

Actualidad de los corticoides inhalados en la EPOC

BERNARDINO ALCÁZAR NAVARRETE^{1,2}, PEDRO J. ROMERO PALACIOS²

¹ FEA de Neumología. Hospital de Alta Resolución de Loja. Agencia Pública Empresarial Sanitaria Hospital de Poniente.

² Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

balcazarnavarrete@gmail.com

RESUMEN

El tratamiento farmacológico de la EPOC estable está destinado al mejor control de los síntomas del paciente y a la reducción del riesgo futuro, en el que juega un papel fundamental la reducción de la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones. En este aspecto las guías nacionales e internacionales sitúan a las combinaciones de broncodilatadores y corticoides inhalados (CI) de modo preferente en la elección, ya que han demostrado de forma consistente mejorías en la prevención de exacerbaciones y de la calidad de vida comparadas frente a broncodilatadores en monoterapia. En estos últimos años los avances en el uso de estos fármacos van encaminados a definir el tipo de paciente que más se puede beneficiar de su empleo, y actualmente tenemos evidencia proveniente de estudios observacionales que el recuento de eosinófilos en sangre periférica puede ser un marcador fiable. Esta revisión intenta explicar el posicionamiento de los CI en el tratamiento de la EPOC y revisar los aspectos más novedosos de su indicación.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Corticoides inhalados. Exacerbaciones.

Introducción

La EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) es una enfermedad compleja y heterogénea del aparato respiratorio, caracterizada por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo de tabaco, y manifestada por procesos inflamatorios patológicos a nivel bronquial^{1,2}, que llevan a una pérdida acelerada de la función pulmonar.

El curso clínico de la EPOC suele verse alterado por la aparición de eventos inflamatorios agudos conocidos como exacerbaciones de la EPOC, que tienen consecuencias pronósticas y terapéuticas, y que son consideradas como eventos importantes en la historia natural de la enfermedad, ya que se asocian a deterioro de la calidad de vida, incremento de la mortalidad a medio y largo plazo, y una mayor caída de la función pulmonar^{3,4}. Por este motivo, la reducción de las exacerbaciones mediante tratamientos farmacológicos

que las prevengan es uno de los pilares del tratamiento de la EPOC estable.

En los últimos años hemos asistido a una ampliación del conocimiento de las exacerbaciones de la EPOC, su importancia en el curso natural de la enfermedad así como de la susceptibilidad individual a las mismas, hechos que han llevado a plantear que, al igual que la EPOC es una enfermedad heterogénea, estos eventos son heterogéneos y por tanto los mecanismos por los que es posible su prevención son también diversos⁵. Por otro lado, del estudio de cohortes de pacientes con EPOC hemos conocido que hay un grupo de pacientes que presentan exacerbaciones de forma frecuente y que este grupo mantiene este patrón a lo largo del tiempo. De hecho, el factor de riesgo más importante para tener exacerbaciones de la EPOC es el número de exacerbaciones que se ha experimentado en el año anterior⁶.

Dentro de los fármacos aprobados para el tratamiento de la EPOC, las combinaciones de dosis fijas de corticoides inhalados (CI) y broncodilatadores de acción prolongada de tipo beta-adrenérgico (LABA, de long-acting beta agonists) tienen la evidencia más sólida para la prevención de exacerbaciones en pacientes con EPOC, y como tal aparecen en las recomendaciones nacionales e internacionales para su tratamiento⁷.

El siguiente trabajo intenta ser una actualización del papel del CI en la EPOC, intentando revisar los beneficios de su empleo de forma prolongada en el tiempo, así como las indicaciones que tienen en la actualidad, e intenta aportar una visión de futuro acerca de los biomarcadores que pueden ayudar en la predicción de mejora con este tratamiento antiinflamatorio.

¿Cuál es la eficacia del empleo de los corticoides inhalados en la epoc estable?

