



Revisión

Implicaciones clínicas del uso de la triple terapia en combinación de dosis fija en EPOC: del ensayo al paciente



José Luis López-Campos^{a,b,*}, Laura Carrasco-Hernández^{a,b}, Lucas Román Rodríguez^a, Esther Quintana-Gallego^{a,b}, Carmen Carmona Bernal^a y Bernardino Alcázar Navarrete^{b,c}

^a Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital de Alta Resolución de Loja, Loja, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de julio de 2019

Aceptado el 2 de noviembre de 2019

On-line el 23 de enero de 2020

Palabras clave:

EPOC

Triple terapia

Eficacia clínica

R E S U M E N

La aparición de la denominada triple terapia inhalada mediante la combinación de un agonista β_2 de acción prolongada (LABA), un anticolinérgico de acción prolongada (LAMA) y un corticoide inhalado (ICS) en una combinación a dosis fijas (CDF) en un solo dispositivo de inhalación ha supuesto un cambio en el uso de este tratamiento. A pesar de que los ensayos clínicos nos aportan una idea de la eficacia y la seguridad de estas CDF, su aplicación a la clínica diaria puede presentar retos para el clínico sobre dos escenarios concretos. En pacientes que ya están recibiendo una triple terapia en dispositivos distintos el cambio a una CDF podría suponer beneficios en cuanto a disminución de errores críticos en el manejo de los inhaladores, mayor adherencia al tratamiento y menor coste, manteniendo la misma eficacia clínica. En pacientes que no están recibiendo una triple terapia en dispositivos distintos y que necesiten un cambio en el tratamiento, la CDF de triple terapia presenta beneficios mostrados en los ensayos clínicos. Aunque las diferencias metodológicas entre ensayos desaconsejan comparaciones directas, los resultados clínicos muestran una buena eficacia, pero también una considerable variabilidad y un número de resultados clínicos aún por explorar. En el futuro deberán desarrollarse ensayos que completen los datos de eficacia clínica, estudios en vida real que informen de su efectividad y trabajos encaminados a descubrir el perfil de paciente que presenta una mayor respuesta terapéutica a cada CDF, con el objeto de avanzar en el tratamiento personalizado.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEPAR.

The Clinical Implications of Triple Therapy in Fixed-Dose Combination in COPD: From the Trial to the Patient

A B S T R A C T

The emergence of a fixed-dose combination (FDC) of a long-acting β_2 -agonists (LABAS), a long-acting anticholinergic agent (LAMA), and an inhaled corticosteroid (ICS) in a single inhalation device has changed the approach to inhaled therapy. Although clinical trials describe the efficacy and safety of these FDCs, their use in daily clinical practice can present challenges for the clinician in two specific scenarios. In patients who are already receiving triple therapy via different devices, switching to FDCs could confer benefits by reducing critical errors in the management of inhalers, improving therapeutic adherence, and lowering costs, while maintaining the same clinical efficacy. In patients who are not receiving triple therapy in different devices and who require a change in treatment, triple therapy FDC has shown benefits in clinical trials. Although methodological differences among the trials advise against direct comparison, clinical results show good efficacy, but also considerable variability, and a number of clinical outcomes have yet to be explored. In the future, trials must be developed to complete clinical efficacy data.

Keywords:

COPD

Triple therapy

Clinical effectiveness

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopezcampos@separ.es (J.L. López-Campos).

Real-world efficacy trials are needed, and studies must be designed to determine the profile of patients who present a greater therapeutic response to each FDC in order to pave the way towards more personalized treatment.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEPAR.

Introducción

La utilización de la denominada triple terapia inhalada mediante la combinación de un agonista β_2 de acción prolongada (LABA), un antimuscarínico de acción prolongada (LAMA) y un corticoide inhalado (ICS) está recomendada desde hace años como parte de la estrategia de escalonamiento en el tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Hasta el momento disponíamos de tres formas de establecer una triple terapia: empleando los tres fármacos por separado en tres dispositivos de inhalación, combinando una doble terapia de ICS/LABA + LAMA o bien con la combinación LABA/LAMA + ICS en dos dispositivos de inhalación. A pesar de que hasta el momento no existen estudios comparativos sobre cuál de las tres formas de administrarla era la más adecuada, se ha sugerido que para los pacientes con EPOC tendrían más sentido usar LABA/LAMA + ICS, mientras que para el asma debería usarse LABA/ICS + LAMA¹.

Sin embargo, la aparición de esta triple terapia en una combinación a dosis fijas (CDF) en un solo dispositivo de inhalación ha supuesto un cambio en el uso de esta triple combinación. Consecuentemente, el análisis de la eficacia y la seguridad, así como su coste-efectividad y su impacto en la vida real, son de interés, especialmente en la situación actual en la que existe una sobreprescripción de combinaciones que contienen ICS tanto en la atención médica comunitaria² como en la hospitalaria^{3,4}, independientemente del recuento de eosinófilos en sangre⁵. A pesar de que los ensayos clínicos nos aportan una idea de la eficacia y de la seguridad de estas CDF, su aplicación a la clínica diaria puede presentar retos para el clínico sobre los que sería conveniente hacer algunas reflexiones. Esta revisión tiene por objetivo evaluar la aplicación a la práctica clínica de la triple terapia en CDF teniendo en cuenta diversos escenarios clínicos.

