



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Seguridad de los corticoides inhalados en la EPOC

Cristóbal Esteban* y Myriam Aburto

Servicio de Neumología, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Corticoides inhalados
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Efectos adversos locales y sistémicos

Los corticoides inhalados (CI) se utilizan en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) porque disminuyen la frecuencia de exacerbaciones y frenan la caída de la calidad de vida relacionada con la salud. Los mecanismos íntimos que fundamentan su utilización no están suficientemente establecidos. Tampoco está definida la dosis en que deben administrarse. Los CI tienen efectos secundarios que apenas son esbozados en las guías de manejo de la enfermedad y en ocasiones ni se mencionan. Los CI se han relacionado con efectos secundarios en las vías aéreas altas, la hipertensión intraocular y el glaucoma, la pérdida de masa ósea y las fracturas, la supresión suprarrenal y últimamente con la neumonía. En algunos de estos procesos el debate sobre su protagonismo sigue abierto. Sea como fuere, dada la frecuencia creciente en el uso de estos fármacos es obligado conocer sus potenciales efectos secundarios, máxime cuando las características farmacodinámicas de los distintos CI son muy diferentes.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Safety of inhaled corticosteroids in COPD

ABSTRACT

Keywords:

Inhaled corticosteroids
Chronic obstructive pulmonary disease
Local and systemic adverse effects

Inhaled corticosteroids (IC) are used in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as these agents decrease the frequency of exacerbations and halt the impairment in health-related quality of life. The intimate mechanisms supporting their use and the dose that should be employed have not been sufficiently well established. IC have adverse effects that are hardly described in guidelines for the management of COPD and are sometimes not even mentioned. These agents have been related to adverse effects in the upper airways, intraocular hypertension and glaucoma, loss of bone mass and fractures, adrenal suppression and, lately, with pneumonia. The debate on the role of CI in these processes is ongoing. However, given the growing frequency of the use of these drugs, awareness of their potential adverse effects is essential, especially since the pharmacodynamic characteristics of the distinct IC differ widely.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Mientras el papel de los corticoides inhalados (CI) es incontrovertible en el asma, y es un fármaco de primera línea según recogen todas las guías del asma¹, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) su papel no está tan claramente establecido. En general, las guías recomiendan su utilización en pacientes con EPOC grave (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] < 50%) y frecuentes exacerbaciones^{2,3}. Sin embargo, en estas guías no siempre se hace mención a los efectos secundarios de estos fármacos.

En pacientes con EPOC estable la existencia de una inflamación local, además creciente a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, ha hecho que cobren protagonismo fármacos como los CI dirigidos a un mejor control de la enfermedad (disminución de los síntomas y de las exacerbaciones) y a un enlentecimiento en la caída de la calidad de vida relacionada con la salud⁴. El objetivo de utilizar CI sería actuar directamente sobre el órgano diana, dado lo cual podría utilizarse una dosis menor de fármaco, a la vez que disminuiría su absorción, limitando sus efectos sistémicos. En teoría, los CI tendrían menos efectos secundarios que los glucocorticoides orales,

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristobal_esteban@yahoo.es (C. Esteban).

aunque una parte de ellos puede absorberse y causar efectos sistémicos.

Por otro lado, venimos asistiendo a un incremento progresivo en la utilización de CI. En un estudio retrospectivo en pacientes con EPOC moderada-grave se pasó de un 13,2% de prescripciones en 1987 a un 41,4% en 1995⁵. Los CI se utilizan en nuestro medio en más del 50% de los pacientes con EPOC^{5,6}. Otra cuestión con interés es la tendencia a utilizar dosis altas de CI en estos pacientes.

Por todo lo planteado, es obligado conocer los aspectos relacionados con la seguridad del uso de los CI en la práctica clínica diaria.

Efectos locales

Comparados con los potenciales efectos sistémicos que causan los CI, los efectos locales se consideran menores, aunque podrían suponer un incremento en el número de visitas médicas, acarrear un cambio en la terapéutica y comprometer la cumplimentación del tratamiento. La variedad de efectos secundarios locales es amplia y en ocasiones se suman varios. Así se puede señalar como más frecuentes la disfonía, la faringitis, la candidiasis orofaríngea, la sequedad faríngea y la tos refleja.

No se dispone de información precisa sobre los mecanismos implicados en que una sustancia antiinflamatoria como los CI produzca inflamación local en las vías aéreas superiores. En la disfonía y la faringitis se especula con mecanismos irritantes, más que de los CI, de los propelentes en los sistemas presurizados (los clorofluorocarbonados originarían un mayor depósito orofaríngeo) y de la lactosa en los sistemas de polvo seco⁷. Aunque otros factores también influirían, como la formulación química ya que la fluticasona y la budesónida son inhaladas en su forma farmacológica activa mientras la beclometasona y la ciclesonida lo serían como forma inactiva, y son activadas en el lugar donde deben actuar, lo cual reduciría su potencial efecto adverso local⁸; el tamaño de la partícula, las mayores de 5 µm se depositarán con más frecuencia en la faringe, el menor tamaño de partícula lo proporciónaría la beclometasona liberada con hidrofuroalcano en un sistema presurizado (< 2 µm), mientras las más grandes (> 6 µm) serían las de la fluticasona en los dispositivos de polvo, las de budesónida de los dispositivos de polvo seco serían intermedias⁹. También las dosis y la frecuencia de administración de los CI serían factores implicados en la aparición de síntomas orofaríngeos. Respecto a la candidiasis, se debería a una disminución de la inmunidad local¹⁰ o a un incremento de la glucosa en la saliva, que estimularía el crecimiento de la *Candida albicans*^{11,12}. Se ha llegado a plantear la existencia de una paresia de los músculos de las cuerdas vocales como causa de la disfonía¹³, situación poco frecuente que no ha sido claramente demostrada.

Las prevalencias descritas para estos efectos adversos muestran una gran variabilidad en los diversos estudios, probablemente dependiente de la variabilidad existente en su diagnóstico (utilización de cuestionarios en lugar de diagnóstico clínico), de todos los factores mencionados anteriormente, del tiempo de seguimiento y del tipo de estudio. Conviene, además, señalar que en general la información sobre estos procesos procede de estudios en pacientes con asma.

