



Editorial

Corticosteroides inhalados y cáncer de pulmón en la EPOC

Inhaled Corticosteroids and Lung Cancer in COPD

Luis M. Seijo^{a,b} y Germán Peces-Barba^{b,c,*}^a Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España^c Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

El cáncer de pulmón (CP) está epidemiológicamente vinculado con las alteraciones morfológicas típicas del enfisema y con las alteraciones de la función pulmonar presentes en la EPOC, en su mayoría consecuencia de la exposición al humo del tabaco y la contaminación. Mucho se ha especulado sobre la razón de ser de estos vínculos, incluyendo la presencia de genes de susceptibilidad compartidos, alteraciones en la reparación del ADN e inflamación crónica¹. Pero el CP no es solo más frecuente en pacientes con EPOC, sino que también es más agresivo y se asocia a un peor pronóstico². Por este motivo, urge identificar estrategias de detección precoz, tratamiento y quimioprevención personalizadas en este colectivo de especial riesgo.

La asociación entre la inflamación, la EPOC y el CP está solo parcialmente descrita. La expresión del factor de transcripción NF- κ B, por ejemplo, aumenta con el tabaquismo y juega un papel en la patogénesis de la EPOC. Este mediador de inflamación también se ha relacionado con la carcinogénesis y la pérdida de masa muscular¹. Otros mediadores de inflamación relacionados tanto con la EPOC como con el CP incluyen las vías de señalización de la fosfatidilinositol-3-cinasa y de las proteínas Wnts (contracción de gen Wntgless y gen Int-1), la expresión aberrante del receptor del factor de crecimiento epidérmico y la transición epitelial-mesenquimal¹. En este contexto, no sorprende encontrar iniciativas dirigidas a una estrategia antiinflamatoria como potencial prevención del CP en pacientes con EPOC. Destaca con especial relevancia la propuesta del uso de los corticosteroides inhalados (CI), puesto que se trata de un tratamiento indicado en algunos pacientes con EPOC y que combina en potencia el efecto antiinflamatorio con el quimiopreventivo.

La evidencia a favor de los corticosteroides en la prevención del CP surge tanto de estudios experimentales animales como de análisis observacionales en humanos. La dexametasona inhibe la carcinogénesis en diversos modelos animales de CP y es especialmente eficaz en combinación con el mioinositol³. La budesonida inhalada también ha demostrado eficacia en diversos modelos

animales como agente quimiopreventivo⁴. En el ser humano la evidencia no es escasa, aunque huelga decir que no existe ningún ensayo clínico de suficiente envergadura como para demostrar el beneficio de estos fármacos, pero existen referencias que lo evidencian⁵. Un subestudio del ensayo de cribado conocido como COSMOS aleatorizó a 200 pacientes a recibir budesonida o placebo durante un año con un seguimiento posterior de 5 años⁶. El tratamiento con budesonida se asoció a una disminución del tamaño de los nódulos no sólidos o parcialmente sólidos detectados por TAC, pero sin una reducción en la aparición de nuevos nódulos o de cáncer en comparación con placebo. Otro análisis, realizado a partir de varios estudios que investigaban el uso de CI en la EPOC, demostró que disminuían la mortalidad por cualquier causa, además de mostrar una tendencia a la disminución de muertes por cáncer⁷. Un estudio observacional reciente realizado sobre grandes bases de datos de salud ha identificado esta misma relación⁸. El efecto parece ser dependiente de la dosis al ser más intenso con las dosis más altas de CI⁹. El efecto preventivo también parece ser más eficaz en mujeres y en exfumadores¹⁰. Aunque la evidencia proviene de estudios con grandes diferencias metodológicas y de distribución geográfica dispar, el efecto preventivo de los CI oscila en torno a una reducción del 60% de la probabilidad de desarrollar CP. Esta reproducibilidad del efecto esteroideo es intrigante y contribuye a su plausibilidad biológica. En contraposición a los estudios mencionados, cabe destacar la decepcionante trayectoria de los CI en algunos estudios prospectivos de pacientes con displasia bronquial. La fluticasona inhalada no influyó en la evolución natural de las lesiones premalignas de la vía aérea de 108 pacientes con antecedente de carcinoma de laringe o de pulmón¹¹. Las dosis altas de budesonida administradas a corto plazo tampoco mostraron beneficio en un estudio de 112 pacientes con displasia bronquial¹².