Desarrollo de las triples terapias en CDF

Hasta el momento hay cinco CDF de triple terapia, bien en desarrollo, bien ya comercializadas. La combinación de bromuro de glicopirronio (GB), fumarato de formoterol (FOR) y dipropionato de beclometasona (BDP) en cartucho presurizado (MDI)⁶ se ha estudiado en tres ensayos diferentes (fig. 1). Brevemente, TRILOGY aleatorizó a 1.367 pacientes para comparar la CDF de triple terapia con BDP/FOR. Aunque el ensayo duró 52 semanas, los objetivos primarios se evaluaron a la semana 26 y fueron el volumen espirado en el primer segundo (FEV_1) previo a la dosis, el FEV_1 de 2 h después de la dosis y el cambio en el índice transicional de disnea (TDI)⁷. TRINITY aleatorizó 2.690 pacientes para comparar la CDF con tiotropio solo o con una triple combinación abierta de BDP/FOR + tiotropio. El objetivo primario fue la tasa anualizada de agudizaciones moderadas-graves frente a la monoterapia⁸. Finalmente, TRIBUTE aleatorizó a 2.690 pacientes para comparar la CDF contra indacaterol (IND)/GB con la dosis de 110/40 una vez al día. Su objetivo primario era la tasa anualizada de agudizaciones moderadas-graves⁹. Una peculiaridad de este desarrollo clínico es que el diseño, así como los criterios de inclusión y exclusión, fueron exactamente los mismos para los tres estudios (fig. 2).

La combinación de bromuro de umeclidinio (UMEC), vilanterol trifrenatato (VI) y furoato de fluticasona (FF)¹⁰ se ha evaluado mediante tres ensayos diferentes (fig. 3). Brevemente, FULFIL fue

un ensayo clínico que aleatorizó a 1.810 pacientes para comparar la CDF con budesonida (BUD)/FOR. El objetivo primario fue el cambio desde el valor basal en el FEV_1 valle y en la puntuación total del *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) en la semana 24¹¹. En este estudio, un subconjunto de los primeros 430 pacientes en incluirse en el ensayo permaneció en el estudio hasta cumplir las 52 semanas. El estudio de Bremner et al.¹² aleatorizó a 1.055 pacientes con un diseño de no inferioridad para comparar la triple terapia en CDF en dispositivo Ellipta con triple terapia abierta con FF/VI + UMEC en dos inhaladores Ellipta separados. El objetivo primario era el cambio desde el valor basal en el FEV_1 valle a la semana 24. Por último, el ensayo IMPACT aleatorizó a 10.355 pacientes para comparar la CDF con FF/VI y con UMEC/VIL, con la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves durante el tratamiento como objetivo primario¹³.

La combinación de GB/FOR/BUD ha sido explorada en un ensayo en fase III. El estudio KRONOS¹⁴ evaluó esta CDF en MDI en comparación con GB/FOR en MDI y con BUD/FOR en turbuhaler. Los objetivos primarios fueron el área bajo la curva de 0-4 h en el FEV_1 y el cambio desde basal en el FEV_1 matutino pre-dosis contra GB/FOR y de no inferioridad contra BUD/FOR durante 24 semanas. Los pacientes seleccionables tenían entre 40 y 80 años, fumadores o exfumadores con un historial de tabaquismo de ≥ 10 paquetes-año, diagnosticados de EPOC de leve a muy grave con un FEV_1 entre 25 y 80%, con un CAT ≥ 10 a pesar de recibir dos o más terapias de mantenimiento inhaladas durante al menos 6 semanas antes del cribado. Este estudio incluye pacientes con características diferentes y con un grado de afectación funcional más leve que las otras dos CDF comentadas hasta el momento.

Batefenterol/FF es una combinación de una molécula dual con actividad antimuscarínica y agonista β_2 (MABA), por lo que puede hacer un efecto terapéutico de triple terapia con dos fármacos. Por el momento solo tenemos ensayos fase I en dispositivo Ellipta¹⁵. Finalmente, la combinación mometasona/IND/GB, de la que aún no hay publicaciones pero que está en desarrollo para el tratamiento del asma bronquial (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03158311>).

Tras varios meses desde la comercialización en España de dos de estas CDF, BDP/FOR/GB y FF/UMEC/VI, en la práctica clínica caben plantearse dos escenarios clínicos principales: el paciente que ya está en triple terapia en dispositivos por separado y el que no está aún recibiendo esta triple terapia.

Paciente que recibe triple terapia en dispositivos separados

En este escenario clínico el paciente estará recibiendo tres fármacos inhalados en distintos dispositivos de inhalación posiblemente con distinta posología y proponemos unificarlo en un solo dispositivo con una única posología. Como cabe esperar, el manejo del nuevo dispositivo y los posibles cambios en el régimen de dosis diarias puede tener un papel importante para el paciente.

