

## Optimizing Pharmacotherapy Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Don't Miss the Forest for the Trees

Jean Bourbeau <sup>1</sup>, Mohit Bhutani <sup>2</sup>, Paul Hernandez <sup>3</sup>, Erika Penz <sup>4</sup>, and Darcy D. Marciniuk <sup>4</sup>

- Los avances y las guías basadas en la evidencia no han detenido el crecimiento en hospitalizaciones y mortalidad de pacientes con EPOC.
- La mortalidad de la EPOC va ligada fundamentalmente con las agudizaciones y la hospitalización ⇒ todo el esfuerzo va dirigido a controlar estas complicaciones.

## **EPOC SINTOMÁTICOS (NO AGUDIZADORES):**

Consenso entre guías de iniciar terapia DUAL (LABA + LAMA)

## **EPOC AGUDIZADORES**

Dos trabajos (IMPACT de 2018 y ETHOS de 2020) demostraron que la TRIPLE terapia con un solo inhalador “ SITT” (LABA /LAMA / ICS) reduce agudizaciones (objetivo 1º) y mortalidad (objetivo 2º) en comparación con terapia DUAL (LABA / LAMA).

Variaciones en aplicación según guías:

- GOLD: inicio ICS escalonado según eosinofilia. Norma general >300 eosinófilos: TRIPLE TERAPIA, pero se puede iniciar si hay menos eosinófilos (siempre >100 eosinófilos) y persisten agudizaciones a pesar de LABA / LAMA.
- CTS: no considera eosinófilos, solo presencia de agudizaciones.



The New England Journal of Medicine

# *Invasive Treatment in Older Patients with MI*



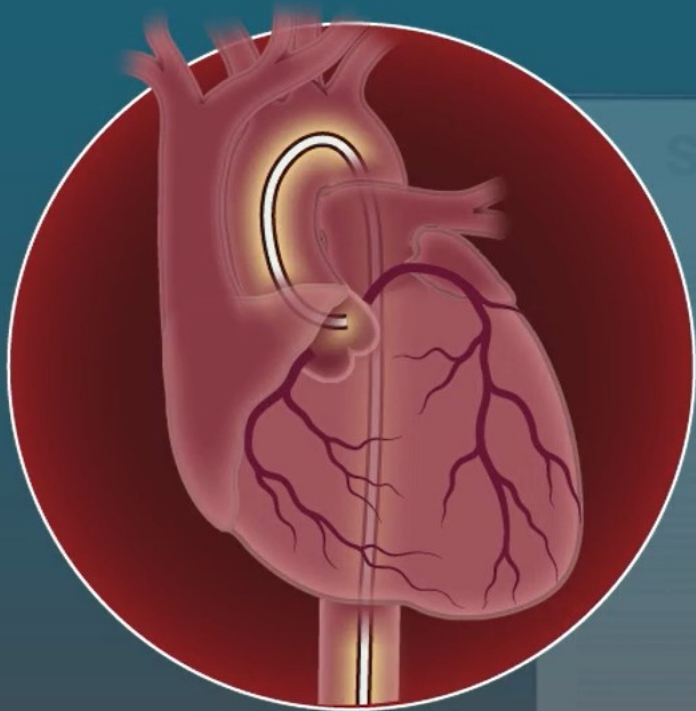
**Prof Vijay Kunadi**

Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust, Newcastle

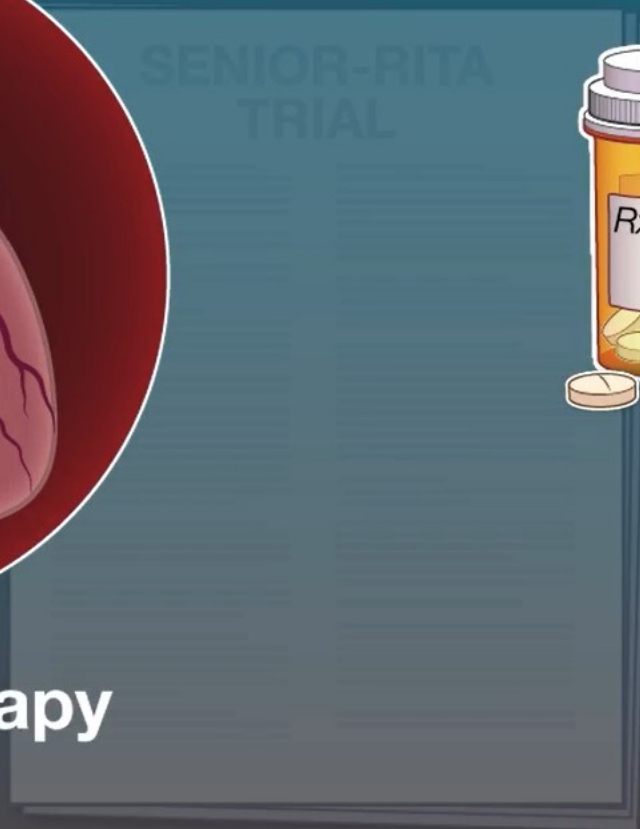
**NOVEMBER 7, 2024**

# INTRODUCCIÓN

- ❖ El SCASEST es el s coronario agudo más frecuente en los ancianos y según guías se debe manejar de forma invasiva.
- ❖ En ancianos el manejo no está estandarizado:
  - Porque están infrarrepresentados en los estudios, y menos aún si son frágiles, con comorbilidades o deterioro cognitivo.
  - Miedo al riesgo de complicaciones con las técnicas invasivas..



**Medical Therapy  
+  
Invasive Treatment**



**Conservative  
Strategy**

# SENIOR-RITA TRIAL

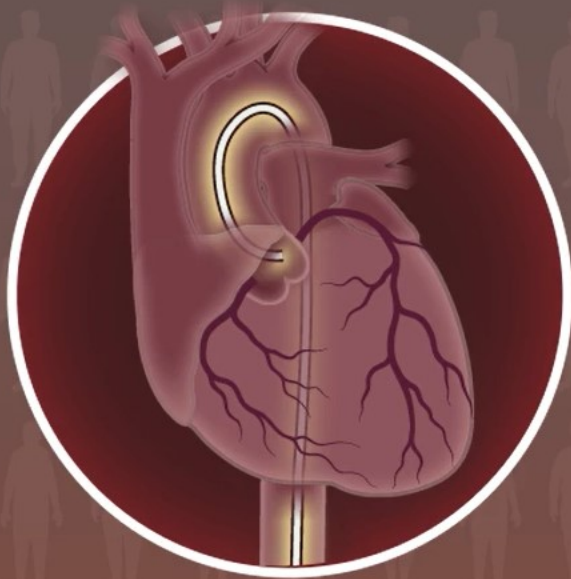
- **Randomized 1:1**
- **Controlled**
- **Open-label**
- **Multicenter**

## 1518 Adults

- **75 Years of age or older with NSTEMI**
- **Frail (32,4%)**
- **Cognitively impaired (62,5%)**
- **High burden of coexisting conditions**

# Invasive Strategy

N=753



- Coronary angiography
- Revascularization
- Best available medical therapy

# Conservative Strategy

N=765



- Best available medical therapy



**Invasive Strategy  
(N=753)**

Angiography — no. (%)	680 (90.3)
-----------------------	------------

Revascularization — no. (%)	376 (49.9)
-----------------------------	------------

