



Editorial

Retirada de corticoesteroides inhalados en pacientes graves con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿es una propuesta razonable? ☆



Inhaled Corticosteroids Withdrawal in Severe Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Wisdom Decision?

Robert Rodriguez Roisin ^{a,b,*} y Ebymar Arismendi ^b

^a Servei de Pneumologia, Institut del Tòrax, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Según la actualización de 2014 de *Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)*, el tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable se utiliza para reducir síntomas, mejorar la salud general del paciente y fomentar la tolerancia al ejercicio, a la vez que se reduce la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones¹. En este contexto, los broncodilatadores de acción prolongada son fundamentales para tratar los síntomas de la EPOC. La curva dosis-respuesta y la seguridad a largo plazo de los corticoesteroides inhalados (CI) para la EPOC no se conocen y sus efectos en la inflamación pulmonar y sistémica siguen siendo controvertidos. En este sentido, el *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* afirma que ninguno de los CI disponibles en estos momentos está autorizado para emplearse de forma aislada en el tratamiento de la EPOC². GOLD subraya que el tratamiento habitual con CI mejora los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida y reduce la frecuencia de las exacerbaciones en pacientes con EPOC estable con un FEV₁ del valor de referencia <60% (evidencia A)¹. La *American Thoracic Society (ATS)*, la *European Respiratory Society (ERS)*³, el NICE y la *Guía Española de la EPOC [GesEPOC]* de la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) han formulado recomendaciones similares⁴. Un CI combinado con un beta₂-agonista de acción prolongada (LABA por sus siglas en inglés) es más eficaz que sus componentes individuales a la hora de mejorar la función pulmonar y la calidad de vida y reducir las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada (evidencia B) o grave o muy grave (evidencia A). En la actualización de 2014 de GOLD¹ se subraya que añadir una combinación de LABA + CI a un anticolinérgico o antimuscarínico de acción prolongada (LAMA por sus siglas en inglés) mejora la función pulmonar y la calidad de vida

y podría reducir aún más las exacerbaciones (evidencia B), aunque se precisan más estudios de esta triple terapia. Sin embargo, en los pacientes con EPOC el consumo habitual de CI se asocia a una mayor prevalencia de candidiasis oral, ronquera, fragilidad capilar cutánea y aumento del riesgo de neumonía.

En el ensayo *Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimised bronchodilator Management (WISDOM)* se planteaba la hipótesis de que mediante una retirada gradual y controlada de los CI, el riesgo de exacerbación sería similar al de continuar el tratamiento con CI en pacientes con EPOC grave o muy grave (GOLD 3-4) y antecedentes de exacerbaciones que tomaban LABA (salmeterolol) + LAMA (tiotropio)⁵. Se seleccionaron más de 4.000 pacientes en un ensayo controlado activo, de grupos paralelos, doble ciego y 12 meses de duración. Recibieron triple terapia (LAMA: tiotropio, 18 µg una vez al día; LABA: salmeterol 50 µg 2 veces al día, y CI: fluticasona 500 µg 2 veces al día) con un período de preinclusión de 6 semanas. Después se aleatorizaron para seguir con la triple terapia o retirar los CI en 3 pasos a lo largo de 12 semanas. Se evaluaron las exacerbaciones (variable primaria), la espirometría, la disnea y el estado general de salud. Finalmente, se retiraron los CI a 1.242 pacientes y se mantuvieron en 1.243 pacientes. En comparación con el uso continuado de CI, la retirada de CI estuvo dentro del margen de no inferioridad predeterminado de 1,20 para el límite superior del intervalo de confianza del 95% respecto a la primera exacerbación moderada o grave de la EPOC durante el tratamiento. Los análisis de los datos de distintos ensayos controlados aleatorizados previos con tiotropio indicaban que su comparación con el placebo daba un resultado superior a 1,20 como variable (tiempo hasta exacerbación, pacientes con ≥ 1 exacerbación, número de exacerbaciones por paciente y año; todo ello expresado como relación entre tratamientos). Consecuentemente, ya que el riesgo aumentado de exacerbaciones no alcanzó el cociente de riesgos de 1,20 —esto es, un aumento del 20% de las probabilidades de sufrir una exacerbación—, se concluyó que los resultados al retirar los CI no eran inferiores a su mantenimiento. Del mismo modo, la

☆ RRR y EA han sido investigadores del estudio WISDOM. RRR es miembro del Comité Director de WISDOM.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rororo@clinic.ub.es (R. Rodriguez Roisin).

retirada de los CI no supuso ningún cambio en la disnea y solo una mínima variación en la calidad de vida en la semana 52 ($p=0,06$). No obstante, en la semana 18, tras la retirada de los CI, el descenso promedio ajustado respecto al valor basal de FEV₁ valle fue 38 ml mayor que con los CI ($p<0,001$) y 43 ml al final del ensayo (semana 52) ($p=0,001$). Cabe resaltar que los pacientes también realizaron espirometrías periódicas domiciliarias, entre las semanas 0 y 52, y el análisis de la pendiente confirmó que las diferencias de FEV₁ intergrupo se mantuvieron similares durante este periodo de seguimiento (datos no publicados). En estudios previos de reducción abrupta de los CI no acompañados con un tratamiento broncodilatador dual regular se observó una alteración similar de la función pulmonar, mayor empeoramiento de los síntomas, peor calidad de vida y/o recurrencia de las exacerbaciones^{6,7}.