En un metaanálisis se concluye que la utilización de CI, con independencia del dispositivo utilizado, presenta un riesgo 3,6 veces mayor de candidiasis oral, 5,2 de disfonía y 2,2 de faringitis que el placebo. El aumento de las dosis de CI incrementó el riesgo de efectos secundarios faríngeos. Utilizar dispositivos presurizados aumentó el depósito orofaríngeo y, por tanto, el riesgo de candidiasis y disfonía respecto a los de polvo seco, resultados probablemente condicionados por el uso de clorofluorocarbonados como propelente de los dispositivos presurizados en la mayoría de los estudios incluidos en el metaanálisis y con la distinta posición de las cuerdas vocales durante el maniobra de inhalación según el dispositivo utilizado sea presurizado o polvo seco¹⁴.

Otra cuestión es si todos los CI producen efectos adversos orofaríngeos con la misma frecuencia. En un metaanálisis se concluyó que la

fluticasona producía más frecuencia de faringitis que la budesónida y la beclometasona¹⁵. También en un ensayo clínico en asmáticos, la tasa de candidiasis orofaríngea fue superior con fluticasona que con beclometasona¹⁶.

En conclusión, la utilización de CI aumenta la frecuencia de efectos locales por mecanismos diversos. Falta por conocer si los datos presentados anteriormente son trasladables a los pacientes con EPOC.

Cataratas e hipertensión ocular

Las cataratas afectan a más del 50% de la población de más de 65 años y en EE. UU. es el procedimiento quirúrgico más frecuente¹⁷. El riesgo de desarrollar cataratas en los pacientes con EPOC que utilizan CI no se menciona en todas las guías de la EPOC y es un tema no suficientemente estudiado¹⁸.

En un estudio trasversal de base poblacional se concluyó que el uso de CI se asociaba a un aumento del riesgo de cataratas de localización nuclear y subcapsular posterior¹⁹. En otro trabajo que utilizó una base de datos de Quebec²⁰, se demostró un riesgo aumentado en los casos de padecer cualquier tipo de catarata incluso con dosis de CI equivalentes a < 500 µg/día de beclometasona (riesgo relativo [RR] = 1,11; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,07-1,14), incrementándose hasta un máximo del 44% con dosis de 1.500-2.000 µg/día (RR = 1,44; IC del 95%, 1,31-1,57), del tal forma que por cada 1.000 µg/día adicionales de beclometasona o equivalente el riesgo de presentar catarata se incrementaba un 19% (RR = 1,19; IC del 95%, 1,15-1,23). Cuando se analizó por separado la presencia de cataratas según los pacientes hubiesen sido tratados además con esteroides orales, se comprobó que los tratados con corticoides orales presentaban una ligera mayor frecuencia de cataratas, pero los que no fueron tratados con ellos presentaban un 12% más de riesgo de presentar cataratas que los controles. En resumen, el incremento del riesgo era pequeño pero existiría, incluso en dosis < 500 µg/día de beclometasona o equivalente. En este estudio no se comprobó un aumento del riesgo de presentar cataratas en función del tipo de CI utilizado. Las limitaciones de este trabajo radican en que sólo se incluyó a pacientes mayores de 65 años; luego sólo es aplicable a pacientes mayores. Además, se incluyó como resultado desarrollar cualquier tipo de catarata (los CI se relacionan con la catarata subcapsular posterior). En el estudio se consideraron numerosos factores de confusión (variables de ajuste: sexo, hospitalizaciones previas, gravedad de la EPOC, diabetes, enfermedad cardiovascular, fármacos), aunque no se tuvo en cuenta el tabaquismo. Se limitó el estudio al uso de CI en los 4 años previos al diagnóstico de catarata sin que se pueda descartar la importancia del tratamiento con esteroides orales o inhalados previamente a este período. De esta misma base de datos, pero evaluando como resultado la cirugía por cataratas, se demostró que este riesgo era 3 veces mayor en aquellos pacientes que utilizaron CI en dosis altas durante más de 2 años (*odds ratio* [OR] = 3,40; IC del 95%, 1,49-7,76)²¹.

En un trabajo con una base de datos de médicos generalistas del Reino Unido²² se demostró que la utilización de CI aumentaba el riesgo de presentar cataratas una vez ajustado por el uso de corticoides sistémicos (OR = 1,10; IC del 95%, 1,00-1,20). Además, existía una relación dosis-respuesta (OR = 0,99; IC del 95%, 0,87-1,13) para dosis de hasta 400 µg/día de beclometasona y OR = 1,69; IC del 95%, 1,17-2,43 para dosis mayores de 1.600 µg/día (p = 0,002 para la tendencia). Esta relación se hacía más marcada cuanto más aumentaba el tiempo de exposición a los CI. Procedente de la misma base de datos, aunque con criterios de inclusión diferentes, Jick et al²³ encontraron similares resultados si bien el mayor riesgo correspondió a los pacientes mayores de 70 años con mayor uso de CI. Sin embargo, los análisis no pudieron ajustarse por la gravedad de la enfermedad de base (asma y EPOC). Además de las limitaciones comentadas anteriormente y que son superponibles, en general, a los 4 estudios previos ya que la metodología es similar, todos ellos son retrospectivos y no se tenía constancia de la cumplimentación terapéutica.

En un metaanálisis reciente de estos 4 estudios se concluyó que el riesgo de desarrollar cataratas se incrementaría un 25 % por cada 1.000 $\mu\text{g}/\text{día}$ de beclometasona o equivalente²⁴.

De la misma cohorte australiana referida anteriormente¹⁹ en un seguimiento de 10 años y después de ajustar por la edad, sexo, tabaquismo, hipertensión, diabetes y nivel educativo, sólo los que utilizaron de forma continua CI y corticoides orales presentaron mayor riesgo de presentar catarata subcapsular posterior con respecto a los que no usaron ninguno de ellos (OR = 4,76; IC del 95 %, 2,59-8,74)²⁵. Como limitación, debemos señalar que la medicación que recibían los pacientes fue autorreferida.

En cuanto al mecanismo por el cual aparecen las cataratas, no está aclarado y se especula con un efecto en la transcripción de genes específicos de las células epiteliales del cristalino por el efecto de los corticoides sobre receptores específicos, o por los efectos sobre la homeostasis interna de la lente²⁶.

El efecto de los CI no sólo se produciría a partir de su absorción sistémica, sino que también podría deberse a un depósito tópico ocurrir a partir del uso nebulizado o desde los aerosoles presurizados²⁷.

