



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



REVISIÓN

Revisión narrativa de la terapia inhalatoria en la EPOC

M. Villar Martínez^{a,*}, E. Calvo Manuel^a y A.L. Aguilar-Shea^b

^a Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Puerta de Madrid, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 22 de enero de 2024; aceptado el 7 de abril de 2024

Disponible en Internet el 25 de junio de 2024



PALABRAS CLAVE

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
Terapia inhaladora;
Exacerbación;
Corticoides inhalados;
Anticolinérgicos de acción larga;
Agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga

Resumen La base del tratamiento de mantenimiento de la EPOC son los broncodilatadores de acción larga y los corticoides inhalados. Frente a las modificaciones recientes en las guías de práctica clínica, hemos llevado a cabo una revisión de los estudios que contrastan las diversas alternativas terapéuticas y los agentes farmacológicos dentro de cada categoría, con el propósito fundamental de arrojar luz sobre cuáles de estas opciones demuestran ser más efectivas.

La triple terapia se destaca como fundamental en pacientes exacerbadores mal controlados o de fenotipo eosinofílico, superando a la biterapia. Sin embargo, entre las combinaciones de LAMA/LABA o LAMA/LABA/CI, no se observa un fármaco superior en la evidencia revisada. A pesar de que las terapias triples incluyen corticoides, no parece haber un aumento significativo en efectos secundarios o neumonía. En cuanto a la monoterapia con LAMA, no se aprecian diferencias significativas entre los fármacos, pero en la biterapia con LABA/CI, la combinación budesonida/formoterol parece ofrecer un mejor control de la enfermedad que fluticasona/salmeterol.

© 2024 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text y data mining, AI training, y similar technologies.

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;
Inhaler therapy;
Exacerbation;

COPD inhaled therapy narrative review

Abstract The basis of COPD maintenance treatment is the long-acting bronchodilators and the inhaled corticosteroids. Faced with the recent modifications in the clinical practice guidelines, we have carried out a review of studies that contrast the various therapeutic alternatives and pharmacological agents within each category, with the fundamental purpose of shedding light on which of these options prove to be more effective.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvillarm@salud.madrid.org (M. Villar Martínez).

Inhaled
corticosteroids;
Long-acting
muscarinic
antagonist;
Long-acting β
agonists

Triple therapy stands out as essential in poorly controlled patients or with an eosinophilic phenotype, surpassing dual therapy. However, among the combinations of LAMA/LABA or LAMA/LABA/IC, no drug is observed to be superior in the reviewed evidence. Although triple therapies include corticosteroids, there does not appear to be a significant increase in side effects or pneumonia. Regarding monotherapy with LAMA, no significant differences are seen between the drugs, but in dual therapy with LABA/IC, the budesonide/formoterol combination seems to offer better control than fluticasone/salmeterol.

© 2024 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología pulmonar progresiva y heterogénea que se caracteriza por síntomas respiratorios (disnea y tos principalmente) debidos a alteraciones de las vías respiratorias que causan disfunción pulmonar persistente debido a una obstrucción pobremente reversible del flujo aéreo. La enfermedad presenta de forma característica eventos de mayor actividad y empeoramiento de la sintomatología, denominados exacerbaciones o síndromes de agudización (SAEs), que están relacionadas con el pronóstico y la evolución de la enfermedad. De este impacto negativo en la morbilidad de los pacientes con EPOC se explican los esfuerzos para el control de los síntomas y para la prevención de las exacerbaciones¹⁻⁷.

A pesar del hecho de que no hay una cura definitiva para la EPOC, sí que poseemos en nuestro arsenal terapéutico una serie de terapias disponibles para mitigar los síntomas de la enfermedad, reducir el número y la severidad de las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida de los pacientes y frenar su progresión, aumentando la supervivencia. Dentro del tratamiento de la EPOC se destaca el tratamiento broncodilatador y el tratamiento corticoesteroideo^{1-3,8}.

En un primer lugar tenemos el tratamiento broncodilatador inhalado, en el que nos podemos encontrar con los β_2 agonistas y con los anticolinérgicos o antimuscarínicos, siendo los *long acting muscarinic antagonist* (LAMA) y *long acting β_2 agonist* (LABA) los pilares en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. En un segundo lugar se encuentra el tratamiento con corticoesteroides, que en su forma inhalada (CI) cobran especial importancia en aquellos pacientes que además de EPOC presentan una historia de asma, rinitis, alergias, exacerbaciones o un fenotipo eosinofílico (> 300 células/mm³)^{1,2,5}.

