

Corticoides inhalados y supervivencia en la EPOC

Joan B. Soriano

Programa de Epidemiología e Investigación Clínica. Fundación Caubet-CIMERA (Centro Internacional de Medicina Respiratoria Avanzada). Bunyola. Illes Balears. España.

El tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hasta hace poco considerado de efecto sólo sintomático, se ha modificado recientemente gracias a nuevos descubrimientos respecto a su fisiopatología. La descripción de la EPOC como una enfermedad inflamatoria ha provocado una búsqueda acelerada para demostrar los posibles efectos beneficiosos del tratamiento antiinflamatorio en la EPOC. Al principio se ensayaron los corticoides inhalados aisladamente, y luego en combinación con agonistas β_2 de acción prolongada; es el denominado “tratamiento combinado”. Sucesivos ensayos clínicos, progresivamente de creciente tamaño y duración, demostraron beneficios clínicos del tratamiento antiinflamatorio en la EPOC respecto a los objetivos de reducción de síntomas e incluso su abolición, mejoría de la función pulmonar y calidad de vida, y descenso de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones. La controversia respecto a una modificación de la historia natural de la EPOC y una mejora de la supervivencia ha generado multitud de debates, algunos aún abiertos y con posturas polarizadas. Por último, los largamente esperados resultados del estudio TORCH empiezan a “destilarse” durante 2006.

Palabras clave: *Corticoides inhalados. EPOC. Supervivencia. Tratamiento combinado.*

Inhaled corticosteroids and survival in COPD

Treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was considered to be only symptomatic until recently, but this has changed due to new findings on the pathophysiology of this disease. The description of COPD as an inflammatory disease has provoked an accelerated search to demonstrate the possible beneficial effects of anti-inflammatory therapy in this disease. Initially, inhaled corticosteroids (IC) alone were tested, followed by IC in combination with long-acting beta₂-agonists, known as combination therapy. Successive clinical trials, of increasing size and duration, to demonstrate the potential beneficial effects of anti-inflammatory therapy in COPD regarding goals of a reduction and even disappearance of symptoms, an improvement in pulmonary function and quality of life, and a decrease in the frequency and severity of exacerbations. The controversy regarding modification of the natural history of COPD and improved survival led to a multitude of debates, some still ongoing, and polarized attitudes. Finally, the long-awaited results of the TORCH study are beginning to be known in 2006.

Key words: *Inhaled corticosteroids. COPD. Survival. Combination therapy.*

La magnitud del problema

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) causa gran morbilidad y mortalidad en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, todos los años provoca la muerte de al menos 2,9 millones de adultos. Esta organización considera que fue la quinta causa de mortalidad en el mundo en 1990, es actualmente la cuarta y será la tercera en 2020¹. Es de prever que las cifras de prevalencia y de mortalidad aumenten bien entrado el siglo XXI. Las reagudizaciones de la EPOC, o exacerbaciones, constituyen una de las principales causas de morbilidad y, además, se producen con mayor frecuencia a medida que evoluciona la enfermedad, por lo que dan lugar a muchos ingresos hospitalarios².

En España el estudio IBERPOC estimó la prevalencia de EPOC en alrededor del 9% de la población adulta^{3,4}.

En coincidencia con este hallazgo, un reciente metaanálisis y revisión sistemática de los 62 estudios de prevalencia poblacionales publicados en todo el mundo hasta 2004 confirmó que la prevalencia de EPOC en la población general se estima en torno al 1% y que crece hasta el 8-10% o más en los adultos mayores de 40 años⁵. De manera complementaria, el estudio “Enfrentándose a la EPOC”⁶, realizado en Norteamérica y Europa, es la encuesta internacional más reciente que se ha efectuado con el fin de cuantificar tanto la carga que hoy día supone esta enfermedad a la sociedad como su tratamiento. En ella se ha confirmado que en España y los otros 7 países estudiados la EPOC es una enfermedad que afecta tanto a las mujeres como a los varones y que la edad a la que empieza a manifestarse es cada vez menor⁷.

La EPOC como una enfermedad “cenicienta”

Hasta hace poco tiempo muchos pacientes y algunos médicos consideraban que la EPOC era una especie de enfermedad “cenicienta”, poco atractiva, provocada por

Correspondencia: Dr. J.B. Soriano.
Centro Internacional de Medicina Respiratoria Avanzada. Recinte Hospital Joan March.
Ctra. Sóller, Km 12. 07110 Bunyola. Illes Balears. España.
Correo electrónico: jbsoriano@caubet-cimera.es

los propios pacientes y para la que había pocas o ninguna opción terapéutica⁸. Sin embargo, como nos recuerdan las recientes guías de práctica clínica de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)⁹, y las conjuntas de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society (ATS/ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC¹⁰, el abordaje de ésta ha de ser el de una enfermedad prevenible y tratable, habiendo disponibles múltiples opciones para su manejo y mejora general. El abordaje de la EPOC incluye intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, dependiendo de su gravedad, los medios disponibles y otros factores.

Actualmente existe unanimidad en considerar que la EPOC es una enfermedad inflamatoria^{9,10}, y por ello se han encauzado esfuerzos cuantiosos para investigar si el tratamiento antiinflamatorio ejerce una mejoría clínica en los pacientes que la presentan. Sin embargo, mucho antes de que los expertos prestaran atención a esta hipótesis, a finales de los años ochenta médicos de atención primaria del Reino Unido empezaron a utilizar de manera empírica el arsenal terapéutico destinado al tratamiento del asma en sus pacientes ambulatorios con EPOC. A partir de hallazgos individuales y tanteos se incrementaron las evidencias sobre los efectos beneficiosos de los corticoides inhalados (CI) en la EPOC, y posteriormente se amplió la evidencia al empleo de CI en combinación con agonistas β_2 de acción prolongada; es el denominado "tratamiento combinado". El uso de los CI en la EPOC ha sido y sigue siendo uno de los aspectos más controvertidos en la medicina clínica actual^{11,12}.

