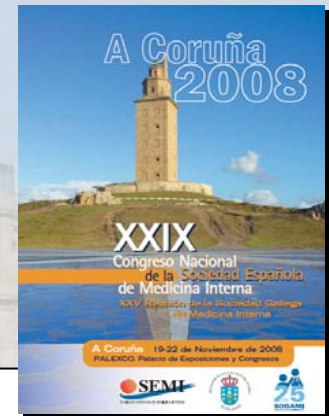
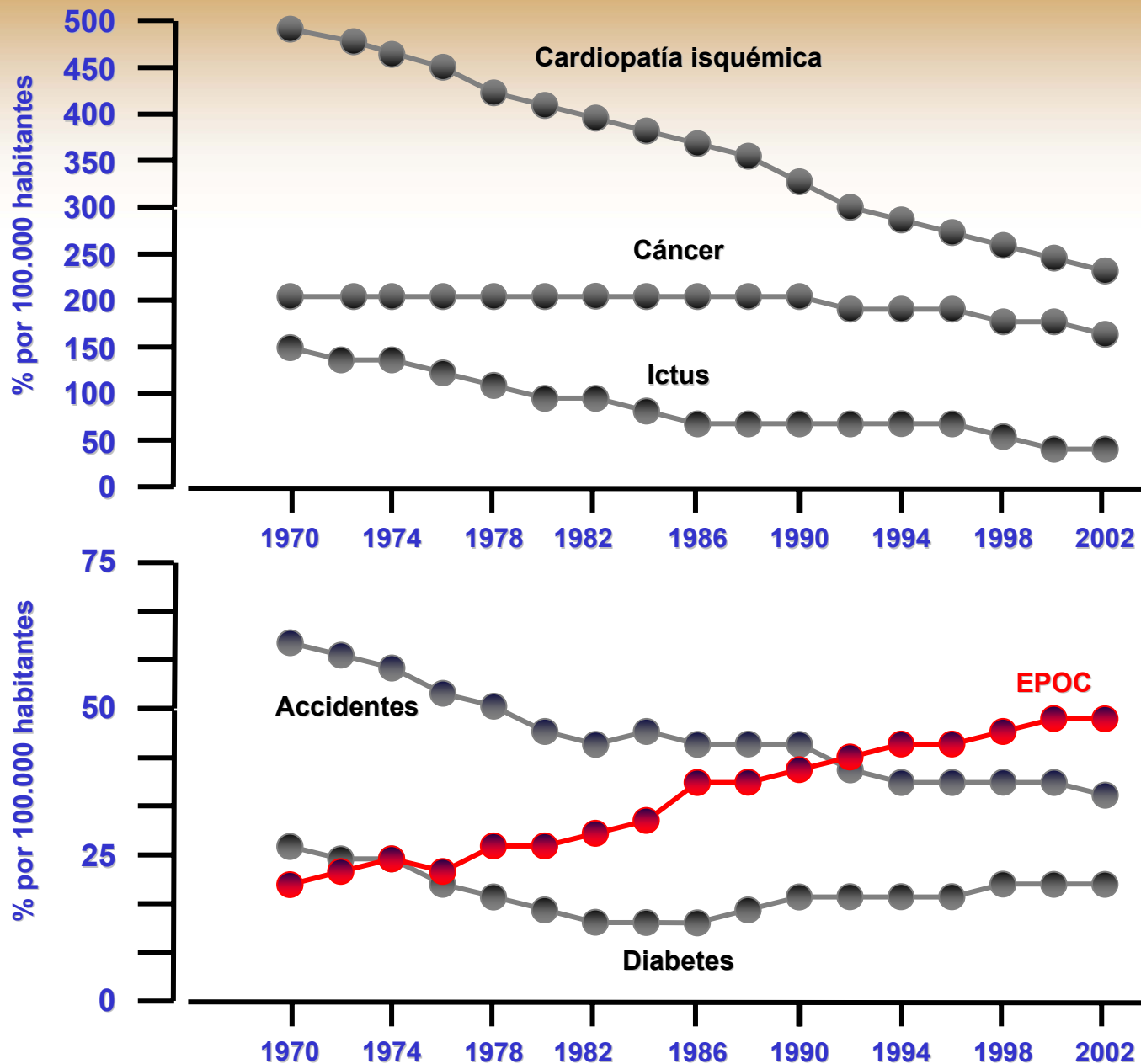




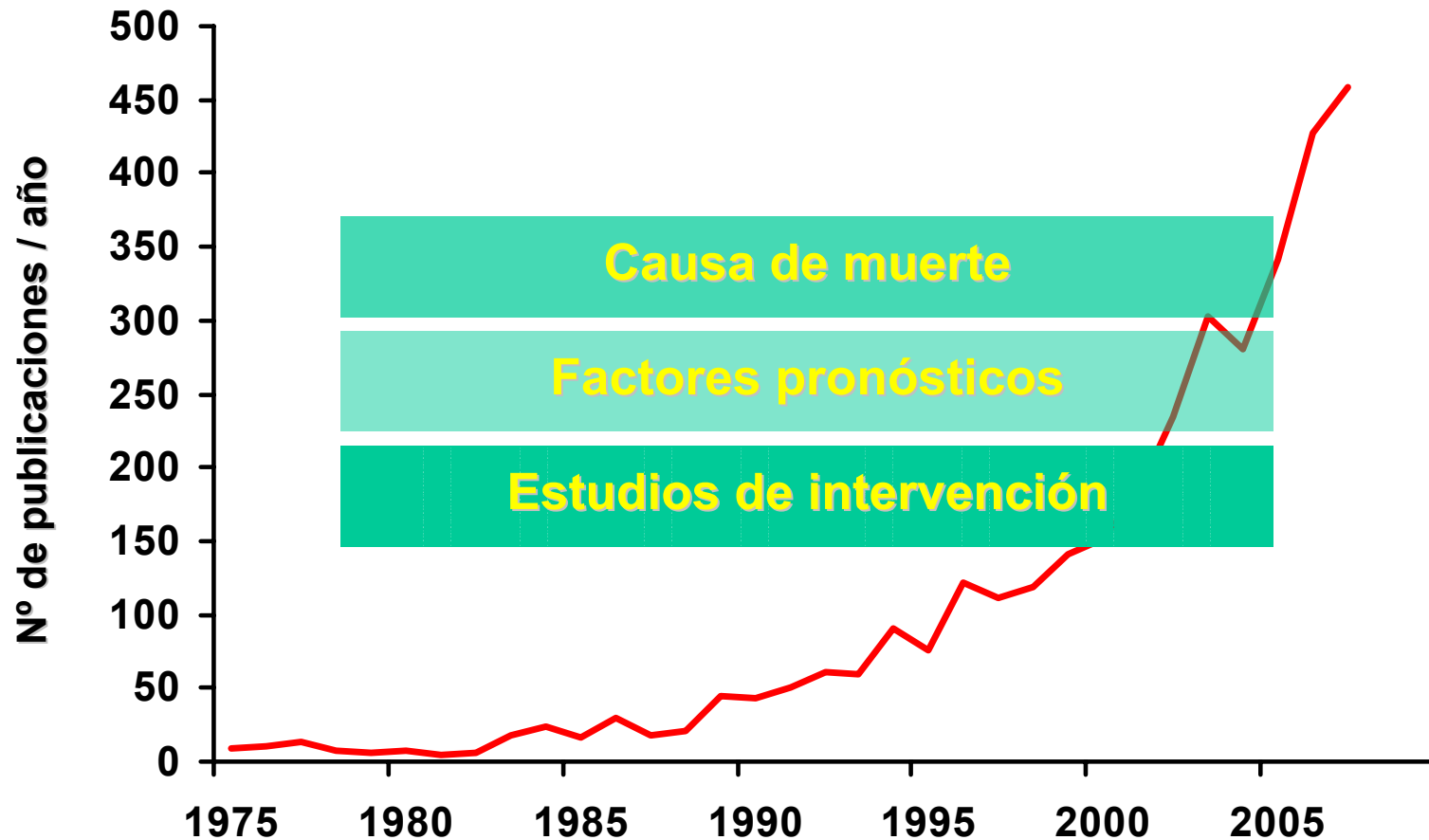
Mortalidad en EPOC: factores condicionantes y estrategias terapéuticas

**Juan José Soler Cataluña
Unidad de Neumología.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Requena
(Valencia)**

Evolución de las principales causas de muerte



Estudios de mortalidad en la EPOC



Mortalidad en EPOC: factores desencadenantes y estrategias terapéuticas

1 Causas de muerte

- La dificultad de reconocer la causa específica de muerte

2 Factores de riesgo (pronósticos)

- Principales determinantes pronósticos (modificables)

3 Estudios de intervención farmacológica

- TORCH (salmeterol / fluticasona)
- UPLIFT (tiotropio)

Mortalidad en EPOC: factores desencadenantes y estrategias terapéuticas

1

Causas de muerte

- La dificultad de reconocer la causa específica de muerte

Potencial misclassification of cause of death from COPD.

Jensen HH, Godfredsen NS, Lange P, Vestbo J.

Eur Respir J 2006; 28:781-5

Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease

Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD.

Am J Epidemiol 1991; 133:795-800

Lung function and mortality in the United States: data from the First National and Nutrition Examination Survey follow up study.

Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC.

Thorax 2003; 58:388-93

What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from?. A multiple cause coding analysis

Hansell AL, Walk JA, Soriano JB.

Eur Respir J 2003; 22:809-14

Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee.

McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA.

Thorax 2007; 62:411-5

Potencial misclassification of cause of death from COPD.

Jensen HH, Godfredsen NS, Lange P, Vestbo J.

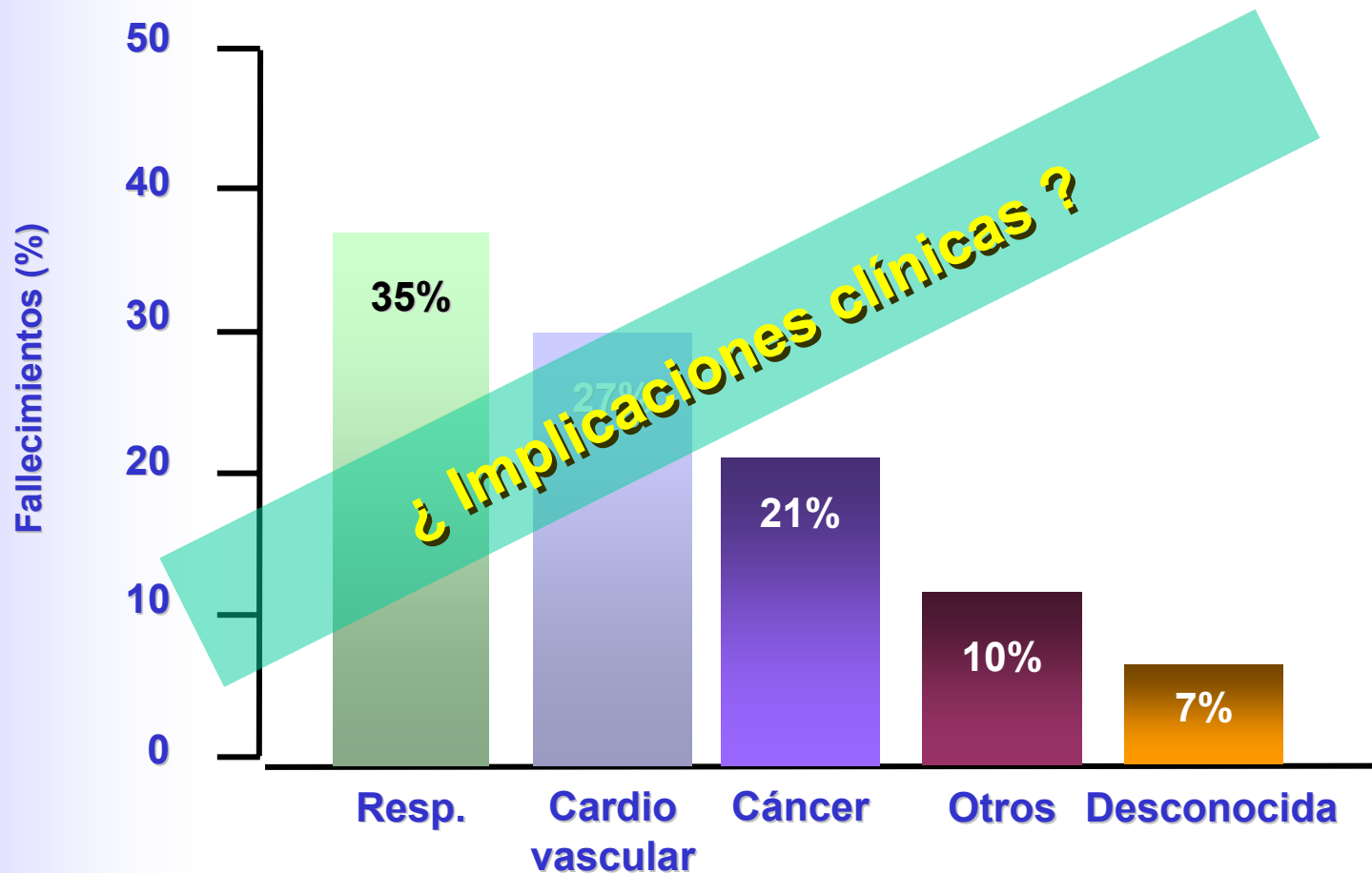
Eur Respir J 2006; 28:781-5

	Normal Restrictive [#]		GOLD				
			0	1	2	3	4
Subjects n	8804	1485	838	664	991	172	25
Deaths %	45.4	61.8	58.6	64.6	72.4	80.2	92.0
Cause of death %							
COPD	1.4	4.1	3.9	4.2	9.8	25.4	21.7
Asthma	0.2	0.2	0.2	0.5	0.8	1.4	4.3
All	3.2	5.8	5.9	7.7	12.9	28.2	26.0
respiratory							
Ischaemic	18.1	15.0	19.6	18.2	15.2	17.4	13.0
heart disease							
Respiratory	6.0	8.1	11.0	8.2	11.6	9.4	13.0
cancer							
COPD mentioned on certificate %	3.0	9.8	8.9	9.5	17.5	37.0	45.5

Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee.

McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA.

