EPOC se considera alto riesgo.

Paciente GRUPO	Características	Espirometria	Exacerbac./año	mMRC	CAT
C	Alto Riesgo Menos síntomas	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
TRATAM.	LAMA O LABA+CSI (A) o Salb. O LAMA+LABA (A) +/- Teofil. + Roflumilast o Macrólidos	Ventajas: Reducen exacerbac. Una vez día. ↓Mortalidad (NNT 36)	Inconvenientes: No dar solo CSI Riesgo Candidiasis Osteoporosis Neumonía-CSI? (A)		
		Rehabilitación Pulmonar			

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD

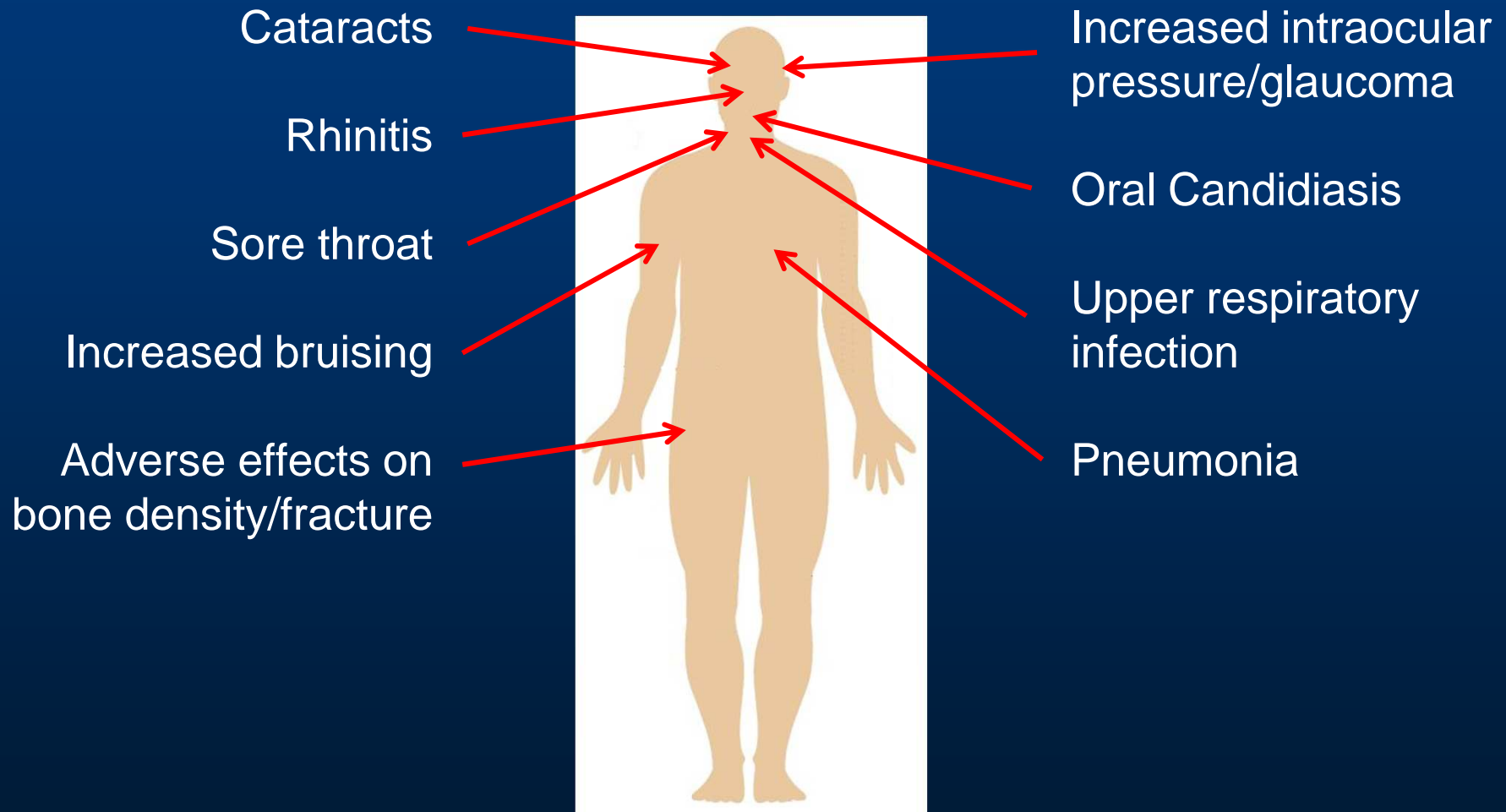
Enfoque CONJUNTO EN EPOC



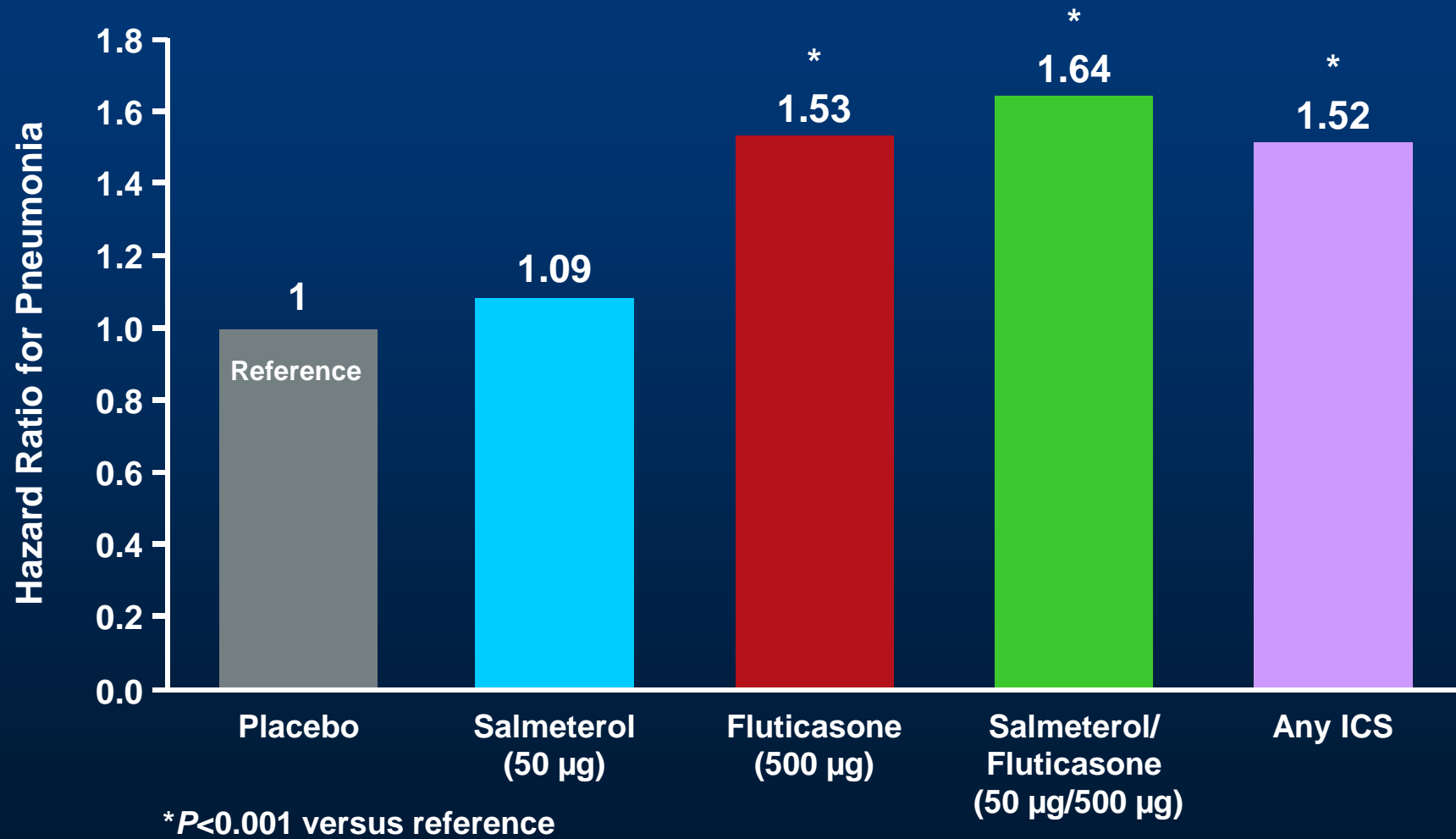
Al juzgar riesgo, escoger **el mas alto riesgo** según el **grado de GOLD** o historia de **Exacerbación**. Una o más **Hospitalizaciones** de EPOC se considera alto riesgo.

