



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



CARTA AL DIRECTOR

Utilidad de la triple terapia cerrada para EPOC en Atención Primaria



Usefulness of closed triple therapy for COPD in primary care

Sr. Director:

Hace unos meses se publicó en la revista una revisión narrativa sobre la terapia inhalada en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Dicho trabajo me ha parecido adecuado para dar pie a una breve actualización en las emergentes triples terapias cerradas en esta enfermedad¹ y su cabida en el ámbito de la Atención Primaria (AP).

En los últimos meses se han comercializado nuevas triples terapias cerradas (TTC) para el tratamiento de la EPOC, enfermedad con alta morbilidad, que consume gran cantidad de recursos sanitarios¹. Prevenir las exacerbaciones es una prioridad clínica, ya que una sola exacerbación incrementa el deterioro de la función pulmonar del paciente y aumenta el riesgo de hospitalización.

Actualmente disponemos de 3 TTC comercializadas en nuestro país para el tratamiento de mantenimiento en pacientes EPOC con gravedad de moderada a grave que no se controlan adecuadamente con una combinación de un glucocorticoide inhalado (GCI) y un agonista beta-2 de acción prolongada (LABA), o una combinación de LABA y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), demostrando en mayor o menor medida, un beneficio en la reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas o graves en comparación con la monoterapia, las terapias de doble combinación o la triple terapia abierta, tal como se demuestra en varios ensayos clínicos en fase III, resumidos a continuación.

Los estudios TRILOGY², TRINITY³ y TRIBUTE⁴ llevados a cabo con beclometasona/formoterol/glicopirronio con partícula ultrafina en un dispositivo único mostraron una marcada mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), así como de las exacerbaciones moderadas-graves.

Los estudios FULFIL⁵ e IMPACT⁶ con la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol/umeclidinio administrado en dosis única diaria arrojaron beneficios significativos en cuanto a la reducción de las exacerbaciones moderadas-graves, disminución de hospitalizaciones, mejoría en la función pulmonar y de calidad de vida y la reducción de

la mortalidad, en comparaciones directas con un CI/LABA y con un LAMA/LABA.

Los estudios ETHOS⁷ y KRONOS⁸, respectivamente, evaluaron la eficacia y seguridad de la triple combinación de formoterol fumarato/glicopirronio/budesonida en pacientes sintomáticos con EPOC moderada-grave y exacerbaciones durante el año previo. El objetivo primario de ETHOS fue la tasa de exacerbaciones moderadas o graves y en el caso de KRONOS, la mejoría de la función pulmonar.

Además, TRINITY⁴ en una de sus ramas de tratamiento es el único estudio que comparó una TT abierta con 2 dispositivos (beclometasona/formoterol, por un lado, y tiotropio, por otro) frente a la TTC, demostrando una reducción del riesgo de exacerbaciones con la TTC, sin diferencias en otras variables. Posiblemente, este beneficio se deba a una mejor técnica inhalatoria y adherencia terapéutica al utilizar un único dispositivo.

Todo esto conlleva a un cambio de paradigma en el abordaje de la EPOC. Sin embargo, a pesar de aportar esperanzadoras y nuevas oportunidades para estos pacientes, la elección del mejor tratamiento supone un gran desafío clínico. Por tanto, es imperioso cuestionarnos cuando debemos usar una TTC y arrojar una breve recomendación práctica (tabla 1).

En conclusión, el manejo de la EPOC debe basarse en la valoración individualizada de los síntomas y en el futuro riesgo de exacerbaciones. En general, se inicia terapia con broncodilatadores de larga duración en monoterapia (preferentemente un LAMA) y en pacientes con disnea persistente a pesar de ello, se debe asociar un segundo broncodilatador (LABA/LAMA). Cuando aparecen exacerbaciones persistentes a pesar de la doble terapia (≥ 2 moderadas-graves o > 1 exacerbación/año grave), es imprescindible valorar la TTC (LABA/LAMA/GCI), añadiendo un GCI (recomendado si los eosinófilos en sangre son ≥ 150 células/mm³) tras comprobar que la técnica inhalatoria es correcta, así como la adherencia; en pacientes tratados previamente con LABA/GCI, se recomienda añadir un LAMA.

Conflicto de intereses

Eva Trillo-Calvo ha recibido honorarios de conferenciante y como consultora de AstraZeneca, GSK y Boehringer, honorarios de conferenciante de Teva, Novartis, Menarini, Viatris y Lundbeck.

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2022.04.006>

1138-3593/© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 Recomendaciones prácticas para el uso de triple terapia en pacientes con EPOC

Recomendaciones prácticas para el uso de la triple terapia cerrada en EPOC

Perfil de paciente con EPOC moderada-grave (evidencia actual todavía débil para algunos subgrupos de pacientes)

No responden adecuadamente a una doble broncodilatación con presencia de síntomas (previa comprobación de la técnica de inhalación y adherencia)

Exacerbaciones previas (≥ 2 moderadas-grave/año o ≥ 1 grave con ingreso)

Función pulmonar con obstrucción grave al flujo aéreo ($FEV_1 \leq 50\%$)

Eosinófilos elevados (≥ 150 células/mm³)

Resumen de la evidencia para este perfil de pacientes con EPOC

TTC frente a monoterapia es más efectiva

TTC frente a LAMA + LABA disminuye el riesgo de exacerbaciones sin diferencias estimables en FEV₁

TTC frente a LABA + GCI mejora la función pulmonar cuando los eosinófilos son > 150 células/mm³

TTC frente a triple terapia abierta disminuye el riesgo de exacerbaciones sin diferencias en otras variables.

Presentaciones disponibles y dosis óptimas

Beclometasona/formoterol/glicopirronio ICP: 85/5/9 µg	2 inhalaciones cada 12 h
Furoato de fluticasona/vilanterol/umeclidinio Ellipta®: 92/22/55 µg	1 inhalación cada 24 h
Budesonida/formoterol/bromuro de glicopirronio Aerosphere®: 160/5/7,22 µg	2 inhalaciones cada 12 h

Elaboración propia a partir de los estudios referenciados y de Miravittles et al.¹.

Bibliografía

- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Updated Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;S0300-2896:00103-104, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>. Epub ahead of print. PMID: 33840553.
- Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting (2-agonist) therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2016;388(10048):963-73, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X). Epub 2016 Sep 1; PMID: 27598678.
- Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10082):1919-29, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5). Epub 2017 Apr 3; PMID: 28385353.
- Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10125):1076-84, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X). Epub 2018 Feb 9. Erratum in: Lancet. 2018 Feb 26. PMID: 29429593.
- Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196:438-46, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>. PMID: 28375647.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al., IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med. 2018;378:1671-80, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29668352.
- Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al., ETHOS Investigators. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med. 2020;383:35-48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32579807.
- Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2018;6:747-58, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8). Epub 2018 Sep 16. Erratum in: Lancet Respir Med. 2018 Oct; Erratum in: Lancet Respir Med 2019 Feb;7(2):e9. PMID: 30232048.
- Trillo-Calvo E.

Centro de Salud Campo de Belchite, Zaragoza, España
Correo electrónico: etrilloc@salud.aragon.es