Respecto a la hipertensión ocular, en un estudio de casos y controles en pacientes mayores de 66 años con enfermedad de la vía aérea, se encontró un riesgo mayor de glaucoma entre aquellos que utilizaban CI a dosis altas (> 1.600 $\mu\text{g}/\text{día}$ de beclometasona o budesónida) durante más de 3 meses (OR = 1,44; IC del 95 %, 1,01-2,06)²⁸. Este estudio no identificaba los CI utilizados y basaba el diagnóstico de glaucoma en códigos diagnósticos. Sin embargo, están pendientes de publicación los resultados del mismo grupo y con similar metodología, en el cual no encontraron mayor riesgo de glaucoma entre aquellos que utilizaban CI (RR = 1,05; IC del 95 %, 0,91-1,20)²⁹. En otro estudio trasversal de base poblacional, se encontró mayor riesgo de hipertensión intraocular o glaucoma en las personas que utilizaban CI (OR = 2,6; IC del 95 %, 1,2-5,8), especialmente a dosis elevadas (OR = 6,3; IC del 95 %, 1,0-38,6), pero esta asociación sólo se daba en las personas con antecedentes familiares de glaucoma (OR = 2,8; IC del 95 %, 1,2-6,8)³⁰. El origen de la hipertensión ocular estaría en relación con los cambios histológicos que producirían los CI en las células trabeculares, que contienen altas concentraciones de receptores específicos corticoides³¹.

Osteoporosis y fracturas

La osteoporosis tiene un origen multifactorial y están implicados numerosos factores, entre los que cabe destacar la edad, el tabaquismo, la actividad física, la toma de corticoides³² y la presencia de enfermedades crónicas que cursan con inflamación sistémica de baja intensidad³³. En este sentido, en los pacientes con EPOC no podemos señalar un factor como causa única de osteoporosis estando implicados aspectos como el tabaquismo, el sedentarismo y los ciclos de esteroides sistémicos.

Centrándonos en el efecto de los CI en la densidad mineral del hueso, existen ensayos clínicos que han encontrado una asociación entre el uso de CI y la pérdida de densidad ósea³⁴, mientras otros no han encontrado esta asociación³⁵.

Uno de los estudios recientes más importantes en esta área³⁶ deriva del estudio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health)³⁷. Se siguió, de forma prospectiva, a 658 pacientes (47 % del total de los pacientes reclutados en EE. UU.) con EPOC moderada-grave durante 3 años y los resultados fueron la densidad mineral del hueso medida mediante el sistema DEXA (*dual-energy x-ray absorption*) y la tasa de fracturas. Al inicio del estudio, la prevalencia de osteopenia y osteoporosis fue alta (65 %) y las mujeres presentaban una tasa de osteoporosis mayor que los varones 30 %/18 %.

Respecto a la densidad ósea medida en la cadera y en la columna lumbar, no se encontraron diferencias al inicio del estudio entre los 3 grupos que recibieron tratamiento. En el seguimiento durante 3 años no hubo diferencias estadísticas ni clínicas en la tasa de pérdi-

da de densidad ósea de los pacientes tratados respecto al grupo placebo. No se encontraron diferencias entre el cambio en la densidad ósea y variables como tabaquismo, edad, sexo, actividad física medida por el área "actividad" del Saint George's Respiratory Questionnaire, antecedentes de exacerbaciones, uso de CI o corticoides orales en el año previo al inicio del estudio. Tampoco se encontraron diferencias con el FEV₁ al inicio del estudio, a diferencia de anteriores observaciones³⁸, si bien hay que mencionar que en este estudio no había pacientes con grados leves de enfermedad. Las conclusiones del estudio es que la prevalencia de osteoporosis y osteopenia era muy alta en este grupo de EPOC moderada-grave y, sin embargo, sólo un 10 % de los pacientes recibían tratamiento con bifosfonatos u otros fármacos para tratar los problemas relacionados con la pérdida de masa ósea. Como limitación, cabe señalar que sólo el 43 % de los pacientes concluyó el estudio, lo cual pudiera haber condicionado las conclusiones definitivas. Por otro lado, el análisis de los datos resultó más difícil, puesto que en el grupo que tomaba fluticasona se inició durante el estudio un tratamiento de la osteoporosis con mayor frecuencia que en el grupo control.

En un metaanálisis que incluía 14 estudios de pacientes con EPOC y asma no se encontró que el uso de CI se asociase a cambios significativos en la densidad ósea³⁹.

El otro aspecto fundamental son las fracturas. Tras analizar toda la muestra del estudio TORCH³⁷, las fracturas fueron escasas y con más frecuencia de origen traumático. Durante los 3 años de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos que recibieron tratamiento y el grupo placebo en la tasa de fracturas. Tampoco se encontraron diferencias respecto al tiempo transcurrido hasta la primera fractura. Cuando se estudiaron los resultados en la submuestras del estudio de la densidad ósea³⁶ los resultados fueron similares a los reflejados en la muestra general del TORCH.

Hay otros trabajos cuyos resultados deben ser comentados. En un estudio de casos y controles de pacientes con EPOC/asma, utilizando la base de datos de los médicos generalistas británicos (108.754 casos)⁴⁰, en el análisis crudo el riesgo de fracturas osteoporóticas aumentó significativamente en los pacientes con EPOC, tabaquismo, uso de broncodilatadores y con la toma de CI, especialmente en aquellos que tomaban dosis de CI mayores de 1.600 μg de beclometasona o equivalente por día (OR = 1,95; IC del 95 %, 1,68-2,27). Sin embargo, en este estudio, cuando se ajustó por la gravedad de la enfermedad (medida por los síntomas, uso esteroides orales, uso de oxígeno y exacerbaciones en el año previo –no se disponía de función pulmonar– y por el uso de broncodilatadores) esta asociación entre toma de CI y fracturas desapareció. Únicamente se mantuvo el riesgo elevado de fractura para aquellos que utilizaban dosis altas de CI y corticoides orales.