Resumen del efecto clínico de los corticoides inhalados y el tratamiento combinado

A continuación se revisarán someramente los efectos clínicos de los CI y el tratamiento combinado, así como su balance de beneficio-riesgo según la gravedad o estadiación de la EPOC. Hasta los años noventa las únicas opciones terapéuticas que podían ofrecerse a los pacientes con EPOC eran la ayuda para abandonar el tabaco, el oxígeno y los broncodilatadores de acción corta. El descubrimiento de que la EPOC no es sólo una enfermedad de las vías aéreas, sino un síndrome con componentes múltiples como la disfunción mucociliar, la inflamación de las vías aéreas, cambios estructurales y efectos sistémicos¹³, hizo que se experimentara con tratamientos con mecanismos de acción alternativos, pues podían proporcionar ventajas añadidas. Particularmente, se investigó el uso de CI en ensayos clínicos a la luz de su probada actividad antiinflamatoria¹⁴⁻¹⁸. Estos ensayos clínicos no lograron demostrar una modificación en la función pulmonar de los pacientes con EPOC, y se señaló que quizá esto era debido al reducido tamaño muestral, entre otros factores. Durante 2003 se publicaron 3 metaanálisis de ensayos clínicos sobre la EPOC que comparaban con placebo el efecto de los CI sobre el descenso de la función pulmonar. Highland et al¹⁹ no hallaron ningún efecto, pero sus métodos estadísticos se consideraron excesivamente conservadores²⁰.

Con posterioridad Sutherland et al²¹ y Sin et al²² publicaron sendos metaanálisis, en los que se apuntaba un pequeño pero significativo efecto beneficioso de los CI en la caída de la función pulmonar, de entre 7 y 10 ml anuales. Recientemente un metaanálisis de datos agrupados ha analizado los datos individuales de todos los ensayos de larga duración (12 meses o más) como si fueran un único ensayo²³. Este estudio concluyó que después de un pequeño efecto durante los primeros 6 meses, apreciable sobre todo en mujeres y ex fumadores, los CI solos no modificaron significativamente la pendiente de descenso de la función pulmonar en los ensayos analizados.

Corticoides inhalados

Un metaanálisis publicado en 2005 resumía los efectos clínicos de los CI en la EPOC en diferentes objetivos (tabla I)²². El uso de CI produce una reducción global del 24% en las exacerbaciones de la enfermedad (intervalo de confianza [IC] del 95%, 20-28%). De manera uniforme, este efecto beneficioso en las exacerbaciones es independiente de la duración del estudio o de la formulación específica usada. Los CI también desaceleran el descenso en la calidad de vida medida con el Cuestionario Respiratorio de Saint George, con una mejora de 1,4 unidades respecto a placebo (IC del 95%, 0,6-2,1). Recientemente Suissa²⁴ ha criticado duramente el análisis estadístico de los ensayos clínicos que comparan los CI con placebo en la EPOC y ha cuestionado los resultados beneficiosos en relación con la reducción de las exacerbaciones.

Tratamiento combinado

Los posibles efectos aditivos e incluso de sinergia molecular y clínica del tratamiento combinado^{25,26} hicieron que se destinaran esfuerzos y recursos a estudiarlos en la EPOC. Una revisión Cochrane²⁷ publicada en 2004 concluía que con el tratamiento combinado, comparado con placebo, se observaban diferencias clínicas significativas en la calidad de vida, los síntomas y las exacerbaciones de la enfermedad. Sin embargo, señalaba que se obtenían resultados contradictorios cuando los diversos tratamientos combinados se compararon con cada uno de sus componentes. Esta revisión Cochrane insistía en la necesidad de que, con el fin de obtener conclusiones más firmes sobre los efectos del tratamiento combinado, se realizaran ensayos clínicos de mayor tamaño y más largos en que se comparara con la administración separada de cada uno de los fármacos que lo componen. De manera similar a lo observado con el tratamiento con CI solos, 3 ensayos clínicos (2.951 pacientes) demostraron que el tratamiento combinado se asocia a tasas inferiores de exacerbaciones, cuantificando el riesgo relativo (RR) respecto a agonistas β_2 de acción prolongada en 0,80 (IC del 95%, 0,71-0,90) y respecto a placebo en 0,70 (IC del 95%, 0,62-0,78) (tabla II)²⁴.

Aún no hay comparaciones directas de las 2 formulaciones de tratamiento combinado en la EPOC disponibles en el mercado, a saber: SeretideTM (salmeterol y