La estratificación de los pacientes que padecen EPOC es fundamental para orientar el plan terapéutico y el seguimiento. Esta clasificación está basada en los valores de la espirometría, el control de la sintomatología y el número de exacerbaciones que presente el paciente. Integrando estos apartados se obtienen la estratificación que será usada para orientar la terapia en los pacientes que padecen EPOC^{1,2,8}.

Tabla 1 Propuesta de estratificación del riesgo y clasificación de acuerdo a los síntomas y riesgo de exacerbación

Exacerbaciones ≥ 2 o ≥ 1 ingreso en el último año	Grupo E	
Exacerbaciones 0-1 en último año	Grupo A	Grupo B
	mMRC 0-1, CAT < 10	mMRC ≥ 2 , CAT ≥ 10

Fuente: adaptada de las recomendaciones GOLD 2023¹.

En la actualidad, las pautas terapéuticas comúnmente empleadas en nuestro medio encuentran su fundamentación en la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) y en las recomendaciones de la *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD). Estas, a su vez, determinan el enfoque terapéutico más adecuado para cada paciente, considerando la estratificación del riesgo en función de los síntomas, las exacerbaciones, los niveles de eosinófilos (y la función pulmonar en el caso de la GesEPOC)^{1,2} (tablas 1-4).

El propósito de esta revisión es proporcionar una visión actualizada y precisa de las terapias inhaladas utilizadas en el tratamiento de la EPOC, con un enfoque en la identificación de qué grupos terapéuticos y subgrupos de fármacos demuestran una mayor eficacia en el control de los síntomas y la reducción de las exacerbaciones en esta población de pacientes.

Para llevar a cabo esta revisión se ha realizado una revisión de los artículos relacionados con la terapia inhalada de mantenimiento en la EPOC. Esta búsqueda se llevó a cabo en la base de datos Pubmed (Medline) durante los meses de septiembre y octubre de 2023, y se dio prioridad a los estudios publicados en los últimos seis años (2018-2023). La búsqueda fue realizada tanto en inglés como en español, y se centró en el uso de las siguientes palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, terapia inhaladora, exacerbación, corticoides inhalados, anticolinérgicos de acción larga, agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga y triple terapia. Se incluyeron y se dio preferencia a los ensayos clínicos,

Tabla 2 Propuesta de inicio y seguimiento de tratamiento farmacológica de acuerdo a los síntomas y riesgo de exacerbación

Riesgo	Fenotipo	Tratamiento inicial	Seguimiento (control de síntomas y exacerbaciones)
A	No exacerbadores de bajo riesgo	LAMA	Si mal control escalar LAMA/LABA → Si mal control a pesar de ello, pasar a grupo E
B	No exacerbadores de alto riesgo	LAMA/LABA	Si mal control a pesar de ello, pasar a grupo E
E	Exacerbadores no eosinofílicos	LAMA/LABA	Si mal control y > 100 eosinófilos/mm ³ , escalar a LAMA/LABA/CI o Si mal control y < 100 eosinófilos/mm ³ , añadir roflumilast o azitromicina
	Exacerbadores de fenotipo eosinofílico (> 300 eosinófilos/mm ³)	LAMA/LABA/CI	

Valorar realizar desescalada de LAMA/LABA/CI → LAMA/LABA si alto riesgo de neumonía.
Fuente: adaptada de las recomendaciones GOLD 2023¹.

Tabla 3 Propuesta de estratificación del riesgo y clasificación de acuerdo a los síntomas, riesgo de exacerbación y función pulmonar

	Riesgo bajo	Riesgo alto
FEV ₁ post-broncodilatación	≥ 50%	< 50%
Disnea (mMRC 0-1)	0-1	2-4
Exacerbaciones en el último año	0-1	≥ 2 o 1 ingreso

Fuente: adaptada de las guías GesEPOC 2021².

guías y recomendaciones, metaanálisis y finalmente a otras revisiones.

Discusión

LAMA

En el metaanálisis realizado por Yasuhito Suzuki et al.⁹, el uso de LAMA en pacientes EPOC ha resultado ser superior a placebo, disminuyendo significativamente la frecuencia de las exacerbaciones, mejorando la disnea de los pacientes y aumentando la volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV₁); además presenta de forma significativa menor número de abandonos por efectos secundarios frente al placebo. Estos son resultados similares a los obtenidos en otro estudio, donde glicopirronio y tiotropio demostraron similar efectividad en retrasar el deterioro clínico derivado de la enfermedad frente a placebo (menor disnea, deterioro de la FEV₁ y exacerbaciones), sin diferencias notables entre ambos¹⁰.

