

Corticoides inhalados: ¿a quién y cuándo?

P. Casan Clarà

Unitat de Funció Pulmonar. Departament de Pneumologia. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las afecciones crónicas más comunes de causa evitable, que ocasiona un mayor impacto personal, social y económico en todo el mundo¹. La mortalidad estimada para los diferentes países europeos oscila entre 50/100.000 varones y 20/100.000 mujeres, con una clara tendencia al aumento². La prevalencia está claramente relacionada con el consumo de tabaco y también con los criterios clínicos y funcionales que se utilicen en la definición, aunque oscila entre un 4 y un 6% de la población general¹. En España, el estudio IBERPOC demostró una prevalencia cercana al 11% para la población con una edad comprendida entre 40 y 69 años³, lo que equivale aproximadamente a 1,8 millones de personas. En los países de la Unión Europea, las pérdidas laborales atribuibles a la EPOC son alrededor de 41.300 días por cada 100.000 habitantes, y los costes farmacéuticos por esta entidad de unos 2,7 billones de euros¹. En los últimos años, las diferentes sociedades médicas han realizado un gran esfuerzo común para consensuar las definiciones, estandarizar los procedimientos diagnósticos y movilizar a la opinión pública para reducir la presencia de esta enfermedad en nuestro medio. En España, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica alcanzó un amplio acuerdo⁴ para hacer llegar estos objetivos a todos los profesionales relacionados con el tema en cuestión.

El tratamiento de la EPOC se fundamenta en dos pilares: *a)* evitar los factores más directamente relacionados con su origen y patogenia, muy especialmente el tabaco, y *b)* iniciar y mantener la terapia farmacológica más adecuada. No pueden olvidarse las medidas higiénico-sanitarias, siempre útiles en todas las enfermedades y, muy especialmente, en las crónicas; a saber, la higiene, el ejercicio, la buena alimentación y el reposo, cuando sea necesario⁵.

Aunque la EPOC se defina como una limitación al flujo aéreo con carácter escasamente reversible⁶, la mayor parte de la terapéutica farmacológica va dirigida a intentar dilatar los bronquios, parcial o totalmente obstruidos por la inflamación, el edema y el broncospasm⁵. La acción directa de los agonistas adrenérgicos

β -2, tanto los de acción corta como los denominados de acción prolongada, la eficacia también demostrada de los anticolinérgicos, ya sean clásicos como el bromuro de ipratropio o el más recientemente introducido, tiotropio, o las tan utilizadas teofilinas en un pasado reciente, son el conjunto de fármacos encaminados a corregir una parte importante de los síntomas que expresan los pacientes diagnosticados de EPOC. Queda una porción nada desdeñable de mecanismos patogénicos que pueden modificarse total o parcialmente por la acción de otros fármacos; unos de eficacia parcialmente demostrada (antioxidantes, mucolíticos, etc.), otros de amplia utilización (corticoides), pero con una evidencia científica no suficientemente sólida que justifique, al menos, su amplísima utilización en nuestro medio⁷.

A pesar de las opiniones favorables o desfavorables que se han publicado en relación con el uso de corticoides en la EPOC, algunas preguntas de gran relevancia clínica siguen estando en boca de los médicos que tratan a estos pacientes: ¿qué características clínicas o funcionales deberían tener los pacientes candidatos a esta terapéutica?, ¿podemos disponer de un marcador biológico que nos ofrezca una clara indicación médica?, ¿cuándo está claramente presente su utilización?, ¿debe reservarse para las agudizaciones y ser administrados en forma parenteral, o pueden utilizarse en su forma más habitual en inhalación y empleados más o menos indiscriminadamente? Estas y otras preguntas que pueden plantearse en relación con el uso y el abuso de estos fármacos en nuestro medio deben encontrar un planteamiento claro y una respuesta con un mayor o menor nivel de evidencia científica a la luz de los procedimientos habituales para analizarla⁸.

Corticoides inhalados

Hay escasa evidencia científica acerca de que los corticoides inhalados puedan ejercer alguna acción terapéutica antiinflamatoria sobre las células más directamente implicadas en la patogenia de la EPOC⁸. Los neutrófilos, contrariamente a lo que ocurre con los eosinófilos, son células que se mantienen muy insensibles a la acción de estos fármacos. Los datos recogidos de la eficacia contundente de los corticoides en el asma no han podido trasladarse a la totalidad de los pacientes diagnosticados de EPOC, e incluso algunos autores de reconocido prestigio han argumentado sobre la teórica "ineficacia" de estos fármacos en esta patología⁹.

