



Editorial

Corticoides inhalados en la EPOC por fenotipo en lugar de por gravedad. Argumentos a favor

Arguments in Favor of Inhaled Corticosteroids in COPD by Phenotype Instead of by Severity

Marc Miravittles

Fundació Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic Barcelona, España

La aproximación habitual al tratamiento de las enfermedades crónicas es la de incrementar la dosis de fármacos o añadir nuevos fármacos al tratamiento a medida que aumenta la gravedad. La EPOC no es una excepción y las normativas aconsejan introducir los corticoides inhalados (CI) cuando el FEV₁ disminuye por debajo del 50% del predicho^{1,2}. Obviamente, las normativas se basan en la mejor evidencia disponible y estudios como el ISOLDE mostraron que fluticasona (FLU) 500 mg/12 h era capaz de reducir de forma significativa las agudizaciones en pacientes con un FEV₁ < 50%³. Sobre estos resultados hay que hacer dos observaciones: *a*) también se redujeron las agudizaciones en pacientes con un FEV₁ > 50%, de hecho la reducción fue aún mayor, de 0,92 episodios/año en el grupo placebo a 0,67 con FLU, una reducción del 27%, no significativa por el bajo número de episodios que hace que no exista suficiente potencia estadística, frente a una reducción del 16% en pacientes con FEV₁ < 50% (de 1,75 episodios/año con placebo a 1,47 con FLU; *p* = 0,022 gracias al mayor número de episodios)³, *b*) estas cifras son un resultado promedio de toda la población y no sabemos si existen pacientes en los que la reducción es muy importante y otros en los que es nula, algo que es crucial a la hora de tomar decisiones terapéuticas con cada paciente concreto en nuestra práctica diaria.

La identificación de respondedores es clave en el caso del uso de los CI en la EPOC. Está perfectamente descrita la resistencia de la inflamación neutrofilica típica de la EPOC a la acción de los corticoides⁴, además la inactivación de la histona diacetilasa en la EPOC es un mecanismo adicional de resistencia a los CI⁵. No obstante, la EPOC es un «cajón de sastre» donde todo cabe⁶ y la indefinida definición de un FEV₁/FVC < 0,7 abre la puerta a diagnosticar como EPOC a multitud de pacientes diversos, algunos de los cuales pueden tener un patrón inflamatorio distinto y responder a los CI⁷. Desde inicios de los años noventa sabemos que los pacientes con EPOC que presentan una prueba broncodilatadora (PBD) positiva responden con mayor frecuencia e intensidad a los CI^{8,9}. Estudios posteriores han confirmado esta observación^{10,11} y la han hecho extensiva a los CI usados en combinación con un betaadrenérgico de larga duración (LABA)¹². El eslabón que une la PBD y la respuesta

a CI lo encontramos en los patrones de inflamación asociados a la respuesta broncodilatadora. Los pacientes con PBD positiva tienen una mayor inflamación eosinofílica bronquial comparados con los no reversibles¹³ y los eosinófilos son extraordinariamente sensibles a la acción de los corticoides. En la misma línea, Leuppi et al¹⁴ demostraron que entre sus pacientes con EPOC sólo aquellos con hiperrespuesta bronquial identificada por una prueba de provocación con manitol positiva respondían a 3 meses de tratamiento con CI. Otro marcador de inflamación eosinofílica en EPOC, como es la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), ha demostrado estar relacionado con la respuesta a CI, tanto en función pulmonar, como en capacidad de esfuerzo y en síntomas respiratorios¹⁵⁻¹⁷. Incluso se ha demostrado que una concentración normal de FeNO en la EPOC tiene un valor predictivo negativo de respuesta clínica a los CI del 87%¹⁶. Ante estos resultados es inevitable preguntarse: ¿cómo es posible prescribir CI a dosis altas de forma indefinida a pacientes EPOC, en su mayoría ancianos, muchos polimedicados, incluso algunos frágiles, sin comprobar o verificar previamente si van a responder al tratamiento? ¿No deberíamos intentar asegurarnos por todos los medios posibles de si nuestro paciente va obtener algún beneficio de los CI antes de prescribirlos sólo porque tiene un FEV₁ < 50% sin más?, ¿o tal vez porque como van incorporados en una combinación, pues «por si acaso»? No hace falta recordar que no son inocuos¹⁸ y que contribuyen a disparar el coste del tratamiento de la EPOC¹⁹. Tenemos cada vez más estrategias sencillas para identificar a los respondedores a CI: historia previa de asma, atopia, PBD positiva, hiperrespuesta bronquial, FeNO elevado, eosinofilia en esputo. Probablemente ninguna de ellas es 100% sensible y específica, pero la integración de todas ellas, o de varias de ellas, en el juicio clínico nos permitiría una prescripción mucho más correcta de estos fármacos, que son una ayuda insustituible en el tratamiento para quien responde o pueden ser un enemigo para quien no responde.

