

## Agonistas adrenérgicos $\beta_2$ y corticoides

Pilar de Lucas Ramos, Alicia Ferreiro y José Miguel Rodríguez González-Moro

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la presencia de obstrucción poco reversible al flujo aéreo, que aparece como consecuencia de una reacción inflamatoria anómala ante la exposición a agentes nocivos, habitualmente el humo de tabaco. No es sorprendente que su tratamiento farmacológico, por tanto, se base en el empleo de fármacos broncodilatadores y antiinflamatorios, es decir, corticoides inhalados. Dentro de los fármacos broncodilatadores, los agonistas  $\beta_2$  actúan a través de la relajación de la fibra muscular lisa, pero también se ha descrito un mecanismo antiinflamatorio adicional. Aunque su utilización no impida la progresión de la enfermedad, sí determina una mejoría en las pruebas de función pulmonar, así como una disminución de los síntomas. Estos resultados son más patentes con el uso de los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, que también se asocian a una reducción de las exacerbaciones y a un incremento de la tolerancia al ejercicio, de manera que, a fecha de hoy, los adrenérgicos  $\beta_2$  de acción corta se recomiendan en pacientes con enfermedad leve, poco sintomáticos, mientras que en los que requieren tratamiento de forma regular es aconsejable el uso de adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada. En cuanto a los corticoides inhalados, su mayor eficacia se observa en pacientes con enfermedad grave, en los cuales su uso consigue mejorar la calidad de vida y reducir el número de exacerbaciones, estando por tanto recomendado en este grupo de pacientes, aunque no como terapia única sino asociados a un broncodilatador de acción prolongada.

**Palabras clave:** EPOC. Adrenérgicos  $\beta_2$  de acción corta. Adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada. Corticoides inhalados.

### Beta-2 adrenergic agonists and corticosteroids

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by the presence of only partially reversible airflow obstruction that develops as a result of an anomalous inflammatory reaction to harmful substances, usually tobacco smoke. Drug treatment is therefore based on the use of bronchodilators and antiinflammatory agents, i.e. inhaled corticosteroids. Among bronchodilators, beta-2 agonists act by relaxing smooth muscle fibers, but an additional antiinflammatory mechanism has also been described. Although these drugs do not halt disease progression, they improve lung function and reduce symptoms. These improvements are more evident with the use of long-acting beta-2 agonists, which are also associated with a reduction in exacerbations and an increase in exercise tolerance. Therefore, short-acting beta-2 agonists are currently recommended in patients with mild disease and few symptoms while long-acting beta-2 adrenergic agonists are recommended in patients requiring regular treatment. Inhaled corticosteroids are most effective in patients with severe COPD, in whom these drugs are recommended as they improve quality of life and reduce the number of exacerbations. There is also increasing evidence that inhaled corticosteroids can reduce mortality, which could change current recommendations.

**Key words:** COPD. Short-acting beta-2 adrenergic agonists. Long-acting beta-2 adrenergic agonists. Inhaled corticosteroids.

### Introducción

Los avances surgidos en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la consideración de objetivos terapéuticos integrales, la aparición de fármacos más eficaces y la introducción de nuevos elementos de valoración de resultados han dado lugar a un cambio fundamental en la

visión de dicha enfermedad y en las estrategias para su control, estrategias que ya no sólo se dirigen al tratamiento sintomático, sino que buscan reducir las complicaciones, mejorar la calidad de vida de los pacientes y, lo que está siendo ya objetivo prioritario, disminuir la mortalidad asociada a la enfermedad.

La definición más reciente de EPOC, formulada por el grupo de expertos de la Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) en la revisión de 2006, establece que se trata de una enfermedad prevenible con algunos efectos extrapulmonares significativos, los cuales pueden contribuir en algunos pacientes a la gravedad de

Correspondencia: Dra. P. de Lucas Ramos.  
Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: plucasr.hugm@salud.madrid.org

la enfermedad. El componente pulmonar de ésta se caracteriza por la limitación no totalmente reversible al flujo aéreo, que por lo común es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria pulmonar anormal ante partículas o gases nocivos<sup>1</sup>. De acuerdo con la definición, que por otra parte no ha cambiado de manera sustancial a lo largo de la presente década, el tratamiento de la EPOC habría de dirigirse a inhibir el mecanismo inflamatorio anormal, a revertir la obstrucción al flujo aéreo y a prevenir las consecuencias sistémicas de la enfermedad, aparte, por supuesto, de cubrir los objetivos clínicos fundamentales: controlar los síntomas, reducir las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida e incrementar la supervivencia.