Thorax 2007; 62:411-5



EXPEDITED REVIEW

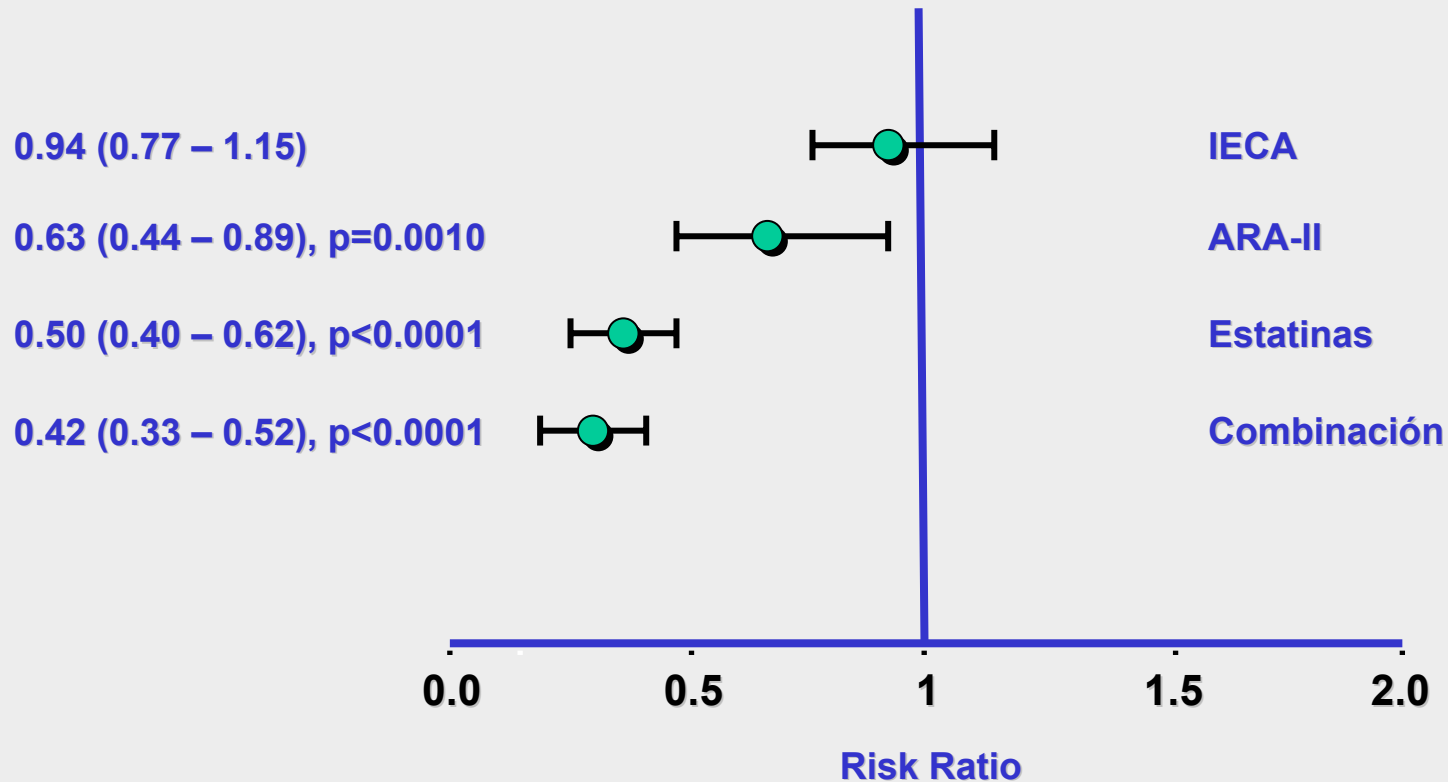
Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

G. B. John Mancini, MD, FRCP(C), FACC,* Mahyar Etminan, PHARM.D, MSc,‡ Bin Zhang, MSc,§
Linda E. Levesque, BScPHM, MSc,§ J. Mark FitzGerald, MD, FRCP(C),†
James M. Brophy, MD, PhD, FRCP(C), FACC§

Vancouver and Montreal, Canada

Estatinas, IECAs, ARA-II en EPOC

Efecto sobre la mortalidad



Use of β blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD

M T Dransfield,^{1,2} S M Rowe,¹ J E Johnson,¹ W C Bailey,¹ L B Gerald¹

Table 3 Predictors of in-hospital mortality

Parameter	Unadjusted OR for death (95% CI)	p Value	Adjusted OR for death (95% CI)	p Value
β blocker use	1.10 (0.50 to 2.44)	0.80	0.39 (0.14 to 0.99)	0.049
Short-acting β agonist use	0.08 (0.04 to 0.17)	<0.001	0.08 (0.02 to 0.30)	<0.001
Age (per year of life)	1.05 (1.02 to 1.08)	0.001	1.05 (1.02 to 1.09)	0.004
Number of prior AECOPD	1.27 (1.12 to 1.44)	<0.001	1.22 (1.01 to 1.47)	0.037
Length of stay (per day)	1.06 (1.04 to 1.09)	<0.001	1.05 (1.02 to 1.08)	<0.001
Respiratory failure	11.5 (6.04 to 22.0)	<0.001	10.2 (4.58 to 22.6)	<0.001
Congestive heart failure	3.58 (1.92 to 6.67)	<0.001	4.54 (1.53 to 13.5)	0.006
Cerebrovascular disease	3.41 (1.25 to 9.32)	0.016	12.9 (3.10 to 53.3)	<0.001
Chronic liver disease	3.42 (0.73 to 15.9)	0.12	12.1 (2.06 to 71.5)	0.006

OR, odds ratio; CI, confidence interval; AECOPD, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

Mortalidad en EPOC: factores desencadenantes y estrategias terapéuticas

1

Causas de muerte

- La dificultad de reconocer la causa específica de muerte

2

Factores de riesgo (pronósticos)

- Principales determinantes pronósticos (modificables)

Determinantes pronósticos

Pulmonares	Comorbilidad	Extrapulmonares	Inflamación
FEV ₁	Cardiovascular	Pérdida de peso	P.C.R
Disnea	Cáncer	↓ masa muscular	
Calidad de vida	Ansiedad-depresión	Anemia	
Hiperinsuflación	Diabetes	C.Isquémica	
HT pulmonar	Insuficiencia renal		
Hipersecreción br.			
Insufic. respiratoria			
Ejercicio			
Exacerbaciones			

¿Cuáles son los más relevantes?

Mortalidad

FEV₁

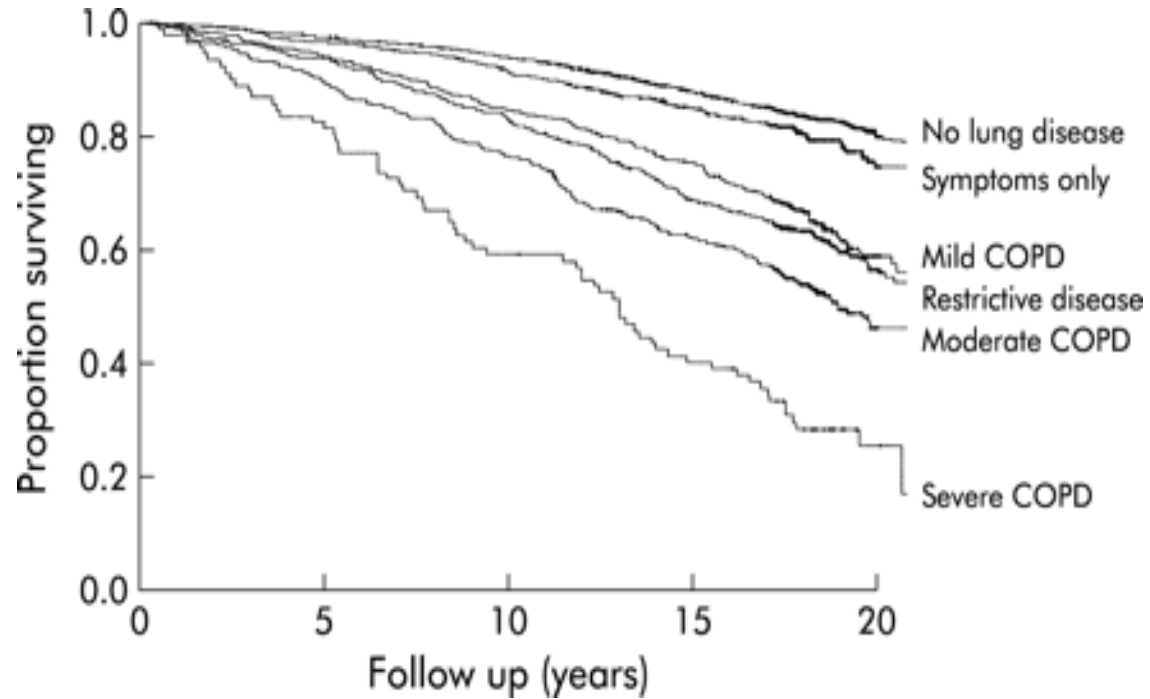
Hiperinsuflación

Ejercicio

Exacerbaciones

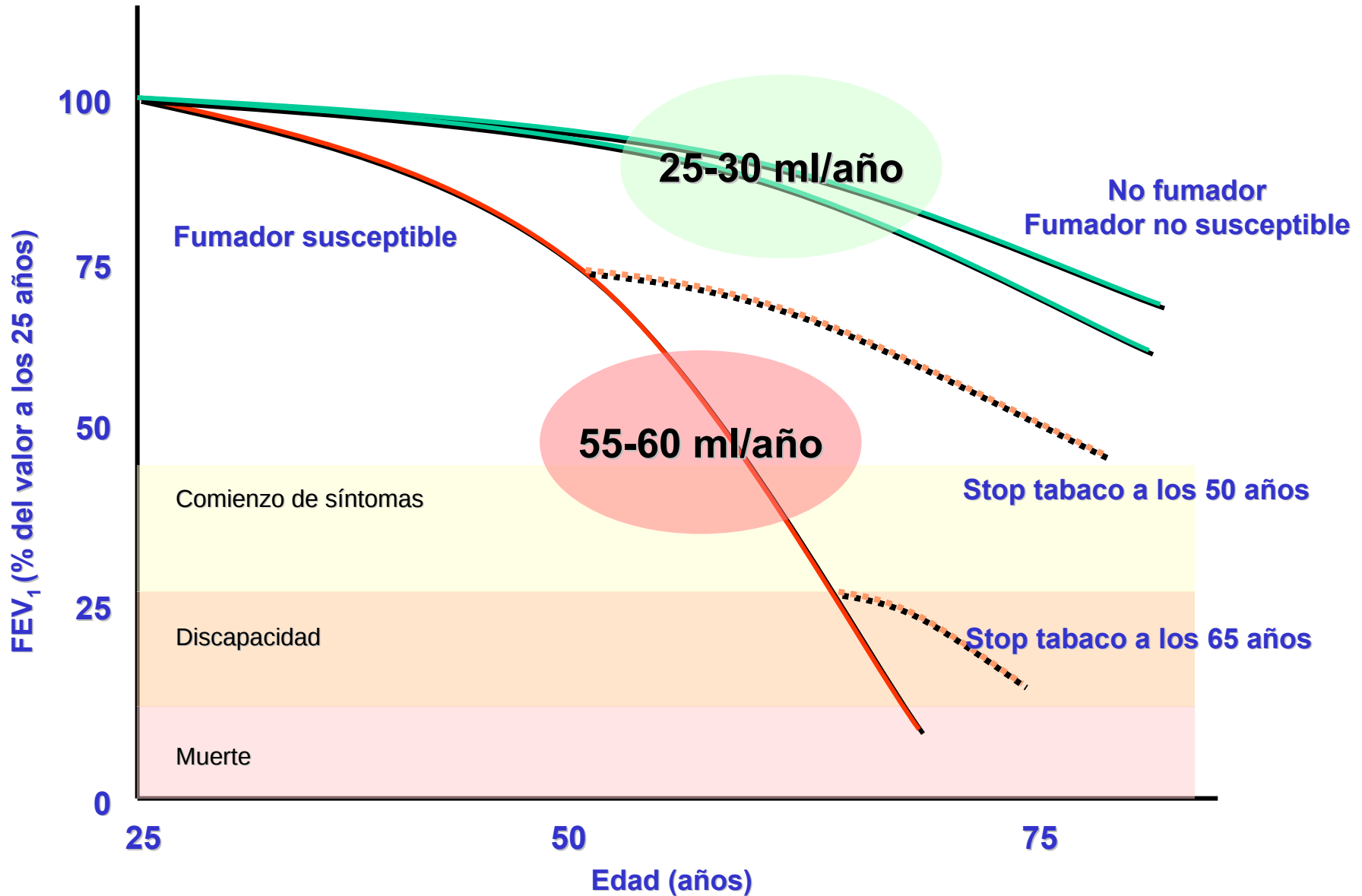
Comorbilidad

Otros...

