

Corticoides inhalados en la EPOC

J.L. Izquierdo Alonso y M. Gutiérrez Vicente

Sección de Neumología. Hospital General Universitario. Guadalajara.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) engloba una serie de procesos cuyos extremos van desde la "bronquitis asmática" hasta el enfisema bulloso. Lógicamente este sustrato morfológico heterogéneo debería condicionar diferencias en la evolución clínica, en el pronóstico y en las respuestas frente a un fármaco, tanto clínicas como funcionales^{1,2}. Hasta la fecha se han publicado numerosos estudios que analizan el efecto de varios fármacos en pruebas broncodilatadoras, su eficacia en el grado de protección de la respuesta bronquial producida por agentes broncoconstrictores y su efecto en el deterioro funcional a largo plazo. Sin embargo, en prácticamente todos los estudios, se han observado respuestas desiguales³, con resultados en muchos casos contradictorios. Cuando lo que se valoran son respuestas inmediatas, como sucede con los beta-2-adrenérgicos o con los anticolinérgicos, no resulta excesivamente complicado estimar la eficacia de un fármaco. Sin embargo, resulta más difícil apreciar la respuesta de cualquier medida terapéutica, cuando lo que pretendemos analizar son respuestas a medio y largo plazo (control de síntomas, descenso en el número y gravedad de las agudizaciones, mejoría o protección del deterioro funcional, etc.).

Hoy día nadie discute la importancia de los corticoides inhalados (CI) en el asma. Sin embargo, la EPOC y el asma son dos procesos diferentes. Así, mientras los hallazgos típicos del asma se encuentran en las vías aéreas, con aumento de los linfocitos CD4, eosinófilos y mastocitos, en la EPOC pueden observarse cambios destructivos irreversibles en el parénquima (enfisema), diferentes mediadores y, cuando la lesión se encuentra en la vía aérea, lo que predomina es un incremento de neutrófilos, linfocitos CD8 y metaplasia escamosa. Por tanto, los resultados favorables de los CI en el asma no pueden extrapolarse a otros procesos obstructivos como la EPOC.

Los estudios que han analizado la respuesta de los CI a corto plazo, en general, no han demostrado una mejoría significativa en la función pulmonar ni en el grado

de protección frente a agentes broncoconstrictores⁴. A pesar de ello, se han descrito grupos de pacientes en los que se han observado mejorías clínicamente relevantes, incluso en pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina, en los que por su carácter destructivo parenquimatoso dicha respuesta no sería esperable⁵. Sin embargo, al menos teóricamente, el principal efecto terapéutico de los CI en la EPOC habría que buscarlo a medio y largo plazo. Por este motivo, en los últimos años los esfuerzos se han dirigido a valorar la eficacia de los CI tras períodos prolongados de tratamiento, evaluando especialmente su eficacia en el control de síntomas, en la reducción del número de agudizaciones y en la protección de la función pulmonar del paciente.

Desgraciadamente, la mayor parte de los trabajos publicados hasta la fecha, con seguimientos prolongados, son escasamente valorables, ya que incluyen a pacientes asmáticos o carecen de grupo control^{6,7}. Sin embargo, cuatro estudios merecen un especial interés, ya que son metodológicamente correctos y excluyen a pacientes asmáticos. El estudio EUROSCOP⁸ analiza poblaciones con obstrucción leve-moderada (FEV₁ 77%); aunque aún no se han publicado los resultados definitivos, los datos preliminares confirman un discreto efecto beneficioso inicial, pero una escasa eficacia a la hora de detener el deterioro funcional de estos pacientes. Esta limitada eficacia a la hora de detener la caída del FEV₁ en pacientes con obstrucción leve-moderada se ha confirmado en el estudio de la ciudad de Copenhague (FEV₁ 86%) realizado, como el anterior, con budesonida. Por el contrario, en el estudio ISOLDE, que incluye a pacientes con repercusión clínica (FEV₁ 50%), el grupo tratado con fluticasona presentó menos agudizaciones graves, menor sintomatología, mayor calidad de vida, y un 32% menos de deterioro funcional que el grupo placebo, a los tres años de seguimiento. Aunque estos datos, ya finales, están pendientes de publicar, un reciente estudio multicéntrico controlado, fluticasona-placebo, ha presentado resultados muy similares⁹. Por tanto, podemos decir que los CI pueden ser útiles en el manejo clínico de la EPOC moderada-grave, pero son relativamente poco eficaces en la prevención del deterioro funcional del paciente con obstrucción leve-moderada.