Para poder sustentar este cambio es necesario tener presente si se produce algún cambio en eficacia farmacológica y en el perfil de seguridad cuando se modifica una triple terapia abierta por una CDF. En este sentido, los datos para ambas CDF tienen algunos matices que necesitan un comentario. Para la combinación BDP/FOR/GB el estudio TRINITY encontró que el tratamiento con la CDF conseguía beneficios clínicos comparables con la terapia abierta⁸. Las

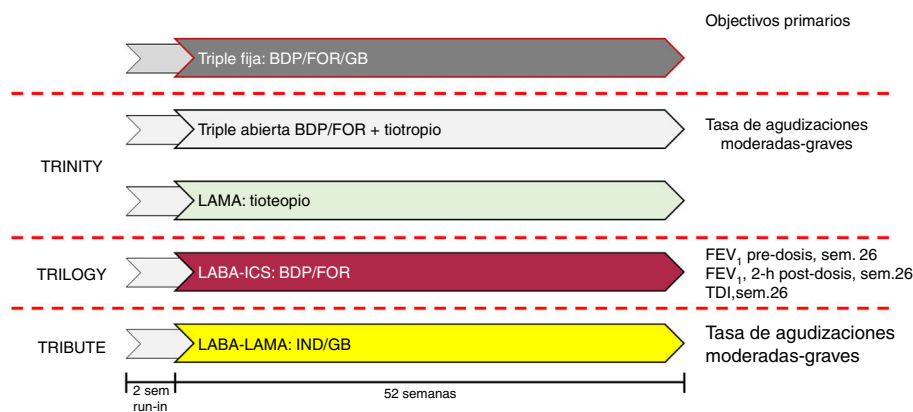


Figura 1. Diseño de los trabajos de la combinación compuesta por BDP/FOR/GB. BDP: dipropionato de beclometasona; FEV₁: volumen espirado en el primer segundo; FOR: fumarato de formoterol; GB: bromuro de glicopirronio; ICS: corticoide inhalado; IND: indacaterol; LABA: agonista β₂ de acción prolongada; LAMA: anticolinérgico de acción prolongada; TDI: índice transicional de disnea.

| Pacientes elegibles: | | Categorías de gravedad | | | | | | | |
|---|---|------------------------|---|---|---|---------------------|---------------------|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 40 años • FEV₁ < 50% • ≥ 1 agudización moderada-grave • CAT ≥ 10 • Sin uso de triple terapia en los dos meses previos | <table border="1"> <tr> <td>C</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>MRC 0-1 CAT < 10</td> <td>MRC 2-4 CAT ≥ 10</td> </tr> </table> | C | D | A | B | MRC 0-1 CAT < 10 | MRC 2-4 CAT ≥ 10 | <ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 hospitalización ≥ 2 agudizaciones | <ul style="list-style-type: none"> 0 hospitalizaciones < 2 agudizaciones |
| C | D | | | | | | | | |
| A | B | | | | | | | | |
| MRC 0-1 CAT < 10 | MRC 2-4 CAT ≥ 10 | | | | | | | | |

| Estudios | n | Edad | Hombres | Fumador | ICS | FEV ₁ | Reversibilidad | Agudizaciones | Eosinófilos | Sangre |
|---|------|------|---------|---------|-----|------------------|----------------|---------------|-------------|--------|
| Singh D, et al. lancet 2016 TRILEGY | 1367 | 63,3 | 74% | 47% | 75% | 1,1 L | 10,4% | 1,2 /año | 250 (3,1%) | |
| Vestbo j, et al. lancet 2017 TRINITY | 2690 | 63,4 | 77% | 48% | 77% | 1,1 L | 7,8% | 1,3 /año | 200 (2,6%) | |
| Papi A, et al. lancet 2018 TRIBUTE | 1532 | 64,4 | 72% | 46% | 66% | 1,1 L | 8,4% | 1,2 /año | 240 (3,1%) | |
| Globalmente | 5589 | 63,7 | 74% | 47% | | 1,1 L | 8,8% | 1,2 /año | 230 (2,9%) | |

Figura 2. Criterios de elegibilidad y descripción de las principales características de los pacientes incluidos en los ensayos de BDP/FOR/GB. CAT: COPD Assessment Test; FEV₁: volumen espirado en el primer segundo; ICS: corticoide inhalado; MRC: Medical Research Council.

únicas diferencias estadísticas encontradas fueron en calidad de vida medida por el SGRQ a las semanas 26 y 52, en la probabilidad de alcanzar 4 puntos en el cuestionario SGRQ a la semana 26, favoreciendo a la triple abierta, y en la tasa de exacerbaciones moderadas a graves en el subgrupo de pacientes con dos o más exacerbaciones en los 12 meses previos favoreciendo a la CDF (RR: 0,71; IC95%: 0,511-0,995; p=0,047)¹⁶. Posteriormente, un metaanálisis que compara triples terapias en CDF con triples terapias en abierto, encuentra que no existen diferencias en el riesgo de agudizaciones moderadas-graves, ni en hospitalizaciones, función pulmonar o calidad de vida¹⁷.

Por otro lado, en la combinación FF/UMEC/VI los autores concluyeron que la CDF no era inferior a la triple terapia separada en dos inhaladores (FF/VI + UMEC) en función pulmonar, síntomas ni agudizaciones o seguridad¹².