Resumen de ensayos clínicos^a sobre los corticoides inhalados en la EPOC

Ensayo	N.º de pacientes	Fármaco	Duración	Edad media ± DE (años)	FEV ₁ medio ± DE (l)	RR (IC del 95%) de exacerbación ^b	Diferencia de puntuación SGRQ, media (IC del 95%) ^c	Mortalidad, RR (IC del 95%)	Fractura, RR (IC del 95%)	DO cuello femoral, RR (IC del 95%)
Bourbeau et al, 1998	79	Budesonida	6 meses	66 ± 7	0,93 ± 0,33	0,47 (0,09 a 2,52)	NC	NC	NC	NC
Weir et al, 1999	98	Beclometasona	2 años	66 ± 7	1,23 ± 0,49	0,62 (0,41 a 0,95)	NC	NC	NC	NC
Burge et al, 2000	751	Fluticasona	3 años	64 ± 7	1,42 ± 0,47	0,75 (0,71 a 0,80)	-1,2 (-2,0 a -0,4)	0,77 (0,54 a 1,11)	0,53 (0,24 a 1,17)	NC
Paggiaro et al, 1998	279	Fluticasona	6 meses	63 (NC)	1,56 ± 0,60	0,67 (0,49 a 0,90)	NC	NC	NC	NC
Van der Valk et al, 2002	244	Fluticasona	6 meses	64 ± 7	1,75 ± 0,53	0,83 (0,59 a 1,15)	-2,5 (-4,6 a 0,4)	0,98 (0,06 a 15,55)	NC	NC
LHS-2, 2000	1.116	Triamcinolona	4,5 años	56 ± 7	2,22 ± 0,65	NC	NC	0,79 (0,40 a 1,53)	NC	-1,78 (-2,72 a -0,84)
Vestbo et al, 1999	290	Budesonida	3 años	59 ± 9	2,38 ± 0,82	0,96 (0,77 a 1,20)	NC	0,80 (0,22 a 2,92)	NC	NC
Pauwels et al, 1999	1.277	Budesonida	3 años	52 ± 8	2,54 ± 0,64	NC	NC	0,81 (0,22 a 2,04)	1,71 (0,41 a 7,11)	-0,87 (-2,59 a 0,85)
Total	4.134					0,76 (0,72 a 0,80)	-1,4 (-2,1 a -0,6)	0,78 (0,58 a 1,05)	0,70 (0,36 a 1,38)	-1,57 (-2,40 a -0,74)

Adaptada de Sin et al²².
 DE: desviación estándar; DO: densidad ósea; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IC: intervalo de confianza; LHS-2: Estudio de la Salud Respiratoria 2; NC: no comunicado/no se ha podido averiguar; RR: riesgo relativo; SGRQ: Cuestionario Respiratorio de St. George.
^aSe incluyen ensayos con un seguimiento de 6 meses o más y que tengan sólo 2 grupos en el diseño experimental. ^bHeterogeneidad, p = 0,23 para exacerbaciones. ^cDiferencia media de puntuación entre corticoides inhalados y grupo de placebo.

fluticasona) y SymbicortTM (formoterol y budesonida). Una publicación adherida a la British Thoracic Society²⁸ resalta que hasta la fecha no se dispone de comparaciones entre ambos en la EPOC respecto a eficacia, seguridad y cumplimiento terapéutico. Se recomienda interrumpir cualquier tratamiento combinado si tras 4 semanas no se observa mejoría clínica²⁹ y al parecer SymbicortTM es ligeramente menos caro a igualdad de dosis equivalentes.

Indicación de corticoides inhalados según las guías sobre EPOC

A la espera de futuras actualizaciones, las guías actuales difieren ligeramente respecto a sus recomendaciones sobre qué pacientes con EPOC pueden o deben recibir CI, y cómo y cuándo. La guía de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)³⁰ indica el uso de CI para pacientes con EPOC grave que no consiguen un adecuado control de los síntomas con la asociación de broncodilatadores, incluidas las teofilinas, y que presentan exacerbaciones frecuentes que requieran glucocorticoides orales y antibióticos. También recomiendan los CI si hay respuesta favorable a una prueba terapéutica con corticoides orales o inhalados, o en pacientes con una prueba broncodilatadora positiva. Las guías GOLD⁹, de manera muy similar a las del National Institute of Clinical Excellence (NICE)²⁹, establecen la indicación de CI en pacientes con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) inferior al 50% y que presentan exacerbaciones repetidas (3 o más durante los últimos 3 años). Finalmente, las guías ATS/ERS¹⁰ recomiendan los CI en pacientes con un FEV₁ inferior al 50% para reducir la tasa de exacerbaciones y el deterioro de la calidad de vida. Aconsejan retirar los CI si al cabo de 4 semanas se considera que no son eficaces; si tras este ensayo de retirada se produce una exacerbación, ésta sería un motivo para reinstaurar el tratamiento con CI.

En cuanto al tratamiento combinado, las guías son aún relativamente confusas en su indicación. Las guías GOLD⁹ recomiendan que, si se requieren los componentes individuales, se debe usar tratamiento combinado en el mismo dispositivo, sobre todo en los pacientes graves (clase III o superior), para prevenir exacerbaciones. Las guías ATS/ERS¹⁰ aconsejan utilizarlo cuando la EPOC no se controla adecuadamente con un único broncodilatador o en pacientes con EPOC grave que ya utilizan los 2 componentes de manera separada. Quizá la más explícita hasta la fecha sea la guía NICE²⁹, que recomienda probar con el tratamiento combinado si los pacientes siguen sintomáticos con monoterapia.