PCI — no. (%)	351 (46.6)
---------------	------------

CABG — no. (%)	25 (3.3)
----------------	----------

Median no. of days from admission to PCI (IQR)	5 (3 to 7)
--	------------

Reason why angiography was not performed — no. (%)	
--	--

Clinical decision)	35 (4.6)
--------------------	----------

Participant decision	21 (2.8)
----------------------	----------

Participant too unwell	13 (1.7)
------------------------	----------

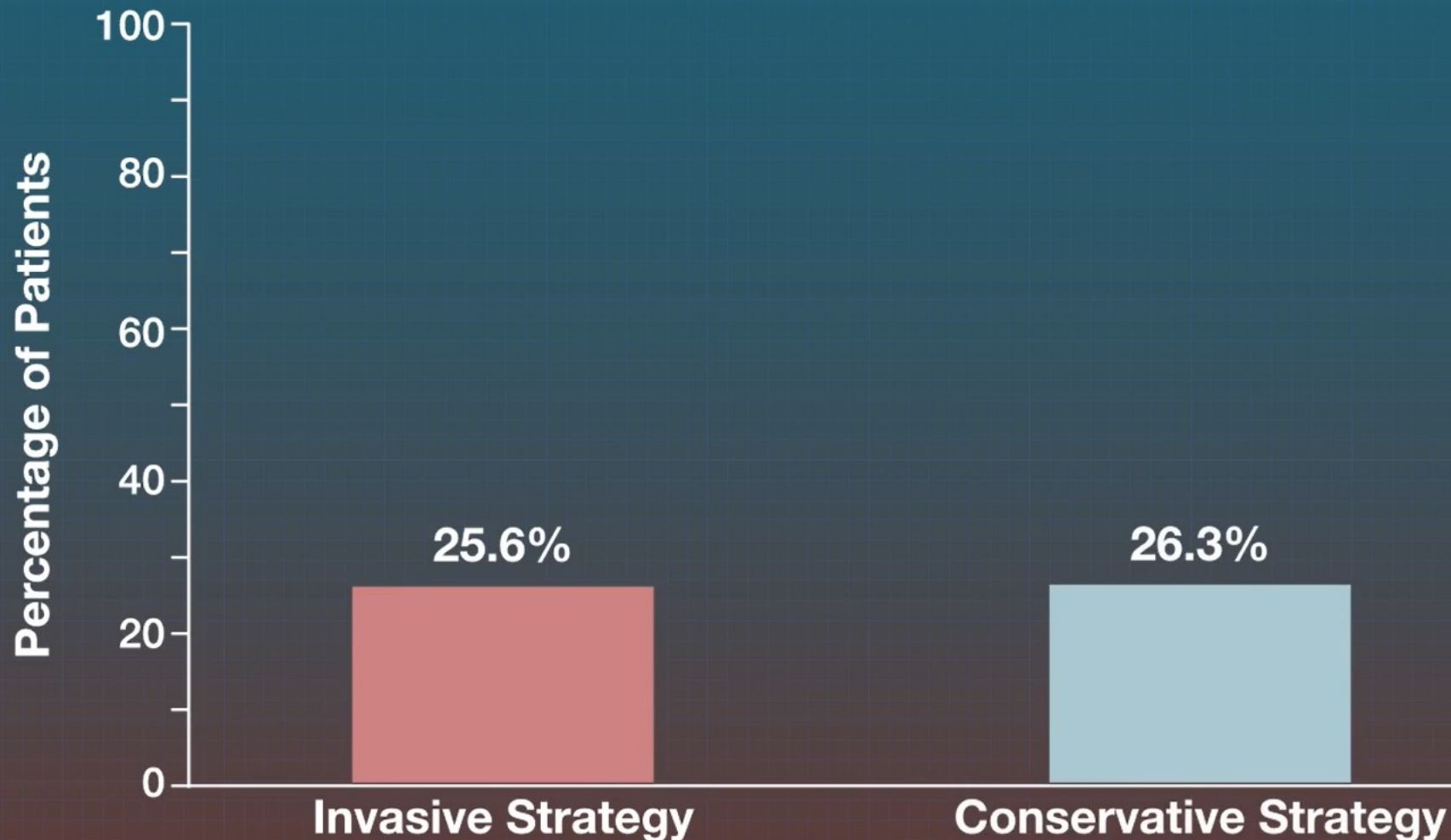
Participant died	3 (0.4)
------------------	---------

Not known	1 (0.1)
-----------	---------

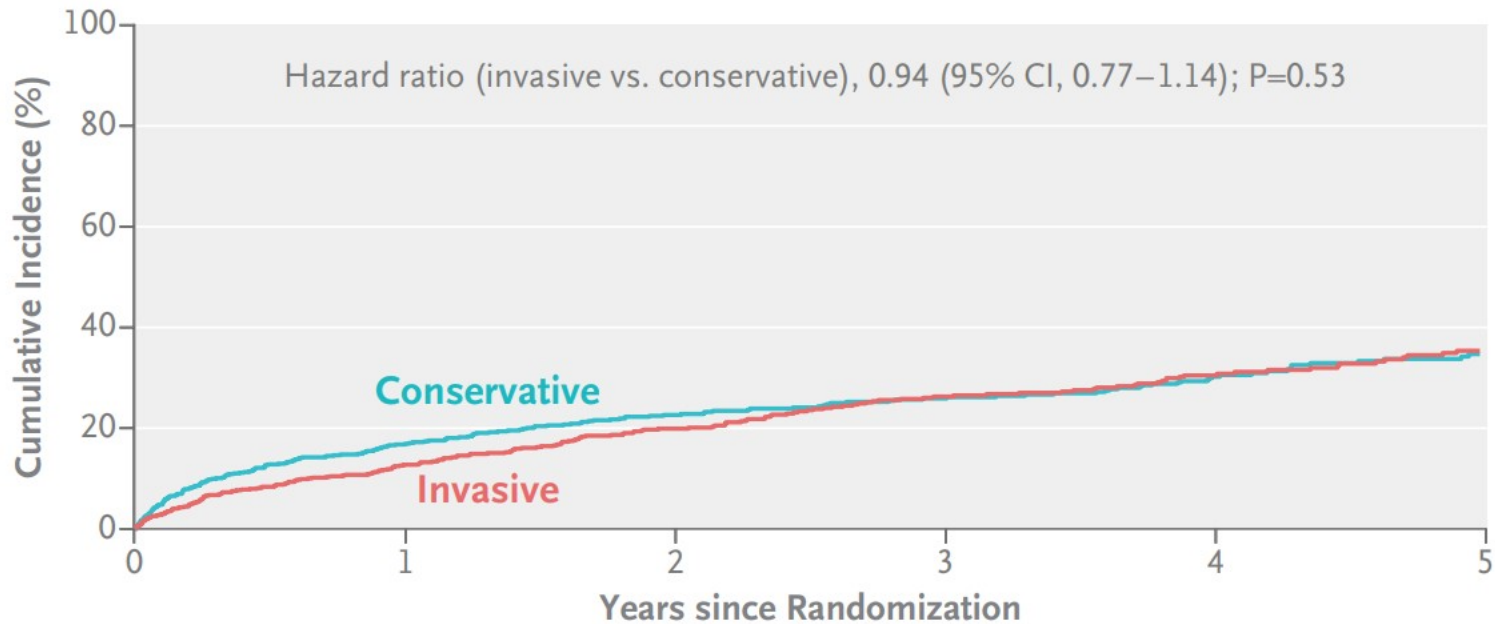
# PRIMARY OUTCOME

## A Composite of Cardiovascular Death or Nonfatal Myocardial Infarction

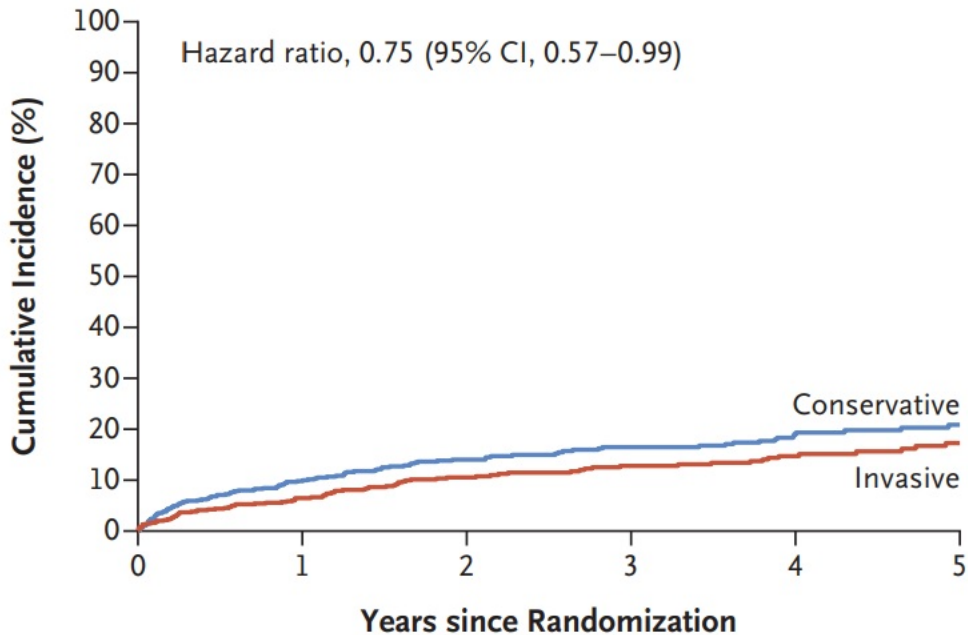
Hazard ratio, 0.94 (95% CI, 0.77 to 1.14); P=0.53



# Death from Cardiovascular Causes or Nonfatal MI



## Nonfatal Myocardial Infarction



# A Composite of Cardiovascular Death or Nonfatal Myocardial Infarction

Number of patients in each group

**Procedural complications occurred  
in less than 1% of patients in the  
invasive-strategy group.**

25.8%

25.2%

Outcome	Invasive Strategy (N = 753)	Conservative Strategy (N = 765)	Hazard Ratio for Treatment Effect (95% CI) <sup>†</sup>
	<i>number (percent)</i>		
Secondary outcomes			
Subsequent coronary angiography	42 (5.6)	185 (24.2)	0.20 (0.14–0.28)
Subsequent revascularization	29 (3.9)	105 (13.7)	0.26 (0.17–0.39)
Procedural complications			
Stroke	32 (4.2)	40 (5.2)	0.81 (0.51–1.28)
TIA	18 (2.4)	9 (1.2)	2.05 (0.92–4.56)
Bleeding: BARC type 2 or greater <sup>¶</sup>	62 (8.2)	49 (6.4)	1.28 (0.88–1.86)

## CONCLUSIONES

En ancianos frágiles con SCASEST, una estrategia invasiva frente a una terapia médica óptima sola:

- No afectó el riesgo combinado de muerte cardiovascular + IAM,
- Reduce los IAM no mortales (11,7% frente a 15%).
- Reduce coronariografías posteriores (5,6% frente a 24,2%)
- Reduce revascularizaciones posteriores (3,9% frente a 13,7%)
- Los procedimientos invasivos tb son seguros en los ancianos.

