

Triple terapia inhalada en EPOC: prevención de exacerbaciones frente al riesgo de neumonía. Reflexiones críticas desde GOLD y la evidencia clínica

Triple inhaled therapy in COPD: prevention of exacerbations versus the risk of pneumonia. Critical reflections from GOLD and clinical evidence

Rafael de J. Hernández-Zenteno 

Clínica de EPOC, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

En este número de NCT Rivas Ibarquén et al.¹ publican *Terapia triple vs. dual en pacientes con EPOC: revisión sistemática y metaanálisis* sobre la evidencia de la triple terapia (TT) broncodilatador antimuscarínico y un β 2-adrenérgico de larga acción más un corticosteroide inhalados (LAMA/LABA/ICS) vs. terapia dual (TD) LAMA/LABA. El gran aporte de los autores es analizar de una manera más actualizada el desempeño de la TT en términos de eficacia clínica y seguridad (eventos adversos: neumonía), así como evaluar, también de forma estratificada de acuerdo con TT fija o abierta, y con base en bajo o alto riesgo de exacerbaciones. Ciertamente, a la par que la función pulmonar y la calidad de vida, las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) continúan siendo un determinante de morbilidad, mortalidad y la utilización de recursos sanitarios a nivel mundial. En los reportes recientes de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD 2026), se ha consolidado el reconocimiento de la exacerbación como el principal protagonista pronóstico de la enfermedad, independientemente del grado de obstrucción al flujo aéreo². Este enfoque se materializa en la redefinición del grupo E, donde basta tener una exacerbación

moderada previa para ser incluido, debido al impacto local y sistémico que tiene.

GOLD recomienda la TT inhalada (LAMA/LABA/CSI) en pacientes con EPOC que presentan exacerbaciones persistentes pese a doble broncodilatación, especialmente cuando el recuento de eosinófilos en sangre es ≥ 300 células/ μ l, o ≥ 150 células/ μ l en presencia de exacerbaciones recurrentes². Esta recomendación refleja la evidencia acumulada que demuestra una reducción consistente de exacerbaciones moderadas y graves con la incorporación del CSI, aunque a costa de un aumento del riesgo de neumonía. Este balance riesgo-beneficio es particularmente relevante en el contexto del nuevo grupo E.

El impacto de las exacerbaciones moderadas, definidas por la necesidad de antibióticos y/o corticosteroides sistémicos, ya no se consideran eventos benignos. Estudios longitudinales han demostrado que una sola exacerbación se asocia con deterioro acelerado del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, peor calidad de vida, incremento del riesgo de exacerbaciones subsecuentes y mayor mortalidad a largo plazo¹. Este reconocimiento sustenta el nuevo paradigma de GOLD con base en el grupo E: prevenir exacerbaciones

Correspondencia:

Rafael de J. Hernández-Zenteno
E-mail: rafherzen@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 03-02-2026

Fecha de aceptación: 12-02-2026

DOI: 10.24875/NCT.M25000044

Disponible en línea: 09-07-2026

Neumol Cir Torax. 2025;84(3):167-169

www.revistanct.org.mx

Tabla 1. Características clave de los estudios representativos de triple terapia en EPOC

Estudio	Exacerbaciones previas	Eosinófilos al ingreso	Neumonía como evento adverso vs. TD
TRIBUTE ³	≥ 2 moderada o ≥ 1 grave (19%)	No estratificado (240 ± 200)	No incremento (0%)
IMPACT ⁴	≥ 2 moderada o ≥ 1 grave (73%)	57% ≥ 300	Incremento 3%
KRONOS ⁵	≥ 2 moderada o ≥ 1 grave (7%)	≥ 150 (52%), ≥ 300 (~27%)	No incremento (0%)
ETHOS ⁶	≥ 2 moderadas o ≥ 1 grave (56.5%)	≥ 150 (60%) ≥ 300 (14.5%)	Incremento (1.5%)
Metaanálisis Mammen et al. ⁷	Predominio alto riesgo	≥ 150 y ≥ 300	HR: 1.41

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR: *hazard ratio*; TD: terapia dual.

desde etapas tempranas, aun cuando el paciente no haya requerido hospitalización.

