



Impacto de los estudios de eficacia y mortalidad (TORCH y UPLIFT) en el tratamiento broncodilatador de la EPOC

Juan José Soler-Cataluña* y Miguel Ángel Martínez García

Unidad de Neumología, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Requena, Valencia, España

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Mortalidad
Salmeterol/propionato de fluticasona
Tiotropio

RESUMEN

Los estudios TORCH y UPLIFT son, probablemente, los ensayos clínicos más ambiciosos jamás realizados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Desafortunadamente, los objetivos principales no se cumplieron. Comparado con placebo, la terapia combinada de salmeterol y fluticasona no redujo de forma significativa la mortalidad por todas las causas, y el tiotropio tampoco consiguió enlentecer el deterioro de la función pulmonar a lo largo de 4 años. Sin embargo, el análisis cuidadoso de los resultados minimiza la desilusión inicial e invita al optimismo moderado por cuanto ambos ensayos muestran una disminución en el número de exacerbaciones, una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y, en líneas generales, un buen perfil de seguridad a lo largo del tiempo. Además, se observan algunas señales beneficiosas en términos de supervivencia. Este aspecto abre nuevas expectativas por cuanto sugiere que más allá de la función pulmonar existen otras dianas terapéuticas de importancia pronóstica. Analizados en su conjunto, el estudio UPLIFT y el TORCH confirman y enfatizan el papel pivotal de los broncodilatadores de acción prolongada en el manejo de la EPOC. Los corticoides inhalados, administrados en monoterapia, aunque reducen exacerbaciones y mejoran la CVRS, no parecen aportar beneficios sobre la supervivencia y, por el contrario, incrementan el riesgo de efectos secundarios. No obstante, cuando se asocian al tratamiento broncodilatador, parecen potenciar sus beneficios.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Impact of efficacy and mortality studies (TORCH and UPLIFT) in bronchodilator treatment of chronic obstructive pulmonary disease

ABSTRACT

The TORCH and UPLIFT studies are probably the most ambitious clinical trials performed to date in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Unfortunately, the main objectives were not achieved. Compared with placebo, combination therapy with salmeterol and fluticasone did not significantly reduce all-cause mortality, nor did tiotropium slow lung function deterioration over 4 years. However, careful analysis of the results reduces the initial disappointment to a minimum and leads to moderate optimism, as both trials showed a decrease in the number of exacerbations, improvement in health-related quality of life (HRQoL) and, in general, a good safety profile throughout the studies. Moreover, some benefits on survival were noted. This latter observation opens new horizons as it suggests that, apart from lung function, there are other therapeutic targets with prognostic importance. When analyzed overall, the UPLIFT and TORCH studies confirm and highlight the key role of prolonged action bronchodilators in the management of COPD. Although inhaled corticosteroids, administered in monotherapy, reduce exacerbations and improve HRQoL, these drugs show no benefit on survival and increase the risk of adverse effects. Nevertheless, when inhaled corticosteroids are associated with bronchodilator treatment, their benefits seem to be enhanced.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Mortality
Salmeterol/fluticasone propionate
Tiotropium

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjsoler@telefonica.net (J.J. Soler-Cataluña).

Introducción

La característica principal que define a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la presencia de una limitación crónica, progresiva y escasamente reversible al flujo aéreo, y el parámetro funcional que mejor mide esta alteración es el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁), de tal suerte que tanto el diagnóstico como la clasificación, el pronóstico, la respuesta al tratamiento y el concepto de progresión de la enfermedad se sustentan en este marcador funcional^{1,2}. En este contexto es fácil entender cómo la administración de un agente broncodilatador inhalado se ha convertido en el tratamiento pivotal de la EPOC en las últimas tres décadas y frenar la caída acelerada del FEV₁, un desafío constante destinado a enlentecer su progresión. Frente a este concepto tradicional, la EPOC se entiende en la actualidad como una enfermedad compleja que va más allá de la propia limitación al flujo aéreo y en la que participan múltiples dimensiones^{1,2}. De hecho, la correlación entre FEV₁ y distintas consecuencias de la enfermedad como la disnea, la calidad de vida, la actividad física o las exacerbaciones es tan sólo moderada³⁻⁵, y lo mismo sucede con la capacidad predictiva pronóstica⁶. Todos estos argumentos hacen que no podamos considerar al FEV₁ –y, por ende, a la limitación al flujo aéreo– como un marcador global de la EPOC, siendo por tanto necesaria una visión más integral de la enfermedad. La hiperinsuflación estática y dinámica, las exacerbaciones, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la intolerancia al ejercicio o las manifestaciones extrapulmonares son algunos de los dominios de la EPOC que se reconocen en la actualidad⁷. Todos estos parámetros añaden complejidad y generan nuevas expectativas terapéuticas. Por ejemplo, la rehabilitación respiratoria ha demostrado ser capaz de aliviar síntomas, mejorar el estado de salud y reducir el número de exacerbaciones, a pesar de no modificar la limitación al flujo aéreo⁸. En este nuevo contexto de enfermedad multicomponente, ¿sigue siendo pivotal el tratamiento broncodilatador?