Paciente GRUPO	Características	Espirometria	Exacerbac./año	mMRC	CAT
D	Alto Riesgo Más Síntomas	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10
TRATAM.	LAMA+LABA (A) O LAMA+LABA+CSI (A) o Salb. +/- Teofil. +/- Roflumilast (B) o Macrólidos (B)	Ventajas: Síntomas. Reducen Exacerbac. Reducen Hospital.	Inconvenientes: Riesgo Teofilinas. (B) BD inhal > orales. (A) CS orales corto plazo Diarrea, ↓Peso Resistencias? Miopatía Esteroid. (B)		
		Rehabilitación Pulmonar			

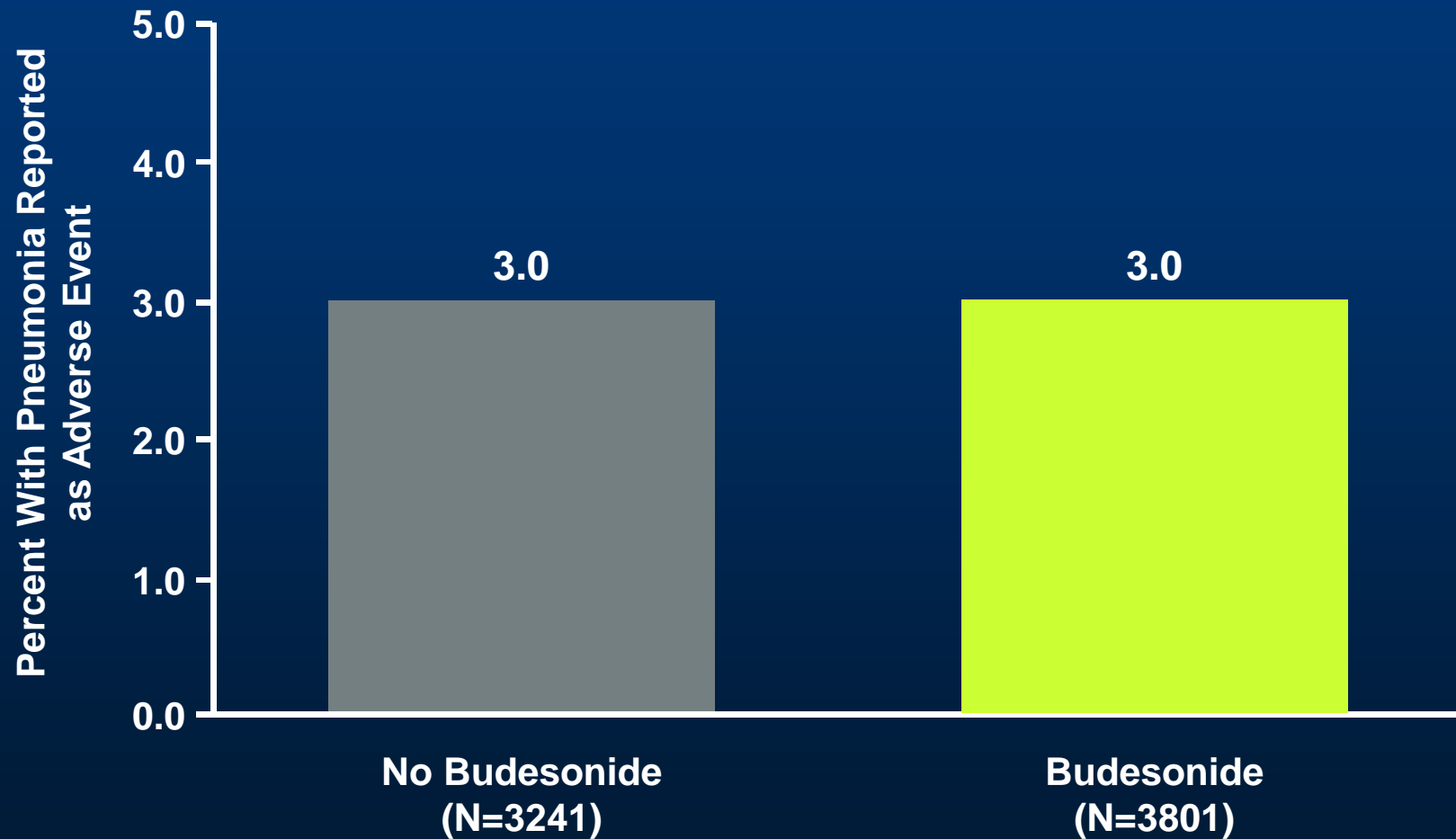
Potential Side Effects of COPD Therapy: ICS