## LIMITACIONES

- Se incluyeron menos pacientes de los planificados inicialmente (1.518 frente a 1.668), mayormente por efecto del COVID, con menor incidencia de SCASEST que la anticipada.
- Solo se reclutaron 1 de cada 5 pacientes seleccionados por dificultades encontradas en la población anciana (comorbilidades, deterioro cognitivo, etc). Estos pacientes no reclutados tenían las mismas características clínicas y demográficas que los reclutados.





# EDITORIAL



## SENIOR-RITA — Is It All about Angiography?





Simone Biscaglia, M.D.

From the Cardiology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italy.

Trial Design

# Physiology-guided revascularization versus optimal medical therapy of nonculprit lesions in elderly patients with myocardial infarction: Rationale and design of the FIRE trial

Simone Biscaglia<sup>a</sup>  , Vincenzo Guiducci<sup>b</sup>, Andrea Santarelli<sup>c</sup>, Ignacio Amat Santos<sup>d</sup>, Francisco Fernandez-Aviles<sup>e,f</sup>, Valerio Lanzilotti<sup>g</sup>, Ferdinando Varbella<sup>h,i</sup>, Luca Fileti<sup>j</sup>, Raul Moreno<sup>k,l</sup>, Francesco Giannini<sup>m</sup>, Iginio Colaiori<sup>b</sup>, Mila Menozzi<sup>c</sup>, Alfredo Redondo<sup>d</sup>, Marco Ruozi<sup>n</sup>, Enrique Gutiérrez Ibañes<sup>e,f</sup>, José Luis Díez Gil<sup>o</sup>, Elisa Maietti<sup>p</sup>, Giuseppe Biondi Zoccai<sup>q,r</sup>, Javier Escaned<sup>s</sup>, Matteo Tebaldi<sup>a</sup>...Gianluca Campo<sup>a,m</sup>

## EDITORIAL

- La estrategia conservadora conlleva más IAM

.....más hospitalizaciones → más deterioro, pérdida de independencia y consecuencias dramáticas para pacientes y cuidadores.

- La estrategia invasiva no reduce la mortalidad según el estudio

.....pero, ¿es importante alargar la vida en las etapas finales de la existencia???, o es más importante mantener una calidad de vida aceptable, independencia, reducir hospitalizaciones y repercusiones sobre los cuidadores.

....es posible que la mortalidad hubiera mejorado si se hubieran reclutado más pacientes de los seleccionados (1:5) y en concreto si hubieran incluido al 65% de pacientes que eliminó su médico responsable del estudio por motivos clínicos (más de 2000 pacientes), pero a los que luego se les aplica una terapia invasiva.

.....Los estudios previos realizados en ancianos incluso más frágiles y deteriorados apuntaban a un beneficio sobre la mortalidad en la terapia invasiva.

....demasiado tiempo entre la admisión y la angiografía (5 días).

....da la sensación que entre los pacientes reclutados se colaron infartos tipo 2 (los que llamamos hemodinámicos!), que estaban excluidos del estudio, ya que solo se revascularizaron el 50% de los pacientes sometidos a coronariografía.

...solo el 11.5% de los pacientes recibieron pruebas de fisiología intracoronaria. Entre los pacientes con enfermedad multivaso, solo 105 de 351 pacientes (29.9%) se sometieron a PCI multivaso, lo que indica que se siguió una estrategia de solo culpable en la gran mayoría de los pacientes con enfermedad multivaso que se sometieron a PCI.



Right Brachial  
Systolic Pressure

114  
Highest  
Brachial  
Pressure

Left Brachial  
Systolic Pressure

112

Right ABI = 1.16

Left ABI = 1.11

Right Ankle  
Systolic Pressure

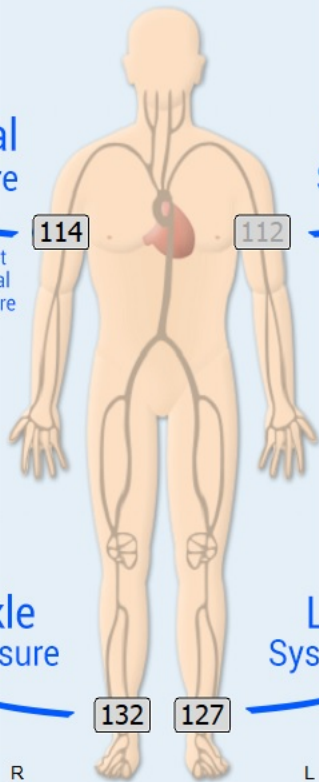
132

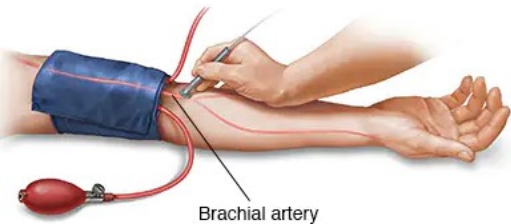
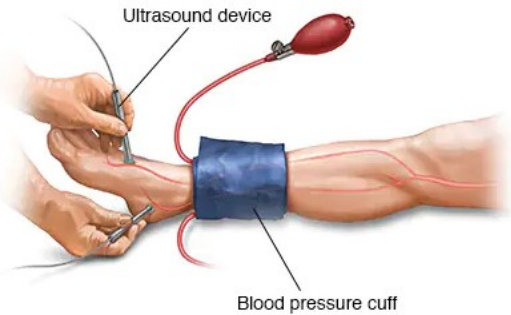
Left Ankle  
Systolic Pressure

127

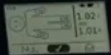
R

L

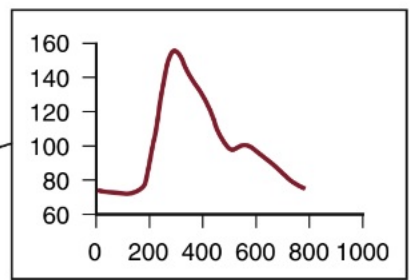
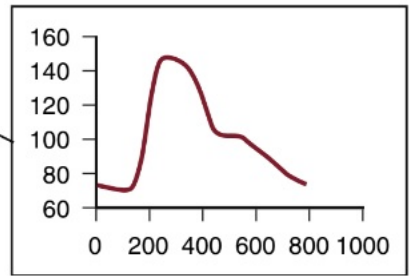
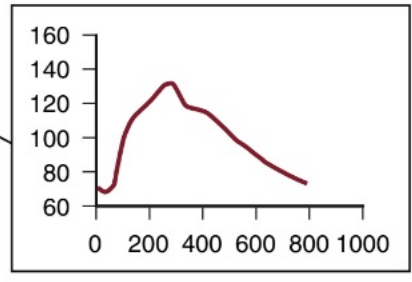
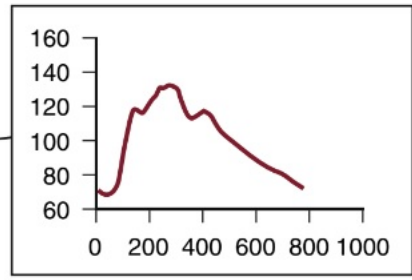
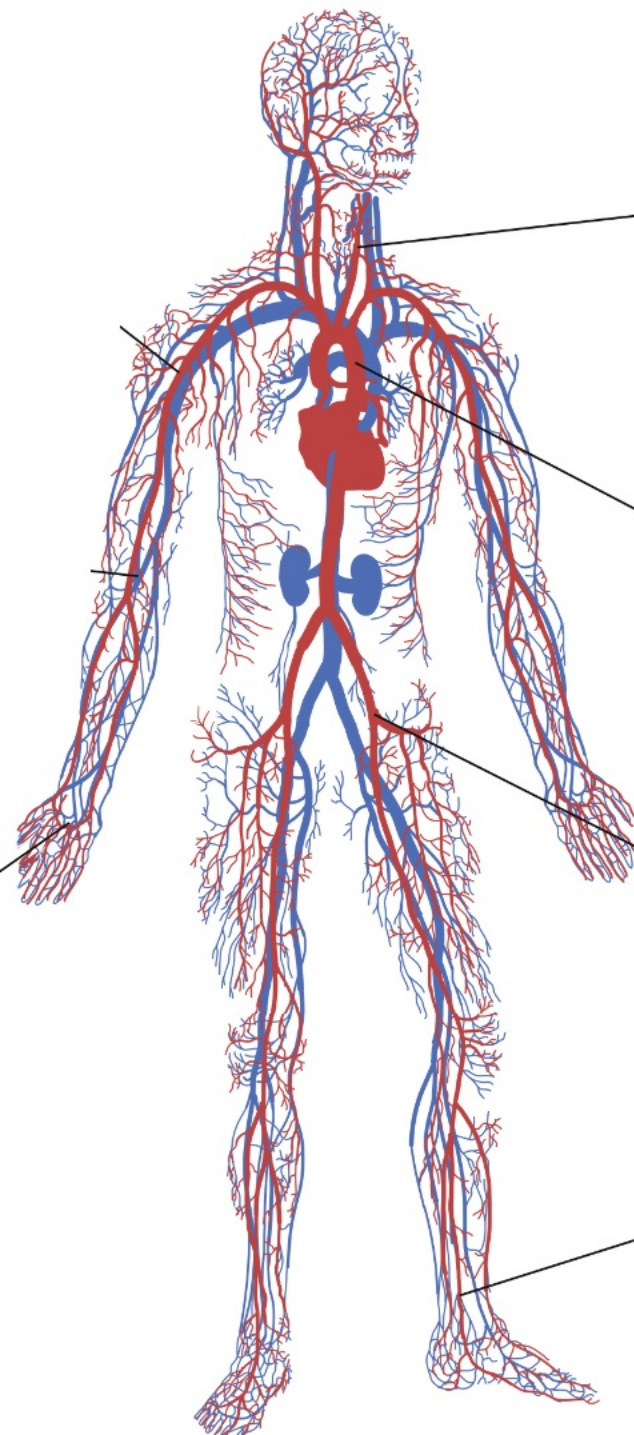