La relación entre los CI, la inflamación y la EPOC, aunque ha sido mucho más estudiada, tampoco está clara. Se admite que los CI reducen la inflamación de las vías aéreas, principalmente cuando se administran asociados a los broncodilatadores betamiméticos. Además de su efecto sobre los eosinófilos, también disminuyen los linfocitos T, los neutrófilos y otros biomarcadores, pero no podemos asegurar que estos cambios estén detrás del efecto clínico detectado. Además, no disponemos de información de su efecto en los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: GPeces@fdj.es (G. Peces-Barba).

casos leves de EPOC, omitidos en estos estudios. Necesitamos conocer mejor el efecto de los CI sobre la inflamación existente en la EPOC, que no se limite al pulmón, que abarque desde la médula ósea y la circulación pulmonar hasta la transición epitelial-mesenchimal pulmonar. También es necesario conocer su potencial efecto en los casos leves y moderados de EPOC, así como en los diferentes fenotipos-endotipos de la enfermedad.

Los CI no están exentos de efectos adversos, sobre todo a largo plazo. El uso de CI se asocia a la aparición de diabetes y osteoporosis^{13,14}. Además, los ensayos clínicos de mayor envergadura, como el UPLIFT, lo asociaron a una mayor incidencia de neumonía¹⁵. A pesar de los efectos adversos, pensamos que existe una posible reducción del riesgo de aparición de CP en los pacientes con EPOC tratados con CI. La evidencia favorable es débil porque emana de estudios epidemiológicos observacionales. Por desgracia, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han gozado de suficiente poder estadístico ni de un seguimiento lo suficientemente prolongado como para corroborar dicha evidencia. Una aproximación podría venir de un análisis global de todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos realizados con CI. No obstante, debido a que nos enfrentamos a un cáncer muy prevalente y de elevada morbimortalidad, creemos que la respuesta definitiva exigiría plantear un ensayo clínico cuidadosamente diseñado y con un seguimiento longitudinal que analice definitivamente el impacto de los CI sobre la reducción del riesgo de CP en los pacientes con EPOC.

Bibliografía

1. Seijo LM, Zulueta JJ. Understanding the links between lung cancer, COPD, and emphysema: A key to more effective treatment and screening. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31:93–102.
2. De Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease—Incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:913–9.
3. Witschi H. Successful and not so successful chemoprevention of tobacco smoke-induced lung tumors. *Exp Lung Res*. 2000;26:743–55.
4. Wattenberg LW, Wiedmann TS, Estensen RD, Zimmerman CL, Galbraith AR, Steele VE, et al. Chemoprevention of pulmonary carcinogenesis by brief exposures to aerosolized budesonide or beclomethasone dipropionate and by the combination of aerosolized budesonide and dietary myo-inositol. *Carcinogenesis*. 2000;21:179–82.
5. López Encuentra A. [Inhaled steroids and the prevention of lung cancer] Spanish. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:328.
6. Veronesi G, Lazzaroni M, Szabo E, Brown PH, DeCensi A, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Long-term effects of inhaled budesonide on screening-detected lung nodules. *Ann Oncol*. 2015;26:1025–30.
7. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:992–7.
8. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int J Cancer*. 2018;143:2311–8.
9. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:712–9.
10. Liu SF, Kuo HC, Lin MC, Ho SC, Tu ML, Chen YM, et al. Inhaled corticosteroids have a protective effect against lung cancer in female patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based cohort study. *Oncotarget*. 2017;8:29711–21.
11. Van den Berg RM, van Tinteren H, van Zandwijk N, Visser C, Pasic A, Kooi C, et al. The influence of fluticasone inhalation on markers of carcinogenesis in bronchial epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1061–5.
12. Lam S, leRiche JC, McWilliams A, Macaulay C, Dyachkova Y, Szabo E, et al. A randomized phase IIb trial of pulmicort turbuhaler (budesonide) in people with dysplasia of the bronchial epithelium. *Clin Cancer Res*. 2004;10:6502–11.
13. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123:1001–6.
14. Richey F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: A quantitative systematic review. *Osteoporos Int*. 2003;14:179–90.
15. Morjaria JB, Rigby A, Morice AH. Inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia and COPD exacerbations in the UPLIFT study. *Lung*. 2017;195:281–8.