Por tanto, con los datos globales de los ensayos podemos decir que el cambio de una triple terapia abierta a una CDF, en el tipo de paciente que se explora en estos ensayos, mantiene una eficacia clínica similar. En este contexto surge, por tanto, la duda sobre qué beneficios clínicos se obtienen al unificar una triple terapia abierta. Revisando la literatura se pueden identificar tres potenciales beneficios. En primer lugar, la disminución del número de inhaladores se ha asociado a una disminución en los errores en los manejos de los inhaladores¹⁸, lo que podría traducirse en una mayor efectividad. Este aspecto es especialmente relevante considerando que se trata de un tratamiento que engloba las tres familias de fármacos inhalados de que disponemos para el tratamiento de la EPOC. Consecuentemente, si se cometieran errores críticos que llevaran a una mala técnica se estarían dejando de recibir adecuadamente los tres

fármacos. En segundo lugar, al disminuir el número de dispositivos es esperable una mayor adherencia al tratamiento¹⁹. No obstante, en este punto es importante recordar que la adherencia terapéutica es un concepto complejo en el que intervienen numerosos factores, entre los que el número de dispositivos representa uno solo de ellos²⁰. En cualquier caso, es importante poner de manifiesto que la adherencia terapéutica debe ser un elemento central en la entrevista clínica y que, en cada contacto con el sistema sanitario, los profesionales que atienden a estos pacientes deben aprovechar la oportunidad para recalcar conceptos de educación sanitaria como es la adherencia terapéutica. En tercer lugar, otro potencial beneficio de cerrar una triple terapia es el precio. En las tablas 1 y 2 se resumen las diferencias en precio de las triples terapias abiertas frente a las cerradas. El análisis de los precios de las distintas combinaciones de fármacos inhalados deja algunos mensajes interesantes. Primero, que las dos triples terapias inhaladas en un solo dispositivo son más económicas que alguna terapia doble. Segundo, que casi todas las combinaciones abiertas tienen un coste superior a las cerradas, con diferencias que superan en muchos casos los 10€ al mes. Tercero, que no todas las combinaciones abiertas son más caras que las CDF (tablas 1 y 2), por lo que son necesarios estudios de coste-efectividad para evaluar el impacto presupuestario de este cambio a nivel de sistema sanitario, teniendo en cuenta el impacto en reducción de agudizaciones y, por tanto, de uso de recursos sanitarios.

En resumen, los datos disponibles indican que la triple terapia en una CDF presenta una eficacia clínica superponible al actual esquema de tratamiento en dispositivos separados, con una posología cada 12 o 24 h, un buen perfil de seguridad y un menor coste en la mayoría de las combinaciones abiertas. Además, de confirmarse

con CDF de triple terapia los hallazgos para terapias dobles en adherencia y errores críticos, esto implicaría una mejor adherencia y una disminución de los errores en el manejo de inhaladores. Por tanto, en caso de que un paciente con EPOC necesite una triple terapia, como norma general tiene sentido considerar el cambio desde una abierta a una cerrada. En este cambio es necesario tener presente dos consejos: explicar el cambio al paciente para indicar que va a seguir tomando tres fármacos pero en un solo dispositivo de inhalación, de manera que no tenga la percepción de que le estamos reduciendo el tratamiento, y hacer una visita de evaluación a las pocas semanas para comprobar la eficacia y la tolerancia con el nuevo tratamiento, ya que está descrita la respuesta individualizada a componentes de la misma familia en los pacientes con EPOC^{21,22}.

Paciente que NO está en triple terapia

Otro escenario es cuando el paciente no está recibiendo una triple terapia en abierto. Aunque no todos los pacientes incluidos en los ensayos de triple terapia en CDF realizaban un escalado de tratamiento (ver más adelante), esta es la filosofía con la que se diseñaron los ensayos clínicos y la indicación que viene recogida en la ficha técnica de las CDF comercializadas. Es importante tener presente que el desarrollo clínico se realizó en estos pacientes graves sintomáticos y con agudizaciones a pesar de recibir tratamiento con terapia doble o simple.

Lo primero que hay que tener presente es que muchos de los pacientes con terapia doble o simple están bien controlados y no

Tabla 1

Distribución de precios de las triples terapias abiertas en comparación con las cerradas, según el nomenclátor de facturación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España, a fecha mayo de 2019

| | Acclidinio | Glicopirronio | Umeclidinio | Tiotropio |
|--------------------------|------------|---------------|-------------|-----------|
| Formoterol-beclometasona | 99,13 | 99,13 | 96,79 | 90,77 |
| Vilanterol-fluticasona | 99,13 | 99,13 | 96,79 | 90,77 |
| Formoterol-budesonida | 93,86 | 93,86 | 91,52 | 85,5 |
| Salmeterol-fluticasona | 88,89 | 88,89 | 86,55 | 80,53 |

Precios expresados en coste mensual en euros para España según precio de venta al público con el impuesto sobre el valor añadido incluido. Precio de FF/UMEC/VI 83,52 €; BDP/FOR/GB 85,08 €.

En gris oscuro, diferencias con el precio de la triple terapia cerrada de 10 € o más; en gris claro, menos de 10 €; en blanco, triple terapia abierta más barata que la cerrada.

Tabla 2

Distribución de precios de las triples terapias abiertas en comparación con BDP/FOR/GB, según el nomenclátor de facturación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España, a fecha mayo de 2019