Sin embargo, aunque cada vez es mayor el número de datos que señalan que disponemos de fármacos capaces de reducir la progresión de la enfermedad e incluso mejorar la supervivencia de los pacientes, a fecha de hoy no existe evidencia científica suficiente para sostener estas afirmaciones. En consecuencia, en las recomendaciones GOLD 2006 se mantiene el uso de broncodilatadores de acción corta a demanda para pacientes con enfermedad leve, mientras que se recomienda la utilización de broncodilatadores de acción prolongada como fármacos de primera elección para el tratamiento regular de la enfermedad, si bien la utilización de corticoides inhalados se extiende a prácticamente cualquier paciente con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) menor del 50%, puesto que la anterior condición de existencia de exacerbaciones repetidas queda reducida a algo tan vago como "por ejemplo tres en los últimos 3 años". A lo largo de este capítulo revisaremos los datos básicos y clínicos que sustentan estas recomendaciones.

### Agonistas $\beta_2$ en la EPOC

Aunque las alteraciones estructurales fundamentales en la EPOC son los cambios inflamatorios y el remodelado final de la vía aérea, así como la destrucción de los septos alveolares, hay también hiperplasia de músculo liso en las vías aéreas pequeñas, así como un incremento del tono colinérgico basal, alteraciones estas que justifican la utilización de los broncodilatadores, tanto los agonistas  $\beta_2$  como los anticolinérgicos. La acción broncodilatadora de los agonistas  $\beta_2$  se lleva a cabo estimulando los receptores beta de la vía aérea, lo que ocasiona un incremento del adenosín monofosfato cíclico intracelular, que al inhibir la fosforilación de la miosina y reducir el calcio iónico intracelular produce relajación del músculo liso, además de bloquear la broncoconstricción

inducida por diferentes estímulos. Además, se han descrito la inhibición de la liberación de mediadores por las células inflamatorias, reducción de la permeabilidad vascular e incremento del aclaramiento mucociliar<sup>2</sup>. Esta acción antiinflamatoria podría estar detrás de algunos de los resultados asociados a su utilización. Por último, la reducción de las resistencias vasculares pulmonares puede desembocar en una mejoría de la función ventricular.

Disponemos de 2 tipos fundamentales de adrenérgicos  $\beta_2$ : los de acción corta (salbutamol y terbutalina, fundamentalmente) y los de acción prolongada (formoterol y salmeterol). Existe evidencia de que la utilización regular de agonistas  $\beta_2$  de acción corta se asocia a una mejoría en las pruebas de función pulmonar inmediatamente después de la administración del fármaco, disminuye la sensación cotidiana de disnea y, aunque el número de estudios en que esto se ha evaluado es escaso, también incide de forma positiva en la calidad de vida<sup>3,4</sup>. Estos datos justifican que, aunque no se disponga de datos concluyentes por lo que se refiere a tolerancia al ejercicio o exacerbaciones, en los ensayos clínicos aleatorizados los pacientes que reciben tratamiento de forma regular con estos fármacos muestran un grado de satisfacción superior al que manifiestan cuando son tratados con placebo y broncodilatadores a demanda.

En la última década la introducción de los broncodilatadores agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada ha significado un importante avance en el manejo de la EPOC, mejorando tanto los resultados como el cumplimiento del tratamiento. Ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han puesto de manifiesto la eficacia tanto del salmeterol como del formoterol en cuanto a la mejoría en las pruebas de función pulmonar, síntomas, calidad de vida y, más recientemente, tolerancia al ejercicio, si bien, como ya se ha señalado, no se han evidenciado cambios en la progresión de la enfermedad<sup>5-7</sup> (tabla I).

