



Dr. Julio Ancochea



Dra. Myriam Calle

## La triple terapia en EPOC tendrá un papel cada vez más relevante

En la primera jornada del XXVI Congreso Neumomadrid, el miércoles 22 de septiembre, asistimos al taller científico ‘Cuándo sí y cuándo no, corticoides en EPOC: ¿Qué dicen las guías?’.

Desde 2012, la **Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)** ha liderado la elaboración de la **Guía Española de la EPOC (GesEPOC)**, en colaboración con once sociedades científicas y el Foro Español de Pacientes. En el taller científico “**Cuándo sí y cuándo no, corticoides en EPOC: ¿qué dicen las guías?**”, patrocinado por **FAES Farma** en el contexto del XXVI Congreso Neumomadrid, el Dr. **Julio Ancochea Bermúdez**, jefe del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid), afirmó que, “desde su primera edición, esta guía ha tenido una gran implantación, en especial en los ámbitos de la Neumología y la Atención Primaria”. La principal característica de GesEPOC ha sido su apuesta clara por la **evaluación de la evidencia**. También apuesta por la **personalización del tratamiento**, identificando los fenotipos clínicos necesarios para dirigir la terapia hacia los pacientes considerados respondedores para cada tipo de tratamiento. Su esquema de 2017 supuso la caracterización de dos grandes **fenotipos** clínicos: **agudizador** y **no agudizador**, dividiéndose

el primero en fenotipo **con enfisema, con bronquitis crónica** y **fenotipo mixto o fenotipo ACO**. En función de cada uno de estos fenotipos clínicos, se estableció un esquema terapéutico inicial. Y del mismo modo, en el seguimiento, en función de la respuesta terapéutica. Ya en ese momento, los **corticoides inhalados (CI)**, siempre combinados con agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA), constituían el tratamiento de elección inicial dentro del fenotipo ACO. En los otros fenotipos, también se podría contemplar el uso de CI asociados a broncodilatadores de acción prolongada.

En la actualización de 2021, un aspecto importante ha sido la estratificación de los pacientes en **dos niveles de riesgo**, uno bajo y otro alto, de acuerdo con tres variables: el nivel de disnea, agudizaciones al año previo y función pulmonar. Los pacientes de riesgo alto a su vez se clasifican en tres fenotipos: **no agudizador, agudizador no eosinofílico** y **agudizador eosinofílico**. Esta clasificación se basa en el papel que ha demostrado tener la concentración de eosinófilos en sangre periférica como bio-

marcador clave de la respuesta terapéutica a los CI. En GesEPOC 2021 desaparece el fenotipo ACO, que queda reservado para la coexistencia de un diagnóstico de asma con comorbilidad.

Con estos nuevos fenotipos, "se establece también un esquema terapéutico diferencial en función de cada uno de ellos". En el fenotipo agudizador eosinofílico se contempla, como tratamiento de inicio, la combinación de un broncodilatador de acción prolongada con CI, mientras que en los otros fenotipos la broncodilatación es la esencia del tratamiento. Si bien, en un segundo estadio, en el agudizador no eosinofílico se contempla la posibilidad de integrar los CI y la posibilidad de **triple terapia**: LABA + antagonistas de los receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA) + CI. En GesEPOC 2021 se dan también una serie de recomendaciones generales: abandonar el tabaco, un uso esporádico de la medicación de rescate, manejo de las comorbilidades, vacunación, educación terapéutica, educación para la salud, estilo de vida, actividad física regular, etcétera.

En el tratamiento inicial, en el paciente de riesgo bajo se apuesta por un broncodilatador de acción prolongada. En los de riesgo alto, en función del fenotipo, se establece un esquema terapéutico. Los CI combinados con LABA son el tratamiento de elección en el paciente de riesgo alto agudizador eosinofílico.

El Dr. Ancochea Bermúdez entró de lleno en el terreno de los CI para el tratamiento inicial de un paciente agudizador no eosinofílico y sugirió que sea un LABA/LAMA. El tratamiento con LABA/corticoide inhalado (CI) es una alternativa en pacientes con agudizaciones muy frecuentes y con eosinofilia en sangre que no llega a las 300 células por milímetro cúbico, pero se aproxima a esta cantidad.

