

TRIPLE TERAPIA FIJA: TITANES CONTRA LA EPOC

Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Alejandra Velázquez Montero, Teresa de Jesús Suárez Landa, Fernando Flores Trujillo

*Sé muy bien
que como yo estarás sufriendo a diario.
La soledad de dos amantes que al dejarse
están luchando cada quien por no encontrarse.*

Celso Piña

RESUMEN

A lo largo del tiempo se ha ido modificando el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), desde la monoterapia, pasando por la doble terapia con o sin corticosteroides inhalados (CI) y, por lo pronto en un subgrupo de pacientes bien definidos por el reporte de GOLD, hasta la triple terapia (TT).

Desde hace algunas décadas la TT se ha manejado en modalidad abierta (MITT), al combinar agonistas β_2 de acción prolongada (LABA)/CI + antagonistas de receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA) o LAMA/LABA + CI; de las cuales, hasta hace poco tiempo, se ha evaluado su efecto positivo sobre los principales desenlaces. La triple terapia fija (SITT, los tres componentes en un mismo inhalador) ha facilitado el apego del paciente, reduciendo costos y errores técnicos del uso de diversos tipos de dispositivos.

El uso de la TT (MITT y SITT) ha sido comparado con la broncodilatación dual (LAMA + LABA), el tratamiento combinado (LABA + CEI) y cada uno de los monocomponentes, demostrándose su superioridad para mejorar la función pulmonar, calidad de vida y síntomas, además de que ofrece mayor protección contra las exacerbaciones, mayor sobrevida al reducir la

mortalidad por todas las causas (cardiovasculares y respiratorias), prolonga el tiempo a una próxima exacerbación y reduce los costos en el consumo de los recursos para la salud si la TT se inicia de forma temprana (primeros 30 días) en el paciente que ha sufrido una exacerbación reciente, grave o muy grave.

Por otra parte, la neumonía asociada al uso de los CI no debe de ser motivo de preocupación. El horizonte de nuevas indicaciones en el uso de TT, preferentemente en la modalidad SITT, se amplía cada vez más, generando más información acerca de los beneficios clínicos en un futuro cercano.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa uno de los mayores desafíos en salud pública debido a su alta prevalencia, discapacidad y mortalidad. En 2020, la EPOC se ubicó como la quinta causa principal de muerte en Estados Unidos, excluyendo la COVID-19, y su carga de mortalidad ha ido incrementándose desde la década de los años ochenta. En los últimos 20 años, la información y evidencia sobre el manejo de la enfermedad han sido abundantes, permitiendo que el paciente con EPOC acceda a una mejor calidad de vida, reduciendo las exacerbaciones.¹⁻³

Los dispositivos de inhalación han revolucionado el manejo de este padecimiento, y la tendencia es combinar diversas moléculas en un mismo inhalador, fenómeno que se ha observado en otras enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, que suelen tratarse con combinaciones de tres moléculas en una tableta. El razonamiento farmacológico es la acción sinérgica a dosis bajas de dos o más medicamentos en lugar de la dosis tope de uno solo.

Los tratamientos farmacológicos inhalados para pacientes con EPOC incluyen combinaciones de antagonistas de los receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA), agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) y corticosteroides inhalados (CI). Se ha llegado a utilizar la triple terapia (TT) abierta (MITT, multiple inhaler triple therapy), lo que obliga a utilizar al menos dos tipos diferentes de dispositivos, lo que induce a errores en la aplicación, menor apego y mayores costos. Con la llegada de varias presentaciones de TT fija (SITT, single inhaler triple therapy) desde hace algunos años, se impone la revisión de la evidencia y el desempeño de estos dispositivos.⁴

