

Triple terapia (LABA/LAMA/GCI) vs doble terapia (LABA/LAMA o LABA/GCI) en pacientes con EPOC

Ojo de Markov número ochenta y seis – octubre 2019

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo, debido a anomalías aéreas y/o alveolares, causadas por exposición significativa a gases o partículas nocivas. Los síntomas respiratorios más frecuentes de la EPOC son disnea, tos y/o producción de esputo. El factor principal de riesgo de la EPOC es el tabaco, aunque hay otras exposiciones ambientales o factores predisponentes para desarrollar EPOC. La EPOC puede tener exacerbaciones o períodos de empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios. En la mayoría de los pacientes, la EPOC se asocia con enfermedades crónicas concomitantes significativas, que aumentan su morbilidad y mortalidad (Guía GOLD 2017).

El manejo de la EPOC debe basarse, fundamentalmente, en la valoración individualizada de los síntomas y en el futuro riesgo de exacerbaciones. Las estrategias de tratamiento farmacológico deben ir acompañadas de intervenciones no farmacológicas. El informe de la GOLD aboga por la clasificación "ABCD" después del diagnóstico inicial para identificar pacientes con alto riesgo de exacerbaciones, al priorizar los criterios de dos o más exacerbaciones que requieren glucocorticoides sistémicos y/o antibióticos ("exacerbaciones moderadas") o una sola exacerbación en el año anterior que requiere hospitalización ("exacerbación grave").

En general, los pacientes pueden iniciar terapia con broncodilatadores de larga duración en monoterapia (pacientes tipo A, B o C); en pacientes con disnea persistente en terapia con un broncodilatador, se debe asociar un segundo broncodilatador (pacientes tipo D); en pacientes con exacerbaciones persistentes en tratamiento con LABA/LAMA puede contemplarse triple terapia (TT) (LABA/LAMA/GCI), añadiendo GCI (recomendada si el recuento de eosinófilos sanguíneos es ≥ 100 células/ μ l); en pacientes tratados con LABA/GCI, se recomienda escalada a TT, añadiendo un LAMA (ver Destacado Novedades en el manejo de la EPOC estable. GOLD 2019).

Metaanálisis y revisiones sistemáticas de 2018 que valoraron la comparación entre triple terapia (TT) y doble terapia (DT) en EPOC

Dos metaanálisis en 2018 (Zheng y Cazzola) compararon TT (LABA/LAMA/GCI) (β -2 adrenérgicos de larga duración -LABA-, antimuscarínicos o anticolinérgicos de larga duración -LAMA-, glucocorticoides inhalados -GCI-) con DT (LABA/LAMA y LABA/GCI) en pacientes con EPOC. La TT redujo significativamente las tasas de exacerbaciones moderadas o graves y el tiempo hasta su primera aparición. Se encontraron mejoras en la función pulmonar (FEV₁ y el puntaje SGRQ). Sin embargo, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para la mortalidad por todas las causas. El metaanálisis de Zheng mostró un aumento de neumonías en la TT en comparación con DT (LABA/LAMA).

Tabla 1

Metaanálisis/Revisiones Sistemáticas	Tasa de exacerbaciones moderadas a graves		Mortalidad por cualquier causa		Neumonías	
	TT vs LABA/LAMA (RR; IC 95%)	TT vs LABA/GCI (RR; IC 95%)	TT vs LABA/LAMA	TT vs LABA/GCI	TT vs LABA/LAMA (OR; IC 95%)	TT vs LABA/GCI (OR; IC 95%)
Zheng 2018 21 ECA; 19 publicados	0,78; 0,70-0,88	0,77; 0,66-0,91	NS	NS	1,53; 1,25-1,87	NS
Cazzola_2018	0,70; 0,53-0,94				NS 1,30 (0,80-1,94)	

TT: triple terapia (LABA/LAMA/GCI); DT: doble terapia (LABA/LAMA); LABA: beta-2 adrenérgicos de larga duración; LAMA: antimuscarínicos o anticolinérgicos de larga duración; GCI: glucocorticoides inhalados.