Risk for Pneumonia in TORCH



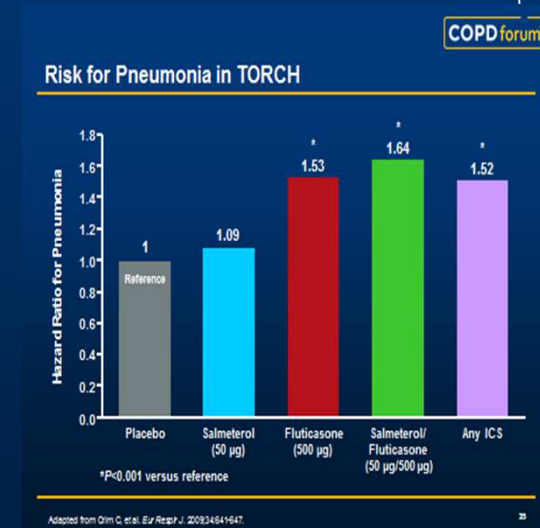
Treatment With Budesonide Does Not Increase Pneumonia Risk



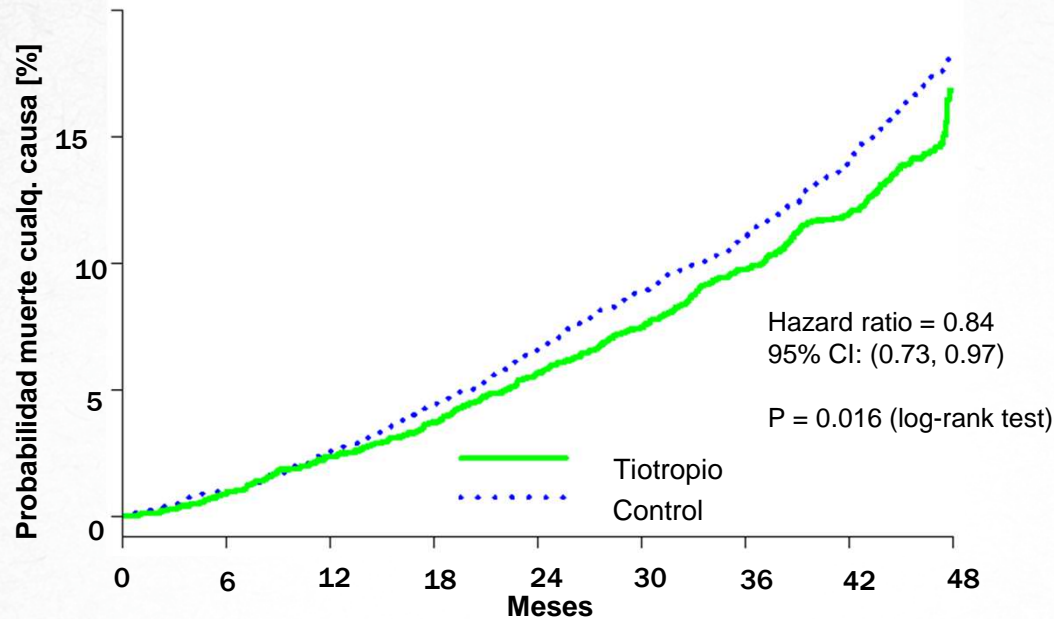
NNT: Número necesario para tratar. : exacerbations versus pneumonias.

Suissa. *Thorax* 2013;68:540

- NNT para fluticasone+salmeterol vs salmeterol de 14 por 1 año para prevenir una Reagudización. En cambio 20 pacientes tratados inducen 1 Neumonía.
- En el Estudio TORCH, el NNT era 44 pacientes tratados 3 años con fluticasone+salmeterol versus salmeterol para prevenir una Reagudización comparado con 16 pacientes para 1 Neumonía.
- Los LAMAs no inducen Neumonías.
- La Budesonida no inducía Neumonías.
- Antibióticos:
- NNT 8 -evitar mortalidad agudo ingresado.
- NNT 4 evita empeoramiento, ingreso ó muerte.
- NNT PARA ROFLUMILAST Y AZITROMICINA: 3 en 1 año PARA PREVENIR UNA EXACERBACIÓN MODERADA O SEVERA.



Estudio UPLIFT

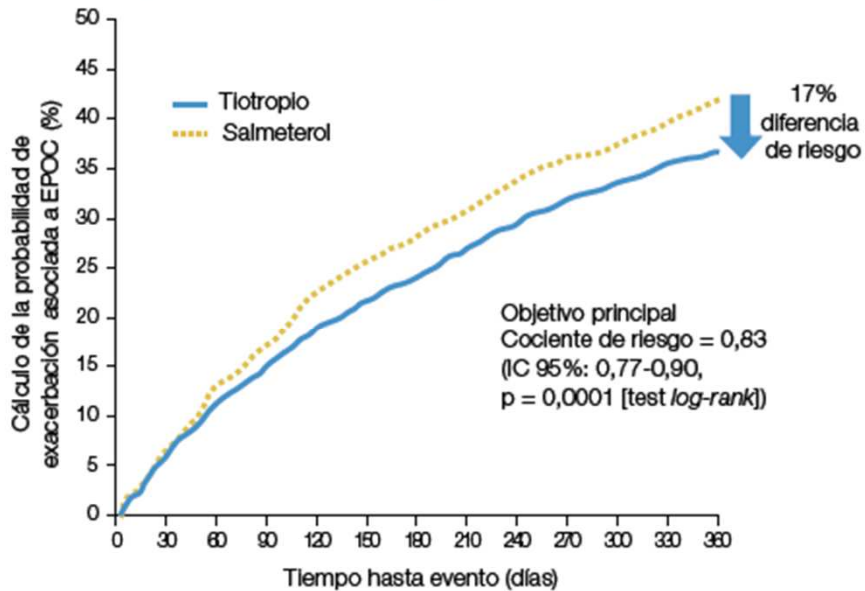


Ficha técnica para la UE de SPIRIVA® HandiHaler®:

“...durante el tratamiento, se observó una reducción del 16% del riesgo de fallecimiento. La tasa de incidencia de mortalidad era de 4,79 por 100 años-paciente en el grupo placebo frente a 4,10 por 100 años-paciente en el grupo de tiotropio (cociente de riesgos instantáneos [hazard ratio, HR] [tiotropio/placebo] = 0,84, IC 95% = 0,73, 0,97)...”