En otro de los metaanálisis revisados, donde se compararon los LAMA entre ellos, se objetivó que el umeclidinio mostraba de forma significativa una mejoría de la FEV₁ (en la semana 12 de tratamiento) frente a tiotropio o glicopirronio, aunque no se registró una diferencia clínicamente significativa entre ellos¹¹.

LAMA vs LABA

En la revisión bibliográfica efectuada destaca principalmente un metaanálisis de 2020 en el que el tratamiento inicial con LAMA frente a LABA mostraba reducir de forma significativa las exacerbaciones, mejorar la FEV₁ y reducir el número total de efectos adversos¹². El resto de la literatura revisada comparando estos dos grupos no es tan reciente y deberíamos remontarnos a artículos publicados previamente, como los realizados por los grupos de Vogelmeier¹³ o Decramer¹⁴, que datan de hace más de una década. De todas formas, las guías y recomendaciones más recientes respaldan los resultados obtenidos en este metaanálisis y en la literatura previa, recomendándose el uso de LAMA por encima de LABA^{1,2,7,8}.

LAMA vs LAMA/LABA

En la revisión realizada por el grupo de Paola Rogliani¹⁵ comparando la doble terapia frente a la monoterapia, se detectó mejoría de la FEV₁, la disnea, la calidad de vida y una reducción de las exacerbaciones y de la necesidad de medicación de rescate. Estos son resultados similares a los obtenidos en otros dos metaanálisis donde se objetivaron de forma significativa una mejoría significativa de la FEV₁ y en la calidad de vida al usar la combinación de LAMA/LABA frente a la monoterapia de mantenimiento con LAMA. En estos estudios no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de efectos adversos entre los distintos grupos y fármacos^{11,16}.

De manera análoga, en diversos estudios que comparaban la combinación indacaterol/glicopirronio frente tiotropio o glicopirronio se evidenció que la combinación del LAMA/LABA era superior al tratamiento único con LAMA, con mejoría de la FEV₁, mejoría de la calidad de vida, menor disnea y menor necesidad de medicación de rescate, lo que se corresponde con los datos obtenidos por el grupo de trabajo de Vicente Benavides-Córdoba, donde se encontró mejoría de la disnea y de la calidad de vida a las 8 semanas de haber iniciado tratamiento¹⁷⁻²².

En aquellos estudios que compararon el uso de umeclidinio/vilanterol en combinación frente al uso de tiotropio en monoterapia se detectó una mayor eficacia del pri-

Tabla 4 Propuesta de inicio y seguimiento de tratamiento farmacológica de acuerdo a los síntomas, el riesgo de exacerbación y la función pulmonar

Riesgo	Fenotipo	Tratamiento inicial	Seguimiento (control de síntomas y exacerbaciones)
Bajo		LAMA	Si mal control, escalar LAMA/LABA
Alto	No agudizador Agudizador no eosinofílico	LAMA/LABA LAMA/LABA	Si mal control y > 100 eosinófilos/mm ³ , escalar a LAMA/LABA/CI
	Agudizador eosinofílico (> 300 eosinófilos/mm ³)	• Valorar la posibilidad de iniciar tratamiento con LABA/CI si > 100 eosinófilos/mm³ y en función de las características de las agudizaciones y el riesgo de neumonía • Valorar desescalada de LAMA/LABA/CI → LAMA/LABA si adecuado control con alto riesgo de neumonía LABA/CI	Si mal control, escalar LAMA/LABA/CI

Fuente: adaptada de las guías GesEPOC 2021².

mer grupo, con mejor calidad de vida, mayor adherencia al tratamiento, menor número de exacerbaciones, menor número de admisiones/ingresos hospitalarios y mayor coste-efectividad²³⁻²⁶.

En cuanto a la relación de coste-efectividad, en otro estudio se valoró el uso de indacaterol/glicopirronio frente al tiotropio, resultando de forma significativa más coste-efectiva la terapia combinada LAMA/LAMA²⁷.