En los últimos años, los broncodilatadores de acción prolongada y los corticoides inhalados se han convertido en el eje central del tratamiento farmacológico de la EPOC. Una revisión reciente, sobre cerca de 42 ensayos aleatorizados y 8 metaanálisis, avala la eficacia y la seguridad de estos fármacos⁹. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen tamaños muestrales discretos y un período de seguimiento limitado. Las discrepancias entre este tipo de metaanálisis con los grandes ensayos clínicos no son infrecuentes, y en algunas ocasiones pueden ser suficientemente importantes como para alterar la práctica clínica¹⁰. ¿Cuál es el comportamiento de estos fármacos a largo plazo? ¿Cuál es su seguridad? ¿Pueden tener impacto sobre la supervivencia? ¿Existen diferencias entre broncodilatadores de acción prolongada? ¿La diana terapéutica es el efecto antiinflamatorio o el broncodilatador? Éstos son algunos ejemplos de los interrogantes que todavía están por resolver.

Recientemente se han completado dos grandes ensayos clínicos de larga duración con aproximadamente 6.000 pacientes cada uno de ellos^{11,12}. Este hecho diferencial puede ayudar a responder a alguna de las preguntas planteadas. Ambos ensayos comparten muchas similitudes, aunque en esencia representan aproximaciones distintas al manejo de la EPOC. El estudio UPLIFT (*Understanding the Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*)¹¹ otorga un papel central al bromuro de tiotropio, un broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada; mientras que el TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) se ampara fundamentalmente en el tratamiento antiinflamatorio como eje en el manejo de la EPOC¹². Esta última aproximación se sustenta en la existencia de una respuesta inflamatoria anómala como sustrato etiopatogénico de la enfermedad. No obstante, lo que se enjuicia en realidad es el efecto de la terapia combinada en un mismo dispositivo de un corticoide inhalado, el propionato de fluticasona, y un broncodilatador β_2 -agonista de acción prolongada, en esta ocasión el salmeterol. En las próximas líneas

repasaremos de forma comparativa estos dos grandes ensayos, evaluando sus similitudes y enfatizando las diferencias.

TORCH y UPLIFT: un análisis comparativo

Características basales y diseño de ambos ensayos clínicos

La tabla 1 muestra las principales características basales de los pacientes que participaron en ambos estudios. Aunque se aprecian muchas similitudes, existen algunas divergencias que conviene señalar.

Diseño

El estudio TORCH¹² es un ensayo clínico aleatorizado que compara un β_2 -agonista de acción prolongada inhalado (salmeterol, 50 μ g dos veces al día), un corticoide inhalado (fluticasona, 500 μ g 2 veces al día), la combinación de ambos en un dispositivo fijo (salmeterol/fluticasona, 50/500 μ g 2 veces al día) y placebo, en pacientes con EPOC moderada-grave (FEV₁ prebroncodilatador < 60% del valor teórico) durante un período de seguimiento de 3 años. Como variable primaria, se contempla por primera vez la mortalidad por todas las causas y se considera la mortalidad por causa específica como variable secundaria del estudio, incorporando para el análisis un comité específico formado por tres miembros independientes. El resto de comparaciones entre grupos en términos de supervivencia, tasa de caída del FEV₁, CVRS, exacerbaciones y seguridad se analizaron como variables secundarias.

El UPLIFT¹¹ es un ensayo clínico controlado con placebo de 4 años de duración, donde se compara bromuro de tiotropio frente a placebo. La variable primaria fue la tasa de caída del FEV₁ pre y posbroncodilatador, y se analizó la mortalidad por todas las causas como una variable secundaria de seguridad. En esta ocasión, las comparaciones se hicieron entre dos grupos (tiotropio frente a placebo), lo que proporciona un mayor tamaño muestral por grupo. El estado de salud, medido mediante el cuestionario específico *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), las exacerbaciones y los efectos adversos fueron consideradas como variables secundarias.

Medicación permitida

Una de las principales diferencias entre ambos ensayos radica en la medicación permitida en cada protocolo, un aspecto que potencialmente puede afectar a los resultados. En el caso del estudio TORCH¹², las principales comparaciones se realizaron frente a la rama del placebo, un placebo en el que únicamente se permitía el uso de anticolinérgicos y β_2 -agonistas de acción corta, como medicación de rescate y para el tratamiento de las exacerbaciones. El UPLIFT¹¹, por el contrario, permite el empleo de cualquier medicación respiratoria, excepto el uso de anticolinérgicos inhalados. En situación basal, se observa una mayor proporción de pacientes tratados con corticoides inhalados y con β_2 -agonistas de acción prolongada que en el TORCH¹² (v. tabla 1). Durante el desarrollo del estudio, algo más del 93% de los pacientes recibieron algún otro tipo de medicación respiratoria concomitante, destacando que el 71,7% de los pacientes en la rama de tiotropio y el 72,1% del grupo placebo recibieron β_2 -agonistas de acción prolongada, mientras que el 74% de los pacientes en ambos grupos recibieron esteroides inhalados. Este hecho hace que el comparador (grupo placebo) sea mucho más exigente.