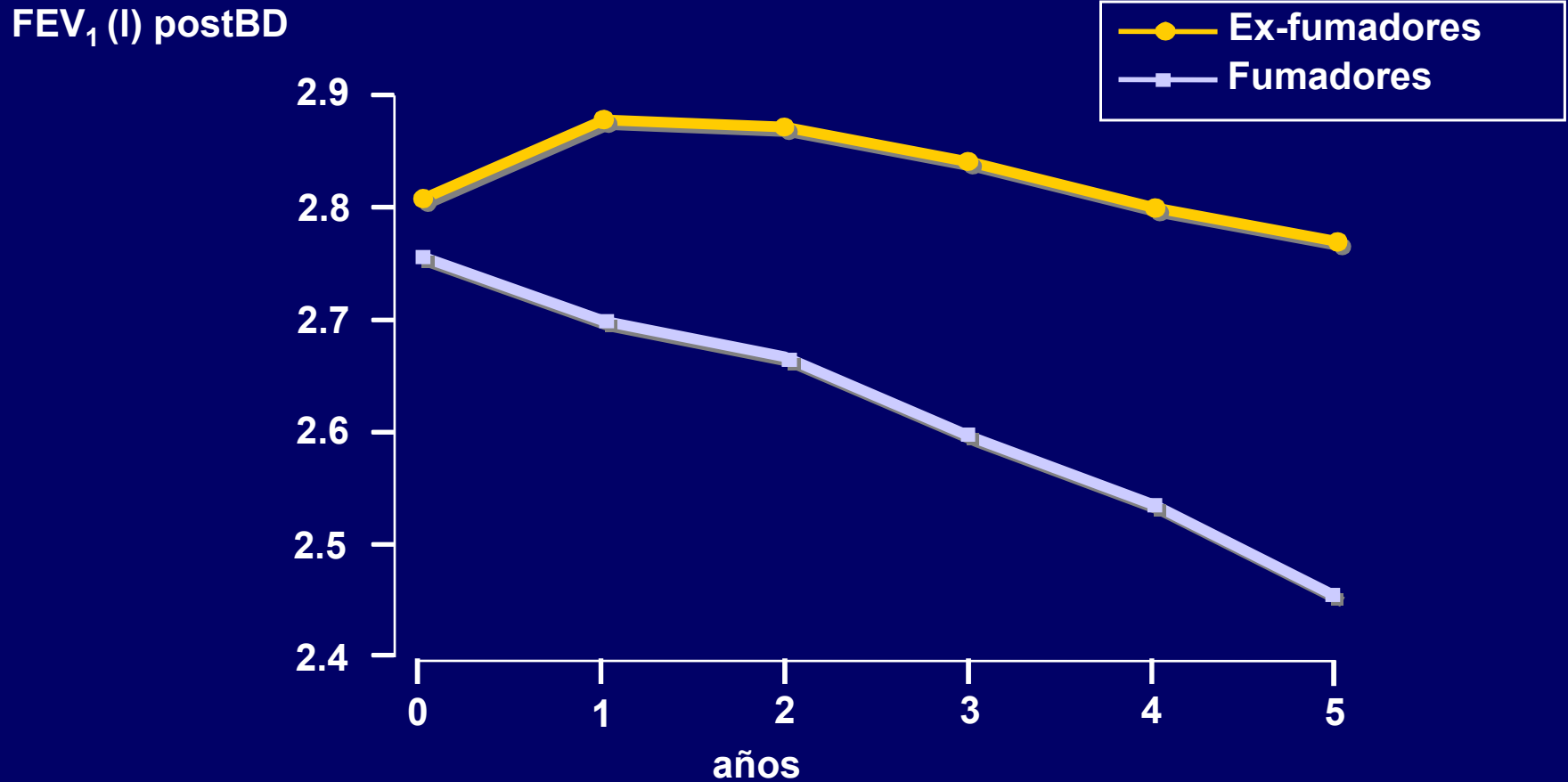


Mannino DM, et al. Thorax 2003; 58: 388-393.

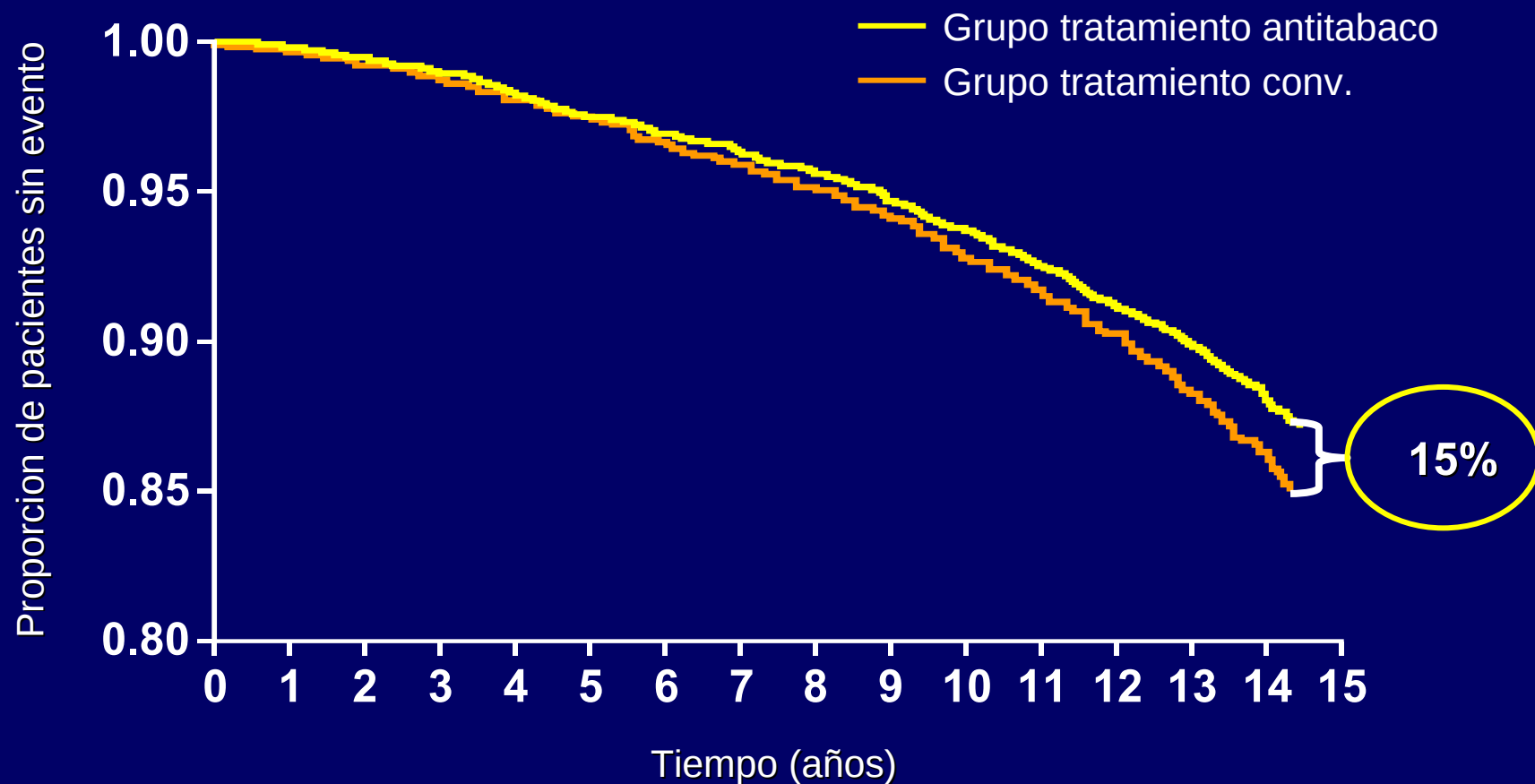
Historia natural de la EPOC ...



Mejoría de la evolución del FEV₁ tras dejar de fumar

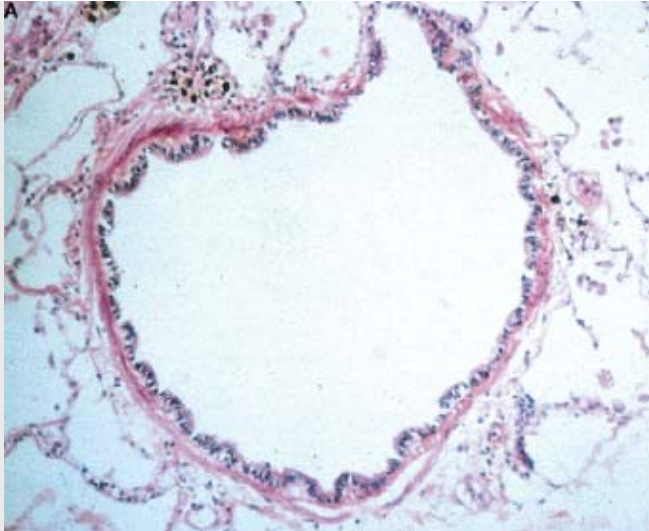


Impacto de programa de tabaquismo sobre la mortalidad

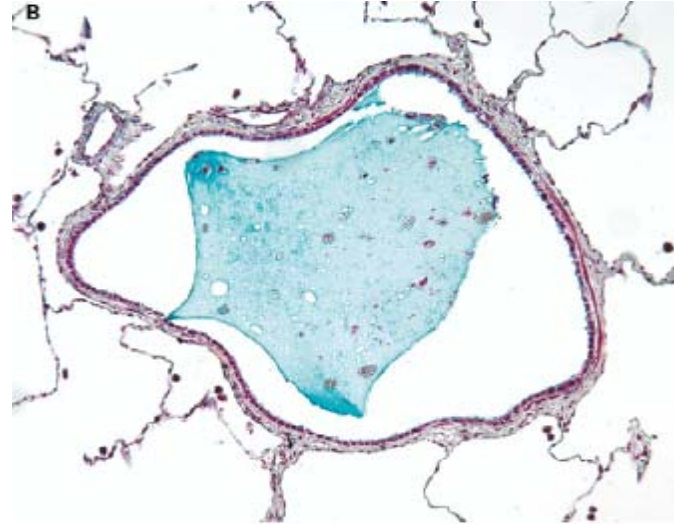


Vía aérea periférica

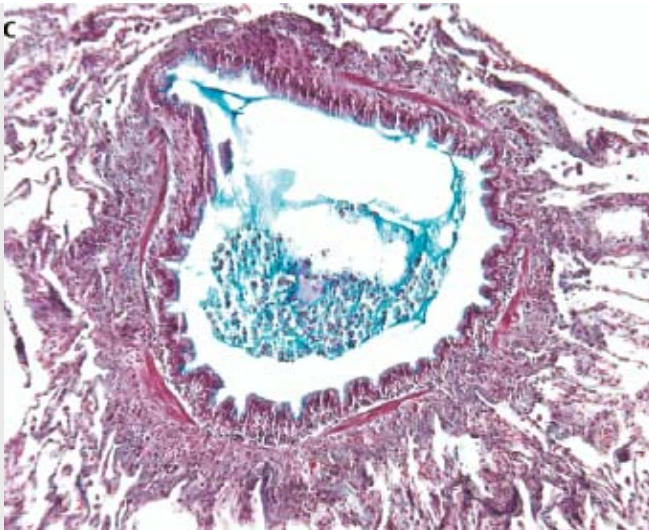
Normal



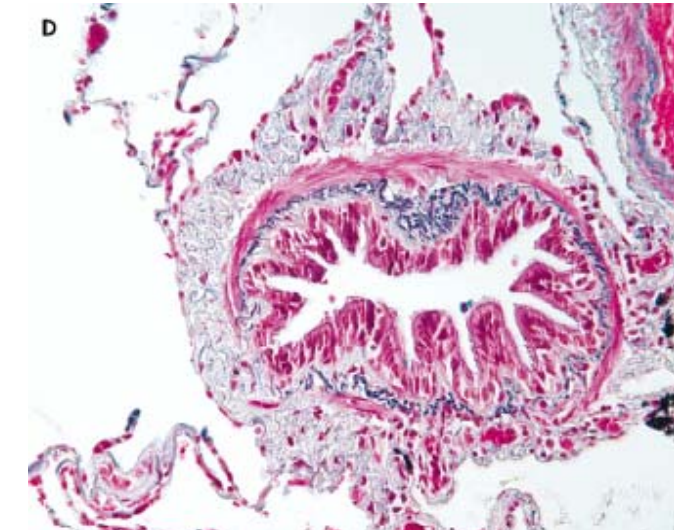
Moco



Inflamación



Remodelado



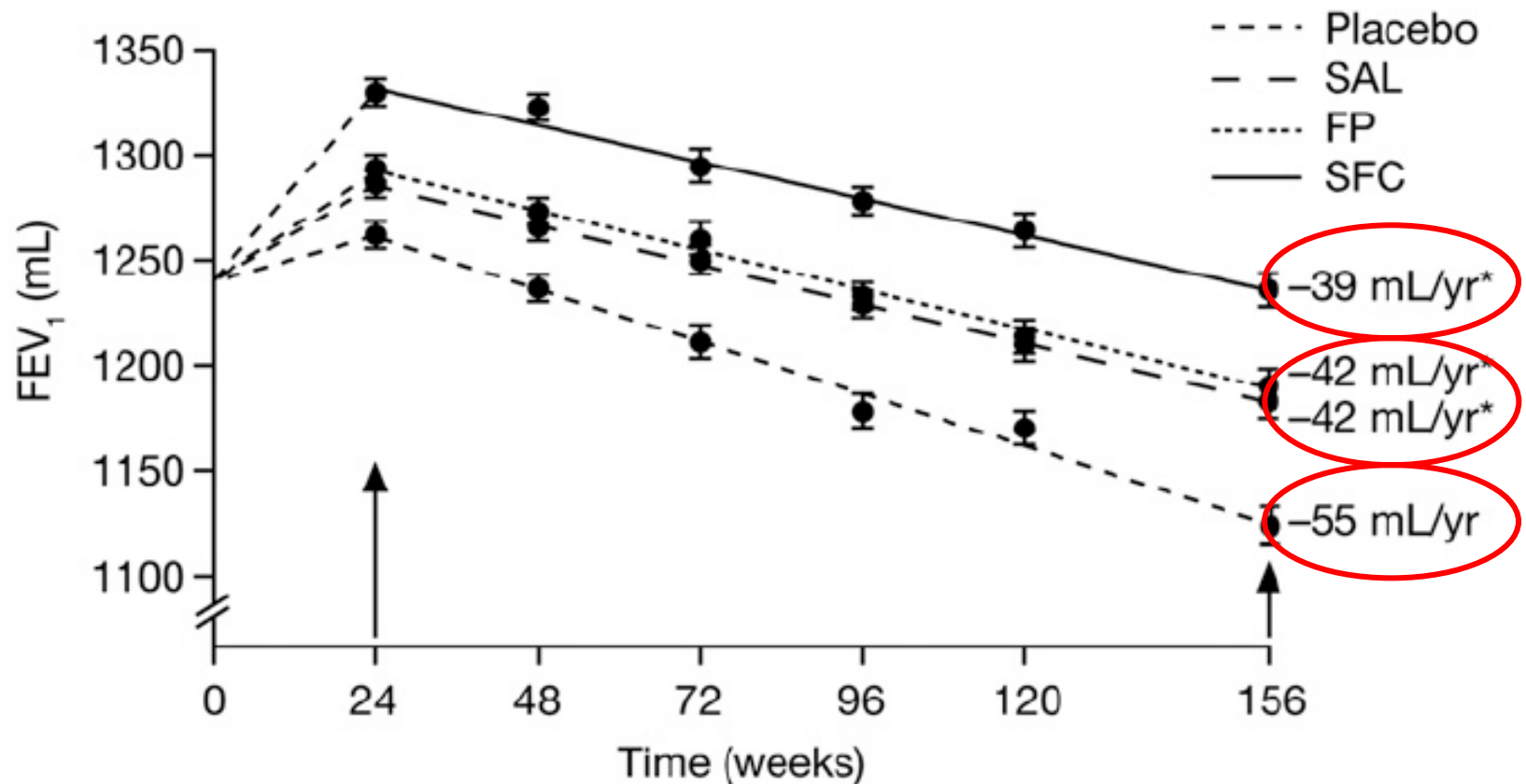
Pendiente de caída del FEV₁

Estudios sobre intervención farmacológica

Estudio	Fumador activo	FEV ₁ %	Medicación	Caída anual FEV ₁		
				Tto	Placebo	p
EUROSCOP (3 años)	100%	79%	Budesonida	57	57	NS
ISOLDE (3 años)	36 – 39%	50%	Fluticasona	50	50	NS
LHS II (3.3 años)	90%	68%	Triamcinolona	44	44	NS
BRONCUS (3 años)	41-51%	57%	NAC	54	47	NS
TORCH (3 años)	43%	48%	S / F / SFC	42 / 42 / 39	55	<0.001

Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Results from the TORCH Study



Pendiente de caída del FEV₁

Estudios sobre intervención farmacológica

Estudio	Fumador activo	FEV ₁ %	Medicación	Caída anual FEV ₁		
				Tto	Placebo	p
EUROSCOP (3 años)	100%	79%	Budesonida	57	57	NS
ISOLDE (3 años)	36 – 39%	50%	Fluticasona	50	50	NS
LHS II (3.3 años)	90%	68%	Triamcinolona	44	44	NS
BRNCUS (3 años)	41-51%	57%	NAC	54	47	NS
TORCH (3 años)	43%	48%	S / F / SFC	42 / 42 / 39	55	<0.001
UPLIFT (4 años)	30%	47%	Tiotropio	40	42	NS

Mortalidad

FEV₁

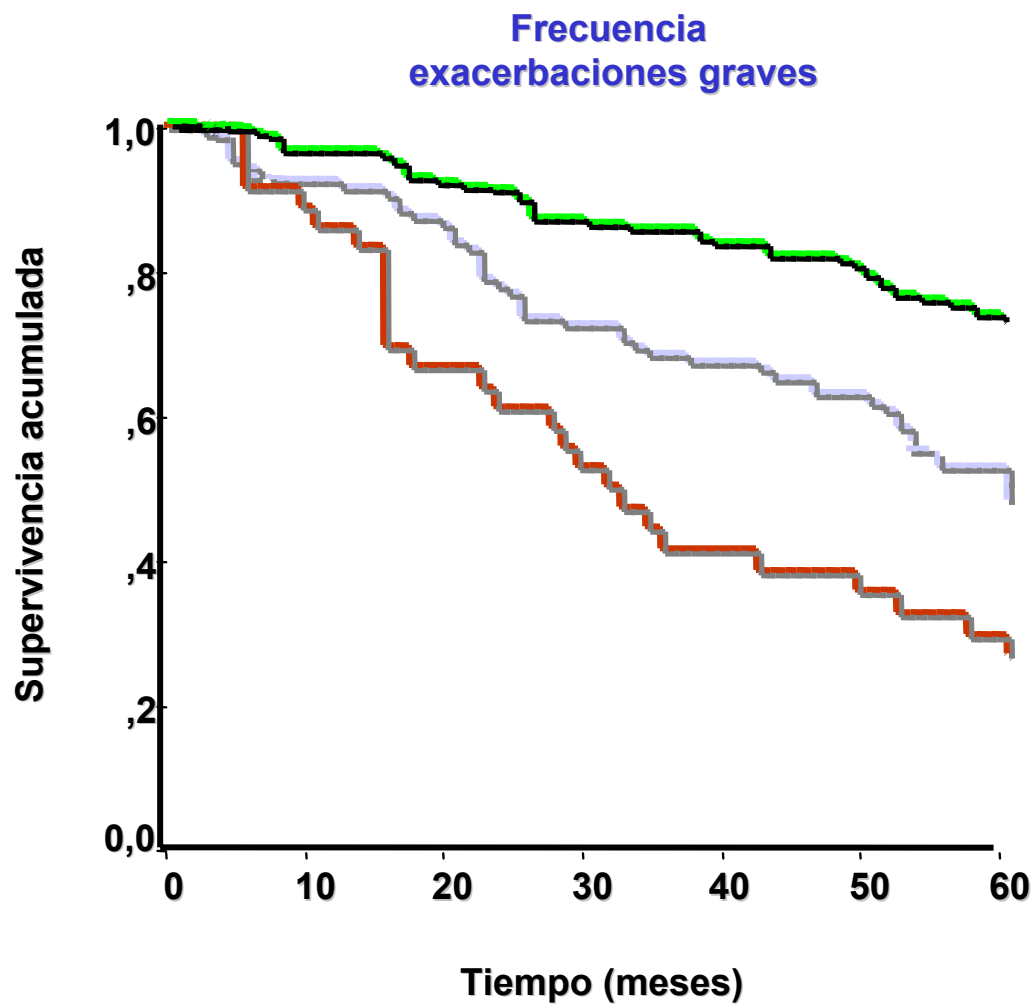
Hiperinsuflación

Ejercicio

Exacerbaciones

Comorbilidad

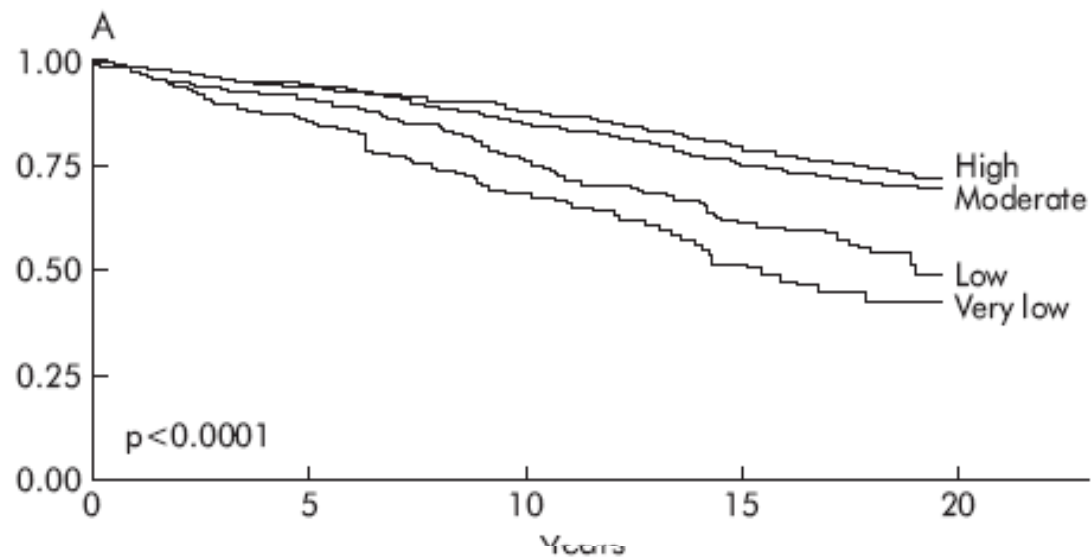
Otros...



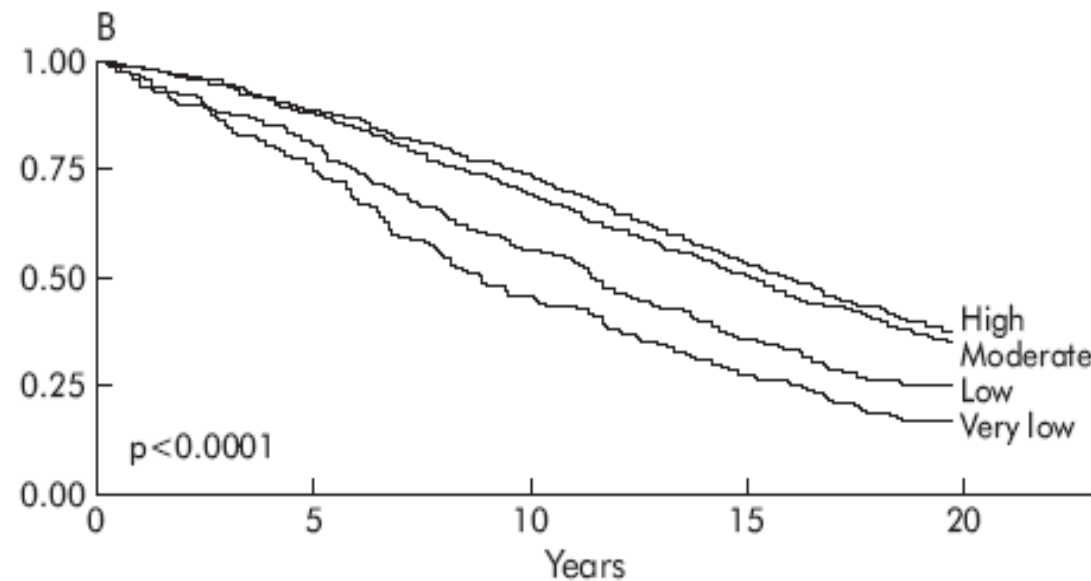
Soler JJ, et al. Thorax 2005; 60: 925-931

Actividad física

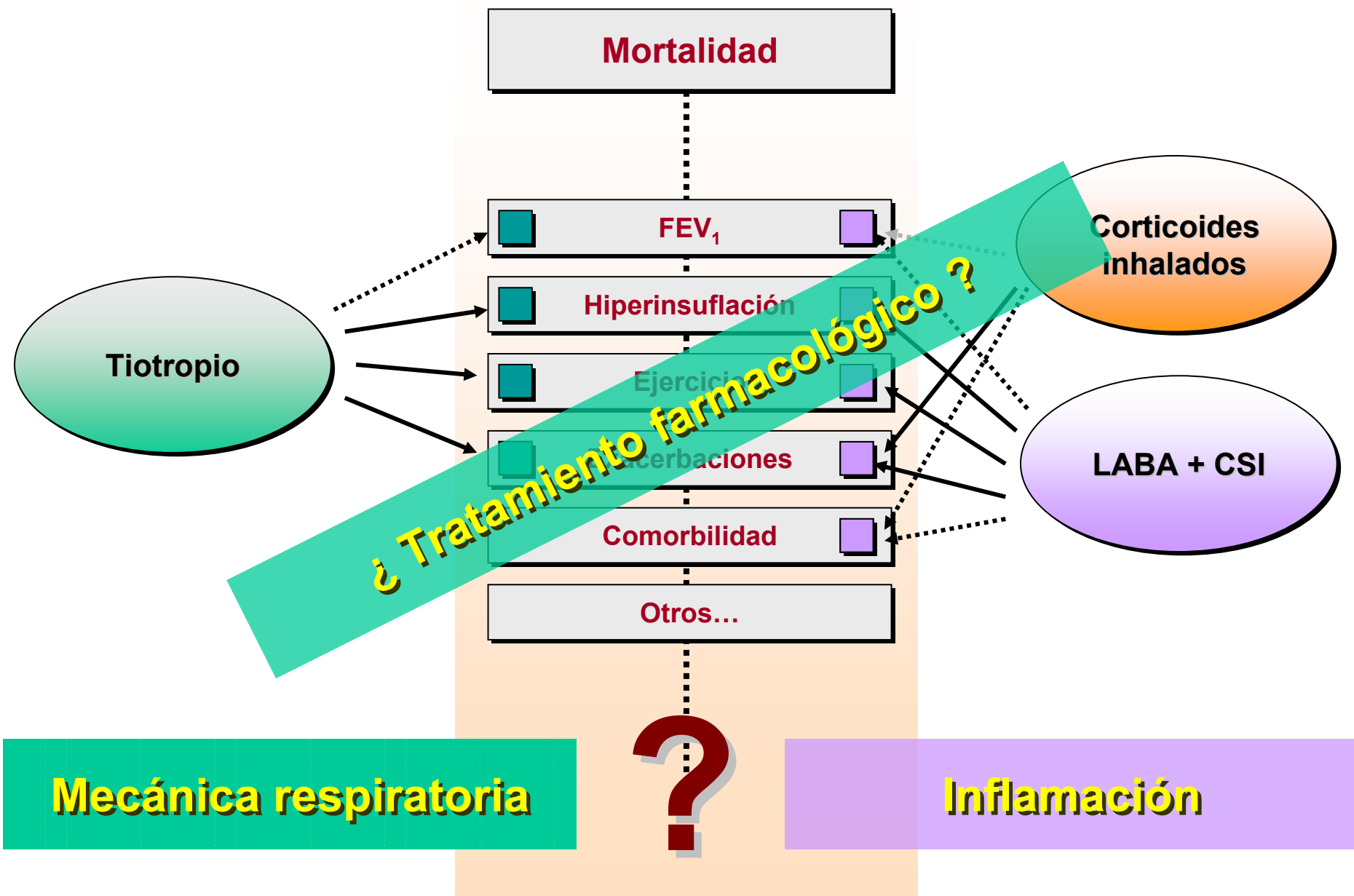
Efecto sobre la hospitalizaciones / mortalidad



Disminuye hospitalizaciones



Disminuye mortalidad



Mortalidad en EPOC: factores desencadenantes y estrategias terapéuticas

1 Causas de muerte

- La dificultad de reconocer la causa específica de muerte

2 Factores de riesgo (pronósticos)

- Principales determinantes pronósticos (modificables)

3 Estudios de intervención farmacológica

- TORCH (Salmeterol + Fluticasona)
- UPLIFT (Tiotropio)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 22, 2007