LAMA/LABA

En el metaanálisis publicado en 2022 por Yiwen Gong et al.²⁸ se compararon las distintas combinaciones de LAMA/LABA, reflejándose que las combinaciones de vilanterol/umeclidinio y formoterol/aclidinio eran la más y menos eficaz, respectivamente, mientras que el resto de combinaciones (formoterol/glicopirronio, indacaterol/glicopirronio y olodaterol/tiotropio) tenían una eficacia similar entre esos dos grupos. La mejoría en la disnea, el uso de medicación de rescate y el número de efectos adversos fueron similares entre los distintos grupos. Resultados similares a los reflejados en el último metaanálisis mencionado al apartado previo, donde también se demostró la mejoría en la calidad de vida y en la FEV₁ al comparar umeclidinio/vilanterol con resto de combinaciones LAMA/LABA¹⁶.

Por otro lado, en otro metaanálisis publicado previamente, que trabajaba con grupos similares (tiotropio/salmeterol, indacaterol/glicopirronio, vilanterol/umeclidinio, olodaterol/tiotropio, formoterol/aclidinio y formoterol/glicopirronio), no se encontraron diferencias significativas en cuanto a exacerbaciones, mortalidad o neumonía entre las combinaciones estudiadas²⁹.

Al profundizar en el análisis de las exacerbaciones en este grupo, y en cuál de las combinaciones es mejor para reducir su riesgo, se observan resultados dispares, con falta de consenso entre los distintos estudios; no parece existir unanimidad en torno a cuál de las combinaciones de biterapia es superior en la prevención de exacerbaciones en comparación con las demás³⁰⁻³⁶.

En lo referente al estudio de coste-efectividad de las distintas combinaciones también se detectan resultados discrepantes, con estudios en los que se detectó un mejor perfil en el caso de umeclidinio vilanterol frente a la combinación de tiotropio/olodaterol, y viceversa^{37,38}.

LABA/CI

En lo referente a este grupo, se observa una disminución en el volumen de publicaciones a favor de un aumento de los estudios sobre la triple terapia. Fenómeno con el que se alinean las recomendaciones internacionales más recientes, donde, en caso de necesitar corticoide, se da preferencia al uso de la triple terapia directamente, frente al uso de LABA/CI. Esta preferencia contrasta con la pauta inicial aún respaldada por las guías nacionales GesEPOC, que todavía recomiendan la combinación LABA/CI en una fase inicial^{1,2}.

En el estudio llevado a cabo en condiciones clínicas reales por Suissa et al.³⁹ se destacó de forma significativa la menor incidencia de exacerbaciones severas y neumonía en el uso de la combinación de budesonida/formoterol frente a la de fluticasona/salmeterol. Resultados que concuerdan con los obtenidos en otros dos estudios publicados previamente en 2019^{40,41}.

LAMA vs LABA/CI

Uno de los aspectos fundamentales al comparar estos dos grupos de tratamiento, y en todos aquellos en los que se comparen combinaciones que contengan corticoides, es el riesgo incrementado de desarrollar neumonía que su uso puede conllevar. En este contexto, un estudio llevado a cabo en Corea por el grupo de Lee et al.⁴², en pacientes con adecuada adherencia al tratamiento, reveló una incidencia superior de neumonía en el grupo de LABA/CI frente al de LAMA⁴².

Por otro lado, las combinaciones que incluyen LABA/CI han demostrado una mayor mejoría en la función pulmonar y en la capacidad de broncodilatación en comparación con la monoterapia con LAMA⁴³.

LABA/LAMA vs LABA/CI

Al comparar estos dos grupos parece haber un consenso generalizado en los beneficios de usar la combinación LAMA/LABA frente a LABA/CI para el control de la enfermedad. De forma consistente y significativa se reflejan en los diferentes estudios una mejoría de la función pulmonar y de la FEV₁, un mejor control de los síntomas, una menor incidencia de exacerbaciones y neumonías, y una mejor adherencia al tratamiento^{11,15,19,44-48}.

En lo referente al coste-efectividad, las combinaciones de LAMA/LABA se han demostrado superiores al uso de LABA/CI, principalmente debido al ahorro de recursos asociado a la reducción de exacerbaciones^{25,27}.

LABA/LABA/CI

La triple terapia constituye probablemente el grupo o tema de mayor interés en la actualidad, dada su introducción relativamente reciente y la limitada disponibilidad de ensayos clínicos que comparen las diversas combinaciones de fármacos dentro de este grupo. De esta forma, ha sido preciso llevar a cabo la mayoría de las comparaciones mediante metaanálisis de los ensayos clínicos originales individuales⁴⁹⁻⁵¹.

