

Editorial

Futuro de la triple terapia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica



The Future of Triple Therapy in chronic obstructive pulmonary disease

Bernardino Alcázar-Navarrete^{a,b,*}, Francisca Castellano Miñán^a y Pedro J. Romero Palacios^b

^a AIG de Medicina, Hospital de Alta Resolución de Loja, Agencia Sanitaria Hospital de Poniente, Loja, Granada, España

^b Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

El tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está centrado en 2 grandes objetivos: el control sintomático (reflejado en la disminución de los síntomas, la mejora de la tolerancia al ejercicio y la mejora de la calidad de vida) y la disminución del riesgo futuro (entendida como la disminución de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, la mejora del pronóstico a largo plazo y la modificación de la caída de la función pulmonar)^{1,2}. Por tanto, cualquier tratamiento farmacológico de la EPOC debe demostrar efectividad en al menos algunos de estos apartados para poder ser aprobado por las autoridades regulatorias.

Los fármacos inhalados empleados en la EPOC pueden combinarse de distintas formas para aumentar su eficacia clínica, sin incrementar los efectos secundarios. Dentro de las combinaciones disponibles la más utilizada en España es la asociación de agonista β_2 -adrenérgico de larga duración (LABA) con un antagonista muscarínico de larga duración (LAMA) y un glucocorticoide inhalado (CI), conocida como triple terapia (TT)³. Tanto las guías de práctica clínica nacionales (GesEPOC) como las recomendaciones internacionales (GOLD) recomiendan el empleo de la TT en aquellos pacientes que presentan exacerbaciones frecuentes a pesar de tratamiento con 2 broncodilatadores, o en aquellos que comparten características de solapamiento entre asma y EPOC (ACO) que no se controlan con una combinación de LABA/CI^{1,2}. Actualmente esta opción terapéutica solo es posible en nuestro país utilizando 2 inhaladores que contengan un LAMA por un lado y una combinación de LABA/CI por otro. Sin embargo, la evidencia que apoya su uso se ha basado hasta hace poco en muy escasos ensayos clínicos bien diseñados⁴.

Actualmente se están desarrollando 3 TT en un único dispositivo de inhalación (beclometasona/formoterol/glicopirronio, furoato de fluticasona/vilanterol/umeclidinio y budesonida/formoterol/glicopirronio). Por ahora, los únicos resultados publicados son de la TT formada por beclometasona/formoterol/glicopirronio comparados contra tiotropio⁵ (estudio TRINITY) y beclometasona/formoterol⁶ (estudio TRILOGY), ambos de 52 semanas de duración,

y un ensayo de la TT furoato de fluticasona/vilanterol/umeclidinio de 24 semanas de duración con una extensión, en un subgrupo de pacientes, de 52 semanas frente a budesonida/formoterol⁷ (estudio FULFIL). En los ensayos clínicos de beclometasona/formoterol/glicopirronio se aprecia que la TT es superior tanto a monoterapia con LAMA (tiotropio) como al tratamiento combinado de LABA/CI (formoterol/beclometasona) en términos de función pulmonar, mejoría de síntomas y calidad de vida. Además, en ambos estudios se aprecian reducciones en la tasa de exacerbaciones frente a sus comparadores estadísticamente significativas, cercanas al 20% en ambos casos. Frente a tiotropio estos resultados parecen ser dependientes de la concentración de eosinófilos en sangre periférica y la presencia de más de una exacerbación en el año anterior, mientras que frente a la combinación de formoterol/beclometasona estos resultados son más relevantes para los pacientes con más de una exacerbación en el año previo, pero son independientes del recuento de eosinófilos. La seguridad de esta combinación fue buena en ambos estudios, con un perfil similar al de sus comparadores, y sin un incremento sustancial en la tasa de neumonías, un efecto clásico asociado al empleo de CI. De interés también en el estudio TRINITY es que una de las ramas de tratamiento recibió tratamiento con una TT en 2 dispositivos (beclometasona/formoterol y tiotropio por separado) tal como se realiza en la actualidad, mostrando ambas TT (abierta y cerrada) una eficacia similar. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la nasofaringitis (6% en TRILOGY y 5% en el estudio TRINITY). Los efectos adversos graves fueron similares a las otras ramas de tratamiento en ambos estudios y cercanas al 15%.