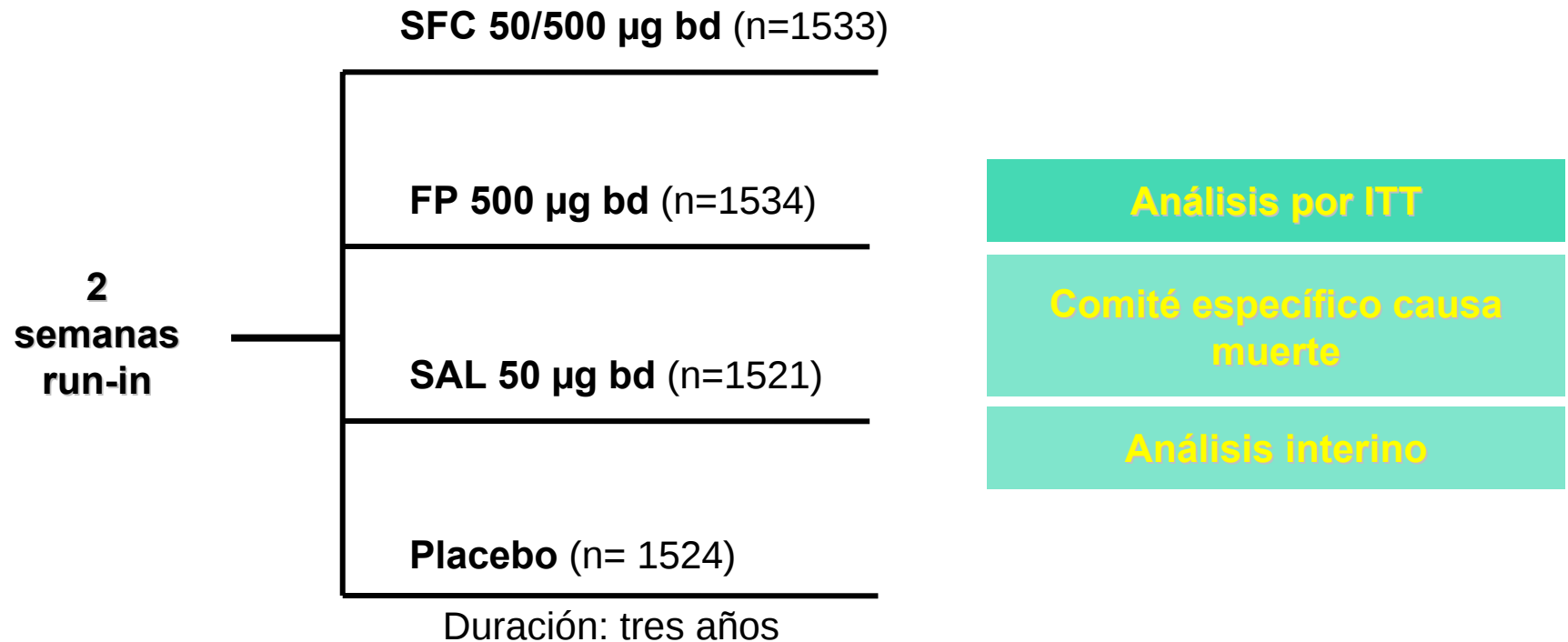
VOL. 356 NO. 8

Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

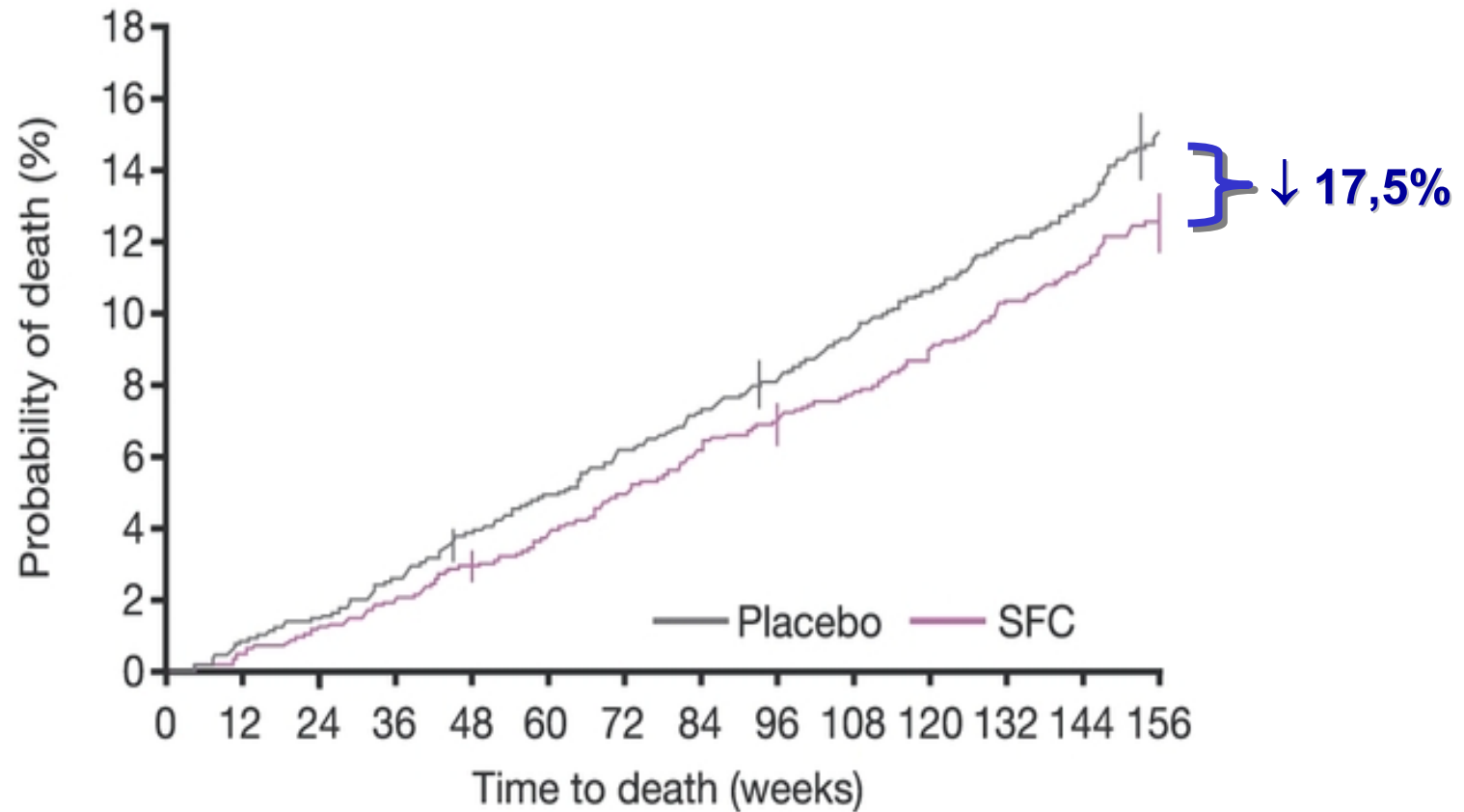
Peter M.A. Calverley, M.D., Julie A. Anderson, M.A., Bartolome Celli, M.D., Gary T. Ferguson, M.D., Christine Jenkins, M.D.,
Paul W. Jones, M.D., Julie C. Yates, B.S., and Jørgen Vestbo, M.D., for the TORCH investigators*

TORCH

Diseño del estudio



HR: 0.825 (IC95%: 0.681 – 1.002, **p=0.052**)



Number	1,524	1,464	1,399	1,293
alive	1,533	1,487	1,426	1,339

Vertical bars are standard errors

HR: 0.825 (IC95%: 0.681 – 1.002, $p=0.052$)

En contra

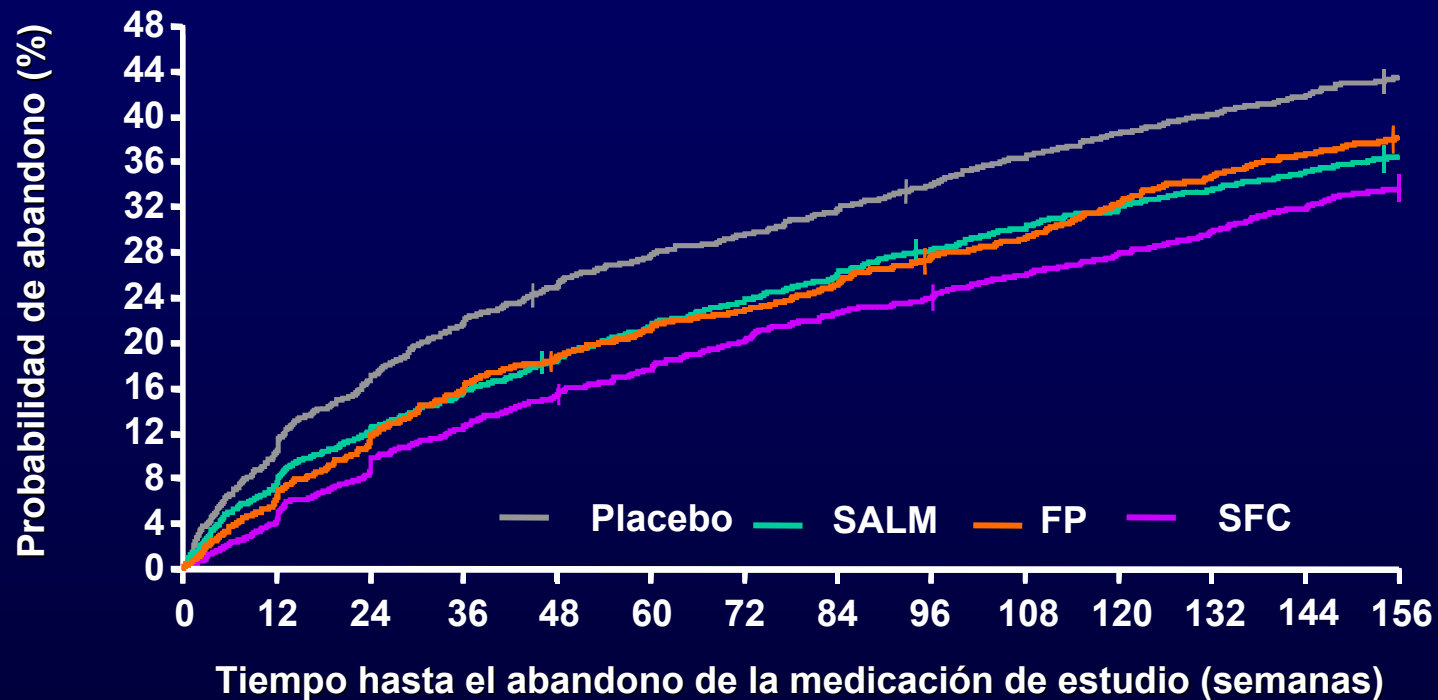
- p = No Significativa
- CE inh: no efecto



A favor

- Escasa reversibilidad
- Menor mortalidad (14.3%)
- Alta tasa de abandonos
- ITT: Placebo recibe tto
- Análisis estadístico de apoyo (Cox multiv.)

Abandonos prematuros del tratamiento



Número	1524	1141	1005	884
	1521	1240	1093	986
	1534	1247	1112	971
	1533	1296	1164	1042

En contra

- $p =$ No Significativa

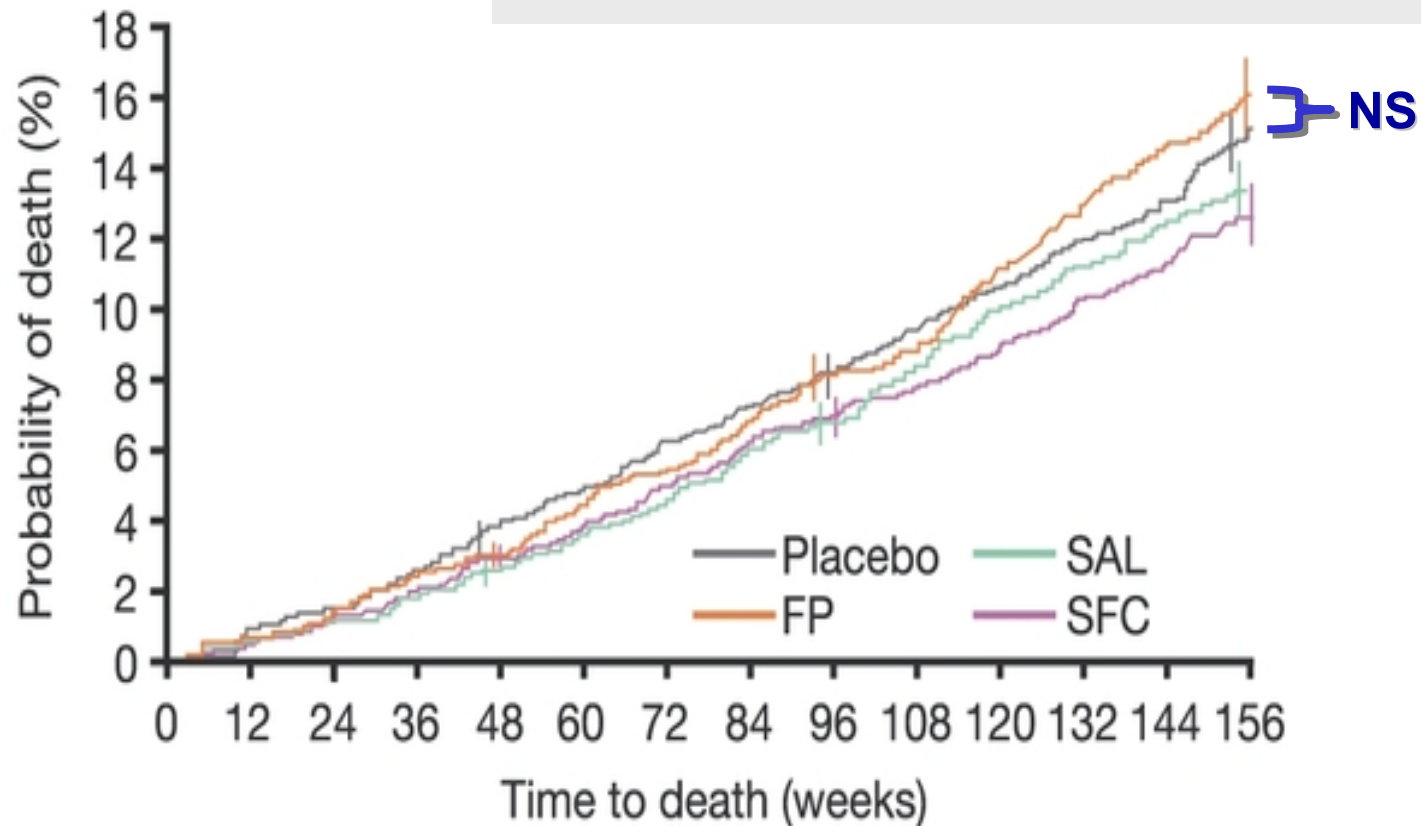
- CE inh: No efecto



A favor

- Escasa reversibilidad
- Menor mortalidad (14.3%)
- Alta tasa de abandonos
- ITT: Placebo recibe tto
- Análisis estadístico de apoyo