"Una de las preguntas pico reflejadas en GesEPOC 2021 es si en pacientes con agudizaciones a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA es eficaz la triple terapia LABA/LAMA/Corticoide inhalado. La respuesta, en base a la mejor evidencia científica disponible, es que, en pacientes con agudizaciones, a pesar de la LABA/LAMA, se recomienda también aquí la triple terapia", aclaró. Acerca de si se pueden retirar los corticoides en pacientes con EPOC, apuntó que "GesEPOC nos dice que debemos considerar la retirada de CI en pacientes con agudizaciones infrecuentes, con ninguna o una moderada al año previo, y con menos de 300 eosinófilos por milímetro cúbico. Y es contundente en no retirar los CI en pacientes agudizadores eosinofílicos".

Otro aspecto interesante dentro de GesEPOC son los **rasgos tratables**. A pesar del tratamiento inhalado, existen pacientes de mayor nivel de gravedad que requerirán otras alternativas terapéuticas. En

este punto, "adquieren especial relevancia estos rasgos tratables, que son característicos de la enfermedad, susceptibles de un tratamiento específico no inhalado". Ejemplos de rasgos tratables en EPOC son infección bronquial crónica en pacientes agudizadores y la insuficiencia respiratoria, entre otras. En general, los rasgos tratables adquieren una mayor relevancia en pacientes graves y suelen requerir una atención específica y especializada.

El Dr. Ancochea Bermúdez resumió los **puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC**, según GesEPOC: el tratamiento del fenotipo no agudizador se basa en el uso de la doble broncodilatación y **el tratamiento del fenotipo agudizador eosinofílico, en la utilización de broncodilatadores de acción prolongada siempre combinados con CI**. En el **agudizador no eosinofílico**, la base son también los broncodilatadores, "pero los corticoides inhalados pueden ser útiles en algunos casos, aunque su eficacia es menor".

La identificación de rasgos tratables de la EPOC "permite un tratamiento específico en un paciente determinado". Por último, GesEPOC ha introducido el concepto del **control de la EPOC** como una herramienta útil para el seguimiento y la adecuación terapéutica diseñando un cuestionario de control clínico para pacientes basado en preguntas dirigidas.

## Se han estratificado los pacientes en dos niveles de riesgo, uno bajo y otro alto, de acuerdo con tres variables: el nivel de disnea, agudizaciones al año previo y función pulmonar



Dr. Julio Ancochea



Dra. Myriam Calle

## Calle Rubio hizo hincapié en que hay que “valorar siempre el beneficio de utilizar un corticoide inhalado asociado a un broncodilatador en los pacientes de alto riesgo que siguen presentando agudizaciones”

Antes de dar paso a su compañera de taller científico, El Dr. Ancochea Bermúdez mostró las recomendaciones de la **estrategia Gold** respecto al uso de los CI. “Tenemos aquí tres situaciones, una recomendación fuerte para el uso de CI en la EPOC, en pacientes con historia de hospitalizaciones frecuentes o graves por exacerbación de EPOC, en pacientes con dos o más exacerbaciones moderadas al año, en pacientes con eosinofilia mayor de 300 células por microlitro en sangre periférica y en pacientes con historia concomitante. Hay otra situación en la que debemos valorar individualmente el uso o no de CI, una exacerbación moderada de EPOC al año, una cifra de eosinófilos un poco límite, entre 100 y 300 células microlitro”, expuso. Gold propone que se evite el uso de CI, al menos siempre que se pueda, en pacientes con neumonías de repetición, con una eosinofilia sanguínea menor de 100 células microlitro o pacientes con historia de infección por bacterias.

Concluyó que **el escalado desde LAMA, LABA/CI y LABA/LAMA a la triple terapia en pacientes seleccionados mejora la función pulmonar, reduce exacerbaciones y mejora síntomas y calidad de vida**. Incluso, tiene un impacto en supervivencia. De manera que la triple terapia en EPOC va a tener un papel progresivamente cada vez más relevante en las actualizaciones de las guías.