Tabaquismo activo

Una segunda diferencia remarcable es la presencia de una menor proporción de fumadores activos en el UPLIFT¹¹. Aproximadamente el 30% de los participantes en este ensayo eran fumadores activos en el momento de la inclusión, una cifra que es sensiblemente inferior al 43% observado en el TORCH¹² y la descrita en otros ensayos clínicos prolongados en EPOC¹³⁻¹⁶. Es bien conocido que el tabaquismo no

Tabla 1
Características basales y diseño del estudio

	TORCH (n = 6.112, 3 años)				UPLIFT (n = 5.993, 4 años)	
	P (n = 1.524)	S (n = 1.521)	F (n = 1.534)	SFC (n=1.533)	Tio (n = 2.986)	P (n = 3.006)
Edad (años)	65,0 ± 8,2	65,1 ± 8,2	65,0 ± 8,4	65,0 ± 8,3	64,5 ± 8,4	64,5 ± 8,5
Hombres (%)	76	76	75	75	75	74
IMC (kg/m ²)	25,4 ± 5,2	25,4 ± 5,2	25,4 ± 5,1	25,4 ± 5,1	26,0 ± 5,1	25,9 ± 5,1
Fumadores activos (%)	43	43	43	43	29	30
Tratamiento previo:						
Corticoides inhalados (%)	22	18	20	19	61,6	61,9
LABA (%)	8	9	8	9	60,1	60,1
LABA/CSI (%)	29	27	27	28	-	-
Exacerbaciones año previo:						
Antib./corticoides orales	1,0 ± 1,4	1,0 ± 1,4	1,0 ± 1,4	1,0 ± 1,3		
Hospitalizaciones	0,2 ± 0,7	0,2 ± 0,6	0,2 ± 0,6	0,2 ± 0,6		
FEV ₁ :						
Prebroncodilatador (l)	1,12 ± 0,40	1,10 ± 0,39	1,12 ± 0,39	1,12 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,09 ± 0,40
Posbroncodilatador (l)	1,22 ± 0,42	1,21 ± 0,41	1,22 ± 0,41	1,22 ± 0,42	1,33 ± 0,44	1,32 ± 0,44
Posbroncodilatador (%)	44,1 ± 12,3	43,6 ± 12,6	44,1 ± 12,3	44,3 ± 12,3	47,7 ± 12,7	47,4 ± 12,6

CSI: corticoides inhalados; F: fluticasona; IMC: índice de masa corporal; LABA: β₂-agonista de acción prolongada; P: placebo; S: salmeterol; SFC: salmeterol/fluticasona; Tio: tiotropio.

sólo es causa de EPOC, sino que también contribuye activamente a la progresión de la enfermedad. Dejar de fumar es la única medida que se ha mostrado eficaz a la hora de frenar el descenso acelerado del FEV₁¹⁷. Tener una menor proporción de fumadores activos podría explicar, al menos en parte, la menor tasa de caída del FEV₁ observada en el estudio UPLIFT¹¹.

Análisis estadístico

Para evaluar la mortalidad, ambos estudios aplican un análisis por intención de tratar (ITT, del inglés *intent-to-treat*), realizando para ello un seguimiento exhaustivo del estado vital de los pacientes durante todo el período del estudio, incluso tras haber abandonado el ensayo. Este tipo de aproximación es muy robusta y exigente. No obstante, viene condicionada por la proporción de pacientes que finalmente pueden ser evaluados. En el TORCH¹² se tuvo constancia del estado vital a los 3 años de seguimiento para 6.111 pacientes de los 6.112 pacientes incluidos. En el UPLIFT¹¹, este dato fue registrado en algo más del 97% de pacientes a los 1.440 días (4 años). Sin embargo, esta información sólo pudo obtenerse en el 75% de los incluidos en el estudio a los 1.470 días (4 años y 30 días). Este dato diferencial puede restar valor a este último análisis ITT. Otra diferencia metodológica la encontramos en la necesidad de realizar dos análisis interinos por motivos de seguridad en el estudio TORCH¹². Esta variación metodológica obligó a introducir un factor de corrección estadística, que finalmente acabó penalizando al estudio. El análisis de supervivencia se realizó mediante la prueba de *log-rank* estratificada por tabaquismo y se añadió un análisis estadístico secundario de refuerzo mediante la aplicación del modelo de regresión logística de Cox, con la intención de ajustar los resultados por diversas variables de confusión. En el estudio UPLIFT no se describe análisis interino, ni tampoco análisis multivariado¹¹.

El resto de variables evaluadas en ambos estudios (función pulmonar, exacerbaciones, CVRS) no se analizaron atendiendo a los criterios ITT. Es decir, esta información no se recogió tras el abandono del estudio. Recientemente, Suissa^{18,19} ha sugerido que este hecho puede condicionar los resultados en la función pulmonar y también la interpretación del efecto farmacológico sobre la prevención de exacerbaciones.

Tasa de abandonos

Probablemente una de las mayores debilidades de ambos me-gaensayos fue la elevada cantidad de abandonos. Aproximadamente

el 40% de los pacientes aleatorizados no completaron el estudio, un fenómeno que también se ha observado en otros estudios de larga duración²⁰. Se ha señalado que las diferencias en las retiradas entre los grupos de estudio podría ser un signo indirecto de efectividad. En ensayos con pacientes que tienen una función pulmonar preservada y pocos síntomas, la tasa de abandonos entre el grupo activo y el placebo no suele diferir^{13,14}. Sin embargo, en aquellos casos en los que se incluye a pacientes más graves se han observado diferencias^{11,12,15}. Los abandonos pueden deberse esencialmente a efectos secundarios del fármaco activo o bien a la ausencia de un efecto beneficioso en el grupo placebo. Tanto en el TORCH¹² como en el UPLIFT¹¹ la tasa de abandonos fue superior en la rama placebo y el principal motivo de abandono fueron las exacerbaciones, también más frecuentes en este grupo.

