

## Mortalidad con tiotropio: evidencias en discusión

Se han encontrado evidencias con el uso de tiotropio de un posible riesgo en mortalidad y eventos cardiovasculares en pacientes con EPOC. A continuación se recoge el debate actual sobre los resultados obtenidos con los distintos dispositivos de administración de este fármaco.

El tiotropio es un anticolinérgico de larga duración con una duración de acción mayor de 24 horas, indicado para el alivio de los síntomas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y también utilizado en la prevención de las exacerbaciones. El tiotropio inhalado se comercializa bajo dos presentaciones: Spiriva Respimat (5µg/día) y Spiriva HandiHaler (18 µg/día).

En 2008:

- Un metanálisis ([Singh 2008](#)) asoció el uso de anticolinérgicos inhalados en pacientes con EPOC (ipratropio o tiotropio) vs placebo o control activo con un aumento significativo de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares (CV): infarto agudo de miocardio (IAM) o ictus.
- El ensayo UPLIFT ([Tashkin 2008](#)), con casi 6.000 pacientes, y con una duración de 4 años, comparó Spiriva HandiHaler frente a placebo en pacientes con EPOC. La variable mortalidad por cualquier causa se valoró como una variable secundaria, pero se observó menor mortalidad con tiotropio que con placebo, casi significativa a los 1.470 días (4 años más 30 días), con 941 muertes (14,9% vs 16,5%; HR:0,89; IC 95% 0,79-1,02). Se excluyeron pacientes con enfermedad renal moderada o grave, IAM en los 6 meses previos, arritmias cardiacas inestables o con insuficiencia cardiaca, lo que limita la generalización de los resultados en seguridad y en los pacientes no seleccionados con EPOC y las anteriores patologías asociadas.
- La FDA comunicó una alerta basada en los resultados de un análisis de seguridad realizado en pacientes con EPOC en el que se observó que los tratados con tiotropio (25 ECA con Spiriva HandiHaler y 4 ECA con Spiriva Respimat) vs placebo experimentaron un posible incremento de riesgo de ictus (8 vs 6 pacientes/1.000/año).

Sin embargo, en noviembre de 2009 tras la valoración de los resultados del estudio UPLIFT, la FDA resolvió cerrar la alerta asociada a su uso.

Dado que el estudio UPLIFT no se había diseñado para valorar mortalidad, se realizó otro estudio complementario con los mismos pacientes ([Celli 2009](#)) en el que se corroboró una menor mortalidad con tiotropio HandiHaler que con placebo durante el tratamiento (HR: 0,84; IC 95%: 0,73-0,97) y al final de los 4 años del estudio (HR: 0,87; IC 95%: 0,76-0,99). La reducción de la mortalidad con tiotropio fue significativa para las causas cardiacas (HR: 0.86; IC 95%: 0.75–0.99) y no para las del tracto respiratorio inferior.

Posteriormente, en un análisis combinado de 30 ECA con Spiriva HandiHaler y Spiriva Respimat ([Celli 2010](#)), tiotropio se asoció con una reducción significativa en el riesgo de muertes totales (RR:0,88; IC 95%: 0,77-0,99) y en el límite de la significación en las muertes cardiovasculares. En esta revisión también se excluyeron pacientes con enfermedades graves concomitantes y algunas de ellas de origen cardiovascular, lo que supone una limitación de la extrapolación de los resultados a estas poblaciones.