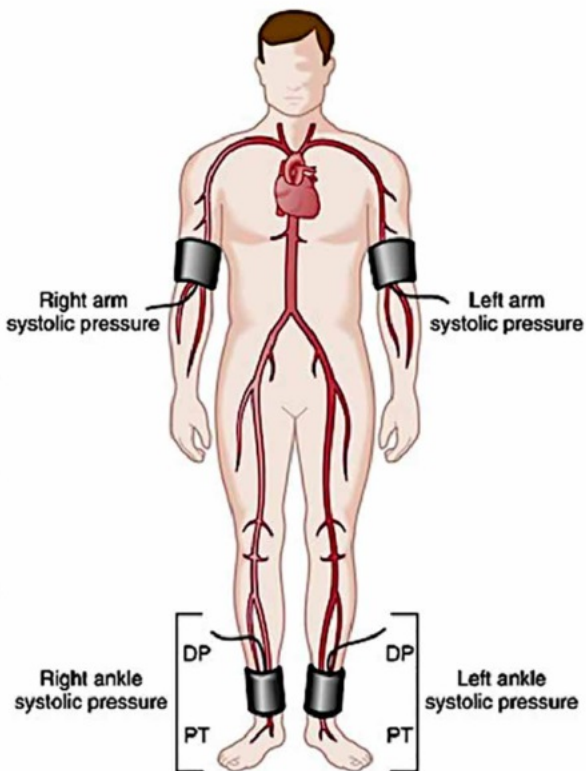


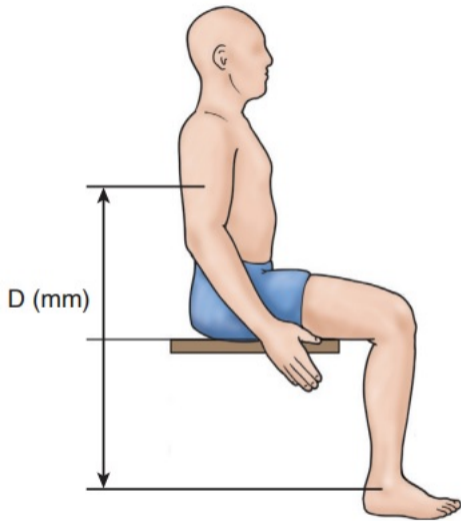
HUNTERLIGHT  
Doppler Assist



Right ABI	Higher right ankle pressure
	Higher arm pressure
Left ABI	Higher left ankle pressure
	Higher arm pressure

Interpretation of ABI	
>1.30	Noncompressible
1.00–1.29	Normal
0.91–0.99	Borderline (equivocal)
0.41–0.90	Mild to moderate peripheral arterial disease
0.00–0.40	Severe peripheral arterial disease





**TAs de tobillo corregida = TAs de tobillo - D x (0,078)**



## Cómo proceder a la medición y el cálculo del ITB

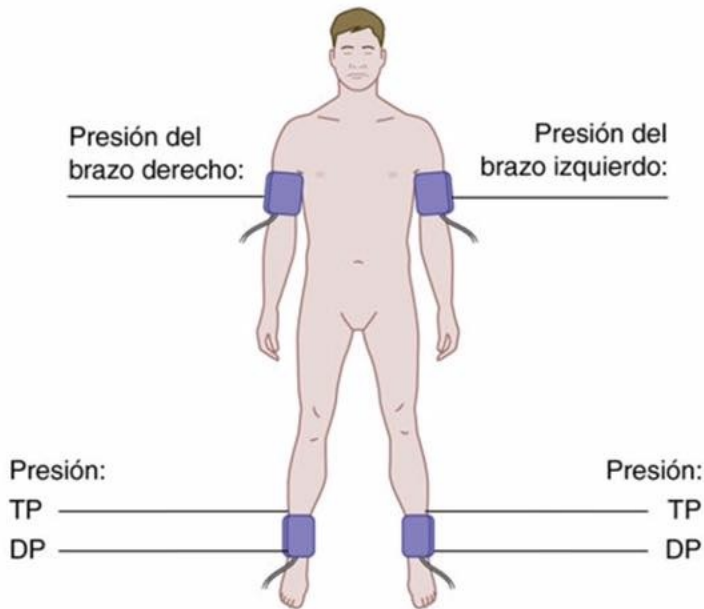
### Interpretación del ITB del programa PARTNERS

Superior a 0,9: normal

0,71-0,9: obstrucción leve

0,41-0,7: obstrucción moderada

0-0,4: obstrucción grave



### ITB DERECHO

$$\frac{\text{Presión superior en el tobillo derecho}}{\text{Presión superior en el brazo}} = \underline{\hspace{2cm}}$$

### ITB IZQUIERDO

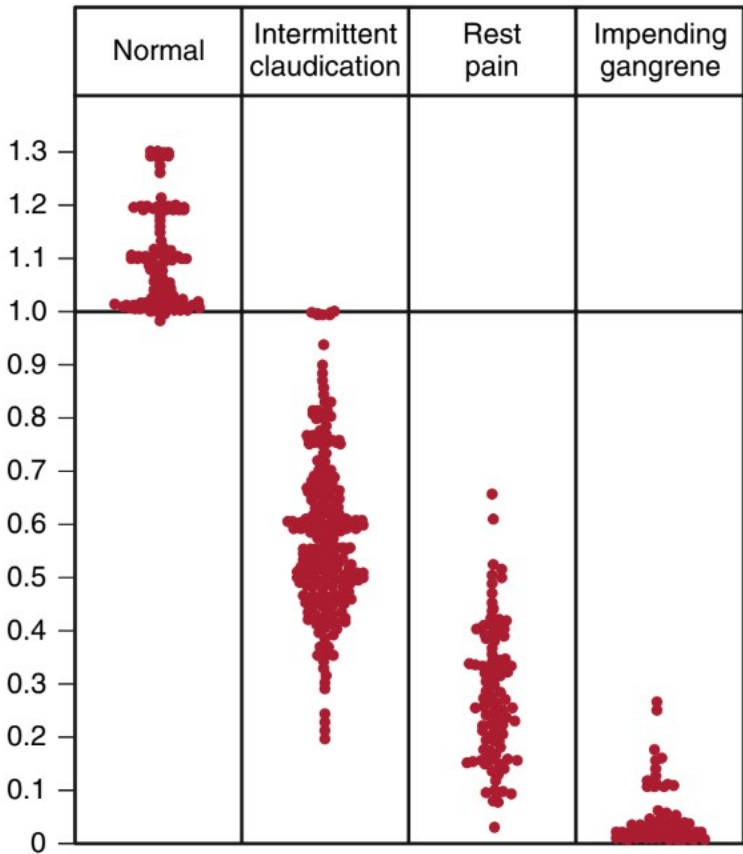
$$\frac{\text{Presión superior en el tobillo izquierdo}}{\text{Presión superior en el brazo}} = \underline{\hspace{2cm}}$$

### EJEMPLO

$$\frac{\text{Presión superior en el tobillo}}{\text{Presión superior en el brazo}} = \frac{92 \text{ mmHg}}{164 \text{ mmHg}} = 0,56$$

(Véase el gráfico de ITB para interpretación)

