



REVISIÓN

Estudio UPLIFT - Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium - y subestudios derivados. Resumen bibliográfico de los resultados obtenidos hasta 2024

UPLIFT study - Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium - and derived substudies. Bibliographic summary of the results obtained until 2024

Autores: Callejas González FJ¹, Genovés Crespo M², Cruz Ruiz J¹, Bravo Fernández R¹, Hurtado Fuentes Á³, Martínez Alfonso D⁴, Godoy Mayoral R¹

¹ Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA), Albacete, España.

² Servicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA), Albacete, España.

³ Sección de Neumología. Hospital General de Hellín, Albacete, España.

⁴ Sección de Neumología. Hospital General de Almansa, Albacete, España

Resumen:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo, cuya morbilidad y mortalidad mantiene un incremento sostenido. El tratamiento de esta enfermedad es un reto constante en el campo de la neumología, ya que actualmente existen una amplia gama de broncodilatadores en el mercado. El bromuro de tiotropio, un broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada, durante años ha sido considerado el fármaco *Gold Standard* en el abordaje de esta patología.

El estudio UPLIFT es un ensayo clínico de 4 años de duración (2004-2008), multicéntrico, en el que se comparó el bromuro de tiotropio con placebo. UPLIFT demostró una disminución en el número de exacerbaciones, una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y un buen perfil de seguridad a lo largo del tiempo. La revisión bibliográfica que muestran los autores incluye los múltiples estudios posteriores publicados, desde 2009 hasta la fecha presente, en los que se analizan los resultados obtenidos en UPLIFT de forma paralela, que aportan más datos de los obtenidos en UPLIFT en cuanto a su perfil de seguridad, exacerbaciones y tasas de hospitalización, mortalidad y función pulmonar, entre otras, y confirman el porqué es el tratamiento farmacológico en monoterapia *Gold Standard* en la EPOC

Palabras clave: Uplift, EPOC, tiotropio.

Resume:

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the respiratory problem with the highest prevalence and socioeconomic impact in the world, whose morbidity and mortality maintain a sustained increase. The treatment of this disease is a constant challenge in the field of pulmonology, since there is currently a wide range of bronchodilators on the market. Tiotropium bromide, a long-acting anticholinergic bronchodilator, has for years been considered the Gold Standard drug in the treatment of this pathology.

The UPLIFT study is a 4-year (2004-2008), multicenter clinical trial in which tiotropium bromide was compared with placebo. UPLIFT demonstrated a decrease in the number of exacerbations, an improvement in health-related quality of life (HRQoL), and a good safety profile over time. The bibliographic review shown by the authors includes the multiple subsequent studies published, from 2009 to the present date, in which the results obtained in UPLIFT are analyzed in parallel, which provide more data than those obtained in UPLIFT in terms of their profile of safety, exacerbations and hospitalization rates, mortality and lung function, among others, and confirm why it is the Gold Standard monotherapy drug treatment in COPD.

Keywords: Uplift, COPD, tiotropium.

Introducción:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo, con un creciente interés, pues es la única enfermedad crónica cuya morbilidad y mortalidad mantiene un incremento sostenido^{1,2}.

La EPOC es una enfermedad heterogénea y de alta complejidad caracterizada por presentar una importante variabilidad entre los individuos en cuanto a su presentación clínica, radiológica y funcional, así como su

progresión. Por todo ello, en los últimos tiempos se han intentado caracterizar distintos fenotipos o características clínicas tratables que intenten agrupar a los pacientes para una mejor aproximación y optimización del tratamiento y, por tanto, conseguir beneficios en su calidad de vida y pronóstico^{1,2}.

Por tanto, los principales esfuerzos para abordar la magnitud de este problema deben centrarse en la precoz identificación de estos enfermos y en una correcta

clasificación de los mismos para lograr una optimización y mejoría en su tratamiento y, en consecuencia, en su calidad de vida y pronóstico.

Opciones terapéuticas actuales

Los objetivos del tratamiento en la EPOC son intentar aliviar los síntomas crónicos derivados de la enfermedad, disminuir tanto la frecuencia como la gravedad de las agudizaciones y, en la medida de lo posible, mejorar el pronóstico. Con respecto al abordaje de esta enfermedad existen una serie de medidas generales que debemos de recomendar en todos nuestros pacientes, esto es, dejar de fumar, una adecuada nutrición, realizar ejercicio físico y rehabilitación respiratoria y muscular, un adecuado control y tratamiento de las comorbilidades asociadas y recibir la vacunación antigripal estacional anual y la antineumocócica conjugada y/o polisacárida, y el tratamiento farmacológico, actualmente en discusión al existir múltiples opciones terapéuticas^{1,2}.

La base del tratamiento de la EPOC es la broncodilatación de larga duración, bien con anticolinérgicos o *LAMAs* (bromuro de tiotropio, glicopirronio y umeclidinio, de 24 horas de duración; y aclidinio y glicopirrolato, de 12 horas de duración), bien con beta-2 adrenérgicos o *LABAs* (salmeterol y formoterol, ambos de 12 horas de duración, y ultraLABAs, como el indacaterol, olodaterol y vilanterol, con una duración de 24 horas)^{1,2}. En fases más avanzadas de la enfermedad, por aumento de la sintomatología o por empeoramiento de la función pulmonar, se recomienda la combinación de ambas terapias, la broncodilatación dual o doble broncodilatación. La broncodilatación dual puede prescribirse con dos broncodilatadores por separado (*LAMA + LABA*) o mediante una combinación fija de ambas familias *LAMA / LABA* (glicopirronio / indacaterol, umeclidinio / vilanterol, formoterol / aclidinio y tiotropio / olodaterol)¹⁻³.

El uso de los corticoides inhalados en la EPOC estaría recomendado a dosis medias en pacientes con solapamiento de clínica de asma y EPOC, en pacientes con eosinófilos en sangre periférica, al menos, por encima de 100/mm³, exacerbaciones frecuentes o muy sintomáticas, a pesar del tratamiento con doble broncodilatación^{1,2,4}.

Por último, también podrían valorarse otros fármacos orales como el roflumilast, un Inhibidor de la Fosfodiesterasa 4 (IPD4), o las teofilinas, en función de las características clínicas de los pacientes, así como, en estadios de la enfermedad que así lo precisasen, la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD), la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o el tratamiento paliativo (opiáceos como la morfina, entre otros)^{1,2,3,22}.

Estudios destacables

Dada la amplia variedad de terapias inhaladas desarrolladas en los últimos años, han aparecido innumerables publicaciones precedidas de múltiples investigaciones y estudios realizados para valorar la eficacia y seguridad y los efectos sobre el control de esta patología.

Pero, sin ninguna duda, a pesar de todo, a día de hoy, el tiotropio, con un mayor desarrollo, una experiencia clínica previa de tantos años y una importante evidencia científica existente es considerado el fármaco inhalado en monoterapia *Gold Standard* o de referencia en la actualidad para la EPOC⁵.

De hecho, el estudio *UPLIFT* (*Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*), y el estudio *TORCH* (*The Towards a Revolution in COPD Health*), son probablemente los ensayos clínicos de mayor relevancia en el campo de la EPOC hasta la aparición en los últimos años de la triple terapia en dispositivos fijos. Ambos estudios, ampliamente relacionados, buscaban analizar los efectos de los broncodilatadores de acción prolongada en los pacientes EPOC⁶. Evaluaron la mortalidad, el posible enlentecimiento del deterioro de la función pulmonar, las exacerbaciones, la mejora en la calidad de vida (CVRS), supervivencia y el perfil de seguridad de los fármacos estudiados, comparando salmeterol/ fluticasona frente a placebo (*TORCH*) y tiotropio frente a placebo (*UPLIFT*)^{5,6,7}.

Desde 2002, han surgido múltiples ensayos clínicos y metaanálisis que revisan la eficacia de los broncodilatadores de acción prolongada en la EPOC. Las limitaciones que presentan estos estudios se deben principalmente al pequeño tamaño muestral que disponen y a los cortos periodos de seguimiento. Un análisis retrospectivo previo controlado con placebo sugirió que el tiotropio podría retrasar el inicio de la acelerada disminución de la función pulmonar que caracteriza la EPOC. *UPLIFT* representaba un esfuerzo para confirmar esta observación y ofreció una oportunidad única para comprender mejor el uso de tiotropio como primer medicamento de mantenimiento en la EPOC. Tanto es así, que todavía hoy se siguen publicando estudios con información y datos analizados del *UPLIFT*⁵.

Tiotropio

A la hora de comprender los posibles efectos del tiotropio es de vital importancia tener conocimiento del nivel al que actúa este broncodilatador. El sistema colinérgico es el principal componente en la obstrucción de las vías aéreas en la EPOC y es la causa de la broncoconstricción y de la hipersecreción mucosa, además, es potencialmente reversible. Las fibras colinérgicas presinápticas parten del tronco cerebral y, a través del nervio vago, llegan a los ganglios parasimpáticos. Aquí es donde se produce la sinapsis neural y surgen las fibras posganglionares que

inervarán la musculatura lisa o las glándulas mucosas. La estimulación del nervio vago provoca la liberación de acetilcolina, que actúa al activar los diferentes receptores muscarínicos (M1, M2 y M3). El tiotropio produce sus efectos broncodilatadores por su unión a los receptores muscarínicos M3 y M1 del músculo liso bronquial. Posee también una lenta disociación del receptor M3 lo que da lugar a una vida media larga (el tiotropio 35 horas frente al ipratropio, 16 minutos). Esto permite una dosificación única diaria y, por tanto, facilita el cumplimiento⁶.

