



Valoración de la mortalidad en los tratamientos de la EPOC: ECA y MA

Ojo de Markov número noventa y ocho - agosto 2024

1. Ensayos clínicos (ECA) que valoraron la mortalidad en el tratamiento de pacientes con EPOC

1a. Estudios de la mortalidad con terapias de combinación LABA/CSI:

Se llevaron a cabo dos grandes ensayos cuya *variable principal de eficacia* fue la **mortalidad por cualquier causa** en pacientes con EPOC y con o sin *historia de exacerbaciones previas*:

- TORCH_Calverley_2007 (Towards a Revolution in COPD Health); *terapia con salmeterol/propionato de fluticasona (SM/FLU) en comparación con placebo, SM o FLU*:
 - En la variable "mortalidad por todas las causas", cuyo criterio fue el tiempo transcurrido hasta la muerte a los 3 años, no se observaron diferencias significativas entre la combinación y SM, pero sí entre la combinación y FLU (reducción del 23%).
 - En la variable "mortalidad por EPOC", tampoco se observaron diferencias entre la combinación y SM, pero sí hubo una reducción del 33% entre los pacientes tratados con la combinación y los tratados con FLU"
- SUMMIT_Vestbo 2016 (Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk);
 - En este estudio se comparó la terapia con furoato de fluticasona/vilanterol (FLU/VIL) en comparación con placebo, FLU o VIL en pacientes con EPOC moderada y ECV concomitantes.
 - La variable principal estudiada fue la mortalidad por todas las causas, y los resultados no fueron significativos. En comparación con placebo, la mortalidad por todas las causas no se redujo con el tratamiento combinado (FLU/VIL) ni con los monocomponentes (FLU o VIL), sin encontrarse diferencias entre los tratamientos. Los resultados secundarios deben interpretarse con precaución.

1b. Estudio de la seguridad de doble terapia (*salmeterol/propionato de fluticasona: SM/FLU: 50/500 µg, dos veces al día*) vs tiotropio (18 µg una vez al día) en EPOC grave y muy grave con valoración de mortalidad por cualquier causa:

- Ensayo INSPIRE_Wedzicha 2008: El tratamiento con SM/FLU se asoció con **menos abandono de pacientes y un hallazgo inesperado de una tasa de mortalidad más baja**, que la que se produjo durante el tratamiento con tiotropio. Cuando se analizó el **tiempo transcurrido hasta la muerte durante el tratamiento**, se observó una reducción del 52% en mortalidad por cualquier causa con SM/FLU en cualquier momento durante el periodo de 2 años en comparación con tiotropio.
 - **Fortalezas** del ensayo INSPIRE: su tamaño, larga duración y la inclusión de un gran número de pacientes con EPOC grave y muy grave, todo lo cual permitió identificar más eventos de exacerbación.
 - **Limitación** del estudio: La variable mortalidad por cualquier causa estudiada era una **variable secundaria, de seguridad**.

1c. Efecto de un LAMA (*tiotropio Spiriva HandiHaler*) frente a placebo sobre la mortalidad en pacientes con EPOC:

- El gran ensayo UPLIFT (The Understanding Potential Long-term Improvements in Function with Tiotropium, (Tashkin et al_2008), comparó un *LAMA (tiotropio Spiriva HandiHaler) frente a placebo* en pacientes con EPOC.
 - Se observó **menor mortalidad con tiotropio que con placebo**. Se valoraron los datos *hasta el final del periodo de tratamiento preespecificado (~ 4 años o 1.440 días) en el 95 % de los sujetos*, incluidos aquellos que se retiraron del estudio prematuramente, y hasta 30 días adicionales (o 1470 días) en el 75% de los participantes.
 - **El estudio UPLIFT no se había diseñado para valorar mortalidad.** Debido a esto, se realizaron estudios complementarios, (Celli et al 2009), (Tashkin et al_2010), con los mismos pacientes del estudio UPLIFT (75 % hombres, edad media 65 años, 30 % fumadores actuales) con EPOC de moderada a muy grave y en los que se comparó tiotropio HandiHaler frente a placebo. Los resultados del ensayo UPLIFT demostraron la eficacia y seguridad del tiotropio en el tratamiento de EPOC de moderada a muy grave. Tiotropio se asoció con unas reducciones significativas del 16 % en el riesgo de muerte por cualquier causa, mientras los sujetos estaban en tratamiento y del 13 % hasta el día 1440. Sin embargo, no se encontraron efectos beneficiosos en mortalidad cuando se analizaron los datos hasta el día 1470.