Eficacia en exacerbaciones vs LABAs: Estudio POET

El tiotropio reduce el riesgo de exacerbaciones
Ensayo a un año comparado con salmeterol



Nº de pacientes en riesgo:

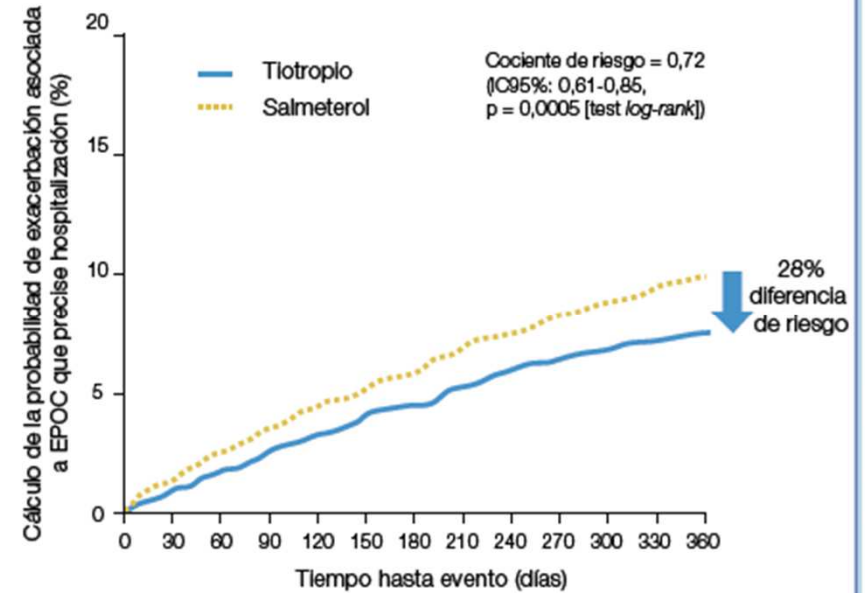
Tiotropio	3707	3389	3136	2955	2787	2647	2561	2455	2343	2242	2169	2107	1889
Salmeterol	3689	3328	3028	2802	2605	2457	2351	2251	2137	2050	1982	1915	1657

Medicación concomitante permitida: ICS, OCS ($\leq 10\text{mg}$), SABA, xantinas, mucolíticos

Vogelmeier et. al. ERS 2010

1

Tiotropio reduce el riesgo de exacerbaciones graves
Ensayo de un año comparado con salmeterol



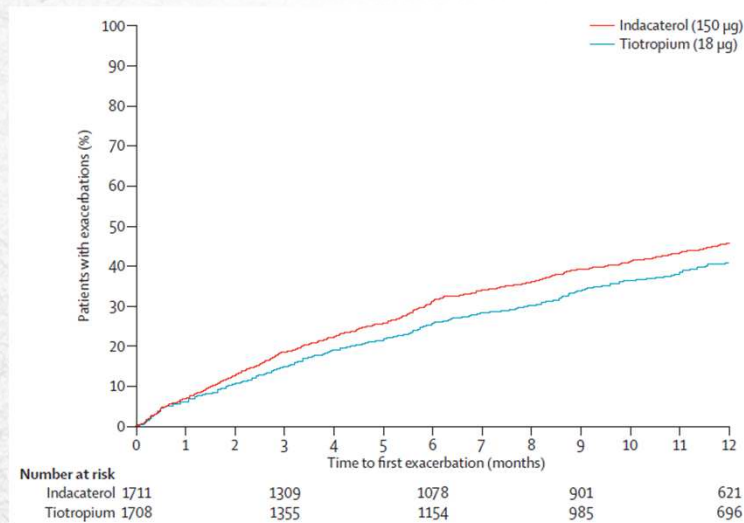
Nº de pacientes en riesgo:

Tiotropio	3707	3604	3463	3359	3285	3217	3177	3125	3086	3017	2977	2984	2663
Salmeterol	3689	3502	3362	3244	3172	3080	3032	2982	2921	2870	2834	2806	2489

2

Eficacia en exacerbaciones vs LABAs: Estudio INVIGORATE

Tiotropio reduce el ratio anual de exacerbaciones vs Indacaterol en un 29%



	Indacaterol (n=1529)	Tiotropium (n=1543)	Treatment difference
Treatment comparison non-inferiority to tiotropium			
Number included in the analysis	1520	1533	..
Rate (negative binomial model)	0.79	0.61	..
Rate ratio (indacaterol/tiotropium)	1.29
Upper limit of 97.5% CI	1.44
p value	0.99
Number of exacerbations per patient (without imputation; n [%])			
None	910 (60%)	996 (65%)	..
1	381 (25%)	347 (23%)	..
2	139 (9%)	142 (9%)	..
3	59 (4%)	43 (3%)	..
≥4	40 (3%)	15 (1%)	..
Total number of exacerbations	1026	830	..
Total number of treatment years	1372.50	1397.64	..
Non-inferiority of indacaterol (150 µg) to tiotropium (18 µg) is shown if the upper limit of the 97.5% CI is lower than 1.12 (ie, the upper limit is less than a 12% increase in exacerbation rate compared with tiotropium)			

Table 2: Number and rate of exacerbations per patient during 52 weeks (non-inferiority comparison)

BMJ

RESEARCH

Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Sonal Singh, assistant professor;¹ Yoon K Loke, senior lecturer;² Paul L Enright, professor;³ Curt D Furberg, professor⁴

Tiotropium Respimat increases the risk of mortality

Christine R Jenkins,¹ Richard Beasley²

Meta-análisis

ORIGINAL ARTICLE

Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials

Yaa-Hui Dong,¹ Hsien-Ho Lin,¹ Wen-Yi Shau,² Yun-Chun Wu,¹ Chia-Hsueh Chang,^{1,3} Mei-Shu Lai¹

Use of tiotropium Respimat[®] SMI vs. tiotropium Handihaler[®] and mortality in patients with COPD