EVOLUCIÓN Y POSICIONAMIENTO DE LA TRIPLE TERAPIA ABIERTA A LA FIJA

La triple terapia que combina broncodilatadores duales (BD) y un CI en modalidad abierta o MITT ha sido utilizada desde hace muchos años, antes incluso de aparecer como recomendación en las guías. Los primeros medicamentos combinados (LABA + CI) mostraron

repetidamente, desde finales de la década de los noventa, mejorar la limitación al flujo de aire, la calidad de vida y las tasas de exacerbaciones en comparación con el uso de LABA solo.⁵ Al poco tiempo surgió el LAMA y se volvió una práctica frecuente añadirlo a la combinación LABA + CI; sin embargo, fue muchos años después que se analizó el efecto de la MITT.¹⁻³

Pero lo más reciente en tratamiento para EPOC es la aparición de la SITT, en un solo dispositivo.⁴ Un estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido con más de ocho mil pacientes con EPOC recién diagnosticado señaló que un tercio de estos pacientes migrará a TT dentro de los primeros dos años de su diagnóstico.⁶ Otro estudio de cohorte con pacientes en los cuatro estadios de la EPOC (A, B, C y D) demostró que, durante los dos primeros años después del diagnóstico, 39-49% de los pacientes progresarían a TT, y el 100% estaría usándola al cabo de ocho años;⁷ esto sin considerar la frecuencia de las exacerbaciones, pues se ha encontrado que estas se vuelven más frecuentes conforme progresa la EPOC.⁸

La TT mostró tener buen efecto en los desenlaces clínicos.¹⁻³ Dos estudios analizaron la combinación de tiotropio + propionato de fluticasona + salmeterol (TIO + FP + SAL) en triple terapia vs. la combinación tiotropio + salmeterol (TIO + SAL) y, aunque el riesgo de exacerbaciones fue similar entre las combinaciones, la TT mejoró la función pulmonar y la calidad de vida, al tiempo que redujo las tasas de hospitalización en pacientes con EPOC moderada a severa.⁹⁻¹⁰ Un metaanálisis demostró que la TT es mejor que la combinación LAMA + LABA para reducir el número de exacerbaciones y prolongar el tiempo entre estas.³ Y otro metaanálisis comparó el impacto de la TT vs. la combinación de BD (LAMA + LABA), encontrando que la TT redujo el riesgo de exacerbación (RR= 0.70, IC 95%: 0.53-0.94) e incrementó el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo (VEF1) remanente (diferencia media en ml +37.9, IC 95%: 18.8-53.9) frente a LAMA + LABA. El efecto protector de TT frente a LAMA + LABA en el riesgo de exacerbación fue mayor en aquellos pacientes con recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μl - 1 (RR= 0.57, IC 95%: 0.48-0.68).¹

Diversos estudios señalan que el tratamiento con MITT o SITT es superior tanto a LAMA + LABA como a LABA + CI para disminuir la tasa de exacerbaciones, alargar los periodos entre exacerbaciones y aumentar el VEF1 remanente en ciertos grupos de pacientes con EPOC (Tabla 1).¹⁻⁴

TRIPLE TERAPIA FIJA EN POLVO SECO

El objetivo principal del estudio IMPACT fue evaluar los efectos del tratamiento a 52 semanas con una combinación de SITT (fuorato de fluticasona, un CI en dosis de 100 μg ; umeclidinio, un LAMA en dosis de 62.5 μg y vilanterol, un LABA en dosis de 25 μg [FF + UME + VI]) y compararlos con FF + VI (100 μg y 25 μg , respectivamente) o con la broncodilatación dual UME + VI (62.5 μg y 25 μg , respectivamente) sobre el índice de exacerbación de moderada a severa. Los participantes tenían 40 años o más con diagnóstico de EPOC sintomática con puntuación ≥ 10 en la prueba COPD Assessment Test (CAT, cuya diferencia mínima clínicamente importante es de 2 unidades), con un VEF1 <50%p (porcentaje del valor predicho normal) y antecedentes de al