- **Limitaciones:**
 - La variable mortalidad por cualquier causa se valoró como una variable secundaria.
 - Además, se excluyeron pacientes con enfermedad renal moderada o grave, IAM en los 6 meses previos, arritmias cardíacas inestables o con insuficiencia cardiaca, lo que limita la generalización de los resultados en este tipo de pacientes.
 - Por otro lado, la reducción del riesgo se encontró en exfumadores, pero no en fumadores en el momento del estudio y en hombres, pero no en mujeres. Esto fue debido a la infrarrepresentación de ciertos pacientes (fumadores actuales o mujeres).
- **Fortalezas:** Una reducción del riesgo de todas las causas de mortalidad con tiotropio fue independiente de: la edad, uso de medicación concomitante, uso anterior a la entrada del estudio de anticolinérgicos y a los distintos grados de GOLD.

1d. Efecto potencial sobre la mortalidad de las combinaciones de TT inhalada que contienen CSI en un solo inhalador, en comparación con doble terapia, con EPOC de moderada a grave o muy grave y antecedentes de exacerbaciones:

Dos grandes ECA demostraron **reducción de la mortalidad por cualquier causa**, con **triple terapia inhalada**, en comparación con la **doble terapia inhalada** de larga duración. Estos ensayos se realizaron en **pacientes sintomáticos (CAT ≥10)** con historia frecuente de ≥ 2 exacerbaciones moderadas y/o ≥ 1 exacerbación grave, con hospitalización, y en ambos, la mortalidad por cualquier causa no fue valorada como variable principal de eficacia, sino como variable de seguridad (ETHOS) o como análisis de otros **resultados (IMPACT):**

- **IMPACT - Informing the Pathway of COPD Treatment (Lipson_2018):** TT con furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol (FLU/UME/VIL) vs DT inhalada, LABA/CSI (FLU/VIL) o vs LABA/LAMA (UME/VIL):
 - El 55% de los pacientes tuvieron ≥ 2 exacerbaciones moderadas o graves y el 26% tuvieron ≥ 1 exacerbación grave en el último año.
 - La mortalidad por todas las causas fue significativamente menor con los regímenes que incluyeron CSI (FLU), tanto en TT (FLU/UME/VIL) como en DT con CSI/LABA (FLU/VIL) en comparación con LABA/LAMA (UME/VIL).
 - La reducción de la mortalidad fue significativa en un 42% con la TT vs FLU/VIL y en un 39% frente a UME/VIL.
 - La mortalidad se valoró como análisis de otros resultados, no como variable principal ni secundaria de eficacia ni de seguridad.

- La reducción de la mortalidad en pacientes sometidos a TT inhalada con EPOC (IMPACT) se ha visto comprometida con el efecto de la interrupción del uso previo de CSI en el momento de la aleatorización, ya que esto comprometería la validez interna.
- y [ETHOS_Rabe_2020](#) (The Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease):
 - En pacientes con EPOC moderada a muy grave, se valoró el efecto con dos dosis diferentes de un CSI (320 µg o 160 µg) con TT de dosis fija: budesónida/formoterol/glicopirronio (BUD/FM/GLI), vs DT (GLI/FM) o vs BUD/FM.
 - No se observaron diferencias en muerte por cualquier causa en el grupo de TT con budesónida (320 µg), en comparación con el grupo de TT con budesonida (160 µg), lo que impidió cualquier conclusión definitiva con respecto a una relación dosis-respuesta.
 - Solo se mostró un beneficio de TT sobre la DT con LAMA-LABA en la mortalidad por cualquier causa (reducción: 46%), con la dosis de 320 µg de budesonida vs GLI/FM; no se encontró este efecto frente a BUD/FM. Por otro lado, **no se encontró reducción significativa** de la mortalidad con la TT frente a la DT con la dosis de **160 µg de budesónida** (ni frente a GLI/FM ni frente a BUD/FM).
 - La variable mortalidad no se valoró como una variable principal, sino como una variable de seguridad.
 - La reducción de la mortalidad en pacientes sometidos a TT inhalada con EPOC (ETHOS), al igual que en el ensayo anterior, se ha visto comprometida con el efecto de la interrupción del uso previo de CSI en el momento de la aleatorización.

2. MA que valoraron la mortalidad en pacientes con EPOC (2ª parte):

- Solo en algunos MA de los pacientes con EPOC se valoró la mortalidad por cualquier causa y se observó reducción significativa de la mortalidad en los MA con TT con 1 dispositivo (1D) vs DT (LABA/LAMA) ([Long 2021](#); [Rogliani 2022](#)) o reducción sin significación ([Lee 2020](#)). En dos de los MA valorados, ([Zheng 2018](#), [Calzetta 2021](#)), se observó que, en la mortalidad por cualquier causa, en los resultados de la comparación de la TT vs DT (LABA/LAMA) no se encontraron diferencias entre los tratamientos, y además, la variable mortalidad no se valoró como una variable primaria.
- Se evaluó en un MA ([Lee 2022](#)) la eficacia y la seguridad de la TT con diferentes dosis de CSI en la EPOC estable. La *TT con dosis medias de CSI (CSI-DM)* se asoció con un *riesgo significativamente menor de mortalidad por todas las causas (38%)* en comparación con LABA/LAMA, con certeza alta de evidencia.