### Adrenérgicos $\beta_2$ y función pulmonar

Tanto los broncodilatadores de acción corta como, sobre todo, los de acción prolongada han mostrado incrementos de los valores del FEV<sub>1</sub> y de la capacidad vital forzada después de la inhalación del broncodilatador. Con los últimos se consigue una duración del efecto broncodilatador que alcanza las 12 h y el declinar de la acción se produce de manera menos abrupta, y se obtienen cambios significativos tanto cuando los resultados se comparan con placebo como con anticolinérgicos de acción corta (fig. 1). Los resultados son aún mejores

TABLA I  
Broncodilatadores en la EPOC. Resultados sobre las consecuencias fisiológicas y clínicas de la enfermedad<sup>1,3,5</sup>

Fármaco	PFPP	Síntomas	Exacerbación	Calidad de vida	Ejercicio	Progresión	Efectos secundarios
Salbutamol	Sí (A)	Sí (A)	NC	NC	Sí (B)	NC	Alguno
Salmeterol	Sí (A)	Sí (A)	Sí (B)	Sí (A)	Sí (B)	No	Mínimos
Formoterol	Sí (A)	Sí (A)	Sí (A)	Sí (A)	Sí (B)	No	Mínimos

Entre paréntesis se indica el grado de evidencia de recomendación. NC: no conocido; PFPP: pruebas de función pulmonar.

cuando se consideran otros parámetros de la función pulmonar. La EPOC, además de por la obstrucción al flujo aéreo, se caracteriza por la presencia de hiperinsuflación pulmonar y atrapamiento aéreo, situación que se agrava durante el ejercicio. Se ha puesto de manifiesto que la administración de adrenérgicos  $\beta_2$ , tanto de acción corta como de acción prolongada, se asocia a un incremento de la capacidad inspiratoria, lo que traduce una reducción de la hiperinsuflación. Aunque esta acción se ha observado con salbutamol, salmeterol y formoterol, los resultados parecen ser mejores con este último<sup>9</sup>.

#### *Síntomas, calidad de vida relacionada con la salud y tolerancia al ejercicio*

Los agonistas  $\beta_2$ , ya sea de acción corta o prolongada, han demostrado reducir la sensación de disnea y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EPOC, pero los resultados son superiores y más homogéneos con los fármacos de acción prolongada. En cuanto a la mejoría en la tolerancia al ejercicio, en un estudio en que se comparaba la tolerancia al ejercicio en cicloergómetro, con carga constante de intensidad moderada, se observó que la administración de salmeterol se acompañaba de un incremento significativo del tiempo de tolerancia. Por otra parte, también se puso de manifiesto que había una relación entre la mejoría en la capacidad inspiratoria, la reducción de la disnea y el incremento de la tolerancia al ejercicio, por lo que esta última podría estar en relación con una mayor eficacia de la ventilación secundaria a la reducción de la hiperinsuflación pulmonar. Resultados similares se han comunicado en relación con el uso de tiotropio<sup>10,11</sup>.

#### *Exacerbaciones*

No existe evidencia de que los broncodilatadores de acción corta reduzcan el número de exacerbaciones en los pacientes con EPOC, a pesar de que el hecho de que el número de pacientes que abandonan los ensayos clínicos sea mayor entre los que reciben placebo que entre los tratados con principio activo pueda estar relacionado con esta posibilidad. Por el contrario, sí puede afirmarse que el uso de adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada consigue disminuir el número de exacerbaciones y aumentar el intervalo de tiempo sin exacerbación en los pacientes con EPOC. Al menos un estudio llevado a cabo con salmeterol<sup>8</sup> y 2 con formoterol<sup>12,13</sup> han mostrado su capacidad para reducir las exacerbaciones. Más recientemente, y con un método distinto, ha podido observarse que la adición de salmeterol al tratamiento regular de los pacientes también redujo el número de exacerbaciones que presentaron<sup>14</sup>.

En resumen, aunque los broncodilatadores adrenérgicos  $\beta_2$  no modifican la progresión de la enfermedad, su uso determina cambios puntuales en las tasas de flujo aéreo espiratorio y, todavía más importante desde el punto de vista clínico, hay datos de que el mayor impacto en la función pulmonar conseguido con los broncodilatadores es el que se observa en otro aspecto fun-