En otro estudio de casos-controles del mismo grupo⁴¹, fundamentado también en bases de datos, se demostró que las hospitalizaciones en el año previo por EPOC/asma dobló el riesgo de fractura de fémur (OR = 2,17; IC del 95 %, 1,41-3,34). El riesgo de fractura de fémur aumentaba con la utilización de los CI (OR = 1,30; IC del 95 %, 1,16-1,47); sin embargo, al ajustar por los factores de gravedad de la enfermedad respiratoria (definida como número de fármacos que tomaba para ella y las exacerbaciones previas), el riesgo de fractura de fémur no era estadísticamente significativo (OR = 1,08; IC del 95 %, 0,91-1,27). Este mismo comportamiento se comprobó para aquellos pacientes que utilizaban más de 1.600 μg de beclometasona o equivalente/día de CI, de tal forma que los pacientes tratados con CI para cualquier dosis tenían el mismo riesgo que los controles de presentar una fractura de fémur, siempre que se excluyera a los pacientes que habían tomado previamente a su inclusión en el estudio corticoides orales. Se debe destacar que en este estudio los pacientes que habían recibido corticoides orales sí mostraron un riesgo significativamente aumentado de presentar fractura de fémur. Estos 2 estudios previos hacen énfasis en que dosis altas de CI se asociarían con mayor riesgo

de fracturas osteoporóticas, pero un factor de confusión clave sería la gravedad de la enfermedad de base que desempeñaría un papel importante en las fracturas osteoporóticas de la EPOC.

En otro estudio en el que se incluyeron 9.624 casos y 191.622 controles procedentes de una base de datos canadiense⁴², se estudiaron los casos de nuevas fracturas de fémur y extremidades superiores que se produjeron durante los 4 años de seguimiento. La mayoría de los casos fueron mujeres con antecedentes de fracturas en los 4 años previos. Después de ajustar por otras variables relacionadas con el riesgo de fractura (no se ajustó por tabaquismo, obesidad o actividad física) y por la gravedad de la enfermedad respiratoria (evaluada según el número de fármacos prescritos al paciente), encontraron que la tasa de fracturas aumentaba un 6% (RR = 1,06; IC del 95%, 1,01-1,12) por cada 1.000 µg de incremento en la dosis diaria de beclometasona o equivalente, aunque hay que señalar que este riesgo se basaba fundamentalmente en fracturas de las extremidades superiores. Dentro de este estudio, un subgrupo de 3.701 casos y 73.858 controles fueron seguidos durante un mínimo de 8 años. En este grupo se comprobó que sólo el uso de más de 2.000 µg/día de CI durante un promedio de 6 años se asoció a un riesgo elevado de fractura (RR = 1,61; IC del 95%, 1,04-2,50). Sin embargo, no se encontró linealidad en la relación dosis-respuesta. Las limitaciones de todos estos estudios radican en asumir la prescripción de CI como cumplimentación del tratamiento y adecuada técnica de inhalación, además de carecer de función pulmonar y resultar complicado deslindar los efectos de los CI de los corticoides sistémicos.

Sin embargo, el tema no está cerrado, ya que otros estudios han encontrado aumento del riesgo de fracturas⁴³, especialmente relacionado con las dosis más altas de CI (OR = 1,74; IC del 95%, 1,00-3,01) aun después de ajustar por el FEV₁ y la toma de esteroides orales⁴⁴.

Estas discrepancias se trasladan también a otro tipo de estudios, así, en un metaanálisis⁴⁵ en que se incluyeron 3 ensayos clínicos^{35,37,46}, cuyo resultado secundario fueron las fracturas, no se encontraron diferencias en el riesgo de fracturas entre los que utilizaron CI y los que no. Sin embargo, en otro metaanálisis de 5 estudios de casos y controles encontraron una asociación entre la toma de CI y la presencia de fracturas no vertebrales, con un riesgo que aumentaba un 12% por cada 1.000 µg/día de beclometasona o equivalente (RR = 1,12; IC del 95%, 1,00-1,26)⁴⁷.

Una cuestión trascendente es la importancia clínica del riesgo de fracturas en la EPOC por la toma de CI. Este riesgo puede ser clínicamente relevante para pacientes con riesgo alto de fracturas, como serían aquellos de edad avanzada, escasa movilidad, tabaquismo o bajo peso, circunstancias que se dan en la EPOC más grave. Sin embargo, el riesgo de fractura es menor que el que está asociado con la toma de otros fármacos como el uso de medicación antipsicótica (2,8 veces mayor) o uso de hipnóticos (1,7)⁴⁷.

Dentro de las limitaciones de estos estudios, debemos comentar que algunos de ellos incluyen pacientes con asma. Trasladar los resultados de estos pacientes a los pacientes con EPOC puede no ser adecuado dado los diferentes hábitos de vida que también influyen en el desarrollo de osteoporosis.

En cuanto a los mecanismos que estarían implicados en la aparición de osteoporosis en relación con la toma de esteroides en general serían, por un lado, la disminución de la apoptosis de los osteoclastos, el fomento de la apoptosis de los osteocitos y la inhibición de la proliferación y la maduración de los osteoblastos. Aumentarían la expresión del factor de transcripción kappa beta (NF-kB ligando), que estimularía la diferenciación y la actividad de los osteoclastos. Los esteroides frenarían la expresión de la osteoprotegerina secretada por los osteoblastos, que se uniría al NF-kB reduciendo la reabsorción ósea⁴⁸. Han de tenerse en cuenta también la atrofia muscular, las alteraciones hormonales y la inhibición de la absorción de calcio a nivel gastrointestinal como factores contribuyentes a la pérdida de densidad ósea.

Neumonía

Lo que conocíamos sobre la relación entre EPOC y neumonía hasta que se publicaron los resultados del estudio TORCH³⁷ era que la EPOC era un factor de riesgo de padecer neumonía⁴⁹.

El estudio TORCH³⁷, cuyo objetivo primario era demostrar que la utilización de la combinación de salmeterol y fluticasona disminuía la mortalidad, presentó una tasa de neumonías del 19% a lo largo de los 3 años de seguimiento del estudio, en los brazos que fueron tratados con 1.000 µg/día de fluticasona sola o en combinación con beta2-adrenérgicos. Hasta ese momento, esta asociación no se había descrito. Posteriormente, otros estudios han corroborado de alguna manera estos hallazgos. En el estudio de Wedzicha et al⁵⁰, el brazo que utilizó fluticasona en combinación con salmeterol presentó mayor tasa de neumonías. Además, llamaba la atención en este estudio, que el grupo tratado con la combinación requirió con más frecuencia tratamiento con antibióticos en las exacerbaciones (p = 0,028), aunque con menor frecuencia presentaron exacerbaciones que requirieron tratamiento con corticoides sistémicos. En otro estudio⁵¹ que también utilizó la combinación de fluticasona/salmeterol se encontró que este grupo de pacientes presentó una tasa de neumonías mayor. Además, como sucedió en el estudio de Wedzicha et al⁵⁰, requirieron más cantidad de antibióticos en las exacerbaciones que el grupo tratado sólo con salmeterol. Sin embargo, hay que señalar que en estos 3 estudios el objetivo primario del estudio no fue la neumonía. Además, carecieron de una definición de neumonía; esto es importante dado el solapamiento clínico con los síntomas que presentan los pacientes con EPOC en las exacerbaciones, lo cual podría influir en los resultados. Además, en estos estudios no existió confirmación radiológica de las neumonías.

