



Editorial

Glucocorticoides inhalados en la EPOC por fenotipo en lugar de gravedad. Argumentos en contra[☆]

Arguments Against Inhaled Glucocorticoids in COPD by Phenotype Instead of by Severity

Robert Rodríguez-Roisin

Servei de Pneumologia, Institut del Tórax, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Ciber Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Antes de adentrarnos en el debate que plantea el título propuesto por el Consejo Editorial de Archivos, creo esencial hacer tres consideraciones previas. La primera hace referencia al empleo de los glucocorticoides en la EPOC estable. Hoy en día, y tras los resultados del ensayo "Towards a Revolution in COPD Health (TORCH)"¹, difícilmente puede recomendarse su uso continuado en forma aislada (monoterapia) sin asociar al menos un broncodilatador agonista beta de acción prolongada, separadamente o de forma combinada en el mismo dispositivo. Tanto desde la perspectiva de eficacia terapéutica como de seguridad, el ensayo TORCH demuestra que la combinación de un glucocorticoide inhalado con un agonista beta de acción prolongada siempre es superior al empleo individual de sus dos componentes. La segunda trata del término «fenotipo», entendido como aquellas características estructurales y funcionales observadas en un organismo que son moduladas por la interacción del genotipo y el entorno². La tercera y última aborda la palabra «gravedad», que en la EPOC estable debe contextualizarse en el marco de los datos clínicos y de la anomalías espirométricas.

Sentadas estas tres premisas, voy a centrar el debate en el marco de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD). A partir de la primera versión del Resumen Ejecutivo de 2001³, y posteriormente en la segunda de 2007⁴, la propuesta GOLD ha defendido de manera coherente toda una serie de postulados relacionados con el manejo y tratamiento de la EPOC estable. Éstos se sustentan en el principio de que su abordaje clínico y su tratamiento farmacológico, fuera de las exacerbaciones, se caracterizan por un incremento escalonado de la medicación en función de la gravedad de la enfermedad y de su respuesta a las posibilidades terapéuticas individuales de cada paciente. Y se apunta que la gravedad de la enfermedad viene determinada por la relevancia de los síntomas que el paciente presenta y también por la limitación del flujo aéreo, rasgo fisiopatológico fundamental de la EPOC. Otros elementos importantes que se deben tener en cuenta deben ser la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones,

la coexistencia de comorbilidades (enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, trastornos psiquiátricos, trastornos del sueño, entre otras), la presencia de insuficiencia respiratoria y, por supuesto, la calidad de vida relacionada con el estado de salud. Por último, se insiste en que el manejo terapéutico también depende del nivel educativo y de la motivación de los pacientes a la hora de adecuarse al planteamiento recomendado, sin olvidar su entorno sociocultural, las circunstancias ambientales y la disponibilidad de la medicación. Y todo ello queda reforzado con la enumeración de los principales objetivos terapéuticos que deben siempre perseguirse: prevención y control de síntomas, reducción de las exacerbaciones, en frecuencia y gravedad, mejora del estado de salud y optimización de la tolerancia al esfuerzo físico. También se dice categóricamente que ninguno de los medicamentos existentes para la EPOC es capaz de reducir la caída de la función pulmonar (FEV₁) a largo plazo (evidencia A), otra de las características destacadas de la enfermedad. Sin embargo, esta constatación no debe comportar la exclusión de cualquiera de los preparados de que se dispone en el *armamentarium* terapéutico actual.