UPLIFT y subestudios posteriores

UPLIFT^{5,6}

Diseño del estudio UPLIFT⁵

UPLIFT fue un ensayo clínico de 4 años de duración (2004-2008), multicéntrico (475 centros participantes), multinacional (37 países de Europa, Asia, África, Australia y América), de grupos paralelos, controlado con placebo, aleatorizado (se incluyeron 8019 pacientes, de los que finalmente se aleatorizaron 5993) y doble ciego. Los pacientes se distribuyeron al azar en una relación 1:1 para recibir tiotropio o placebo más su tratamiento habitual. A todos los pacientes se les permitió el uso de todas las terapias de mantenimiento (agonistas de acción corta y prolongada; teofilinas y esteroides inhalados), excepto anticolinérgicos inhalados. Por tanto, el 93% de los pacientes asociaron otro tipo de medicación respiratoria concomitante (el 71.7% en la rama de tiotropio y el 72.1% del grupo placebo recibieron β2-agonistas de acción prolongada y el 74% de los pacientes en ambos grupos, esteroides inhalados).

Los criterios de inclusión fueron: consumo de tabaco superior a 10 paquetes al año y el volumen espiratorio forzado inicial en 1 segundo (FEV1) postbroncodilatador, en las visitas 1 y 2, igual o inferior al 70% del valor teórico de referencia, no siendo el criterio de reversibilidad excluyente. Además, los pacientes debían referir estabilidad en la medicación respiratoria en las 6 semanas previas a la inclusión en el estudio.

La variable primaria considerada en UPLIFT fue la tasa de caída del FEV1 pre y postbroncodilatador, y se analizó la mortalidad por todas las causas como una variable secundaria de seguridad. La mortalidad se evaluó con un análisis con intención de tratar (ITT), realizando, por tanto, un estrecho seguimiento del estado vital de los pacientes durante el desarrollo del estudio y tras haberlo abandonado. 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 y no se analizaron atendiendo a los criterios ITT (**Imagen 1**,

Objetivos estudio UPLIFT, e **Imagen 2**, Características de los pacientes incluidos en estudio UPLIFT).

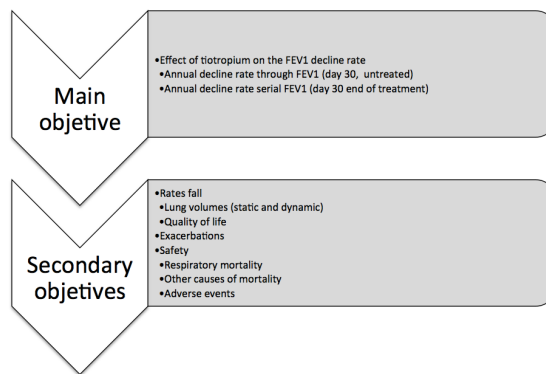


Imagen 1, Objetivos estudio UPLIFT

	Tiotropium n=2986	Placebo n=3006
Age (years)	64.5±8.4	64.5±8.5
% Males	75	74
Active smokers	29	30
GOLD stage		
II	46	45
III	44	44
IV	8	9
SGRQ	45.7±17.0	46.0±17.2
Pretreatment	61.6	61.9
IC	60.1	60.1
LABA		
FEV1:		
Prebronch (l)	1.10±0.40	1.09±0.40
Postbronch (l)	1.33±0.44	1.32±0.44
Postbronch (%)	47.7±12.7	47.4±12.6

Imagen 2, Características de los pacientes incluidos en estudio UPLIFT

Función pulmonar^{5,6}

El FEV1 siempre se ha considerado como un marcador de progresión de la EPOC. Estudios publicados hasta la fecha sugerían que el tiotropio podría limitar la caída del FEV1 pre y post broncodilatador, observándose descensos del FEV1 postbroncodilatador anual de entre 47-69 ml/año en los grupos placebo y de 44-57 ml/año en los grupos de tratamiento con tiotropio. Por el contrario, los resultados que se obtuvieron en el estudio UPLIFT no fueron los esperados a este respecto, puesto que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, siendo la tasa de caída media del FEV1 prebroncodilatador de 30 ml/año y de 41 ml/año en el FEV1 postbroncodilatador. Estos resultados se han considerado que podrían ser secundarios principalmente a dos aspectos: uno, que la tasa de fumadores activos (30% en el estudio UPLIFT) era menor que en otros estudios descritos hasta la fecha, o dos, que esté relacionado con el posible efecto que puede asociar la medicación concomitante que se prescribió en los pacientes incluidos en el estudio. Los datos obtenidos sugerían que la medicación asociada pudo ejercer acción y, además, establecer un cierto efecto techo. Sin embargo, hay que destacar que, en el grupo del

tiotropio, los valores medios de FEV1 y FVC antes y después de la broncodilatación mostraron mejoras significativas que se mantuvieron en todo momento después de la aleatorización. Además, en un análisis *post-hoc* del subgrupo de 1554 pacientes que no estaban recibiendo o los corticoesteroides inhalados o los betaagonistas de acción prolongada al inicio del estudio, las diferencias entre grupos en la tasa de disminución del FEV1 postbroncodilatador se observaron en favor de tiotropio, en comparación con placebo (40 ± 3 ml en el grupo de tiotropio y 47 ± 3 ml en el grupo de placebo, $P = 0.046$).

Exacerbaciones^{5,6}

Las exacerbaciones frecuentes se asocian con una mayor y más rápida disminución de la función pulmonar, disminuyen la calidad de vida del paciente y aumentan la mortalidad. Las tasas de mortalidad en los pacientes hospitalizados por una exacerbación de la EPOC oscilan según informes de un 4 a un 30%. Por otro lado, las exacerbaciones de la EPOC también incurren en un importante carga asistencial y grandes costes económicos, hablando de cifras que alcanzan un consumo de hasta un 68% de los gastos médicos para los pacientes con EPOC. En varios ensayos clínicos se reveló que el tiotropio redujo las exacerbaciones en comparación con el placebo y salmeterol. En el caso del *UPLIFT*, el tiotropio produjo una reducción de hasta el 14% en el número global de exacerbaciones frente a placebo, así como un retraso significativo en el tiempo hasta la primera hospitalización, con una mediana de 16.7 meses (IC 95%, 14.9-17.9) en el grupo de tiotropio y 12.5 meses (IC del 95%, 11.5-13.8) en el grupo placebo.

Algunos autores consideraron que la similitud de los resultados observados en cuanto al número global de exacerbaciones y también el de hospitalizaciones en la rama de salmeterol/fluticasona del estudio *TORCH* frente al grupo placebo y los resultados del *UPLIFT*, pudieron ser secundarios también a la medicación concomitante permitida en este último. Sin embargo, el ensayo clínico *OPTIMAL* (comparó el tiotropio con el tiotropio/salmeterol en doble asociación y con tiotropio/salmeterol/fluticasona en triple asociación) no demostró 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. Por otro lado, al evaluar las hospitalizaciones, se observó una reducción que alcanzaba el 33% en el riesgo relativo de hospitalización favorable a la triple asociación.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)^{5,6}

El estudio *UPLIFT* buscaba comprobar si el tiotropio provocaba un enlentecimiento del CVRS mediante el cuestionario específico *St. George's Respiratory*

Questionnaire (SGRQ). Se observaron diferencias significativas a favor de tiotropio en el *SGRQ* (que van desde 2.3 a 3.3 unidades, $P < 0.001$), aunque las diferencias en promedio estuvieron por debajo de lo que se consideraba clínicamente relevante. Aún así, la proporción de pacientes que superó este umbral siempre fue superior para la rama con tratamiento activo (1 año (49% vs. 41%), 2 años (48% vs. 39%), 3 años (46% vs. 37%) y 4 años (45% vs. 36%) ($p < 0.001$ para todas las comparaciones).

Mortalidad^{5,6}

El estudio *UPLIFT* generó polémica sobre la potencial reducción de la mortalidad del tiotropio. Este estudio añadió como variable secundaria el estudio de la mortalidad, realizando dos análisis por intención de tratar (ITT). Uno realizado al finalizar el estudio en el que fallecieron 921 pacientes (14.4% en el grupo tratado con tiotropio y 16.3% en el grupo control), produciéndose, por tanto, una reducción significativa de muerte del 13% en el grupo que recibió tiotropio; y otro a los 30 días de finalizar el estudio, en el que fallecieron 941 pacientes (14.9% del grupo que recibió tiotropio y 16.5% placebo) y no se alcanzó significación estadística (reducción del 11% en la mortalidad; HR: 0.89; IC del 95%: 0.79-1.02). Una de las hipótesis que se barajaron fue debida a la pérdida de información sobre el estado vital de los pacientes, ya que al finalizarlo se disponía de un 97% de esta información mientras que a los 30 días de la finalización sólo se recopiló el seguimiento del 75%.