Tabla 1. Características farmacológicas de IC, LABA y LAMA

Corticosteroides inhalados (CI)									
Fármaco	Afinidad relativa de unión al receptor de glucocorticoide*	Lipofilicidad (Log P ^{**})	Solubilidad acuosa (µg mL ⁻¹)	PPB (%)	Vss l	CL h ⁻¹	F (%)		
Dipropionato de beclometasona	53 (1345)	4.59 (3.27)	0.13 (15.5)	95.9	424	120	62 ^{CFC}	82 ^{HFA}	41 ^{o RAL}
Budesonida	935	2.32	16	91.4	180	84	39 ^{DPI}	11 ^{o RAL}	
Furoato de fluticasona	2989	4.17	0.03	99.7	608	65	15 ^{DPI}	1 ^{o RAL}	
Agonistas β2 de acción prolongada (LABA)									
β2-AR							ARβ1	Razón β2/β1	
	pKi	IA (% isoprenalina)	Inicio de acción (t _{1/2} , min)	Duración de acción (h)					
Formoterol	8.06	95	5.9	0.93		6.10	130		
Vilanterol	9.42	70	3.45	N/A		N/A	2400		
Antagonistas de receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA)									
M ₃ mAChR					M ₁ mAChR		M ₂ mAChR		Razón M ₃ /M ₂
	pKi	K _{off} (h ⁻¹)	Inicio de acción (t _{1/2} , min)	Duración de acción (h)	pKi	K _{off} (h ⁻¹)	pKi	K _{off} (h ⁻¹)	
Glicopirronio	9.28	0.11	8.72	6.1	9.77	N/A	9.09	1.84	16.5
Umeclidinio	9.8	0.53	9	1.37	9.80	N/A	9.82	4.44	8.7

* La afinidad de unión al receptor de glucocorticoides es relativa a la dexametasona (afinidad de dexametasona siendo= 100). **Valor logarítmico de p definido como el logaritmo de base 10 del coeficiente de partes de octanol/agua. CL: aclaramiento plasmático; F: biodisponibilidad absoluta determinada en sujetos sanos; IA: actividad intrínseca; Koff: tasa de disociación; N/A: no disponible en tejido humano; pKi: logaritmo en base 10 negativo del equilibrio de la constante de disociación de la unión determinado en estudios de inhibición; PPB: unión a proteínas plasmáticas; Vss: volumen de distribución en estado estable; t1/2: vida media.

Fuente: tomado y modificado de Cazzola et al., 2022.²

menos una exacerbación moderada o grave en el año anterior o un VEF1 50-80% y al menos dos exacerbaciones moderadas o una grave en el año anterior.¹¹

El VEF1 remanente al cabo de las 52 semanas en el grupo SITT fue de 1.49 l, con un cambio desde el inicio de +126 ml y 50% de respondedores; es decir, el porcentaje de pacientes con +100 ml de mejoría en la función pulmonar. El cambio en la calidad de vida de acuerdo con el Cuestionario Respiratorio de Saint George (SGRQ) fue de -6.6 a las 24 semanas y de -4.6 a las 52 semanas (diferencia mínima clínicamente importante es de -4), con 44% de respondedores.¹¹

La tasa de exacerbaciones moderadas o graves en el grupo SITT fue de 0.91 por año, en comparación con 1.07 al año en el grupo FF + VI y 1.21 por año en el grupo UME + VI (**Tabla 2**). La tasa anual de exacerbaciones severas que terminaron en hospitalizaciones en el grupo SITT fue de 0.13, en comparación con 0.19 del grupo UME + VI y la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves fue más reducida con SITT, independientemente del nivel de eosinófilos; el cambio en VEF1 y la mejoría en la puntuación total del SGRQ desde el inicio fueron significativamente mejores con SITT. Sin embargo, el riesgo de neumonía diagnosticada por un médico fue mayor con SITT que con UME + VI, según lo evaluado en un análisis de tiempo hasta el primer evento (Hazard ratio [HR] 1.53, IC 95%: 1.22-1.92, $p < 0.001$). Aunque no fue el objetivo principal del estudio, se encontró que la mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo de SITT.¹¹

El estudio FULFIL también comparó el uso de SITT (FF + UME + VI) vs. la doble terapia LABA + CI (formoterol + budesonida [FOR + BUD]) durante 24 semanas, y un subgrupo completó

Tabla 2. Tasas de exacerbaciones moderadas a graves durante el tratamiento por medicamento al ingreso al estudio IMPACT