Pendiente de caída del FEV₁

Tradicionalmente, la tasa de caída del FEV₁ se ha considerado como un marcador de progresión de la EPOC y, por ello, objetivo esencial para disminuir las consecuencias de la enfermedad. En el origen de la limitación al flujo aéreo se han destacado tres mecanismos: a) la pérdida de elasticidad y la destrucción de los filamentos alveolares de la vía respiratoria dentro del parénquima pulmonar, como resultado del enfisema, lo que supone una pérdida del tejido de apoyo y un cierre dinámico de la pequeña vía respiratoria durante la espiración; b) el estrechamiento de la vía respiratoria periférica como resultado de la inflamación y remodelado de la pared bronquial, con el consiguiente depósito de colágeno, y c) la oclusión de la luz de la pequeña vía respiratoria por secreciones mucosas²¹. Estos tres mecanismos interactúan entre ellos y todos pueden ser inducidos por la inhalación del humo del tabaco y otros agentes nocivos. No obstante, la contribución de cada uno puede variar de persona a persona. Hogg et al²², mediante la cuantificación de los cambios histológicos en la pequeña vía respiratoria en diferentes estadios de la enfermedad, han encontrado que existe una asociación significativa entre el FEV₁ y el engrosamiento de la pared de las pequeñas vías respiratorias. El aumento del tamaño de la pared resulta de la infiltración de ésta por parte de células inflamatorias y también de cambios estructurales, entre los que destaca un aumento en la musculatura lisa y la presencia de fibrosis, tanto subepitelial como en la parte externa de la pared bronquial. Esta observación sugiere que el tratamiento antiinflamatorio debería ser de valor en todos los estadios de la enfermedad. Sin embargo, diversos ensayos clínicos con corticoides inhalados, realizados durante la década de los noventa,

no demostraron beneficio alguno sobre la pendiente de caída del FEV₁¹³⁻¹⁵. Recientemente, Celli et al²³, en un subanálisis del estudio TORCH, han comprobado que los pacientes que recibieron la terapia combinada tuvieron una reducción de 16 ml/año en el descenso anual del FEV₁, comparada con placebo (39 ml/año frente a 55 ml/año; $p < 0,001$). La reducción respecto a placebo fue de 13 ml/año tanto para el grupo de fluticasona como para el de salmeterol ($p = 0,003$). Este resultado es relevante por cuanto es la primera vez que un tratamiento farmacológico demuestra una reducción significativa en la tasa de caída del FEV₁. En el caso de las ramas que contenían esteroides inhalados se podría especular que la reducción en la inflamación podría ser el mecanismo subyacente de la mejoría observada, y que quizá los estudios previos no observasen efecto por falta de potencia estadística. Más llamativo es el efecto observado para el salmeterol, un broncodilatador de acción prolongada. Las razones de este beneficio no han sido establecidas. Los autores describen una asociación entre la frecuencia de exacerbaciones y la caída del FEV₁. Sin embargo, en los casos que no presentaron agudizaciones, el descenso del FEV₁ fue ligeramente superior en el grupo placebo comparado con los grupos de tratamiento (56 ml/año frente a 27-31 ml/año), lo cual sugiere que el efecto sobre la tasa de exacerbaciones no explica, por sí solo, la reducción en la caída del FEV₁. Como ya hemos comentado, algunos autores han criticado estos resultados por la ausencia de análisis por ITT¹⁸.

Estudios realizados a un año sugerían que el tiotropio también podría limitar la caída del FEV₁. Anzueto et al²⁴, en un metaanálisis sobre distintos ensayos de tiotropio frente a placebo o ipratropio, observaron una caída media de 12 ml/año en el grupo de tiotropio frente los 55 ml/año de la rama control. Se ha especulado que el tiotropio podría tener cierta acción antiinflamatoria que explicaría la mejoría en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, un estudio reciente no confirma este extremo²⁵. La otra posibilidad se basaría en un potencial efecto antifibrótico del tiotropio. Pieper et al²⁶, utilizando cultivos *in vitro* de fibroblastos y miofibroblastos obtenidos de pacientes con fibrosis pulmonar, han observado como la acetilcolina estimula la proliferación de estas células, estímulo que es inhibido tras la adición del anticolinérgico. Estos datos deben ser confirmados *in vivo*. No obstante, abren potenciales efectos terapéuticos para el fármaco. Atendiendo a estos resultados preliminares, el estudio UPLIFT¹¹ fue diseñado para evaluar como objetivo primario el efecto del tiotropio sobre la pendiente de caída del FEV₁. Desafortunadamente, el estudio falló a la hora de encontrar diferencias significativas entre los dos grupos, tanto en los valores prebroncodilatadores como en los posbroncodilatadores. Cabe destacar que la tasa de caída media del FEV₁ prebroncodilatador fue de 30 ml/año y de 41 ml/año en el FEV₁ posbroncodilatador, unas cifras sensiblemente inferiores a las observadas en otros ensayos clínicos de larga duración y que oscilan entre 47-69 ml de descenso anual del FEV₁ posbroncodilatador en los grupos placebo y de 44-57 ml/año en los grupos de tratamiento activo¹³⁻¹⁷. Se ha apuntado que esto podría deberse a la menor proporción de fumadores activos, un aspecto ya discutido con anterioridad, o más probablemente al efecto de la medicación concomitante. Como ya se comentó, cerca de 3 de cada 4 pacientes llevaban tratamiento con esteroides inhalados, β_2 -agonistas de acción prolongada o una combinación de estos fármacos, tanto en la rama activa como en el grupo placebo. Quizá este hecho explique que la tasa de caída posbroncodilatador de la rama placebo en el UPLIFT (42 ml/año) fuese muy similar a la observada para las tres ramas activas del estudio TORCH (42, 42 y 39 ml/año, respectivamente). Estos resultados sugieren que la medicación concomitante ejerce acción y además se establece un cierto efecto techo. Bajo estas circunstancias es difícil observar un beneficio adicional del tiotropio. Un análisis de subgrupos en pacientes no tratados con esteroides inhalados ni β_2 -agonistas de acción prolongada sí encontró diferencias en el FEV₁ posbroncodilatador favorables al tiotropio (40 ± 3 ml en el grupo tiotropio frente a 47 ± 3 ml en la rama placebo; $p = 0,046$)¹¹.