Aún así, numerosos autores defienden el efecto favorable de los broncodilatadores de acción prolongada sobre la supervivencia, no siendo desdeñable los efectos sumatorios que ofrecen los fármacos antiinflamatorios.

Perfil de seguridad^{5,6}

La seguridad del fármaco se controló a través de la colección de informes de efectos adversos, efectos adversos graves y efectos fatales mientras los pacientes estaban recibiendo el fármaco de estudio (incluyendo el último día de un fármaco en estudio más 30 días). Uno de los principales objetivos del estudio *UPLIFT* fue despejar las dudas que habían surgido recientemente sobre varios estudios que alertaron en relación al riesgo cardiovascular de los anticolinérgicos. *UPLIFT* no sólo desmintió este hecho, sino que además mostró una reducción significativa en la morbilidad cardiovascular global, destacando una disminución específica de los efectos adversos graves por insuficiencia cardíaca congestiva y de los ingresos por infarto agudo de miocardio.

Los eventos adversos registrados fueron reportados por 92.6% del grupo de tiotropio y 92.3% del grupo placebo. Las proporciones de efectos adversos graves fueron 51.6% en el grupo de tiotropio y 50.2% en el grupo

placebo; efectos fatales en 381 pacientes (12.8%) en el grupo del tiotropio y 411 (13.7%) en el grupo placebo. En el grupo de tiotropio, en comparación con el grupo placebo, los efectos adversos más comunes fueron las causas respiratorias: exacerbaciones de la EPOC (64.8% y 66.1%, respectivamente), la neumonía (14.5% y 13.9%) y la disnea (12.2% y el 14.7%).

Subestudios posteriores (Tabla 1. Subestudios derivados del *UPLIFT*)

Tras la publicación de *UPLIFT* han aparecido gran cantidad de subanálisis posteriores en la literatura que analizan los numerosos datos obtenidos.

En 2009, *Decramer et al*⁷ buscaban analizar los resultados del tiotropio en las primeras etapas de la enfermedad, basándose en los datos recopilados en el estudio *UPLIFT*. Para ello, realizaron un análisis de subgrupos incluyendo los pacientes con estadio II de la GOLD (2739 participantes). La tasa de disminución de la media del FEV1 postbroncodilatador fue menor en el grupo de tiotropio que en el grupo control (43 ml/año frente a 49 ml/año y la tasa de disminución del prebroncodilatador no observó diferencias entre los grupos (35 ml/año frente a 37 ml/año). Por tanto, este estudio concluyó que el tiotropio reducía la tasa de disminución del FEV1 postbroncodilatador en pacientes con GOLD II, sugiriendo la importancia del inicio del tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad. Posteriormente, estos hallazgos fueron respaldados por un estudio similar en 2012 por *Tashkin et al*⁸, donde de los 1210 pacientes, 632 tratados con tiotropio y 578 con placebo, que presentaban un FEV1 postbroncodilatador $\geq 60\%$ (rango 60-78%), los tratados con tiotropio presentaron una menor caída del FEV1 (41 ml/año frente a 49 ml/año; $p = 0.07$) y mejores valores prebroncodilatadores (32 vs. 37 ml/año, $p = 0.24$). Además, tiotropio redujo el riesgo de exacerbaciones (HR [95% CI] = 0.83 [0.71, 0.96]) y la mortalidad a los cuatro años del día definido como fin de tratamiento (HR [95% CI] = 0.66 [0.45, 0.96]), lo que confirmaba la eficacia clínica del tiotropio en pacientes GOLD II con un FEV1 predicho $\geq 60\%$.

En 2010, *Morice et al*⁹ presentaron un análisis *post-hoc* comparando 356 pacientes del estudio *UPLIFT* con EPOC menores de 50 años. Los pacientes más jóvenes tuvieron un FEV1 medio de 1.24 litros (39% teórico) y una alteración relacionada con la calidad de vida (*St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)*) en comparación con toda la población de *UPLIFT*. El tiotropio se asoció con una mejora sostenida en la caída del FEV1 en la espirometría, esto es, el FEV1 post-broncodilatador fue de 58 ml/año (placebo) frente a 38 ml/año (tiotropio) y el pre-broncodilatador fue de 41 ml/año (placebo) en comparación con 34 ml/año (tiotropio). En resumen, este análisis demostró los claros beneficios del mantenimiento de la

farmacoterapia en pacientes más jóvenes con EPOC, justificando, por tanto, el diagnóstico y tratamiento precoz.

También en 2010, *Tashkin et al*¹⁰ publicaron otro estudio sobre uno de los temas más debatidos en *UPLIFT* relativo a la eficacia del tiotropio en relación al estado tabáquico. Los pacientes fueron caracterizados como fumadores continuos (FC), exfumadores (EF) o fumadores intermitentes (FI), siendo los % del 60, 14 y 26, respectivamente. Como era de esperar, la tasa de disminución del FEV1 fue más rápida en los FC y el tiotropio no alteró la disminución del FEV1, pero se observaron mejoras significativas en el FEV1 pre y post broncodilatador sobre el placebo (pre-broncodilatador: 125, 55 y 97 ml a los 48 meses en FC, EF y FI respectivamente). El tiotropio mostró un menor riesgo de exacerbación en FC y EF y mostró una tendencia hacia la significación en FI. En resumen, el tiotropio proporcionó beneficios a largo plazo, independientemente de su condición de fumador, aunque se observaron diferencias entre las tres categorías de fumadores.

Además, ese mismo año *Tashkin et al*¹¹ reconfirmaron, basándose en varios estudios, incluido el *UPLIFT*, el perfil de seguridad del tiotropio como broncodilatador de acción prolongada, y analizaron las posibles diferencias entre géneros recopiladas en *UPLIFT*. A pesar de las diferencias entre el número de hombres (75%) y mujeres (25%) incluidos en el estudio, las características demográficas en general eran similares. El 44.8% de las mujeres suspendió el estudio frente al 39.7% de los hombres. A pesar de que no se observaron diferencias de género en la mejora de la función pulmonar y las mínimas diferencias observadas en las tasas de exacerbación, las mujeres tuvieron un mayor grado de deterioro de la CVRS para una reducción similar en el FEV1. Todo ello soportaba el enfoque planteado en *UPLIFT*.

*Troosters et al*¹² en 2010, publicaron un estudio sobre el efecto a largo plazo de tiotropio como primera medicación de mantenimiento en la EPOC, observándose una disminución del FEV1 post-broncodilatador de 42 ± 4 ml/año en el grupo en tratamiento con tiotropio y del 53 ± 4 ml/año en el grupo placebo. Y a los 48 meses, fue 134 ml mayor en el grupo de tiotropio en comparación con el grupo placebo. Por tanto, concluye que en los pacientes con EPOC que no llevan terapia de mantenimiento, tiotropio se asocia con beneficios significativos en la progresión de la enfermedad.

*Hanania et al*¹³ en 2011 publicaron un estudio con los datos recopilados en *UPLIFT* continuando el debate sobre si la respuesta broncodilatadora (RB) prevé a largo plazo los resultados en la EPOC. Los pacientes se dividieron de acuerdo a tres umbrales: RB (criterio A), $\geq 12\% + \geq 200$ ml; RB (criterio B), $\geq 15\%$; y RB (criterio C), $\geq 10\%$. Al inicio del estudio, el 52%, 66% y 39% de los pacientes tenían un RB utilizando el criterio A, B, y C,

respectivamente. En las visitas sucesivas, se observaron mejoras estadísticamente significativas en los resultados de la espirometría, independientemente de la respuesta broncodilatadora de base o del criterio utilizado. En conclusión, este estudio defendió que una gran proporción de los pacientes con EPOC muestran una RB significativa, variable en el tiempo y de acuerdo con el criterio utilizado. Por tanto, se dedujo que el estado broncodilatador al inicio del estudio no predecía a largo plazo la respuesta a tiotropio y que la evaluación de la RB no debía utilizarse como una herramienta para la toma de decisiones cuando se prescribe tiotropio a pacientes con EPOC.

Otros de los datos estudiados en el estudio *UPLIFT* fueron los acontecimientos adversos graves, tanto respiratorios como no respiratorios, tras una exacerbación (*NRSAEs*). En 2011, *Halpin et al*¹⁴ hicieron un estudio al respecto, evaluando en 3960 pacientes las tasas de incidencia de *NRSAE* a los 30 y 180 días antes y después de la primera exacerbación. Los resultados mostraron que todos los *NRSAEs* así como los eventos cardíacos eran más comunes después de la primera exacerbación, independientemente de si el paciente tenía enfermedad cardíaca al inicio del estudio. En conclusión, este análisis confirmó que, además del empeoramiento respiratorio, el riesgo de eventos sistémicos aumenta tras una exacerbación, especialmente poco después del evento. Por todo ello, se reforzó aún más la importancia de la prevención o la reducción de las tasas de exacerbación como un objetivo de la gestión de la EPOC, algo que se había demostrado en los pacientes que tomaron tiotropio frente a los controles.

