

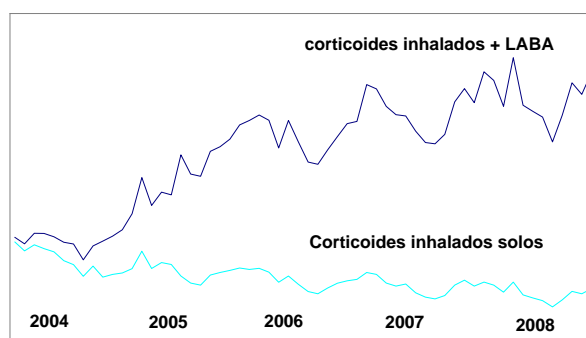
Riesgo de neumonía y corticoides inhalados en la EPOC

El ensayo TORCH¹, en febrero de 2007, encontró un incremento significativo de neumonía en los pacientes tratados con corticoides inhalados solos (RR 1,53; IC95% 1,24-1,89) o en asociación (RR 1,64; IC95% 1,33-2,02), respecto a placebo. Dado que había sido un hallazgo casual no descrito con anterioridad, comentaban sus autores que el protocolo no había contemplado ni la definición de neumonía ni su confirmación radiológica. Pese a todo, la confirmación en diferentes subgrupos de pacientes les sugería que este riesgo era real.

Desde entonces, varios estudios han confirmado que el uso de corticoides inhalados incrementa el riesgo de neumonía en pacientes con EPOC:

- 📖 Un estudio observacional², publicado en *Am J Respir Crit Care Med* en marzo de 2007, asocia el uso de corticoides inhalados en pacientes ancianos con EPOC con un incremento de hospitalización por neumonía (RR 1,70; IC95% 1,63-1,77) y mortalidad a los 30 días tras la hospitalización por neumonía (RR 1,53; IC95% 1,30-1,80).
- 📖 En noviembre de 2008 *JAMA* publica un metaanálisis³ que incluye once ensayos aleatorizados y más de 14.000 pacientes con EPOC tratados con corticoides inhalados. Su empleo se asoció con un incremento significativo del 34% en el riesgo de neumonía (RR 1,34; IC95% 1,03-1,75), aunque sin consecuencias sobre la mortalidad total.
- 📖 Este mismo mes, *Arch Intern Med* publica otro metaanálisis⁴ que analiza el uso a largo plazo de corticoides inhalados en EPOC. En el análisis se incluyen 18 ensayos clínicos y 16.996 pacientes con EPOC tratados durante al menos 24 semanas con un corticoide inhalado. Nuevamente su empleo se asocia a un mayor riesgo de neumonía (RR 1,60; IC95% 1,33-1,92) y neumonía grave (RR 1,71; IC95% 1,46-1,99), aunque no encuentra significación estadística en el riesgo de mortalidad relacionada con la neumonía, ni en la mortalidad total.

Para algunos autores estos riesgos (neumonía) limitarían su beneficio (disminución de exacerbaciones) y su utilidad en el tratamiento de la EPOC estable. En todo caso, si recordamos las recomendaciones de la guía [GOLD](#), añadir un corticoide inhalado en pacientes con EPOC severa (FEV1 < 50% del teórico) y exacerbaciones repetidas (por ejemplo 3 en los últimos 3 años) puede disminuir el número de exacerbaciones y mejorar la calidad de vida. Por contra, no se aconseja cuando el paciente presenta EPOC leve-moderada. El elevado consumo de corticoides inhalados podría indicar que no se sigue esta recomendación.



1 - [Calverley, P. et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2007 356: 775-89.](#)

2 - [Ernst P. et al. Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Hospitalization for Pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 176: 162-6.](#)

3 - [Drummond MB et al. Inhaled Corticosteroids in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2008;300\(20\):2407-16.](#)

4 - [Singh S. et al. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Pneumonia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Intern Med. 2009;169\(3\):219-29.](#)

Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) y posible riesgo de fracturas osteoporóticas

La osteoporosis suele ser asintomática mientras no se produzca una fractura. En particular las fracturas de cadera, con una incidencia anual en mayores de 50 años entre 2 y 3 por 1000, son las que mayor repercusión sociosanitaria presentan¹: mortalidad del 20-30% durante el primer año; de los supervivientes sólo una tercera parte recuperará su situación previa a la fractura, otro tanto precisará cuidados domiciliarios y la otra tercera parte dependerán de un centro de crónicos. Desde hace unos años se sospecha que el uso continuado de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) pudiera estar relacionado con el aumento de fracturas osteoporóticas (FO), incluyendo la fractura de cadera. Dado que no hay evidencia de que los IBP incrementen el riesgo de caídas, se sospecha que un posible factor implicado sería la menor absorción del calcio de la dieta al mantenerse un pH gastrointestinal mayor. Sería, no

obstante, un efecto acumulativo sólo observable con dosis medio-altas y tratamientos prolongados.

Recientemente el boletín australiano AADR² realizó un resumen de los tres estudios observacionales retrospectivos que sugieren una asociación entre los IBP y un aumento de la incidencia de FO:

- En una revisión de datos a partir del año 2000 en el Hospital Nacional Danés³, se halló que la exposición a los IBP durante un año como mínimo iba asociada a un mayor riesgo de FO e incluso un mayor riesgo de fractura de cadera (OR 1,45; IC 95% 1,28-1,65).
- Un estudio del Reino Unido publicado en *JAMA*⁴ que utilizó una base de datos (1987-2003) de médicos generales del

Sistema Nacional de Salud (NHS) británico detectó un aumento estadísticamente significativo de fracturas de cadera en pacientes con exposición a IBP de más de 1 año, y también encontró que el riesgo aumentó con la duración del tratamiento y la dosis. En concreto el subgrupo con dosis media superior a 1,75 veces la Dosis Diaria Definida de IBP (OR 2,65; IC 95% 1,8-3,9) tuvo un riesgo superior al que mantuvo las dosis media igual o por debajo de ese punto de corte (OR 1,4; IC 95% 1,26-1,54).