Desde el momento en que se observó como mejoraban los pacientes con asma bronquial tratados con CI hasta el control de los síntomas y del riesgo futuro en un porcentaje muy elevado de los mismos, se intentó valorar si este tipo de respuestas eran alcanzables también en pacientes con EPOC, aún reconociendo que los mecanismos de inflamación y remodelado de la vía aérea que son responsables de la fisiopatología de ambas enfermedades es distinta.

De los primeros estudios de gran escala realizados sobre el empleo de CI en la EPOC que nos aportaron evidencia para su inclusión como un tratamiento de forma mantenida encontramos el estudio TRISTAN⁸, en el que se objetivó que la utilización de un CI se asociaba a una menor probabilidad de sufrir exacerbaciones, con una intensidad similar a la de un LABA en monoterapia, y que la asociación de LABA y CI ofrecía una reducción mayor de la tasa de exacerbaciones. Estos resultados han sido refrendados posteriormente en numerosos ensayos clínicos realizados con distintas combinaciones de LABA y CI⁹.

Una revisión sistemática reciente¹⁰ resume de forma clarificadora cuál es la eficacia del empleo de CI en la EPOC estable, que de forma abreviada puede expresarse como:

- Disminución de la tasa de exacerbaciones: el análisis de los ensayos clínicos realizados en este campos, principalmente con salmeterol- fluticasona y budesonida-formoterol, muestra una reducción de la tasa anual de exacerbaciones del 24% (IC al 95% de 16 al 32%), que es similar tanto para budesonida-formoterol como para salmeterol- fluticasona, frente a LABA en monoterapia (figura 1).
- No existe evidencia suficiente para considerar que el empleo de una combinación de LABA y CI a dosis fijas pueda reducir la mortalidad de pacientes con EPOC, mostrando una reducción de la mortalidad no significativa en este grupo de pacientes del 8% (RR 0,92, IC al 95% 0.76 a 1.11), aunque la mayoría de los estudios en los que se valoró esta variable eran los que utilizaban salmeterol-fluticasona (figura 2).
- La combinación LABA y CI es ligeramente superior frente a LABA en monoterapia en la mejora de función pulmonar, con una ganancia del FEV1 postbroncodilatador de 50 mL (IC al 95% 30 a 60 mL).
- El empleo de la combinación de LABA y CI se asocia a una mejoría de los cuestionarios de calidad de vida frente a LABA en monoterapia que alcanza 1,58 puntos (IC al 95% 2,15 a 1,01).
- La combinación de LABA y CI no produce mejorías significativas frente a LABA en monoterapia en la disnea del paciente, medida mediante el cuestionario TDI (Transitional Dyspnea Index), aunque este aspecto sólo se evalúa en dos ensayos clínicos realizados con salmeterol- fluticasona.

Figura 1.

Comparación de la eficacia de combinaciones de dosis fijas de LABA y CI frente a LABA en monoterapia en la prevención de exacerbaciones. Tomado de ref nº 10.