Seguridad

Como ocurre con cualquier fármaco, los CI deben prescribirse con precaución, pues pueden asociarse a un riesgo creciente de ciertos efectos adversos locales, tales como glaucoma, cataratas, candidiasis oral y fragilidad cutánea³¹. Además, tienen un potencial efecto perjudicial en la densidad mineral ósea, aunque los ensayos

TABLA II
Resumen de ensayos clínicos^a sobre el tratamiento combinado en la EPOC

	Szafranski et al, 2003	Calverley et al, 2003	Mahler et al, 2002	Total
N.º de pacientes	812	1.465	674	2.951
Fármaco	Budesonida + formoterol	Fluticasona + salmeterol	Fluticasona + salmeterol	
Duración (meses)	12	12	6	
Edad media ± DE (años)	64 (NC)	63 ± 8,6	63 (NC)	
FEV ₁ medio ± DE (l)	0,99 (NC)	1,42 ± 0,55	1,27 (NC)	
RR (IC del 95%) de exacerbaciones ^b respecto a placebo	0,76 (0,66 a 0,87)	0,61 (0,50 a 0,73)	NC	0,70 (0,62 a 0,78)
RR (IC del 95%) de exacerbaciones ^b respecto a agonistas β ₂ de acción prolongada	0,77 (0,67 a 0,89)	0,85 (0,70 a 1,04)	NC	0,80 (0,71 a 0,90)
RR (IC del 95%) de exacerbaciones ^b respecto a CI	0,89 (0,77 a 1,03)	0,92 (0,75 a 1,13)	NC	0,90 (0,80 a 1,02)
RR (IC del 95%) de mortalidad respecto a placebo	0,66 (0,24 a 1,81)	NC	0,16 (0,01 a 3,01)	0,52 (0,20 a 1,34)
Diferencia de puntuación SGRQ, media (IC del 95%) ^c respecto a placebo	-3,9 (-6,8 a -1,0)	-2,2 (-3,3 a -1,1)	NC	-2,4 (-3,4 a -1,4)

Adaptada de Sin et al²².

CI: corticoides inhalados; DE: desviación estándar; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IC: intervalo de confianza; NC: no comunicado/no se ha podido averiguar; RR: riesgo relativo; SGRQ: Cuestionario Respiratorio de St. George.

^aSe incluyen ensayos con un seguimiento de 6 meses o más y que tengan 4 grupos en el diseño experimental. ^bHeterogeneidad para exacerbaciones, $p = 0,06$. ^cDiferencia media de puntuación entre tratamiento activo y placebo.

de que se dispone son cortos; en cualquier caso, las fracturas óseas dependerían de la dosis a partir de 2.000 BMU (equivalentes de beclometasona) y la frecuencia sería muy inferior a la asociada con corticoides sistémicos³². Por otro lado, es posible que los CI no aumenten las fracturas, ya que, al reducir las tasas de exacerbaciones, ahorrarían a los pacientes la exposición a dosis más altas de corticoides sistémicos. Además, también se mantiene o mejora el beneficio-riesgo del tratamiento combinado en la EPOC³³. Debe remarcarse que ante pacientes individuales el criterio clínico prevalecerá siempre. Ante factores como edad avanzada, comorbilidades o comedicación³⁴, el médico deberá mantener un seguimiento y vigilancia activos para prevenir y/o detectar efectos adversos.

La historia de la supervivencia

Aunque todos los ensayos clínicos sobre la EPOC se han diseñado para identificar mejoras en la función pulmonar, los pacientes tienen otras expectativas. Tal como observaron Van der Molen et al³⁵, lo que principalmente preocupa a los pacientes con EPOC es reducir su disnea diaria, prevenir los resfriados y exacerbaciones, y por encima de todo, sobrevivir. Las guías internacionales ya identifican 3 intervenciones que modifican la historia natural de la EPOC e incrementan la supervivencia de quienes la presentan: el abandono del hábito tabáquico, la oxigenoterapia domiciliar de larga duración y la cirugía de reducción de volumen/trasplante pulmonar^{9,10}. A la espera de nuevos agentes farmacológicos específicamente desarrollados para la EPOC, era de interés explorar si los fármacos actuales lograban aumentar la supervivencia de los pacientes. Según parece, la farmacoepidemiología³⁶, disciplina que con datos observacio-

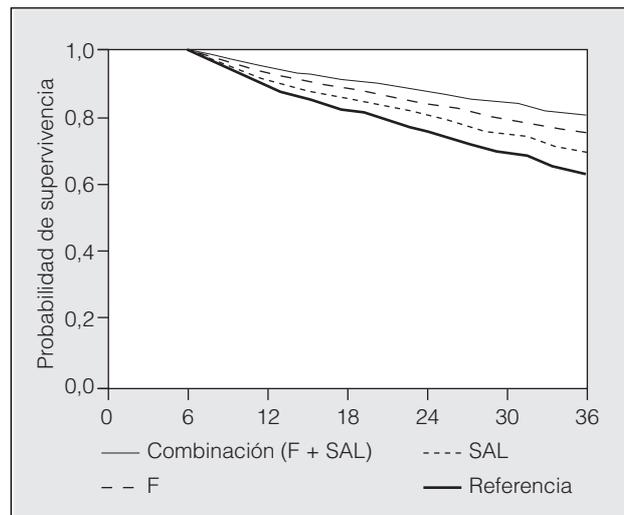


Fig. 1. Estudio observacional de la supervivencia asociada al tratamiento con salmeterol (SAL), fluticasona (F) y ambos respecto a un grupo de referencia de pacientes con EPOC en población general³⁸.

nales estudia la efectividad y seguridad de los fármacos en grandes grupos de personas, se adelantó en este sentido a los ensayos clínicos en postular la hipótesis sobre los posibles efectos de los CI en la supervivencia de los pacientes con EPOC. Varios estudios farmacoepidemiológicos realizados en Canadá y Reino Unido señalaron que los CI, de manera aislada³⁷ o recetados conjuntamente con agonistas β₂ de acción prolongada³⁸ (fig. 1), se asociaban a una reducción de la tasa de nuevos ingresos hospitalarios y de la mortalidad de los pacientes afectados de EPOC. Estas publicaciones han generado

