

## ALGORITMO DE RETIRADA DE CORTICOIDES INHALADOS EN LA EPOC

A, Arnedillo Muñoz<sup>1</sup>, F. Carboneros de la Fuente<sup>2</sup>, F. Casas Maldonado<sup>3</sup>, J.D. García Jiménez<sup>2</sup>, R. Gimeno Galván<sup>4</sup>, A. Hidalgo Molina<sup>1</sup>, C. Merinas López<sup>5</sup>, E. Molina Ortiz<sup>6</sup>, G. Pérez Chica<sup>7</sup>, M.A. Sánchez Quiroga<sup>8</sup>, J.G. Soto Campos<sup>2</sup>, A. Valido Morales<sup>9</sup>, E. Vázquez Gandullo<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>UGC de Neumología, Alergia y Cirugía Torácica. Hospital U. Puerta del Mar. Cádiz; <sup>2</sup>UGC de Neumología. Hospital U. de Jerez; Cádiz; <sup>3</sup>UGC de Neumología. Hospital U. San Cecilio. Granada; <sup>4</sup>UGC de Neumología. Hospital Punta Europa. Algeciras. Cádiz; <sup>5</sup>Servicio de Neumología. Hospital U. de Ceuta; <sup>6</sup>Servicio de Neumología. Hospital U. Infanta Cristina. Badajoz; <sup>7</sup>UGC de Neumología. Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén; <sup>8</sup>Unidad de Neumología. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres; <sup>9</sup>UGC de Neumología. Hospital U. Virgen Macarena. Sevilla.

El uso de corticoides inhalados (CI) junto con agonistas beta-2 de acción prolongada (LABA) es habitual desde hace años en pacientes con EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), basados en estudios que demostraban una disminución de agudizaciones frente a broncodilatadores o CI por separado<sup>1</sup>. Esta tendencia se ha ido manteniendo en el tiempo, a pesar de la aparición de nuevas evidencias referenciadas en las guías, que han acotado las indicaciones de los CI en el tratamiento de la EPOC<sup>2,3</sup>. Varios estudios, han demostrado que existe una sobreprescripción de CI en pacientes con EPOC si atendemos a las indicaciones recogidas actualmente en las guías<sup>4,5</sup> y que, además, su uso continuado se asocia a diversas complicaciones entre las que destaca la neumonía<sup>1,6</sup>.

Este algoritmo (Figura 1) integra una serie de recomendaciones, para seleccionar a aquellos pacientes que no tienen indicación de CI, así como proporcionar unas pautas de seguimiento tras la retirada de los mismos.

### 1. Criterios de inicio:

- El primero, la presencia de criterios de fenotipo ACO (*asthma COPD overlap*), está basado en la mejor respuesta de los pacientes con criterios

de ACO a los CI, refrendado por las guías GOLD (*Global Obstructive Lung Disease*) y GesEPOC (Guía Española de la EPOC)<sup>2,3</sup>, aunque los criterios que hemos elegido para definir el ACO, son los del Documento de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC en Andalucía<sup>7</sup> (Tabla 1).

- En el segundo criterio hemos incluido los sibilantes en fase estable, que es un criterio clínico basado en la experiencia de expertos. Consideramos que el paciente que presenta casi siempre o con frecuencia sibilantes, sobre todo de predominio nocturno y no solo durante las agudizaciones, no es candidato a retirar los CI.

También se ha incluido en este apartado el número de eosinófilos, basándonos en varias publicaciones que han demostrado una disminución de agudizaciones en pacientes tratados con CI cuando el recuento de eosinófilos en sangre periférica es elevado<sup>8,9</sup>. En nuestro caso, hemos considerado un valor  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$  en sangre periférica, ya que en estos casos se ha demostrado que la retirada de CI se acompañaba de un aumento del número de agudizaciones<sup>10</sup>.

Recibido: 10 de abril de 2017. Aceptado: 10 de mayo de 2017.