Impacto en CVRS

La CVRS se ha convertido en la actualidad en uno de los parámetros clínicos más relevantes, por cuanto traducen consecuencias de la enfermedad que experimenta y manifiesta el propio paciente. Algunos estudios longitudinales han demostrado que la CVRS se deteriora con el tiempo, un empeoramiento que parece entelecerse al utilizar corticoides inhalados¹⁵. El estudio UPLIFT¹¹ muestra una mejoría sostenida en el SGRQ a lo largo de los 4 años de estudio, de modo que al final del estudio se observó una mejoría de 2,7 puntos (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,0-3,3). Este incremento no alcanza el umbral clínicamente significativo, que para el SGRQ se ha establecido en 4 puntos²⁷. Sin embargo, la proporción de pacientes que superan este umbral siempre es superior para la rama activa. Lo mismo sucede para la terapia combinada, que obtiene una mejoría al final del estudio de 3,1 (IC del 95%: 2,1-4,1; $p < 0,001$) respecto a placebo, pero fue inferior la diferencia respecto a las monoterapias, aunque también estadísticamente significativa (2,2 puntos [IC del 95%: 1,2-3,1] frente a salmeterol [$p < 0,001$], y 1,2 puntos [IC del 95%: 0,2-2,1] frente a fluticasona [$p = 0,02$])¹². Curiosamente, en esta ocasión el broncodilatador de acción prolongada no demostró diferencias frente a placebo (salmeterol frente a placebo, 1 puntos [0-2,0]; $p = 0,06$), y por el contrario, sí se objetivó mejoría para el tratamiento antiinflamatorio (fluticasona frente a placebo, 2 puntos [IC del 95%: 1,0-2,9]; $p < 0,001$)¹².

Impacto en exacerbaciones

Aunque no existe un claro consenso sobre lo que conocemos como exacerbación, la mayoría de investigadores están de acuerdo en hacer hincapié sobre la importancia de estos episodios de inestabilidad. Las exacerbaciones generan una importante carga asistencial y grandes costes, deterioran el estado de salud, contribuyen a la progresión de la enfermedad y tienen un impacto negativo sobre el pronóstico²⁸⁻³⁰. En el estudio TORCH¹² la terapia combinada redujo un 25% la frecuencia global de exacerbaciones (*hazard ratio* [HR]: 0,75; IC del 95%: 0,69-0,81; $p < 0,001$) y un 17% el número de hospitalizaciones (HR: 0,83; IC del 95%: 0,71-0,98; $p < 0,001$). Frente a salmeterol, la reducción global de exacerbaciones fue del 12% (HR: 0,88; IC del 95%: 0,81-0,95; $p = 0,002$) y frente a fluticasona fue del 9% (HR: 0,91; IC del 95%: 0,84-0,99; $p = 0,02$), sin que se apreciaran diferencias significativas en el número de hospitalizaciones entre la terapia combinada y las monoterapias. En el caso del UPLIFT¹¹, el tiotropio también produjo una reducción del 14% (HR: 0,86; IC del 95%: 0,81-0,91; $p < 0,001$) en el número global de exacerbaciones frente a placebo, sin efecto sobre el número de hospitalizaciones por paciente y año. Las hospitalizaciones son infrecuentes y ello puede condicionar los resultados. Sin embargo, sí se observó un retraso significativo en el tiempo hasta la primera hospitalización (HR: 0,86; IC del 95%: 0,78-0,95). La tabla 2 compara el número de exacerbaciones por paciente y año observado a lo largo de ambos estudios. El número global de exacerbaciones y también el de hospitalizaciones en la rama de salmeterol/fluticasona del estudio TORCH¹² fue similar al grupo placebo del UPLIFT¹¹, lo que de nuevo subraya el potencial efecto de la medicación concomitante permitida en este último.

Estos resultados sugieren la posibilidad de un efecto aditivo entre tiotropio y terapia combinada. Recientemente, este efecto ha sido analizado en el estudio OPTIMAL³¹, un ensayo clínico de 1 año de duración en el que se compara el tiotropio con la doble asociación (tiotropio/salmeterol) y la triple asociación (tiotropio/salmeterol/fluticasona). En contra de lo inicialmente esperado, las asociaciones de fármacos no demostraron diferencias significativas frente al tratamiento anticolinérgico tanto en el número de exacerbaciones por paciente y año como en el número de pacientes con más de una exacerbación. Al evaluar las hospitalizaciones, sí se objetivó una sensible reducción del 33% en el riesgo relativo de hospitalización

Tabla 2

Número de exacerbaciones por paciente y año

	TORCH (n = 6.112, 3 años)			UPLIFT (n = 5.993, 4 años)		
	P (n = 1.524)	S (n = 1.521)	F (n = 1.534)	SFC (n=1.533)	Tio (n = 2.986)	P (n = 3.006)
Exacerbaciones moderadas o graves	1,13	0,97	0,93	0,85	0,73	0,85
Exacerbaciones que requieren corticoides	0,80	0,64	0,52	0,46	-	-
Hospitalizaciones	0,19	0,16	0,17	0,16	0,16	0,15

F: fluticasona; P: placebo; S: salmeterol; SFC: salmeterol/fluticasona; Tio: tiotropio.