En respuesta a los resultados obtenidos en *UPLIFT* sobre la interrupción prematura en 2011, *Decramer et al*¹⁵, llevaron a cabo un análisis que demostró que esta se debía a la asignación al grupo control, ya que ésta era sustancialmente mayor en el placebo que en el grupo de tiotropio (45 vs. 37%, $p < 0.001$).

En 2012, *Celli et al*¹⁶ realizaron un modelo de regresión *Cox* entre capacidad inspiratoria (CI) basal y la tasa de exacerbaciones y la mortalidad. La tasa media de declive de la CI (ml/año) fue de 34 ± 2 (1.7% de la línea basal) y 50 ± 3 (2.1% del valor basal) pre y postbroncodilatador, respectivamente, sin apreciarse diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, la CI prebroncodilatadora mejoró con tiotropio versus placebo: 124 ml (1 mes), 103 ml (1 año), 107 ml (2 años), 98 ml (3 años) y 97 ml (4 años) (todos $p < 0.001$) y los valores postbroncodilatadores presentaron también mejoras similares. En resumen, se confirmaron los datos obtenidos hasta la fecha en estudios previos incluido *UPLIFT*. En 2009, *Celli et al*¹⁷ ya había realizado un análisis de la supervivencia y de las diferencias entre la mortalidad durante el tratamiento y durante seguimiento de los pacientes incluidos en *UPLIFT*. Mientras los pacientes recibían tratamiento se constaron 792 muertes, con un riesgo bajo en el grupo de los pacientes en tratamiento con tiotropio. Los resultados mostraron diferencias significativas al final del

tratamiento, pero no a los 30 días a partir de la fecha de fin. La conclusión de este estudio fue que el tratamiento con tiotropio más de 4 años se asocia con una disminución de la mortalidad, sobre todo cardiológica y respiratoria.

*Tashkin et al*¹⁸ en 2013 plantearon la hipótesis de que, hasta la fecha, la pendiente de descenso del FEV1 se había calculado a partir del FEV1 postbroncodilatador en lugar de la medición del pre y planteó dicho estudio. Se utilizaron modelos de efectos mixtos lineales para estimar las tasas anuales de disminución del FEV1 y la FVC pre y postbroncodilatador en cada grupo de tratamiento por separado, después de ajustarlos a diversas variables (altura, sexo, tabaquismo, FEV1 o FVC basal, y el % de mejora en la función pulmonar). Las pendientes del FEV1 y FVC postbroncodilatador fueron significativamente más pronunciadas que las pendientes del pre-broncodilatador, independientemente del grupo de tratamiento ($p < 0.001$), mientras que las varianzas estimadas fueron similares. Los incrementos en FEV1 y FVC postbroncodilatador disminuyeron progresivamente y de forma significativa ($p < 0.0001$) en el ensayo a los 4 años, lo que sugirió una posible explicación a las diferencias significativas entre las pendientes pre y postbroncodilatadoras. Aunque las razones de estas diferencias no estaban del todo claras, fueron importantes a considerar al evaluar los efectos del tratamiento sobre las tasas de disminución del FEV1 y el FVC.

*Anzueto et al*¹⁹, también en 2013, publicaron un estudio combinando los datos de seis ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar sus efectos sobre las exacerbaciones en la EPOC. En total, 4355 pacientes (tiotropio, 2268; placebo, 2087) fueron analizados a los 6 meses y al año. El estudio reveló que el tiotropio retrasaba el tiempo hasta la primera exacerbación o la primera hospitalización a los 6 meses y al año y, además, reducía las tasas de exacerbación y las tasas de hospitalización, con independencia del uso de corticosteroides inhalados en la línea base.

En 2013, *Janssens et al*²⁰ exploraron la calidad de la espirometría y la reproducibilidad utilizados en *UPLIFT*, concluyendo que la calidad de la misma durante el estudio fue aceptable y que los datos obtenidos son un ejemplo de la exactitud de la metodología estandarizada utilizada en un gran y aleatorizado ensayo controlado.

*Tashkin et al*²¹ continuaron en 2014 con un análisis del efecto de tiotropio en la disminución de la respuesta y la eficacia del mismo sobre función pulmonar y otros factores como la edad o la gravedad de la EPOC, concluyendo que la respuesta del FEV1 y FVC a los broncodilatadores disminuían significativamente con el tiempo en los pacientes con EPOC, generalmente consistente en la progresiva disminución con la edad de la función pulmonar. Estas disminuciones fueron independientes, ya se expresasen los cambios en valor absoluto, relativo o %

predichos y tendían a ser mayores en pacientes con un EPOC grave/muy grave en comparación con aquellos que presentaban una obstrucción leve/moderada; también en pacientes mayores de 65 años y en aquellos que continuaron fumando. Todos estos factores parecían influir en una clara disminución de la respuesta y la eficacia del broncodilatador.

En relación al sistema de clasificación *GOLD* de 2013²² para la EPOC, ésta se distinguía en cuatro etapas: A (síntomas bajos, bajo riesgo exacerbación), B (altos síntomas, bajo riesgo), C (síntomas bajos, alto riesgo) y D (síntomas de alto, alto riesgo). La evaluación de estos riesgos se basaba en la historia de la exacerbación y la obstrucción al flujo aéreo. Así, en 2014, *Goossens et al*²³, publicaron un estudio con el objetivo de comparar la capacidad de ambas clasificaciones para predecir el número de futuras (totales y graves) exacerbaciones y la mortalidad en una población de pacientes diferente. Los resultados de este estudio supusieron un modesto paso hacia un enfoque hacia los fenotipos, mostrando una mejora para la predicción de las exacerbaciones, pero un deterioro para la predicción de la mortalidad y el descenso de la función pulmonar.

Nuevamente, en 2014, *Burgel et al*²⁴ evaluaron el efecto sobre la mortalidad. Se identificaron cuatro grupos en función del riesgo y el tiotropio redujo las exacerbaciones en todos los grupos, así como también las hospitalizaciones en pacientes de alto riesgo ($p < 0.05$). El efecto beneficioso de tiotropio en todas las causas de mortalidad en la población total se explicó por una reducción del 21% en el grupo 3 ($p = 0.07$), sin ningún efecto en otros grupos. En resumen, los autores concluyeron que existían grandes variaciones en los riesgos basales de mortalidad entre los pacientes en el estudio *UPLIFT* y que la inclusión de numerosos pacientes de bajo riesgo pudo ser la causa de haber reducido la capacidad de mostrar un efecto beneficioso sobre la mortalidad.

En el año 2015, *Tashkin et al*²⁵ estudiaron la mortalidad y los efectos cardíacos graves en pacientes que habían sufrido una arritmia cardíaca, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca durante *UPLIFT* y que completaron el estudio. Los pacientes que experimentaron un evento cardíaco y continuaron en *UPLIFT* no aumentaron el riesgo de mortalidad por cualquier causa ni presentaron eventos adversos cardíacos graves al compararlo con placebo, apoyando la seguridad del tiotropio en pacientes con EPOC.

También en 2015, *Halpin et al*²⁶ analizaron retrospectivamente los datos del ensayo *UPLIFT*, clasificando a los pacientes en los grupos *GOLD* A, B, C y D (actualización de 2013), para examinar los efectos del tiotropio en comparación con la atención habitual sobre la función pulmonar. Los pacientes se clasificaron según el número de tratamientos con antibióticos/corticosteroides sistémicos y

las hospitalizaciones/visitas al departamento de urgencias por EPOC en el año anterior, el FEV1 y la puntuación del SGRQ. El FEV1 medio fue más alto y las puntuaciones del SGRQ más bajas con tiotropio que con la atención habitual (control) en todos los grupos *GOLD* en todos los momentos posteriores al inicio durante el tratamiento y, además, el tiotropio prolongó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación y redujo el número de las mismas por paciente.

En 2016, el grupo de *Celli et al*²⁷ analizó los datos obtenidos en *UPLIFT*, arrojando tres hallazgos importantes. En primer lugar, un criterio de valoración compuesto de EPOC que incorporara resultados de seguridad poco frecuentes, graves o significativos relacionados con la EPOC, podría ser útil para demostrar eficacia y seguridad en los ensayos clínicos. En segundo lugar, en el ensayo *UPLIFT*, la tasa de incidencia de los eventos CERO (que incluyeron muertes, insuficiencia respiratoria, exacerbaciones que requirieron hospitalización y abandonos del ensayo debido al empeoramiento de la EPOC) se redujo significativamente en pacientes que recibieron tiotropio en comparación con placebo. En tercer lugar, este enfoque puede ayudar a planificar estudios que incorporen evaluaciones de eficacia y seguridad con un tamaño de muestra razonable y un tiempo más corto.

Ya en 2018, *Tashkin et al*²⁸ llevaron a cabo un estudio sobre el riesgo de neumonía, en los pacientes del *UPLIFT*, secundario al uso de corticosteroides inhalados (CI). Se clasificaron en tres grupos: aquellos que emplearon propionato de fluticasona (PF), los que utilizaron otros CI o aquellos que no usó ninguno. Los resultados respaldaron la evidencia existente de un mayor riesgo de neumonía con el uso de PF en comparación con los otros grupos.