En la versión de 2007⁴ ya se recomendaba para los pacientes sintomáticos con EPOC grave y muy grave (GOLD 3 y 4) el empleo regular de uno o más broncodilatadores de acción prolongada: los agonistas beta de acción prolongada (p. ej., formoterol y salmeterol, y desde este año, indacaterol⁵) y/o el anticolinérgico bromuro de tiotropio, combinados con la rehabilitación pulmonar y los glucocorticoides inhalados si el paciente asociaba síntomas y presentaba exacerbaciones repetidas (evidencia A). Y se remarcaban algunos puntos-clave. En cuanto a los broncodilatadores, se insiste en que constituyen la medicación principal para el tratamiento sintomático de la EPOC (evidencia A) y que pueden administrarse de forma puntual, a modo de rescate para el alivio inmediato de síntomas (de acción corta), o de forma regular para prevenirlos o reducirlos (de acción prolongada). Por lo que hace referencia a las diferentes clases de broncodilatadores para el tratamiento de la EPOC, la selección debe basarse en la disponibilidad de la medicación y en la respuesta individual de los pacientes. Se destaca también que todo broncodilatador optimiza la capacidad del esfuerzo físico, sin que ello se acompañe de cambios significativos en el FEV₁ (evidencia A). La combinación de diversos broncodilatadores, con sus mecanismos de acción y duración de efectos diferentes, puede

Véase contenido relacionado en DOI: [10.1016/j.arbres.2011.01.016](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.01.016).

[☆] Subvencionado por la Generalitat de Catalunya (2009SGR 00911) y por becas educativas de Almirall y Esteve.

Correo electrónico: rororo@clinic.ub.es

mejorar el efecto broncodilatador sin que los efectos secundarios empeoren necesariamente. Por lo que respecta a los glucocorticoides inhalados, se destaca que su empleo prolongado no modifica la caída progresiva de la función pulmonar (FEV_1) (evidencia A). Una recomendación previa³, su indicación en pacientes con EPOC moderada (GOLD 2) que asociasen una respuesta broncodilatadora significativa fue abandonada dada su elevada frecuencia y su poca relevancia, como ha quedado demostrado en el ensayo terapéutico «Understanding potential long-term impacts on function with tiotropium» (UPLIFT)⁶. En cualquier caso, se insiste en que el empleo a largo plazo de los glucocorticoides sistémicos no está recomendado bajo ningún concepto en la EPOC (evidencia A) debido a sus conocidos efectos secundarios.

Desde la aparición del Resumen Ejecutivo de 2007⁴, todos estos conceptos y detalles no han hecho más que refinarse en las sucesivas actualizaciones anuales. La figura 5.3-7 de la última actualización de 2010⁷, ya estrenada en la versión de 2007⁴, la más referenciada en la literatura actual, ilustra perfectamente lo comentado, al destacar que la recomendación de añadir glucocorticoides inhalados a los broncodilatadores de acción prolongada debe centrarse en aquellos pacientes sintomáticos a partir del estadio GOLD 3 ($FEV_1 < 50\%$) que hayan sufrido exacerbaciones (p. ej., 3 episodios en los 3 últimos años). Valga señalar, sin embargo, que un reciente análisis post-hoc sugiere elevar el dintel del FEV_1 a $< 60\%$ (evidencia B), ya que la eficacia terapéutica sobre la función pulmonar también se da en este nuevo eslabón espirométrico^{7,8}. La recomendación de glucocorticoides inhalados combinados con un agonista beta de acción prolongada (evidencia A), administrados juntos o separadamente, se fundamenta en que son significativamente eficaces a la hora de mejorar la función pulmonar y el estado de salud y reducir las exacerbaciones. Y si ello se combina con un anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio), pueden darse beneficios terapéuticos complementarios⁹. En suma, la Iniciativa GOLD siempre ha recomendado el empleo de los glucocorticoides inhalados en los pacientes con EPOC grave y muy grave, en función del estado clínico y espirométrico.