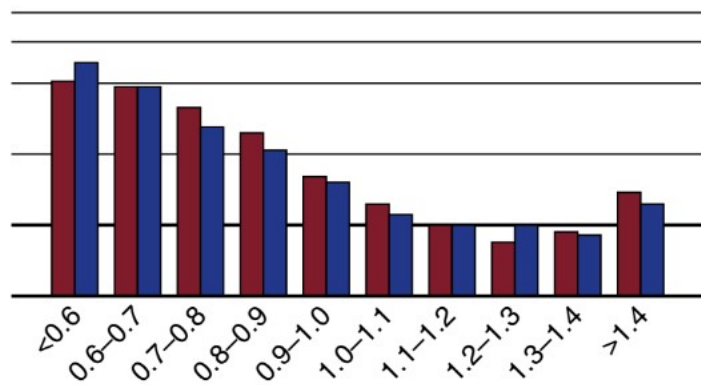
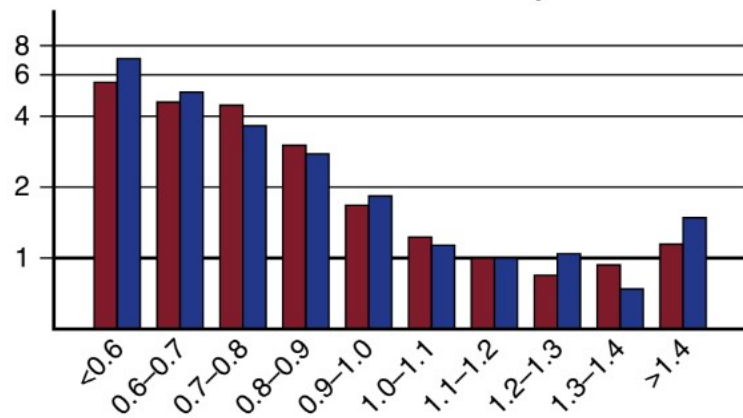
Ankle-brachial index



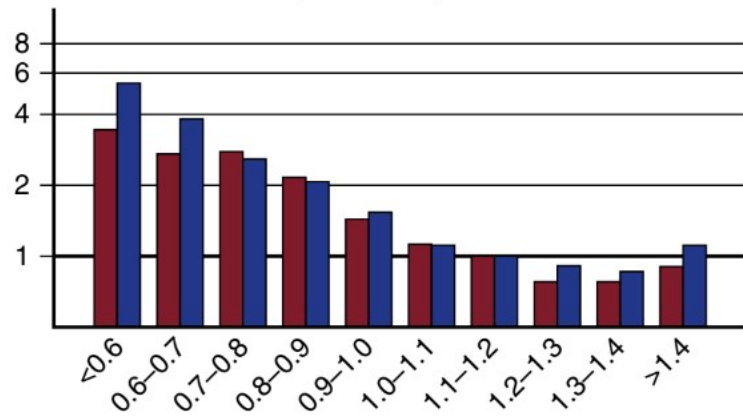
Cardiovascular mortality

Total mortality

Hazard ratio



Major coronary events





## ERRORES MÁS COMUNES

- Utilizar la TAs braquial derecha para el ITB derecho y la TAs braquial izq para el ITB izq.
- Permanecer en la camilla no menos de 5 min. antes de realizar las mediciones.
- No utilizar la TAs del tobillo corregida en caso de realizar la prueba en sedestación.
- Un ITB normal no descarta EAP si hay clínica compatible. Cuando hay calcificación vascular (DM2 y ERC) se necesita más presión en el manguito para colapsar los vasos, lo que se traduce en una medición falsamente elevada de la TAs y consiguientemente un ITB falsamente más alto, a veces incluso normal. Cuando el ITB es  $> 1,3$  claramente hay calcificación vascular.

# La demonización del gluten

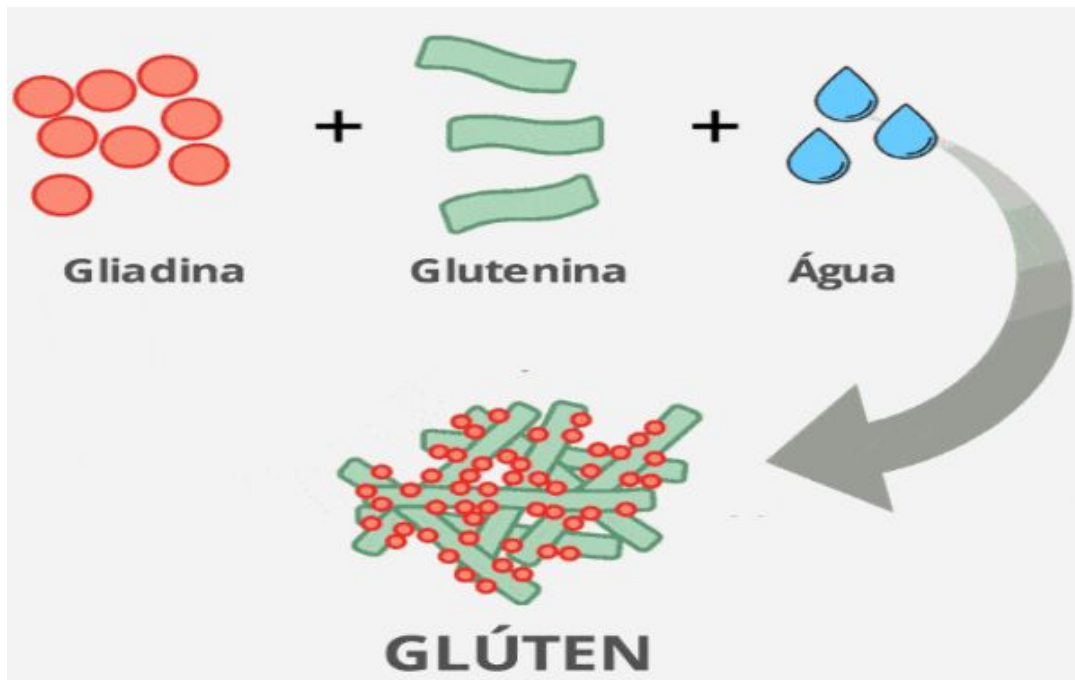
¿es el veneno del trigo?

# Epidemia mundial silenciosa: moda del gluten-free

- *El trigo es el alimento más consumido del mundo, y aporta >20% de las calorías mundiales.*
- *El 2,5% de la humanidad padece enf. celiaca.*
- *Un % impreciso muestran síntomas inespecíficos con el gluten: problemas GI, fatiga, mareos, artralgias. La sensibilidad no celiaca al gluten está rodeada de misterio.*
- *Desde 2010 se cuestiona la conveniencia del gluten en la dieta*
- *Hasta un 25% de los americanos adultos no ingieren gluten*
- *En Europa entre el 8-15% de la población no ingieren gluten.*
- *Muchos famosos llevan dieta sin gluten (Ledy Gaga, etc)*
- *El comercio de alimentos sin gluten >15.000.000.000 € en 2018 y crece de forma exponencial.*
- *Los alimentos sin gluten son extremadamente caros.*

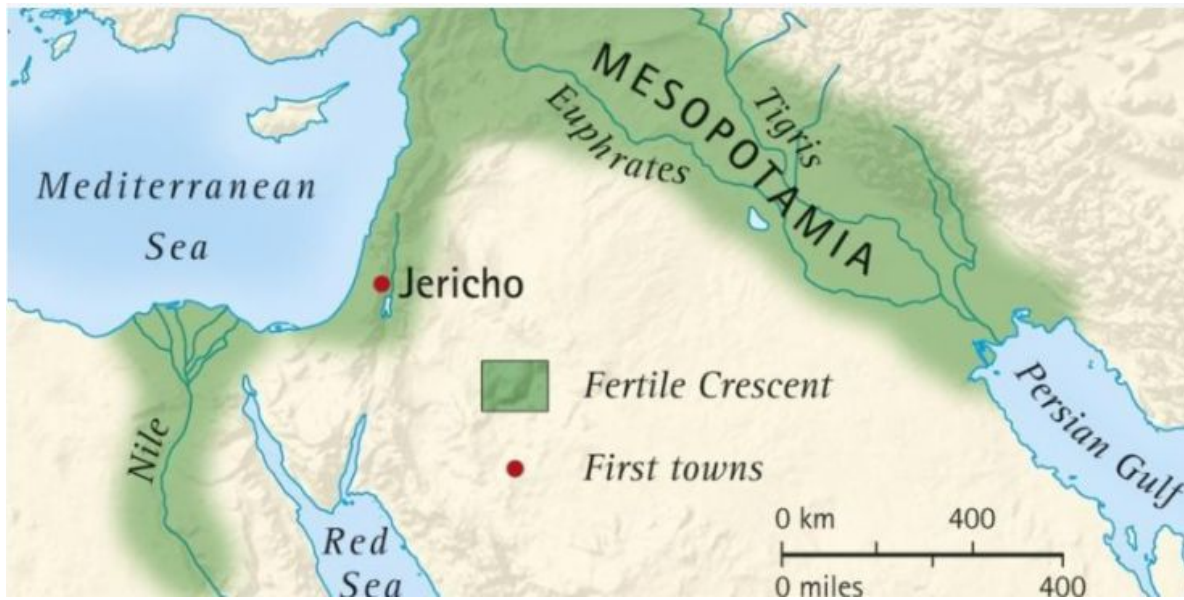
# Historia del trigo

- Desde tiempos inmemoriales el trigo es uno de los alimentos básicos de la humanidad por su alto valor nutritivo.
- El gluten no está presente en los cereales. Es uno de los primeros alimentos procesados por el hombre. Se forma al amasar la harina con el agua. El grano solo tiene gliadina y glutenina.