Ernst et al⁵², utilizando una base de datos canadiense, diseñaron un estudio de más de 100.000 casos (definidos como primera hospitalización por neumonía) y controles. Después de ajustar por las variables de confusión, los casos presentaban un incremento del 70% en la tasa de hospitalización (RR = 1,70; IC del 95%, 1,63-1,77). Además, se observó una relación directa dosis-riesgo de hospitalizaciones, de tal forma que aquellos pacientes que tenían prescrita una dosis \geq 1.000 µg/día de fluticasona o equivalente multiplicaba por 2 las tasas de hospitalización por neumonía (RR = 2,25; IC del 95%, 2,07-2,44). El riesgo de hospitalización también fue mayor en los casos que habían utilizado CI previamente a ser incluidos en el estudio (hasta 60 días antes), aunque menor que los pacientes con una prescripción activa en el momento del estudio, disminuyendo las tasas a medida que la utilización del esteroide había sido más lejana del momento de la inclusión en el estudio. Es decir que el riesgo de hospitalización por neumonía iba disminuyendo progresivamente tras la suspensión del CI. Como limitación se debe señalar la ausencia de función pulmonar, por tanto, no existía una definición adecuada de EPOC. De hecho, se admitió que los pacientes que padecían EPOC sí eran mayores de 65 años y tomaban inhaladores y no se mencionaba la existencia de asma. Para el ajuste que se llevó a cabo por la gravedad de la enfermedad, se utilizaron parámetros tales como números de fármacos prescritos, pautas previas de corticoides orales, antibióticos e ingresos previos por exacerbación de EPOC. En el estudio se presumía la existencia de una radiografía, al ser pacientes hospitalizados, sin que se hubiera confirmado este extremo.

Recientemente se han publicado 2 metaanálisis que recogen todos los ensayos clínicos publicados con CI. En uno de ellos, cuyo objetivo fue evaluar los efectos de los CI sobre la mortalidad y los efectos adversos⁴⁵, la información se obtuvo de 7 ensayos clínicos de 6 o más meses de duración (14.426 pacientes). Encontraron un aumento del riesgo de neumonía en los pacientes tratados con CI (RR = 1,34; IC del 95%, 1,03-1,75; p < 0,03). Cuando se estratificó y se llevó a cabo el análisis por subgrupos se encontró que el riesgo de neumonía aumentaba:

1. Al aumentar las dosis de esteroides (> 1.000 µg/día de beclometasona o equivalente) (RR = 1,46; IC del 95%, 1,10-1,92; p < 0,008).

2. Con la gravedad de la enfermedad de base ($FEV_1 < 40\%$) (RR = 1,90; IC del 95%, 1,26-2,85; $p < 0,002$).

3. Con el uso del CI en combinación con broncodilatadores de larga acción (RR = 1,57; IC del 95%, 1,35-1,82; $p < 0,001$).

4. Con el menor tiempo en la utilización de los CI (≤ 2 años) (RR = 2,12; IC del 95%, 1,47-3,05; $p < 0,001$).

Debemos destacar como limitación que 3 de los estudios soportaban el 62% del peso del análisis conjunto. Además, se estudiaron todos los CI en conjunto, sin particularizar en cada uno de ellos, ya que pudieran tener diferentes metabolismo y sinergismo con otros medicamentos inhalados.

En otro metaanálisis dirigido específicamente a determinar el riesgo de neumonía en pacientes con EPOC⁵³, se estudiaron 18 ensayos clínicos de más de 24 semanas de duración (16.996 pacientes), de los cuales sólo en 2 se utilizó budesónida; el resto había utilizado fluticasona. El hallazgo principal fue que la utilización de CI se asoció a un aumento del riesgo de presentar neumonía respecto a los controles, tanto del grupo placebo como los que tomaban beta-2 inhalados de acción prolongada (RR = 1,60; IC del 95%, 1,33-1,92; $p < 0,001$). Además, los CI se asociaron a mayor riesgo de neumonía grave (definida como neumonía que causó un evento adverso grave, es decir: con riesgo vital, causante de hospitalización, discapacidad o muerte) (RR = 1,71; IC del 95%, 1,46-1,99; $p < 0,001$). Aunque esto no se acompañó de un aumento en el riesgo de mortalidad relacionada con la neumonía (RR = 1,27; IC del 95%, 0,80-2,03; $p < 0,31$), ni con la mortalidad general (RR = 0,96; IC del 95%, 0,86-1,08; $p < 0,51$).

En otro interesante meta-análisis⁵⁴ en el que únicamente se incluyeron 7 ensayos en los que se había utilizado budesónida como CI, no se encontró un mayor riesgo de presentar neumonía como un evento adverso (evaluado por el investigador) (*hazard ratio* [HR] = 1,05; IC del 95%, 0,81-1,37) o un evento adverso grave (implicaba fallecimiento o ingreso hospitalario y, por tanto, hasta cierto punto aseguraba el diagnóstico de neumonía) (HR = 0,92; IC del 95%, 0,62-1,35) en el grupo de pacientes tratados. Debemos destacar que, a diferencia de los 2 metaanálisis previamente comentados, en éste los resultados estaban ajustados por edad, función pulmonar basal y tabaquismo. Los motivos de las diferencias de este trabajo con los dos citados previamente no están claros. En los 2 estudios de Drummond et al⁴⁵ y Singh et al⁵³ no se realizaron ajustes por las variables mencionadas anteriormente ni por los períodos de seguimiento de los estudios. Además, el predominio de los estudios llevados a cabo con fluticasona pudo subestimar las posibles diferencias entre ésta y la budesónida. También es posible que las dosis de CI utilizadas en los estudios realizados con budesónida, al ser menores que las utilizadas de fluticasona, justifiquen la ausencia de diferencias respecto al grupo control en los pacientes tratados con budesónida. Otra posibilidad no respondida es si el diferente metabolismo de las diferentes moléculas de CI pudiera causar diferentes efectos en la inmunidad local con diferentes consecuencias. Estos resultados ponen de relieve posibles importantes diferencias en el perfil de seguridad de los distintos CI, con un riesgo no aumentado de neumonía con el uso de budesónida en la EPOC.