Aurelio Arnedillo Muñoz  
aurelioarnedillo@neumosur.net

- El tercer criterio, que no haya tenido agudizaciones graves o menos de 2 moderadas en el año previo, está también basado en los criterios de las guías actuales que clasifican a estos pacientes como de bajo riesgo de agudizaciones<sup>2,3</sup>.

Si cumplen los criterios iniciales de valoración, se puede suprimir el CI y sustituirlo por doble broncodilatación (DBD).

En el caso de que no cumpla con los criterios de inicio, si es por tener criterios ACO y/o por presentar sibilantes frecuentes en fase estable y/o recuento de eosinófilos en sangre periférica  $\geq 300$  cels/ $\mu$ L, no se retiraría el CI y se mantendría la dosis inicial.

Si no cumple por haber tenido alguna agudización grave o más de 1 moderada, se puede intentar, si el paciente está con dosis altas de CI, bajar a dosis medias, siendo las aconsejadas en la Tabla 2 y mantener además la DBD, sobre todo si el paciente ha tenido antecedentes de neumonía. En estos casos, se pueden valorar alternativas al tratamiento con CI como viene reflejado en la Tabla 3.

**Tabla 1. CRITERIOS DE ACO (Asthma COPD overlap).** Tomado del Documento de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstruc-tiva Crónica en Andalucía<sup>7</sup>

Criterio principal (obligado)	Reversibilidad en el FEV <sub>1</sub> * $\geq 12\%$ (y mayor 200 ml en valores ab-solutos)
y al menos 2 de los siguientes cri-terios:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antecedentes personales y/o familiares de asma o atopia</li> <li>2. Sibilantes frecuentes sobre todo de predominio nocturno y no solo durante las agudizaciones.</li> <li>3. IgE elevada.</li> <li>4. Eosinofilia en sangre periférica <math>\geq 300</math> cel/<math>\mu</math>L sin otra causa que lo justifique.</li> </ol>

\*FEV<sub>1</sub>: volumen espirado máximo en el primer segundo.

**Tabla 2. Dosis de esteroides inhalados\***

Fármaco	Dosis baja ( $\mu$ g/día)	Dosis media ( $\mu$ g/día)	Dosis alta ( $\mu$ g/día)
Beclometasona extrafina	100 – 200	201 - 400	>400
Fluticasona propionato	100 – 250	251 - 500	501 - 1.000
Budesonida	200 – 400	401 - 800	801 - 1.600

- Fluticasona furoato: la única dosis disponible en EPOC es 92  $\mu$ g/día.

\*Solo se muestran los CI asociados a LABAs que están aprobados en ficha técnica para la EPOC.

**Tabla 3. Otras alternativas de tratamiento**

Fármaco	Indicación
Roflumilast	En pacientes con fenotipo bronquitis crónica y FEV <sub>1</sub> * $< 50\%$ .
Teofilinas	En pacientes con fenotipo enfisema
Azitromicina	EPOC grave o muy grave con agudizaciones frecuentes que hayan precisa-do varios tratamientos antibióticos, a pesar de un tratamiento óptimo.