Epidemiológico

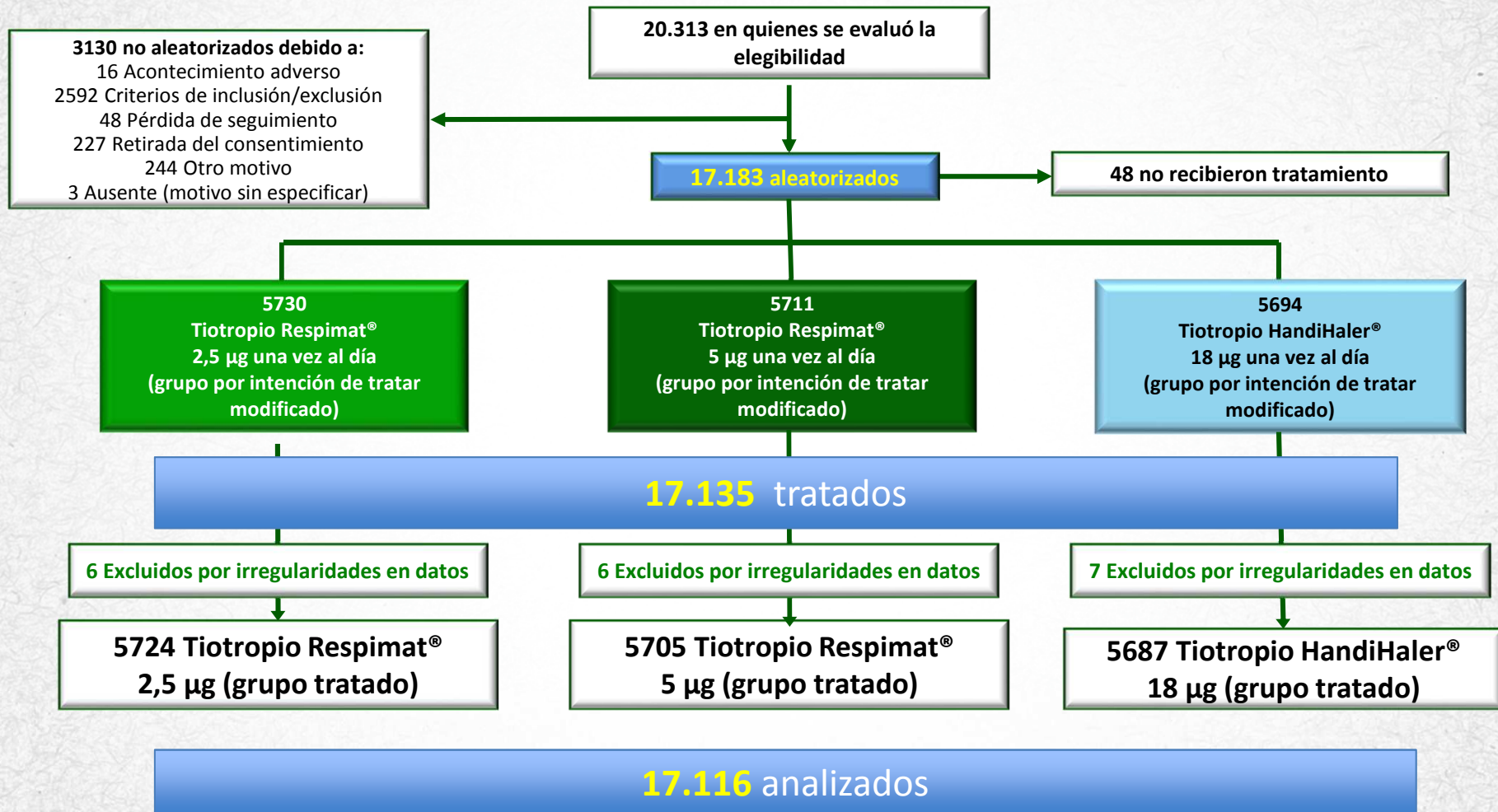
KMC. Verhamme¹, MD, PhD; A. Afonso¹, VetD¹, PhD; S. Romio, PhD¹; B.Ch Stricker², MD, PhD; GGO Brusselle³, MD, PhD; MCJM. Sturkenboom^{1,2}, PharmD, PhD

ORIGINAL ARTICLE

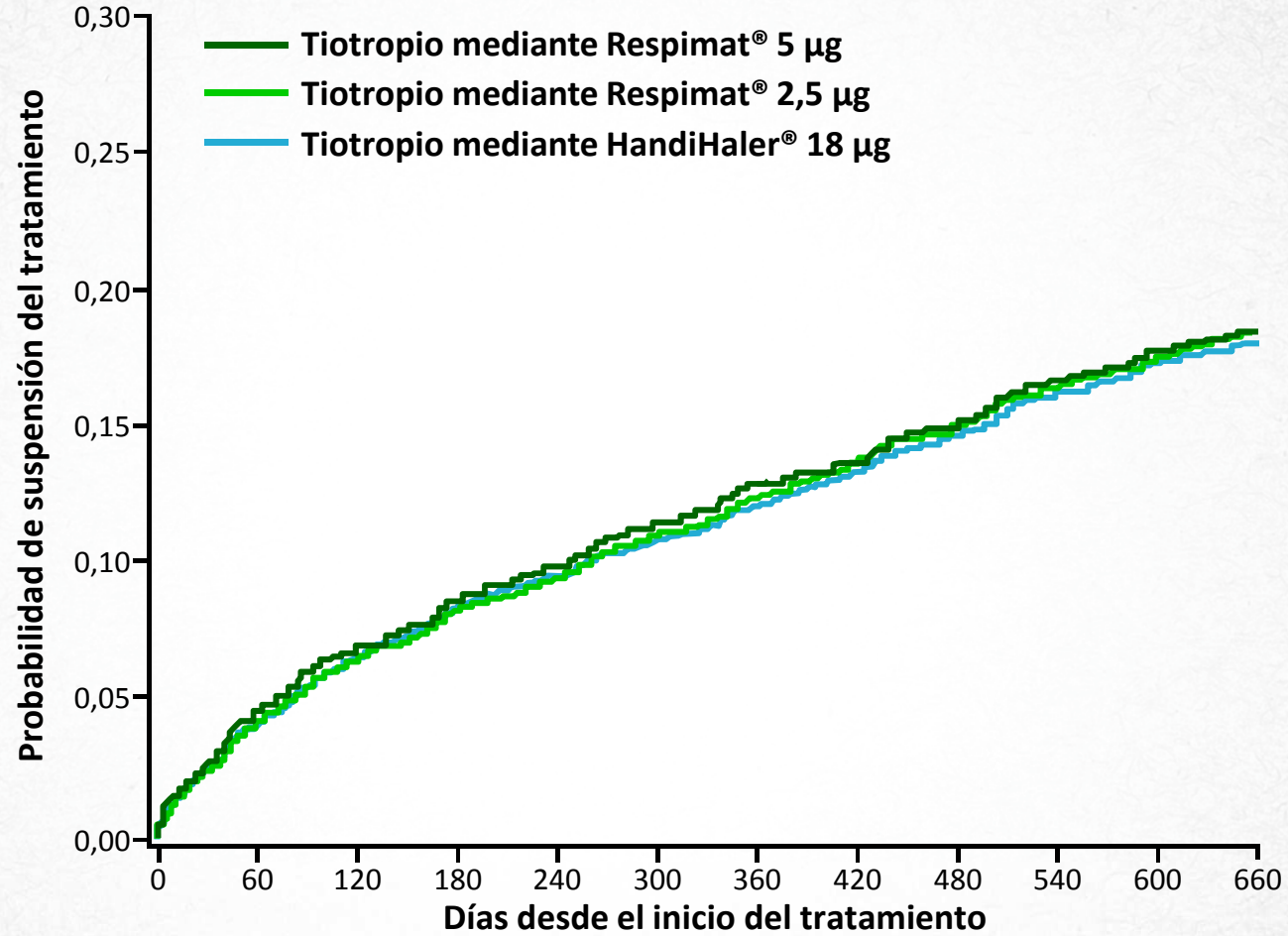
Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD

Robert A. Wise, M.D., Antonio Anzueto, M.D., Daniel Cotton, M.S.,
Ronald Dahl, M.D., Theresa Devins, Dr.Ph., Bernd Disse, M.D.,
Daniel Dusser, M.D., Elizabeth Joseph, M.P.H., Sabine Kattenbeck, Ph.D.,
Michael Koenen-Bergmann, M.D., Gordon Pledger, Ph.D.,
and Peter Calverley, D.Sc., for the TIOSPIR Investigators*

Disposición de los pacientes



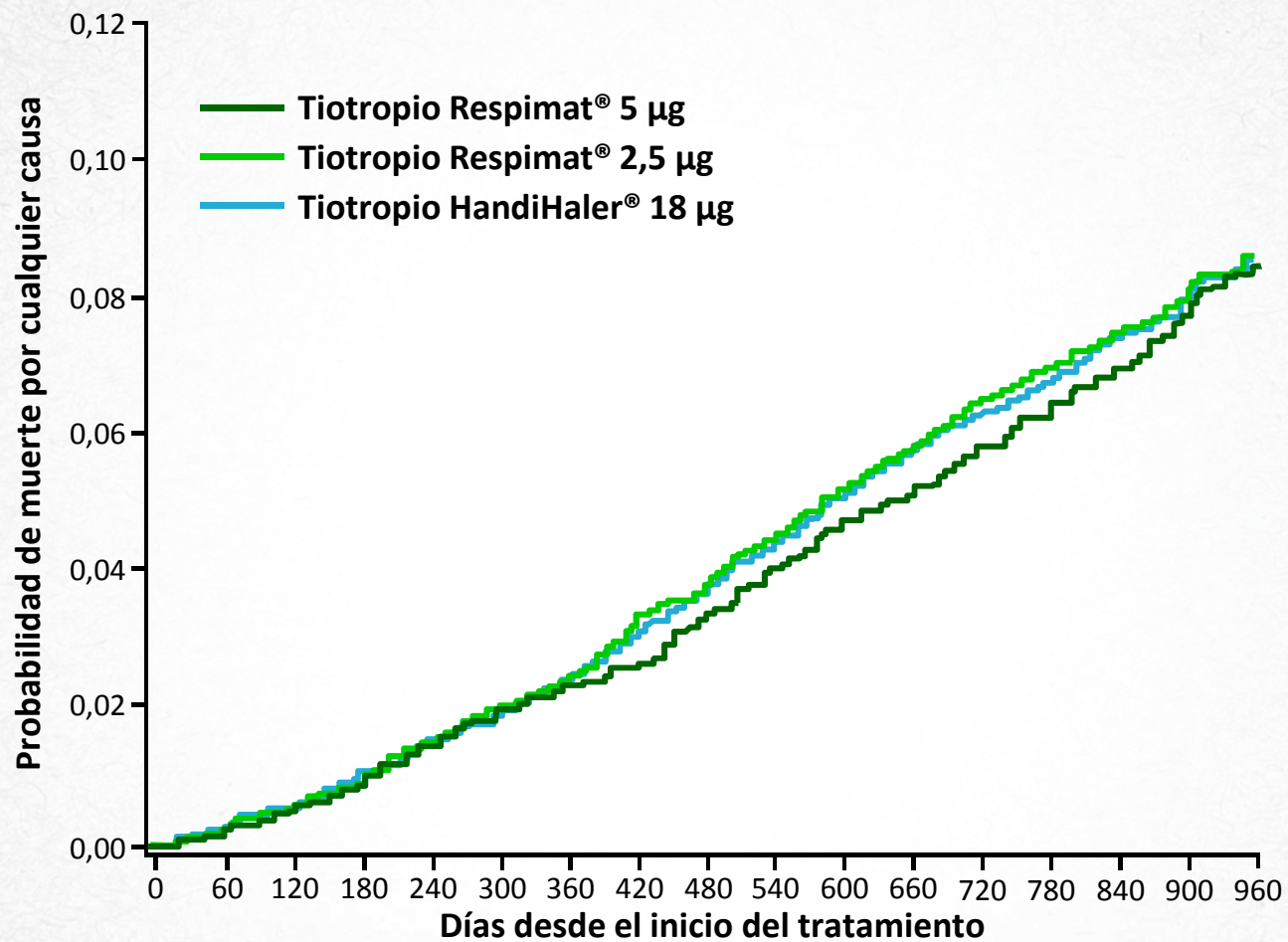
Ninguna diferencia entre grupos en el tiempo hasta la suspensión prematura



Número bajo riesgo:

Tiotropio Respimat® 2,5 µg	5730	5480	5347	5239	5170	5070	4986	4899	4823	4727	4658	4599
Tiotropio Respimat® 5 µg	5711	5440	5310	5201	5122	5023	4942	4891	4803	4712	4647	4598
Tiotropio HandiHaler® 18 µg	5694	5457	5308	5202	5130	5053	4968	4884	4806	4714	4645	4600