Medicamento de base*	FF + UME + VI (IC 95%)	FF + VI (IC 95%)	UMEC + VI (IC 95%)
General	0.91 (0.87-0.95)	1.07 (1.02-1.12)	1.21 (1.14-1.29)
CI/LAMA/LABA	1.21 (1.13-1.28)	1.43 (1.35-1.53)	1.72 (1.58-1.87)
CI/LABA	0.70 (0.64-0.77)	0.85 (0.78-0.92)	0.94 (0.83-1.06)
LAMA/LABA	0.84 (0.73-0.98)	1.11 (0.95-1.29)	1.05 (0.86-1.29)
LAMA	0.65 (0.54-0.78)	0.75 (0.64-0.89)	0.61 (0.47-0.80)

IC: intervalo de confianza; FF: fuorato de fluticasona; CI: corticosteroide inhalado; IMPACT: Informing the Pathway of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment; LABA: agonistas β_2 de acción prolongada; LAMA: antagonistas de receptores muscarínicos de acción prolongada; UMEC: umeclidinio, VI: vilanterol. Las clases de medicamentos son mutuamente excluyentes. *Medicamentos tomados entre la fecha de selección - 3 días y la fecha de evaluación (inclusive).

Fuente: tomado y modificado de Lipson et al., 2020.¹¹

las 52 semanas. Participaron pacientes de ≥ 40 años con diagnóstico de EPOC, definidos como parte de Iniciativa Global para grupo de EPOC GOLD D con VEF1 $< 50\%$ p, evaluación de síntomas de acuerdo con CAT con un puntaje ≥ 10 y al menos dos exacerbaciones moderadas o una grave en el último año. A las 24 semanas, el grupo SITT presentó un incremento promedio de +142 ml del VEF1 remanente (IC 95%: 126-158) y el grupo FOR + BUD de -29 ml (IC 95%: -46 a -13); la diferencia fue estadísticamente significativa (171 ml; IC 95%: 148-194, $p \leq 0.001$). El cambio del valor basal en la puntuación del SGRQ fue de 26.6 unidades (IC 95%: 27.4-25.7) para el grupo SITT y de 24.3 unidades (IC 95%: 25.2-23.4) para el grupo de FOR + BUD. Para ambos extremos, las diferencias entre los grupos fueron significativas ($p < 0.001$), con una reducción importante en la tasa de exacerbaciones moderada/graves al comparar la SITT vs. la terapia dual de LABA + CEI (reducción de 35%, IC 95%: 14-51, $p=0.002$). Las tasas de incidencia de exacerbaciones moderadas a graves fueron 10% ($n=95$) y 14% ($n=126$) para SITT y FOR+BUD, respectivamente.¹²

Un metaanálisis comparó el uso de FF + UME + VI con otras terapias (LAMA + LABA y LABA + CI) a las 12 y 24 semanas, encontrando reducción en el número de exacerbaciones anuales, combinadas, moderadas y graves, mejor eficacia a largo plazo y mayor cambio en el VEF1 promedio contra el basal con la terapia FF + UME + VI vs. otros componentes.⁴

SITT EN INHALADOR DE DOSIS MEDIDA

En relación con el SITT en inhalador de dosis medida existen tres estudios importantes: TRILOGY, TRIBUTE y TRINITY. El estudio TRILOGY evaluó la eficacia de la formulación de DB + FFOR + BGLI en comparación con la combinación de dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol (DB + FFOR) en pacientes fumadores actuales o exfumadores con VEF1 $< 50\%$ p, reversibilidad de 10%, índice de exacerbaciones en el año previo de 1.2 y puntaje de 20 en el CAT. De los pacientes que recibieron DB + FFOR + BGLI, 47% eran fumadores activos con cuenta eosinofílica de 250 y VEF1 de 37%p. Se encontró que el grupo de DB + FFOR + BGLI fue superior al de DB + FFOR en función pulmonar remanente (81 ml, IC 95%: 52-109); la tasa de exacerbaciones moderadas y severas en el grupo de DB + FFOR + BGLI fue de 31% en comparación con el grupo de DB + FFOR, que fue de 35% (tasa de 0.77, IC 95%: 0.65-0.92; $p=0.005$, con una reducción significativa del 23%). Además, el grupo de DB + FFOR + BGLI presentó una mayor tendencia a mejorar la calidad de vida al año.¹⁴