Conclusiones Zheng 2018

- El uso de la TT (LABA/LAMA/GCI) en pacientes con EPOC avanzada se asoció con una **reducción significativa de exacerbaciones moderadas o graves** en comparación con monoterapia con LAMA o con doble terapia (DT) con LAMA/LABA o LABA/GCI, y beneficios en la función pulmonar y en la calidad de vida relacionada con la salud.
- El perfil de seguridad general de la TT es aceptable, pero la **neumonía fue significativamente mayor con la TT** que con la DT (LABA/LAMA).

Conclusiones Cazzola 2018:

- El efecto protector de la TT vs DT (LABA/ LAMA) contra el riesgo de exacerbación fue mayor en pacientes con recuentos sanguíneos de **eosinófilos ≥ 300 células/ μL^{-1}** (riesgo relativo: 0,57; 0,48 - 0,68).
- Mientras que ~38 pacientes tuvieron que ser tratados durante 1 año con TT para evitar una exacerbación en comparación con DT (LABA/LAMA), el número necesario para tratar (NNT) fue de ~21 en comparación con monoterapia con broncodilatador de acción prolongada. El NNT en TT versus DT (LABA/LAMA) fue significativamente menor en pacientes con recuentos de eosinófilos ≥ 300 células/ μL^{-1} (valor de NNT: 8,58) que en aquellos con recuentos < 300 células/ μL^{-1} (Valor NNT: 46,28).
- **El riesgo de neumonía no difirió entre TT y los comparadores.** El número necesario para producir un daño fue ~195.
- Este metaanálisis sugiere que los pacientes que reciben terapia broncodilatadora de acción prolongada o terapia combinada LABA/LAMA, que **todavía tienen exacerbaciones** y tienen recuentos de **eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μL^{-1}** , son los que en realidad podrían beneficiarse de la TT.
- Cazzola y cols solo compararon la eficacia de la TT con DT (LABA/LAMA), pero no con las combinaciones de LABA/GCI, por lo que se precisan más investigaciones para responder a la pregunta de si las terapias que contienen GCI tienen un mayor impacto para reducir las exacerbaciones de la EPOC y si hay otros factores asociados con la respuesta al tratamiento, como el recuento de eosinófilos, el riesgo de exacerbación de la EPOC y la gravedad de la EPOC, lo cual debería ser puesto de manifiesto por otros ECA bien controlados que tengan en cuenta estos factores y otras características basales de los pacientes.

Evidencia reciente entre triple terapia y doble terapia en EPOC

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, [Zayed 2019](#) (12 ECA; n= 19.322 pacientes, edad media: $65 \pm 8,2$ años; 68,2% hombres), se observó que entre los pacientes con **EPOC moderada a grave**, el tratamiento con la triple terapia se asoció con una **reducción global de las exacerbaciones**, mejoró la función pulmonar y mejoró la calidad de vida en comparación con el tratamiento con doble terapia, pero con un **mayor riesgo de neumonía**. No se encontraron diferencias significativas en otros eventos adversos.

En esta revisión sistemática hay **5 ECA más potentes**, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego (por el mayor número de pacientes y/o por la duración):