Los mecanismos por los que los corticosteroides mejoran la función pulmonar en los pacientes con EPOC continúan sin esclarecerse. Se han propuesto hasta 3 mecanismos diferentes. En primer lugar, el aumento de receptores beta₂-adrenérgicos en las paredes de las vías aéreas y los vasos bronquiales podría potenciar la broncodilatación. Se sabe que en los pacientes con asma, la fluticasona reduce el flujo sanguíneo bronquial a las 2 h de su inhalación⁸. En segundo lugar, los efectos antiexudativos de los CI junto con la vasoconstricción de la circulación bronquial podrían reducir el edema de la pared de las vías aéreas. En tercer lugar, los CI podrían reducir la liberación de mediadores inflamatorios e inducir vasoconstricción de los vasos pulmonares.

En conclusión, si bien el riesgo de exacerbaciones moderadas o graves fue similar entre los que suspendieron el tratamiento con CI y los que lo mantuvieron, se halló un mayor descenso de la función pulmonar después de la retirada completa de los CI. Para los médicos que se plantean considerar el mantenimiento de la terapia en pacientes con EPOC estable GOLD 3-4, los hallazgos de WISDOM muestran que una retirada gradual de los CI no se asocia a un aumento del riesgo de exacerbaciones.

Aunque los expertos llegaron a la conclusión de que el diseño del ensayo se había ejecutado correctamente y los resultados fueron consistentes internamente y cumplieron el límite estadístico de no inferioridad predeterminado, podría haber dudas en cuanto al significado de los hallazgos. En ausencia de mayores efectos secundarios de la triple terapia (CI+LABA+LAMA) en comparación con la broncodilatación dual, las observaciones de WISDOM aportan una información sólida pero sin la suficiente información clínica para elegir entre la terapia doble o triple para pacientes con EPOC grave. Se plantearían varias preguntas. ¿Cuál es la relevancia clínica de las diferencias de FEV₁ intergrupo al final del ensayo? Un seguimiento más prolongado del estudio habría proporcionado, sin lugar a dudas, más información, pero ello debe plantearse con cautela dada la gravedad de la EPOC en estos pacientes. ¿Fue correcta la pauta de retirada de CI? Es probable que la pauta se pueda acortar, pero ello deberá ser confirmado. ¿Se puede reconsiderar la dosis actual de CI para los pacientes con EPOC? El ensayo WISDOM sugiere que es imperativo considerar seriamente una reducción de

la dosis de CI. Tal y como fue correctamente planteado en el editorial acompañante⁹, ¿podemos contemplar terapias alternativas a los CI, como la azitromicina o los inhibidores de la fosfodiesterasa 4¹⁰, para reforzar los efectos de reducir los CI? Es altamente probable, pero se necesitan todavía más datos a este respecto para definirse. Por último, ¿es este el principio del fin de la indicación de los CI en EPOC estable? Y, de no ser así, ¿qué pacientes con EPOC podrían beneficiarse más del empleo regular de la terapia combinada con CI? Actualmente, como mínimo, los pacientes con solapamiento de asma y EPOC o ACOS (del inglés, *asthma, COPD and overlap syndrome*), cuya prevalencia actual sigue sin conocerse, son la diana más sólida para el uso habitual de CI en combinación con broncodilatación simple o dual¹. ¿Nos encontramos, por tanto, ante un nuevo cambio de paradigma en el tratamiento de la EPOC? Sin duda, ese avance es todavía prematuro.

Conflicto de intereses

RRR (2011-2014) ha conferenciado para Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Ferrer, Menarini, Novartis, Pfizer, Takeda y TEVA; es consultor de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Foster, Merck, Sharp & Dome, Mylan, Novartis, Pearl Therapeutics, Pfizer, Takeda y TEVA, y es beneficiario de una ayuda por parte de Almirall. Es miembro del Comité Científico de GOLD.

EA (2011-2014) no tiene ningún conflicto de intereses que declarar.

Bibliografía

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Update 2014 [consultado 20 Oct 2014]. Disponible en: www.goldcopd.org
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease [consultado 20 Oct 2014]. Disponible en: www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
4. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247-57.
5. Magnussen H, Disse B, Rodríguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371:1285-94.
6. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The COPE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1358-63.
7. Wouters EFM, Postma DS, Fokkens B, Hop WCJ, Prins J, Kuipers AF, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60:480-7.
8. Kumar SD, Brieve JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:918-21.
9. Reilly JJ. Stepping down therapy in COPD. *N Engl J Med*. 2014;371:1340-1.
10. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredendroeker D, Fabbri LM. Effect of one year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:154-61.