- Otros MA no valoraron la mortalidad (*Cazzola 2018; Zayed 2019*).

ECA y MA que valoraron la mortalidad por cualquier causa en pacientes con EPOC

ECA		Mortalidad por cualquier causa; Tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa (RR; HR; IC 95%)
TORCH_Calverley_2007 (N=6.112); Dur= 3 años		<p>Mortalidad por cualquier causa</p> <p>SM/FLU vs SM o FLU o placebo</p> <p>SM/FLU vs SM: HR: NS</p> <p>SM/FLU vs FLU: HR: 0,77; 0,74-0,93 (red: 23%)</p> <p>Mortalidad por EPOC</p>
INSPIRE_Wedzicha 2008 (N=1323; Dur: 2 años)		<p>Tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa</p> <p>SM/FLU vs tiotropio:</p> <p>A los 1.440 días: HR: 0,48; 0,27-0,85 (red: 52%)</p> <p>A los 1.470 días: HR: NS</p>
UPLIFT; (Tashkin et al_2008); Celli et al 2009; Tashkin et al_2010 (N=6000; Dur=4 años)		<p>Probabilidad de muerte por cualquier causa (Tiotropio HandiHaler vs placebo):</p> <p>HR: 0,84; 0,73-0,97; red: 16%, mientras están en tto</p> <p>HR: 0,87; 0,76-0,99; red: 13%, hasta el día 1440</p> <p>HR: 0,89; 0,79-1,02; red: 11%, hasta el día 1470 (NS)</p> <p>HR: 0,89 (0,78-1,00); 11%, Global</p>
SUMMIT_Vestbo 2016 (N=16.485; Dur: 3 años)		<p>Mortalidad por cualquier causa</p> <p>FLU/VIL vs SM, o vs VIL o vs placebo: HR: NS</p>
IMPACT (Lipson_2018) (N=10.355; Dur: 1 año)		<p>FLU/UME/VIL vs FLU/VIL: HR: 0,58; 0,38-0,88; red: 42%</p> <p>FLU/UME/VIL vs UME/VIL: HR: 0,61; 0,40-0,93; red: 39%</p>
ETHOS_Rabe_2020 (N=8.500); Dur ≈ 1 año		<p>Tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa (durante 52 semanas):</p> <p>BUD (320 microg)/GLI/FM vs GLI/FM: HR: 0,54; 0,34-0,87; red: 46%</p> <p>BUD (320 microg)/GLI/FM vs BUD/FM: HR: NS</p> <p>BUD (160 microg)/GLI/FM vs GLI/FM: HR: NS</p> <p>BUD (160 microg)/GLI/FM vs BUD/FM: HR: 1,13; 072-1,80</p>
MA		Mortalidad por cualquier causa (RR; HR; IC 95%)
Zheng 2018 (21 ECA)		<p>TT vs LAMA: HR: NS</p> <p>TT vs LAMA/LABA: HR: NS</p> <p>TT vs CSI/LABA: HR: NS</p>
Lee 2022 (26 ECA; n= 41.004; > 12 semanas)		<p>Mortalidad por cualquier causa:</p> <p>TT con CSI-DM vs LABA/LAMA: OR = 0,62; 0,42-0,92; red: 38%, certeza alta de evidencia</p> <p>Mortalidad por EPOC:</p> <p>LABA/LAMA vs LABA/LAMA: OR: NS</p>

Long 2021 (6 ECA; n=25.171)	TT vs LABA/LAMA: RR: 0,70; 0,56-0,88; red: 30% TT vs CSI/LABA: RR: NS
Calzetta 2021 (4 ECA; n=21.909)	TT vs LABA/LAMA: RR: NS TT vs CSI/LABA: RR: NS DT vs DT (CSI/LABA vs LABA/LAMA): RR: NS
Rogliani 2022 (4 ECA; n=21.809)	Global: RR: 0,85; 0,72-0,99; red: 15% TT vs LABA/LAMA: RR: 0,75; 0,58-0,96; red: 25% TT vs LABA/CSI: RR: NS

ECA: ensayos clínicos aleatorios; **MA:** metaanálisis; **N:** nº pacientes; **Dur:** duración; **microg:** microgramo; **tto:** tratamiento; **red:** reducción **NS:** no significativo; **TT:** Tripe terapia; **DT:** doble terapia; **LABA:** β-2 adrenérgicos de acción larga;