Llegados a este punto, vale la pena recordar por qué la PBD ha sido tan denostada como prueba de valor pronóstico en la EPOC. El mayor responsable es el estudio publicado por Calverley et al²⁰ con datos del cribado del estudio ISOLDE. La conclusión final, tras someter a los pacientes a 3 PBD durante 2 meses, fue que clasificar a los pacientes como positivos o negativos para la PBD no era fiable. Pero si nos fijamos en el diseño veremos tres puntos críticos: *a*) los pacientes con una reversibilidad superior al 10% en la pri-

Correo electrónico: marcm@separ.es

mera PBD fueron excluidos, lo que implica que se excluyó a los más reversibles, por lo que los resultados no son extrapolables a toda la EPOC; b) las 3 PBD se realizaron con protocolos distintos, por lo que no debería ser tan extraño encontrar resultados diferentes, y c) la mayoría de los pacientes presentaban una reversibilidad cercana al punto de corte (+12%), por lo que la propia variabilidad de la medida hace que un día puedan ser positivos (p. ej., +12,2%) y a la prueba siguiente negativos (p. ej., +11,8%), lo que en ningún caso implica que su reversibilidad haya cambiado a efectos clínicos. Lo que este estudio indica es que no debemos utilizar una variable continua (la reversibilidad) como categórica (positiva o negativa), sino que lo importante es su magnitud. En efecto, un estudio reciente muestra una excelente correlación entre la respuesta a la PBD y el aumento del FEV₁ tras 3 meses de tratamiento con un CI más un LABA²¹.

¿Cómo hemos llegado a esta situación? Por la hipersimplificación falsa. Hemos pasado del «azul abotargado», el «soplador rosado», la bronquiolitis tabáquica, la bronquitis asmática, las bronquiectasias en fumadores, etc., al concepto unitario de EPOC como FEV₁/FVC posbroncodilatador < 0,7 y hemos adoptado un patrón de tratamiento igual para todos basado en la gravedad de la obstrucción. De nuevo, es una hipersimplificación falsa; De Marco et al²² ya observaron, al seguir a más de 5.000 adultos jóvenes durante 10 años, cómo la «EPOC» desarrollada por algunos jóvenes asmáticos era muy distinta de la «EPOC» desarrollada por los no asmáticos. La primera tenía mayor hiperrespuesta bronquial, mayores concentraciones de inmunoglobulina E, mayor frecuencia de PBD positiva, y se asociaba con más rinitis alérgica y sibilancias. Es lo que con posterioridad se ha definido como el síndrome *overlap* entre asma y EPOC^{7,23}, en pacientes con un FEV₁/FVC posbroncodilatador < 0,7 y una gran variabilidad en la obstrucción al flujo aéreo. Serían éstos (y tal vez sólo éstos) los pacientes con «EPOC» que deberían ser tratados con CI, independientemente de su grado de obstrucción al flujo aéreo y, tal como ocurre en el asma, a la menor dosis eficaz posible. Algunas normativas como la canadiense ya se atreven a recomendar algo así, textualmente «*if the asthma component is prominent, earlier introduction of ICS may be justified*»²⁴. El concepto de EPOC como enfermedad resistente a los CI ha llevado al concepto erróneo de utilizar la mayor dosis posible. La corticorresistencia no es un problema de dosis sino de tipo de inflamación y, de hecho, no existe ningún estudio que demuestre mejores resultados clínicos con dosis mayores de CI. Los resultados de los estudios realizados en EE. UU. con FLU a 250 mg/12 h (que es la dosis aceptada por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la EPOC en EE. UU.)²⁵ son perfectamente equivalentes a los resultados de estudios europeos con FLU a dosis de 500 mg/12 h²⁶. También una revisión sistemática reciente no encontró ninguna relación entre los modestos beneficios clínicos de los CI en la EPOC (tal como los definen los autores) y la gravedad de la obstrucción²⁷.