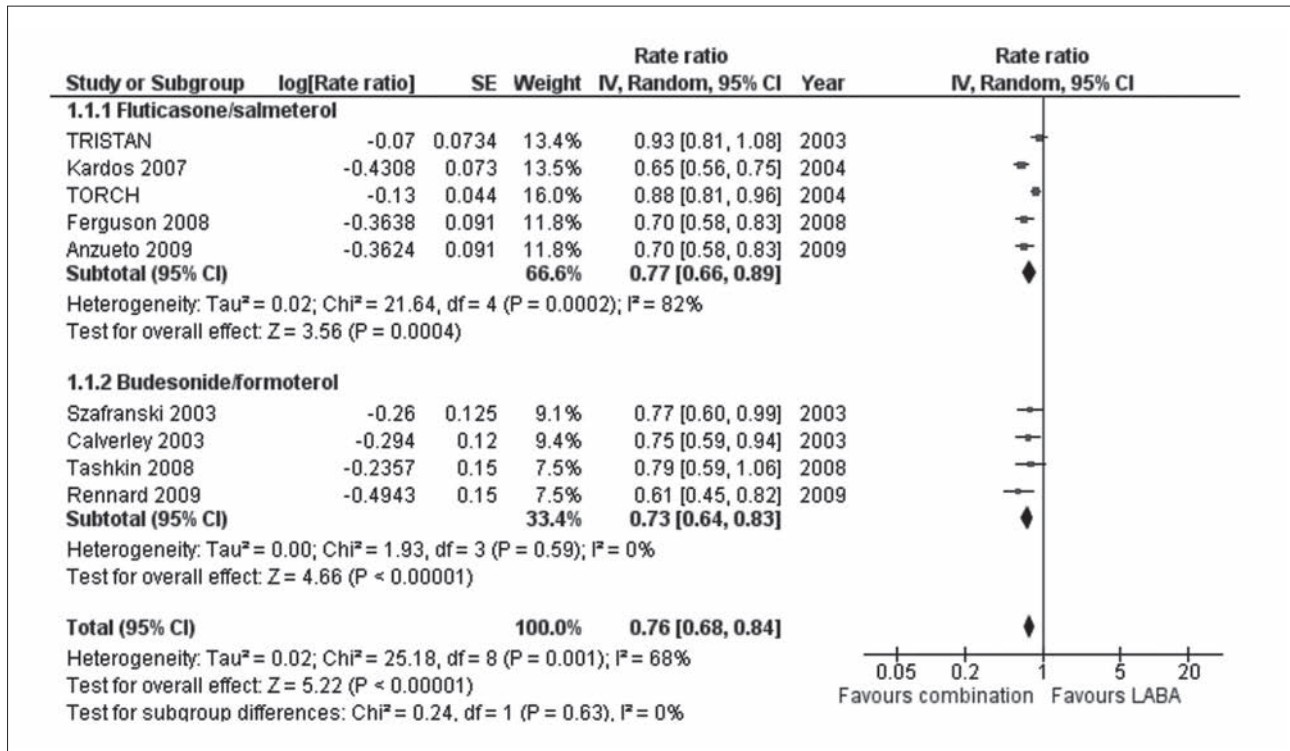
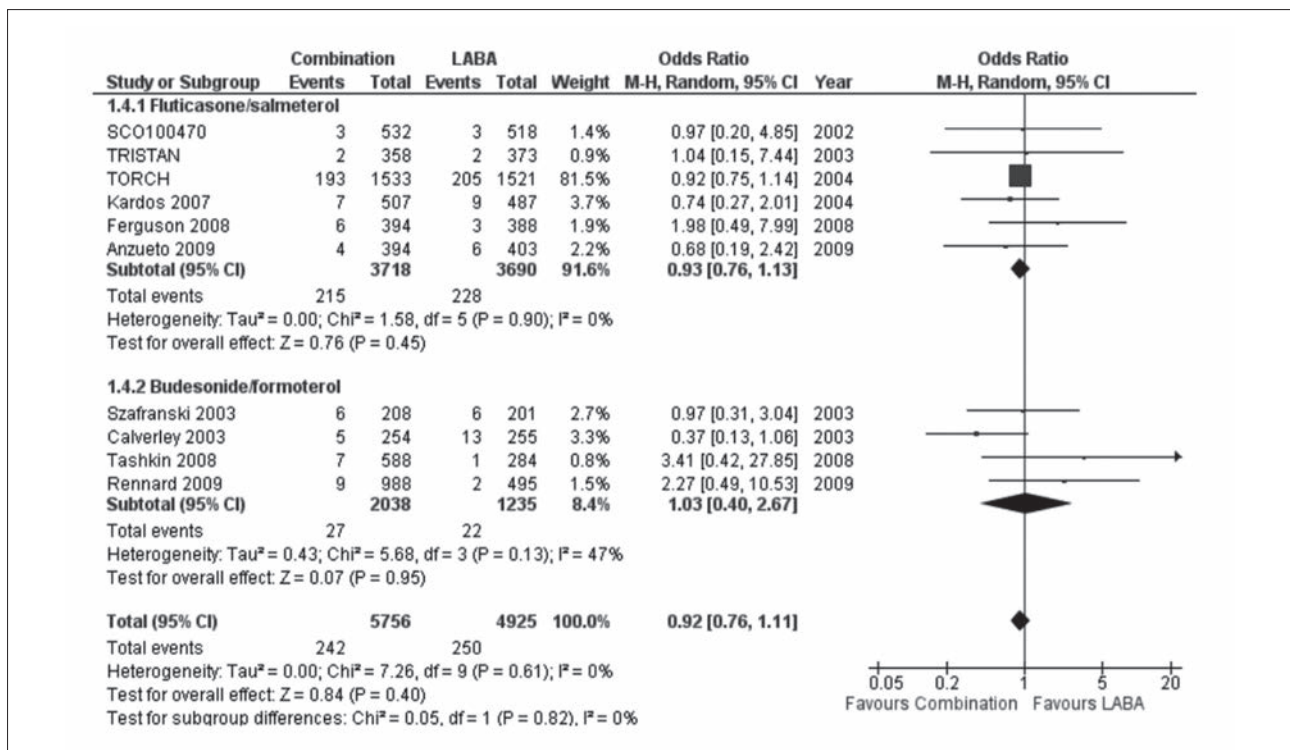