El estudio TRIBUTE comparó la formulación extrafina de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio (DB + FFOR + BGLI) en un solo inhalador vs. un broncodilatador dual de indacaterol y glicopirronio (IND + GLI) en inhalador único en términos de la tasa de exacerbaciones moderadas a graves durante 52 semanas de tratamiento. La población estuvo constituida por 46% de fumadores activos con VEF1 de 36%p y reversibilidad de 8.4%, al menos una exacerbación moderada o grave de EPOC en los 12 meses previos, sintomáticos con puntaje CAT > 10 y eosinófilos en 240. Las tasas de exacerbación moderada a grave fueron 0.50 (IC 95%: 0.45-0.57) para DB + FFOR + BGLI y 0.59 (0.53-0.67) para IND + GLI con un RR=0.84 (0.72-0.99, $p=0.043$) a favor de DB + FFOR + BGLI. En cuanto a la calidad de vida, 41% de los pacientes del grupo de DB + FFOR + BGLI

mostró una mejoría de 4 puntos (respondedores) al término de las 52 semanas. El cambio del VEF1 desde el basal también fue mejor en el grupo de DB + FFOR + BGLI. En subgrupos con bronquitis crónica que recibieron DB + FFOR + BGLI, la tasa de exacerbación fue significativamente menor en comparación con quienes recibieron IND + GLI (RR=0.75, IC 95%: 0.60-0.93, $p=0.010$).¹³

El tercer estudio, TRINITY, comparó DB + FFOR + BGLI con tiotropio (TIO) y DB + FFOR + TIO (triple terapia abierta) en pacientes con puntaje de >10 en el CAT, 50% de ellos fumadores activos, VEF1 $<50\%$ con al menos una exacerbación moderada/grave de EPOC en los últimos 12 meses, uso previo de CI + LABA, conteo de eosinófilos de 200, VEF1 de 37% p y reversibilidad de 7.8%. La tasa de exacerbación moderada a grave fue de 0.46 para DB + FFOR + BGLI; de 0.57 para TIO y de 0.45 para DB + FFOR + TIO (**Figura 1**).¹⁵

Para la semana 52, el VEF1 predosis en el grupo DB + FFOR + BGLI superó al del grupo TIO (mayor diferencia: 61o ml [370 a 860 ml]; $p<0.0001$), pero no fue inferior al de DB + FFOR + TIO (-300 ml [-330 a 270 ml]; $p=0.85$). Los cambios medios ajustados desde el inicio en la predosis de FEV1 en la semana 52 fueron de 820 ml (IC 95%: 0.065-0.100) para DB + FFOR + BGLI, de 210 ml (0.003-0.039) para TIO y de 850 ml (0.061-0.110) para DB + FFOR + TIO. Además, hubo un 38% de pacientes respondedores en VEF1 y 46% en calidad de vida con BDP+FF+GB.¹⁵