Ante la ausencia de una respuesta favorable generalizada, nuestro siguiente paso es identificar qué poblaciones se beneficiarían más de dicho tratamiento. A pesar

Correspondencia: J.L. Izquierdo Alonso.
Sección de Neumología. Hospital General Universitario.
C/ Donantes de sangre, s/n. 19002 Guadalajara.

Recibido: 22-2-99; aceptado para su publicación: 16-3-99.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 365-366)

de que algunos autores han encontrado una relación entre la respuesta favorable a los corticoides y la presencia de hallazgos sugestivos de asma en las biopsias (aumento del número de eosinófilos, engrosamiento de la membrana basal, etc.), éste no parece un criterio asequible en la clínica¹⁰. Por otro lado, aunque ciertos autores aconsejan introducir CI cuando se ha confirmado una respuesta broncodilatadora positiva con beta-2-agonistas o tras un ciclo de esteroides^{11,12}, otros no han encontrado una buena relación entre dicha respuesta y el efecto favorable a largo plazo. Además, desde los estudios de Anthonisen sabemos que una prueba broncodilatadora en pacientes con EPOC puede ser muy variable en diferentes períodos de tiempo, dependiendo en gran medida del tono basal colinérgico. Si a esto le unimos que el efecto beneficioso de los corticoides inhalados a largo plazo no puede evaluarse en términos de "todo o nada" según un determinado punto de corte en una prueba broncodilatadora, podemos concluir que en el momento actual no existe ningún criterio definitivo que nos permita distinguir qué pacientes son los mejores candidatos para introducir CI, ya que incluso en aquellos con características típicas de enfisema es posible detectar respuestas favorables. Este hallazgo se ve apoyado por recientes estudios en los que se resalta la importancia de los cambios patológicos en las pequeñas vías en pacientes con enfisema, especialmente en aquellos con predominio de lesiones centroacinares¹³.

Como conclusión, cabe mencionar que la evidencia que actualmente dispone el clínico para su práctica diaria apunta una limitada eficacia de los CI en el tratamiento de la EPOC, aunque puede ser clínicamente relevante en pacientes con obstrucción más grave. A pesar de que hay subgrupos que pueden beneficiarse de forma especial de este tratamiento, ningún parámetro aislado, permite, hoy por hoy, decidir qué pacientes son los mejores candidatos. Sin embargo, a la vista de los resultados más recientes, parece justificado asumir los escasos efectos secundarios de los CI en pacientes con EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$), con prueba broncodilatadora positiva y con rápido deterioro de su función pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- Izquierdo Alonso JL, Sánchez Hernández I, Fernández Francés J, Castela Naval J, Carrillo Arias F, Gallardo Carrasco J. Utility of transfer factor to detect different bronchodilator responses in patients with COPD. *Respiration* 1998; 65: 282-288.
- Van Schyck CP, Dekhuijzen PN, Gorgels WJ, Van Grunsven PM, Molema J, Van Herwaarden CL, Van Weel C. Are anti-oxidant and anti-inflammatory treatments effective in different subgroups of COPD? A hypothesis. *Respir Med* 1998; 92: 1.259-1.264.
- Nisar M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PMA. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 555-559.
- Keatings VM, Jakatanon A, Worsdell 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: 542-548.
- Wilcke JT, Dirksen A. The effect of inhaled glucocorticosteroids in emphysema due to alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med* 1997; 91: 275-279.
- Dompeling E, Van Schayck CP, Van Grunsven PM, Van Herwaarden CL, Akkermans R, Molema J et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids: a 4 year prospective study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 770-778.
- Kerstjens HAM, Brand PLP, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter HJ et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airway disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.413-1.419.
- Löfdahl CG, Postma DS, Laitinen LA, Ohlsson SV, Pauwels RA, Pride NB. The European respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): recruitment methods and strategies. *Respir Med* 1998; 92: 467-472.
- 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. *Lancet* 1998; 351: 773-780.
- Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1.529-1.534.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): European Respiratory Society consensus statement. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.398-1.420.
- Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest* 1995; 108: 1.568-1.571.
- Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta P, Cosío MG. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1.385-1.390.