LAMA: antimuscarínicos de acción larga; **CSI:** corticosteroides inhalados; **RR:** riesgo relativo; **HR:** Hazard ratio (cociente o razón entre tasas instantáneas); **IC:** intervalo de confianza; **CSI-DM:** corticosteroides a dosis medias; **SM:** salmetrol; **FLU:** fluticasona; **UME:** umeclidinio; **VIL:** vilanterol; **BUD:** budesonida; **GLI:** glicopirronio; **FM:** formoterol

Los ensayos realizados en los pacientes con EPOC presentaron diferencias metodológicas, por lo que se aconseja tener precaución con estos resultados sobre mortalidad y se requieren estudios con mayor duración que consoliden estos datos. Entre las diferencias metodológicas encontradas están:

- **Inclusión de pacientes con características diferentes (como distinta gravedad de EPOC)** (**TORCH**: no se incluyeron pacientes con historia de exacerbaciones previas; **ETHOS** e **IMPACT** los pacientes seleccionados eran sintomáticos con ≥ 2 exacerbaciones moderadas y/o ≥ 1 exacerbación grave, con hospitalización en el año anterior; **SUMMIT**: pacientes con EPOC moderada y ECV concomitantes; **INSPIRE**: pacientes con EPOC grave y muy grave; **UPLIFT**: pacientes con EPOC de moderada a muy grave).
- **Duración de los ensayos desigual:** 4 años (**UPLIFT**); 3 años (**TORCH, SUMMIT**); 2 años (**INSPIRE**); 1 año (**IMPACT** y **ETHOS**). La duración de 1 año se considera insuficiente para valorar la variable mortalidad.
- **Se excluyen pacientes con enfermedades concomitantes graves, que pueden comprometer la generalización de los resultados de estos estudios a la población con EPOC con otras comorbilidades:** enfermedades cardiovasculares IAM ≤ 6 meses; arritmias cardíacas inestables o potencialmente mortales e insuficiencia cardíaca en el último año (clase III – IV de la NYHA); otras enfermedades respiratorias distintas a la EPOC (tuberculosis activa conocida; antecedentes de asma, fibrosis quística, bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial); enfermedad tromboembólica; antecedentes de cirugía o que se vayan a someter a la misma (toracotomía con resección pulmonar, los que se van a hacer un trasplante de pulmón o cirugía de reducción del volumen pulmonar o de neoplasia maligna); radioterapia o quimioterapia (en los últimos 5 años); exacerbación de EPOC; hipersensibilidad conocida a los fármacos anticolinérgicos, lactosa o

cualquier otro componente; insuficiencia renal conocida (de moderada a grave); glaucoma de ángulo estrecho; hiperplasia prostática sintomática u obstrucción del cuello de la vejiga; uso de corticosteroides orales (≥ 10 mg/día); utilización de oxígeno (> 12 horas al día)...;

- Se observó **falta de poder estadístico para evaluar el impacto sobre la mortalidad**, ya que en general no se consideró como una variable primaria, sino *secundaria, de seguridad o como otras variables*.
- No todos los ensayos con TT informaron de la mortalidad; este es el caso de los estudios *Trilogy, Trinity y Tribute*.
- En los MA solo se observó significación en algunos de ellos (*Lee: con CSI a dosis medias; Long y Rogliani*).
- La reducción de la mortalidad en pacientes sometidos a TT inhalada con EPOC (IMPACT y ETHOS) se ha visto comprometida con el efecto de **la interrupción del uso previo de CSI en el momento de la aleatorización**. La forma más eficaz de evitar este efecto sería restringir la inscripción en los ensayos de los pacientes que no hayan recibido CSI antes de la aleatorización.

CONCLUSIONES

- **Falta evidencia sólida sobre la reducción de la mortalidad con los tratamientos farmacológicos de la EPOC.** Se aconseja precaución y prudencia con los resultados de estos estudios, dadas las limitaciones metodológicas, poca potencia estadística, duración corta, retiradas de CSI en la aleatorización,... **Esto limita la validez interna y externa (generalización de los resultados al resto de la población con EPOC).**
- **Se precisarían estudios adecuadamente diseñados para la valoración de la mortalidad:** incluir pacientes con características más homogéneas, adaptar la aleatorización al tratamiento, evitar los efectos de retirada del tratamiento, potencia estadística suficiente, valorar la mortalidad como resultado primario de eficacia o la duración apropiada de los estudios (mayor de 1 año de duración).

Autores:

- M^a Rosa Miranda Hidalgo. DTF.
- M^a Ana Prado prieto. FAP. GAP Valladolid Este
- Sagrario Pérez Garrachón. Médico de Familia. EAP Canterac

Revisora:

- Judit Ceruelo Bermejo. DTF