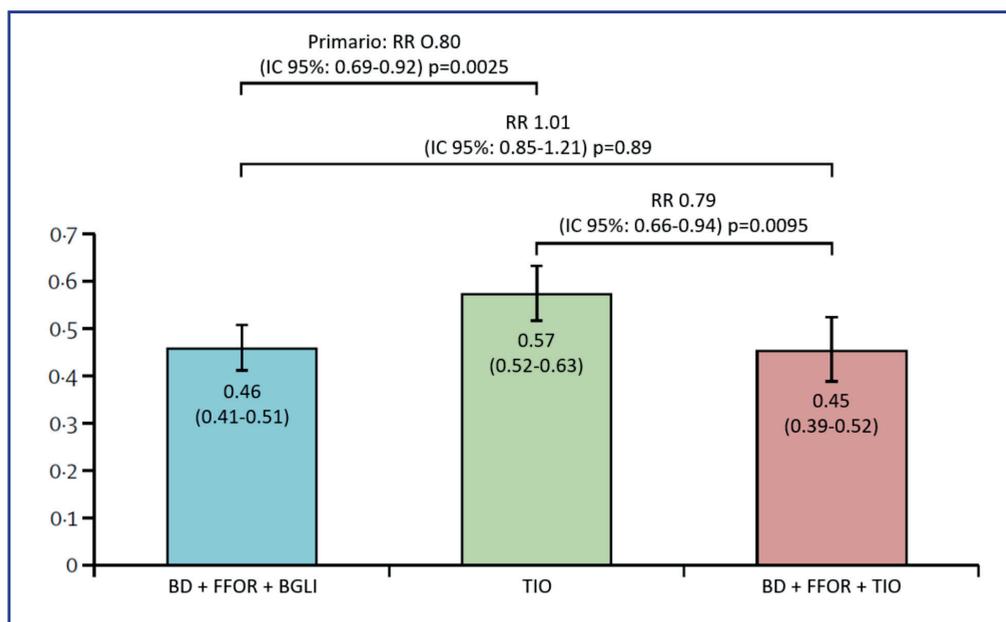


Figura 1. Exacerbaciones moderadas a severas de EPOC.

Fuente: imagen tomada y modificada de Vestbo et al., 2017.¹⁵

EFFECTO POSITIVO EN LA SOBREVIDA

El impacto sobre este desenlace fue el motivo que reposicionó a la triple terapia en la guía GOLD.¹⁶ En un análisis post hoc conjunto de los estudios TRILOGY, TRIBUTE y TRINITY se observó una tendencia a la baja de la mortalidad no respiratoria en pacientes sintomáticos con riesgo a presentar exacerbaciones tratados con BD + FFOR + BGLI, en comparación con aquellos tratados con TIO o con IND + GLI (HR= 0.72, p=0.096).¹⁷ En otro análisis secundario del estudio IMPACT (FF + UME + VI) se encontró una disminución de la mortalidad por cualquier causa (HR=0.72, IC 95%:0.53-0.99, p=0.042) en comparación con el uso de UMEC + VI en pacientes sintomáticos con historia de exacerbaciones.¹¹

LA NEUMONÍA NO DEBE SER “EL PELO EN LA SOPA”

En cuanto al temor de desarrollar neumonía con el uso de combinaciones con CI, es importante señalar que no debe ser fuente de preocupación. En primer lugar, la incidencia de neumonías en los diferentes estudios es menor al 5%; la presencia de CI aumenta en 2-3% el riesgo de neumonías, las cuales no ponen en peligro la vida de los pacientes, siendo las exacerbaciones de EPOC más riesgosas y letales. Curiosamente, los médicos más reacios al uso de CI suelen prescribir corticosteroides sistémicos, por lo que se requiere mayor capacitación e información.^{1,4,5,10,17,18}

En un análisis comparativo por superficie bajo las curvas clasificadas acumulativas (SU-CRA) entre SITT y broncodilatación dual, el primero demostró un desempeño superior para posicionarse como el mejor tratamiento para evitar el riesgo de exacerbaciones, favorecer la función pulmonar y reducir el riesgo de neumonía (**Tabla 3**).¹

IMPACTO FÁRMACO-ECONÓMICO

Un estudio en España y otro en Reino Unido demostraron que el inicio temprano de la MITT, dentro de los primeros 30 días posteriores a exacerbación grave de EPOC avanzado (VEF1

Tabla 3. Cuándo preferir triple terapia en combinación de dosis fija sobre broncodilatación dual

Elección inmediata en:

- Caso nuevo (de primera vez) muy obstruidos (VEF1 <50%p) y sintomáticos (CAT>10 puntos)
- Exacerbador frecuente (≥2 exacerbaciones moderadas) o ≥1 exacerbación grave (hospitalización) en el año previo
- Eosinófilos periféricos >300 células/μl
- Pérdida significativa de función pulmonar (>50 ml por año)
- Alta hospitalaria por exacerbación grave de EPOC