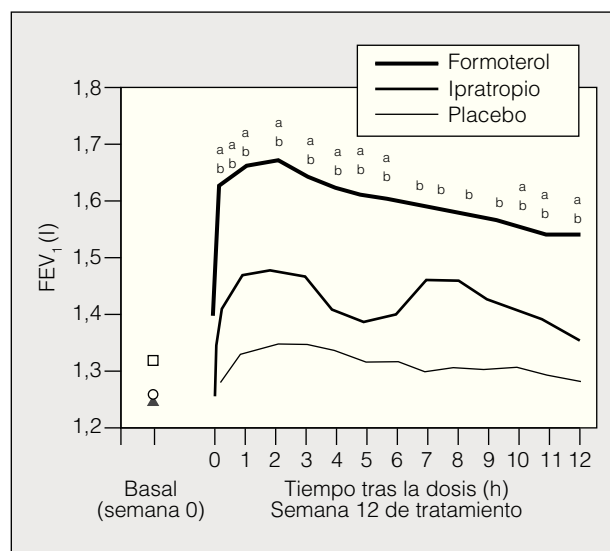


Fig. 1. Cambios producidos en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) tras la administración de un broncodilatador adrenérgico  $\beta_2$  de acción prolongada (formoterol)<sup>8</sup>. \* $p < 0,001$  para formoterol frente a ipratropio; \* $p < 0,05$  para formoterol frente a placebo.

damental de la fisiopatología de la EPOC: la hiperinsuflación pulmonar. En cuanto al control de los síntomas de la enfermedad, la efectividad de los agonistas  $\beta_2$  se manifiesta por la disminución de la disnea, la mejoría en la calidad de vida y la reducción del número de exacerbaciones. Además, también se ha mostrado asociación entre el tratamiento con agonistas  $\beta_2$  y una mayor tolerancia al ejercicio. De acuerdo con estos resultados, las recomendaciones actuales de tratamiento establecen el uso de los agonistas  $\beta_2$  de acción corta a demanda en los estadios leves y con escasos síntomas. Por el contrario, en los pacientes sintomáticos que requieren tratamiento de forma regular se recomienda la utilización de broncodilatadores de acción prolongada. También hay evidencia de que la asociación de broncodilatadores mejora los resultados obtenidos con cada uno de ellos por separado. Analizando estas 2 últimas frases, una opción de tratamiento que comienza a evaluarse, la combinación de adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada y tiotropio, podría resultar de elección en términos de eficacia y seguridad<sup>15</sup>.

#### **Corticoides inhalados**

El concepto de EPOC como enfermedad inflamatoria, unido a los resultados obtenidos con el empleo de corticoides inhalados (CI) en el asma, ha impulsado el desarrollo de la investigación enfocada a establecer el papel de estos fármacos en el tratamiento de la EPOC. No obstante, se debe tener en cuenta que el proceso inflamatorio de la EPOC no es igual al que subyace en el asma, y esto puede explicar los diferentes resultados. Mientras que en el asma los hallazgos en la mucosa bronquial incluyen un incremento de eosinófilos, mastocitos y linfocitos T CD4, en los pacientes con EPOC se observa un incremento de mastocitos, macrófagos,

neutrófilos y linfocitos T CD8. Por otra parte, la creciente evidencia de la presencia de inflamación sistémica en la EPOC aboga también a favor del uso de CI en el tratamiento de la enfermedad.

Hasta ahora los resultados arrojados por los estudios encaminados a evaluar el impacto de los CI sobre el componente inflamatorio, tanto celular como humoral, presente en las vías aéreas de los pacientes con EPOC han sido escasos y poco concluyentes, lo que ha llevado a algunos autores a postular que la EPOC supondría una situación de corticorresistencia<sup>16</sup>. Recientemente, en un estudio controlado y aleatorizado, llevado a cabo sobre muestras de mucosa bronquial obtenidas mediante fibrobroncoscopia y biopsia, se puso de manifiesto que, comparado con placebo, el tratamiento con fluticasona en pacientes con EPOC se asociaba a una disminución del número de mastocitos y del cociente CD8/CD4. La reducción de mastocitos podría explicar la disminución de exacerbaciones que, como veremos, se asocia al tratamiento con CI<sup>17,18</sup>. Con respecto al impacto que éstos pueden tener sobre el componente inflamatorio sistémico, en un estudio reciente la supresión del tratamiento con fluticasona se asoció a un incremento de las concentraciones séricas de proteína C reactiva, mientras que la reintroducción del fármaco produjo un descenso de sus valores del 50%. Cambios paralelos, aunque menos espectaculares, se observaron en otros marcadores inflamatorios, concretamente en interleucina-6<sup>19</sup>.

