

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE  
LA IDONEIDAD DEL TRATAMIENTO,  
USO APROPIADO Y RETIRADA DE  
LOS CORTICOSTEROIDES  
INHALADOS (ICS) EN  
PACIENTES CON  
EPOC



Authors: **Alan G Kaplan** MD CCFP(EM) FCFP, Chairperson, Family Physician Airways Group of Canada, Department of Family and Community Medicine, University of Toronto; **Miguel Román-Rodríguez** MD. Spanish Family Physician organization (semFYC), Department of Chronic Respiratory Diseases in Primary Care. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa) Palma de Mallorca; **David B Price** FRCGP, Observational and Pragmatic Research Institute, Singapore and Centre of Academic Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, UK; **Ioanna Tsiligianni** MD, PhD, MPH, Clinic of Social and Family Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, Greece  
Editor: **Hilary Pinnock** Professor of Primary Care Respiratory Medicine, Allergy and Respiratory Research Group, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh  
Authors declaration of interests available at <http://www.theipcr.org/x/9gMcAg>.

Novartis Pharma AG funded the literature review, typesetting, and printing in English. Laboratorios Esteve funded this Spanish translation, typesetting and printing.

This desktop helper is advisory; it is intended for general use and should not be regarded as applicable to a specific case.  
More information: <http://www.theipcr.org/display/TreatP/Disclaimer++desktop+helpers+and+opinion+sheets>

This summary is advisory; it is intended for general use and should not be regarded as applicable to a specific case. It has informed the production of the IPCRG desktop helper no 6. March 2017. More information: <http://www.theipcr.org/display/TreatP/Desktop+helper%3A+Evaluation+of+appropriateness+of+inhaled+corticosteroid+%28ICS%29+therapy+in+COPD+and+guidance+on+ICS+withdrawal>



Creative Commons Licence Attribution-NonCommercial-ShareAlike

The IPCRG is a registered charity (SC No 035056) and a company limited by guarantee (Company No 256268).  
Communication address: PO Box 11961, Westhill, AB32 9AE, Scotland, United Kingdom

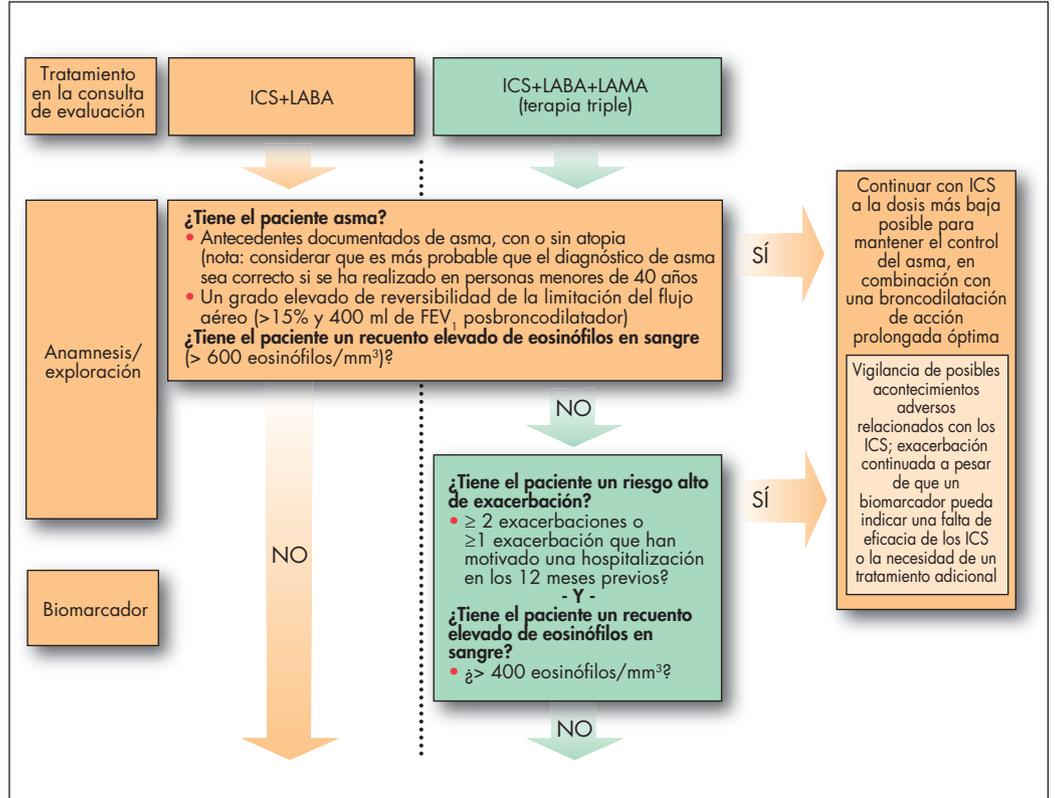
Disclaimer de la traducción: Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Content Ed Net Communications, S.L. y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos.