**La estructura formada por el gluten aporta elasticidad y retiene el agua y gases.**





*La Enf celiaca es una reliquia genética de los nativos europeos cuyos genes no se adaptaron al nuevo régimen alimenticio basado en los cereales aportados por la población neolítica que venía desde Mesopotamia. En Europa comiamos algunos tubérculos, y fundamentalmente éramos cazadores.*



- *El número de personas con celiaca es en la actualidad 4 veces mayor que en los años 50.*
- *La sensibilidad no celíaca al gluten ha aumentado x250 en los últimos 3 años, llegando a un 32,8% en 2015.*
- *Este aumento es demasiado rápido para considerar que el responsable sea una mutación genética.*

# ¿Que ha cambiado en el trigo?

- *Las variedades de trigo anteriores a la “revolución agrícola” ó “revolución verde” eran más altas.*

*Tras la 2º guerra mundial las multinacionales químicas dejan de utilizar el nitrato y fosfato para crear bombas y lo destinan para **fertilizantes**. El tallo se hace más frágil y no puede con el peso de la espiga, que acaba rompiéndose. Para evitarlo se hizo una modificación genética para crear trigos enanos. Estos trigos pequeños necesitan además **pesticidas** (que antes no existían), ya que no son competitivos con las malas hierbas. Monsanto (Bayer) consigue en 1996 otra modificación genética para hacer los cultivos resistentes a su herbicida: glifosato.*

- *Las variedades nuevas tienen menos gluten, pero mucho más tenaz (resistencia a romperse), siendo precisa 5-7 veces más fuerza para poder romperse al estiramiento. Esto supone además una ventaja en el procesado actual y acorta el tiempo de elaboración de panes y pastas.*

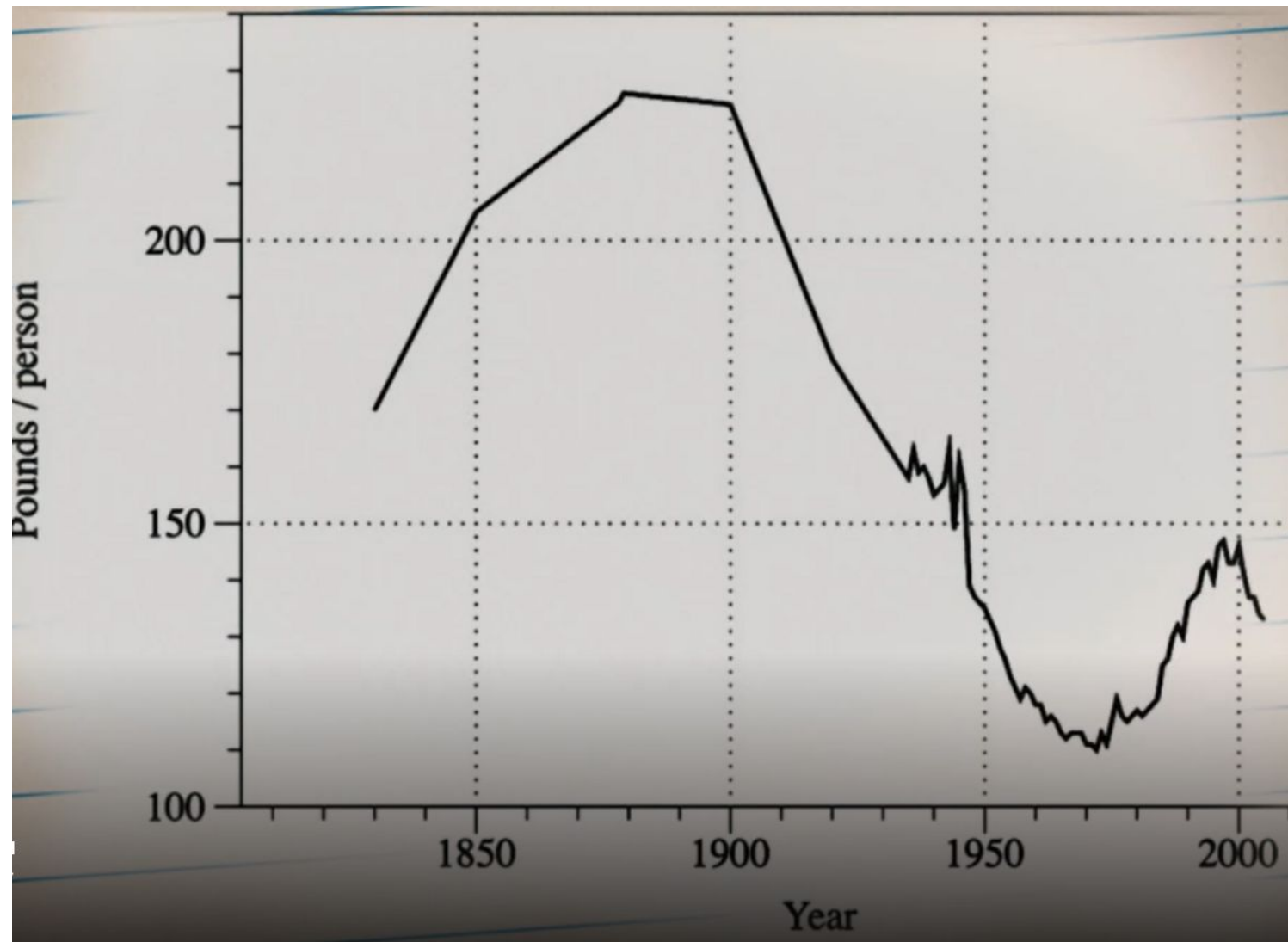
*Se desconoce la repercusión de este cambio en la digestión del gluten actual.*



# ¿Que ha cambiado en el mercado del trigo?

- *El trigo que se producía en el mediterraneo en pequeñas explotaciones familiares se ha desplazado a países fríos y/o húmedos, Canadá y Ucrania, que desde el 2000 dominan la producción de trigo, mediante las economías de escala que permiten las grandes explotaciones.*
- *En 1996 Monsanto (Bayer) modifica genéticamente los principales cultivos para hacerlos resistentes a su herbicida: glifosato.*
- *“**Maduración química o desecación**” (año 2000): el clima no apto (frío y humedad) para la maduración natural del trigo de los nuevos países productores se supera mediante una maduración artificial por medio de una fumigación masiva, que mata la planta y priva de agua a sus semillas.*
- *4 empresas dominan el 70% del mercado de cereales, las conocidas por sus siglas A, B, C, D: ADM, Bunge, Cargill y LDC.*
- *Gracias al glifosato los países húmedos han pasado a dominar el mercado de cereales.*

¿Comemos más gluten?



# ¿Que ha cambiado en el pan?

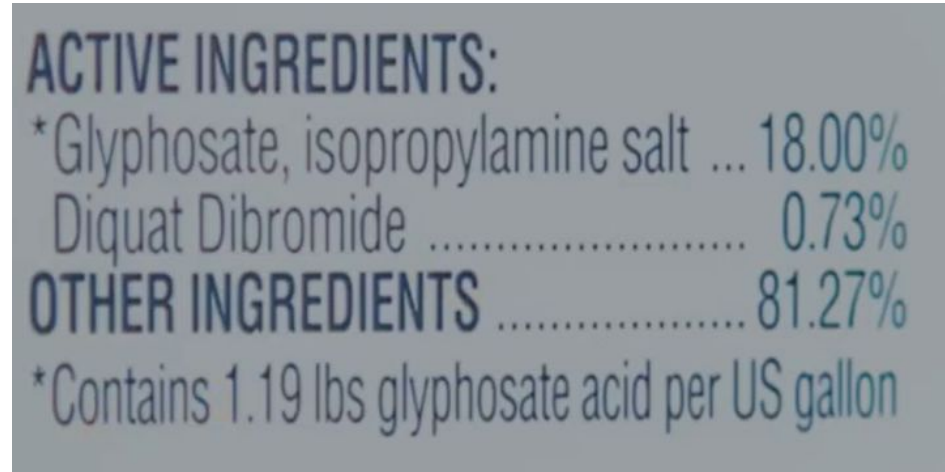
- *El pan no es el mismo. Los microorganismos de la levadura digieren parte del gluten porque los tiempos de fermentación eran largos, de 2 días, haciendo el gluten mucho más digerible para el ser humano. Ahora se han reducido a 2 horas.*
- *Desde 1977 se adiciona gluten a muchos productos de panadería industrial y su consumo se ha triplicado.*