- Más recientemente, la revista CMAJ publicó un estudio⁵ centrado en la duración de la terapia con IBP y su asociación con el incremento de FO en general y de cadera en particular. Utilizando la base de datos para investigación sanitaria del sistema de salud del estado canadiense de Manitoba, en un período de 8 años (1996-2004) se analizaron 15.792 pacientes de más de 50 años que habían sufrido fracturas vertebrales, de cadera o de muñeca y se compararon con 47.289 controles. En el análisis global de FO, sólo aumentó el riesgo de fractura si la duración de tratamiento con IBP fue igual o superior a 7 años (OR 1,92; IC 95% 1,16-3,18). Sin embargo, el riesgo de fractura de cadera sí aumentó a partir de los 5 años (OR 1,62; IC 95% 1,02-2,58) y sobre todo a partir de los 7 años o más de tratamiento (OR 4,55; IC 95% 1,68-12,29).

Todos estos estudios son de diseño observacional y retrospectivos y plantean la necesidad de diseñar estudios analíticos para verificar y definir más claramente el riesgo de FO en general y de cadera en particular. No obstante, por un principio de prudencia habría que insistir en la necesidad de prescribir la menor dosis efectiva de IBP y evaluar los casos individuales para determinar si sigue siendo necesaria la terapia con los mismos. Además, hay que tener en cuenta la administración concomitante de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de fractura y también de aquellos que puedan aumentar el riesgo de caídas, en especial en pacientes ancianos.

- 1- [Guía de Actuación Clínica en Osteoporosis. Conselleria de Sanitat 2004.](#)
- 2- [Proton pump inhibitors and posible fracture risk. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Volumen 28, Number 1, February 2009.](#)
- 3- [Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medication and the risk of fracture. Calcif Tissue Int 2006; 79: 76-83.](#)
- 4- [Yang Y, Lewis J, Epstein S, Metz D. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; 296: 2947-2953.](#)
- 5- [Targownik L, Lix L, Metge C et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. CMAJ 2008; 179: 319-326](#)

Aliskiren: evaluación de la eficacia y seguridad a largo plazo

Se han publicado en *Circulation*¹ los resultados del primer ensayo a largo plazo realizado con aliskiren, primer inhibidor selectivo de la renina comercializado. El objetivo del estudio realizado por Schmieder *et al* ha consistido en comparar la eficacia y seguridad del aliskiren *versus* hidroclorotiazida (HCTZ) en pacientes con hipertensión arterial (HTA) de leve a moderada. Se trata de un ensayo aleatorizado, doble-ciego, en el que se han incluido 1.124 pacientes que recibieron alguno de estos dos medicamentos o bien placebo en administración diaria única: primer grupo (n=459) 150 mg aliskiren, segundo grupo (n=444) HCTZ 12,5 mg y tercer grupo (n=221) placebo.

La duración total del ensayo fue de 52 semanas. Cronológicamente, en la semana 3 del inicio del tratamiento, se duplicaron las dosis administradas en ambos grupos (aliskiren 300 mg, HCTZ 25 mg). A las 6 semanas del inicio del tratamiento, los pacientes del grupo en tratamiento con placebo fueron reasignados (ratio 1:1) a alguno de los otros dos grupos. En la semana 12, se añadió amlodipino como terapia concomitante en aquellos pacientes de ambos grupos que seguían presentado mal control de la PA.

Las reducciones de PA sistólica y diastólica registradas a la 12ª semana (monoterapia) fueron significativamente mayores con aliskiren que con HCTZ (-17,4 vs -14,7 y -12,2 vs -10,3 mmHg, respectivamente; p<0,001). Tras la asociación con amlodipino (semana 52) las diferencias no fueron tan evidentes (-16,0 vs -15,0 y -22,1 vs -21,2 respectivamente). En cuanto a perfil de seguridad, el número de pacientes en los que se registró algún efecto adverso fue similar en ambos grupos: aliskiren (65,2%), HCTZ (61,5%). La hipopotasemia fue más frecuente en el grupo de HCTZ (17,9% vs 0,9%; p< 0,0001).

Los autores concluyen que aliskiren podría considerarse una buena opción para el tratamiento a largo plazo de la HTA, puesto

que bien en monoterapia bien asociado a amlodipino consigue unas reducciones de PA superiores a las alcanzadas tras el tratamiento con HCTZ, además de presentar un perfil de seguridad algo mejor.

El editorial² adjunto aprovecha los resultados del estudio para sugerir que tal vez el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) debería considerar la recomendación de diurético tiazídico como tratamiento inicial a la HTA. Por una parte, parece evidente que la administración de dosis bajas de HCTZ (12,5 – 25 mg) se asocia a veces a una eficacia antihipertensiva limitada. Por otra, los resultados del estudio ACCOMPLISH³, publicados recientemente en *NEJM*, parecen demostrar que la combinación de benazepril con amlodipino reduce en mayor proporción el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes de alto riesgo, que la asociación benazepril+HCTZ.

Con todo, falta por demostrar lo principal: que la mayor reducción de presión arterial de aliskiren frente al diurético se traduce en una disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular.

- 1.- [Schmieder RE et al. Long-Term Antihypertensive Efficacy and Safety of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren: A 12-Month Randomized, Double-Blind Comparator Trial With Hydrochlorothiazide. Circulation 2009; 119: 417-25; published online before print as doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750745](#)
- 2.- <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/extract/119/3/371>
- 3.- [Kenneth J et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients N Engl J Med 2008 359: 2417-28](#)