\*FEV<sub>1</sub>: volumen espirado máximo en el primer segundo

## Algoritmo de retirada de CI en EPOC

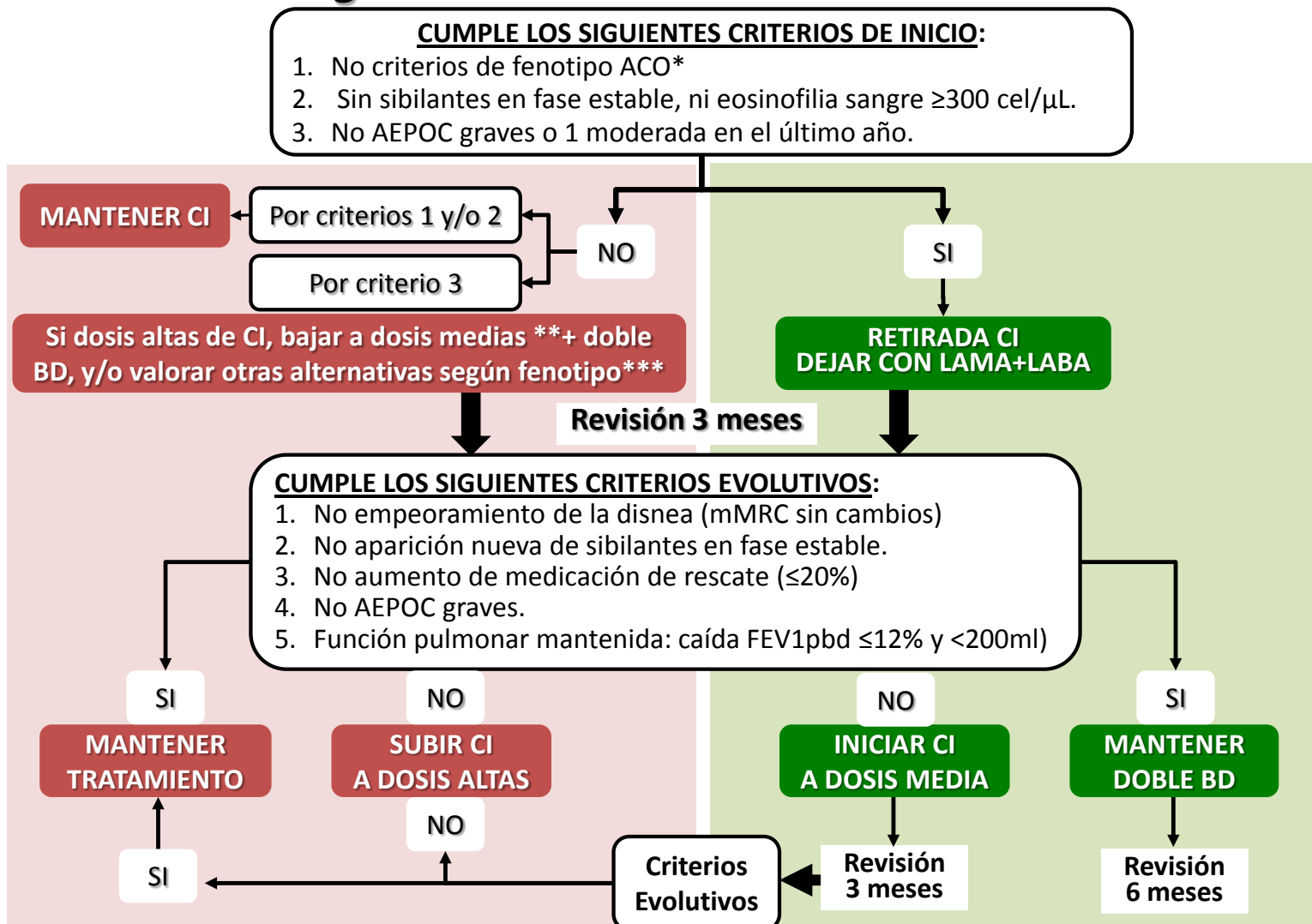


Figura 1. Algoritmo de retirada de corticoides inhalados (CI) en la EPOC.

\*ACO: *asthma COPD overlap*. Ver Tabla 1. \*\*: ver Tabla 2. \*\*\*: ver Tabla 3. LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada. LABA: agonista beta-2 de acción prolongada. FEV<sub>1</sub>: volumen espirado máximo en el primer minuto. mMRC: escala de disnea modificada de la *Medical Research Council*.

## 2. Criterios evolutivos.

En cualquiera de los casos, tanto si se retira como si se disminuye la dosis de CI, el paciente se revisaría a los 3 meses y, si cumple los criterios evolutivos, se mantendría el tratamiento. Estos criterios que hemos seleccionado para valorar si la evolución ha sido favorable son los siguientes.