Figura 2.

Comparación de la eficacia de combinaciones de dosis fijas de LABA y CI frente a LABA en monoterapia en mortalidad. Tomado de ref nº 10.



- El uso de las combinaciones fijas de LABA y CI se asocia a un mayor riesgo de neumonía comunitaria frente a LABA en monoterapia, con un RR de 1,55 (IC al 95% de 1.20 a 2.01), si bien este aspecto es derivado de que la mayoría de los estudios que han estudiado esta variable han sido los que empleaban salmeterol- fluticasona, pareciendo un efecto derivado de la mayor potencia antiinflamatoria de la fluticasona, ya que en los estudios realizados con budesonida-formoterol no se aprecia un mayor riesgo.

Por tanto, de la revisión de la literatura existente hasta el momento se puede concluir que el empleo de combinaciones fijas de LABA y CI debería estar indicado en aquellos pacientes con EPOC que presentan exacerbaciones de forma frecuente ya que el empleo de estas asociaciones ha demostrado de forma consistente disminuir la tasa de exacerbaciones moderadas y graves, y no debería utilizarse como opción terapéutica en el caso de la persistencia de síntomas.

Más recientemente disponemos de evidencia de reducción de exacerbaciones con el empleo de formoterol y beclometasona en formulación ultrafina, ya que la publicación del estudio FORWARD¹¹, que aleatorizó a 1.186 pacientes con EPOC grave e historia de exacerbaciones frecuentes

a recibir beclometasona-formoterol o formoterol durante 48 semanas de tratamiento, y que demostró cómo el empleo de LABA y CI mejoró más la tasa de exacerbaciones moderadas y graves que el LABA en monoterapia en un 28% (tasa anual de exacerbaciones 0,77 exacerbaciones/año en el brazo de LABA+CI frente a 1,07 exacerbaciones/año en el brazo de LABA, RR 0,721; $p < 0,001$) (figura 3) así como mejoras de la función pulmonar a 12 semanas de tratamiento en el brazo de pacientes aleatorizados a recibir LABA+CI frente al brazo de LABA.

¿En qué situaciones están indicados los corticoides inhalados en la epoc estable?

En el documento de la estrategia GOLD se desarrollan los objetivos del tratamiento de la EPOC, que incluyen el dominio del control de los síntomas y el dominio de la reducción del riesgo (en el que destaca de forma prioritaria la reducción de exacerbaciones y de ingresos hospitalarios debidas a ellas). Por ello, la estrategia GOLD sitúa a las combinaciones de LABA y CI como tratamiento farmacológico de primera línea para los pacientes de los grupos C (con pocos síntomas y alto riesgo) y D (con muchos síntomas y alto