Correspondencia: Dr. P. Casan Clarà.
Unitat de Funció Pulmonar. Departament de Pneumologia.
Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.
Correo electrónico: pcasan@hsp.santpau.es

La revisión sistemática de algunos trabajos que han intentado comprobar la eficacia de los corticoides inhalados en la EPOC muestra resultados un tanto limitados, aunque las variables analizadas han sido siempre las clásicas: síntomas, función pulmonar, necesidades de broncodilatadores, etc.¹⁰. Por otra parte, en muchas ocasiones es difícil comprobar si entre los pacientes estudiados no se mezclaron los asmáticos o con un cierto grado de hiperrespuesta bronquial con otros claramente bronquíticos y una escasa o nula respuesta al broncodilatador^{11,12}.

En el período comprendido entre 1998 y 2000 se publicaron 5 grandes trabajos, todos ellos multicéntricos, con grupos control, doble ciego y placebo, donde se utilizó de forma aleatoria un corticoide inhalado en pacientes diagnosticados de EPOC (tabla I)¹³⁻¹⁷. En ningún caso pudo demostrarse un efecto contundente y clínicamente significativo sobre el deterioro de la función pulmonar durante el período analizado, ni un efecto significativamente relevante sobre la situación clínica de los pacientes. No obstante, se apreció en alguno de los trabajos una ligera mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, y en los subgrupos de pacientes con determinadas características biológicas y funcionales se cuantificó una mejoría relevante en algunas variables analizadas, especialmente en el número de agudizaciones. Tampoco pudo analizarse adecuadamente qué ocurría con los pacientes que por razones diversas debían abandonar el estudio y cómo se desarrollaba su deterioro funcional con el tiempo. En ninguno de estos estudios, donde se efectuó un seguimiento de muchos meses a más de 3.000 pacientes, se pudo demostrar una significativa presencia de efectos secundarios. Las principales características de los pacientes que mejoraban con los corticoides inhalados podrían resumirse en las siguientes: pacientes más jóvenes, con menos incidencia de tabaquismo, con una cierta reversibilidad en el grado de obstrucción a partir del uso de los broncodilatadores y con marcadores biológicos que sugerían la presencia de eosinófilos en las vías respiratorias. Es decir, los pacientes que entre la gran familia de los afectados por EPOC tenían una cierta similitud con los asmáticos.

Utilizando diseños diferentes a los clásicos ensayos clínicos, ha podido comprobarse una cierta mejoría en

algunas variables, especialmente se ha constatado un mayor deterioro funcional al retirar la medicación, como si la función pulmonar se mantuviera más estable con los corticoides inhalados^{18,19}. También Sandek et al²⁰ han demostrado una mejoría en las variables clínicas con escasa repercusión sobre el deterioro de la función pulmonar. Otros autores^{21,22}, que han llevado a cabo una revisión de las grandes bases de datos de pacientes diagnosticados de EPOC en diferentes situaciones de la práctica clínica diaria (estudios realísticos), algo lejanos del estricto pero irreal mundo de los ensayos clínicos controlados, han podido demostrar un efecto beneficioso de los corticoides inhalados sobre la supervivencia y la probabilidad de reingreso hospitalario por agudización.

El nivel de evidencia demostrada para el uso beneficioso de los corticoides en la EPOC alcanza el grado B, sin llegar al máximo que supondría un efecto positivo en las variables clínicas y funcionales al uso en este tipo de pacientes. El cociente beneficio/riesgo se inclina claramente hacia el numerador, aunque son necesarios más datos para esclarecer los potenciales beneficios clínicos en relación con los costes. Una selección de los pacientes con mayor probabilidad de beneficio contribuiría, sin duda, a potenciar su uso con una mayor probabilidad de éxito. La instauración precoz y la evaluación al cabo de un período más o menos largo (6-12 meses) podría contribuir a seleccionar los casos donde el potencial beneficio podría ser más claro. Éstas son las indicaciones de algunas sociedades neumológicas²³, aunque otras son algo más restrictivas en sus indicaciones⁵ y los prescriben con reservas cuando el FEV₁ está por debajo del 50% del valor de referencia y se han presentado 2 o más agudizaciones en el último año.

¿A quién y cuándo?