En una publicación reciente del TORCH⁵⁵ se encontró que, una vez ajustado por el tiempo de tratamiento, las tasas de neumonías en los grupos tratados con la combinación fluticasona/salmeterol y con fluticasona fueron de 88 y 84 por 1.000 tratamientos/años, respectivamente, mientras en el grupo tratado con salmeterol y placebo fueron de 52 y 52 por 1.000 tratamientos/año, respectivamente. Los factores asociados con el desarrollo de neumonía fueron: una edad > 55 años; un FEV_1 menor de 50%; un grado de disnea mayor del grado 3 en la escala del Medical Research Council; un índice de masa corporal < 25 kg/m² y haber presentado alguna exacerbación en el año previo.

¿Cuáles son los mecanismos de acción implicados en la aparición de neumonías en los pacientes con EPOC tratados con CI? Los CI se introdujeron en la EPOC en un intento de replicar sus efectos en la

inflamación que caracteriza al asma. Sin embargo, la inflamación del asma y la de la EPOC son diferentes. Las células epiteliales de las vías aéreas, a partir de la liberación de diferentes mediadores, son las encargadas de reclutar los linfocitos y neutrófilos. Se ha demostrado in vivo e in vitro que los CI inhibirían la producción de estos mediadores por parte de las células epiteliales⁵⁶.

Por otro lado, las células dendríticas son las principales protagonistas como presentadoras de antígenos e intervienen en la activación de las células T efectoras. Las células dendríticas en el curso de su proceso de maduración sintetizan citocinas (IL-2 e IL-10) que intervienen en la diferenciación de las células T⁵⁷. Es posible que los CI bloqueen la respuesta inmunitaria en la vía aérea inhibiendo el reclutamiento de las células dendríticas y su capacidad de estimular a las células T⁵⁸. Se ha comprobado que los pacientes que tomaban CI tenían menos folículos linfoides en las vías aéreas⁵⁹ y esto podría traducirse una supresión de la inmunidad adaptativa a este nivel, favoreciendo las infecciones. Además, parece que la fluticasona inhibiría la actividad quimiotáctica de los neutrófilos⁶⁰. Si es uno o son varios los mecanismos implicados, y la importancia de cada uno de ellos, no ha sido establecido en esta supuesta alteración de la inmunidad causada por los CI.

En resumen, parece que existe una asociación entre CI y riesgo de neumonía en la EPOC que sería dependiente de la dosis. Sin embargo, lo que tenemos hasta ahora son estudios con diferentes diseños y diferentes poblaciones.

Quedan cuestiones por responder, como por ejemplo: si las diferencias que se presentan en los metaanálisis^{45,54} comentados son reales y propiciadas por diferencias en las propiedades farmacológicas de los diferentes CI; cuáles son los mecanismos íntimos que explicarían la aparición de neumonías y cuál es el fundamento para disminuir la frecuencia de exacerbaciones, la mayor parte de ellas infecciosas de origen bacteriano y, sin embargo, aumentar el riesgo de neumonía. Otra cuestión es cómo se explica que a pesar de aumentar la tasa de neumonías no aumente la mortalidad hospitalaria ni general, en estos estudios. Tampoco sabemos con certeza si dosis menores de CI evitarían la aparición de neumonías y esto tiene importancia dado que en la EPOC la tendencia, no claramente justificada, es utilizar dosis altas de CI. Otra cuestión es por qué no sucede lo mismo en el asma, si bien ha de mencionarse que se ha señalado el asma como un factor de riesgo de formas invasivas de neumococo⁶¹.

Supresión suprarrenal

La utilización de dosis altas de CI se ha asociado a una supresión, respecto a la situación basal, del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. En la literatura científica pueden encontrarse referencias sobre insuficiencia suprarrenal aguda, pero siempre en publicaciones en forma de casos y series de casos en pacientes asmáticos, generalmente en niños, menos frecuentemente en adultos (esto probablemente relacionado con una mayor dosis de fármaco por unidad de superficie corporal) y siempre con dosis altas de CI^{62,63}. Parece que este efecto es mayor con la fluticasona que con la budesónida o beclometasona^{63,64}. La supresión suprarrenal habitualmente no conlleva consecuencias clínicas, si bien podría considerarse un marcador del grado de absorción y de potenciales efectos secundarios sistémicos de los CI. La primera cuestión sería cómo se evalúa esta supresión. De tal manera que la detección de valores de cortisol plasmático o urinario disminuidos reflejaría un efecto sistémico del CI, pero estas medidas son pobremente predictoras de insuficiencia suprarrenal. Por el contrario, las pruebas de estimulación adrenal serían buenos predictoras de alteraciones con importancia clínica (insuficiencia suprarrenal), pero serían menos sensibles para valorar la biodisponibilidad sistémica de los CI⁶⁵. Además de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los diferentes CI, la dosis, el sistema de administración y el tiempo de tratamiento son factores cruciales para que aparezcan estos efectos sistémicos de los CI.

Esta situación no se ha estudiado específicamente en trabajos llevados a cabo únicamente en pacientes con EPOC. En un estudio de casos y controles que incluía a pacientes con asma y EPOC, procedentes de una base de datos de asistencia primaria del Reino Unido, se encontró en el análisis univariante que la toma de corticoides orales y CI aumentaba el riesgo de insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, cuando se ajustó la indicación de CI por la toma de corticoides orales, esta asociación desapareció (OR = 1.6; IC del 95 %, 0,8-3,2). Si bien conviene comentar que el riesgo aumentado de insuficiencia suprarrenal en los pacientes que tomaban CI mostró una relación dosis-respuesta (p para la tendencia = 0,036)⁶⁶.

En un estudio a largo plazo en pacientes asmáticos, se encontró una relación dosis-respuesta entre la dosis de CI indicada y el nivel de disfunción suprarrenal cuantificada esta a través de los niveles de cortisol plasmático matutino y de cortisol tras la estimulación con hormona adenocorticotropa⁶⁷. Sin embargo, en el Lung Health Study II la utilización de de 1.200 µg/día de triamcinolona durante años en pacientes con EPOC, teniendo incluso en cuenta el grado de adhesión al tratamiento, no llevó asociada ninguna supresión suprarrenal ni de la respuesta a la estimulación adrenal⁶⁸. Dadas las diferentes características farmacológicas de los diferentes CI, estos resultados no pueden generalizarse a todos ellos.