## En pacientes de mayor riesgo o mal controlados

Por su parte, la Dra. **Myriam Calle Rubio**, jefa de Sección del Servicio de Neumología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, habló sobre la triple terapia en EPOC a tenor de las nuevas evidencias surgidas en el desarrollo clínico de triple terapia. Estas evidencias han dado lugar a nuevos algoritmos de GesEPOC y su actualización del 2021 y a las directrices de GOLD. Ambas guías plantean “un abordaje de la enfermedad de forma más integral, con una medi-

na más personalizada, atendiendo a que la EPOC es **una enfermedad heterogénea**, en la que van a participar diferentes componentes en mayor o menor medida, que obligan a los médicos en el abordaje de esta enfermedad mirar al paciente y a sus necesidades”.

Explicó que, cuando hablamos de la triple terapia, “nos vamos a referir a ese grupo de pacientes que llamamos agudizadores frecuentes, donde sabemos que el objetivo fundamental va a ser la **reducción del riesgo**”. Estos pacientes con frecuentes descompensaciones van a tener un efecto a medio y largo plazo negativo, tanto en progresión de la enfermedad como en mortalidad. “Unos pacientes agudizadores de alto riesgo que son una realidad en nuestras consultas”, declaró. Lo constata el **estudio Eclipse**. Estos pacientes no sólo están presentes en estadios graves o muy graves. Son pacientes también con una obstrucción moderada.

Las guías GesEPOC y GOLD recomiendan en primer lugar “identificar estos pacientes de mayor riesgo”. En un segundo lugar, “**establecer una serie de actuaciones en el tratamiento inhalado**”. Una de ellas es el posicionamiento de la triple terapia, bien desde una doble terapia broncodilatadora o bien desde una terapia combinada “en aquellos pacientes que persisten con frecuentes exacerbaciones”. Hay que considerar el papel del corticoide asociado a la broncodilatación, la triple terapia, “en esos pacientes que persiste con frecuentes episodios y además presentan un dato importante para valorar la predicción de respuesta como es la presencia de eosinofilia”. GOLD marca, a partir de 100, en pacientes con inestabilidad y mal control, por presentar agudizaciones, la consideración de un escalado a la triple terapia.

La nueva actualización GesEPOC de 2021 “establece una serie de novedades o cambios que nos van a ayudar a identificar ese posicionamiento del corticoide inhalado (CI) y uno de ellos es la **caracterización**. Considera tanto el **historial de agudizaciones como la presencia de eosinofilia (variable predictora)**”. La evaluación del **nivel del control clínico** es otra reco-

mendación de seguimiento, "que nos va a ayudar para poder identificar necesidades en la optimización del tratamiento, necesidades de escalar a la triple terapia".

La caracterización consiste en identificar ese fenotipo, como agudizador eosinofílico o no-eosinofílico, "porque esto nos va a marcar el inicio ya del tratamiento con CI asociados a broncodilatadores". Y así GesEPOC 2021 propone que, en el agudizador eosinofílico (pacientes que presentan una eosinofilia mayor o igual a 300), "debemos plantear la terapia combinada como tratamiento de inicio". En el agudizador no eosinofílico se puede considerar como una opción de tratamiento, aparte de la doble terapia broncodilatadora, la terapia combinada, "sobre todo cuando existe un mayor historial de agudizaciones o agudizaciones más graves o agudizaciones que han respondido al tratamiento con corticoides".

**¿Cuáles van a ser los factores a considerar para escalar a la triple terapia?** "Vamos a tener un fuerte apoyo cuando el paciente presente una agudización pese a tener un tratamiento optimizado broncodilatador. También va a tener a su favor a la hora de valorar esa escalada triple terapia, si el paciente presenta dos o más exacerbaciones pese a un adecuado tratamiento broncodilatador", comunicó la Dra. Calle Rubio. Recordó el valor predictor de respuesta a los corticoides en la eosinofilia. Una eosinofilia mayor o igual a 300 a nivel periférico "debe ser un valor para considerar importante para la escalada a triple terapia". Igualmente, para aquellos pacientes que estén mal controlados, que tengan una EPOC asociada, o un historial de asma. ¿Qué otros factores debemos considerar? Los pacientes que tengan un mal control por exacerbación pese a tratamiento de mantenimiento. Estamos hablando de un paciente con una terapia doble broncodilatadora que, desde la anterior revisión, ya presenta una exacerbación. Entre 100 y 300, cuánto mayor es la eosinofilia, más posibilidades de éxito en la escala a la triple terapia. Por el contrario, no se debe valorar la escalada en situaciones como una eosinofilia menor de 100, historial de infecciones por microbacteria o la presencia de eventos de neumonía. Tampoco con la aparición de posibles efectos adversos asociados al uso del corticoide o la falta de respuesta.