ES-ES-ES-042617-MF

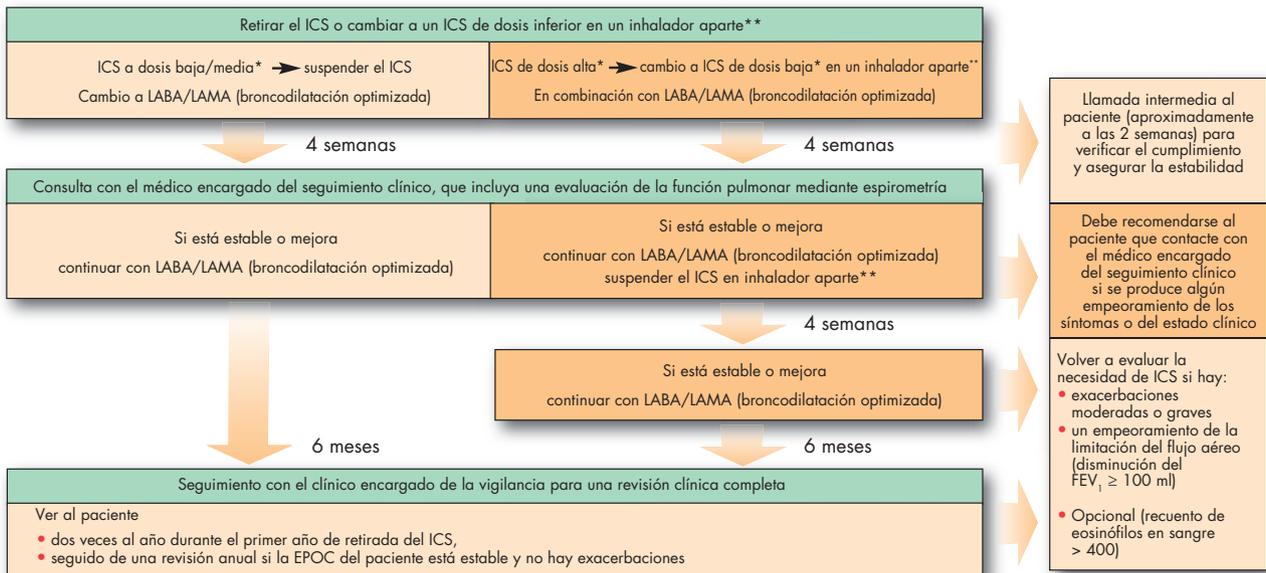
# Evaluación de la idoneidad del tratamiento con corticosteroides inhalados (ICS) en EPOC y guía para la retirada de los ICS

Esta guía presenta un algoritmo para identificar a las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en las que podría aportar un beneficio un tratamiento con ICS y a aquellas en las que este tratamiento puede no ser apropiado, así como un método para la retirada de los ICS en los pacientes en los que no son necesarios.

- En los pacientes con EPOC que tienen un riesgo bajo de exacerbaciones, la broncodilatación debe ser el tratamiento de primera línea [GOLD 2017]. En los pacientes sintomáticos tratados en monoterapia, puede aumentarse escalonadamente el tratamiento para pasar a una combinación con un agonista  $\beta 2$  de acción prolongada, más un antagonista muscarínico de acción prolongada (LABA+LAMA), y en los pacientes con dificultad respiratoria grave puede contemplarse un tratamiento inicial con LABA+LAMA [GOLD 2017].
- En los pacientes con un riesgo elevado de exacerbación y pocos síntomas, el tratamiento de primera línea recomendado es un LAMA (que se aumenta a una combinación de LABA+LAMA si persisten las exacerbaciones) o bien el empleo de LABA+LAMA. En los



## EN LAS PERSONAS CON EPOC QUE NO NECESITAN ICS



\* Véase la figura siguiente

# ICS que no va incluido en un inhalador combinado

\*\*En España no está aprobado el uso de ICS en un inhalador aparte si no están asociados a un broncodilatador