HR: 1.060 (IC95%: 0.886 – 1.268)



Number	1,524	1,464	1,399	1,293
alive	1,521	1,481	1,417	1,316
	1,534	1,487	1,409	1,288
	1,533	1,487	1,426	1,339

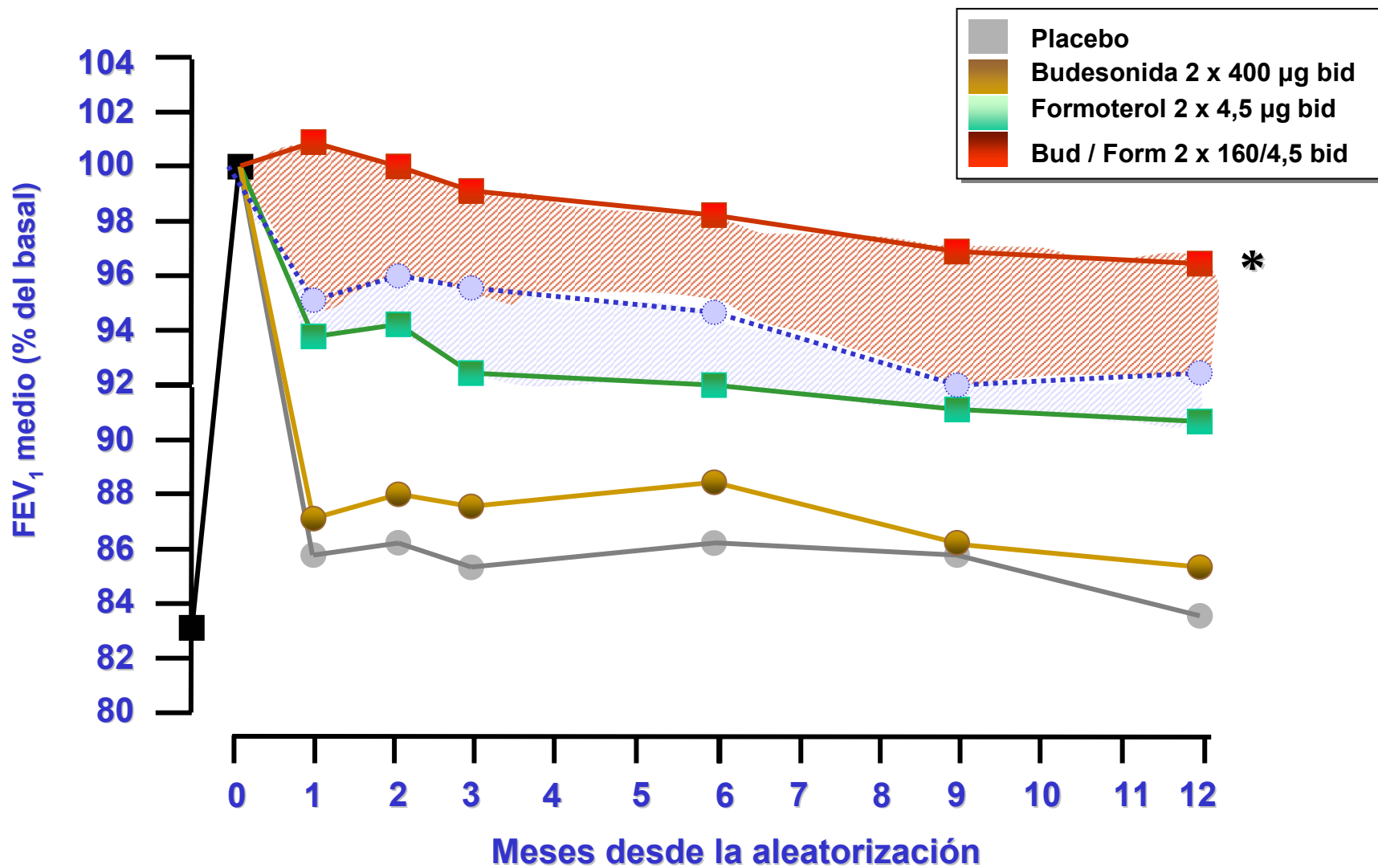
Vertical bars are standard errors

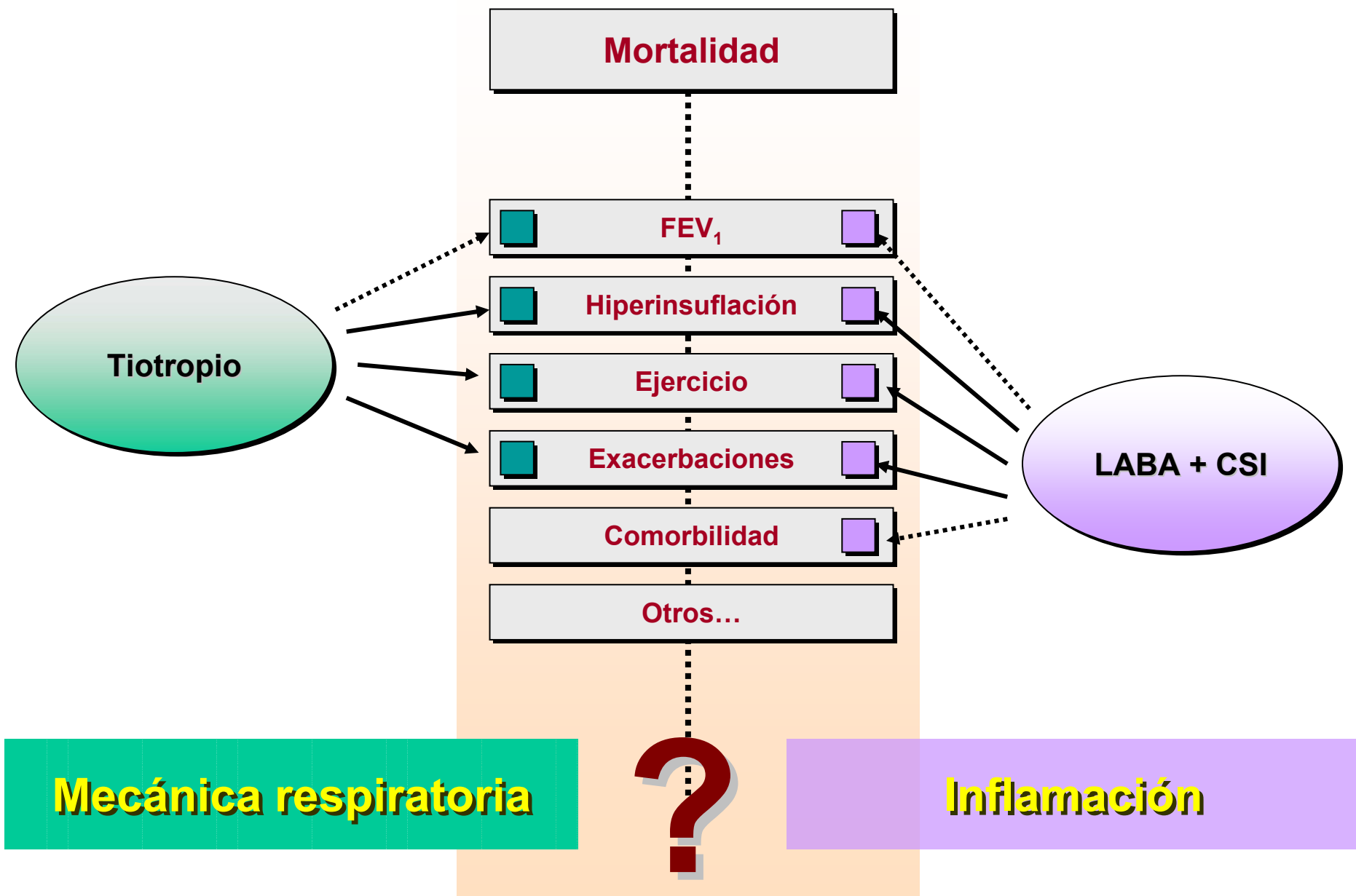
Carverley, et al. New Engl J Med 2007; 356:775-89

Factor	Placebo (A)	Salm (B)	Flu (C)	SFC (D)	Análisis factorial (2 x 2)			
					Salmeterol		Fluticasona	
					Sí (B+D)	No (A+C)	Sí (C+D)	No (A+B)
Nº sujetos	1524	1521	1534	1533	3054	3058	3067	3045
Nº muertes	231	205	246	193	398	477	439	436
Probabilidad de muerte (3 años) (%)	15.2	13.2	16.0	12.6	13.0	15.6	14.3	14.3
HR (IC95%)					0.81 (0.70 – 0.94)		1.00 (0.87 – 1.15)	
p					0.004		0.99	

El análisis factorial asume que cada tratamiento tiene el mismo efecto aditivo en ausencia y presencia de otro tratamiento

FEV₁ (% respecto basal)





The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 9, 2008

VOL. 359 NO. 15

A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Donald P. Tashkin, M.D., Bartolome Celli, M.D., Stephen Senn, Ph.D., Deborah Burkhardt, B.S.N., Steven Kesten, M.D.,
Shailendra Menjoge, Ph.D., and Marc Decramer, M.D., Ph.D., for the UPLIFT Study Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Previous studies showing that tiotropium improves multiple end points in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) led us to examine the long-term effects of tiotropium therapy.

From the David Geffen School of Medicine at the University of California, Los Angeles (D.P.T.); Caritas St. Elizabeth's Medical Center, Boston (B.C.); Glasgow University, Glasgow, Scotland (S.S.).

UPLIFT: Objetivos del estudio

1

Objetivo principal:

- Tasa de caída anual del FEV₁ (pre-broncodilatador y post-broncodilatador)

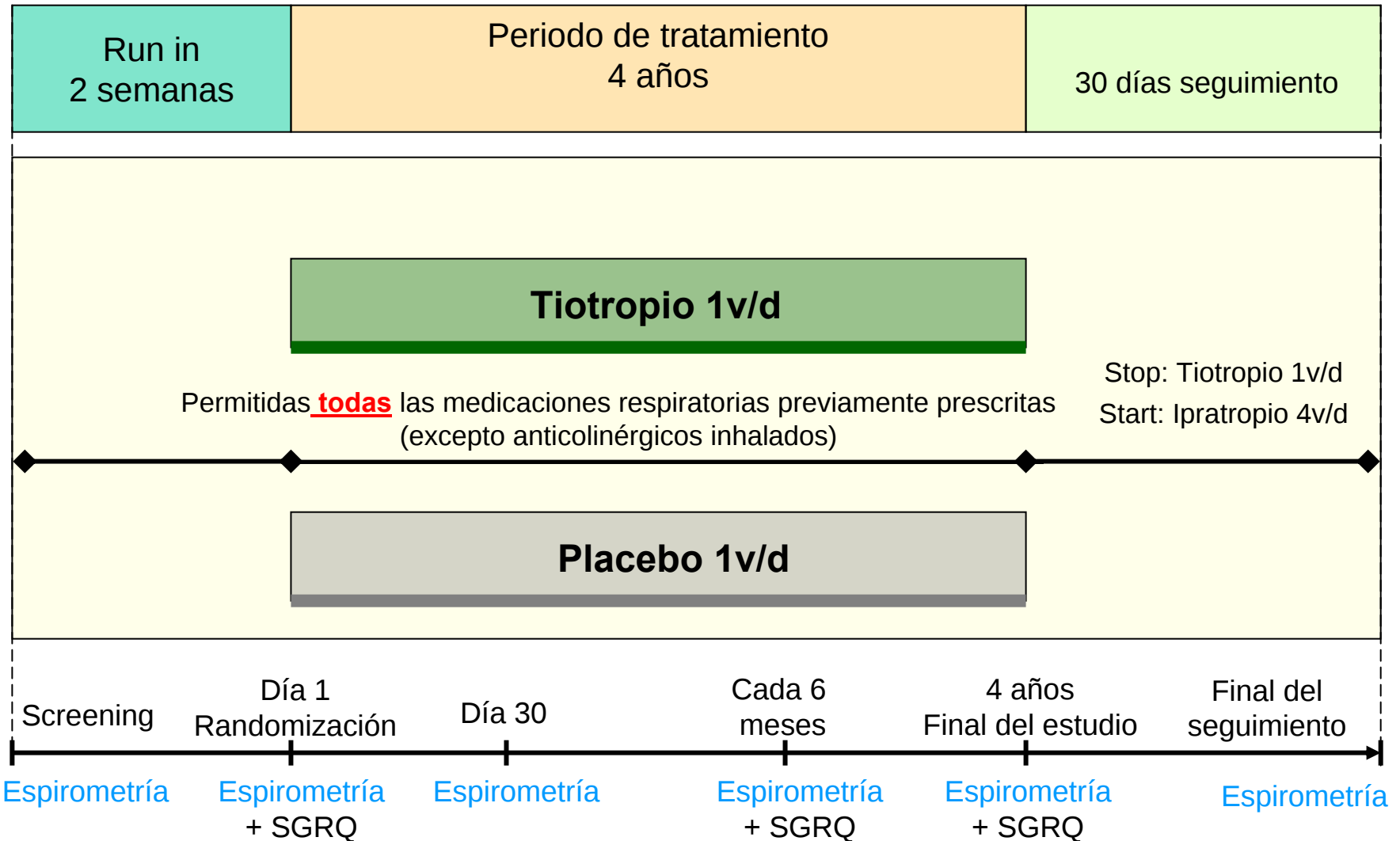
2

Objetivos secundarios:

- Función pulmonar:
 - Tasa de caída anual de la FVC
 - FEV₁, FVC en todas las visitas
- Exacerbaciones:
 - Tiempo hasta primera exacerbación
 - Tiempo hasta primera hospitalización
 - N° de exacerbaciones y hospitalizaciones por e-EPOC
- Calidad de vida relacionada con la salud
- Mortalidad por todas las causas, por causa respiratoria