(HR: 0,67; IC del 95%: 0,45-0,99) favorable a la triple asociación. Estos resultados plantean la existencia de una posible sinergia de efecto, al menos para las exacerbaciones graves, entre fármacos con distinto mecanismo de acción, el antiinflamatorio y el broncodilatador. ¿Cuál de los dos mecanismos es el que mayor impacto positivo tiene sobre las exacerbaciones de la EPOC? Wedzicha et al³² han realizado recientemente un ensayo comparativo, de 2 años de duración, entre tiotropio y salmeterol/fluticasona, evaluando como variable primaria las exacerbaciones, definidas éstas como el número de contactos que precisan asistencia hospitalaria. En el análisis global no se observaron diferencias entre ambos fármacos. Sin embargo, al desglosar las exacerbaciones en aquellas que únicamente precisan antibióticos de las que necesitan corticoides orales, se observa que frente a tiotropio, la terapia combinada reduce de forma significativa el número de exacerbaciones que precisan corticoides orales, mientras que muestra un balance desfavorable para las que precisan antibióticos.

Efecto sobre la mortalidad

Hasta la fecha, el único ensayo clínico, específicamente diseñado para comparar la eficacia de un fármaco sobre la mortalidad en la EPOC, ha sido el estudio TORCH¹². El estudio considera como variable primaria la mortalidad por todas las causas, incluyendo la mortalidad por causa específica como variable secundaria. Además, establece un comité específico para revisar las causas de muerte. Al comparar la rama de tratamiento combinado frente a placebo, se observó una reducción no significativa del riesgo relativo de muerte del 17,5% (HR: 0,825; IC del 95%: 0,681-1,002). Este dato ha abierto un fuerte debate entre aquellos que rechazan el beneficio del fármaco y los que aprecian una tendencia a la mejoría, aunque quizá de menor magnitud que la esperada. Entre los argumentos a favor se cita la presencia de unos criterios de inclusión demasiado restrictivos, la existencia de una alta tasa de abandonos o el propio análisis por ITT. Este tipo de análisis, necesario desde un punto de vista metodológico, también penaliza al estudio por cuanto los pacientes que son retirados de la rama placebo pueden recibir cualquier tipo de medicación, incluso la que es motivo de estudio. Al ajustar los resultados en función de diversas variables de confusión, sí se encontraron diferencias significativas entre la rama de salmeterol/fluticasona y placebo (HR: 0,811, IC del 95%: 0,670-0,982; p = 0,03). Todos estos aspectos apoyan la existencia de un potencial beneficio, aunque quizá éste no se produzca en todos los pacientes.

Entre los autores que no aceptan el beneficio de la intervención, la ausencia de significación estadística y la falta de efecto de la rama de fluticasona son los principales argumentos. Los pacientes aleatorizados al grupo que recibió corticoides inhalados en monoterapia no sólo mostraron beneficios en la supervivencia, sino que además presentaron una mayor tasa de neumonías, un hallazgo que en la actualidad están siendo motivo de investigación. Este hecho ha contribuido a plantear si realmente el potencial beneficio de la intervención se debe al efecto broncodilatador del β_2 -agonista de acción prolongada y no tanto al efecto antiinflamatorio del corticoide inhalado. La Vecchia y Fabbri³³, con la intención de evaluar esta hipótesis, realizaron un análisis factorial 2 × 2. Este tipo de análisis asume que

cada tratamiento tiene el mismo efecto aditivo en ausencia y presencia de otro tratamiento, de tal suerte que a partir de las cuatro ramas del estudio estos autores pudieron analizar por separado a los pacientes que habían recibido salmeterol y los que recibieron fluticasona. Entre el grupo que recibió salmeterol se observó una reducción del riesgo relativo de muerte del 19% (HR: 0,81; IC del 95%: 0,70-0,94; p = 0,004). Por el contrario, el grupo que había recibido corticoides inhalados no mostró ningún beneficio (HR: 1,00; IC del 95%: 0,87-1,15; p = 0,99). Estos datos apoyarían la teoría mecanicista, según la cual el beneficio en la supervivencia guardaría relación con la mejora en la mecánica pulmonar del broncodilatador de acción prolongada y no tanto con el efecto antiinflamatorio del corticoide inhalado. Sin embargo, como hemos expresado anteriormente, el análisis factorial asume que la terapia combinada se puede analizar por separado. Esto es cuestionable porque combinar un β_2 -agonista de acción prolongada y un esteroide inhalado ha demostrado beneficios sinérgicos, tanto en función pulmonar como en calidad de vida, tolerancia al ejercicio o exacerbaciones⁹. Aceptar esta sinergia desautorizaría el análisis factorial. Sin embargo, frente a esta hipotética sinergia clínica se han presentado algunos datos discordantes. Desde un punto de vista estadístico, la sinergia de acción se puede evaluar mediante el estudio de la interacción entre dos variables. Recientemente, Suissa et al³⁴, en un reanálisis del propio TORCH, señalan que dicha interacción no es significativa (p = 0,32), sugiriendo que la combinación de fluticasona y salmeterol no es más efectiva que los dos componentes utilizados de forma independiente.