## GUÍA PARA EL CAMBIO DE DOSIS DE ICS

### Tratamientos con ICS prescritos con frecuencia para la EPOC e ICS recomendados en un inhalador aparte\*\* para el cambio de tratamiento

Tratamiento actual	Cambio a
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluticasona/salmeterol - 250/50 µg 1 inhalación dos veces al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA/LAMA</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Beclometasona/formoterol - 100/6 µg 2 inhalaciones dos veces al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA/LAMA</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluticasona/vilanterol - 92/22 µg 1 inhalación dos veces al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA/LAMA</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Budesónida/formoterol - 400/12 µg 1 inhalación dos veces al día - 200/6 µg 2 inhalaciones dos veces al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA/LAMA</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Budesónida/formoterol - 400/12 µg 2 inhalaciones dos veces al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA/LAMA más - budesónida 200 µg 2 inhalaciones dos veces al día**</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluticasona/salmeterol - 500/50 µg 1 inhalación dos veces al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA/LAMA más - fluticasona 250 µg 1 inhalación dos veces al día**</li> </ul>

◀ pacientes sintomáticos de mayor riesgo, la combinación de LABA+LAMA es el tratamiento de primera línea de elección, y pueden utilizarse como alternativas un LAMA o la combinación de ICS+LABA [GOLD 2017]. Si las exacerbaciones persisten con el empleo de LABA+LAMA, puede aumentarse el tratamiento a una terapia triple de LABA+LAMA+ICS.

- El empleo de ICS a largo plazo se asocia a un riesgo significativo de neumonía [Yawn 2013; Suissa 2013; Kew & Seniukovich 2014] y a efectos sistémicos [Price 2012]; en consecuencia, no se recomiendan las pautas de tratamiento que incluyen ICS en los pacientes de bajo riesgo, y esta opción tan solo debe contemplarse para los pacientes de alto riesgo con manifestaciones de asma, o bien como terapia triple si las exacerbaciones persisten a pesar del tratamiento con LABA+LAMA [GOLD 2017].

- La retirada de los ICS reduce rápidamente el riesgo de neumonía grave [Suissa 2015].

- A pesar de que durante años se ha recomendado un uso limitado de los ICS en la EPOC [GOLD 2001], existen evidencias que indican un uso inapropiado de los ICS en pacientes con EPOC que tienen un riesgo bajo de exacerbación [Vestbo 2014; Price 2014].

- Estudios recientes han indicado que los ICS pueden retirarse tanto en los pacientes de bajo riesgo como en los de alto riesgo, siempre y cuando se administre un tratamiento broncodilatador adecuado [Rossi 2014a; Rossi 2014b; Magnussen 2014]. La retirada de los ICS tan solo aumentó las tasas de exacerbaciones en los pacientes con una elevación de los eosinófilos y antecedentes de exacerbaciones frecuentes [Calverley 2016].

#### Bibliografía

Calverley PM, Tetzlaff K, Vogelmeier C, Fabbri LM, Magnussen H, Wouters E, Disse B, Finnigan H, Asijee GM, Watz H. Abstract. Evaluating blood eosinophils and exacerbation history to predict ICS response in COPD. *European Respiratory Journal* 2016 48:OA1973; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA1973

Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO Workshop Report 2001

Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2017. <http://www.goldcopd.com>

Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10(3)

Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, et al; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371(14):1285-94

Price D, West D, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravilles M, Rossi A, Hutton C, Ashton VL, Stewart R, Bichel K. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014

Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2012;22(1):92-100

Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014b. 15:77

Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of inhaled corticosteroids versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014a;44(6):1548-56

Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest* 2015;148(5):1177-83

Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029-36

Vestbo J, Vogelmeier C, Small M, Higgins V. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med* 2014; 108:729-36

Yawn BP, Li Y, Tian H, Zhang J, Arcona S, et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:295-304

\*\*En España no está aprobado el uso de ICS en un inhalador aparte si no están asociados a un broncodilatador

# Uso apropiado y retirada de los corticosteroides inhalados en pacientes con EPOC

## Objetivo

La finalidad de este resumen de la evidencia sobre la retirada de los ICS es:

1. Facilitar la identificación de los pacientes en los que podría aportar un beneficio el tratamiento con ICS frente a aquellos en los que pueden no ser apropiados y
2. Proporcionar una guía sobre la forma de retirar los ICS en los pacientes con EPOC en los que no son necesarios.

