

# La retirada gradual de corticoides inhalatorios no aumentaría el riesgo de exacerbaciones en pacientes con EPOC severo

Gradual withdrawal of inhaled corticosteroids would not increase the risk of exacerbations in severe COPD patients

Magnussen H y col. N Engl J Med 2014; 371:1285-94.

## Objetivos

En el ensayo clínico Retirada de Corticoides Inhalatorios durante el Manejo Optimizado de Broncodilatadores (sigla en inglés, WISDOM) se plantea evaluar si el riesgo de exacerbación es similar cuando se realiza una retirada gradual y controlada de los corticoides inhalatorios (CI, ej. fluticasona) en comparación a continuar con dicho tratamiento, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave o muy grave (estadios GOLD 3 y 4) y antecedentes de exacerbaciones tratados en conjunto con agonistas beta-adrenérgicos de larga duración (sigla en inglés LABA, ej. salmeterol) y antagonistas muscarínicos de larga duración (sigla en inglés LAMA, ej. tiotropio)<sup>1</sup>.

## Diseño

Se trata de un ensayo clínico, controlado, doble ciego y de 12 meses de duración con 2.488 pacientes que recibieron triple terapia (tiotropio, 18 µg una vez al día; salmeterol, 50 µg dos veces al día; y fluticasona, 500 µg dos veces al día) durante un período de inducción de seis semanas. Después fueron aleatorizados a continuar con la triple terapia (n=1.243) o a retirar los CI en tres pasos a lo largo de 12 semanas (n=1.242).

## Medición de resultados principales

Se evaluó el tiempo a la primera exacerbación moderada o severa como resultado primario. Los resultados secundarios fueron: el tiempo a la primera exacerbación grave, número de

exacerbaciones, parámetros espirométricos, el grado de disnea y el estado general de salud. Se tomó para el resultado primario un límite superior del hazard ratio de 1,20 en función a estudios previos de tiotropio vs. placebo que mostraban hasta un 20% de incremento en el riesgo de exacerbación en el grupo placebo.

## Resultados

En comparación con el uso continuado de CI, la retirada de CI estuvo dentro del margen de no inferioridad predeterminado, con un hazard ratio de 1,06 (IC 95% 0,94 a 1,19) respecto a la primera exacerbación moderada o grave de la EPOC durante el tratamiento.

La retirada de los CI no supuso ningún cambio en la disnea ni en la calidad de vida. No obstante, en la semana 18, tras la retirada de los CI, el descenso promedio ajustado respecto al valor basal del volumen espiratorio forzado (VEF<sup>1</sup>) fue 38ml mayor que con los CI (p<0,001) y 43ml al final del ensayo (semana 52) (p=0,001).

## Conclusiones

El estudio concluye que si bien el riesgo de exacerbaciones moderadas o severas fue similar entre los que suspendieron gradualmente 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.

Fuente de financiamiento: Boehringer Ingelheim Pharma

## Comentario

El uso de CI en EPOC sigue siendo controvertido debido al reporte frecuente del incremento de exacerbaciones. El presente estudio propone reconsiderar si todos los pacientes deben recibir CI, teniendo en cuenta sus efectos secundarios, y plantea que una retirada escalonada no influye en las exacerbaciones<sup>2</sup>. El estudio define claramente que el grupo al que se le retira los CI tiene una caída significativa de la función pulmonar. El análisis de este dato revela que la misma (38 ml) se produce en las primeras 18 semanas pero no se mantiene en el tiempo ya que al año se reporta 43 ml (5 ml más). Esto constituye una caída total estimada del 5% de la capacidad vital en el grupo analizado. Quedaría establecer el peso relativo de la reducción de la función pulmonar reportada en función de la probabilidad de desarrollar exacerbaciones severas de la EPOC en este grupo de pacientes.

Actualmente se asume que dos tercios de los pacientes con EPOC no sufren reagudizaciones, por ende el abordaje en forma personalizada del paciente con EPOC severo permitiría la identificación de fenotipos donde los CI podrían ser útiles (solapamiento asma - EPOC) y evitarlos en aquellos donde no tendrían un rol claro (intercurrencias infecciosas)<sup>3</sup>.

## Conclusiones del comentarador

Parece aceptable suspender CI en pacientes con ausencia de exacerbaciones en los dos años previos cuando no hay evidencia de fenotipo mixto asma - EPOC, ausencia de prueba broncodilatadora positiva (aumento de 200 ml y 12% en el VEF1) y ausencia de deterioro tras el paso de dosis altas a dosis bajas de CI<sup>4</sup>.

Sergio Zunino [ Sección Neumonología, Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires sergio.zunino@hospitalitaliano.org.ar ]

Zunino S. La retirada gradual de corticoides inhalatorios no aumentaría el riesgo de exacerbaciones en pacientes con EPOC severo. Evid Act Pract Ambul. 2016;19(1):24. Ene-Mar. **Comentado de: Magnussen H, y col. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD.** NEJM. 2014;371(14):1285-94. PMID: 25196117.

## Referencias

1. Magnussen H, y col. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD N Engl J Med 2014;371:1285-94.
2. Vestbo J, y col. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary. J Respir Crit Care Med 2013;187(4), 347-365.
3. Rodríguez Roisin AR, Arismendi E. Retirada de corticosteroides inhalados en pacientes graves con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿es una propuesta razonable? Arch Bronconeumol. 2015;51(2):57-58.
4. Alcázar Navaretea B, y col. Documento de consenso "Uso adecuado de los corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica". Arch Bronconeumol. 2015;51(4):193-198.