En la GesEPOC 2021 se hace una fuerte recomendación a favor de no retirar los corticoides en esos pacientes con fenotipo agudizador y presencia de eosinofilia mayor de 300. Esta recomendación se fundamenta en estudios que han demostrado un aumento significativo del riesgo de agudizaciones al retirar el corticoide en este grupo de pacientes. Por tanto, todas las evidencias ayudan a posicionar claramente la triple terapia como una opción a valorar **en pacientes de mayor riesgo y en pacientes que estén mal controlados**. Eso sí, una simplificación del tratamiento pueda plantear una mejoría en el control clínico. La reducción del número de dispositivos de inhalación conlleva un mayor beneficio en cumplimiento del tratamiento. Advirtió de que los errores en la técnica inhalada son más frecuentes a medida que el paciente es más mayor y a medida que la enfermedad es más grave.

En definitiva, entre los mensajes que trasladó Calle Rubio, hizo hincapié en que hay que "valorar siempre **el beneficio de utilizar un corticoide inhalado asociado a un broncodilatador en los pacientes de alto riesgo que siguen presentando agudizaciones**". La terapia combinada (LABA más CI) "debe ser de primera elección en los pacientes agudizadores con eosinofilia mayor de 300 en sangre periférica". A su entender, "la triple terapia debe siempre valorarse en los pacientes con fenotipo agudizador mal controlado en base a esos estudios que nos han mostrado sobre todo que, a mayor agudizaciones, a mayor gravedad y a mayores cifras de eosinofilia, mayor beneficio, mayor respuesta a los corticoides". Concluyó que "tampoco debemos olvidar que todavía hay una importante área de mejora en la triple terapia fija para simplificar el tratamiento inhalado de muchos de nuestros pacientes que, como hemos visto, están con triples terapias por separado".

## Decálogo de la EPOC en España

El Dr. Ancochea Bermúdez publicó hace un tiempo con **Joan B. Soriano** un **Decálogo de la EPOC en España**. En él remarcan que es una **enfermedad prevenible**, con una **altísima prevalencia**, cerca de tres millones de españoles la padecen, "a pesar de la cual está tremendamente **infradiagnosticada** en nuestro país". La EPOC es el **paradigma de la enfermedad crónica**, "con frecuentes comorbilidades asociadas a la propia patología, al envejecimiento y al tabaquismo". El Dr. Ancochea Bermúdez destacó que supone un importante consumo de recursos, tanto en términos de costes directos, siendo el capítulo de las agudizaciones graves que requieren ingreso hospitalario el más importante, como de indirectos. Aludió también a los resultados del **estudio EPISCAN-II** que indica que, en 2019, la prevalencia de la EPOC en la población española mayor de 40 años es de un 11,8%, un 14,6% en varones y un 9,4% en mujeres. La EPOC "se está rejuveneciendo", cada vez aparece antes, cada vez más se diagnostica antes. Y se está feminizado en nuestro país. "El 73% de los pacientes con EPOC en España no está diagnosticado, y este infradiagnóstico es mayor en las mujeres, que llegan a superar el 80% frente al 70% en varones", precisó.

La Dra. Calle Rubio hizo alusión al **estudio FENEPOC**. Está realizado en el ámbito de la Atención Primaria y de la atención especializada, y evalúa la caracterización de los pacientes que acudían a la consulta. "Vemos cómo más del 50% de los pacientes que eran atendidos en las consultas de Atención Primaria tenía un fenotipo agudizador. De la misma manera, en la atención especializada, estamos hablando de un número muy importante de pacientes con un fenotipo agudizador. Un dato que se repite en la auditoría EPOCONSUL, realizada en las consultas de Neumología en 2015, donde vemos que más del 40% de estos pacientes es fenotipo agudizador enfisema o bronquitis crónica", describió. Ésta es una realidad que no sólo va a estar presente en las consultas, sino también en el ámbito de la hospitalización. La agudización de EPOC representa en nuestro país entre un 1 y un 2% de las visitas urgentes y es responsable de casi el 10% de los ingresos médicos. +