Fuente: tomado y modificado de Cazzola et al., 2022.²

<50%p) tiene un significativo impacto económico hasta 12 meses después de la exacerbación al reducir el consumo de recursos en salud, tanto en consultas, visitas a urgencias, hospitalizaciones, estancia hospitalaria por cualquier causa, además de reducir los efectos adversos y las exacerbaciones agudas, prolongando asimismo el tiempo entre una y otra exacerbación (**Tabla 3**).^{19,20}

EL TERCER DRAGÓN: GUARDIA CARDIOVASCULAR

El estudio KRONOS en pacientes que, en su mayoría, padecían EPOC GOLD B (síntomáticos no exacerbadores frecuentes) encontró que el inhalador de dosis medida (MDI) con tecnología de microesferas de fosfolípidos (Aerosphere®) y la combinación budesonida + formoterol + glicopirronio (BUD+FF+GB) fue superior en mejorar la función pulmonar y en disminuir en 52% la tasa de exacerbaciones moderadas/graves que las combinaciones de FF+GB, BUD+FF y BUD+FF en polvo (IPS).²¹

Por su parte, el estudio EROS, realizó un análisis retrospectivo de una base de datos de pacientes con registro de medicación con BUD+FF+GB y una exacerbación grave, dos moderadas o una moderada bajo tratamiento de mantenimiento y comparó aquellos que iniciaron la SITT temprana (<30 días) con los de inicio tardío (30-180 días) y muy tardío (>180 días), encontrando que la tasa de exacerbaciones se reduce en 24 y 34%, respectivamente, con una tasa anualizada paciente/año de 1.52, 2.0 y 2.30.²²

El estudio ETHOS en pacientes que, en su mayoría, padecían EPOC GOLD E (exacerbadores frecuentes, sólo 14% presentaba eosinófilos >300 células/ μ l) comparó la SITT MDI Aerosphere® BUD+FF+GB con FF+GB y BUD+FF, encontrando que, además de disminuir la tasa de exacerbaciones moderadas/graves en 24 y 13%, respectivamente. De forma interesante, demostró un beneficio en la sobrevida, con una protección relevante hacia las causas cardiovasculares; por ejemplo, una disminución de 49% de muerte vs. FF+GB (HR 0.51).²³ Proyectando el modelo del estudio ETHOS (aplicando sus criterios de inclusión) en población estadounidense y el servicio de Medicare, esta estimación matemática (estudio PROMETHEUS²⁴) predice evitar en 10 años hasta dos millones de exacerbaciones y prolongar 2.2 años la esperanza de vida de aquellos pacientes que utilizan SITT tempranamente.

De igual manera, el estudio PRIMUS²⁵ exploró en el sistema nacional de registros de reclamos de recetas en Estados Unidos (Medicare y Medicaid, con más de 24 mil pacientes) el resultado de iniciar una TT temprana en el primer mes de sufrir una exacerbación grave o dos moderadas de EPOC, encontrando una reducción importante de los costos del tratamiento al disminuir el número de exacerbaciones.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN LA TRIPLE TERAPIA

Las líneas de investigación en la triple terapia pueden ser muchas y muy variadas, profundizar en su estudio ayudara a los médicos a tomar mejores decisiones terapéuticas (**Tabla 4**).

Tabla 4. Líneas de investigación para determinar las circunstancias en las cuales preferir triple terapia fija por sobre broncodilatación dual

- ¿Si y cuándo agregar esteroides inhalados a la BD (LABA-LAMA) ofrece un beneficio clínico significativo real, además del efecto protector contra las exacerbaciones y que tipo de beneficio sería?
- ¿Quiénes se beneficiarían más de la broncodilatación dual y quiénes de la triple terapia?
- ¿La triple terapia impacta realmente en la sobrevida?
- ¿Si y cuándo es posible des-escalar de la triple terapia a broncodilatación dual?
- ¿La cuenta de eosinófilos periféricos realmente es un marcador útil para evaluar el riesgo de exacerbaciones y para elegir el tratamiento triple terapia vs. broncodilatación dual?
- ¿Si los factores de disponibilidad y accesibilidad a los medicamentos pesan en su elección (triple terapia y broncodilatador dual)?