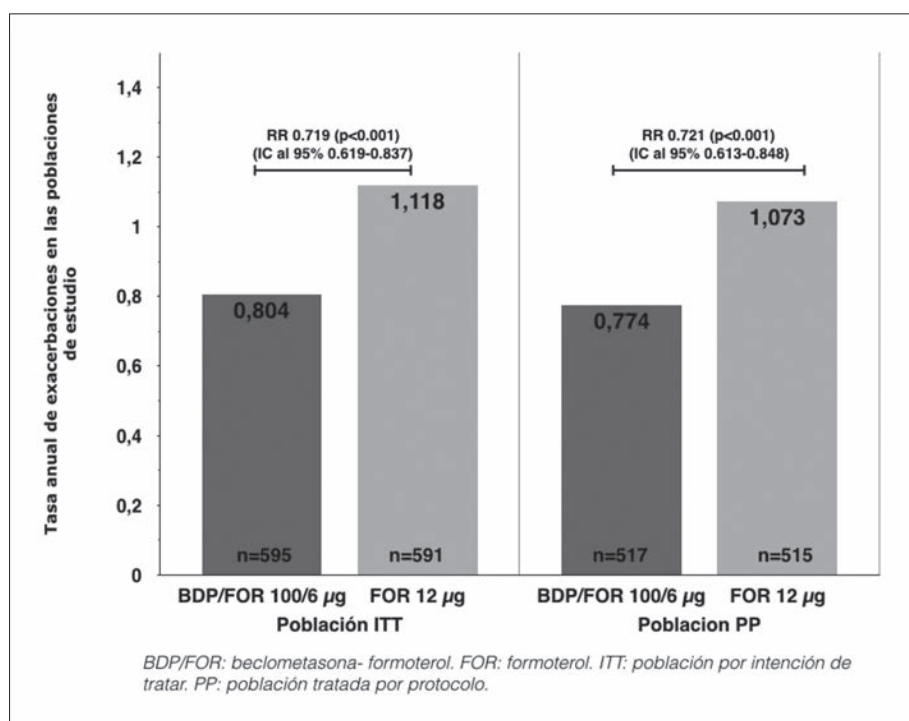


Figura 3.

Prevención de exacerbaciones con beclometasona- formoterol en formulación de partículas ultrafinas frente a formoterol.

Tomado de ref nº 11.

riesgo), ya que en estos dos grupos esta clase terapéutica proporciona reducción del riesgo determinado por la presencia de exacerbaciones¹².

En el caso de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)¹ las indicaciones para el uso del corticoide inhalado son ligeramente diferentes, ya que además de los pacientes que presentan exacerbaciones frecuentes, la guía recomienda el empleo de las combinaciones de LABA y CI en los pacientes con fenotipo mixto, que son a priori los pacientes que tienen más probabilidad de mejorar clínicamente con su empleo, independientemente de si presentan agudizaciones frecuentes o no. Sin embargo, una crítica que se ha realizado a este planteamiento es que los pacientes con fenotipo mixto han sido habitualmente excluidos de los ensayos clínicos tanto de asma como de EPOC, por lo que existe poca evidencia y de baja calidad para poder hacer una aseveración acerca de cual debe ser el manejo del paciente con fenotipo mixto.

Más recientemente la guía de la ACCP⁷ realiza una revisión de las medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas para la prevención de exacerbaciones, respondiendo a preguntas clínicas en lugar de un desarrollo al uso. En este sentido, la guía del ACCP recomienda:

- Utilizar combinaciones de LABA y CI sobre placebo en la prevención de exacerbaciones por los beneficios esperables de dicho tratamiento con respecto a las posibilidades de eventos adversos, que son referidos en dicha guía como de poco valor.
- Utilizar combinaciones de LABA y CI sobre LABA en monoterapia y CI en monoterapia, ya que los beneficios esperables en la prevención de exacerbaciones, mejora de la función pulmonar y de la calidad de vida, así como en el uso de la medicación de rescate son superiores a los riesgos asociados al empleo de CI.

¿Cuál es el futuro en la indicación del corticoide inhalado?