## Introducción

- En la EPOC, se recomienda la broncodilatación como tratamiento de primera línea en todos los pacientes clasificados en las categorías GOLD A o B. En los pacientes GOLD B tratados en monoterapia, se debe pasar a un tratamiento de LABA+LAMA si los síntomas persisten, y en los pacientes con dificultad respiratoria grave, puede contemplarse un tratamiento inicial con dos broncodilatadores. El tratamiento inicial de los pacientes GOLD C es un LAMA, y cuando es necesario, el paso siguiente es el empleo de LAMA+LABA. En la categoría GOLD D, el tratamiento de primera línea preferido es el de LABA+LAMA. En los pacientes GOLD C y D, si las exacerbaciones persisten, puede añadirse un ICS [GOLD 2017].
  - En el estudio FLAME, la combinación de LABA/LAMA consistente en indacaterol/glicopirronio fue significativamente más eficaz que la combinación de LABA/ICS consistente en salmeterol/fluticasona en la prevención de las exacerbaciones de la EPOC en pacientes con antecedentes de exacerbaciones en el año anterior [Wedzicha 2016].
  - En el estudio LANTERN, la combinación de LABA/LAMA consistente en indacaterol/glicopirronio fue superior a la combinación de LABA/ICS consistente en salmeterol/fluticasona por lo que respecta a la función pulmonar, y redujo significativamente la tasa de exacerbaciones moderadas o graves en los pacientes con EPOC de moderada a grave y con antecedentes de  $\geq 1$  exacerbación en el año anterior [Zhong 2015].
  - En el estudio ILLUMINATE, la combinación de LABA/LAMA consistente en indacaterol/glicopirronio produjo una mejoría significativa por lo que respecta a la función pulmonar, y un beneficio sintomático en comparación con la combinación de LABA/ICS consistente en salmeterol/fluticasona [Vogelmeier 2013].
- El uso de ICS debe reservarse para los siguientes casos:
  - Pacientes con asma concomitante: si hay asma, los pacientes deben ser tratados según las directrices de la GINA (Global Initiative for Asthma) (los ICS están indicados como paso 2 del tratamiento, o como "otra opción de tratamiento de control" en el paso 1), junto con un broncodilatador de acción prolongada (como parte del régimen recomendado por la GINA o añadido para tratar la EPOC) [GINA; 2016; GINA-GOLD ACOS report 2015].
  - Pacientes con antecedentes de  $\geq 2$  exacerbaciones al año o  $\geq 1$  que motive hospitalización, y que después de un tratamiento con LABA+LAMA sufren nuevas exacerbaciones [GOLD 2017].
- A pesar de que durante años se ha recomendado reservar el uso de los ICS para los pacientes con  $FEV_1 < 50\%$  del predicho y exacerbaciones repetidas [GOLD 2001], la evidencia existente indica un uso inapropiado de los ICS en los pacientes con EPOC [Vestbo 2014; Price 2014; Burgel 2014; Corrado 2012; De Miguel-Díez 2011].
  - Hasta un 55,6% de los pacientes de atención primaria son tratados con ICS+LABA [Driveness 2014].
  - Un 52% de los pacientes GOLD B y un 39% de los pacientes GOLD A (según los criterios de la guía GOLD 2011) recibían tratamiento con regímenes que incluían ICS (en Estados Unidos y 5 países europeos) [Vestbo 2014].
  - A un 49% de los pacientes GOLD 2 sin exacerbaciones en el año anterior y a un 50% de los pacientes GOLD 2 sin asma concomitante se les prescribieron ICS (Reino Unido) [Price 2014].
  - Según los criterios de la guía GOLD 2011, un 32% de los pacientes recibían de manera inapropiada un tratamiento que incluía ICS (Francia) [Burgel 2014].
  - Los ICS, solos o en combinación con broncodilatadores, se prescribieron a un 15,2% y 66,8% de los pacientes, respectivamente; el tratamiento con ICS se consideró inapropiado en un 62,1% de los pacientes según la guía GOLD 2011 [Corrado 2012].
- De entre los pacientes a los que se prescribió un ICS solo o en combinación con otros tratamientos, a un 18,2% se les prescribió el ICS de manera inapropiada. El estado de salud fue significativamente inferior en los pacientes a los que se prescribió un ICS de manera inapropiada, en comparación con los pacientes a los que se prescribieron ICS de manera apropiada [de Miguel-Díez 2011].
- El empleo de ICS a largo plazo se asocia a un riesgo significativo de neumonía [Yawn 2013; Suissa 2013; Kew & Seniukovich 2014] y a efectos sistémicos [Price 2013].
  - El uso de ICS se asoció a un aumento del riesgo de neumonía, dependiente de la dosis, con valores de *hazard ratio* ajustada frente a no usarlos de 1,38 (dosis baja), 1,69 (dosis media) y 2,57 (dosis alta;  $p < 0,01$  en todos los casos) [Yawn 2013].
  - El uso actual de ICS se asoció a un aumento del 69% en la tasa de neumonías graves (RR 1,69; IC del 95%, 1,63, 1,75). El riesgo se mantuvo con el uso a largo plazo [Suissa 2013].
  - El uso de ICS se asoció a un aumento del riesgo de acontecimientos adversos graves de neumonía que requirieron ingreso hospitalario, en comparación con lo observado con el placebo (OR 1,78, IC del 95% 1,50, 2,12) [Kew & Seniukovich 2014].
  - La tasa de neumonías fue significativamente mayor en los pacientes tratados con salmeterol/fluticasona en comparación con los tratados con placebo (19,6% frente a 12,3% respectivamente;  $p < 0,001$ ) [Calverley 2007].
  - Se registraron neumonías en un 8% y 4% de un total de 1499 pacientes tratados con salmeterol/fluticasona y con tiotropio, respectivamente.
    - La *hazard ratio* del tiempo transcurrido hasta la notificación de la ►