Por tanto, es hora de cambiar el paradigma. Del actual «CI a dosis altas para todos los pacientes con EPOC con FEV₁ < 50% y más de una agudización al año» al nuevo «CI a la mínima dosis eficaz para todos los pacientes con EPOC respondedores (*overlap*) sea cual sea su FEV₁». Es decir, pasar de una indicación por gravedad a una indicación por fenotipo²⁸⁻³¹. Está claro que esto requerirá un esfuerzo adicional por parte del clínico, pero sin duda vale la pena para nuestros pacientes.

Por último, para los amantes de la medicina basada en la evidencia, basta recordar los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que comparó los resultados del tratamiento con CI en pacientes con EPOC según si se indicaban de acuerdo a las normativas (de la British Thoracic Society, básicamente igual a las GOLD) o de acuerdo al perfil inflamatorio eosinofílico en el esputo inducido (sólo dar CI a los pacientes con concentración de eosinófilos elevada). Al final de un año de seguimiento, los pacientes tratados con CI según su concentración de eosinófilos tuvieron significativamente menos

agudizaciones y hospitalizaciones que los tratados estrictamente según las normativas³². El dato es evidente, el tratamiento según fenotipo gana por goleada al tratamiento por gravedad. No nos queda otra opción que cambiar las normativas, esperemos que a la luz de la razón y de la evidencia científica guíe a nuestros líderes en la redacción de las nuevas normativas de tratamiento de la EPOC.

Bibliografía

1. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
2. De Miguel Díez J, Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Alvarez-Sala JL. Guidelines for the treatment of COPD. Hot Topics Respir Med. 2007;5:7-14.
3. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PMA. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Eur Respir J. 2003;21:68-73.
4. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:418-24.
5. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. Lancet. 2004;363:731-3.
6. Miravittles M, Morera J. It's time for an etiology-based definition of chronic obstructive pulmonary disease. Respirology. 2007;12:317-9.
7. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. Chest. 2003;124:474-81.
8. Kerstjens HAM, Overbeek SE, Schouten JP, Brand PLP, Postma DS. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV1 during long-term inhaled corticosteroid treatment. Eur Respir J. 1993;6:868-76.
9. Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. Chest. 1995;108:1568-71.
10. Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. Eur Respir J. 2006;27:964-71.
11. Brightling CE, McKenna S, Hardagón B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60:193-8.
12. Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C, Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: Response by beta-agonist reversibility. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21:682-8.
13. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1773-7.
14. Leuppi JD, Tandjung R, Anderson SD, Stolz D, Brutsche MH, Bingisser R, et al. Prediction of treatment-response to inhaled corticosteroids by mannitol-challenge test in COPD. A proof of concept. Pulm Pharmacol Ther. 2005;18:83-8.
15. Kunisaki KM, Rice KL, Janoff EN, Rector TS, Niewoehner DE. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. Ther Adv Respir Dis. 2008;2:55-64.
16. Dummer JF, Epton MJ, Cowan JO, Cook JM, Condliffe R, Landhuis E, et al. Predicting corticosteroid response in chronic obstructive pulmonary disease using exhaled nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:846-52.
17. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Annala I, Aine T, Nieminen R, et al. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. Eur Respir J. 2010;35:72-8.
18. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Linana JJ, Lanuza A, Jiménez FO, et al. Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and nonfunded studies. Arch Intern Med. 2007;167:2047-53.
19. Miravittles M, Brosa M, Velasco M, Crespo C, Gobartt E, González-Rojas N. An economic analysis of pharmacological treatment of COPD in Spain. Respir Med. 2009;103:714-21.
20. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2003;58:659-64.
21. Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. Respir Med. 2010;104:542-9.
22. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:32-9.
23. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? Thorax. 2009;64:728-35.
24. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease -2007 update. Can Respir J. 2007;14 Suppl B:5B-32B.

25. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg) or salmeterol (50 µg) on COPD exacerbations. *Respir Med.* 2008;102:1099–108.
26. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:144–9.
27. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations. A systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest.* 2010;137:318–25.
28. Miravittles M. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc).* 2005;125:65–74.
29. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Suppl5:27–34.
30. Anderson D, MacNee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. *Int J Chron Obst Pulm Dis.* 2009;4:321–35.
31. López-Campos JL. Estrategias de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una propuesta de sistematización. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:617–20.
32. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29:906–13.