| Presentación | Número dosis por envase | IND-GLI | TIO-OLO | ACLI-FOR | UMEC-VI |
|-----------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|---------|
| Fluticasona Accuhaler 500 | 60 | 117,49 | 112,96 | 101,72 | 101,72 |
| Fluticasona MDI 250 (dosis alta) | 120 | 117,49 | 112,96 | 101,72 | 101,72 |
| Fluticasona MDI 250 (dosis media) | 120 | 101,75 | 97,22 | 85,98 | 85,98 |
| Budesonida Breezhaler 400 | 60 | 101,22 | 96,69 | 85,45 | 85,45 |
| Budesonida Breezhaler 200 | 120 | 101,22 | 96,69 | 85,45 | 85,45 |
| Budesonida Turbuhaler 400 | 100 | 101,22 | 96,69 | 85,45 | 85,45 |
| Budesonida Turbuhaler 200 | 100 | 101,22 | 96,69 | 85,45 | 85,45 |
| Budesonida Easyhaler 400 | 100 | 101,22 | 96,69 | 85,45 | 85,45 |
| Budesonida Easyhaler 200 | 200 | 101,22 | 96,69 | 85,45 | 85,45 |
| Budesonida MDI Pulmictan 200 | 100 | 99,35 | 94,82 | 83,58 | 83,58 |
| Budesonida MDI Aldo-Union 200 | 120 | 99,35 | 94,82 | 83,58 | 83,58 |
| Budesonida MDI Pulmictan 200 | 200 | 98,17 | 93,64 | 82,40 | 82,40 |

ACLI-FOR: acclidinio-formoterol; BDP/FOR/GB: combinación a dosis fijas de beclometasona, formoterol y glicopirronio; FF/UMEC/VI: combinación a dosis fijas de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol; IND-GLI: indacaterol-glicopirronio; MDI: inhalador de dosis medida; TIO-OLO: tiotropio-olodaterol; UMEC-VI: umeclidinio-vilanterol. Precios expresados en coste mensual en euros para España según precio de venta al público con el impuesto sobre el valor añadido incluido. Precio de fluticasona referenciado para dosis altas de corticoide (1.000 µg/día) o para dosis media (500 µg/día) en administración cada 12 h. Precio de budesonida referenciado solo para dosis medias (800 µg/día) en administración cada 12 h. BDP/FOR/GB 85,08 €. Precio de FF/UMEC/VI 83,52 €. En línea gruesa continua las combinaciones más económicas que BDP/FOR/GB, en línea discontinua las combinaciones más económicas que FF/UMEC/VI.

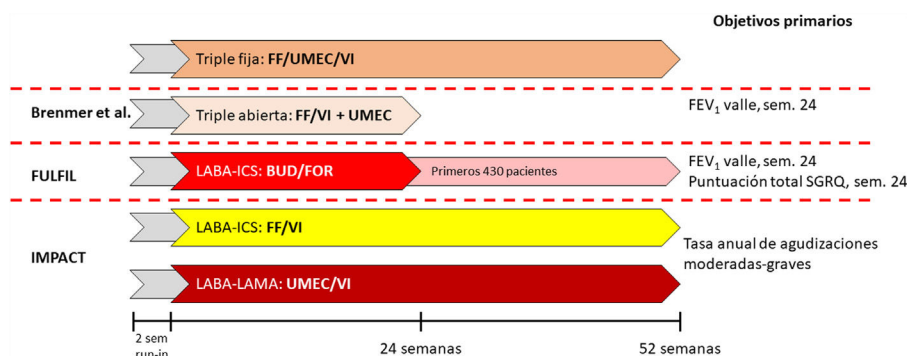


Figura 3. Diseño de los trabajos de la combinación compuesta por FF/UMEC/VI.

FEV₁: volumen espirado en el primer segundo; FF: furoato de fluticasona; ICS: corticoide inhalado; LABA: agonista β₂ de acción prolongada; LAMA: anticolinérgico de acción prolongada; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; UMEC: bromuro de umeclidinio; VI: vilanterol trifrenatato.

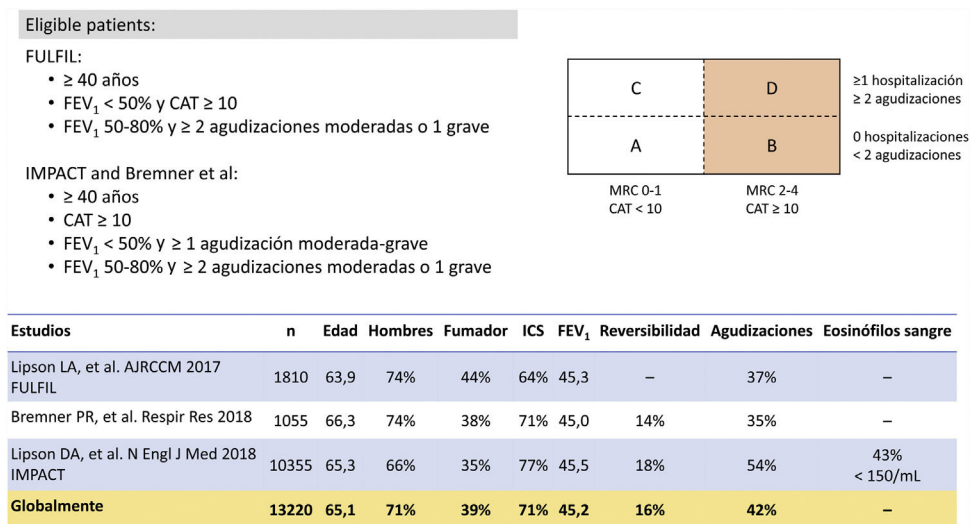


Figura 4. Criterios de elegibilidad y descripción de las principales características de los pacientes incluidos en los ensayos de FF/UMEC/VI. CAT: *COPD Assessment Test*; FEV₁: volumen espirado en el primer segundo; ICS: corticoide inhalado; MRC: *Medical Research Council*.

necesitan cambio de medicación. En las distintas auditorías clínicas que se han realizado en nuestro país el porcentaje de pacientes evaluados en una visita de rutina en consultas externas de neumología y a los que no se les modificaba el tratamiento estuvo entre el 64,8%²³ y el 77,5%⁴, según cada estudio. Sin embargo, el escenario que queremos abordar con el escalado a triple terapia es aquel paciente que, recibiendo tratamiento con terapia doble o simple, sigue estando limitado por la enfermedad, como se refleja en los criterios de elegibilidad de los estudios de triple terapia (figs. 2 y 4). La valoración de los ensayos clínicos que desarrollaron las dos CDF comercializadas en España, BDP/FOR/GB y FF/UMEC/VI, merecen algunas consideraciones tanto desde el punto de vista metodológico como de los resultados.