En el metaanálisis realizado por el grupo de Rogliani⁵² (en el que se incluyeron los estudios ETHOS, IMPACT, KRONOS y TRILOGY) no se observaron diferencias significativas entre las distintas triples terapias en cuanto a varios parámetros clínicos relevantes: exacerbaciones, FEV₁, control de síntomas, efectos adversos, neumonía y mortalidad. Sin embargo, el equipo de Lee et al.⁵³, aunque tampoco encontró diferencias en el riesgo de exacerbación, sí destacó el menor riesgo de neumonía en el grupo de fluticasona/glicopirronio/salmeterol frente al uso de fluticasona/tiotropio/salmeterol y fluticasona/umeclidinio/salmeterol.

En otro estudio llevado a cabo recientemente en Japón se encontró que las triples terapias de LAMA/LABA/CI con fluticasona/umeclidinio/vilanterol y budesonida/glicopirronio/formoterol mejoraban de forma significativa la función pulmonar (capacidad inspiratoria, capacidad vital forzada y FEV₁), mientras que en el control de los síntomas la combinación de fluticasona/umeclidinio/vilanterol resultó mejor

en aquellos con síntomas severos, y la de budesonida/glicopirronio/formoterol en aquellos pacientes con síntomas moderados⁵⁴.

LAMA o LABA vs LAMA/LABA/CI

Los estudios que han comparado las dos monoterapias con la triple terapia, en pacientes con EPOC moderada-severa, han arrojado resultados consistentes y favorables de forma significativa hacia la combinación de LAMA/LABA/CI, con un mejor control de los síntomas, mejoría de la FEV₁ y menores casos de neumonía⁵⁵⁻⁵⁷.

LABA/LAMA vs LAMA/LABA/CI

Dentro de este apartado es esencial hacer referencia a los ensayos clínicos TRIBUTE, ETHOS, IMPACT y KRONOS, que han proporcionado evidencia crucial sobre la eficacia de la terapia triple en comparación con la combinación de LAMA/LABA, objetivándose una mejoría de la FEV₁, menor número de exacerbaciones moderadas-severas y mejor control sintomático. La diferencia de mayor relevancia la podríamos encontrar en el riesgo de efectos adversos, donde el estudio IMPACT refiere mayor riesgo de neumonía con la triple terapia, mientras que en los otros tres ensayos la incidencia es similar entre los grupos de tratamiento⁵⁸⁻⁶¹.

Los resultados obtenidos en estos ensayos son consistentes con los obtenidos en otros estudios posteriores, donde también se ha reflejado una mejor calidad de vida y control de la enfermedad con la triple terapia. La discrepancia con el riesgo de neumonía se mantiene, ya que en algunos de los estudios se objetiva riesgo similar entre grupos, y en otros, un mayor riesgo con la triple terapia⁶²⁻⁶⁴.

En lo que a la coste-efectividad concierne, el uso de triple terapia con budesonida/glicopirronio/formoterol ha demostrado mejor perfil que la combinación LAMA/LABA, principalmente debido a la reducción de exacerbaciones^{65,66}.

Por otro lado, en los estudios EVELUT y SUNSET, de forma acorde a las recomendaciones de la GOLD, se ha objetivado que en pacientes con bajo riesgo de exacerbación el hecho de desescalar de triple terapia a biterapia o el cambio de LABA/CI a la combinación LAMA/LABA proporciona un adecuado control de los síntomas, protegiendo de los riesgos asociados a añadir corticoides a la terapia y sin aumentar el número de exacerbaciones^{67,68}.

LABA/CI vs LAMA/LABA/CI

Los ensayos clínicos previamente citados (ETHOS, IMPACT Y KRONOS) también compararon la triple terapia con la biterapia LABA/CI. Estos ensayos, junto con TRILOGY y FULFILL, han proporcionado resultados que respaldan de forma consistente los beneficios de la terapia triple en términos de mejora de la FEV₁, menor incidencia de exacerbaciones, mejor control de la enfermedad en pacientes con EPOC y similar riesgo de efectos adversos o de neumonía (excepto en el estudio IMPACT^{59-61,69-71}).

De manera complementaria a lo mencionado anteriormente, el empleo de la triple terapia, gracias a la menor incidencia de exacerbaciones que supone su uso, se ha

revelado como más coste-efectiva que la combinación LABA/IC^{65,66}.