- ◀ neumonía fue de 1,94 (IC del 95% 1,19, 3,17;  $p = 0,008$ ) con salmeterol/fluticasona en comparación con tiotropio a lo largo de 2 años [Wedzicha 2008].
- En un metaanálisis de 16 ensayos controlados y aleatorizados (17 513 participantes) y 7 estudios observacionales (69 000 participantes) se demostró que la exposición a largo plazo a fluticasona y budesónida se asocia a un aumento significativo del riesgo de fracturas [Loke 2011].
  - A lo largo de 3 años de tratamiento, cada 500  $\mu\text{g}$  de aumento de equivalentes de dosis de beclometasona una vez al día se asoció a un aumento del 9% del riesgo de fracturas (IC del 95%, 1,06 a 1,12;  $p < 0,001$ ) [Loke 2011].
- El uso de ICS se asocia a un aumento del riesgo de inicio y de progresión de la diabetes, y ello es más pronunciado cuando se prescriben dosis de ICS superiores [Suijsa 2010].
  - Los pacientes con comorbilidad de EPOC y diabetes mellitus tipo 2 presentaron aumentos de los valores de HbA1c significativamente superiores al ser tratados con ICS, en comparación con aquellos a los que se prescribieron tratamientos sin ICS (los valores más elevados de HbA1c se asocian a un mayor riesgo de aparición de complicaciones asociadas a la diabetes) [Price 2016].
- Se ha señalado que hay una falta de evidencias que respalden la eficacia de los ICS y esto, junto con el riesgo elevado de efectos adversos (incluida la neumonía) y la evidencia que indica que no se causa ningún efecto nocivo importante al retirarlos, respalda la recomendación de que puede suspenderse el tratamiento con ICS [GOLD 2017].
  - Los resultados de los estudios de retirada de los ICS aportan evidencias equívocas al respecto: algunos estudios, aunque no todos, han mostrado un aumento de las exacerbaciones y/o los síntomas tras la retirada, mientras que en otros esto no se ha observado; hay evidencias que indican una disminución modesta del FEV1 [GOLD 2017].
    - El uso de una medicación broncodilatadora de acción prolongada de base puede reducir al mínimo el posible efecto de la retirada de los ICS [GOLD 2017].
  - La interrupción del tratamiento con ICS se asoció a una reducción del 37% en la tasa de neumonías graves (RR 0,63; IC del 95% 0,60 a 0,66). La reducción del riesgo se puso de manifiesto rápidamente, al pasar del 20% en el primer mes al 50% al llegar al cuarto mes tras la interrupción [Suijsa Chest 2015].
- Estudios recientes han indicado que los ICS pueden retirarse tanto en los pacientes de bajo riesgo como en los de alto riesgo, siempre y cuando se administre un tratamiento broncodilatador adecuado [Rossi 2014a; Rossi 2014b; Magnussen 2014].
  - En el estudio INSTEAD, en pacientes de bajo riesgo, no hubo diferencias significativas entre mantener el tratamiento con la combinación de LABA/ICS de salmeterol/propionato de fluticasona y el paso a un LABA (indacaterol), por lo que respecta a la dificultad respiratoria, el estado de salud, el uso de medicación de rescate o las exacerbaciones de la EPOC [Rossi 2014a].
  - En el estudio OPTIMO, los pacientes de bajo riesgo que recibían un tratamiento de mantenimiento con ICS más broncodilatador no presentaron deterioro alguno de la función pulmonar, los síntomas y la tasa de exacerbaciones tras la retirada de los ICS, en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento de ICS [Rossi 2014b].
  - En el estudio WISDOM, en pacientes de alto riesgo asignados aleatoriamente a la continuación de la terapia triple o la retirada de fluticasona en tres pasos, a lo largo de un periodo de 12 semanas, la retirada de los ICS cumplió el criterio de no inferioridad preespecificado por lo que respecta a la primera exacerbación de la EPOC moderada o grave (HR 1,06; IC del 95% 0,94 a 1,19) [Magnussen 2014].
  - En dos análisis *post hoc*, se utilizaron los datos del ensayo WISDOM para determinar si los pacientes con EPOC que tenían un recuento de eosinófilos en sangre más elevado mostraban una mayor probabilidad de sufrir exacerbaciones si se retiraba el tratamiento de ICS, y si era posible una estratificación adicional correlacionando los niveles de eosinófilos con los antecedentes de exacerbaciones.
    - Después de la retirada de los ICS, la tasa de exacerbaciones moderadas o graves fue significativamente mayor que la del grupo de continuación de los ICS en los pacientes con un recuento de eosinófilos  $\geq 4\%$  o  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$  [Watz 2016].
    - La retirada de los ICS tan solo aumentó las tasas de exacerbaciones en los pacientes con una elevación de los eosinófilos ( $\geq 400$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$ ) y antecedentes de exacerbaciones frecuentes ( $\geq 2$ ) [Calverley 2016].
- A la vista de la evidencia presentada, proponemos los siguientes pasos para identificar a la minoría de pacientes en los que los ICS podrían aportar un beneficio, y para retirar los ICS en los pacientes en los que no son necesarios.