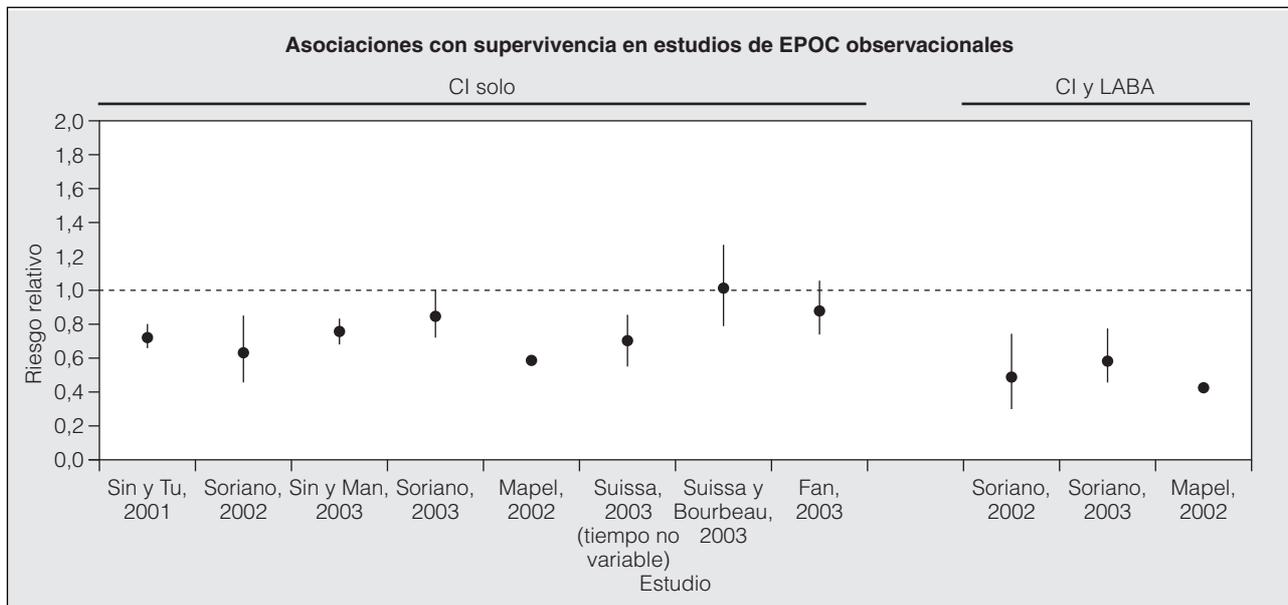


Fig. 2. Riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%) de los estudios observacionales sobre la supervivencia en la EPOC con los corticoides inhalados (CI), solos o en combinación con agonistas β_2 de acción prolongada (LABA).

una sana polémica en varios foros internacionales, pues diversos grupos han presentado resultados contradictorios (fig. 2)³⁹⁻⁴⁴. Sin duda, hay que sopesar las ventajas y limitaciones que comporta el empleo de métodos farmacoepidemiológicos para determinar la efectividad de los tratamientos en pacientes con EPOC⁴⁵. Se ha de estudiar detenidamente la interpretación de la dirección y magnitud de los resultados relativos a los efectos, sobre todo haciendo uso de métodos fiables y válidos. Un grupo interdisciplinario de trabajo, establecido para evaluar críticamente los resultados recientes en la farmacoepidemiología de la EPOC, velará para mejorar su diseño y métodos⁴⁶. Con todas las limitaciones para la inferencia causal debido a la ausencia de aleatorización, la farmacoepidemiología debe considerarse una herramienta generadora de hipótesis, que se confirmarán o no mediante otros niveles de evidencia.

Metaanálisis

Una vez planteada la hipótesis, se revisaron algunos de los ensayos clínicos sobre la EPOC ya realizados. El ensayo Inhaled Steroids on Obstructive Lung Disease in Europe (ISOLDE)⁴⁷, en que se aleatorizó a 751 pacientes con EPOC moderada o grave a recibir el CI propionato de fluticasona o placebo, no identificó diferencias de supervivencia en su publicación original. Sin embargo, un reanálisis tras una búsqueda exhaustiva de todos los fallecidos, incluidos los participantes que abandonaron el ensayo prematuramente por cualquier motivo, observó una tendencia a una supervivencia mejor en los pacientes tratados con fluticasona, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa ($p = 0,069$)⁴⁸.

En 2002 un metaanálisis clásico, mediante la revisión de las publicaciones de estos ensayos clínicos, reveló un

30% de reducción de la tasa de exacerbaciones en la EPOC ($p < 0,05$) y, sorprendentemente, una reducción de la mortalidad en un 16% con CI respecto a placebo, aunque no significativa⁴⁹. En 2005 se publicaron los resultados de un metaanálisis mucho más sofisticado, denominado “análisis agrupado”, de todos los ensayos clínicos que aleatorizaron a pacientes con EPOC moderada o grave durante 12 meses o más a tratamiento con CI o placebo⁵⁰. El estudio ISEEC concluyó que había un 27% de ventaja de supervivencia en los pacientes aleatorizados a CI respecto a placebo. Las diferencias en la supervivencia se hacían evidentes 6 meses después de la aleatorización y se mantenían con posterioridad (fig. 3). Así pues, los resultados farmacoepidemiológicos son interesantes y han de investigarse, pero, debido a su origen observacional y retrospectivo, no pueden ni deben modificar la práctica clínica por sí mismos. Para ello es necesario incrementar el nivel de evidencia, quizá mediante el reanálisis de ensayos antiguos, la realización de metaanálisis y, por supuesto, de ensayos aleatorizados y controlados grandes, cuyo objetivo sería, en este caso, demostrar los efectos en la supervivencia.