Conclusiones

Tras haber llevado a cabo el análisis y la revisión de los mencionados ensayos, estudios y metaanálisis más recientes, se deducen, en un primer lugar, las siguientes conclusiones de la comparativa realizada entre los distintos tratamientos dentro de los distintos grupos terapéuticos.

En el tratamiento con monoterapia LAMA parece no haber diferencias significativas entre los distintos fármacos, mientras que dentro de la biterapia con LABA/IC sí que la combinación con budesonida/formoterol frente a la de fluticasona/salmeterol parece aportar u mejor control de la enfermedad.

Dentro de las distintas combinaciones LAMA/LABA o LAMA/LABA/CI, no parece haber ningún fármaco que haya mostrado un claro beneficio con respecto al resto de fármacos de su subgrupo.

En un segundo apartado es necesario destacar la situación de prominencia que está alcanzado la triple terapia como pilar básico del tratamiento en aquellos pacientes exacerbadores mal controlados o de fenotipo eosinofílico frente a la doble terapia.

Los resultados mencionados parecen anunciar el desplazamiento de la biterapia con LABA/CI a favor de la biterapia con LAMA/LABA y de la triple terapia, habiendo demostrado ambos un mejor control de la enfermedad en las publicaciones revisadas.

Dentro de este apartado es importante destacar el hecho de que, a pesar de que las combinaciones de triple terapia incluyen corticoides en su pauta, esto no aparenta reflejar una mayor incidencia de efectos secundarios o neumonía (a excepción de los resultados del estudio IMPACT).

Como apartado final a las conclusiones derivadas de la revisión realizada, cabe destacar que los hallazgos y la evidencia recopilada en la literatura se alinean estrechamente con las recomendaciones de la GOLD y las directrices españolas para el tratamiento de la EPOC (GesEPOC). Si se solicitara orientación sobre las pautas de tratamiento, la recomendación a seguir según lo revisado sería adherirse a los algoritmos y directrices delineados por ambos grupos, ya que presentan notables similitudes tanto en la clasificación del riesgo y estratificación de los pacientes como en el enfoque terapéutico^{1,2} (tablas 1-4).

Ambas guías posicionan a los pacientes con menor número de exacerbaciones y mejor control sintomático en los grupos de riesgo más bajos, donde se recomienda la administración de un solo inhalador LAMA. Gradualmente se progresa a aquellos con un mayor riesgo o peor control sintomático, quienes iniciarían con una terapia dual LAMA/LABA. Finalmente, los que presentan el mayor riesgo, con mal control de las exacerbaciones, iniciarían, en caso de fenotipo no eosinofílico, con una terapia dual LAMA/LABA, o, en caso de fenotipo eosinofílico, con la combinación LABA/IC o con la triple terapia LAMA/LABA/IC de acuerdo al algoritmo a seguir, ya sea el de la GesEPOC o el de la GOLD^{1,2} (tablas 1-4).

Este último apartado es donde posiblemente se manifieste la mayor discrepancia entre ambas: mientras que la

GesEPOC prefiere un primer escalón previo con LABA/CI antes de considerar la triple terapia, la GOLD empieza directamente con ella. La evidencia revisada nos hace respaldar en cierta medida la decisión de las recomendaciones de la GOLD, ya que la triple terapia, en comparación con la terapia dual con LABA/CI, ha demostrado mejores resultados (mejora de la función pulmonar, incidencia de exacerbaciones y control de síntomas), con un perfil de riesgo de efectos adversos o de neumonía similar.

En perspectiva hacia el futuro, se precisa llevar a cabo estudios poblacionales en condiciones clínicas del mundo real con el fin de profundizar en la comprensión de las diferencias entre los diversos fármacos y combinaciones terapéuticas. Estas investigaciones pueden arrojar luz sobre el comportamiento de las terapias en el ámbito de la práctica clínica diaria, considerando aspectos como la adherencia del paciente, la tolerancia a largo plazo, la eficacia a lo largo del tiempo y los efectos secundarios en situaciones del mundo real. Este enfoque nos permitirá optimizar de manera más precisa la elección de la pauta de tratamiento más efectiva y adecuada para satisfacer las necesidades individuales de nuestros pacientes con EPOC.

Financiación

No ha habido financiación de ningún tipo.