*Un 30% de los productos de supermercado contienen trigo o gluten. El gluten es un componente omnipresente en los productos procesados.*

# ¿y de los pesticidas?

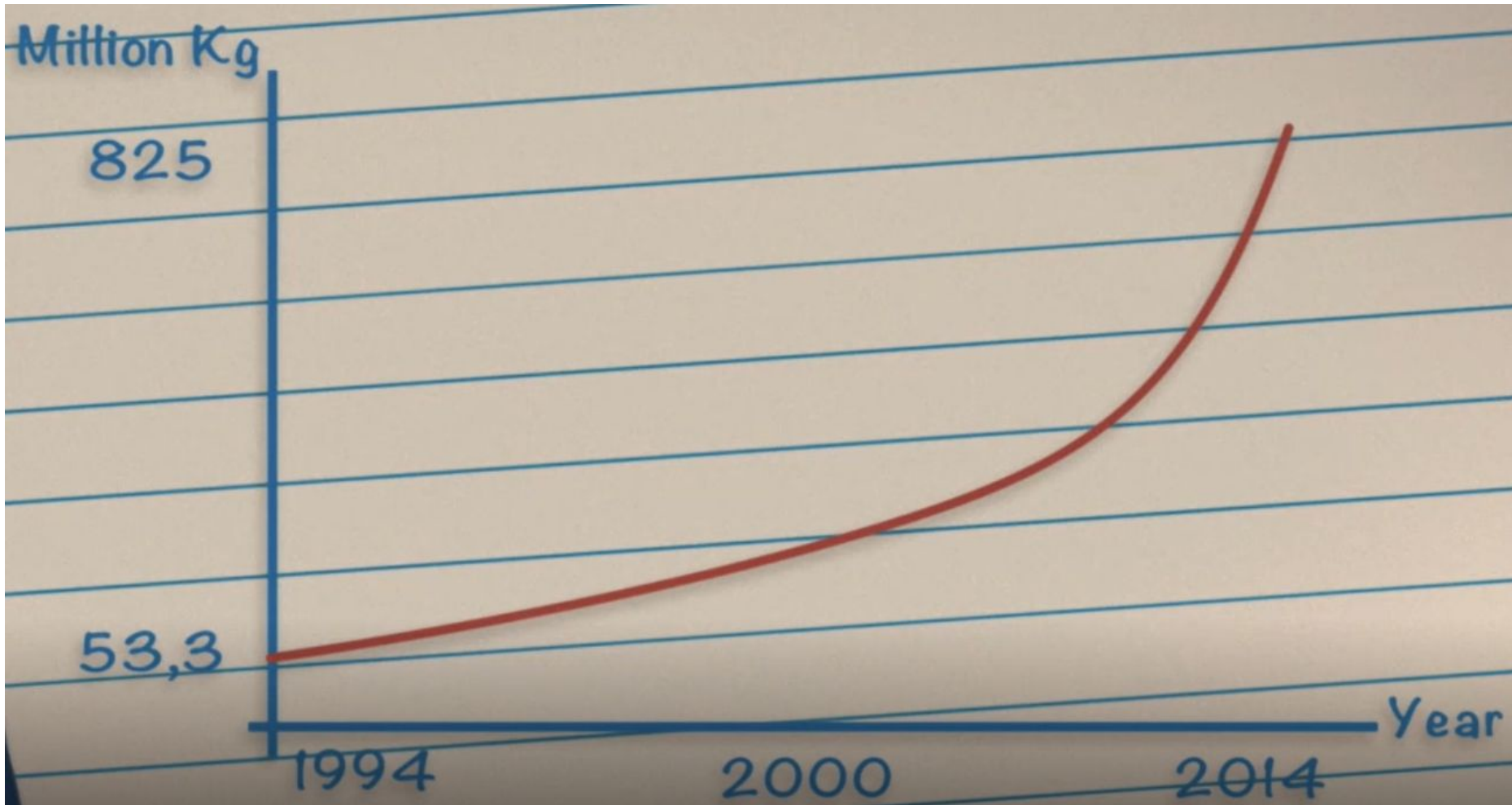


- El glifosato es el herbicida más vendido, y lo produce Monsanto desde 1974, (integrada en el grupo Bayer desde 2018), BASF y Syngenta.
- Esta presente en numerosos alimentos de supermercados europeos (cereales de todo tipo y legumbres).
- Su principal utilización es para la “maduración química” de más de 200 tipos de cultivos.

Name	Glyphosate (parts per billion)*
Penne	60
100% Whole Grain Penne	150
100% Durum Semolina Penne Rigate	60
Thin Spaghetti	120
Whole Grain Rotini	130

Name and provenance	Glyfosate concentrate (ppb)
U.S. beer	31.1
Chinese beer	49.7
Mexican beer	25.1
The Netherlands beer	20.9
Ireland beer	20.3

# Consumo de herbicidas en el mundo



# Consumo de herbicidas

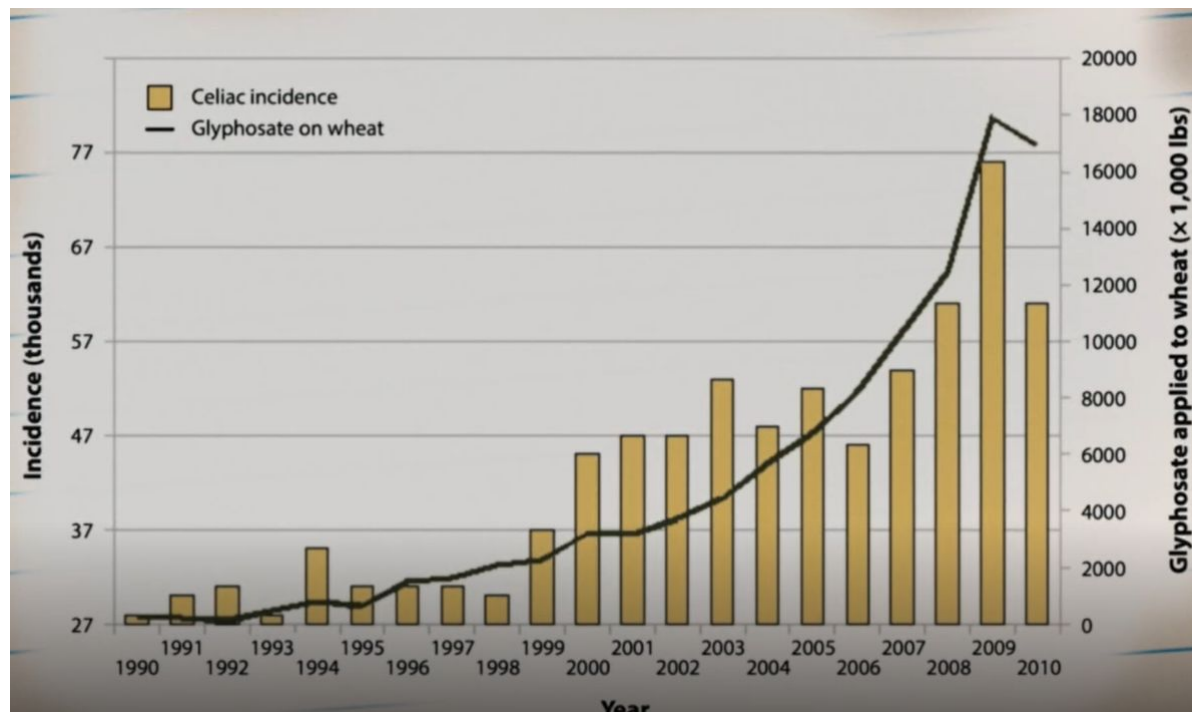
- *La desecación química esta prohibida en algunos países de Europa, pero no en América, Canadá, Rusia, etc.*
- *Los países con prohibiciones lo permiten utilizar como herbicida hasta incluso 1 semana antes de la cosecha.*

**19 Annex 1: Overview of registered uses of glyphosate by European country**

Usage situation by country	Belarus	Belgium and Luxembourg	Bulgaria	Czech Republic	Denmark	Finland	France	Germany	Greece	Hungary	Ireland	Italy	Kazakhstan	Netherland	Norway	Poland	Portugal	Romania	Russia	Slovakia	Spain	Sweden	Switzerland	Turkey	UK	Ukraine
Harvest aid / Desiccation	Y	Y	Y	Y	Y			Y		Y	Y		Y	Y	Y	Y		Y	Y			Y	Y		Y	Y