TORCH

El ensayo clínico TORCH, acrónimo en inglés que significa “Hacia una Revolución en la Salud de la EPOC”, se añade como un eslabón nuevo en esta historia de la supervivencia en la EPOC. El TORCH se diseñó para determinar si Seretide™ 50/500 μg , un tratamiento combinado constituido por 50 μg del agonista β_2 de acción prolongada salmeterol y 500 μg del CI propionato de fluticasona, durante 3 años, ejerce efectos beneficiosos sobre la supervivencia de los pacientes afectados de EPOC⁵¹. El trabajo de campo y seguimien-

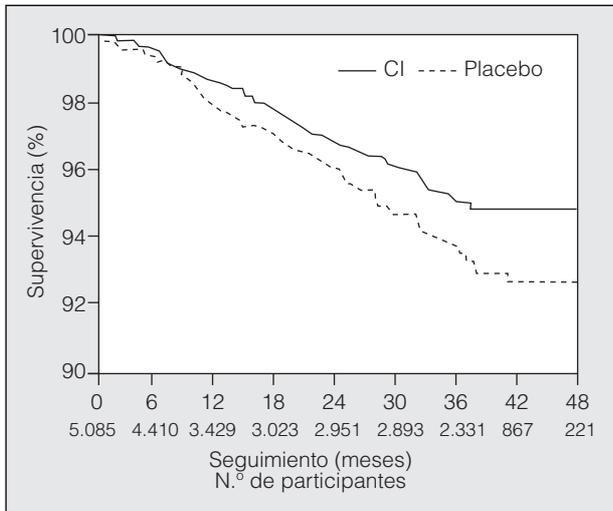


Fig. 3. Supervivencia de 5.085 pacientes con EPOC moderada o grave, aleatorizados a corticoides inhalados (CI) o placebo en 7 ensayos clínicos de larga duración⁵⁰.

to de todos los pacientes aleatorizados se completó en noviembre de 2005. Los primeros resultados aparecieron en una nota de prensa emitida en marzo de 2006. Escuetamente se indicaba que los resultados preliminares del TORCH demostraban una reducción de la mortalidad total del 17% a lo largo de 3 años en pacientes con EPOC que recibieron SeretideTM comparado con placebo ($p = 0,052$). SeretideTM también redujo en un 25% la tasa de exacerbaciones respecto a placebo ($p < 0,001$) y produjo una mejora de la calidad de vida medida con el Cuestionario Respiratorio Saint George ($p < 0,001$). La nota indicaba que los efectos adversos observados durante el ensayo parecían coincidentes con los observados en otros estudios de SeretideTM en la EPOC. Sin embargo, aunque SeretideTM producía un descenso de la tasa de exacerbaciones, también se asociaba a un incremento de efectos adversos indicativos de infecciones respiratorias de vías bajas respecto a placebo. Durante el congreso de la ERS celebrado en 2006 se pre-

sentaron datos más detallados respecto a supervivencia⁵², así como otros resultados de eficacia⁵³ y seguridad⁵⁴.

En resumen, el TORCH aleatorizó a 6.112 pacientes con EPOC y un FEV₁ inferior al 60% a tratamiento combinado con salmeterol y fluticasona ($n = 1.533$), fluticasona solo ($n = 1.534$), salmeterol solo ($n = 1.521$) o placebo ($n = 1.524$). La media de edad de los participantes era de 65 años, el 76% eran varones, el 43% eran fumadores actuales y su función pulmonar era de un FEV₁ tras broncodilatación del 44%, con una reversibilidad al salbutamol del 3,7%.

Respecto a su objetivo principal, la combinación de salmeterol y fluticasona redujo la mortalidad relativa durante 3 años un 17,5%, y la tasa de mortalidad absoluta fue del 15,2% en el grupo placebo y del 12,6% en el grupo salmeterol y fluticasona ($RR = 0,825$; IC del 95%, 0,681-1,002). El valor de p no ajustada correspondiente es de 0,041 y asciende a 0,052 tras el ajuste por los 2 análisis interinos realizados. En cuanto a los componentes del tratamiento combinado, la supervivencia con salmeterol no fue mejor que con placebo de una manera estadísticamente significativa ($RR = 0,879$; IC del 95%, 0,729-1,0621), y lo más preocupante fue que la mortalidad con fluticasona fue finalmente superior a la del grupo placebo, aunque de manera no estadísticamente significativa ($RR = 1,060$; IC del 95%, 0,886-1,268).

Respecto a los objetivos secundarios, la combinación de salmeterol y fluticasona fue superior a placebo y también a sus componentes en cuanto a la mejora de la calidad de vida y la reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas y graves ($p < 0,01$) (tabla III). Respecto a la espirometría, los 3 tratamientos activos se asociaron a una pequeña mejoría en el FEV₁ respecto a placebo; la diferencia mayor fue de 92 ml entre la combinación de salmeterol y fluticasona respecto a placebo ($p < 0,01$).

Finalmente, respecto a la seguridad, la incidencia de efectos adversos fue similar en los 4 grupos de estudio del TORCH, con un máximo de 2,98 por año en el grupo de placebo y un mínimo de 2,77 por año en el de salmeterol. No se registraron diferencias en el eje hipotálamo-hipofisario, diversos índices de fracturas o efectos adversos cardíacos.