Sin embargo, los resultados opuestos obtenidos en una revisión posterior ([Singh 2011](#)) de 6 ECA (1 no publicado), contribuyeron de nuevo a la preocupación por la seguridad de tiotropio con dispositivo Respimat. En este estudio se observó un aumento de riesgo de mortalidad total de un 52% asociado con Spiriva Respimat en pacientes con EPOC (RR: 1,52; IC 95%: 1,06-2,16) y de mortalidad CV (RR: 2,05; IC 95% 1,06-3,99). Este metaanálisis presenta varias limitaciones que se comentan a continuación:

- Heterogeneidad en las poblaciones estudiadas (en el número y en los criterios de selección de los pacientes).
- Diferencias en la duración de los distintos estudios.
- Diferencias en las dosis utilizadas; las dosis de 10 µg Respimat utilizadas (en 4 ECA) son superiores a las dosis permitidas y pudiera tener efecto dosis-respuesta; con 5 µg, el riesgo se reduce a la mitad (RR: 1,46; IC 95%: 1,01-2,10), en comparación a la dosis de 10 µg (RR: 2,15; IC 95%: 1,03-4,51).
- No hay datos disponibles de mortalidad por causas específicas ni de eventos no fatales, como IAM o ictus.
- Aunque existe aumento significativo de riesgo en mortalidad CV, ésta solo se valora en 2 ECA.
- No se dispone de datos de los abandonos ni de las retiradas.

Los resultados de la revisión anterior se corroboran por otros autores como [Dong 2012](#), en el que también se muestra incremento de riesgo de muerte con tiotropio Respimat en comparación con placebo (OR: 1,51; IC 95% 1,06-2,19) y también cuando tiotropio Respimat se comparó con tiotropio HandiHaler (OR: 1,65; IC 95%: 1,13-2,43).

En relación a estas contradicciones observadas en los distintos estudios y revisiones en cuanto al aumento o reducción del riesgo de mortalidad con tiotropio, hay autores, como [Beasley 2012](#), que plantean la necesidad de realizar más estudios de seguridad de anticolinérgicos controlados con placebo en pacientes con comorbilidades asociadas. Este autor también cuestiona el uso del dispositivo Respimat porque, como ya apuntaba [Cates](#), se espera una muerte por cada 121 pacientes tratados con una dosis de 5 µg durante 12 meses.

Al igual que en el ensayo UPLIFT, en otra revisión sistemática más reciente ([Kärner 2012](#)), también se encontraron **efectos favorables** con HandiHaler vs placebo en el **análisis global**, sin existir diferencias en los ingresos graves por cualquier causa ni en la mortalidad con tiotropio; aunque en el análisis por **subgrupos**, sí se encontraron diferencias significativas frente a placebo entre los que usaron HandiHaler y los que utilizaron **Respimat**. Con HandiHaler hubo pocas muertes, sin embargo, con Respimat estas fueron significativamente mayores (OR: 1,47; IC 95%: 1,04-2,08).

Para despejar todas estas controversias, se diseñó el ensayo TIOSPIR ([Wise 2013](#)), que comparaba los dispositivos Respimat (2,5 y 5 µg/día) vs HandiHaler (18 µg/día), con una duración de 2,3 años y una potencia suficiente para estimar la diferencia en mortalidad entre los dos dispositivos. Se observó que Respimat demostró ser no-inferior a Handihaler respecto al riesgo de muerte por cualquier causa y en los tres grupos (Respimat 2,5 y 5 µg y Handihaler), las incidencias de las muertes por cualquier causa y las de los eventos CV fueron similares. De forma similar al ensayo UPLIFT resultó una limitación la exclusión de pacientes con **enfermedad cardiaca concomitante** y otras enfermedades graves.

En un estudio de cohortes de más de 11.000 pacientes con EPOC que recibieron tiotropio Respimat vs HandiHaler ([Verhamme 2013](#)) se encontró un **27%** de incremento de riesgo de muerte entre los pacientes que utilizaron **Respimat** (HRa 1.27, IC 95% 1.03-1.57) y la asociación fue más fuerte para enfermedad cardio/cerebrovascular (HRa 1.56, IC 95% 1.08-2.25). Por otro lado, el riesgo fue alto en pacientes que presentaban enfermedad CV concomitante (HRa 1.36, IC 95% 1.07-1.73 (ver tabla 1).