UPLIFT

DISEÑO DEL ESTUDIO



Medicaciones respiratorias basales y durante el tratamiento⁺

Medicación (% de pacientes)	Tiotropio (n = 2986)		Control (n = 3006)	
	Basal	Durante tratamiento ⁺	Basal	Durante tratamiento ⁺
Cualquier medicación respiratoria	93.4	95.8	93.1	93.8
Anticolinérgicos corta duración	44.9	16.8	44.1	17.3
Beta-agonistas corta duración	68.5	80.5	68.1	78.9
Beta-agonistas larga duración*	60.1	71.7	60.1	72.1
Corticoides inhalados*	61.6	74.0	61.9	73.9
Teofilina	22.8	34.7	23,1	35.2
Corticoides sistémicos	8.4	53.2	8.3	55.0
Mucolíticos	7.4	27.4	6.9	26.7
Antileukotrienos	3.3	4.7	3.1	4.7
O ₂ Suplementario	2.3	12.0	1.9	12.2

+ en cualquier momento durante el tto,
incl. ttos. Corto de exacerbaciones

*Usados solos o en combinación

UPLIFT

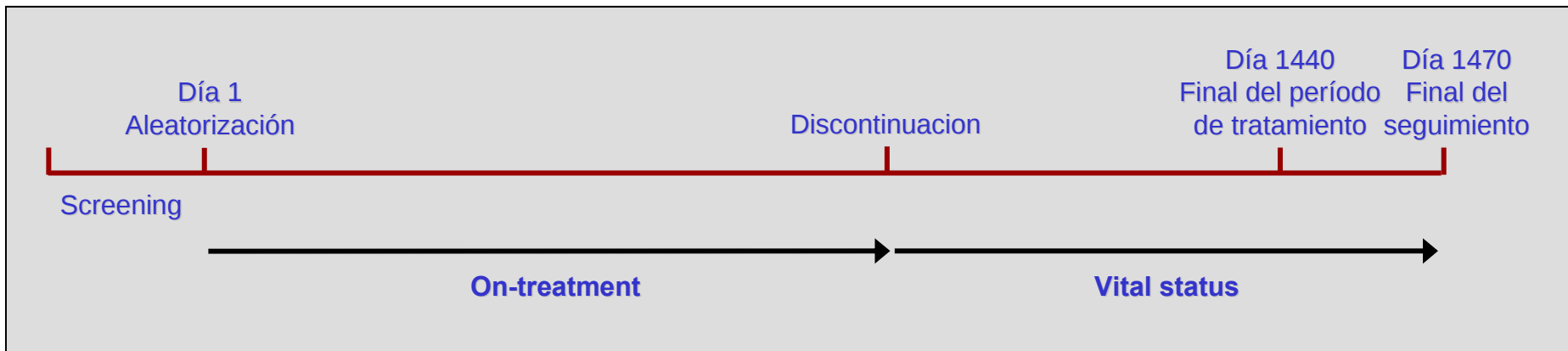
Mortalidad. Tipos de análisis

On-treatment:

- Muertes ocurridas durante el periodo de tratamiento

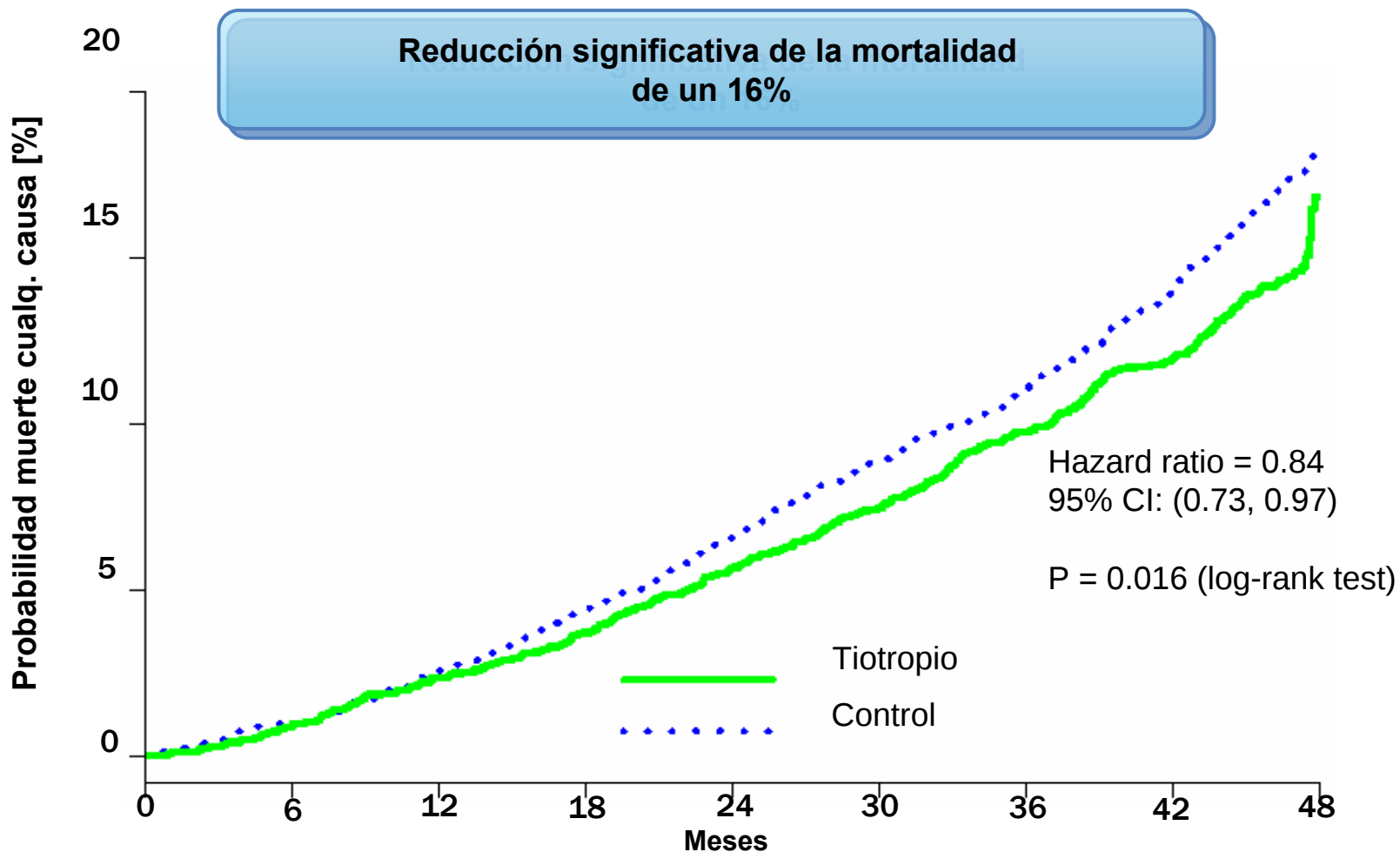
Análisis ITT:

- Muertes on-treatment + “Vital status”
 - Muertes ocurridas en pacientes que abandonaron prematuramente el estudio
 - 4 años de estudio (día 1440)
 - 4 años + 30 días seguimiento (día 1470)