TABLA III
Resultados preliminares del ensayo TORCH⁵²⁻⁵⁴

Objetivo	Variable	SAL y PF (n = 1.533)	SAL (n = 1.521)	PF (n = 1.534)	Placebo (n = 1.524)
Principal	Mortalidad	12,6%	13,5%	16,0%	15,2%
	Mortalidad, RR (IC del 95%) respecto a placebo	0,825 (0,681 a 0,002)	0,879 (0,729 a 1,0621)	1,060 (0,886 a 1,268)	Ref.
Secundarios (expresados: SAL y PF respecto a cada grupo)	SGRQ, unidades (IC del 95%)	Ref.	-2,2 (-3,1 a -1,2)	-1,2 (-2,1 a -0,2)	-3,1 (-4,1 a -2,1)
	Exacerbaciones, RR (IC del 95%)	Ref.	0,88 (0,81 a 0,95)	0,91 (0,84 a 0,99)	0,75 (0,69 a 0,81)
	FEV ₁ medio (IC del 95%) (ml)	Ref.	50 (34 a 67)	44 (28 a 61)	92 (75 a 108)
Seguridad	Efectos adversos/año	2,87	2,77	2,97	2,98

IC: intervalo de confianza; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PF: propionato de fluticasona; Ref.: valor de referencia; RR: riesgo relativo; SAL: salmeterol; SGRQ: Cuestionario Respiratorio de St. George.

TABLE IV
Aplicación de los criterios de evidencia GOLD⁹ sobre la hipótesis de si los corticoides inhalados (CI) y el tratamiento combinado en la EPOC tienen efectos beneficiosos en la supervivencia

Nivel de evidencia	Fuentes de evidencia	Datos hasta agosto de 2006
A	Ensayos clínicos grandes y diseñados con objetivo principal	El TORCH ³² informa de una reducción de la mortalidad total del 17% durante 3 años en pacientes que recibieron Seretide TM 50/500 µg comparado con placebo (p = 0,052)
B	Ensayos clínicos pequeños o con hallazgos en objetivos secundarios, o en análisis post hoc, y metaanálisis	Siete ensayos clínicos: todos con tendencia no significativa a una mejor supervivencia. Dos metaanálisis: uno clásico ⁴⁹ , que detecta un 16% de mejor supervivencia (p: NS), y uno agrupado ⁵⁰ , que detecta un 27% de mejor supervivencia (p < 0,01) con los CI comparados con placebo
C	Estudios observacionales	Ocho estudios publicados ⁴⁶ : 6 positivos y 2 no concluyentes
D	Paneles de consenso, juicio clínico individual	Controversia y debate continuos, con expertos y opiniones polarizados, lo que se refleja en guías y editoriales

NS: no significativo.

En conjunto, estos datos preliminares relativos al aumento de la supervivencia con el tratamiento combinado, unido a los rotundos resultados de los objetivos secundarios (calidad de vida, exacerbaciones y FEV₁), que se cumplieron todos ellos con diferencias muy significativas respecto a placebo y los componentes por separado, indican que el TORCH es un ensayo positivo. El efecto sobre mortalidad del componente CI aislado deberá valorarse adecuadamente. Con total certeza, la discusión detallada, completa e independiente de los datos del TORCH, una vez disponibles tras la revisión por pares, aportará algunas respuestas y generará nuevas preguntas. La coincidencia observada en los diferentes niveles de evidencia –desde los hallazgos en estudios observacionales, reanálisis de ensayos antiguos, metaanálisis y, finalmente, el TORCH (tabla IV)–, indica que el tratamiento con un CI más un agonista β_2 de acción prolongada sí se asocia a una mejora sustancial de la supervivencia en los pacientes con EPOC moderada o grave.

Discusión

La EPOC ha sido una enfermedad caracterizada por la negación y el nihilismo, respecto a la cual los pacientes e incluso muchos médicos no tenían ninguna esperanza^{8,11,12}. Si se confirma, además de otros efectos clínicos, el efecto beneficioso en la supervivencia del tratamiento antiinflamatorio, las esperanzas son grandes, a pesar de desconocerse en gran parte los mecanismos moleculares por los que estos efectos se producen. Debe reconocerse que tampoco se conoce todavía por completo los mecanismos moleculares del asma, donde la eficacia de los CI a la hora de prevenir la muerte y los efectos adicionales del tratamiento combinado son actualmente irrefutables^{55,56}. En teoría, la adición de agonistas β_2 de acción prolongada a un CI puede aumentar los efectos antiinflamatorios de éste⁵⁷, pues incrementan la translocación al núcleo celular de receptores glucocorticoides en las células inflamatorias⁵⁸, lo que facilita que los CI bloqueen con eficacia la expresión de citocinas. Asimismo, los agonistas β_2 de acción prolongada también pueden aumentar la eficacia de los

CI para suprimir la expresión de las moléculas de adherencia intracelulares⁵⁹, ejerciendo un efecto complementario. No obstante, ni siquiera los criterios clásicos de causalidad de Bradford Hill⁶⁰ –fuerza de la asociación, consistencia, especificidad, secuencia temporal, gradiente (dosis-respuesta), plausibilidad biológica, coherencia, evidencia experimental y analogía–, que han sido adaptados para identificar causalidad en farmacoepidemiología⁶¹, pueden aplicarse todavía por completo al asma, y mucho menos a la EPOC.

Conclusiones

Numerosos ensayos clínicos han demostrado múltiples beneficios clínicos de los CI y el tratamiento combinado en la EPOC, tales como mejora de los síntomas, reducción de las exacerbaciones y mejora de la calidad de vida, con un aceptable balance beneficio-riesgo. De acuerdo con las guías actuales, el abandono del hábito tabáquico debe mantenerse como la intervención fundamental para modificar la historia natural de la EPOC. En pacientes con EPOC moderada y grave, o en los sintomáticos pese al tratamiento y con múltiples exacerbaciones, el uso juicioso de CI y tratamiento combinado parece razonable. Hasta la fecha, la hipótesis formulada sobre los efectos beneficiosos del tratamiento combinado en la mejora de la supervivencia de los pacientes con EPOC parece coherente con las evidencias actuales.

