



# Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



## EDITORIAL

### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y riesgo de fracturas Chronic obstructive pulmonary disease and risk of fractures

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se considera una enfermedad sistémica<sup>1</sup>, con afectación multiorgánica. Entre las patologías asociadas a la EPOC se encuentra la osteoporosis (OSP). Bien consideremos que la OSP forma parte de la misma EPOC, o bien consideremos se trata de una comorbilidad asociada, de lo que no cabe duda es de que ambas patologías –OSP y EPOC– están relacionadas, infradiagnosticadas e infratratadas. La prevención y el tratamiento de las comorbilidades de la EPOC, como la OSP, forman parte del tratamiento integral adecuado de los pacientes con EPOC<sup>2</sup>.

La OSP es una enfermedad caracterizada por un descenso de la masa ósea y por un deterioro de la micro-arquitectura del tejido óseo que produce un incremento de fragilidad ósea y del riesgo de sufrir fracturas<sup>3</sup>. A diferencia de la OSP femenina, cerca de la mitad de los hombres con OSP tienen algún trastorno o condición que favorece su aparición. En los hombres con menos de 70 años, las tres causas principales son: el hipogonadismo, incluido el causado por el tratamiento supresor hormonal del cáncer de próstata, la administración de corticoides y el alcoholismo crónico<sup>4</sup>. Pero existen otros factores que favorecen la aparición de OSP en el hombre: el tabaquismo y la propia EPOC.

El estudio ECCO (estudio de comorbilidad en pacientes con EPOC hospitalizados en servicios de Medicina Interna) es un estudio observacional, prospectivo, y multicéntrico (26 hospitales de 16 comunidades autónomas) desarrollado por el Grupo de Trabajo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna<sup>5</sup>. Incluyó a 398 pacientes (89% hombres), con una edad media de 74 años, ingresados por una reagudización de EPOC, según criterios bien establecidos<sup>6</sup>. El número medio de enfermedades crónicas asociadas fue de 3,6 y la puntuación media del índice de Charlson de 2,72, lo que nos ofrece una idea de la comorbilidad tan importante que presentaban estos enfermos con EPOC<sup>5</sup>, ingresados habitualmente en nuestros servicios de Medicina Interna<sup>2</sup>. En este número de Revista Clínica Española, Díez Manglano et al<sup>7</sup> analizan el riesgo de fractura que presentaron 392 enfermos con EPOC (88% hombres). Los autores evaluaron la existencia de OSP previa (diagnóstico referido

por el paciente) y se calculó el riesgo de fractura osteoporótica y de cadera utilizando la herramienta FRAX<sup>®8</sup>, sin disponer de una densitometría ósea. Los autores concluyen que cerca de la mitad de los enfermos con EPOC ingresados en los servicios de Medicina Interna de España presentan un riesgo elevado de sufrir una fractura de cadera en los próximos 10 años<sup>7</sup>. Además de la edad (envejecimiento), y de padecer EPOC, el tabaquismo afectaba al 86% (más de 30 paquetes/año) de los enfermos y aproximadamente la mitad estaban recibiendo corticoides inhalados o por vía sistémica (48% de los hombres y 61% de las mujeres)<sup>7</sup>. Estos resultados promueven entre otras las siguientes preguntas: ¿cuál es el protagonismo de los corticoides inhalados y sistémicos en la OSP asociada a la EPOC? ¿debemos valorar el riesgo de fractura en todo paciente con EPOC?

El papel de los corticoides sistémicos en la OSP y sus fracturas es claro<sup>4</sup>; más controvertido es el papel de los corticoides inhalados. Se ha descrito un incremento del riesgo de fracturas vertebrales a partir de 2,5 mg de prednisona al día o dosis equivalente con un gradiente de riesgo-dosis en torno a 2-3 para dosis de 2,5-7,5 mg/día y un riesgo superior a tres veces para dosis mayores<sup>9</sup>. El riesgo de fractura comienza a aumentar a partir de los tres meses de iniciar una terapia con corticoides y, aunque disminuya tras la suspensión de la misma, no vuelve al nivel basal, independientemente de la dosis acumulada<sup>9</sup>. Las dosis acumuladas mayores de 30 g/año de prednisona se asocian a OSP en un 78% de los casos y, en más de la mitad de los casos a fracturas<sup>9</sup>.