En cuanto a los resultados clínicos, 5 grandes estudios aleatorizados y controlados con placebo<sup>20-24</sup> han analizado su eficacia en el tratamiento de pacientes con EPOC estable. Estos estudios han evaluado los resultados obtenidos con diferentes CI (triancinolona, budesonida y fluticasona), con datos concordantes. Aunque ninguno de ellos ha demostrado mejoría en las pruebas de función pulmonar ni modificaciones en la progresión de la enfermedad, cuando se llevó a cabo un análisis por subgrupos, en 2 de los estudios, EUROSCOP<sup>22</sup> e ISOLDE<sup>23</sup>, se pudo comprobar que los pacientes con mayor gravedad inicial sí mostraban una mejor evolución cuando recibían tratamiento con corticoides. En cualquier caso, sí se ha encontrado que, sobre todo en los pacientes con enfermedad grave y exacerbaciones frecuentes, el uso de CI se asocia a una mejoría en los síntomas y en la calidad de vida, así como a una reducción del número de exacerbaciones<sup>23</sup>.

Estudios ulteriores a éstos, que podríamos considerar esenciales, confirman los resultados. Así, con un diseño diferente del utilizado en los ensayos clínicos antes mencionados, el estudio COPE<sup>25</sup> puso de manifiesto que la interrupción del tratamiento con fluticasona se asociaba a un incremento significativo del número de exacerbaciones. Estos resultados han quedado confirmados en estudios posteriores publicados por el grupo de estudio COSMIC<sup>26</sup>. También los estudios encaminados a evaluar el tratamiento combinado con CI y adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada –estudios que se comentarán más adelante– confirman estos resultados.

Aunque se ha señalado que no existe evidencia respecto a la acción de los CI en la progresión de la enfermedad, probablemente esto deba ser objeto de estudios

posteriores, ya que un metaanálisis elaborado en 2003 ponía de manifiesto una reducción significativa de la tasa de declive del FEV<sub>1</sub> cuando se comparaban pacientes que habían o no recibido tratamiento con CI, aunque la magnitud de la diferencia encontrada entre los grupos (7,7 ml por año) no puede considerarse clínicamente relevante<sup>27</sup>.

El último aspecto que debe considerarse en relación con la utilización de CI es su posible impacto en la supervivencia. Sin embargo, este análisis debe forzosa-mente incluir el papel de las combinaciones de corticoides y agonistas  $\beta_2$ , por lo que será expuesto de forma independiente.

### Corticoides inhalados en combinación con agonistas $\beta_2$

Se han postulado diferentes mecanismos de acción molecular que podrían explicar la existencia de una actividad sinérgica entre los adrenérgicos  $\beta_2$  y los CI. Así, en algunos estudios llevados a cabo en fibroblastos y células de músculo liso vascular, los agonistas  $\beta_2$  inducen una translocación nuclear de los receptores de CI. También se ha señalado la posibilidad de que los agonistas  $\beta_2$  induzcan una inhibición del factor de transcripción nuclear kappa, favoreciendo así la acción antiinflamatoria de los corticoides. En cultivos de células de músculo liso de la vía aérea humana la adición combinada de agonistas  $\beta_2$  y corticoides se asocia a una notable disminución de la producción de interleucina-8 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa. En todo caso, los estudios disponibles son escasos y los resultados, contradictorios<sup>28</sup>.

Tres grandes estudios aleatorizados y controlados con placebo, uno de ellos realizado con salmeterol-fluticasona<sup>8</sup> y 2 con formoterol-budesonida<sup>29,30</sup>, han analizado los resultados clínicos obtenidos con estas asociaciones, comparándolos con los que se observan tanto con placebo como con cada uno de los componentes por separado. En estos estudios se ha puesto de manifiesto que el uso combinado de CI y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada en pacientes con EPOC determina una disminución del número de exacerbaciones y una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Los resultados son favorables para el uso de la combinación no sólo cuando se compara con placebo, sino también cuando se enfrenta a cada uno de los componentes por separado. Como ocurría al analizar los efectos obtenidos con el uso de corticoides en monoterapia, los resultados son mejores cuando se analiza a pacientes que presentan tasas altas de exacerbación<sup>8,29</sup>. Con posterioridad a estos estudios fundamentales han aparecido otros trabajos que confirman estos resultados. En una revisión reciente de la Cochrane Library actualizada en 2005 se recogen 6 estudios en los que se ha aleatorizado a un total de 4.118 pacientes<sup>31</sup> (tabla II). En 4 de los estudios se valora la combinación fluticasona-salmeterol<sup>18,32-34</sup> y en los otros 2, budesonida-formoterol<sup>29,30</sup>. En todos los estudios el uso de la combinación mejora significativamente tanto los síntomas como la calidad de vida y disminuye el número de exacerbaciones, cuando se compara con placebo. Además, la combinación fluticasona-salmete-