- No empeoramiento de la disnea basal: Si el paciente presenta en los 3 meses un deterioro de su disnea basal medida por la escala de la mMRC (Medical Research Council modificada), no justificable por otros motivos, tendremos que reintroducir de nuevo los CI, máxime cuando la disnea, al igual que la función pulmonar es un parámetro que mejora con la DBD frente al tratamiento con LABA+CI.
- La aparición de sibilantes frecuentes en fase estable: sería un criterio que hemos considerado como un indicativo clínico de broncoespasmo y muy probable de la existencia de hiperreactividad bronquial, por lo que habría que reintroducir el CI. Este es un criterio clínico basado en la opinión de expertos.
- El aumento de la medicación de rescate: aunque es difícil cuantificar este parámetro, un aumento significativo de la medicación de rescate nos haría valorar la reintroducción del CI. La cuantificación de este aumento de la medicación de rescate se ha basado en los resultados del estudio FLAME<sup>11</sup>, que demostró una reducción del 25% del uso de la medicación de rescate (reducción media de 1 inhalación diaria), partiendo basalmente los pacientes de una media de 4 inhalaciones al día. Consideramos que con el cambio de tratamiento a DBD debe disminuir el uso de la medicación de rescate, pero si se produce un aumento del mismo del 20%, pensamos que la evolución no es favorable. No obstante, este parámetro es difícil de cuantificar por lo que este criterio hay que valorarlo con precaución.
- No agudizaciones de la EPOC (AEPOC) graves: aunque solo son 3 meses de seguimiento, pero si el paciente tiene una AEPOC grave, sobre todo si no es infecciosa, deberemos considerar reintroducir de nuevo los CI. Si la AEPOC es moderada y solo una, no tendríamos por qué reintroducir el CI. El estudio FLAME<sup>11</sup> ha demostrado que en pacientes con una sola AEPOC moderada la DBD es superior a la combinación de LABA+CI. Si fuera más de una AEPOC moderada, aunque probablemente en 3 meses es poco tiempo para que puedan darse 2 AEPOC

moderadas, habría que considerar introducir los CI a dosis medias.

- Caída de la función pulmonar: hemos puesto el límite del 12% y siempre que sea mayor de 200 ml, pues si el paciente baja su FEV<sub>1</sub> por debajo de esta cifra tras retirar el CI, estaría cumpliendo criterios de reversibilidad significativa, lo cual indica que probablemente se beneficiaría de CI, y que por algún motivo en el momento de evaluarlo no revirtió con tratamiento broncodilatador.

No es habitual observar un deterioro de sólo uno de estos criterios evolutivos, por lo que el empeoramiento en la evolución del paciente tras la retirada de los CI suele acompañarse de un deterioro de más de un criterio, lo que reforzaría el introducir de nuevo el tratamiento con CI.

En aquellos pacientes en los que hayamos retirado los CI y cumplan los criterios evolutivos de estabilidad, se realizará un seguimiento a los 6 meses, a partir de los cuales será reevaluado de nuevo con los mismos criterios.

En los pacientes que no cumplan con los criterios evolutivos de estabilidad se pueden reiniciar los CI a dosis medias, si se hubieran suspendido, o prescribir dosis mayores de CI en caso de que se hubiesen bajado a dosis medias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(8): 775-89.
2. 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* 2012; 48 (Supl 1): 2-58.
3. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2017 Report. Disponible en: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
4. Miravittles, M. Barrecheguren, M. Román-Rodríguez et al. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2015; 19 (8): 992-8.
5. Izquierdo JL, Martín A, de Lucas P et al. Misdiagnosis of patients receiving inhaled therapies in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010; 5: 241-9.
6. Iannella H, Luna C, Waterer G. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia: what's new? A 2015 updated review. *Ther Adv Respir Dis.* 2016; 10 (3): 235-55.
7. Casas Maldonado F, Arnedillo Muñoz A, López-Campos JL et al. Documento de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac* (en prensa).

8. Pavord ID, Lettis S, Locantore N et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016; 71 (2): 118–25.
9. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. 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 (6): 435-42.
10. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (5): 390-8.
11. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al.; FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374 (23): 2222-34.