A mi juicio, existe una cierta crítica algo hipertrofiada cuando se dice que la Iniciativa GOLD insiste de manera descarada y casi exclusivamente en los criterios espirométricos e ignora otros aspectos esenciales de la enfermedad, como son los síntomas, el estado de salud ligado a la calidad de vida y las exacerbaciones. Esta crítica no es aceptable ya que, a tenor de lo comentado anteriormente, ello no ha sido, ni es, de este modo. Plantear la alternativa actual, basada en la gravedad clínica, que incluye las exacerbaciones, y espirométrica, por la de la identificación de fenotipos potenciales^{10,11}, se me antoja una tarea ardua, cuando no cuestionable. Debe recordarse que durante más de 25 años la comunidad médica pivotó sobre dos fenotipos universales de EPOC, el tipo A (enfisema pulmonar) y el tipo B (bronquitis crónica), fruto de la heterogeneidad clínica subyacente, una tipificación hoy en día ya obsoleta por su poca utilidad clínica. Valga también comentar la reciente descripción del fenotipo de paciente EPOC con «exacerbaciones frecuentes»¹², que ha confirmado y refinado hallazgos ya apuntados en estudios previos como el EFRAM («Estudio sobre los factores de riesgo potencialmente modificables de las exacerbaciones por EPOC»)¹³, para constatar que no va a ser nada fácil explorar por dónde deberá orientarse un cambio en la estrategia terapéutica actual en los pacientes denominados «exacerbadores frecuentes»¹⁴. Con o sin la ayuda de fenotipos, la indicación de glucocorticoides inhalados combinados con un agonista beta de acción prolongada en la EPOC estable no parece que vaya a cambiar en los próximos años por lo que respecta a la actual recomendación. La gravedad espirométrica, los síntomas, en particular la disnea, y los antecedentes de exacerbaciones en los pacientes con EPOC deben continuar siendo los tres pilares fundamentales en que debe sustentarse dicha estrategia enfocada a los pacientes con estadios GOLD 3

y 4. Todavía tendrá que esperarse un tiempo para calibrar los resultados prácticos del empleo del nuevo inhibidor de la difosfoesterasa IV, el roflumilast, primera medicación anti-inflamatoria oral diseñada para la EPOC estable recientemente incorporado⁷. Su recomendación, como medicación complementaria de los broncodilatadores beta agonistas y glucocorticosteroides inhalados, en pacientes con estadios GOLD 3 y 4 con expectoración abundante¹⁵, puede ser de gran interés terapéutico para optimizar la combinación broncodilatador-glucocorticosteroide ya contrastada.

En cualquier caso, debe decirse con voz bien alta que las cosas no se han hecho tan mal hasta ahora y, en este sentido, ya se ha avanzado algo en positivo y en la buena línea. Un ejemplo de ello es el estudio de Almagro et al¹⁶ realizado en nuestro país. En éste se demuestra una mejoría significativa del 10% en la supervivencia a los 3 años en los pacientes hospitalizados por una exacerbación de EPOC durante el periodo 2002-2003, en comparación con el de 1996-1997, mejoría que se ha explicado por el progresivo empleo y mejor conocimiento de los broncodilatadores de acción prolongada de todo tipo y, por supuesto, de los glucocorticoides inhalados en estos pacientes. Esta sí que es una excelente noticia y una evidencia científica más a tener en cuenta para guiar el futuro terapéutico de los pacientes con EPOC estable.

Bibliografía

1. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
2. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598-604.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. 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.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
5. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Long-term Safety and Efficacy of Indacaterol, a Novel Long-acting [beta]2-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*. 2011.[ePub ahead of print].
6. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:742-50.
7. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2010. Disponible en: www.goldcopd.org.
8. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res*. 2009;10:59.
9. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741-50.
10. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
11. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Farrero E, Basagana X, Gayeta A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2010.[ePub ahead of print].
12. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.
13. Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Anto JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J*. 2000;16:1037-42.
14. Soler-Cataluna JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7:276-84.
15. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen SR, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *The Lancet*. 2009;374:685-94.
16. Almagro P, Salvadó M, Garcia-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Delgado M, Barreiro B, et al. Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation. *Thorax*. 2010;65:298-302.