

Riesgo de neumonías con el uso de glucocorticoides inhalados en EPOC

Se ha asociado un incremento de neumonías con el uso de glucocorticoides inhalados en pacientes con EPOC. Se resumen las evidencias de los estudios con fluticasona y budesonida, en monoterapia o en combinación. Por otro lado, se revisan las recomendaciones de uso de los glucocorticoides inhalados en EPOC

Aumento del riesgo de neumonías con el uso de glucocorticoides inhalados (GCI): ensayos clínicos

Varios ensayos han revelado un aumento significativo de neumonías debido al uso de GCI, en concreto con fluticasona, en pacientes con EPOC.

En el ensayo TORCH ([2007 y 2009](#)) se observó una mayor incidencia de neumonía tanto con fluticasona en monoterapia como en combinación con salmeterol; en el realizado en 2007, las muertes por neumonía en el grupo de fluticasona fueron más altas que en los otros grupos (fluticasona:13; salmeterol: 9; placebo: 7; fluticasona/salmeterol: 8).

En el ensayo INSPIRE ([Wedzicha 2008](#)) se observó el doble de neumonías con la asociación salmeterol/fluticasona en comparación con tiotropio.

En el último ([Sharafkhanen 2012](#)), se comprobó un aumento de neumonías con budesonida/formoterol (con dos dosis diferentes) en comparación con formoterol, más acusado con la dosis mayor.

La budesonida y su dudosa asociación con las neumonías en EPOC

No se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de neumonías, tanto globales como graves, con budesonida con o sin formoterol frente a placebo o formoterol solo ([Sin 2009](#)). Por otro lado, se observó un menor riesgo de neumonías con budesonida/formoterol en comparación con fluticasona/salmeterol ([Halpin 2011](#)).

Recientemente, una revisión sistemática Cochrane ([Kew 2014](#)) mostró que budesonida y fluticasona solas o en combinación con broncodilatadores β -2 adrenérgicos de larga duración (BALD), se encontraban asociadas con un aumento de riesgo de eventos de neumonía grave, aunque no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad por neumonía. Por otro lado, fluticasona se asoció con un mayor riesgo de neumonías cuando se comparó con budesonida.

En el estudio observacional PATHOS ([Janson 2013](#)) en el que se compararon diferentes combinaciones fijas de GCI con BALD, se observaron mayores tasas de neumonías y de eventos, de ingresos hospitalarios y de mortalidad por dichas neumonías con fluticasona/salmeterol que con budesonida/formoterol.

La terapia combinada como riesgo de neumonías en EPOC

Varios metanálisis y revisiones sistemáticas detectaron que las neumonías en pacientes con EPOC son más frecuentes con la terapia de combinación de GCI + BALD que frente a monoterapia con BALD ([Nannini 2007](#), [Singh 2009](#), [Anzueto 2009](#)) o frente a placebo ([Nannini 2013](#)) o frente a otros controles, observándose aumentos de neumonías globales y graves de hasta un 32%-34%.

Sin embargo, no se encontraron tales diferencias cuando la terapia de asociación fue de GCI + BALD vs GCI en monoterapia ([Nannini 2007](#), [Nannini 2013](#)), lo que refuerza la hipótesis de asociación de GCI con aumento de neumonía.

Influencia de las dosis altas de GCI en las neumonías en EPOC

El riesgo de neumonía en pacientes con EPOC tratados con GCI se considera dosis-dependiente. De hecho, este riesgo está muy claro en el caso de la fluticasona y, sobre todo, cuando se utiliza a dosis elevadas ([Crim 2009](#), [Calverley 2011](#), [Rodrigo GJ 2009](#)).

En un estudio de cohortes reciente ([Suisa 2013](#)) con 163.514 pacientes, realizado en el periodo 1990-2005, 20.334 pacientes experimentaron una neumonía y se observó que el uso de GCI estaba asociado con un incremento de casi un 70% en la tasas de neumonía grave, con ingreso o muerte. Este riesgo fue particularmente alto con fluticasona, con el doble de incidencia, y dependiente de la dosis, con 1000 μ g/d de fluticasona (aumento del 122%). El riesgo con budesonida fue comparativamente mucho menor (aumento de 17%) y sin efecto dosis-respuesta.