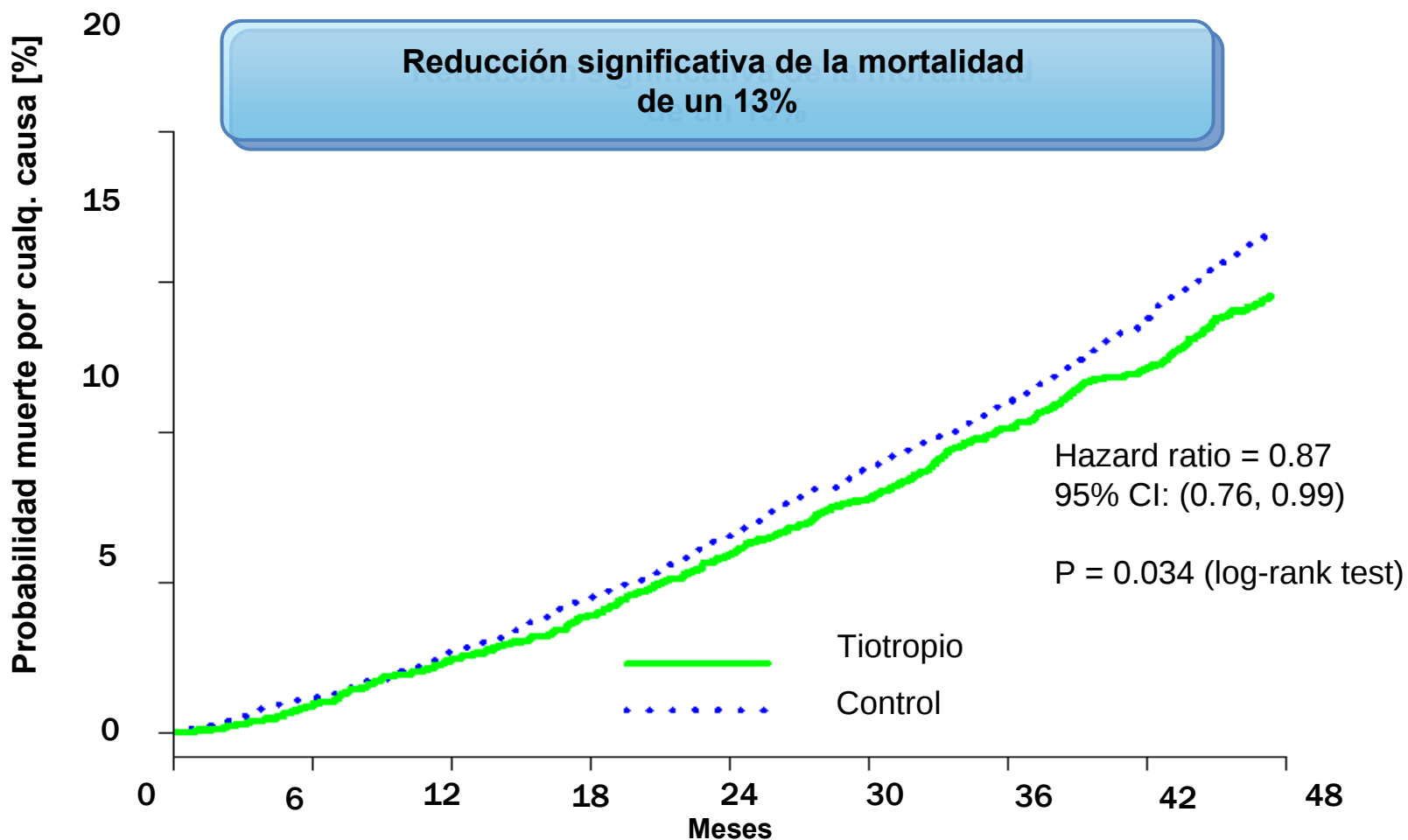


Probabilidad de muerte por cualquier causa

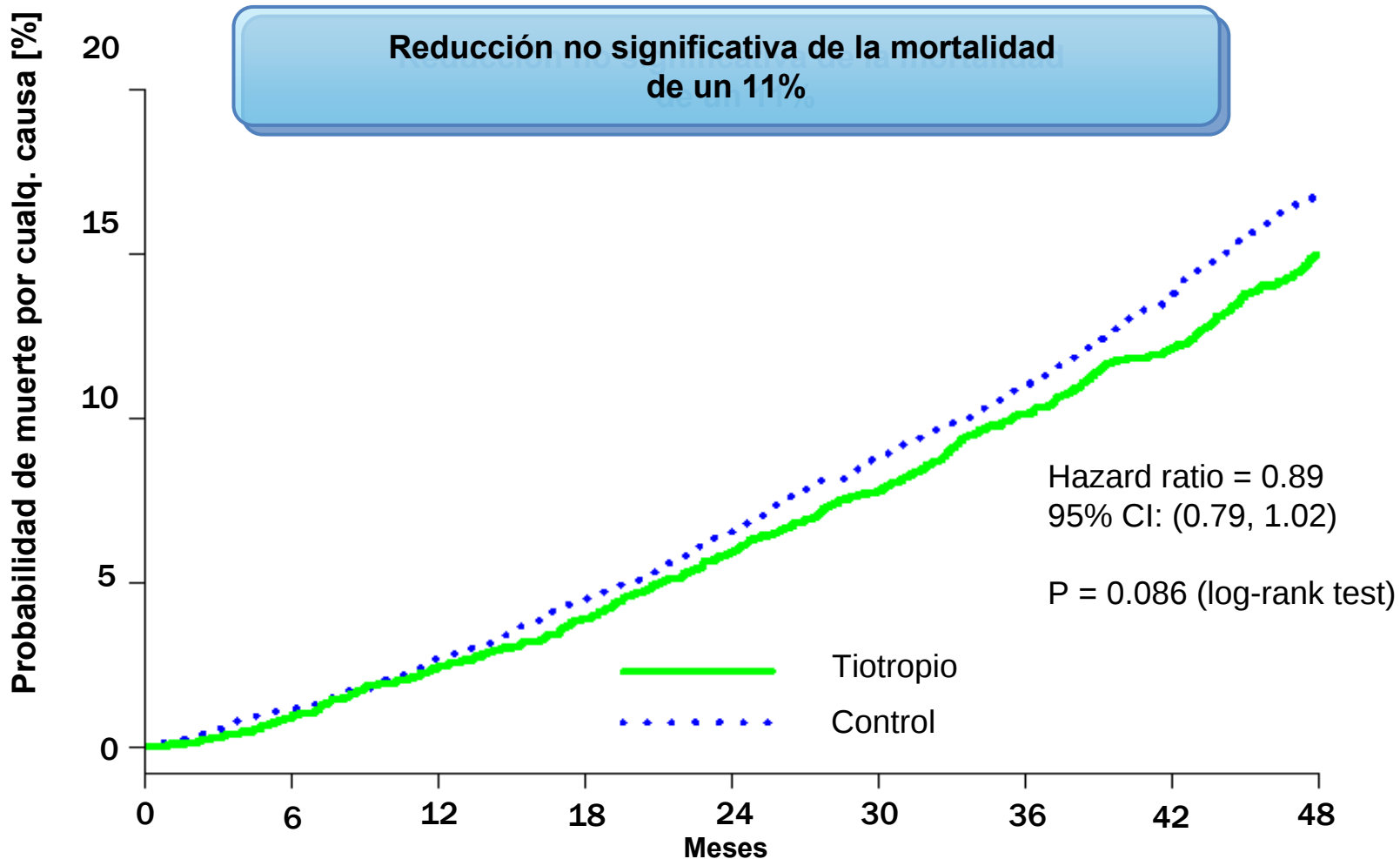
On-Treatment

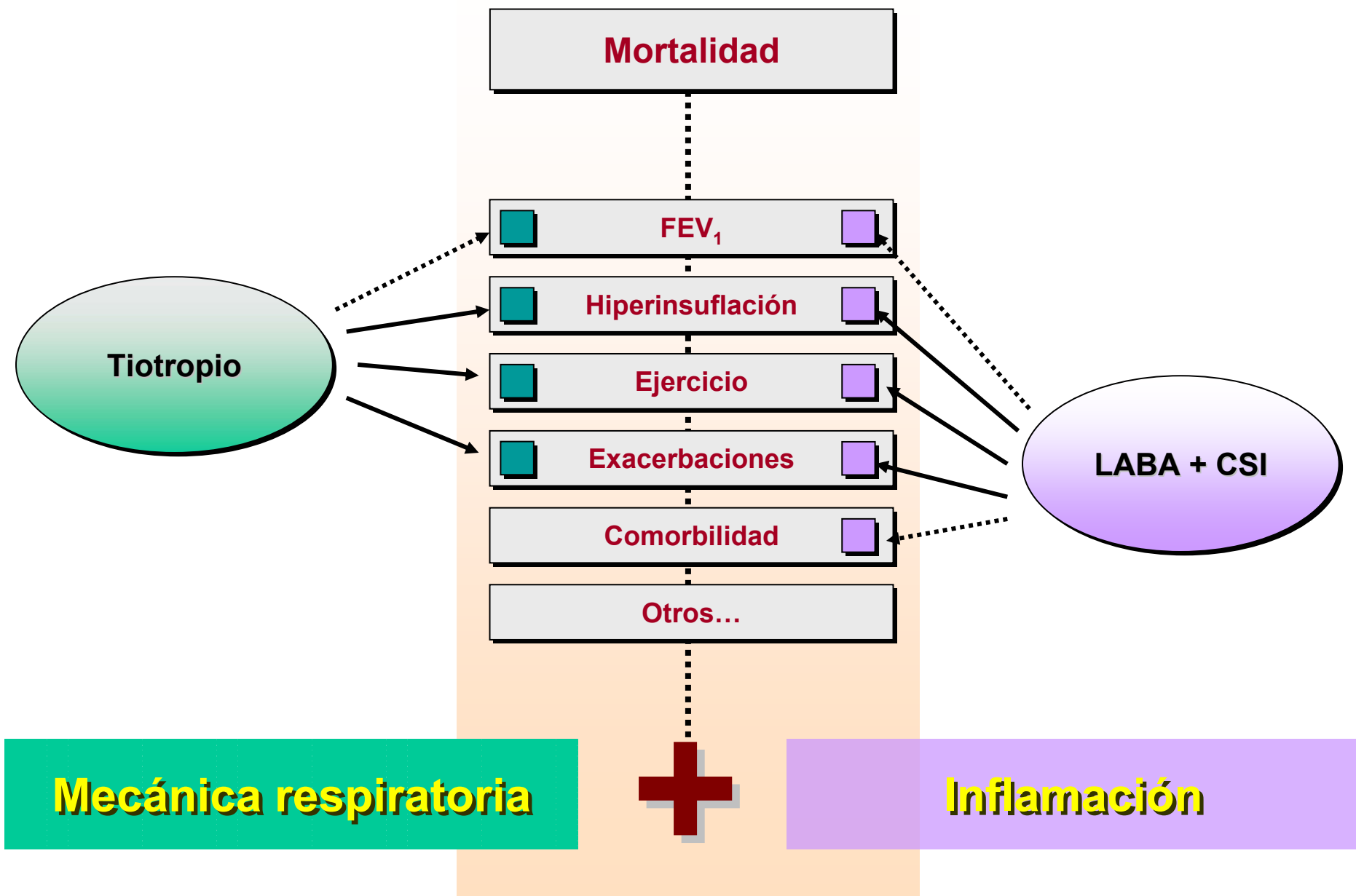


Probabilidad de muerte por cualquier causa ITT (On-Treatment + vital status, 1440 d)



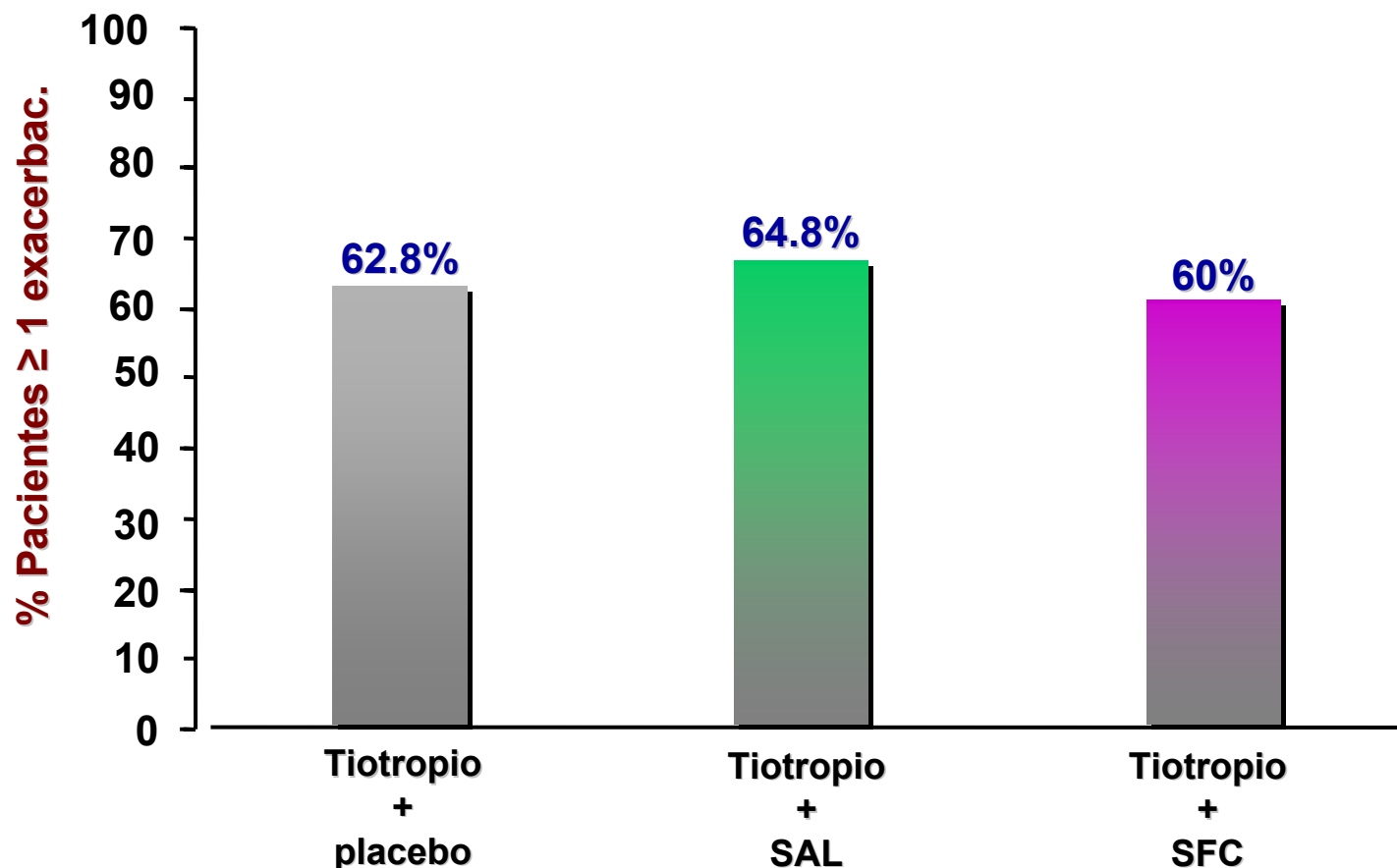
Probabilidad de muerte por cualquier causa ITT (On-Treatment + vital status, 1470 d)





Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone–Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A Randomized Trial



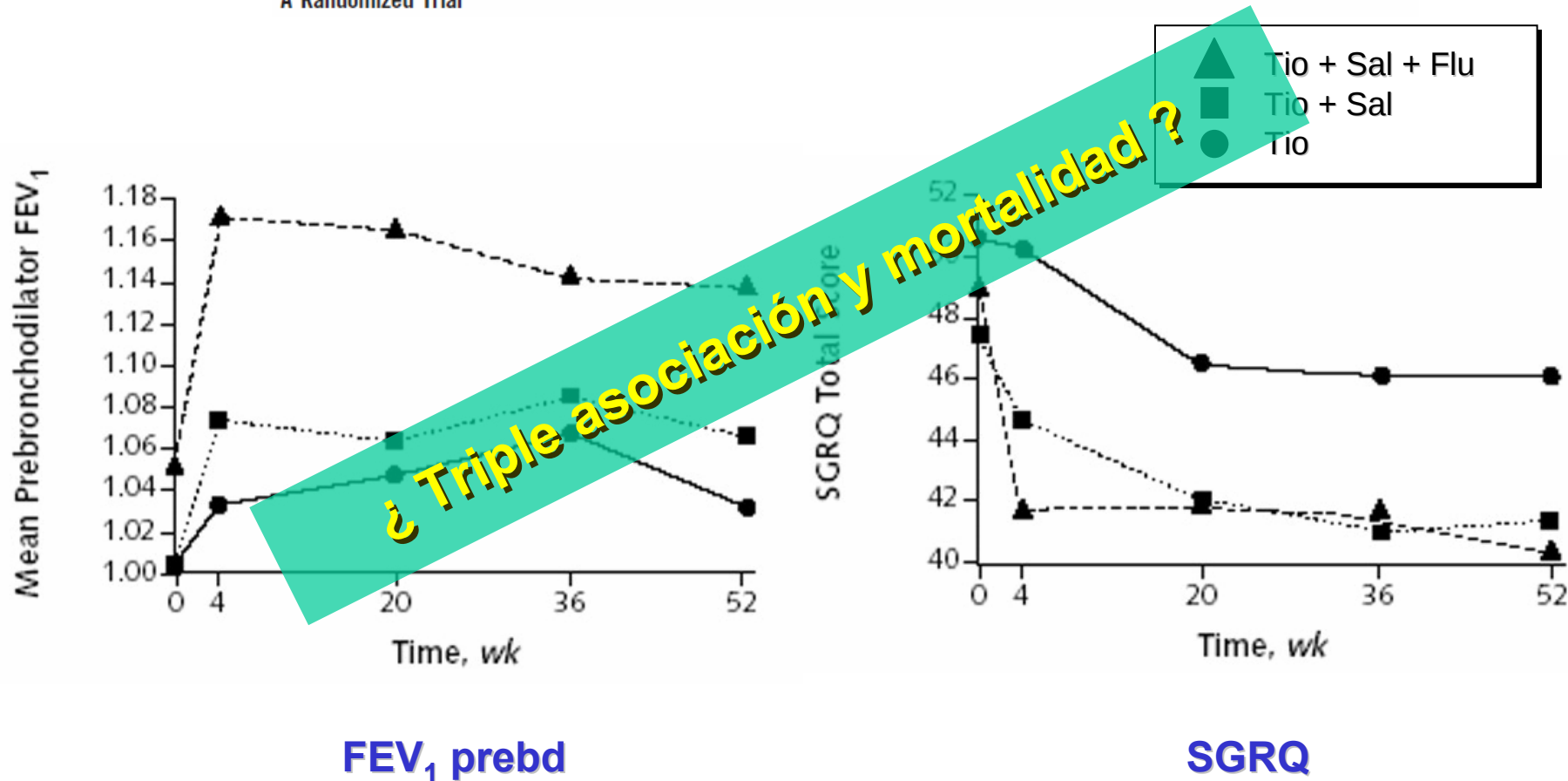
Estudio OPTIMAL

Triple combinación: exacerbaciones

Variables	Tio + placebo (n=156)	Tio + SAL (n=148)	Tio + SFC (n=145)
Ptes ≥ 1 exacerb. - ↓ Riesgo absoluto	98 (62.8)	96 (64.8) - 2.0 (-12.8 – 8.8)	87 (60.0) 2.8 (-8.2 – 13.8)
Media exacerb/año). - vs Tio (IC95%)	1.61	1.75 1.09 (0.84 – 1.40)	1.37 0.85 (0.65 – 1.11)
Visitas urgentes (CAP/U) - vs Tio (IC95%)	185	184 1.06 (0.87 – 1.30)	149 0.81 (0.65 – 1.01)
Hospitalizaciones - vs Tio (IC95)	49	38 0.83 (0.57 – 1.21)	26 0.53 (0.33 – 0.86)

Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone–Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A Randomized Trial



CONCLUSIONES

Mortalidad en EPOC: factores condicionantes y estrategias terapéuticas

1

Causas de muerte en la EPOC

- Difícil precisar la causa específica de muerte
- Causa principal: origen respiratorio (35% EPOC moderada-grave)
- La comorbilidad es muy importante: cardiovascular / neoplasias



Tratamiento integral

CONCLUSIONES

Mortalidad en EPOC: factores condicionantes y estrategias terapéuticas

1 Causas de muerte en la EPOC

2 Factores pronósticos

- FEV₁ → Estamos tocando techo....
¿Binomio FEV₁ – mortalidad ?, en entredicho
- Hiperinsuflación
- Capacidad de ejercicio
- Exacerbaciones
- Comorbilidad

Dejar de fumar
Cirugía de reducción de volumen pulmonar
Actividad física diaria
Vacunación antigripal
Tratamiento de la comorbilidad

CONCLUSIONES

Mortalidad en EPOC: factores condicionantes y estrategias terapéuticas

1 Causas de muerte en la EPOC

2 Factores pronósticos

3 Estudios de intervención

- Terapias

na supervivencia

COPD:

The important thing is not to stop questioning