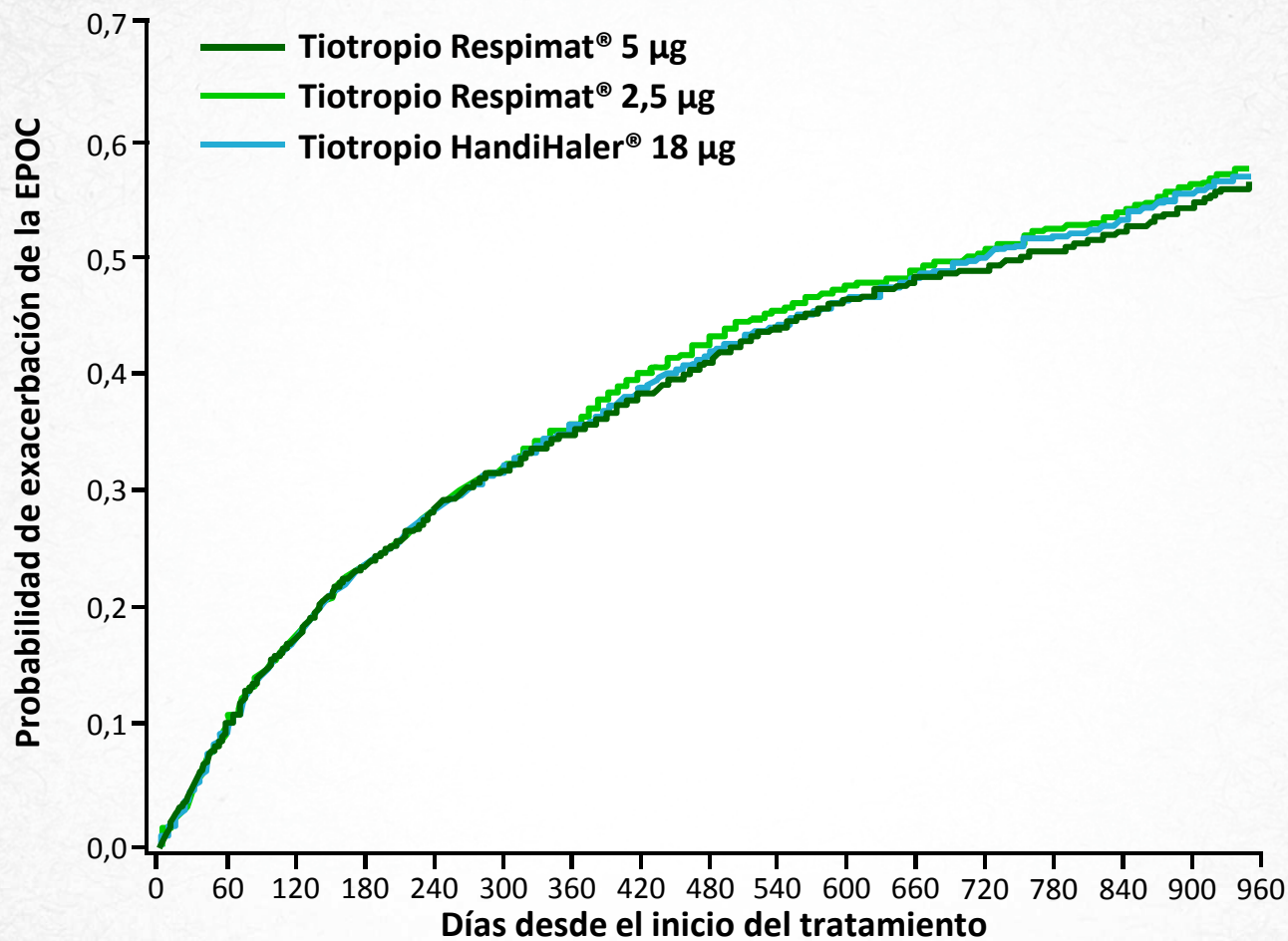
Ninguna diferencia entre grupos de tratamiento en el tiempo hasta la muerte por cualquier causa (seguimiento del estado vital) (I)



Número bajo riesgo:

Tiotropio Respimat® 2,5 µg	5730	5714	5694	5667	5637	5608	5582	5531	5499	5457	5423	5383	5157	4782	3575	1619	504
Tiotropio Respimat® 5 µg	5711	5696	5675	5653	5626	5595	5576	5556	5510	5469	5429	5405	5167	4811	3585	1618	467
Tiotropio HandiHaler® 18 µg	5694	5683	5660	5625	5601	5576	5544	5507	5471	5432	5388	5352	5097	4754	3544	1597	488

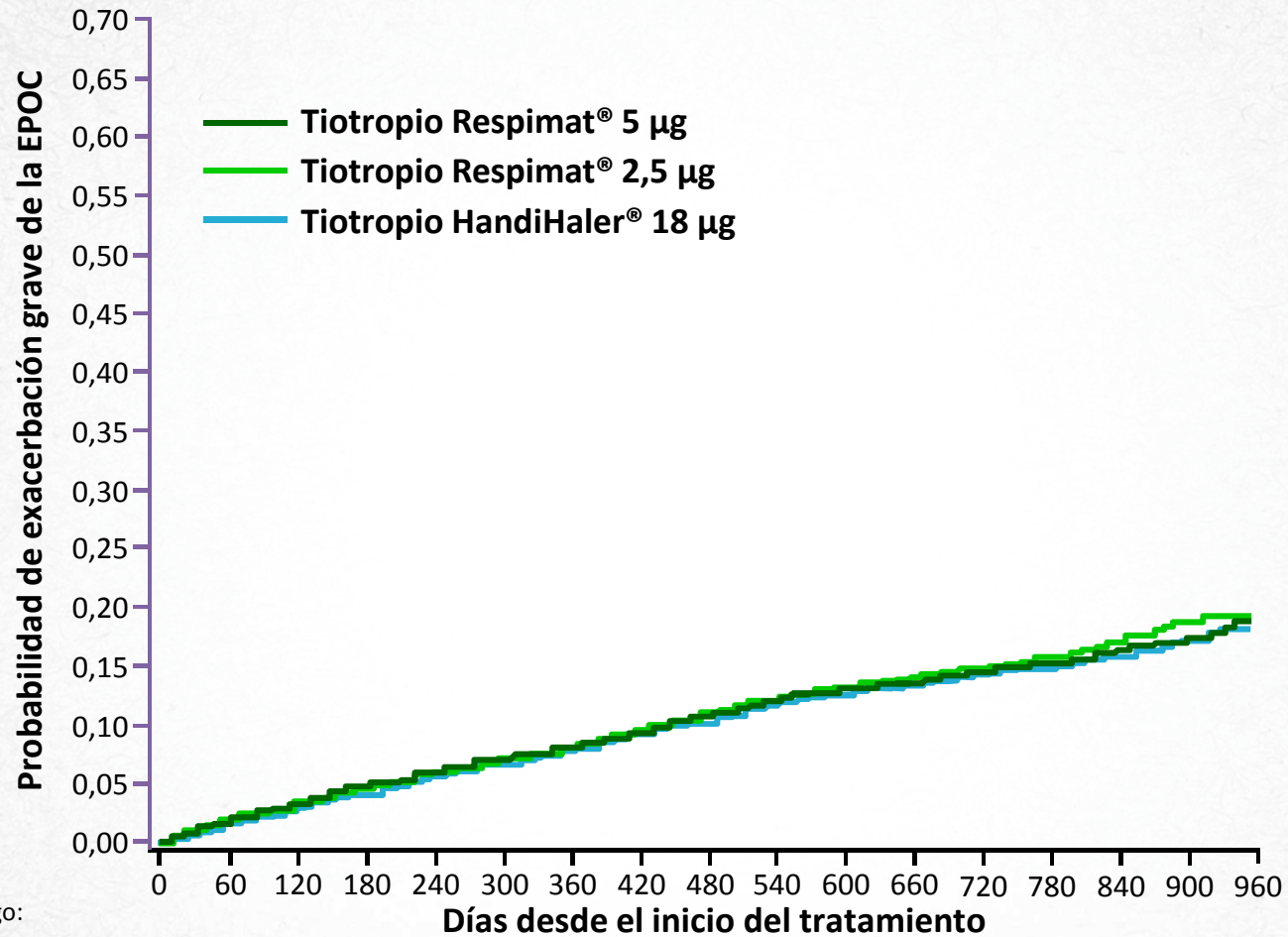
Ninguna diferencia entre grupos de tratamiento en el riesgo hasta la primera exacerbación de la EPOC