Desde el punto de vista metodológico, aunque el diseño es bastante parecido entre ambas CDF, existen algunas diferencias relevantes. En primer lugar, los criterios de elegibilidad fueron ligeramente distintos entre ambas (figs. 2 y 4). Como consecuencia, el perfil de pacientes y su gravedad según distintos parámetros clínicos y funcionales son diferentes. Aunque la puntuación del cuestionario *COPD Assessment Test* (CAT) fue muy similar entre todos los estudios, alrededor de 20 puntos para todos los estudios que lo informaron, el FEV₁ fue considerablemente menor (alrededor del 36%) para los estudios de BDP/FOR/GB, en comparación con los registrados por los estudios con FF/UMEC/VI (alrededor del 45%). Sin embargo, las tasas de exacerpciones moderadas/graves durante el ensayo eran diferentes entre los estudios, independientemente del régimen de tratamiento, con

un mayor número de eventos en el estudio IMPACT¹³ en comparación con el resto. En segundo lugar, una de las principales diferencias fue el diseño del periodo de pre-inclusión (*run-in*). Estos periodos de pre-inclusión son habituales en ensayos clínicos y tienen como principales objetivos la detección de participantes no seleccionables o no conformes, garantizar que los participantes se encuentran en una condición estable, proporcionar observaciones de referencia en las mismas circunstancias, homogeneizar el tratamiento antes de la aleatorización, asegurar la buena adherencia al tratamiento de los incluidos o identificar efectos adversos antes del inicio del estudio, entre otros^{24,25}. En los ensayos de triple terapia en CDF cada estudio tuvo un período de pre-inclusión de 2 semanas. Sin embargo, los pacientes en los estudios de BDP/FOR/GB recibieron un mismo tratamiento con terapias dobles o simples durante este período, mientras que los estudios de FF/UMEC/VI permitieron el uso de la terapia triple previamente prescrita, en concreto un 38% en IMPACT y un 28% en FULFIL^{12,13}. Como consecuencia, en BDP/FOR/GB se producía un escalado en todos los casos tras un periodo de pre-inclusión con un tratamiento homogéneo, mientras que en el desarrollo de FF/UMEC/VI esto no se producía en todos los casos, produciéndose un cambio brusco en el tratamiento tras la asignación de los brazos de tratamiento²⁶. Finalmente, algunos de estos estudios tenían un seguimiento a 6 meses en lugar del año completo^{11,12}. Como consecuencia de todo lo expuesto, las poblaciones descritas eran distintas, por lo que no se deben hacer comparaciones crudas directas. A falta de ensayos clínicos de comparación directa,

Tabla 3

Resultados de las estimaciones puntuales según se refieren en los ensayos clínicos originales con triple terapia en un solo dispositivo

| | BDP/FOR/GB vs | | | FF/UMEC/VI vs | | |
|--|---------------|--------------|--------------------|----------------|-------------------|---------------------|
| | LABA/LAMA (9) | LABA/ICS (7) | Triple abierta (8) | LABA/LAMA (13) | LABA/ICS (11, 13) | Triple abierta (12) |
| Capacidad vital forzada valle (mL) | 23 | – | – | – | – | – |
| FEV ₁ valle (mL) | 19 | 63 | 3 | 54 | 97 – 171 | 26 |
| FEV ₁ valle ≥ 100 mL (OR) | 1,19 | 2,06 | 0,95 | – | 4,03 | – |
| Disnea (puntos TDI) | – | 0,21 | – | – | – | – |
| Aumento TDI ≥ 1 punto (OR) | – | 1,09 | – | 1,33 | 1,36 | 0,1 |
| Calidad de vida (SGRQ) | -1,68 | -1,69 | NS* | -1,8 | -1,8 – -2,2 | -0,9 |
| Aumento de SGRQ ≥ 4 puntos (OR) | 1,22 | 1,33 | 0,91 | 1,41 | 1,41 | 0,92 |
| Medicación rescate (dosis/día) | -0,05 | -0,11 | 0,05 | – | – | – |
| Medicación rescate (días sin) | -1,36 | -2,59 | -1,24 | – | – | – |
| Número agudizaciones moderadas-graves (RR) | 0,84 | 0,77 | 1,01 | 0,75 | 0,65 – 0,85 | NS* |
| Tiempo a primera agudización moderada-grave (HR) | 0,90 | 0,80 | 1,06 | 0,84 | 0,85 | 0,87 |

BDP/FOR/GB: combinación a dosis fijas de beclometasona, formoterol y glicopirronio; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FF/UMEC/VI: combinación a dosis fijas de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol; HR: hazard ratio; HRQL: calidad de vida relacionada con la salud; ICS: corticoide inhalado; LABA: agonistas β₂ de acción prolongada; LAMA: antimuscarínico de acción prolongada; NS: ningún estudio que informe de este dato encuentra diferencias significativas; OR: odds ratio; RR: risk ratio; SGRQ: cuestionario respiratorio de St. George; TDI: índice transicional de disnea.