Beneficios del uso de GCI en EPOC

En algunas revisiones ([Nannini 2007](#), [Anzueto 2009](#)), se observó un beneficio en la **reducción de la tasa de exacerbaciones** de EPOC, en pacientes tratados con **GCI + BALD en comparación con BALD**.

En otra revisión ([Agarwal 2010](#)) en la que se comparó el tratamiento con **GCI vs placebo**, aunque se encontró un ligero beneficio en la reducción de las exacerbaciones, no se confirmó que fuera proporcional a la gravedad de la situación clínica basal.

En otra revisión sistemática ([Rodrigo GJ 2009](#)), sólo se observaron beneficios en las exacerbaciones moderadas, no en las graves ni en la mortalidad. Los autores concluyen que el beneficio es limitado en comparación con los riesgos asociados.

Por otro lado, tampoco se detectaron diferencias en cuanto a la mortalidad en diferentes revisiones sistemáticas y en un estudio observacional reciente en el que se compara GCI en monoterapia o asociados a BALD frente a placebo o a otros comparadores ([Nannini 2007](#), [Drummond 2008](#), [Sobieraj 2008](#), [Singh 2009](#), [Nannini 2012](#), [Suisa 2013](#), [Kew 2014](#)).

Las terapias combinadas (que incluyen GCI) mostraron beneficios en la mejora de la calidad de vida y en la mejora de los patrones espirométricos (FEV1) ([Sobieraj 2008](#), [Anzueto 2009](#), [Rodrigo GJ 2009](#), [Nannini 2012](#), [Nannini 2013](#), [Gillissen 2008](#)), aunque en general la relevancia clínica de las diferencias es dudosa.

Recomendaciones de la GOLD 2014 en el uso de GCI en EPOC

- Los GCI en monoterapia no deben utilizarse en EPOC.
- Los GCI en combinación se utilizarán en pacientes con EPOC grave o muy grave, con frecuentes exacerbaciones y mal control de los síntomas, siendo el tratamiento recomendado:
 - en EPOC estable **grave** (FEV₁ < 50%) y **muy grave** (FEV₁ < 30%): **GCI + BALD**
 - en EPOC estable **muy grave**, si el tratamiento con **GCI + BALD** ha resultado **ineficaz**, valorar la triple terapia: **GCI + BALD y/o anticolinérgicos de larga duración**

Balance beneficio/riesgo y Conclusiones

- 1.- Existe un **incremento de neumonías** en pacientes con EPOC tratados con **GCI**, tanto en monoterapia como en combinación con β -2 adrenérgicos (en el mismo inhalador).
- 2.- Se ha observado un mayor riesgo de neumonía con **dosis altas de fluticasona** (1000 μ g/d) en comparación con dosis bajas (500 μ g/d), y también un mayor riesgo con el uso de fluticasona frente a budesonida.
- 3.- Las **terapias en combinación** producen mayor riesgo de neumonías que la monoterapia.
- 4.- **Beneficios de los GCI**: en la mayoría de las revisiones sistemáticas no se han demostrado beneficios en reducción de la mortalidad ni en reducción de exacerbaciones graves. Hay que valorar la relevancia clínica de las posibles mejoras en el FEV1, calidad de vida, disnea y reducción de exacerbaciones moderadas.
- 5.- Debe valorarse el **beneficio/riesgo** de la utilización de los GCI en EPOC, teniendo en cuenta lo establecido en la Guía **GOLD 2014**, que sólo recomienda el uso de GCI en pacientes con **EPOC grave o muy grave**, con **FEV1 < 50%**, con **frecuentes exacerbaciones y mal control de los síntomas**.

Autora: M^a Rosa Miranda Hidalgo