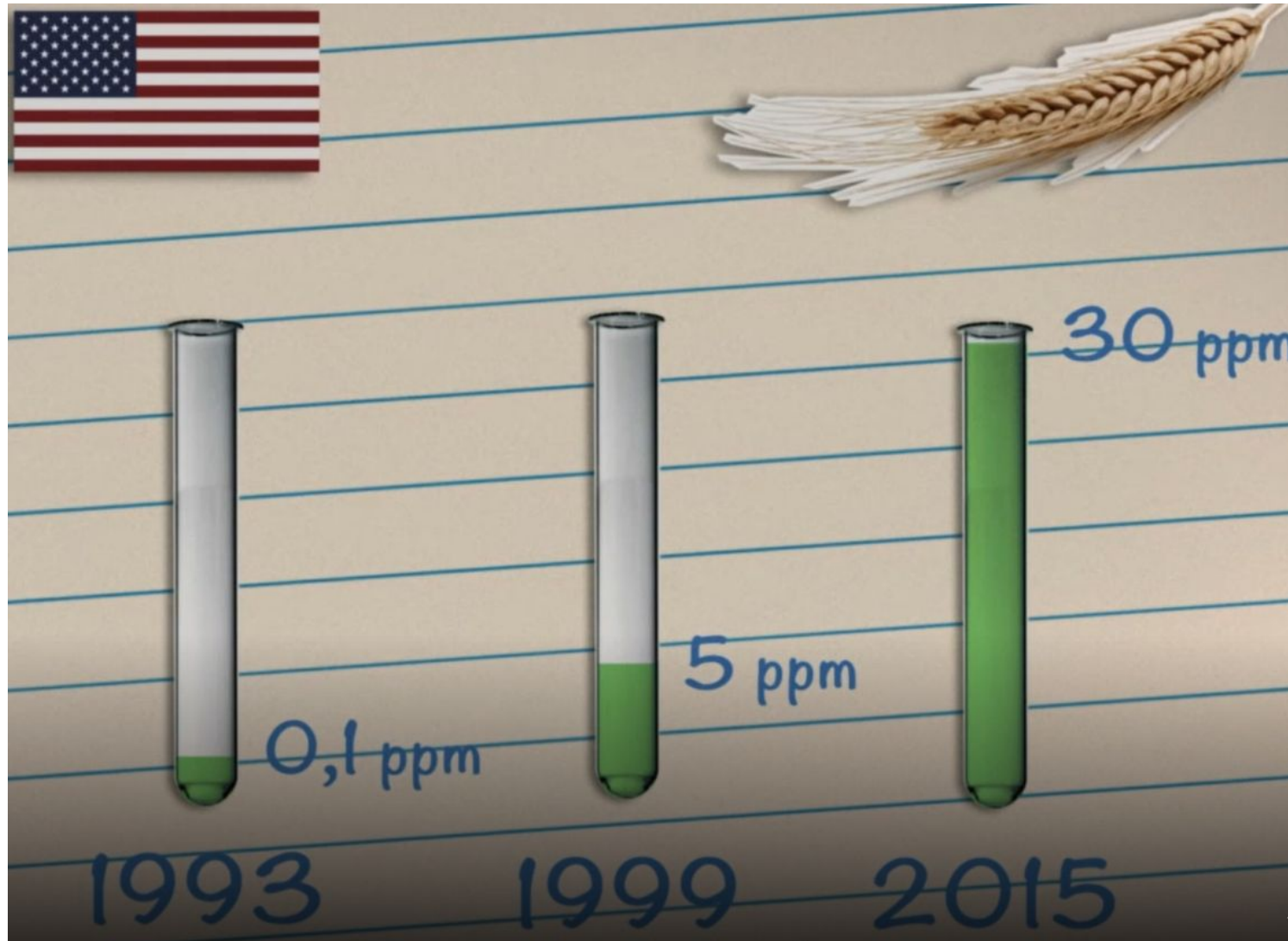
# Efectos del glifosato

- *¿afecta al microbioma intestinal?*
- *Puede actuar como un análogo de la glicina, formando parte de las proteínas*
- *Es un aglutinante de metales (micronutrientes esenciales)*

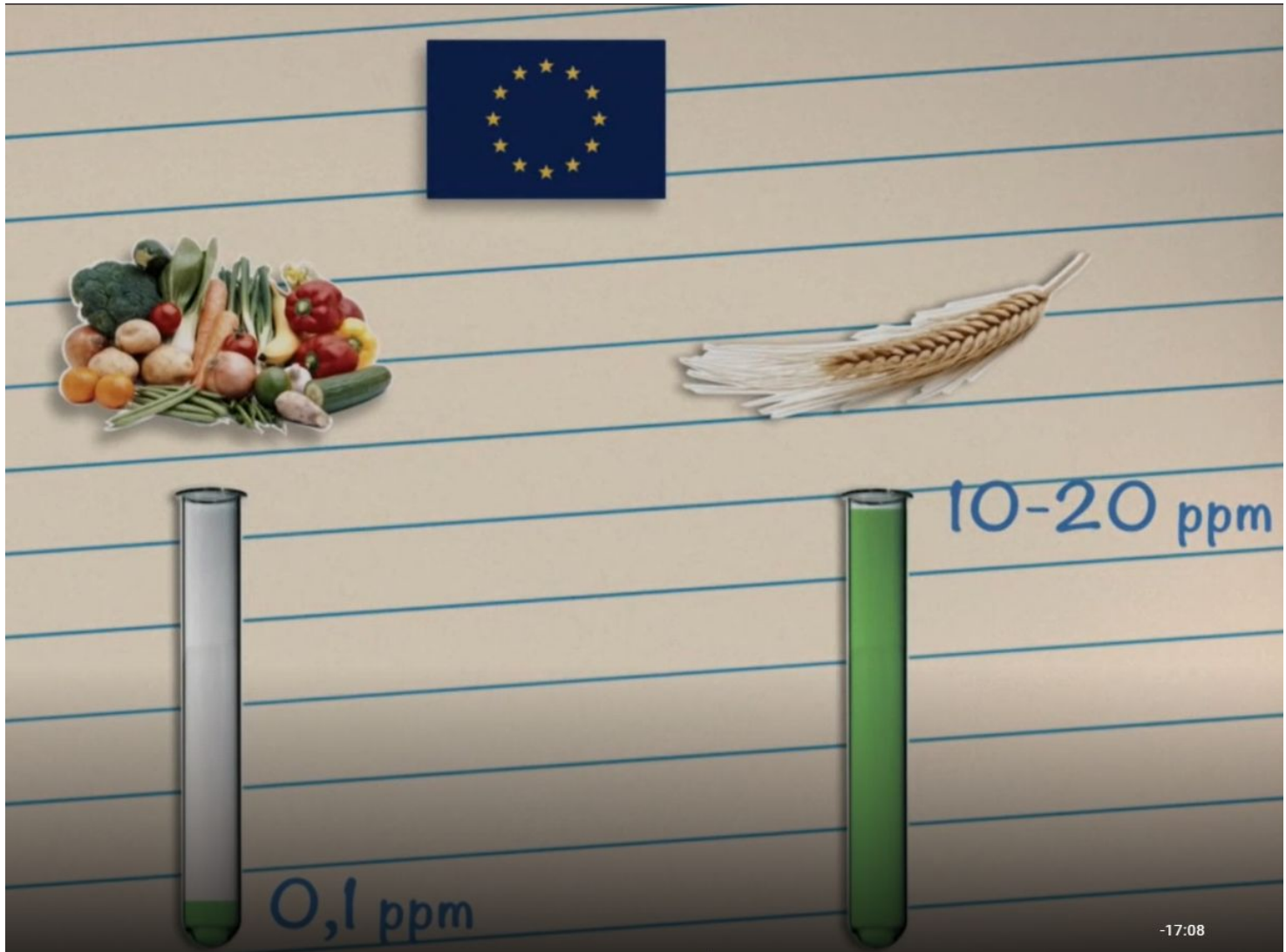




# Que han hecho los reguladores?



# Que han hecho los reguladores?



- *En 2015 el Centro Nacional de Investigaciones sobre el Cancer clasifica el glifosato como probable cancerigeno para el hombre.*
- *Unos meses más tarde la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria llega a la conclusión contraria*
  - *En Europa la primera evaluación la realiza el fabricante. La secreto industrial permite no publicar los resultados de los estudios. Además solo son estudios a corto plazo, y sin tener en cuenta otros productos que van con el herbicida añadidos al glifosato.*
- *La Organización Mundial del Comercio está por encima de las leyes de los estados y sus decisiones se toman por unanimidad, lo cual conduce a la parálisis.*

### **tensoactivo**

- **Vegetation Management**
- **Ornamental Weed Control**
- **Non-Planted Areas**

Active Ingredient:

Glyphosate, N-(phosphonomethyl) glycine, in the form of its isopropylamine salt* .....	41.0%
Other Ingredients: .....	59.0%
Total: .....	100.0%

\*Contains 480 grams per liter or 4 pounds per U.S. gallon of the active ingredient glyphosate, in the form of its isopropylamine salt. Equivalent to 356 grams per liter or