Hay que resaltar un hecho interesante: los niveles plasmáticos alcanzados tras la inhalación de fluticasona fueron significativamente mayores en sujetos sanos que en pacientes con asma moderada-grave^{69,70}. Si este distinto comportamiento en los valores plasmáticos de CI en relación con la gravedad del asma contribuye a explicar la aparente baja frecuencia de la supresión adrenal en la EPOC está por responder. Sin embargo, esto no sucedería con budesónida, para la que tanto los sujetos sanos como los pacientes con asma presentaron valores plasmáticos similares⁶⁹.

Equimosis/manifestaciones cutáneas

La utilización de corticoides tópicos y sistémicos produce diversas alteraciones macroscópicas y microscópicas en la piel. En definitiva, se produciría una atrofia cutánea, efecto que es dependiente de la dosis⁷¹. Los efectos de los CI en la piel son menos evidentes, pero no inexistentes. Así, en un estudio transversal⁷² con 68 pacientes en el que se utilizó ecografía, se demostró menor grosor de la piel en los pacientes que utilizaban dosis altas de CI (beclometasona ≥ 1.000 µg/día), respecto al grupo control. También se encontró una relación negativa con el tiempo de duración del tratamiento con CI. Aunque hay que señalar que en este estudio la potencial influencia de tratamientos previos con corticoides orales no fue completamente controlada.

Otro de los efectos secundarios de los CI en la piel es la aparición de equimosis. Estos efectos se han contemplado en varios ensayos clínicos^{35,46,73} y especialmente en el Lung Health Study II⁷⁴. La tasa de pacientes que presentaron equimosis en el grupo tratado con CI osciló entre el 4,9 y el 7,9%. Estas proporciones en todos los casos fueron superiores a las que presentaron los pacientes en el grupo control, pero no siempre estas diferencias fueron significativas^{46,73}.

En el ensayo clínico que utilizó como CI la triamcinolona⁷⁴ se comprobó que entre los pacientes con buena cumplimentación del tratamiento (los que recibieron al menos la mitad del tratamiento, ≥ 600 µg/día de triamcinolona) tuvieron más frecuencia de equimosis que el grupo placebo (el 11,2 frente al 3,7%; p < 0,0001). En el análisis multivariante, los factores que resultaron ser predictores independientes de la aparición de equimosis cutánea, en cualquier momento del desarrollo del estudio, fueron el uso de los CI (en los pacientes que fueron definidos como buenos cumplimentados del tratamiento), la edad y el sexo femenino. Respecto a la edad, es posible que potencie los efectos de los CI sobre la piel. Similares resultados se encontraron para el retraso en la curación de las heridas (2,3% en el grupo que recibió CI y 0,5% en el grupo control, siempre dentro del grupo de buena cumplimentación del tratamiento prescrito). De-

bemos señalar que no queda claramente definido en el estudio el concepto de retraso en la curación de las heridas. De este trabajo se puede concluir la existencia de una relación entre CI y equimosis cutánea y la existencia de una relación dosis-respuesta.

Agrupando los 4 ensayos clínicos referidos, el riesgo de equimosis por la toma de CI en los 3.864 pacientes analizados obtuvo una OR = 1,86 (IC del 95 %, 1,39-2,48)⁷⁵.

No existe información que permita establecer si el riesgo de equimosis es igual para todos los CI, aunque parece que entre la beclometasona y la budesónida no existirían diferencias⁷⁶.

Como limitaciones de estos estudios conviene señalar que en algunos de ellos se utilizaron cuestionarios para la evaluación de las equimosis^{46,72} en vez de la evaluación directa^{35,73}, aunque ésta tampoco está exenta de problemas. Además, otros factores de confusión que pudieran aumentar el riesgo de hematomas en la piel, como el uso de ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos o la exposición solar, no fueron tenidos en cuenta en ellos.

Es evidente que la presencia de equimosis no pasa de ser una cuestión estética; sin embargo, a la vista de estos datos se podría postular que estas manifestaciones cutáneas apoyarían la existencia de una absorción y efecto sistémicos de los CI. De hecho Roy et al⁷⁶, en un estudio de casos y controles en asmáticos, demostraron valores significativamente más bajos de cortisol urinario en los pacientes que presentaban equimosis respecto a los que no y además encontraron una relación entre los valores urinarios de cortisol y el número de equimosis en el examen directo. Podemos especular, por tanto, con que estas alteraciones cutáneas podrían utilizarse como potenciales marcadores de toxicidad sistémica.

Conclusiones

Todos los CI pasan a la circulación sistémica desde el pulmón, dado que escaparían al metabolismo de primer paso hepático. La cuantía de esta absorción dependerá de diversos factores, entre otros de las características físico-químicas, farmacocinética y farmacodinámica de los diferentes CI.

En general, la utilización de CI, especialmente a dosis altas, incrementaría el riesgo de efectos adversos, aunque existen diversos factores concurrentes que van desde el diseño del estudio⁷⁷ hasta los múltiples factores de confusión mencionados en esta revisión que pudieran condicionar la aparición de estos efectos adversos. De hecho, resulta difícil deslindar los efectos secundarios de los CI de aquellos provocados en el tiempo por los corticoides orales.

Estos efectos adversos pudieran deteriorar la ya alterada calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EPOC. Sin embargo, es obligado contraponer estos riesgos con los potenciales beneficios del uso de los CI.

Sea como fuere, por una parte quedan preguntas por responder sobre la seguridad de los CI, que deben ser definitivamente aclaradas en ulteriores estudios con un diseño adecuado y, por otro lado, cobra fuerza la necesidad de encontrar una adecuada relación dosis-respuesta para los CI en la EPOC.

Bibliografía

1. Guía española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol. 2009;45 Suppl 7:1-35.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2008. [Accedido 10 Jun 2009]. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>
3. 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.
4. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2): CD00299.