En 2020, *Vaz Fragoso et al*²⁹ plantearon un estudio sobre la hipótesis de si el uso de criterios más apropiados para la edad para la obstrucción del flujo aéreo de la Iniciativa Global de Función Pulmonar (GLI) modificaría la clasificación espirométrica de la cohorte *UPLIFT* y, a su vez, el efecto de mortalidad del tiotropio en la EPOC. Además, evaluaron el efecto de mortalidad del tiotropio dentro del estrato definido por la obstrucción del flujo de aire moderada y grave basada en GLI y *GOLD*. Los hallazgos revelaron que la reducción de la mortalidad con tiotropio sólo fue estadísticamente significativa en la obstrucción moderada del flujo de aire basada en GLI, un grupo que estuvo subrepresentado en *UPLIFT* debido a una clasificación errónea de la gravedad, según los criterios de inclusión originales basados en *GOLD*, lo que sugiere que el uso continuo de estos criterios puede impedir que se dirijan tratamientos eficaces a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse.

Otro estudio de 2020, publicado por *Rabe KF et al*³⁰, planteó la hipótesis de que un criterio de valoración compuesto podría evaluar de manera más integral el deterioro

clínicamente importante en el entorno de un ensayo clínico de EPOC. Este análisis demostró que los componentes del criterio de valoración compuesto rara vez ocurren al mismo tiempo en un paciente individual. La mayoría de los pacientes experimentaron una disminución del FEV1 mínimo, un deterioro de la puntuación SGRQ y exacerbaciones moderadas/graves en una escala de tiempo individualizada, lo que respalda el valor de los componentes individuales al demostrar que cada componente contribuye de forma independiente a un mayor riesgo de mortalidad.

Para concluir con este resumen bibliográfico hasta la fecha, en 2022, *Putchu N et al*³¹ analizaron los datos del estudio *TIOSPIR*³² (*The Tiotropium Safety and Performance in Respirai[®] Trial*) y de *UPLIFT*, con el objetivo de examinar la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y los resultados adversos en la EPOC. Los participantes con bajo peso presentaron un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas, mortalidad relacionada con las vías respiratorias, mortalidad relacionada con las enfermedades cardiovasculares y exacerbaciones graves en comparación con los participantes con peso normal y, por el contrario, los participantes con sobrepeso y obesidad (IMC > 25 kg/m²) tuvieron un menor o ningún riesgo adicional de muerte por todas las causas, muerte relacionada con las vías respiratorias o exacerbaciones graves en comparación con los participantes con peso normal; aunque estos pacientes con IMC más alto sí tenían un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares mortales y no mortales, no parecieron tener un mayor riesgo de sufrir complicaciones respiratorias. En conclusión, los resultados revelaron que existía una fuerte asociación entre el peso corporal, los eventos de EPOC y el riesgo de muerte.

Conclusión^{5,33}:

El estudio *UPLIFT* concluyó que la terapia con tiotropio se asociaba con mejoras en la función pulmonar, mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud, disminución del número de exacerbaciones durante un período de 4 años y un buen perfil de seguridad a lo largo del tiempo. Sin embargo, los objetivos principales del estudio no se cumplieron, ya que no se redujo de forma significativa la mortalidad por todas las causas, y tampoco consiguió enlentecer el deterioro de la función pulmonar a lo largo de 4 años.

Desde 2009, se han publicado múltiples estudios posteriores que han analizado los resultados obtenidos en *UPLIFT*, a pesar de lo cual deben interpretarse con cautela por no tratarse de estudios tan amplios^{1,6}.

Uno de los parámetros más analizados en varios estudios ha sido el riesgo de exacerbaciones (*Celli et al*¹⁶; *Anzueto et al*¹⁹; *Goossens et al*²³, *Halpin et al*²⁶ y más recientemente *Rabe KF et al*³⁰), y todos ellos concluyeron que el tiotropio reducía el número de las mismas y, con

ello, la tasa de hospitalización y la calidad de vida de los pacientes. Todo esto conlleva un descenso de la mortalidad, puesto que se ha demostrado que ésta se ve afectada de forma directa por el número de exacerbaciones del paciente.

La EPOC es una enfermedad que evoluciona de forma progresiva con una variable tasa anual de deterioro de la función pulmonar, que se evalúa a partir de mediciones pre y postbroncodilatador del FEV1. Es posible que la respuesta a un fármaco broncodilatador también pueda modificar estos parámetros. Uno de los objetivos del *UPLIFT* fue valorar la respuesta de la función pulmonar al tiotropio, no obteniéndose resultados concluyentes al respecto, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Estos resultados se han considerado que podrían ser secundarios a dos factores: que la tasa de fumadores activos en el estudio *UPLIFT* era menor que en otros estudios descritos hasta la fecha y la medicación concomitante que se prescribió en los pacientes incluidos en el estudio.

El estudio de *Tashkin et al*²¹, que evaluó la respuesta del FEV1 y del FVC al tiotropio, concluyó que la respuesta a los broncodilatadores de estos dos parámetros espirométricos disminuía significativamente en el tiempo en los pacientes EPOC y tuvo tendencia a ser mayor en pacientes con una obstrucción grave o muy grave, mayores de 65 años o en aquellos que mantuvieron el hábito tabáquico. También *Tashkin et al*¹⁸ plantearon la hipótesis de calcular la pendiente de descenso del FEV1 a partir del FEV1 prebroncodilatador en vez de realizarlo con el postbroncodilatador, como se había hecho hasta la fecha, y se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la pendiente, independientemente del grupo de tratamiento, con varianzas similares. Además, se encontraron diferencias significativas en las pendientes de las tasas de disminución del FEV1 y FVC determinado a partir de las mediciones post versus prebroncodilatador y las varianzas también fueron similares. Estas diferencias fueron mayores en pacientes con obstrucción al flujo aéreo grave y muy grave en comparación con aquellos con deterioro moderado, independientemente del tipo de tratamiento. Las mejoras absolutas en el FEV1 y FVC después de la administración de broncodilatadores disminuyeron durante los 4 años del ensayo, proporcionando un mecanismo potencial que explicaría las pendientes más pronunciadas determinados a partir de las mediciones post en comparación con los pre-broncodilatador. Estas diferencias de pendiente deben ser tomadas en cuenta en los estudios sobre el impacto de las diferentes intervenciones en la tasa de disminución de la función pulmonar.

*Halpin et al*²⁶ clasificaron a los pacientes en los grupos GOLD A, B, C y D (actualización de 2013), examinando los efectos del tiotropio en comparación con la atención habitual sobre la función pulmonar. Los valores medios del FEV1 y FVC prebroncodilatador fueron consistentemente más altos con tiotropio que con el control

en todos los grupos GOLD, en todos los puntos de tiempo posteriores al inicio durante el ensayo.

Por otro lado, un modelo de regresión *Cox* publicado por *Celli et al*¹⁵ en 2012 confirmó que la capacidad inspiratoria prebroncodilatadora mejoraba significativamente al comparar los pacientes tratados con tiotropio versus placebo, aunque no se observaron diferencias significativas al comparar la tasa media de declive de la capacidad inspiratoria entre el pre y postbroncodilatador.

Por tanto, a pesar que el estudio *UPLIFT* no encontró diferencias significativas entre ambos grupos, los estudios publicados posteriormente mostraron que sí que existe cierta mejora en algunos parámetros de la función pulmonar gracias a la utilización de tiotropio y, por lo tanto, en el curso de la enfermedad. Además, un estudio publicado en 2013 por *Janssens et al*²⁰ demostró que la calidad de la espirometría realizada a los pacientes incluidos en el estudio *UPLIFT* fue aceptable y los datos obtenidos mostraron una exactitud de la metodología utilizada. Por ello, puede concluirse que las mejores obtenidas en el FEV1 y FVC son fiables en cuanto a metodología de la prueba se refiere.

Otro de los temas también debatidos con respecto a los resultados obtenidos en el estudio *UPLIFT* fue el perfil seguridad del fármaco con respecto a eventos cardiológicos. En 2015, el estudio de *Tashkin et al*²⁵, que analizó los eventos adversos cardíacos graves, demostró que el tiotropio no aumentaba la mortalidad por cualquier causa o evento adverso cardíaco grave, lo que confirmaba la seguridad cardíaca del tiotropio, que había sido puesto entredicho anteriormente.

Estudios más recientes han abierto nuevos temas de debate basándose en los datos recopilados en *UPLIFT*,

entre los que destacan la evaluación de criterios de valoración compuestos, como en 2016, *Celli et al*²⁶ o en 2020, *Rabe KF et al*³⁰. Este último evaluó el tiempo hasta el “deterioro clínicamente importante”, que se definió como el tiempo hasta la primera aparición de diversos eventos tales como la disminución del FEV1 mínimo desde el inicio ≥ 100 ml, el aumento en la puntuación total del SGRQ desde el inicio ≥ 4 unidades o la exacerbación moderada/grave. Ambos estudios^{26,30} concluyeron que los criterios de valoración compuestos proporcionan información adicional sobre la progresión de la EPOC y los efectos del tratamiento en los ensayos clínicos.