Conflicto de intereses

Los autores de esta revisión no presentan ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 2023 Gold Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD [consultado 2 Mar 2023]. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf
2. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. [Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated pharmacological treatment of stable COPD] Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2022;58:69–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>.
3. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. [Spanish COPD Guidelines (GesEPOC). 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome] Actualización 2021 de la guía española de la EPOC (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2022;58:159–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.011>.
4. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: Time for its revision. Am J Respir Crit Care Med. 2022;206:1317–25, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202204-0671PP>.
5. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2019;381:1257–66, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1900500>.
6. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, pre-

- vention and disease impact. *Respirology*. 2021;26:532–51, <http://dx.doi.org/10.1111/resp.14041>.
7. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesE-POC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:159–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.011>.
 8. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in over 16s: Diagnosis and Management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [consultado 2 Mar 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542426/>
 9. Suzuki Y, Sato S, Sato K, Inoue S, Shibata Y. Treatment efficacy of LAMA versus placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Investig*. 2022;60:108–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2021.08.002>.
 10. D'Urzo A, Bader G, Shen S, Goyal P, Altman P. Comparison of glycopyrronium versus tiotropium on the time to clinically important deteriorations in patients with COPD: A post-hoc analysis of randomized trials. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018;28:18, <http://dx.doi.org/10.1038/s41533-018-0084-8>.
 11. Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L, et al. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LABA/LABA and SAMA) for COPD: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3203–31, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S173472>.
 12. Koarai A, Sugiura H, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, et al. Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2020;20:111, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-1152-8>.
 13. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093–103, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1008378>.
 14. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): A randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:524–33, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70158-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9).
 15. Rogliani P, Calzetta L, Braidò F, Cazzola M, Clini E, Pelaia G, et al. LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: A systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3115–30, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S170606>.
 16. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Tongbram V, Malmenäs M, Agarwal J, et al. Comparative efficacy of umeclidinium/vilanterol versus other bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A network meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39:4961–5010, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-022-02234-x>.
 17. Lee SH, Rhee CK, Yoo K, Park JW, Yong SJ, Kim J, et al. Direct switch from tiotropium to indacaterol/glycopyrronium in chronic obstructive pulmonary disease patients in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2021;84:96–104, <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2020.0109>.
 18. Muro S, Yoshisue H, Kostikas K, Olsson P, Gupta P, Wedzicha JA. Indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or glycopyrronium in long-acting bronchodilator-naïve COPD patients: A pooled analysis. *Respirology*. 2020;25:393–400, <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13651>.
 19. Kaplan A, Chapman KR, Anees SM, Mayers I, Rochdi D, Djandji M, et al. Real-life effectiveness of indacaterol-glycopyrronium after switching from tiotropium or salmeterol/fluticasone therapy in patients with symptomatic COPD: The POWER study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:249–60, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S185485>.
 20. Kardos P, Hagedorn-Peinz I. The impact of indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination versus tiotropium monotherapy on lung function and treatment preference: a randomized crossover study — the FAVOR study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;13:69–77, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S146189>.
 21. Benavides-Cordoba V, Aviles S, Ascuntar C, Orozco L, Mosquera R, Rivera J. Dual use of bronchodilators versus monotherapy, and its impact on pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020;61:101898, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101898>.
 22. Beaulieu J, Jensen D, O'Donnell DE, Brouillard C, Tracey L, Vincent S, et al. Relieving exertional dyspnea during the 3-min constant speed shuttle test in patients with COPD with indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium: The RED trial. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14, <http://dx.doi.org/10.1177/1753466620939507>, 1753466620939507.
 23. Gong Y, Lin C, Jin Y, Chen R. The efficacy and cost-effectiveness of umeclidinium/vilanterol versus tiotropium in symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2022;2022:2878648, <http://dx.doi.org/10.1155/2022/2878648>.
 24. Slade D, Ray R, Moretz C, Germain G, Laliberté F, Shen Q, et al. Time-to-first exacerbation, adherence, and medical costs among US patients receiving umeclidinium/vilanterol or tiotropium as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2021;21:253, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-021-01612-5>.
 25. Kalhan R, Slade D, Ray R, Moretz C, Germain G, Laliberté F, et al. Umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol, budesonide/formoterol, and tiotropium as initial maintenance therapy in patients with COPD who have high costs and comorbidities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1149–61, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S298032>.
 26. Slade D, Ray R, Moretz C, Germain G, Laliberté F, Shen Q, et al. Hospital admission and readmission among US patients receiving umeclidinium/vilanterol or tiotropium as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Ther*. 2021;7:203–19, <http://dx.doi.org/10.1007/s41030-021-00151-y>.
 27. Chan MC, Tan EC, Yang MC. Cost-effectiveness analysis of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium as maintenance treatment for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1079–88, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S159103>.
 28. Gong Y, Lv Y, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative analysis of efficacy and safety of LABA/LAMA fixed-dose combinations in the treatment of stable COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16, <http://dx.doi.org/10.1177/17534666211066068>, 17534666211066068.
 29. Lee HW, Park J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among LABA/LABA combinations in stable chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Respir Res*. 2020;21:310, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01540-8>.
 30. Weng CF, Wu CC, Wu MH, Lin FJ. Comparison of clinical outcomes among different fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β_2 -agonists in patients with COPD. *Chest*. 2023;163:799–814, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2022.11.027>.
 31. Cheng SL. Comparison of effectiveness using different dual bronchodilator agents in chronic obstructive pulmonary disease treatment. *J Clin Med*. 2021;10:2649, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10122649>.