## Parte 1: Cómo identificar a los pacientes en los que los ICS podrían aportar un beneficio

### Antecedentes y biomarcadores

En todos los pacientes tratados actualmente con un régimen que incluya ICS

1. Verificar la posible presencia de asma
  - Considerar la posibilidad de asma si un paciente tiene unos antecedentes documentados de asma, con o sin atopia; (sugerimos que los diagnósticos hechos en personas de menos de 40 años tienen una mayor probabilidad de ser correctos) [Sin 2016; Kaplan 2015]
  - El paciente presenta un grado elevado de reversibilidad de la limitación del flujo aéreo ( $> 15\%$  y 400 ml del FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador) [Sin 2016]

En los pacientes tratados con la combinación de LABA+LAMA+ICS (terapia triple)

- 2a. Verificar el riesgo de exacerbación de la EPOC
  - Se considera que el riesgo es alto si el paciente ha presentado  $\geq 2$  exacerbaciones de la EPOC o  $\geq 1$  exacerbación de la EPOC causante de hospitalización en los 12 meses previos [Kaplan 2015]

Y

- 2b. Verificar la posible presencia de un recuento de eosinófilos elevado
  - Se considera que hay una elevación de los eosinófilos en sangre si el recuento es de  $> 300 - \geq 400$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$  [Sin 2016; Kaplan 2015; Watz 2016; Calverley 2016]. Este valor de corte es todavía objeto de debate y podría cambiar en un futuro próximo

### Considerar el mantenimiento de los ICS tan solo si el paciente tiene:

1. Asma  
O
2. Riesgo alto de exacerbaciones Y recuento de eosinófilos en sangre elevado
  - En caso necesario, se continuará el tratamiento con ICS en combinación con una broncodilatación de acción prolongada adecuada (vigilancia de posibles acontecimientos adversos asociados a los ICS)