Además, también se han analizado datos de *UPLIFT* en el estudio de *Putcha et al*³⁰, con la intención de examinar la relación entre el IMC y los resultados adversos en la EPOC, que corroboró que no solamente los factores de riesgo respiratorios y cardiovasculares empeoran la enfermedad y su mortalidad, si no que el estado nutricional también es un factor determinante para mejorar el bienestar general de los pacientes con EPOC.

Para finalizar, dados los resultados de todos los estudios presentados, se puede concluir que el bromuro de tiotropio ha supuesto un avance significativo en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con EPOC, tanto por su potencia broncodilatadora y su acción prolongada como por sus beneficios broncoprotectores, beneficios en cuanto a mejoría de la disnea, la capacidad de ejercicio, la presencia de exacerbaciones y la calidad de vida, sin efectos adversos reseñables, y probablemente en relación con la disminución de la mortalidad, además de que ciertos parámetros de la función pulmonar presentan mejoras significativas con la administración a largo plazo. Por todo ello, los resultados favorables obtenidos dejan una puerta abierta a la posibilidad de mejorar la historia natural de esta enfermedad.

Estudio	Fecha/Autores	Metodología/Resultados	Conclusiones
“Mortality and Exacerbation Risk by Body Mass Index in Patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT”	2022, Putchal N et al	<p>- Análisis <i>post-hoc</i> que incluyó los datos de TIOSPIR (Seguridad y rendimiento del tiotropio en Respimat) y pacientes tratados con tiotropio en UPLIFT que pretendía examinar la relación entre el IMC y los resultados adversos en la EPOC.</p> <p>- Estos resultados sugirieron que existe una fuerte asociación entre el peso corporal, los eventos de EPOC y el riesgo de muerte.</p>	- Es necesario un enfoque de manejo holístico que tenga en cuenta los factores de riesgo respiratorios y cardiovasculares y el estado nutricional para mejorar el bienestar general de los pacientes con EPOC.
“Composite endpoints in COPD: clinically important deterioration in the UPLIFT trial”	2020, Rabe KF et al	<p>- Análisis <i>post-hoc</i> que evaluó el tiempo hasta el deterioro clínicamente importante como el tiempo hasta la primera aparición de al menos uno de los siguientes: disminución del FEV1 mínimo desde el inicio \geq 100 ml, aumento en la puntuación total del SGRQ desde el inicio \geq 4 unidades o exacerbación moderada/grave.</p> <p>- Los pacientes experimentaron una disminución del FEV1 mínimo, un deterioro de la puntuación SGRQ y exacerbaciones moderadas/graves en una escala de tiempo individualizada.</p>	- Los criterios de valoración compuestos proporcionan información adicional sobre la progresión de la EPOC y los efectos del tratamiento en los ensayos clínicos. Cada componente contribuye de forma independiente a un mayor riesgo de mortalidad.
“Re-evaluation of the Uplift Clinical Trial Using Age-Appropriate Spirometric Criteria”	2020, Vaz Fragoso et al	- Análisis que comparó las clasificaciones espirométricas GLI y GOLD buscando determinar si criterios más apropiados para la edad de GLI modificaban el efecto de mortalidad del tiotropio en la EPOC.	- Resultados que sugieren que el uso continuo de criterios de inclusión basados en la clasificación GOLD puede impedir que se dirijan tratamientos eficaces a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse.
“Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial”	2018, Tashkin et al	<p>- Análisis <i>post hoc</i> que incluyó a pacientes tratados con CI emparejados con pacientes que no habían recibido CI durante el ensayo UPLIFT® y el riesgo de desarrollar neumonía.</p> <p>- Los resultados respaldaban la evidencia existente de un mayor riesgo de neumonía con el uso de PF en comparación con otros CI y ningún uso de CI en pacientes con EPOC.</p>	- Los profesionales de la salud deberían valorar la relación riesgo-beneficio a la hora de emplear CI en aquellos pacientes EPOC.
“Defining a COPD composite safety endpoint for demonstrating efficacy in clinical trials: results from the randomized, placebo-controlled UPLIFT® trial”	2016, Celli et al	<p>- Análisis de los datos obtenidos en UPLIFT para explorar tres hipótesis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Primera, resultados individuales importantes en la EPOC (muerte, exacerbaciones que requieren hospitalización, insuficiencia respiratoria y retiro del estudio debido a empeoramiento de la EPOC) podrían integrarse en un compuesto punto final. Segunda, que existen diferencias mensurables en la incidencia del criterio de valoración compuesto entre un activo y un brazo de control. Tercera, qué en base a estos resultados, se necesitaría reclutar menos pacientes para lograr efectos significativos. <p>- Un criterio de valoración compuesto que incorpore resultados de seguridad relacionados con la EPOC graves o significativos relativamente infrecuentes podría ser útil en los ensayos clínicos.</p>	- En UPLIFT®, los eventos CERO se redujeron significativamente en pacientes que recibieron tiotropio en comparación con placebo.
“Effect of Tiotropium on Outcomes in Patients With COPD, Categorized Using the New GOLD Grading System: Results of the UPLIFT® Randomized Controlled Trial”	2015, Halpin et al	<p>- Análisis <i>post-hoc</i> clasificando a los pacientes en los grupos GOLD A, B, C y D (actualización de 2013), examinando los efectos del tiotropio en comparación con la atención habitual sobre la función pulmonar.</p> <p>- Los pacientes presentaron unos valores de FEV1 medio más altos y puntuaciones del SGRQ más bajas con tiotropio en todos los grupos GOLD.</p> <p>- En los pacientes tratados con tiotropio se prolongó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación y se redujo el número.</p>	- El tiotropio mejoró la función pulmonar, el estado de salud, y redujo las tasas de exacerbaciones en pacientes de todos los grupos GOLD.

<p>“Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial”</p>	<p>2015, Tashkin et al</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis <i>post-hoc</i> de causas de mortalidad y eventos adversos cardíacos graves en pacientes que habían sufrido una arritmia cardíaca, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca durante UPLIFT y que completaron el estudio. - Los pacientes que experimentaron un evento cardíaco y continuaron en UPLIFT no presentaron un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa o eventos adversos cardíacos graves. - Los pacientes tratados con tiotropio no presentaron mayor riesgo de mortalidad o eventos adversos graves cardíacos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los resultados apoyaban la seguridad cardíaca de HandiHaler® tiotropio en pacientes con EPOC.
<p>“Acute bronchodilator responses decline progressively over 4 years in patients with moderate to very severe COPD”</p>	<p>2014, Tashkin et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis del efecto de tiotropio en la disminución de la respuesta y la eficacia del mismo sobre función pulmonar y otros factores como la edad o la gravedad de la EPOC, concluyendo que las respuesta del FEV1 y FVC a los broncodilatadores disminuían significativamente con el tiempo en los pacientes con EPOC, generalmente consistente con la progresiva disminución con la edad de la función pulmonar. - Estas disminuciones fueron independientes, ya se expresasen los cambios en valor absoluto, relativo o % predichos y tendían a ser mayores en pacientes con un EPOC grave/muy grave en comparación con aquellos que presentaban una obstrucción leve/moderada, pacientes mayores de 65 años y en aquellos que continuaron fumando. 	<ul style="list-style-type: none"> - Existen factores que parecen influir en una clara disminución de la respuesta y la eficacia del broncodilatador.
<p>“Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial”</p>	<p>2014, Goossens et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de la evaluación de los riesgos de exacerbación basándose en la historia de la exacerbación y la obstrucción al flujo aéreo en función de las cuatro etapas: A (síntomas bajos, bajo riesgo exacerbación), B (altos síntomas, bajo riesgo), C (síntomas bajos, alto riesgo) y D (síntomas de alto, alto riesgo). 	<ul style="list-style-type: none"> - Los resultados supusieron un enfoque hacia los fenotipos, mostrando una mejora para la predicción de las exacerbaciones, pero un deterioro para la predicción de la mortalidad y el descenso de la función pulmonar.
<p>“Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality”.</p>	<p>2014, Burgel et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto sobre la mortalidad identificando cuatro grupos en función del riesgo. - El tiotropio redujo las exacerbaciones en todos los grupos, y también las hospitalizaciones en pacientes de alto riesgo ($p < 0,05$). -El efecto beneficioso de tiotropio en todas las causas de mortalidad en la población total se explicó por una reducción del 21% en el grupo 3 ($p = 0,07$), sin ningún efecto en otros grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Existían grandes variaciones en los riesgos basales de mortalidad entre los pacientes en el estudio UPLIFT y la inclusión de numerosos pacientes de bajo riesgo pueden ser la causa de haber reducido la capacidad de mostrar un efecto beneficioso sobre la mortalidad.
<p>“Annual rates of change in pre- vs. post- bronchodilator FEV1 and FVC over 4 years in moderate to very severe COPD”</p>	<p>2013, Tashkin et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Plantearon la hipótesis de que hasta la fecha la pendiente de descenso del FEV1 se había calculado a partir del FEV1 postbroncodilatador en lugar de la medición del pre. - Se utilizaron modelos de efectos mixtos lineales para estimar las tasas anuales de disminución del FEV1 y la FVC pre y post broncodilatador en cada grupo de tratamiento por separado. - Las pendientes del FEV1 y FVC postbroncodilatador fueron significativamente más pronunciadas que las pendientes del pre-broncodilatador, independientemente del grupo de tratamiento ($p < 0,001$), mientras que las varianzas estimadas fueron similares. - Aumentos en FEV1 y FVC postbroncodilatador disminuyeron progresivamente y de forma significativa ($p < 0,0001$). 	<ul style="list-style-type: none"> Aunque las razones de estas diferencias no estaban del todo claras, son importantes a considerar al evaluar los efectos del tratamiento sobre las tasas de disminución del FEV1 y el FVC.
<p>“A post hoc pooled analysis of exacerbations among US participants in randomized controlled trials of tiotropium”</p>	<p>2013, Anzueto et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio combinando los datos de seis ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar sus efectos sobre las exacerbaciones en la EPOC. - En total, 4.355 pacientes (tiotropio, 2268, placebo, 2.087) fueron analizados a los 6 meses y a 1 año. 	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmó de nuevo el efecto beneficioso del tiotropio sobre la disminución de las exacerbaciones y la tasa de hospitalización.