Los datos muestran la diferencia promedio conseguida al final del seguimiento para cada variable entre el brazo de triple terapia en CDF frente a su comparador para cada variable. En el caso de existir más de un ensayo con estos resultados, se muestra el valor mayor y menor alcanzado en todos los ensayos que aporten este dato. En gris se marcan las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

actualmente existen algunos metaanálisis que puede resultar de utilidad²⁷⁻²⁹.

Desde el punto de vista de los resultados, los beneficios clínicos en términos de eficacia promedio pueden resumirse en la [tabla 3](#), que muestra las diferencias promedio al final del ensayo clínico para cada uno de las variables sobre las que hay resultados. Un análisis tabulado más exhaustivo ha sido recientemente publicado³⁰. Estos resultados se han analizado en diversos metaanálisis, confirmando la asociación del tratamiento de triple terapia con la eficacia clínica mostrada en la [tabla 3](#) cuando se analizan los datos de manera agregada^{17,31}. Del análisis y de la reflexión de estos estudios pueden sacarse algunas conclusiones. En primer lugar, aún existen numerosos resultados clínicos pendiente de explorarse. Resultados como el FEV₁ matutino 5 min post-dosis, el FEV₁ pico, el área bajo la curva de 0 a 24 h del FEV₁, la capacidad pulmonar total, la capacidad residual funcional, el volumen residual o la capacidad inspiratoria no han sido suficientemente explorados o directamente no se han analizado en estos ensayos. De ellos llama especialmente la atención la evaluación de la disnea, de la que no hay datos en casi ninguno de los ensayos, o el uso de la medicación de rescate, no consistentemente reflejada en los estudios. En segundo lugar, existe una variabilidad considerable dentro de los resultados obtenidos, tanto entre CDF como dentro de la misma CDF. La variabilidad de los resultados es habitual cuando se resumen resultados de ensayos clínicos que muestran diferencias promedias entre brazos de tratamiento. Desde un punto de vista clínico, sin embargo, es necesario avanzar en la respuesta terapéutica de manera individualizada según el perfil clínico del paciente. Por tanto, en el futuro deberán desarrollarse estudios en vida real y trabajos encaminados a descubrir este perfil de paciente que presenta una mayor respuesta terapéutica a cada CDF.

Desde el punto de vista de la seguridad, la proporción de efectos adversos fue similar entre los grupos de estudio, siendo el

empeoramiento de la EPOC la manifestación adversa más común. Sobre las infecciones respiratorias, los ensayos describen un aumento numérico del número de pacientes con neumonía para los grupos de tratamiento con un ICS en el estudio IMPACT, que informaba de 317 (8%) casos en CDF de triple terapia, 292 (7%) para la combinación LABA/ICS y 97 (5%) para la combinación LABA/LAMA¹³. Además, el estudio FULFIL mostraba igualmente un aumento de estos eventos en la población por intención de tratar, con 19 (2%) eventos para la CDF de triple terapia y 7 (<1%) para la combinación LABA/ICS, cuyas diferencias desaparecieron en el estudio de extensión al año¹¹. En la combinación BDP/FOR/GB el ensayo de TRINITY informó 28 (3%) casos de neumonía para la CDF de triple terapia vs 19 (2%) para tiotropio vs 12 (2%) para la triple terapia abierta⁸. El ensayo TRIBUTE⁹ detectó 28 (4%) neumonías para la CDF de triple terapia vs 27 (4%) para la CDF de LABA/LAMA. En el momento actual desconocemos los factores que pueden determinar estas diferencias. Es posible que aspectos como la dosis, las características farmacológicas de las moléculas o su administración en distintos dispositivos, así como factores asociados a una susceptibilidad individual, modulen el efecto inmunosupresor de los diferentes ICS en la vía aérea que finalmente influyen en el riesgo de neumonía asociados con ICS. En el futuro se deberán establecer estudios clínicos que permitan identificar al paciente en riesgo de desarrollar esta complicación con cada CDF.

Conclusiones

En resumen, el uso de la CDF de la triple terapia en España presenta algunos retos en su aplicación en la vida real. En los pacientes que ya tienen triple terapia en dispositivos por separado la evidencia científica indica que la eficacia clínica es similar al combinarlo en un solo dispositivo de inhalación. En estos casos es necesario hacer una evaluación a las pocas semanas del cambio

para evaluar la respuesta terapéutica al cambio. En los pacientes en los que se escala tratamiento desde una doble terapia a una triple terapia tenemos datos que nos indican los beneficios promedios esperables durante el escalado. A pesar de las reflexiones aquí reflejadas, la comparación entre una doble y una triple terapia muestran mejorías en el contexto clínico de un paciente grave que persiste sintomático y con agudizaciones. Se trata, por tanto, de un paciente especialmente frágil que precisa el mejor tratamiento posible. Es posible que las características farmacológicas de cada CDF puedan influir en los resultados de eficacia o seguridad en los pacientes tratados, lo que debería ser abordado en el futuro. En conclusión, la disponibilidad de esta nueva forma de tratamiento aporta al clínico nuevas herramientas para poder hacer una medicina más simple, eficaz y coste-efectiva en pacientes sintomáticos y con agudizaciones frecuentes. Los trabajos futuros deberán completar los datos de eficacia clínica en otros resultados centrados en el paciente y abordar decididamente la respuesta individualizada a nivel de paciente con objeto de avanzar hacia la medicina personalizada.