La Guía GesEPOC ha supuesto un cambio en la mentalidad para el abordaje terapéutico de la EPOC estable, ya que la elección del tratamiento no dependerá tanto de la gravedad de la obstrucción espirométrica o de la presencia de síntomas y exacerbaciones como por la presentación fe-

notípica de la enfermedad, que es la que guía la elección del tratamiento. A pesar de ello, es cierto que la evidencia disponible acerca del tratamiento por fenotipos es reducida en determinados aspectos y que no ha sido hasta su implementación en la comunidad médica cuando se han desarrollado ensayos clínicos y estudios observacionales que apoyen este planteamiento.

Entre los estudios más recientes acerca de la indicación del CI en la EPOC estable contamos con el estudio de Pascoe y cols¹³, en el que se realizó un análisis post-hoc de las bases de datos de ensayos clínicos de vilanterol y furoato de fluticasona, en el que se incluyeron 3.177 pacientes con EPOC moderada a grave y con agudizaciones en el año anterior, intentando valorar si el recuento de eosinófilos en sangre periférica podía predecir la respuesta al CI en reducción de exacerbaciones. En este estudio, un 68% de los pacientes presentaba cifras de eosinófilos en sangre periférica >2%, un hecho que es motivo de debate en la actualidad. Los resultados del estudio muestran que la respuesta al CI en reducción de exacerbaciones es dependiente del porcentaje de eosinófilos en sangre periférica, con una relación aparente de dosis- respuesta, tal que la combinación de LABA y CI ofrecía una reducción estadísticamente significativa de la tasa de exacerbaciones del 29% frente al LABA en monoterapia en pacientes con un recuento de eosinófilos >2%, y esta reducción era no estadísticamente significativa para aquellos pacientes con un recuento de eosinófilos <2%. Entre los pacientes con recuento de eosinófilos >2%, la reducción de exacerbaciones era del 24%, 32% y 42% para los grupos de eosinófilos 2-4%, 4-6% y >6%, respectivamente.

Los resultados del estudio de Pascoe han podido ser replicados en el análisis post-hoc del estudio FORWARD de prevención de exacerbaciones con formoterol- beclometasona¹⁴, ya que en este estudio los pacientes que presentaban un mayor recuento de eosinófilos en sangre periférica (en valores absolutos) eran los que más se beneficiaban del empleo del CI asociado a LABA frente al LABA en la reducción de exacerbaciones (46% de reducción de la tasa de exacerbaciones en el grupo de pacientes con >280 eosinófilos/ μ L).

Los resultados de estos dos análisis post-hoc de estudios previos ofrecen una visión acerca de cómo seleccionar al paciente que puede beneficiarse más del empleo del CI

en la EPOC estable, y nos marcan una señal que debería ser valorada en estudios clínicos diseñados a tal efecto, tanto estudios observacionales para comprender el significado del recuento de eosinófilos en sangre periférica de pacientes con EPOC, como ensayos clínicos comparando diferentes modalidades de tratamiento farmacológico en la prevención de exacerbaciones dependiendo del recuento de eosinófilos. Por otro lado, será interesante comprobar cómo el empleo de CI asociados a LABA puede cambiar la expresión genética a nivel celular en este tipo de pacientes, algo que ya conocemos que sucede en la población general de pacientes con EPOC, en los que estas moléculas aumentan la expresión de genes relacionados con la función de barrera epitelial¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (Gesepoc). *Arch Bronconeumol* 2014; 50 (Supl 1): 2- 58.
2. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2645-53.
3. Lopez-Campos JL, Agustí A. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a two-axes classification proposal. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 729-34.
4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román-Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
5. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 662-71.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128-38.
7. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015; 147: 894-942.
8. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al, for the TRISTAN (TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting 2 agonists) study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
9. 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.
10. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.
11. Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, Paggiaro PL, Jones PW, Bonnet-Gonod F, et al for the FORWARD Investigators. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respiratory Medicine* (2014) 108, 1153-1162.
12. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):347-65.
13. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 435-42.
14. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192: 523-5.
15. van der Berge M, Steiling K, Timens W, Hiemstra PS, Sterk PJ, Heijink IH, et al. Airway gene expression in COPD is dynamic with inhaled corticosteroid treatment and reflects biological pathways associated with disease activity. *Thorax* 2014; 69: 14-23.