		- El tiotropio retrasaba el tiempo hasta la primera exacerbación o la primera hospitalización a los 6 meses y al año y además reducía las tasas de exacerbación y las tasas de hospitalización, con independencia del uso de corticoesteroides inhalados en la línea base.	
“Quality and reproducibility of spirometry in COPD patients in a randomized trial (UPLIFT)”.	2013, Janssens et al.	- Análisis de la calidad de la espirometría y la reproducibilidad utilizados en UPLIFT.	- La calidad de la espirometría durante el estudio fue aceptable y los datos obtenidos son un ejemplo de la exactitud de la metodología estandarizada utilizada en un grande, aleatorizado, ensayo controlado.
“Longitudinal inspiratory capacity changes in chronic obstructive pulmonary disease”.	2012, Celli et al.	- Modelo de regresión Cox entre capacidad inspiratoria (CI) basal y la tasa de exacerbaciones y la mortalidad. - Tasa media de declive de la CI (ml / año) fue de 34 ± 2 (1,7% de la línea basal) y 50 ± 3 (2,1% del valor basal) pre y post broncodilatador, respectivamente, sin apreciarse diferencias significativas entre los grupos. - La CI pre-broncodilatadora mejoró con tiotropio versus placebo: 124 ml (1 mes), 103 ml (1 año), 107 ml (2 años), 98 ml (3 años), y 97 ml (4 años) (todos $p < 0,001$) y los valores postbroncodilatadores presentaron también mejoras similares.	- Se confirmaron los datos obtenidos hasta la fecha en estudios previos incluido UPLIFT.
“Efficacy of Tiotropium in COPD Patients with FEV1 \geq 60% Participating in the UPLIFT® Trial”	2012, Tashkin et al.	- Análisis de la eficacia del tiotropio en pacientes con un FEV1 predicho \geq 60%. - Los tratados con tiotropio presentaron una menor caída del FEV1 y mejores valores prebroncodilatadores. - Tiotropio redujo el riesgo de exacerbaciones y la mortalidad a los cuatro años del día definido como fin de tratamiento.	- Confirmó la eficacia clínica del tiotropio en pacientes GOLD II con un FEV1 predicho \geq 60%.
“Premature discontinuation during the UPLIFT study”.	2011, Dre-cramer et al.	- Análisis sobre la interrupción prematura. - Demostró que era secundaria a la asignación al grupo de control, ya que era sustancialmente mayor en el placebo que en el grupo de tiotropio (45 vs. 37%, $p < 0,001$).	- Apoyó el efecto beneficioso del tiotropio, que conllevaba una menor interrupción prematura.
“Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial “	2011, Hana-nia et al.	- Análisis de la respuesta broncodilatadora (RB): tres umbrales: RB (criterio A), $\geq 12\% + \geq 200$ ml; RB (criterio B), $\geq 15\%$; y RB (criterio C), $\geq 10\%$. - Mejoras estadísticamente significativas en los resultados de la espirometría, independientemente de la respuesta broncodilatadora de base o del criterio utilizado.	- El estado broncodilatador al inicio del estudio no predecía a largo plazo la respuesta a tiotropio. - La evaluación de la RB no debía utilizarse como una herramienta para la toma de decisiones cuando se prescribía tiotropio.
“Risk of Nonlower Respiratory Serious Adverse Events Following COPD Exacerbations in the 4-year UPLIFT Trial”	2011, Hal-pin et.	- Estudio de los eventos adversos graves tras una exacerbación a los 30 y 180 días antes y después de la primera exacerbación. - Todos los eventos adversos respiratorios graves así como los eventos cardíacos más comunes tras la primera exacerbación, independientemente de si tenía enfermedad cardíaca al inicio del estudio.	- Además del empeoramiento respiratorio, el riesgo de eventos sistémicos aumentaba tras una exacerbación, especialmente poco después del evento.
“COPD in young patients: A pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT)”	2010, Mo-ricce et al.	- Análisis <i>post-hoc</i> pre-especificado comparando 356 pacientes con EPOC menores de 50 años de y los resultados del estudio UPLIFT. - FEV1 medio de 1,24 l (39% teórico) y una alteración relacionada con la calidad de vida (St. George Respiratory	- Beneficios del mantenimiento de la farmacoterapia en pacientes más jóvenes con EPOC, justificando por tanto el diagnóstico y tratamiento precoz.

		<p>Questionnaire (SGRQ)) en comparación con toda la población de UPLIFT.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiotropio asoció una mejora sostenida de la espirometría FEV1 postbroncodilatador fue de 58 ml / año (placebo) frente a 38 ml / año (tiotropio) y el prebroncodilatador fue de 41 ml / año (placebo) en comparación con 34 ml / año (tiotropio). 	
<p>“Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial”</p>	<p>2010, Tashkin et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Eficacia del tiotropio en relación al estado tabáquico. - Clasificación: fumadores continuos (FC), exfumadores (EF), o los fumadores intermitentes (FI), siendo los % del 60, 14 y 26 respectivamente. - La caída del FEV1 fue más rápida en los FC y el tiotropio no alteró la disminución del FEV1. - Mejoras significativas en el FEV1 pre y post broncodilatador sobre el placebo (pre-broncodilatador: 125, 55 y 97 ml a los 48 meses en FC, EF y FI respectivamente). - Menor riesgo de exacerbación en FC y EF y mostró una tendencia hacia la significación en FI. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tiotropio proporcionó beneficios a largo plazo, independientemente de su condición de fumador, aunque se observaron diferencias entre las tres categorías de fumadores.
<p>“Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety”</p>	<p>2010, Tashkin.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de la eficacia y seguridad del tiotropio 	<ul style="list-style-type: none"> - Reconfirmó basándose en varios estudios, incluido UPLIFT, el perfil de seguridad del tiotropio como broncodilatador de acción prolongada.
<p>“Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT trial”.</p>	<p>2010, Tashkin et al</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de las posibles diferencias entre géneros recopiladas en UPLIFT. - Diferencias entre el número de hombres (75%) y mujeres (25%) incluidos en el estudio, características demográficas en general similares. - 44,8% de las mujeres suspendió el estudio frente al 39,7% de los hombres. - No se observaron diferencias de género en la mejora de la función pulmonar y ligeras diferencias fueron observada en las tasas de exacerbación. - Mujeres mayor grado de deterioro de la CVRS para una reducción similar en el FEV1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Todo ello soportaba el enfoque planteado en UPLIFT.
<p>“Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT1 trial”</p>	<p>2010, Troosters et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis del efecto a largo plazo de tiotropio como primera medicación de mantenimiento en la EPOC. - Se observó una disminución de la caída del FEV1 postbroncodilatador en el grupo de tiotropio frente a placebo. Y a los 48 meses, fue 134 ml mayor en el grupo de tiotropio en comparación con el grupo placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> - En los pacientes con EPOC que no llevaban terapia de mantenimiento, tiotropio se asociaba con beneficios significativos en la progresión de la enfermedad.
<p>“Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial”.</p>	<p>2009, Decramer et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de subgrupos incluyendo los pacientes con estadio II de la GOLD (2.739 participantes). - Tasa de disminución de la media del FEV1 postbroncodilatador: menor en el grupo de tiotropio que en el grupo control (43 ml por año frente a 49 ml por año). - Tasa de disminución del prebroncodilatador: no observó diferencias entre los grupos (35 ml por año frente a 37 ml por año). 	<ul style="list-style-type: none"> - El tiotropio parecía reducir la tasa de caída del FEV1 posbroncodilatador en pacientes con GOLD II, sugiriendo la importancia del inicio del tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad.