Los corticoides inhalados tienen un protagonismo patogénico en la OSP más discutida. En el estudio TORCH<sup>10</sup> se siguió durante tres años de forma prospectiva a 658 pacientes con EPOC moderada a grave. Los pacientes de las cuatro ramas paralelas del ensayo (salmeterol, fluticasona, salmeterol más fluticasona y placebo) no mostraron diferencias en la densidad mineral ósea, medida en cadera y columna lumbar, mediante absorciometría radiológica dual, ni en la tasa de fractura<sup>10,11</sup>. Por otra parte, un estudio retrospectivo de 108.754 pacientes con EPOC o asma, obtenidos de la base de datos de médicos generales británicos, solo demostró

riesgo de fracturas osteoporóticas (frente a controles) para quienes recibieron dosis de corticoides inhalados elevadas (mayores de 1.600 µg/día de beclometasona o equivalentes) y corticoides sistémicos<sup>12</sup>. Varios metaanálisis de pacientes con EPOC estable<sup>13</sup>, o con EPOC y asma<sup>14</sup> no han hallado relación entre el uso de corticoides inhalados y riesgo de fracturas<sup>13</sup> o deterioro de la DMO<sup>14</sup>. Resulta difícil deslindar los efectos secundarios de los corticoides inhalados y sistémicos en pacientes con EPOC, porque su administración suele coincidir. Pero en el caso de que los corticoides inhalados se asocien a OSP este hecho parece producirse cuando se emplean dosis elevadas.

El empleo de los corticoides sistémicos ha sido recogido en la «estrategia EPOC» del Sistema Nacional de la Salud<sup>15</sup>. Se aconseja la administración de corticoides sistémicos (dosis iniciales no superiores a 40 mg/día de prednisona o equivalente durante un máximo de 10 días) en las agudizaciones de la EPOC grave y en los casos de EPOC leve o moderada con una evolución inicial no favorable (evidencia A)<sup>16,17</sup>. Sin embargo, no existen evidencias suficientes de que las dosis elevadas de corticoides inhalados tengan mayor eficacia clínica en la EPOC que dosis más bajas<sup>17</sup> y los corticoides inhalados no siempre son necesarios en la EPOC. Identificando fenotipos clínicos<sup>18,19</sup> de EPOC, se puede predecir razonablemente cuándo los corticoides inhalados son útiles<sup>17</sup>. La mayor eficacia clínica del tratamiento con corticoides inhalados en la EPOC depende de la presencia de rasgos asmáticos (hiperrespuesta bronquial, positividad de la prueba broncodilatadora, signos de atopia, elevada concentración de eosinófilos en sangre o en el esputo, o concentraciones séricas elevadas de IgE); es decir, lo que conocemos como EPOC con fenotipo *overlap* al asma<sup>17</sup>. Los corticoides inhalados solo tienen un beneficio claro en los exacerbadores frecuentes (más de dos exacerbaciones por año) o en pacientes con características *overlap* al asma; en el resto de los pacientes con EPOC, el beneficio de los corticoides inhalados es dudoso o marginal<sup>17</sup>. Y aún en los que pueden beneficiarse de un tratamiento crónico con corticoides inhalados no se deben administrar dosis elevadas (800 µg/12 h de budesonida, 500 µg/12 h de fluticasona o equivalente) y es razonable intentar reducir las dosis hasta el mínimo posible<sup>17</sup>.

Con respecto a la segunda pregunta, ¿debemos valorar el riesgo de fractura en todo paciente con EPOC? Cuando analizamos el marco general de la osteoporosis en España, la prevalencia estimada de fracturas vertebrales oscila entre el 17 y el 23% en las mujeres mayores de 50 años y algo menos en los varones de la misma edad<sup>4</sup>. La prevalencia de osteopenia y de OSP en los pacientes con EPOC, al inicio del estudio TORCH, fue elevada (65%), y las mujeres presentaron una prevalencia de OSP cerca del doble de la observada en los varones (30/18%)<sup>10</sup>. Tan solo un 10% recibían tratamiento con bifosfonatos u otros fármacos para reducir la pérdida de masa ósea<sup>10</sup>. Estos resultados son bastante concordantes con los de Díez-Manglano et al<sup>7</sup>, y permiten concluir, que el infratratamiento no solo se produce en nuestro país. El trabajo de Díez-Manglano et al<sup>7</sup>, nos ofrece una información relevante: cerca de la mitad de los enfermos tenían un riesgo de fractura de cadera a los 10 años importante ( $\geq 3\%$ ), si bien este dato se obtuvo a través de un método indirecto (herramienta FRAX®)<sup>8</sup>. La población estudiada estaba muy enferma, pero era claramente representativa de los enfermos con EPOC

hospitalizados en los servicios de Medicina Interna<sup>2</sup>, aunque no de los pacientes con EPOC, globalmente considerados, cuya morbi-mortalidad y comorbilidades son menores. Los datos del estudio ECCO permiten ampliar nuestro enfoque ante el paciente ingresado en Medicina Interna con EPOC<sup>20</sup>.