Del estudio FULFIL, un ensayo clínico aleatorizado que comparaba furoato de fluticasona/vilanterol/umeclidinio frente a budesonida/formoterol, los resultados publicados recientemente nos muestran un mensaje muy similar al del TRILOGY y TRINITY: la TT es superior a la combinación de LABA/CI en términos de función pulmonar y mejoría de la disnea, así como en prevención de exacerbaciones (reducción del 44% en el riesgo de exacerbaciones moderadas y graves frente a comparador), mostrando ser además un tratamiento con escasos efectos secundarios, siendo la nasofaringitis y la cefalea los efectos secundarios más frecuentes (11% y 8%, respectivamente).

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: balcazar@telefonica.net (B. Alcázar-Navarrete).

De esta forma, podemos empezar a vislumbrar cuál es el futuro de la TT en el tratamiento de la EPOC, aunque la pregunta más importante que todavía no ha sido resuelta es cuál es el beneficio de utilizar una TT frente al empleo de doble broncodilatación (LAMA/LABA) tanto en el control de síntomas como en la prevención de exacerbaciones. Por los datos que vamos teniendo en la actualidad, el efecto del CI en la prevención de exacerbaciones parece que es dependiente de la existencia de rasgos de inflamación Th2 (expresada como una elevación de la cifra de eosinófilos en sangre periférica), por lo que es posible que la TT solo sea superior a la doble broncodilatación en prevención de exacerbaciones en aquellos pacientes que actualmente consideramos como ACO (solapamiento asma y EPOC) o con rasgos que sean sugerentes de la presencia del mismo, como la eosinofilia o los niveles elevados de óxido nítrico en aire exhalado (FeNO).

Con esto en perspectiva, necesitaremos conocer los resultados de 3 ensayos clínicos en marcha que compararán la triple terapia contra la doble broncodilatación como estándar actual de tratamiento⁸⁻¹⁰, todos ellos de un año de duración y cuyos objetivos principales son comparar la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves entre los grupos de estudio. No solamente tendremos que conocer los resultados globales de estos estudios, sino también revisar en profundidad los datos de los pacientes para poder definir la población de pacientes con EPOC que más se podrían beneficiar de este tratamiento.

Es probable que estas nuevas evidencias y posibilidades terapéuticas nos lleven a tener que revisar a corto plazo las recomendaciones de tratamiento para algunos grupos de pacientes con EPOC, introduciendo conceptos de control de la enfermedad, de manera similar a como ya se viene haciendo en el asma.

En resumen, la TT será el futuro del tratamiento farmacológico de la EPOC en un grupo de pacientes, probablemente aquellos definidos en la actualidad como ACO, quedando pendiente conocer si fuera de este grupo de pacientes puede tener algún efecto terapéutico que recomiende su uso.

Bibliografía

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la iniciativa global para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: resumen ejecutivo de GOLD. Arch Bronconeumol. 2017;53:128-49.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.
3. Calle Rubio M, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez González-Moro JM, Fuentes Ferrer ME, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: The EPOCONSUL study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:417-26.
4. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, 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;146:545-55.
5. 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.
6. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, 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;388:963-73.
7. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017 en prensa. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201703-0449OC>
8. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, Barnacle H, Brealey N, Mohindra R, et al. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: The IMPACT protocol. Eur Respir J. 2016;48:320-30.
9. 52-week, double blind, randomized, 2 active parallel arms study of fixed combination CHF 5993 administered vs Ultibro® in COPD patients. Clinical trials identificador NCT02579850. [consultado 23 de Abr 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
10. A Randomized, double-blind, multi-center, parallel-group study to assess the efficacy and safety of PT010 relative to PT003 and PT009 on COPD exacerbations over a 52-week treatment period in subjects with moderate to very severe COPD (Ethos). ClinicalTrials.gov Identificador NCT02465567 [consultado 23 Abr 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>