Número bajo riesgo:

Tiotropio Respimat® 2,5 µg	5724	4928	4415	4019	3760	3523	3266	3027	2828	2655	2532	2459	2285	1621	1335	652	94
Tiotropio Respimat® 5 µg	5705	4918	4381	4007	3736	3492	3279	3097	2912	2730	2584	2490	2336	1646	1332	654	95
Tiotropio HandiHaler® 18 µg	5687	4939	4407	4001	3725	3503	3256	3046	2881	2714	2571	2470	2266	1588	1300	637	105

Ninguna diferencia entre grupos de tratamiento en el tiempo hasta la primera exacerbación grave



Número bajo riesgo:

Tiotropio Respimat® 2,5 µg	5724	5403	5196	5034	4911	4777	4650	4516	4378	4242	4150	4077	3886	2831	2311	1204	173
Tiotropio Respimat® 5 µg	5705	5346	5149	4977	4848	4708	4591	4487	4349	4219	4130	4058	3865	2821	2307	1179	168
Tiotropio HandiHaler® 18 µg	5687	5383	5175	5008	4880	4753	4631	4501	4376	4245	4148	4085	3855	2816	2312	1194	194

Solo durante el tratamiento, grupo tratado.

La incidencia de la muerte por cualquier causa fue similar entre grupos de tratamiento

Variable	Tiotropio Respimat® 2,5 µg (N=5730)	Tiotropio Respimat® 5 µg (N=5711)	Tiotropio HandiHaler® 18 µg (N=5694)	Comparación	HR (IC 95 %)	Valor de <i>p</i>
Mortalidad (seguimiento del estado vital), n (%)	440 (7,7%)	423 (7,4)	439 (7,7)	Respimat® 5 µg frente a HandiHaler®	0,96 (0,84,1,10)	*
				Respimat® 2,5 µg frente a HandiHaler®	1,00 (0,87,1,14)	*
Mortalidad (durante el tratamiento), n (%)	359 (6,3)	326 (5,7)	357 (6,3)	Respimat® 5 µg frente a HandiHaler®	0,91 (0,79,1,06)	
				Respimat® 2,5 µg frente a HandiHaler®	1,00 (0,86,1,16)	

Los pacientes con exacerbaciones de la EPOC y sus cifras fueron similares entre grupos

Variable	Tiotropio Respimat® 2,5 µg (N=5724)	Tiotropio Respimat® 5 µg (N=5705)	Tiotropio HandiHaler® 18 µg (N=5687)	Comparación	HR (IC 95 %)	Valor de <i>p</i>
Exacerbaciones de la EPOC						
Pacientes con exacerbación de la EPOC, n (%)	2827 (49,4)	2733 (47,9)	2782 (48,9)	Respimat® 5 µg frente a HandiHaler®	0,98 (0,93, 1,03)	0,42
				Respimat® 2,5 µg frente a HandiHaler®	1,02 (0,96, 1,07)	0,56
N.º de exacerbaciones de la EPOC	6565	6425	6504			
Tasa ajustada de acontecimientos (por año-paciente), (IC 95%)	0,59 (0,57, 0,62)	0,59 (0,56, 0,61)	0,59 (0,57, 0,61)			

Wise RA, y cols. *N Engl J Med*. 2013 (en prensa).

Se facilitan HR para todos los análisis previamente especificados.

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza

No hubo diferencias entre grupos de tratamiento en cuanto a **acontecimientos adversos graves**

Característica	Tiotropio Respimat® 2,5 µg (N=5724)	Tiotropio Respimat® 5 µg (N=5705)	Tiotropio HandiHaler® 18 µg (N=5687)
Participantes con acontecimientos adversos graves*, n (%)	1937 (33,8)	1846 (32,4)	1842 (32,4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1017 (17,8)	957 (16,8)	964 (17,0)
Infecciones e infestaciones	497 (8,7)	502 (8,8)	495 (8,7)
Trastornos cardíacos	293 (5,1)	273 (4,8)	270 (4,7)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	279 (4,9)	274 (4,8)	250 (4,4)
Trastornos gastrointestinales	152 (2,7)	148 (2,6)	140 (2,5)
Trastornos del sistema nervioso	136 (2,4)	138 (2,4)	121 (2,1)
Trastornos generales y afecciones en el punto de administración	108 (1,9)	99 (1,7)	111 (2,0)
Lesión, intoxicación y complicaciones de intervenciones	116 (2,0)	93 (1,6)	97 (1,7)
Trastornos del tejido conjuntivo y del aparato locomotor	80 (1,4)	63 (1,1)	82 (1,4)
Trastornos renales y urinarios	48 (0,8)	65 (1,1)	59 (1,0)

*Comunicado por el investigador

Resumen y conclusiones generales

- Tiotropio administrado con el inhalador Respimat® **no se asoció a una mayor mortalidad en comparación con HandiHaler®**, incluidos los pacientes con
 - antecedentes de cardiopatía
 - arritmia cardíaca en situación basal
- **No se observó ninguna diferencia** entre grupos de tratamiento en el **tiempo hasta la primera exacerbación, el tiempo hasta la primera exacerbación grave (hospitalización) o la frecuencia de exacerbaciones**

Los resultados de este ensayo a gran escala avalan la necesidad de actuar con precaución al interpretar los criterios de valoración de la seguridad de meta-análisis de series de datos menores y estudios observacionales



Meta-análisis

Variabilidad estudios
-Selección pacientes
-Diseños
-Parámetros de valoración
-Duración estudios..

Estudios observacionales

Sesgos y factores de confusión
-Selección pacientes
-Identificación variable estudio..

TIOSPIR™

- Diseño aleatorizado, doble ciego
- >17.000 pacientes
- 2,3 años de seguimiento
- Criterios de inclusión de población que reflejan práctica clínica
- Cómites
 - Correcto seguimiento
 - Correcta adjudicación EAs

MENSAJE FINAL DE OPTIMIZAR TRATAMIENTO EN EPOC MEDICINA PERSONALIZADA

- **SIMPLIFICAR POLIMEDICACION. PACTAR OBJETIVOS Y EXPECTATIVAS.**
 - **EDUCACION Y AUTOCUIDADO. EDUCAR AL CUIDADOR. MANEJO CRISIS.**
 - **FIJAR REVISIONES**
 - **CONCILIAR TRATAMIENTO ALTA CON PRIMARIA Y OTROS ESPECIALISTAS.**
 - **ENFATIZAR MEDIDAS HIGIENICO-DIETETICAS-HABITOS.**
 - **COMPROBAR CORRECTO USO DE INHALADORES.**
 - **COMPROBAR CUMPLIMENTACION.**
 - **TRATAR LAS COMORBILIDADES.**
 - **COMBATIR LA SARCOPENIA.**
- 