- La **reducción de las exacerbaciones fue estadísticamente significativa**, tanto en el subtotal de los 5 ECA con TT (LABA/LAMA/GCI) vs DT (LABA/GCI) (**RR: 0,82; IC 0,77-0,88**), como en el subtotal de los 4 ECA de TT LABA/LAMA/GCI vs LABA/LAMA (**RR: 0,71; IC 95% 0,60-0,84**). La reducción global fue también significativa (**RR 0,75; IC 95%: 0,69 - 0,83**).
- En cuanto a las **neumonías**, en el total de los ECA que compararon la TT vs DT (LABA/LAMA o LABA/GCI), se observó un incremento rozando a significación (**OR: 1,25; 0,99-1,97**). Respecto al subtotal de los ECA comparativos entre TT vs LABA/GCI no hubo diferencias significativas en el incremento de neumonías (**OR: 1,11; 0,95-1,29**), mientras que en los subtotales de la comparación de la TT vs LABA/LAMA (**OR: 1,42; 1,00-1,97**), el incremento sí fue significativo. **El incremento significativo de las neumonías solo se alcanzó con la comparación de la TT con LABA/LAMA.**
- El estudio **TRILOGY** no abordó el beneficio de la intensificación de la TT en comparación a un LABA/LAMA, ya que se considera uno de los tratamientos estándar de la EPOC grave y de forma preferente al LABA/GCI ([GOLD 2019](#)). Este es un aspecto importante, ya que, en un estudio anterior ([Wedzicha 2016](#)), en el que se comparó un LABA/LAMA vs LABA/GCI, se observó que el tratamiento con LABA/LAMA era más efectivo en ciertos criterios de valoración, incluidas las exacerbaciones, que la combinación LABA/GCI.
- La TT se asoció con un **aumento en los cambios absolutos de FEV₁** y mejoras en la **respuesta de FEV₁ previa a la dosis**. La TT redujo la puntuación SGRQ en 1,83 unidades desde el inicio y hubo mayor número de pacientes que lograron una reducción de 4 unidades o más en la puntuación SGRQ en comparación con la DT.
- Los resultados de esta RS/MA son consistentes con los hallazgos de los ECA más recientes que han evaluado la TT vs DT y que han demostrado la superioridad de la TT en la **reducción de las tasas de exacerbaciones de la EPOC de moderada a grave** (ver tabla 2, [Lipson 2018 -IMPACT-](#), [Singh 2016 -TRILOGY](#))

Sin embargo, se pueden apreciar algunas limitaciones en este MA:

1. Hubo **discrepancias** con respecto a los **criterios de inclusión** de los pacientes entre los estudios incluidos con diferencias en los antecedentes de exacerbaciones, en la frecuencia de hospitalización y en las puntuaciones de gravedad para la EPOC.
2. Los ensayos incluidos tienen diferentes **duraciones de seguimiento y distintas fases**, con pocos ensayos de fase III. En los dos grandes ensayos, IMPACT y TRILOGY, se llevaron a cabo durante 52 semanas e incluyeron una población de pacientes más grande con alto riesgo de exacerbación de EPOC, mientras que el ensayo KRONOS incluyó pacientes con un bajo riesgo de exacerbación de EPOC y un seguimiento de 24 semanas con un tamaño de muestra más pequeño, especialmente LABA/GCI. Estos factores pueden explicar la diferencia en los hallazgos entre estos dos grandes ensayos, así como en el análisis de subgrupos.
3. Faltan datos de los pacientes y no se ha podido evaluar el efecto de la TT relacionada con el **reuento de eosinófilos** ni el **historial de exacerbaciones** o diferentes **puntuaciones de gravedad**.

Los estudios incluidos evaluaron diferentes medicamentos en ambos grupos, pero **no se realizó un análisis directo entre ambas terapias duales (LABA/LAMA y LABA/GCI)**, aunque en el análisis de subgrupos se demostró una mayor reducción de las exacerbaciones de la EPOC en pacientes que usan TT versus LABA/LAMA (29%) que en TT vs LABA/GCI (18%); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos. Las pautas de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, **GOLD 2019** piden **prudencia en las recomendaciones de TT**, ya que **se necesita mayor evidencia** para reforzar la **seguridad y la eficacia de TT** en comparación con la DT (LABA/GCI o LABA/LAMA)

Ensayos más importantes de la revisión sistemática de Zayed 2019 en resultados de exacerbaciones moderadas a graves y de neumonías