El estudio UPLIFT¹¹ también añade como variable secundaria el estudio de la mortalidad, realizando dos análisis por ITT. Uno que incluye todo el período del estudio (1.440 días) y otro que amplía el seguimiento a los 30 días de haber finalizado el estudio (1.470 días). Durante el período de 4 años fallecieron 921 pacientes, un 14,4% en el grupo tratado con tiotropio y un 16,3% en el grupo control, produciéndose por tanto una reducción significativa de muerte del 13% en el grupo que recibió tiotropio (HR: 0,87; IC del 95%: 0,76-0,99). Sin embargo, durante el período de 4 años y 30 días, 941 pacientes fallecieron, un 14,9% del grupo que recibió tiotropio y un 16,5% en la rama placebo. Es decir, una reducción del 11% en la mortalidad, que no alcanza significación estadística (HR: 0,89; IC del 95%: 0,79-1,02). De nuevo se ha generado polémica sobre si el fármaco es capaz o no de reducir la mortalidad. No obstante, como ya se ha descrito, el análisis ITT necesita de un amplio seguimiento. En el estudio a los 1.440 días, en más del 97% de la muestra se disponía de información sobre su estado vital. Sin embargo, y por razones no precisadas, a los 1.470 días sólo se dispone de seguimiento sobre el 75% de los pacientes inicialmente incluidos.

Analizados en su conjunto, los resultados del TORCH¹² y del UPLIFT¹¹ sugieren, en nuestra opinión, un efecto farmacológico favorable sobre la supervivencia de los pacientes con EPOC. Este efecto parece deberse esencialmente a la aportación del broncodilatador de acción prolongada, aunque no se puede desestimar un beneficio adicional de la terapia antiinflamatoria. El mecanismo íntimo de este beneficio no está establecido. No obstante, el hecho de que sobre la tasa de caída del FEV₁ no se obtengan grandes beneficios sugiere que la reducción en mortalidad puede alcanzarse gracias a modificar otros parámetros de interés en el EPOC.

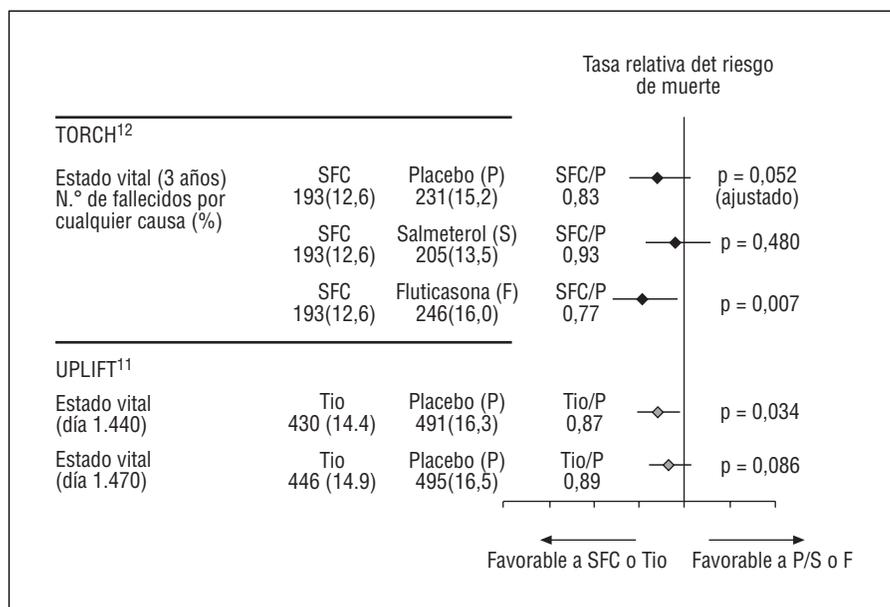


Figura 1. Tasa de riesgo relativo de muerte (*hazard ratio*) de las distintas comparaciones realizadas en el estudio TORCH y UPLIFT. SFC: salmeterol/fluticasona; S: salmeterol; F: fluticasona; Tio: tiotropio; P: placebo.

Perfil de seguridad

La realización de ensayos clínicos con seguimiento prolongado ofrece una buena oportunidad para evaluar la seguridad a largo plazo de fármacos ampliamente utilizados en la práctica clínica. En ocasiones, este hecho diferencial comporta hallazgos inesperados. Éste ha sido el caso del estudio TORCH¹², en el que se detectó una mayor proporción de neumonías entre los pacientes que recibieron esteroides inhalados (19,6% en el grupo de terapia combinada y 18,3% en el de fluticasona, frente a un 12,3% en el grupo placebo; $p < 0,001$). Este hallazgo se ha confirmado en otros ensayos clínicos³⁵ y en algunas revisiones sistemáticas^{36,37}, si bien es cierto que no se describe mayor riesgo de muerte^{12,36,37}. Frente a este efecto adverso, el estudio TORCH¹² confirma la seguridad de los esteroides inhalados a largo plazo en el riesgo de fracturas óseas y también la seguridad del salmeterol, un fármaco para el que algunos estudios sobre asma bronquial habían sugerido cierto riesgo³⁸ (fig. 1).