### Considerar la retirada de los ICS si el paciente tiene (véase la Parte 2):

1. Ausencia de asma
2. Riesgo bajo de exacerbaciones O riesgo alto de exacerbaciones (exacerbaciones continuadas), pero con un recuento bajo de eosinófilos en sangre
  - Investigar la posible causa de las exacerbaciones, si el riesgo es elevado
3. Evidencia de falta de eficacia de los ICS (exacerbaciones continuadas)
  - Si los pacientes tratados con LABA+LAMA+ICS continúan teniendo exacerbaciones, puede considerarse la suspensión de los ICS [GOLD 2017]
  - Determinar si hay un tratamiento más apropiado que los ICS para reducir el riesgo de exacerbaciones/controlar la gravedad de la enfermedad (por ejemplo, roflumilast, macrólido)

## Parte 2: Cómo retirar los ICS en los pacientes con EPOC que no los necesitan

### Pasos y procesos clave

- **Optimizar la broncodilatación con una doble broncodilatación (LABA más LAMA)**

- Iniciar/continuar el tratamiento con LABA+LAMA para optimizar la broncodilatación [Kaplan 2015; Magnussen 2014]

- **Reducir la exposición a ICS**

- En los pacientes tratados con dosis altas\* de ICS, continuar con dosis bajas\* de ICS con un inhalador aparte\*\* y con LABA+LAMA [Kaplan 2015; Magnussen 2014]
- En los pacientes tratados con dosis bajas\* de ICS suspender el ICS y continuar con LABA+LAMA solos [Kaplan 2015; Magnussen 2014]

- **Consulta con el médico encargado del seguimiento 30 días después de la reducción/suspensión de los ICS (que incluirá una evaluación de la función pulmonar mediante espirometría)**

- Debe recomendarse a los pacientes que contacten con su médico en el caso de que se agrave su estado y/o aparezca una exacerbación en ese periodo de tiempo

- **Seguimiento por parte del médico encargado del seguimiento al cabo de 6 meses, para una revisión clínica completa**

- Ver al paciente dos veces al año durante el primer año de retirada de los ICS. Debe recomendarse al paciente que contacte con su médico en el caso de que se agrave su estado y/o aparezca una exacerbación en ese periodo de tiempo [Kaplan 2015]
- Seguido de una revisión anual si la EPOC del paciente está estable y no hay exacerbaciones [Kaplan 2015]

- **Volver a evaluar la posibilidad de uso de ICS si se producen exacerbaciones moderadas o graves, si se agrava la limitación del flujo aéreo o si aparece una elevación de los eosinófilos en sangre**

- La exacerbación de la EPOC tras la retirada de los ICS no indica necesariamente un efecto causal
  - En el estudio FLAME, hubo un porcentaje similar de pacientes de cada grupo (IND/GLY y SFC) tratados con ICS antes del estudio (56%); durante el estudio, a pesar de que se dejó de administrarles ICS, la tasa de exacerbaciones de la EPOC moderadas o graves fue un 17% inferior en el grupo de IND/GLY en comparación con el de SFC (cociente de tasas, 0,83; IC del 95%, 0,75 a 0,91;  $p < 0,001$ ) [Wedzicha 2016]
  - Determinar si hay un tratamiento más apropiado que los ICS para reducir el riesgo de exacerbaciones/controlar la gravedad de la enfermedad (por ejemplo, roflumilast, macrólico) [Spencer 2011; GOLD 2017]
  - En caso necesario, se continuará el tratamiento con ICS en combinación con una broncodilatación de acción prolongada adecuada (vigilancia de posibles acontecimientos adversos asociados a los ICS)

- En el estudio WISDOM, la retirada de los ICS redujo el FEV<sub>1</sub> valle en 38 ml en comparación con la continuación de los ICS en la semana 18 ( $p < 0,001$ ), y en 43 ml en la semana 52 [Magnussen 2014], lo cual sugiere un efecto bajo de la retirada de los ICS en la tasa de reducción
  - Este cambio del FEV<sub>1</sub> no parecía asociarse a las exacerbaciones [Magnussen 2014]
  - En los ensayos clínicos, se utiliza con frecuencia la DMCI de 100 ml para indicar la eficacia [Jones 2014]
- Debe volver a determinarse el recuento de eosinófilos al cabo de 9 meses [Watz 2016]
  - Aumento de  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu$ l