La evidencia de los principales ensayos clínicos aleatorizados que respaldan el uso de la TT dentro de sus fortalezas y menor grado de limitaciones (TRIBUTE, IMPACT, KRONOS y ETHOS) (Tabla 1) comparten características metodológicas que condicionan la interpretación de sus resultados³⁻⁷. En general, estos estudios incluyeron poblaciones altamente seleccionadas, con una carga exacerbadora elevada en el año previo y una proporción considerable de pacientes con recuentos elevados de eosinófilos en sangre.

En el estudio IMPACT, por ejemplo, más del 70% de los participantes presentaban ≥ 2 exacerbaciones moderadas (47%) o ≥ 1 grave en el año previo (26%), y un 43% tenían eosinófilos bajos (< 150 cel/μl); los beneficios de la TT fueron claramente mayores en pacientes con eosinófilos ≥ 300 células/μl³. Hallazgos similares se observaron en TRIBUTE (no exacerbadores frecuentes y no eosinofílicos) y ETHOS (pacientes exacerbadores no eosinofílicos) y KRONOS (no exacerbadores tendientes a la eosinofilia)^{3,5,6}. Un hallazgo consistente entre los estudios fue el incremento del riesgo de neumonía, particularmente en aquellos esquemas que incluían fluticasona^{3,4}. Este efecto adverso ha sido una de las principales críticas al uso extendido del CSI en EPOC.

En contraste con la vida real, el estudio retrospectivo de Suissa et al.⁸ muestra una visión complementaria y, en algunos aspectos, discordante. Basado en una base de datos poblacional del Reino Unido (registros médicos de más de 50 millones de pacientes de más de 1,800 centros), con pacientes atendidos por médicos de primer contacto, este análisis incluyó sujetos menos seleccionados, con exacerbaciones moderadas/graves

el año previo, el 29% de la población con eosinófilos de 242 ± 210 cel/μl y sin estratificación sistemática por eosinófilos. En este contexto, la TT no se asoció con una reducción significativa de mortalidad y sí con un aumento del riesgo de neumonía de un 0.5% y de neumonía grave (HR: 1.46). La base de registros (Datalink) en la cual se basa este estudio es desde los inicios del 2002, seguramente TT abiertas prescritas tal vez en casos que no lo ameritan y por ello vemos más daño con la TT, es decir, posiblemente un uso inapropiado de la TT.

Dimensionando el temor de una neumonía, desde una perspectiva clínica y pronóstica, prevenir una exacerbación de EPOC debe considerarse un objetivo prioritario, incluso frente al riesgo levemente aumentado de neumonía. Las exacerbaciones tienen un efecto acumulativo, aceleran la progresión de la enfermedad y se asocian con mayor mortalidad a largo plazo. En contraste, la neumonía relacionada con CSI, aunque clínicamente relevante, suele ser un evento agudo y potencialmente reversible. Por lo tanto, en pacientes correctamente seleccionados, especialmente aquellos del grupo E con eosinofilia elevada, el balance riesgo-beneficio favorece claramente la protección contra exacerbaciones, alineándose con la estrategia propuesta por GOLD.

Referencias

1. Rivas IJE, Ocampo SC, Chaparro MDM, Carreño FL, Rodríguez-Gutiérrez AF, Castaño-Duque S, et al. Terapia triple vs. dual en pacientes con EPOC: revisión sistemática y metaanálisis. *Neumol Cir Torax*. 2025;84(3): 170-185. doi: 10.24875/NCT.M25000050.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2026 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2026.

3. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extra-fine 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):1076-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X. Epub 2018 Feb 9. Erratum in: *Lancet*. 2018;391(10125):1022. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30504-X.
4. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-80. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713901>.
5. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrrolate/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):747-58. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30327-8).
6. Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Trivedi R, Jenkins M, Darken P, et al. Improvements in lung function with budesonide/glycopyrrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler versus dual therapies in patients with COPD: a sub-study of the ETHOS trial. *Ther Adv Respir Dis*. 2021; 15:17534666211034329. <https://doi.org/10.1177/17534666211034329>.
7. Mammen MJ, Lloyd DR, Kumar S, Ahmed AS, Pai V, Kunadharaju R, et al. Triple therapy versus dual or monotherapy with long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1308-18. doi: 10.1513/AnnalsATS.202001-023OC. Erratum in: *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(2):377. doi: 10.1513/AnnalsATS.v18erratum3.
8. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Triple inhaler versus dual bronchodilator therapy in COPD: real-world effectiveness on mortality. *COPD*. 2022; 19(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1977789>.