Tabla 2

ECA, año, nº pacientes y duración	Exacerbaciones moderadas a graves TT (LABA/LAMA/GCI) vs DT (LABA/LAMA)		Neumonías TT (LABA/LAMA/GCI) vs DT (LABA/GCI)	
	TT vs DT (LABA/GCI) (RR; IC 95%)	TT vs DT (LABA/LAMA) (RR; IC 95%)	TT vs DT (LABA/GCI) (OR; IC 95%)	TT vs DT (LABA/LAMA) (OR; IC 95%)
Ferguson 2018 (KRONOS) (BUD/GLIC/FM vs BUD/FM y GLIC/FM) N= 1.902; d= 24 sem	0,82; 0,58-1,17 (NS)	0,48; 0,37-0,64	0,95; 0,35-2,58 (NS)	1,18; 0,50-2,74 (NS)
Lipson 2018 (IMPACT) (FFLU/UME/VIL vs FFLU/VIL y UME/VIL) N=10.355; d=52 sem	0,85; 0,80-0,90	0,75; 0,70-0,80	1,02; 0,87-1,19	1,50; 1,22-1,92
Papi 2018 (TRIBUTE)* (DPBECL/FFM/GLIC vs IND/GLIC) N= 1.532; d= 52 sem		0,85; 0,72-0,99		*1,04; 0,61-1,79 (NS) dgco sin Rx 1,42; 1,03-1,97 diagnóstico por RX
Lipson 2017 (FULFIL) (FFLU/UM/VIL vs BUD/FM) N=1.810; d= 24 sem	0,65; 0,49-0,86; d: 24 sem 0,56; 0,37-0,85; d: 52 sem			

Singh 2016 (TRILOGY) (DPBECL/FFM/GLIC) vs DPBECL/FFM) N= 1.367; d= 52 sem	0,77; 0,65-0,92			
--	-----------------	--	--	--

BUD: budesonide; **GLIC:** glicopirronio; **FM:** formoterol; **FFLU:** furoato de fluticasone; **UME:** umeclidinio; **VIL:** vilanterol; **DPBECL:** dipropionato de beclometasona; **FFM:** fumarato de formoterol; **IND:** indacaterol; **SAL:** salmeterol; **PFLU:** propionate de fluticasone; **TIO:** tiotropio; **Fulfil:** (Lung Function and Quality of Life Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Closed Triple Therapy); **N:** número de pacientes; **d:** duración del estudio; **sem:** semanas; **RR:** rate ratio; **OR:** odds ratio; **LABA:** beta-2 adrenérgicos de larga duración; **LAMA:** antimuscarínicos o anticolinérgicos de larga duración; **GCI:** glucocorticoides inhalados; *Estudio TRIBUTE (Papi 2018): TT vs DT (LABA/LAMA); **Diagnóstico sin imagen:** 1,04; 0,61-1,79 (NS); **Diagnóstico por imagen:** 1,42; 1,03-1,97.

Las **características basales** de los pacientes de los distintos estudios del metaanálisis muestran cierta **heterogeneidad** en los estudios: EPOC moderada a grave, con un $FEV_1 < 50\%$ y $CAT \geq 10$ y una o dos exacerbaciones moderadas o una grave en el año anterior y pacientes en terapia inhalada de mantenimiento con monoterapia o DT:

- $FEV_1 < 50\%$ (IMPACT, FULFILL; TRILOGY, TRIBUTE, SINGH); $FEV_1 50-80\%$ (IMPACT); $< 50\%$ y $CAT \geq 10$ o $FEV_1 \leq 50\%$ a $< 80\%$ y $CAT \geq 10$ (FULFILL).
- Una EPOC moderada a muy grave (KRONOS); una exacerbación de EPOC moderada o grave en los 12 meses anteriores (TRIBUTE, TRILOGY, SINGH); o al menos dos exacerbaciones moderadas o una grave en el año anterior (IMPACT, FULFILL).
- En tratamiento con dos o más terapias inhaladas (KRONOS) o monoterapia (MT) o DT con GCI, LABA y/o LAMA, pero no TT (SINGH); MT o DT con GCI, LABA y/o LAMA durante al menos 2 meses (TRIBUTE); dos o más terapias de mantenimiento inhaladas (KRONOS).