Agradecimientos

A los doctores Alvar Agustí y Borja Cosío por su lectura clínica y crítica de una versión preliminar de este manuscrito, cuyas múltiples sugerencias mejoraron sustancialmente su contenido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:188-207.
2. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet*. 2004;364:613-20.

3. Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio Epidemiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España (IBERPOC): prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159-66.
4. Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
5. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28:523-32.
6. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. The impact of COPD in North America and Europe in 2000: the subjects' perspective of the Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J*. 2002;20:799-805.
7. Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97 Suppl C:61-9.
8. Agustí AGN. El síndrome de Lázaro o el revivir de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:3-6.
9. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76. Guías GOLD 2005 [consultado 23/08/2006]. Disponibles en: www.goldcopd.com
10. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46. Guía ATS/ERS 2006 [consultado: 23/08/2006]. Disponible en: www.ersnet.org
11. Calverley PM. Inhaled corticosteroids are beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:341-2.
12. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:342-4.
13. Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med*. 2005;99:670-82.
14. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet*. 1998;351:773-80.
15. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. for the European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 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.
16. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1819-23.
17. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, 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.
18. 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.
19. Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV₁ in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:969-73.
20. Sutherland ER, Highland KB. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2003;139:864-5.
21. Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 2003;58:937-41.
22. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA*. 2003;290:2301-2.
23. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PG, Anderson JA, Anthonisen NR, et al. A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest*. En prensa 2006.
24. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:842-6.
25. Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:29-36.
26. Sin DD, Man SF. Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006;533:28-35.
27. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003794.
28. Are Seretide and Symbicort useful in COPD? [editorial]. *Drug Ther Bull*. 2004;42:18-21.
29. National Institute of Clinical Excellence. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Clinical Guideline 12. London: National Institute of Clinical Excellence; 2004.
30. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
31. Bonay M, Bancal C, Crestani B. The risk/benefit of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:251-71.
32. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:83-8.
33. Buhl R, Farmer SG. Future directions in the pharmacologic therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:83-93.
34. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
35. Van der Molen T, Pieters W, Bellamy D, Taylor R. Measuring the success of treatment for chronic obstructive pulmonary disease – patient, physician and healthcare payer perspectives. *Respir Med*. 2002;96 Suppl C:17-21.
36. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2000.
37. 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.
38. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maier WC. Survival of COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in primary care in the UK. *Eur Respir J*. 2002;20:819-25.
39. Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in COPD: immortal time bias in observational studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:49-53.
40. Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:460-4.
41. Fan VS, Bryson CL, Curtis JR, Fihn SD, Bridevaux PO, McDonnell MB, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization: time-dependent analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1488-94.
42. Mapel DW, Hurley JS, Roblin D, Roberts M, Davis KJ, Schreiner R, et al. Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists. *Respir Med*. 2006;100:595-609.
43. Suissa S, Kiri VA, Soriano JB, Pride NB, Vestbo J. Observational studies of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: misconstrued immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:464-5.
44. Macie C, Wooldrage K, Manfread J, Anthonisen NR. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Chest*. 2006;130:640-6.
45. Soriano JB. *Pharmacoepidemiology of COPD*. En: Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B, editors. *Chronic obstructive pulmonary disease: a practical guide to management*. Blackwell Sinergy; 2006.

46. Burney P, Suissa S, Soriano JB, Vollmer V, Viegi G, Sullivan S, et al. The pharmacoepidemiology of COPD: recent advances and methodological discussion. *Eur Respir J.* 2003;22 Suppl 43:1-44.
47. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, 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.
48. Waterhouse JC, Fishwick D, Burge PS, Calverley P, Anderson J. What caused death in the ISOLDE study? *Eur Resp J.* 1999;14 Suppl 30:387.
49. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Med.* 2002;113:59-65.
50. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Burge P, Calverley PA, et al. The Inhaled Steroid Efficacy in COPD Study: a pooled analysis of ICS trials. *Thorax.* 2005;60:992-7.
51. Vestbo J, for the TORCH Study Group. The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J.* 2004;24:206-10.
52. Calverley PMA. The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) study: salmeterol/fluticasone propionate (SFC) improves survival in COPD over three years [resumen E311]. *Actas de 2006 ERS Congress; 2006, septiembre 2-6; Munich. Munich: European Respiratory Society; 2006.*
53. Celli B. The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) study: salmeterol/fluticasone propionate (SFC) improves health status, reduces exacerbations and improves lung function over three years [resumen E312]. *Actas de 2006 ERS Congress; 2006, septiembre 2-6; Munich. Munich: European Respiratory Society; 2006.*
54. Ferguson GT. The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) study: salmeterol/ fluticasone propionate (SFC) is well tolerated in patients with COPD over three years [resumen E313]. *Actas de 2006 ERS Congress; 2006, septiembre 2-6; Munich. Munich: European Respiratory Society; 2006.*
55. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest.* 2000;117 2 Suppl:10-4.
56. Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest.* 2001;120:258-70.
57. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J.* 2002;19:182-91.
58. Baluk P, McDonald DM. The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. *Am J Physiol.* 1994;266:L461-L8.
59. Silvestri M, Fregonese L, Sabatini F, Dasic G, Rossi GA. Fluticasone and salmeterol downregulate in vitro, fibroblast proliferation and ICAM-1 or H-CAM expression. *Eur Respir J.* 2001;18: 139-45.
60. Bradford-Hill A. The environment and disease: association or causation. *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-30.
61. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf.* 2002;25:467-71.