TABLA II  
**Resultados con la utilización de combinaciones de agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada y corticoides inhalados (CI) en la EPOC**<sup>8,29-34</sup>

Estudio	Combinación	Comparador	Disnea	Calidad de vida	Exacerbaciones
Mahler et al <sup>32</sup> , 2002 (n = 691)	FPS	P, FP, SAL	P: + FP: + SAL: +	P: + FP: + SAL: NS	NS
TRISTAN, 2003 (n = 1.465)	FPS	P, FP, SAL	P: + FP: + SAL: +	P: + FP: + SAL: NS	P: + SAL: NS FP: NS
Dal Negro et al <sup>33</sup> , 2003 (n = 18)	FPS	P, SAL	NE	NE	P: + SAL: +
Hanania et al <sup>34</sup> , 2003 (n = 723)	FPS	P, FP, SAL	P: + FP: NE SAL: NE	P: + FP: NS SAL: NS	NE
Szafranski et al <sup>29</sup> , 2003 (n = 812)	BDF	P, BUD, F	P: + BUD: + F: NS	P: + BUD: NE F: NE	P: + BUD: NS F: NS
Calverley et al <sup>30</sup> , 2003 (n = 1.022)	BDF	P, BUD, F	P: + BUD: + F: NS	P: + BUD: NE F: NE	P: + BUD: NS F: NS
Metaanálisis: TRISTAN + Calverley et al + Szafranski et al <sup>29</sup> (n = 1.642)	FPS + BDF	P, CI, BD			P: + BD: + CI: NS

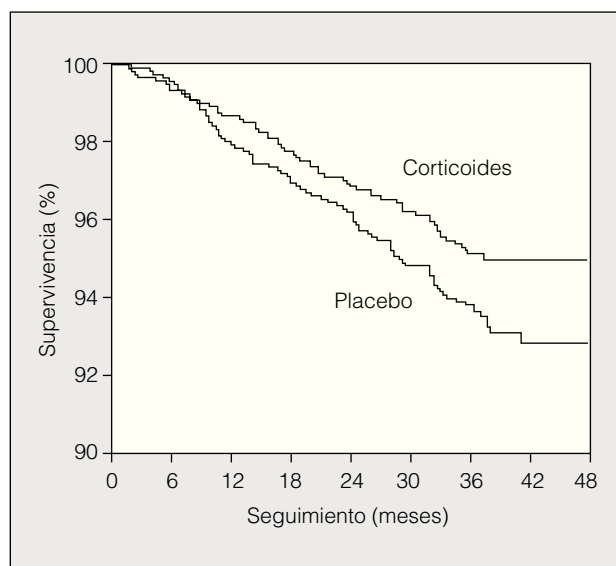
BD: broncodilatador de acción prolongada; BUD: budesonida; F: formoterol; FDF: budesonida/formoterol; FP: fluticasona; FPS: fluticasona/salmeterol; n: número de pacientes; NE: no evaluable; NS: no significativo; P: placebo; SAL: salmeterol; +: respuesta favorable al tratamiento.

rol consigue mejores resultados en síntomas que los obtenidos por salmeterol o fluticasona de forma aislada y mejores resultados en calidad de vida que los conseguidos por fluticasona. Con respecto a los resultados obtenidos por cada uno de los componentes, la combinación de budesonida y formoterol consigue mejores resultados que ambos por separado en cuanto a la reducción de exacerbaciones. Cuando se agrupan los resultados obtenidos con ambas combinaciones, se observa una reducción significativa del número de exacerbaciones en relación con los resultados obtenidos con el agonista  $\beta_2$ , aunque no con el placebo. El metaanálisis concluye que la utilización de agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada y CI mejora los resultados obtenidos por los agonistas  $\beta_2$  en exacerbaciones y por los CI en síntomas y calidad de vida, apoyando su uso en pacientes con enfermedad moderada o grave que además presentan un número de exacerbaciones anuales igual o superior a 2<sup>31</sup>. Esta conclusión sustenta las indicaciones actualmente establecidas por sociedades científicas y Administración sanitaria.