Identificación de pacientes/poblaciones que más se pueden beneficiar de la triple terapia

Para estos autores, la eficacia, seguridad y posicionamiento de la TT en pacientes con EPOC es muy debatida, ya que puede aportar claros beneficios clínicos en algunos pacientes, pero puede ser ineficaz o incluso asociada con efectos secundarios no deseados, como la neumonía. Tras revisar la evidencia a favor y en contra en pacientes con EPOC en tratamiento con GCI en TT, exponen que las **poblaciones beneficiadas** serían las siguientes:

- Pacientes con **limitación severa del flujo de aire y/o exacerbaciones múltiples o graves**, a pesar del uso apropiado de broncodilatadores de mantenimiento, sobre todo si los **eosinófilos en sangre son > 300 células/ μL** , y aquellos con **antecedentes de asma** concomitante (Agustí y cols 2018).
- Población en la que se tienen en cuenta modificadores de efectos importantes, como asma previa, limitación del flujo de aire, frecuencia de exacerbación y el grado de eosinofilia, los cuales podrían proporcionar un enfoque más dirigido para el manejo de la EPOC que permitiría la identificación de subconjuntos de pacientes que podrían beneficiarse de la TT y evitar daños en aquellos para los que la TT no es más efectiva que la DT (Suissa, Ariel 2018).
- Pacientes que presentan **dos o más exacerbaciones que requieren glucocorticoides sistémicos y/o antibióticos ("exacerbaciones moderadas") o una sola exacerbación que conduce a la**

hospitalización ("exacerbación grave") en el año anterior a pesar de recibir terapia de mantenimiento inhalada regular con broncodilatador de acción prolongada simple o terapia de combinación dual antes de ingresar (Singh 2019). Este autor destaca la orientación creada por el grupo **GOLD ABCD** respecto a que solo los pacientes con al menos dos exacerbaciones o una exacerbación que deriva en hospitalización requieren tratamientos farmacológicos para prevenir futuras exacerbaciones. Para este autor **no se tiene en cuenta la heterogeneidad** sustancial dentro de la EPOC.

Basándose en los datos de los metaanálisis y en la opinión de los autores que valoran el beneficio en ciertas poblaciones, parece interesante:

- **Seleccionar poblaciones adecuadas**, como evitar pacientes con antecedentes de asma y abordar cuidadosamente la retirada de GCI en el momento de la aleatorización (Suissa, Ariel 2018).
- Considerar la existencia de cierta **heterogeneidad o variabilidad** entre los individuos.
- Examinar las **características clínicas del paciente** y las **opciones de tratamiento alternativas**.

Por el contrario, aquellos pacientes con EPOC que podrían tener **mayor riesgo de neumonía** (según los datos observados en diferentes estudios) serían los de mayor edad, índice de masa corporal (IMC) más bajo, mayor fragilidad general, que reciben dosis más altas de GCI y aquellos con eosinófilos en sangre <100 células/ μ L.

Conclusiones

- La actualización GOLD 2019 proporciona algoritmos de tratamiento para la terapia de seguimiento, en DT o TT, recomendadas para pacientes que continúan con exacerbaciones. Sin embargo, plantea cautela en la recomendación de la triple terapia, ya que se necesita más evidencia, y de mayor consistencia, para tener certeza de su seguridad y eficacia en comparación con la DT de GCI/LABA o LABA/LAMA.
- El Informe de Posicionamiento Terapéutico de beclometasona/formoterol/bromuro de glicopirronio (Trinco), concluye que la TT podría considerarse una alternativa más de tratamiento en aquellos pacientes en los que esté indicada la TT GCI/LABA/LAMA (grupo D de la GOLD: ≥ 2 exacerbaciones/año o ≥ 1 exacerbación/año que requiera hospitalización y más síntomas), con una obstrucción grave al flujo aéreo y que no responden adecuadamente a una combinación GCI/LABA, o con la combinación de un LABA/LAMA, tras haber comprobado que la técnica de uso del inhalador así como la adherencia al tratamiento previo son adecuadas.
- Las reflexiones expuestas en este documento son valoraciones de los autores a partir de los datos encontrados en los distintos estudios y en los metaanálisis. Sin embargo, se necesitan más investigaciones en la práctica clínica, para poder o no establecer firmemente estas recomendaciones sobre la escalada del broncodilatador dual a la terapia triple en la EPOC.

Autora: M^a Rosa Miranda Hidalgo

Revisora: *Judit Ceruelo Bermejo*

Revisión: Beatriz Jiménez Arribas