<p>“Mortality in the 4-Year Trial of Tiotropium (UPLIFT) in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease”</p>	<p>2009, Celli et al.</p>	<p>- Análisis de la supervivencia y de las diferencias entre la mortalidad durante el tratamiento y durante seguimiento de los pacientes.</p> <p>- Se observaron diferencias significativas al final del tratamiento pero no a los 30 días a partir de la fecha de fin.</p>	<p>- La conclusión de este estudio fue que el tratamiento con tiotropio más de 4 años se asoció con una disminución de la mortalidad, sobre todo cardiológica y respiratoria.</p>
---	---------------------------	---	---

Tabla 1. Cuadro estudios bibliográficos UPLIFT

Bibliografía:

- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, López-Campos JL, Riesco JA, Simonet P, Rigau D, Soriano JB, Ancochea J, Soler-Cataluña JJ. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol.* 2022 Jan;58(1):69-81. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33840553.
- Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martinez FJ, Montes de Oca M, Mortimer K, Papi A, Pavord I, Roche N, Salvi S, Sin DD, Singh D, Stockley R, López Varela MV, Wedzicha JA, Vogelmeier CF. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Apr 1;207(7):819-837. doi: 10.1164/rccm.202301-0106PP. PMID: 36856433; PMCID: PMC10111975.
- Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Casas A, Tokumoto A, Torres Duque CA, Ramírez-Venegas A, García G, Camelier A, Bergna M, Cohen M, Sanchez-Angarita E, Guzmán S, Czischke K, Barros M, Rey A. Incorporating New Evidence on Inhaled Medications in COPD. *The Latin American Chest Association (ALAT) 2019. Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020 Feb;56(2):106-113. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2019.09.023. Epub 2019 Nov 22. Erratum in: *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020 Oct;56(10):687. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.002. PMID: 31767208.
- Alcázar Navarrete B, Casanova C, Miravittles M, de Lucas P, Riesco JA, Rodríguez González-Moro JM. Documento de consenso. Uso adecuado de los corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:193-8.
- Tashkin D, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT trial). *Rev Port Pneumol.* 2009 Jan-Feb;15(1):137-40. English, Portuguese. doi: 10.1016/S0873-2159(15)30121-5. PMID: 25965528.
- Soler-Cataluña JJ, García MA. Impacto de los estudios de eficacia y mortalidad (TORCH y UPLIFT) en el tratamiento broncodilatador de la EPOC [Impact of efficacy and mortality studies (TORCH and UPLIFT) in bronchodilator treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Suppl 5:14-20. Spanish. doi: 10.1016/S0300-2896(09)72950-3. PMID: 20116757.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Oct 3;374(9696):1171-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19716598.
- Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, Lystig T, Liu D, Kesten S. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1 \geq 60% participating in the UPLIFT® trial. *COPD.* 2012 Jun;9(3):289-96. doi: 10.3109/15412555.2012.656211. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22432932.
- Morice AH, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin D, Decramer M. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir Med.* 2010 Nov;104(11):1659-67. doi: 10.1016/j.rmed.2010.07.016. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20724131.
- Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur Respir J.* 2010 Feb;35(2):287-94. doi: 10.1183/09031936.00082909. Epub 2009 Aug 28. Erratum in: *Eur Respir J.* 2010 May;35(5):1195. PMID: 19717481.
- Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. *Respir Med.* 2010 Oct;104(10):1495-504. doi: 10.1016/j.rmed.2010.03.033. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20418083.
- Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, Decramer M; Uplift Investigators. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J.* 2010 Jul;36(1):65-73. doi: 10.1183/09031936.00127809. Epub 2010 Feb 25. PMID: 20185426.
- Tashkin DP, Li N, Kleerup EC, Halpin D, Celli B, Decramer M, Elashoff R. Acute bronchodilator responses decline progressively over 4 years in patients with moderate to very severe COPD. *Respir Res.* 2014 Aug 31;15(1):102. doi: 10.1186/s12931-014-0102-5. PMID: 25175805; PMCID: PMC4244051.
- Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. *Lung.* 2011 Aug;189(4):261-

8. doi: 10.1007/s00408-011-9301-8. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21678045; PMCID: PMC3140935.
15. Decramer M, Molenberghs G, Liu D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Premature discontinuation during the UPLIFT study. *Respir Med.* 2011 Oct;105(10):1523-30. doi: 10.1016/j.rmed.2011.04.002. Epub 2011 May 6. PMID: 21530213.
 16. Celli BR, Decramer M, Lystig T, Kesten S, Tashkin DP. Longitudinal inspiratory capacity changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2012 Aug 6;13(1):66. doi: 10.1186/1465-9921-13-66. PMID: 22866681; PMCID: PMC3443002.
 17. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 15;180(10):948-55. doi: 10.1164/rccm.200906-0876OC. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19729663.
 18. Tashkin DP, Li N, Halpin D, Kleerup E, Decramer M, Celli B, Elashoff R. Annual rates of change in pre- vs. post-bronchodilator FEV1 and FVC over 4 years in moderate to very severe COPD. *Respir Med.* 2013 Dec;107(12):1904-11. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.001. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23972968; PMCID: PMC4284059.
 19. Anzueto A, Niewoehner DE, Leimer I, Rühmkorf F, Celli BR, Decramer M, Tashkin DP. A post hoc pooled analysis of exacerbations among US participants in randomized controlled trials of tiotropium. *Respir Med.* 2013 Dec;107(12):1912-22. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.020. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23969305.
 20. Janssens W, Liu Y, Liu D, Kesten S, Tashkin DP, Celli BR, Decramer M. Quality and reproducibility of spirometry in COPD patients in a randomized trial (UPLIFT®). *Respir Med.* 2013 Sep;107(9):1409-16. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.015. Epub 2013 May 25. PMID: 23714653.
 21. Tashkin DP, Li N, Kleerup EC, Halpin D, Celli B, Decramer M, Elashoff R. Acute bronchodilator responses decline progressively over 4 years in patients with moderate to very severe COPD. *Respir Res.* 2014 Aug 31;15(1):102. doi: 10.1186/s12931-014-0102-5. PMID: 25175805; PMCID: PMC4244051.
 22. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 15;187(4):347-65. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22878278.
 23. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Mölken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med.* 2014 Oct 18;14:163. doi: 10.1186/1471-2466-14-163. PMID: 25326750; PMCID: PMC4223746.
 24. Burgel PR, Paillasseur JL, Dusser D, Roche N, Liu D, Liu Y, Furtwaengler A, Metzdorf N, Decramer M; UPLIFT® Study Investigators. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality. *Respir Res.* 2014 Jun 10;15(1):64. doi: 10.1186/1465-9921-15-64. PMID: 24913266; PMCID: PMC4061116.
 25. Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2015 Jun 2;16(1):65. doi: 10.1186/s12931-015-0216-4. PMID: 26031308; PMCID: PMC4475325.
 26. Halpin DMG, Tashkin DP, Celli BR, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Effect of Tiotropium on Outcomes in Patients With COPD, Categorized Using the New GOLD Grading System: Results of the UPLIFT® Randomized Controlled Trial. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015 Jun 23;2(3):236-251. doi: 10.15326/jcopdf.2.3.2014.0142. PMID: 28848846; PMCID: PMC5556886.
 27. Celli BR, Decramer M, Liu D, Metzdorf N, Asijee GM, Tashkin DP. Defining a COPD composite safety endpoint for demonstrating efficacy in clinical trials: results from the randomized, placebo-controlled UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2016 May 4;17(1):48. doi: 10.1186/s12931-016-0361-4. PMID: 27141828; PMCID: PMC4855862.
 28. Tashkin DP, Miravittles M, Celli BR, Metzdorf N, Mueller A, Halpin DMG, Anzueto A. Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched-subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2018 Oct 5;19(1):196. doi: 10.1186/s12931-018-0874-0. PMID: 30290801; PMCID: PMC6173940.
 29. Vaz Fragoso CA, Leo-Summers LS, Gill TM, McAvay GJ. Re-evaluation of the Uplift Clinical Trial Using Age-Appropriate Spirometric Criteria. *Chest.* 2020 Aug;158(2):539-549. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.070. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32278783; PMCID: PMC7417373.
 30. Rabe KF, Halpin DMG, Han MK, Miravittles M, Singh D, Grönke L, Voß F, Martinez FJ. Composite endpoints in COPD: clinically important deterioration in the UPLIFT trial. *Respir Res.* 2020 Jul 9;21(1):177. doi: 10.1186/s12931-020-01431-y. PMID: 32646424; PMCID: PMC7350568.
 31. Pucha N, Anzueto AR, Calverley PMA, Celli BR, Tashkin DP, Metzdorf N, Mueller A, Wise RA. Mortality and Exacerbation Risk by Body Mass Index in Patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT. *Ann Am Thorac Soc.* 2022 Feb;19(2):204-213. doi: 10.1513/AnnalsATS.202006-722OC. PMID: 34406915; PMCID: PMC8867355.
 32. Wise RA, Anzueto A, Calverley P, Dahl R, Dusser D, Pledger G, Koenen-Bergmann M, Joseph E, Cotton D, Disse B. The Tiotropium Safety and Performance in RespiMat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res.* 2013 Apr 2;14(1):40. doi: 10.1186/1465-9921-14-40. PMID: 23547660; PMCID: PMC3621103.

33. Ancochea Bermúdez J, Girón Moreno RM, Ruiz Cobos MA. Tiotropio: análisis crítico. Arch

Bronconeumol.2005; 41 (Supl 3):39-47.
doi: [10.1016/S0210-5705\(09\)71003-9](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(09)71003-9)