TABLE 1 Patient characteristics at start of first treatment episode during follow-up

Characteristics	Tiotropium HandiHaler	Tiotropium Respimat
<b>Comorbidity (medical history of any of the conditions)</b>		
Asthma	2874 (31.1)	872 (30.8)
Angina pectoris	1218 (13.2)	373 (13.2)
Ischaemic heart disease	<b>725 (7.9)</b>	<b>257 (9.1)</b>
Peripheral arterial disease	<b>1252 (13.6)</b>	<b>430 (15.2)</b>
Myocardial infarction	<b>650 (7.0)</b>	<b>245 (8.7)</b>
Stroke or TIA	<b>1572 (15.3)</b>	<b>382 (18.5)</b>
Heart failure	<b>952 (10.3)</b>	<b>357 (12.6)</b>
Arrhythmia	878 (9.5)	294 (10.4)
Hypertension	3711 (40.2)	1195 (42.3)
Dyslipidaemia (lipid disorders)	<b>1560 (16.9)</b>	<b>572 (20.2)</b>
Cancer	<b>1491 (16.2)</b>	<b>529 (18.7)</b>
Pneumonia (1 year before)	<b>650 (7.0)</b>	<b>245 (8.7)</b>
Parkinsonism	79 (0.9)	29 (1.0)
Depression	1201 (13.0)	379 (13.4)
Dementia	155 (1.7)	51 (1.8)
Diabetes mellitus	<b>1630 (17.7)</b>	<b>547 (19.3)</b>
Renal failure	<b>723 (7.8)</b>	<b>266 (9.4)</b>

Fuente: Verhamme KMC; Eur Respir J. 2013;42:606-615

En la línea de estos resultados, [Loke \(2014\)](#) encontró que entre los pacientes del ensayo TIOSPIR los **IAM fatales** fueron significativamente mayores en el grupo tratado con **Respimat 5 µg/día** solo y en el grupo tratado con la **combinación** de Respimat (2,5 y 5 µg/día) vs HandiHaler. En cuanto a los IAM fatales y no fatales fueron superiores, en el límite de la significación estadística, únicamente con la combinación de las dos dosis de Respimat.

En una revisión actual, [Mathioudakis \(2014\)](#) también vio que el dispositivo Respimat puede estar asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular y en mortalidad general, especialmente en pacientes con **comorbilidades asociadas**; por ello, la exclusión de pacientes con enfermedades CV y otras enfermedades graves puede alterar la extrapolación de los resultados.

La variabilidad observada en los resultados de los ensayos que analizan la mortalidad del uso de tiotropio en pacientes con EPOC podría ser explicada porque los pacientes incluidos en estos estudios muestran una alta **heterogeneidad en cuanto al riesgo basal de mortalidad**. Este efecto se ha observado en el análisis de supervivencia clasificado por grupos según gravedad ([Pierre-Régis Burgel 2014](#)), realizado con los pacientes del ensayo UPLIFT. En este análisis tiotropio alcanzó una reducción de mortalidad del 21% en el grupo de alto riesgo; sin embargo en los otros grupos de pacientes con menor riesgo no se vio este efecto. Los autores concluyen que la inclusión de numerosos pacientes de bajo riesgo puede reducir la capacidad para mostrar efecto beneficioso en la mortalidad y aconsejan **seleccionar pacientes de alto riesgo** en la inclusión de nuevos ensayos.

**Se han realizado múltiples estudios que valoran el efecto de tiotropio sobre mortalidad, con resultados contradictorios. El efecto beneficioso de tiotropio se observa fundamentalmente en la población con EPOC con riesgo cardiovascular basal.**

**Los estudios que analizan los resultados para los distintos dispositivos de tiotropio muestran un posible riesgo asociado a la utilización de Respimat y mejores resultados en reducción de mortalidad para el dispositivo HandiHaler.**

**Autoras:** M<sup>a</sup> Rosa Miranda Hidalgo y M<sup>a</sup> Isabel Jiménez Serranía. Dirección de Técnica de Farmacia