### Corticoides inhalados, agonistas $\beta_2$ y mortalidad en la EPOC

Hasta ahora sólo el abandono del tabaco y el uso de oxigenoterapia crónica domiciliar en los pacientes con insuficiencia respiratoria se han asociado a un incremento de la supervivencia en los pacientes con EPOC. Sin embargo, en los últimos 5 años han aparecido varios estudios epidemiológicos de base poblacional que señalan un posible impacto del tratamiento con CI sobre la mortalidad observada en pacientes con EPOC. El pri-

mer estudio de este tipo que se realizó fue el de Sin y Tu<sup>35</sup>, que utilizaron una base de datos administrativa de Ontario. Este estudio canadiense de corte poblacional analizó la relación entre la utilización de CI en pacientes ancianos con EPOC y el riesgo posterior de ingreso hospitalario o de mortalidad. Se incluyó a 22.620 pacientes de 65 o más años de edad, que habían ingresado recientemente en un hospital por EPOC. Al 51% se le prescribió al menos un CI en los primeros 90 días después del alta. Tras un año de seguimiento, en el grupo de pacientes que habían recibido CI el número de hospitalizaciones por EPOC fue un 24% menor (intervalo de confianza del 95%, 20-29%) y la probabilidad de morir durante el año siguiente, un 29% inferior (intervalo de confianza del 95%, 22-35%). Por el contrario, la utilización a largo plazo de corticoides orales se asoció a un aumento del riesgo de mortalidad y de reingreso. Resultados similares publicaron Soriano et al<sup>36</sup> en un estudio posterior, basado en datos obtenidos de los registros de médicos de atención primaria de Gran Bretaña. Las principales críticas realizadas a estos estudios se basan en el denominado “sesgo de tiempo inmortal”, es decir, la ventaja que supone para el grupo de tratamiento la necesidad de que los pacientes incluidos en él tienen forzosamente que sobrevivir, incluso cuando todavía no reciben tratamiento. Este sesgo se superpone con el denominado de “tiempo variable”, expresión que hace referencia a que al computar el tiempo de supervivencia en ocasiones se incluyen períodos de no tratamiento. Pese a estas críticas, estudios epidemiológicos posteriores, cuyos diseños evitan los sesgos mencionados, corroboran los datos que apuntan al efecto de los corticoides en la mortalidad<sup>37</sup>.



**Fig. 2.** Tratamiento con corticoides inhalados y supervivencia en pacientes con EPOC. Resultados de grupo ISEEC (Inhaled Steroid Effects Evaluation in COPD). Se observó un incremento de la supervivencia del 37% en los pacientes que habían recibido tratamiento con corticoides inhalados, con o sin agonistas  $\beta_2$  asociados ( $p < 0,01$ )<sup>38</sup>.

Un paso más en esta línea de estudio lo constituye el estudio elaborado a través de la base de datos ISEEC (Inhaled Steroid Effects Evaluation in COPD) y publicado por Sin et al<sup>38</sup>. Este estudio reúne datos procedentes de algunos de los estudios aleatorizados y controlados con placebo que se han realizado en los últimos años en pacientes con EPOC que han recibido tratamiento con CI. Con más de 5.000 pacientes incluidos (edad media: 59 años; FEV<sub>1</sub>: 59%), se concluye que los pacientes tratados con CI experimentan una mejoría significativa en la tasa de supervivencia a lo largo de los años, en comparación con los que recibieron placebo (fig. 2). En los pacientes con FEV<sub>1</sub> inferior al 60% la administración de CI supuso un incremento de la supervivencia acumulada del 37%, en comparación con placebo, después de 2 años de seguimiento, aunque cuando los pacientes tenían un FEV<sub>1</sub> superior al 60% no se apreciaron diferencias significativas.