Conflicto de intereses

JLLC ha recibido honorarios en los últimos tres años por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (en orden alfabético): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Esteve, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Novartis, Rovi y Teva.

BAN declara haber recibido honorarios en los últimos tres años por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o fondos para investigación de (en orden alfabético): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Gebro, GlaxoSmithKline, Laboratorios Ferrer, Laboratorios Menarini, Laboratorios Rovi, Novartis.

LCH ha recibido honorarios en los últimos tres años por impartir conferencias y participación en estudios clínicos para (en orden alfabético): AstraZeneca, Gebro, GlaxoSmithKline, Novartis, Rovi y Vertex.

LRR declara una colaboración con Laboratorios Ferrer.

El resto de los autores no declaran conflicto de intereses.

Este documento ha sido elaborado por los autores a partir de estudios clínicos y de su experiencia profesional, sin influencia de ninguna industria farmacéutica.

Bibliografía

- Lopez-Campos JL, Marquez-Martin E, Ortega-Ruiz F. Triple therapy vs triple therapy in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:419–20.
- Abad-Arranz M, Moran-Rodríguez A, Mascaros Balaguer E, Quintana Velasco C, Abad Polo L, Nunez Palomo S, et al. Quantification of inaccurate diagnosis of COPD in primary care medicine: An analysis of the COACH clinical audit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1187–94.
- Calle Rubio M, Rodriguez Hermosa JL, Soler-Cataluna JJ, Lopez-Campos JL, Alcazar Navarrete B, Soriano JB, et al. Medical care according to risk level and adaptation to Spanish COPD guidelines (Gesepoc): The Epoconsul Study. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:270–9.
- Lopez-Campos JL, Navarrete BA, Soriano JB, Soler-Cataluna JJ, Gonzalez-Moro JMR, Ferrer MEF, et al. Determinants of medical prescriptions for COPD care: An analysis of the EPOCONSUL clinical audit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2279–88.
- Vestbo J, Vogelmeier CF, Small M, Siddall J, Fogel R, Kostikas K. Inhaled corticosteroid use by exacerbations and eosinophils: a real-world COPD population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:853–61.
- Mantero M, Radovanovic D, Santus P, Blasi F. Management of severe COPD exacerbations: Focus on beclomethasone dipropionate/formoterol/glycopyrronium bromide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2319–33.
- Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:963–73.
- 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;389:1919–29.
- 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;391:1076–84.
- Molino A, Calabrese G, Maniscalco M. Patient considerations in the treatment of COPD: Focus on the new combination inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:993–1001.
- 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.
- Bremner PR, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu CQ, Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: A randomized non-inferiority study. *Respir Res*. 2018;19:19.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671–80.
- Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-spersion 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.
- Ambery C, Young G, Fuller T, Georgiou A, Ramsay D, Puri A, et al. Open-label crossover study to determine the pharmacokinetics of fluticasone furoate and bafenterol when administered alone, in combination, or concurrently. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8:188–97.
- Singh D, Corradi M, Spinola M, Papi A, Usmani OS, Scuri M, et al. Triple therapy in COPD: New evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2917–28.
- Lai CC, Chen CH, Lin CYH, Wang CY, Wang YH. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1539–48.
- Van der Palen J, Moeskops-van Beurden W, Dawson CM, James WY, Precece A, Midwinter D, et al. A randomized, open-label, single-visit, crossover study simulating triple-drug delivery with Ellipta compared with dual inhaler combinations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2515–23.
- Yu AP, Guerin A, Ponce de Leon D, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocariski M, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ*. 2011;14:486–96.
- Lopez-Campos JL, Quintana Gallego E, Carrasco Hernandez L. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1503–15.
- Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: A randomized study. *Adv Ther*. 2017;34:2518–33.
- Donohue JF, Singh D, Munzu C, Kilbride S, Church A. Magnitude of umeclidinium/vilanterol lung function effect depends on monotherapy responses: Results from two randomised controlled trials. *Respir Med*. 2016;112:65–74.
- Lopez-Campos JL, Abad Arranz M, Calero Acuna C, Romero Valero F, Ayerbe Garcia R, Hidalgo Molina A, et al. Determinants for changing the treatment of COPD: A regression analysis from a clinical audit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1171–8.
- Pablos-Mendez A, Barr RG, Shea S. Run-in periods in randomized trials: implications for the application of results in clinical practice. *JAMA*. 1998;279:222–5.
- Laursen DRT, Paludan-Muller AS, Hrobjartsson A. Randomized clinical trials with run-in periods: frequency, characteristics and reporting. *Clin Epidemiol*. 2019;11:169–84.
- Suissa S, Drazen JM. Making sense of triple inhaled therapy for COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1723–4.
- Zheng Y, Zhu J, Liu Y, Lai W, Lin C, Qiu K, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4388.
- Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: A systematic review meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018;52:1801586, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01586-2018>.
- Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: A meta-analysis of triple combination therapy in COPD. *Chest*. 2019;155:758–70.
- Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: Time for a reappraisal. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3971–81.
- Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Haykal T, Chahine A, Rashdan L, et al. Triple versus dual inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J*. 2019;13:413–28.