Fuente: tomado y modificado de Cazzola et al., 2022.²

CONCLUSIONES

- Cada vez existen más opciones de SITT en el mercado. Es importante conocerlas, tanto sus beneficios como sus contraindicaciones, para tomar la decisión con base en las características de cada paciente en particular.
- El efecto de la SITT sobre la función pulmonar, tasa de exacerbaciones, calidad de vida y reducción de síntomas es mejor al compararla con monoterapia, LABA + CI y LABA + LAMA.
- El alto posicionamiento de la triple terapia en la última versión de la Guía GOLD se debe a su efecto alentador en la sobrevida de los pacientes.
- Con nuevas evidencias por venir, la triple terapia tomará mayor protagonismo en el manejo de la EPOC, al mejorar el apego y al reducir los costos y consumo de recursos en salud.

FUENTES CONSULTADAS

1. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018;52(6):1801586.
2. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R et al. Beyond dual bronchodilation – Triple therapy, when and why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:165-180.
3. Zheng Y, Zhu J, Liu Y et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;363:k4388.
4. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A et al. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy compared with other therapies for the treatment of COPD: a network meta-analysis. *Adv Ther.* 2022;39(9):3957-3978.
5. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic

- obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(8):775-789.
6. Wurst K, Shukla A, Muellerova H et al. Disease burden in COPD patients in the first 24 months following diagnosis in a UK primary care setting. *Eur Respir J.* 2013;42(Suppl 57):4712.
 7. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2207-2217.
 8. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128-1138.
 9. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(8):545-555.
 10. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1285-1294.
 11. Lipson DA, Crim C, Criner GJ et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1508-1516.
 12. Lipson DA, Barnacle H, Birk R et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):438-446.
 13. Papi A, Vestbo J, Fabbri L 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):1076-1084.
 14. Singh D, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10048):963-973.
 15. Vestbo J, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler extrafine 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):1919-1929.
 16. Agustí A, Celli BR, Criner GJ et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J.* 2023;61(4):2300239.
 17. Fabbri L, Singh D, Roche N et al. Reduction in fatal events with extrafine inhaled corticosteroid (ICS)-containing medications: results of stratified safety pooled analysis of the TRILOGY, TRINITY and TRIBUTE studies. *Eur Resp J.* 2018;52(Suppl. 62):OA1659.
 18. Johansson G, Janson C, Stallberg B et al. COPD exacerbations and pneumonia on triple therapy (fixed ICS/LABA combinations and Tiotropium). Does the choice of ICS/LABA matters? *Am J Resp Crit Care Med.* 2023;207:A2442.
 19. Sicras Mainar A, Huerta A, Navarro Artieda R et al. Economic impact of delaying initiation with multiple-inhaler maintenance triple therapy in Spanish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2121-2129.
 20. Sansbury LB, Wood RP, Anley GA et al. Quantifying the economic impact of delayed multiple-inhaler triple therapy initiation in patients with COPD: a retrospective cohort study of linked electronic medical record and hospital administrative data in England. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:2795-2808.
 21. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ 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(10):747-758. Erratum in *Lancet Respir Med.* 2018;6:747-758.
 22. Strange C, Tkacz J, Schinkel J et al. Exacerbations and real-world outcomes after single-inhaler triple therapy of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate, among patients with COPD: results from the EROS (US) study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2245-2256.
 23. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35-48.
 24. Criner G, Martinez F, Gandhi H et al. PROMETHEUS: Long-term exacerbation and mortality benefits of implementing single-inhaler triple therapy in the US COPD population. *J Health Econ Outcomes Res.* 2023;10(1):20-27.
 25. Tkacz J, Evans KA, Touchette DR et al. PRIMUS - Prompt Initiation of Maintenance Therapy in the US: a real-world analysis of clinical and economic outcomes among patients initiating triple therapy following a COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:329-342.