La prevalencia de OSP en la población general y en los pacientes con EPOC en particular, obliga a preguntarse si debemos cuantificar la densidad mineral ósea en los enfermos que reciben corticoides sistémicos. Díez-Manglano et al<sup>7</sup>, se plantean si es recomendable realizar una densidad mineral ósea a todas las mujeres postmenopáusicas con EPOC y a los varones con EPOC mayores de 55 años o con un índice de masa corporal inferior a 22 kg/m<sup>2</sup>. La respuesta probablemente es sí, aunque no hay estudios que valoren si la evaluación de la OSP en pacientes EPOC es una estrategia eficaz y coste-efectiva.

Llama la atención que en el estudio de Díez-Manglano et al<sup>7</sup> no se apreciase una relación significativa entre el riesgo de fractura y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). Si nos atenemos a las guías clínicas de la EPOC (GOLD<sup>21</sup>, SEPAR-ALAT<sup>22</sup> o de la SEMI<sup>23</sup>) que propugnan un tratamiento escalonado en función de la FEV<sub>1</sub>, sería esperable que el uso de corticoides y de otros factores predisponentes para padecer OSP fueran más intensos en los pacientes con EPOC más severa (menor FEV<sub>1</sub>). Sin embargo, el tratamiento escalonado en función de la FEV<sub>1</sub> ha quedado obsoleto a la luz de los resultados del estudio ECLIPSE<sup>18,19</sup>, que ha demostrado una heterogeneidad de los pacientes EPOC incapaz de ser recogida solamente por la FEV<sub>1</sub>. Este hecho suscita la reflexión sobre el uso y abuso de los corticoides sistémicos e inhalados en la EPOC, y las evidencias del beneficio de los corticoides inhalados en los distintos fenotipos clínicos de EPOC<sup>18</sup>.

Detectar y tratar mejor la OSP de los enfermos con EPOC, mediante la realización de densitometrías, y reducir el componente iatrogénico de los corticoides sistémicos e inhalados, empleándolos de acuerdo a las evidencias científicas más actuales<sup>17</sup>, debe formar parte del tratamiento integral y adecuado de los pacientes con EPOC. Estas actuaciones probablemente influyan en la frecuencia de sus exacerbaciones<sup>24</sup> y en su calidad de vida<sup>25</sup>.

## Nota de los editores

El autor de este editorial es co-investigador del estudio ECCO y ha colaborado en la obtención de datos para el manuscrito original aludido, si bien no figura entre los co-autores. Los editores entienden que estas circunstancias no invalidan un juicio ponderado sobre la significación de los resultados del manuscrito original comentado.

## Bibliografía

1. Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med.* 2005;99:670-82.
2. Álvarez-Sala R. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica: más allá de los pulmones. *Rev Clin Esp.* 2010;210:124-6.
3. Sosa Henríquez M, Saavedra Santana, Grupo de trabajo en osteoporosis de la SEMI. Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con fractura de cadera. *Rev Clin Esp.* 2007;207:464-8.

4. Moro-Álvarez MJ, Blázquez Cabrera JA. Osteoporosis en el varón. *Rev Clin Esp.* 2010;210:342-9.
5. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de Medicina Interna. *Estudio ECCO. Rev Clin Esp.* 2010;210:101-8.
6. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196-204.
7. Díez-Manglano J, López-García F, Barquero-Romero J, Galofré-Álvaro N, Montero-Rivas L, Almagro-Mena P, et al. Riesgo de fractura osteoporótica y de cadera en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Clin Esp.* 2011;211:443-9.
8. WHO Fracture Risk Assessment Tool [consultado 14/9/2010]. Disponible en: <http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>.
9. Sosa Henríquez M, Díaz Curiel A, Díaz Pérez C, Gómez Alonso J, González Macías J, Farrerons Minguella J, et al. Guía de la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2008;208:33-45.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Ministerio de Sanidad y Política Social - 2009. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>.
16. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:1288.
17. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(Supl 5):27-34.
18. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598-604.
19. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research.* 2010;11:122.
20. Martín-Escudero JC. Conducta a seguir ante la EPOC desde Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2010;210:171-7.
21. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532-55. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>.
22. Peces Barba G, Barberà JA, Agustí AGN, 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 [actualizado mayo de 2009]. Disponible en: [http://www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/guia.epoc\\_2009\\_separ.pdf](http://www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/guia.epoc_2009_separ.pdf).
23. Almagro P, Custardoy J, San Román CM, Zubillaga G. *Pautas para el manejo del paciente con EPOC.* Madrid: Jarpyo Editores, S.A.; 2010.
24. Palop Cervera M, de Diego Damiá A, León Fabregas M, Bravo Gutiérrez FJ, Compte Torrego L. Factores predisponentes de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbaciones frecuentes. *Rev Clin Esp.* 2010;210:323-31.
25. Martín Escudero JC. Calidad de vida y EPOC. *Rev Clin Esp.* 2010;210:59-60.

J.C. Martín Escudero

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Río  
Hortega, Valladolid, España  
Correo electrónico: [escudero@med.uva.es](mailto:escudero@med.uva.es)