Las dos cuestiones han quedado planteadas y casi resueltas, a la luz de los conocimientos actuales, en las páginas anteriores. De esta forma, estará indicado probar la eficacia de los corticoides inhalados en la EPOC cuando coincidan las siguientes situaciones clínicas y funcionales en nuestros pacientes:

- Cuando la EPOC esté catalogada como moderada-grave o se constate un FEV₁ por debajo del 50% del valor de referencia.
- Si se han producido 2 o más exacerbaciones en el período de seguimiento de los últimos 12 meses.
- Si se ha obtenido una prueba broncodilatadora positiva o un cierto grado de mejoría en la obstrucción bronquial.
- Si se dispone de determinaciones biológicas en el esputo inducido que muestren una mayor o menor participación de los eosinófilos en la inflamación de las vías aéreas.

Una prueba terapéutica con corticoides orales, previa a la indicación de inicio de corticoides inhalados, no permite dilucidar sobre la respuesta final de estos fármacos. Los médicos prescriptores deberán elegir el fár-

TABLA I
Principales estudios que han valorado la eficacia de los corticoides inhalados en la EPOC

Estudio	FEV ₁ (%)	Resultados
Paggiaro et al ¹³ , 1998	55-59	Mejoría escasa de síntomas
Vestbo et al ¹⁴ , 1999	86	No afectan sobre el deterioro funcional
Pauwels et al ¹⁵ , 1999	76	No afectan sobre el deterioro funcional
ISOLDE ¹⁶ , 2000	50	Mejoría de los síntomas y la calidad de vida
NHLBI ¹⁷ , 2000	67-68	Mejoría de las exacerbaciones y los síntomas y las exacerbaciones No afectan sobre el deterioro funcional

maco y el dispensador más adecuado para aumentar la cumplimentación individual de cada paciente, sin incrementar el riesgo potencial de los efectos secundarios.

El mejor momento para iniciar el tratamiento será una vez comprobadas las premisas anteriores y se iniciará un período de seguimiento (6-12 meses), con especial atención a los datos clínicos (agudizaciones y nuevos ingresos), la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionarios específicos) y los resultados funcionales (FEV₁) y, si es posible, con la determinación de marcadores biológicos de inflamación en las vías aéreas (recuento de células en el esputo inducido o determinación del óxido nítrico espirado).

La aparición de nuevos instrumentos para clasificar el grado de alteración de los pacientes con EPOC (índice BODE) y para medir la eficacia de las diversas acciones terapéuticas²⁴, relacionados en la bibliografía médica, puede facilitar la comprobación de si los corticoides u otros agentes contribuyen o no a la mejoría global de este tipo de pacientes. En cualquier caso, ningún fármaco de los varios potencialmente útiles en el tratamiento de la EPOC puede sustituir el consejo médico, personal, contundente y constante, para abandonar el hábito tabáquico.

BIBLIOGRAFÍA

- European Lung White Book. En: Loddenkemper R, editor. Lausanne: ERS Ltd. European Respiratory Society, 2003; p. 34-43.
- Hurd SS. International efforts directed at attacking the problem of COPD. *Chest*. 2000;117 Suppl 2:336-8.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio epidemiológico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159-66.
- Rodríguez Roisín R, Álvarez-Sala JL, Sobradillo V. 2002: un buen año capicúa para la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:503-5.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guidelines on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*. 2004;59 Suppl 1:1-232.
- Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
- McEvoy ChE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD: a critical review. *Chest*. 1997;111:732-44.
- Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:542-8.
- Barnes PJ. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:342-4.
- Auffarth T, Postma DS, De Monchy JGR, Van der Mark TW, Borsma M, Koeter GH. Effects of inhaled budesonide on spirometry, reversibility, airway responsiveness and cough threshold in smokers with COPD. *Thorax*. 1991;46:327.
- Dompeling E, Van Schayck CP, Van Grunsven PM. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding corticosteroids: a 4-year prospective study. *Ann Intern Med*. 1993;118:770-8.
- Kerstjens HAM, Brand PLP, Hughes MD. A comparison of bronchodilator therapy with or without corticosteroid inhaled therapy for obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1992;327:1413-9.
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomized placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1998;351:773-80.
- Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum L. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1819-23.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med*. 1999;340:1948-53.
- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. The ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297-303.
- The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1902-9.
- O'Brien A, Russo-Magno P, Karki A, Hiranniramol S, Hardim M, Kaszuba M. Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with severe irreversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:365-71.
- Van del Valk P, Monnikhof E, Van der Palen J, Zielhuis G, Van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1358-63.
- Sandek K, Bratel T, Lagerstrand L. Effects on diffusing capacity and ventilation-perfusion relationship of budesonide inhalations for two months in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2001;95:676-84.
- Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:580-4.
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J*. 2002;20:819-25.
- Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:269-78.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The Body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.