Sin duda la mayor evidencia hasta ahora disponible corresponde a los resultados preliminares del estudio TORCH<sup>39</sup>, un ensayo clínico de 3 años de duración, controlado con placebo, en el que se incluyó a más de 6.000 pacientes diagnosticados de EPOC, con un FEV<sub>1</sub> menor del 60%, que fueron aleatorizados a 4 grupos: placebo, salmeterol, fluticasona y salmeterol-fluticasona. La mortalidad de los pacientes tratados con corticoides fue un 2,7% menor que la de los pacientes de grupo control, lo que supone una reducción de la mortalidad del 17% en relación con el grupo placebo. Aunque de acuerdo con el análisis preestablecido de mayor robustez, la mortalidad bruta por todas las causas, esta reducción no llega a alcanzar la significación estadística ( $p = 0,052$ ), un análisis de mortalidad secundario ajustado por grado de severidad, estado nutricional y características de exposición al tabaco, pone de manifiesto un riesgo de

muerte significativamente menor para los pacientes tratados con combinación de corticoide y beta-2-agonista que para los que recibieron placebo.

En resumen, los CI determinan una reducción en el número de exacerbaciones y un incremento de la calidad de vida en los pacientes con EPOC sin que exista evidencia suficiente que permita establecer un posible impacto en la evolución y pronóstico de la enfermedad. De acuerdo con estos datos, las normativas actuales recomiendan su uso en pacientes con FEV<sub>1</sub> menor del 50% y al menos una exacerbación anual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. November 2006. Disponible en: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
2. Johnson M, Rennard S. Alternative mechanism for long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists in COPD. *Chest*. 2001;120:258-70.
3. Ram FSF, Sestini P. Regular inhaled short-acting  $\beta_2$  agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2003;58: 580-4.
4. Liesker JJW, Wijkstra PJ, Ten Hacken NHT, Koëter GH, Postma DS, Kerstjens HAM. A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:597-608.
5. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Bara A. Long-acting beta-2 agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester UK: John Wiley & Sons, Ltd.
6. Rennard SI, Anderson W, Zuwallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, et al. Use of a long-acting inhaled  $\beta_2$ -adrenergic salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:12087-92.
7. Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, Lier PA, Magyar P, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3 month trial. *Eur Respir J*. 2002;19:936-43.
8. Calverley P, Pawel R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:449-56.
9. Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnea at rest in COPD. *Eur Resp J*. 2003;21:86-94.
10. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;24:86-94.
11. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:832-40.
12. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:778-84.
13. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. 2002;121:1058-69.
14. Stockley RA, Chopra N, Rice L and the investigator group. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax*. 2006;61:122-8.
15. Van Nord JA, Avmann JL, Jansens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2006;139:509-17.
16. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:342-4.

17. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes N. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. A double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1592-6.
18. Gizycki MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jeffery PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax.* 2003;57:799-803.
19. Sin DD, Lacy P, York E, Man P. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:760-5.
20. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1998;351:773-80.
21. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:1819-23.
22. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. 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.
23. Burge PS, Calverley PMA, 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.
24. 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.
25. Van der Valk P, Monnikhof E, Van der Palen J, Zielhuis G, Van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The COPE study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1358-63.
26. Wouters FM, Postma DS, Fokkens B, Hop WCJ, Prins J, Kuipers AF, et al, for the COSMIC Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and a sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2005;60:480-7.
27. 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.
28. Gjomarkaj M. Synergy between long-acting  $\beta_2$  agonists and inhaled glucocorticosteroids. Clinical implications. *Rev Patol Respir.* 2002;5:156-8.
29. Szafransky W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:74-81.
30. Calverley PM, Bonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterseon S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22: 912-9.
31. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 1, 2005.* Oxford: Update Software.
32. Mahler DA, Wire P, Hortsman D, Chang CN, Yates J, Ficher T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1084-91.
33. Dal Negro RW, Pomari C, Tognella S, Micheletto C. Salmeterol and fluticasone 50 microg/250 microg bid in combination provides a better long-term control with salmeterol 50 microg bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline. *Pulm Pharm Ther.* 2003;16:241-6.
34. Hanania NA, Darken P, Hortsman D, Reisner C, Lee B, Davis S. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest.* 2003;124:834-43.
35. 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.
36. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kin V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J.* 2002;20:819-25.
37. 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;172:460-74.
38. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist SA, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:992-7.
39. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Eng J Med.* 2007;356: 775-89.