#### \* Tratamientos de ICS prescritos con frecuencia para la EPOC e ICS recomendados en un inhalador aparte\*\* para el cambio de tratamiento

Tratamiento actual	Cambio a
• Budesónida/formoterol – 400/12 $\mu$ g 2 inhalaciones dos veces al día	• LABA/LAMA más – budesónida 200 $\mu$ g 1 inhalación dos veces al día**
• Budesónida/formoterol – 400/12 $\mu$ g 1 inhalación dos veces al día – 200/6 $\mu$ g 2 inhalaciones dos veces al día	• LABA/LAMA
• Fluticasona/salmeterol – 500/50 $\mu$ g 1 inhalación dos veces al día	• LABA/LAMA más – fluticasona 250 $\mu$ g 1 inhalación dos veces al día**
• Fluticasona/salmeterol – 100/50 $\mu$ g 1 inhalación dos veces al día	• LABA/LAMA
• Fluticasona/salmeterol – 250/50 $\mu$ g 1 inhalación dos veces al día	• LABA/LAMA
• Beclometasona/formoterol – 100/6 $\mu$ g 2 inhalaciones dos veces al día	• LABA/LAMA
• Fluticasona/vilanterol – 92/22 $\mu$ g 1 inhalación dos veces al día	• LABA/LAMA

### Bibliografía

Burgel PR, Deslée G, Jebrak G, Brinchault G, Caillaud D, et al. Real-life use of inhaled corticosteroids in COPD patients versus the GOLD proposals: a paradigm shift in GOLD 2011? *Eur Respir J* 2014; 43: 1201–1203.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Salmeterol and fluticasona propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *New Eng J Med* 2007; 356:775–789

Calverley PM, Tetzlaff K, Vogelmeier C, Fabbri LM, Magnussen H, Wouters E, Disse B, Finnigan H, Asjje GM, Watz H. LATE-BREAKING ABSTRACT: Evaluating blood eosinophils and exacerbation history to predict ICS response in COPD. *European Respiratory Journal* 2016 48: OA1973; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA1973 [http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl\\_60/OA1973](http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/OA1973)

Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observation study. *Respir Med* 2012; 106: 989–997

De Miguel-Díez J, Carrasco-Garrido P, Rejas-Gutiérrez J, Martín-Centeno A, Gobarrt-Vásquez E, et al. Inappropriate Overuse

of Inhaled Corticosteroids for COPD patients: Impact on Health Costs and Health Status. *Lung* 2011;189(3):199–206

Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). GINA GOLD Report 2015. Available at <http://ginasthma.org/gina-reports/>. Accessed 14 Sept 2016.

Drivenes E, Østrem A, Melbye H. Predictors of ICS/LABA prescribing in COPD patients: a study from general practice. *BMC Fam Pract*. 2014;15,42

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2016. Accessed 16 Nov 2016.

Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2016. <http://www.goldcopd.com>. Accessed 14 Sept 2016.

Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO Workshop Report 2001.

Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in

pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(3):250–5.

Kaplan AG. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2535–48.

Kew KM, Senikovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10(3)

Loke YK, Cavallari R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66: 699–708.

Magnussen H, Disse B, Rodríguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, et al; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014; 371(14):1285–94

Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247–57.

- Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J*. 2013;22(1):92–100.
- Price D, West D, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, Rossi A, Hutton C, Ashton VL, Stewart R, Bichel
- K. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014
- Price D, Russell R, Mares R, Burden A, Skinner D, et al. Metabolic Effects Associated with ICS in Patients with COPD and Comorbid Type 2 Diabetes: A historical Matched Cohort Study. *PLoS One* 2016;11(9):e0162903
- Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J*. 2014a;44(6):1548–56.
- Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014b. 15:77.
- Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48(3):664–73.
- Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ, et al. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD007033.
- Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029–36.
- Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest* 2015;148(5):1177–83.
- Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled Corticosteroids and the Risks of Diabetes Onset and Progression. *Am J Medicine* 2010; 123:1001–1006
- Vestbo J, Vogelmeier C, Small M, Higgins V. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med* 2014 ;108:729–36.
- Vogelmeier C, Batemen E, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1(1):51–60
- Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, 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.
- Wedzicha J, Banerji D, Chapman K, Vestbo J, Roche N, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *New Eng J Med* 2016; 374:2222–2234
- Wedzicha J, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):19–26
- Yawn BP, Li Y, Tian H, Zhang J, Arcona S, et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:295–304.
- Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1015–26