5. Van Andel AE, Reisner C, Menjoge SS, Witek TJ. Analysis of inhaled corticosteroid and oral theophylline use among patients with stable COPD from 1987 to 1995. *Chest*. 1999;115:703-7.
6. Esteban C, Moraza J, Quintana JM, Aburto M, Capelastegui A. Use of medication and quality of life among patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100:487-95.
7. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest*. 2004;126:213-9.
8. Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Möllmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:S440-6.
9. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy*. 2006;61:518-26.
10. Ellepola AN, Samaranyake LP. Inhalational and topical steroids, and oral candidosis: a mini review. *Oral Dis*. 2001;7:211-6.
11. Knight L, Fletcher J. Growth of *Candida albicans* in saliva: stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids, and diabetes mellitus. *J Infect Dis*. 1971;123:371-7.
12. Samaranyake LP, Hughes A, Weetman DA, MacFarlane TW. Growth and acid production of *Candida* species in human saliva supplemented with glucose. *J Oral Pathol*. 1986;15:251-4.
13. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Shenoi PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax*. 1983;38:813-21.
14. Rachelefsky GS, Liao Y, Faruqi R. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:225-38.
15. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD002310.
16. Fukushima C, Matsuse H, Tomari S, Obase Y, Miyazaki Y, Shimoda T, et al. Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use: comparison of fluticasone and beclomethasone. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:646-51.
17. Hodge WG, Whitcher JP, Satariano W. Risk factors for age-related cataracts. *Epidemiol Rev*. 1995;17:336-46.
18. 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-32.
19. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med*. 1997;337:8-14.
20. Ernst P, Baltzan M, Deschênes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J*. 2006;27:1168-74.
21. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA*. 1998;280:539-43.
22. Smeeth L, Boullis M, Hubbard R, Fletcher AE. A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1247-51.
23. Jick SS, Vasilakis-Scaramozza C, Maier WC. The risk of cataract among users of inhaled steroids. *Epidemiology*. 2001;12:229-34.
24. Weatherall M, Clay J, James K, Perrin K, Shirlcliffe P, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2009;14:983-90.
25. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology*. 2009;116:652-7.
26. James ER. The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:403-20.
27. Basoglu OK, Emre S, Bacakoglu F, Ates H. Glaucoma associated with metered-dose bronchodilator therapy. *Respir Med*. 2001;95:844-5.
28. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA*. 1997;277:722-7.
29. Gonzalez AV, Li G, Suissa S, Ernst P. Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction. *Pulm Pharmacol Ther*. En prensa.
30. Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology*. 1999;106:2301-6.
31. Weinreb RN, Bloom E, Baxter JD, Alvarado J, Lan N, O'Donnell J, et al. Detection of glucocorticoid receptors in cultured human trabecular cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21:403-7.
32. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*. 2009;339:b4229.
33. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev*. 2008;29:403-40.
34. 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.
35. Pauwels RA, Löfdahl 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.
36. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest*. 2009;136:1456-65.
37. 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.
38. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1286-93.
39. Halpern MT, Schmier JK, Van Kerkhove MD, Watkins M, Kalberg CJ. Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:201-7.
40. De Vries F, Van Staa TP, Bracke MS, Cooper C, Leufkens HG, Lammers JW. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J*. 2005;25:879-84.
41. De Vries F, Pouwels S, Lammers JW, Leufkens HG, Bracke M, Cooper C, et al. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *J Intern Med*. 2007;261:170-7.
42. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:83-8.
43. Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest*. 2006;130:1082-8.
44. Pujades-Rodríguez M, Smith CJ, Hubbard RB. Inhaled corticosteroids and the risk of fracture in chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2007;100:509-17.
45. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2407-16.
46. Burge PS, Calverley PM, 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.
47. Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoli M, Wijesinghe M, et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1451-8.
48. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:365-80.
49. Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J*. 1999;13:349-55.
50. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:19-26.
51. 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.
52. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:162-6.
53. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:219-29.
54. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2009;374:712-9.
55. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 2009;34:641-7.
56. Schieberr LM, Stellato C, Schleimer RP. The epithelium as a target of glucocorticoid action in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:516-9.
57. Lanzavecchia A, Sallusto F. The instructive role of dendritic cells on T cell responses: lineages, plasticity and kinetics. *Curr Opin Immunol*. 2001;13:291-8.
58. Piemonti L, Monti P, Allavena P, Sironi M, Soldini L, Leone BE, et al. Glucocorticoids affect human dendritic cell differentiation and maturation. *J Immunol*. 1999;162:6473-81.
59. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, Sin DD, Patel SA, Pare PD, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:454-9.
60. Llewellyn-Jones CG, Hill SL, Stockley RA. Effect of fluticasone propionate on neutrophil chemotaxis, superoxide generation, and extracellular proteolytic activity in vitro. *Thorax*. 1994;49:207-12.
61. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2005;352:2082-90.
62. Todd GR, Acerini CL, Buck JJ, Murphy NP, Ross-Russell R, Warner JT, et al. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J*. 2002;19:1207-9.
63. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002;87:457-61.
64. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy*. 1997;52 Suppl 39:1-34.
65. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szefer SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112 Suppl 3:S1-40.
66. Mortimer KJ, Tata LJ, Smith CJ, West J, Harrison TW, Tattersfield AE, et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax*. 2006;61:405-8.
67. White M, Crisalida T, Li H, Economides A, Kaliner M. Effects of long-term inhaled corticosteroids on adrenal function in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:437-44.
68. Eichenhorn MS, Wise RA, Madhok TC, Gerald LB, Bailey WC, Tashkin DP, et al. Lack of long-term adverse adrenal effects from inhaled triamcinolone. *Lung Health Study II*. *Chest*. 2003;124:57-62.
69. Harrison TW, Tattersfield AE. Plasma concentrations of fluticasone propionate and budesonide following inhalation from dry powder inhalers by healthy and asthmatic subjects. *Thorax*. 2003;58:258-60.

70. Brutsche MH, Brutsche IC, Munawar M, Langley SJ, Masterson CM, Daley-Yates PT, et al. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study. *Lancet*. 2000;356:556-61.
71. McLeod DT, Capewell SJ, Law J, MacLaren W, Seaton A. Intramuscular triamcinolone acetonide in chronic severe asthma. *Thorax*. 1985;40:840-5.
72. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *BMJ*. 1990;300:1548-51.
73. Calverley P, Pauwels 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.
74. Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, Murray RP. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: results from Lung Health Study II. *Chest*. 2004;126:1123-33.
75. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD002991.
76. Roy A, Leblanc C, Paquette L, Ghezzi H, Côté J, Cartier A, et al. Skin bruising in asthmatic subjects treated with high doses of inhaled steroids: frequency and association with adrenal function. *Eur Respir J*. 1996;9:226-31.
77. 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.