Por lo que respecta al tiotropio, los resultados del UPLIFT se esperaban con cierta expectación por cuanto unas semanas antes de la publicación del manuscrito dos estudios alertaron sobre el riesgo cardiovascular de los anticolinérgicos^{39,40}. Lejos de confirmar este riesgo, el estudio UPLIFT¹¹ demuestra una reducción significativa en la morbilidad cardiovascular global, con una disminución específica de los efectos adversos graves por insuficiencia cardíaca congestiva y de los ingresos por infarto agudo de miocardio. De nuevo, un ensayo clínico amplio y de larga duración contradice los resultados obtenidos en metaanálisis de escasa duración o en estudios observacionales, siempre más vulnerables a potenciales desequilibrios entre los grupos a comparar⁴¹.

Conclusión

Analizados en su conjunto, el estudio UPLIFT y el TORCH confirman y hacen hincapié en el papel pivotal de los broncodilatadores de acción prolongada en el manejo de la EPOC. Estos fármacos no sólo son capaces de disminuir la limitación al flujo aéreo, principal característica de la EPOC, sino que también modifican otras dimensiones relevantes de esta enfermedad. Ambos estudios muestran una disminución en el número de exacerbaciones, una mejora en la CVRS y, en líneas generales, un buen perfil de seguridad. El efecto sobre la pérdida progresiva de función pulmonar es menos evidente. Sin embargo, se observan beneficios en términos de supervivencia. Este

aspecto, en nuestra opinión, abre nuevas expectativas por cuanto sugiere que más allá de la función pulmonar existen otras dianas terapéuticas de importancia pronóstica. Los corticoides inhalados, administrados en monoterapia, aunque reducen exacerbaciones y mejoran la CVRS, no parecen aportar beneficio sobre la supervivencia y, por el contrario, incrementan el riesgo de efectos secundarios. No obstante, cuando se asocian al tratamiento broncodilatador, parecen potenciar sus beneficios, por lo que parece razonable emplearlos de forma combinada.

Declaración de conflicto de intereses

J.J. Soler-Cataluña ha recibido ayudas a la investigación en los últimos 5 años por parte de Almirall, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Laboratorios Dr. Esteve, GlaxoSmithKline y Pfizer; ha participado como asesor científico para AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novartis y Pfizer, y también ha recibido honorarios por ponencias de Almirall, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Esteve, GlaxoSmithKline y Pfizer.

M.A. Martínez García ha recibido ayudas a la investigación en los últimos 5 años por parte de Almirall, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Laboratorios Dr. Esteve, GlaxoSmithKline y Pfizer. También ha recibido honorarios por ponencias de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Esteve, GlaxoSmithKline y Pfizer.

Bibliografía

1. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:532-55.
3. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:1185-9.
4. Watz H, Waschki B, Boehme C, Clausen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:743-51.
5. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiña M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. Arch Bronconeumol. 2001;37:375-81.
6. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA. Factores pronósticos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2007;43:680-91.
7. Jones PW, Agustí AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2006;27:822-32.

8. Troosters T, Casaburi R, Gosseslink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:19-38.
9. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;147:639-63.
10. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 1997;337:536-42.
11. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
12. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.
13. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1902-9.
14. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med.* 1999;340:1948-53.
15. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000;320:1297-303.
16. Decramer M, Rutten-van-Molken M, Dekhuijzen PN, Trooster T, van Herwaarden CL, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on NAV Cost-Utility Study, BRONCHUS): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2005;365:1552-60.
17. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994;272:1497-505.
18. Suissa S. Lung function decline in COPD trials: bias from regression to the mean. *Eur Respir J.* 2008;32:829-31.
19. Suissa S. Exacerbations and intent-to-treat analyses in randomised trials. *Eur Respir J.* 2008;32:1117-8.
20. Calverley PMA, Rennard S. What have we learned from large drug treatment trials in COPD? *Lancet.* 2007;370:774-85.
21. Barnes PJ. Small airways in COPD. *N Engl J Med.* 2004;350:2635-7.
22. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2645-53.
23. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:332-8.
24. Anzueto A, Taskin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18:75-81.
25. Powrie DJ, Wilkinson TMA, Donaldson GC, Jones P, Scrine K, Viel K, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur Respir J.* 2007;30:472-8.
26. Pieper MP, Chaudhary NI, Park JE. Acetylcholine-induced proliferation of fibroblasts and myofibroblasts in vitro is inhibited by tiotropium bromide. *Life Sciences.* 2007;80:2270-3.
27. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *J COPD.* 2005;2:75-9.
28. Soler-Cataluña JJ. El papel de las exacerbaciones en la historia natural de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:55-8.
29. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:925-31.
30. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:692-9.
31. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 2007;146:545-55.
32. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley A, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:19-26.
33. La Vecchia C, Fabbri LM. Prevention of death in COPD. *N Engl J Med.* 2007;356:2211-2.
34. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J.* 2008;31:927-33.
35. Kardos P, Wencher M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:144-9.
36. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169:219-29.
37. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2008;300:2407-16.
38. Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER, Yancev SW, Dorinsky PM; SMART study group. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129:15-26.
39. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:1439-50.
40. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 2008;149:380-90.
41. Suissa S, Ernst P. How much did biases in the study of chronic obstructive pulmonary disease medications and mortality affect the outcome? *Ann Intern Med.* 2009;150:425-6.