32. Hsieh MJ, Chen NH, Cheng SL, Tao CW, Wei YF, Wu YK, et al. Comparing clinical outcomes of tiotropium/olodaterol, umeclidinium/vilanterol, and indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: A multicenter cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:967–76, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S353799>.
33. Sposato B, Petrucci E, Serafini A, Lena F, Lacerenza LG, Montagnani A, et al. Which LABA/LAMA should be chosen in COPD patients in real life? *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;71:102076, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102076>.
34. Requena G, Czira A, Banks V, Wood R, Tritton T, Castillo CM, et al. Comparison of rescue medication prescriptions in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving umeclidinium/vilanterol versus tiotropium bromide/olodaterol in routine clinical practice in England. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1431–44, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S411437>.
35. Li J, dell'Aniello S, Ernst P, Suissa S. Real-world comparative effectiveness of three single-inhaler dual bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2023;62:2300538, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00538-2023>.
36. Moretz C, Bengtson LG, Sharpsten L, Koep E, Le L, Tong J, et al. Evaluation of rescue medication use and medication adherence receiving umeclidinium/vilanterol versus tiotropium bromide/olodaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2047–60, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S2135>.
37. Driessen MT, Whalen J, Seewoodharry Buguth B, Vallejo-Aparicio LA, Naya IP, Asukai Y, et al. Cost-effectiveness analysis of umeclidinium bromide/vilanterol 62.5/25mcg versus tiotropium/olodaterol 5/5mcg in symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Spanish National Healthcare System perspective [hay correcciones en *Respir Res*, 2019;20:18]. *Respir Res*. 2018;19:224, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-018-0916-7>.
38. Palli SR, Xie B, Chastek B, Elliott CA, Bengtson LGS. Comparison of COPD health care utilization and associated costs across patients treated with LAMA+LABA fixed-dose therapies. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27:810–24, <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2021.20514>.
39. Suissa S, dell'Aniello S, Ernst P. Comparing initial LABA-ICS inhalers in COPD: Real-world effectiveness and safety. *Respir Med*. 2021;189:106645, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106645>.
40. Aguilar-Shea AL, Bonis J. COPD from an everyday primary care point of view. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:2644–50, <http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc.477.19>.
41. Solidoro P, Patrucco F, Bagnasco D. Comparing a fixed combination of budesonide/formoterol with other inhaled corticosteroid plus long-acting β -agonist combinations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13:1087–94, <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2019.1665514>.
42. Lee EG, Kim Y, Hwang YI, Yoo KH, Lee SE, Jung KY, et al. Comparison of pneumonia incidence between long-acting muscarinic antagonist and inhaled corticosteroid plus long-acting β agonist in patients with COPD. *Sci Rep*. 2023;13:8183, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-35223-3>.
43. Salvi S, Jain MK, Krishnamurthy S, Balki A, Kodgule R, Tandon M, et al. Comparative efficacy and safety of glycopyrronium/formoterol fixed-dose combination versus glycopyrronium monotherapy in patients with moderate-to-severe COPD. *Lung India*. 2022;39:517–24, <http://dx.doi.org/10.4103/lungindia.lungindia.136.22>.
44. Feldman WB, Avorn J, Kesselheim AS, Gagne JJ. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and pneumonia hospitalizations among new users of combination maintenance inhalers. *JAMA Intern Med*. 2023;183:685–95, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1245>.
45. Fukuda N, Horita N, Kaneko A, Goto A, Kaneko T, Ota E, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting β -agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6:CD012066, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012066.pub3>.
46. Halpin DMG, Rothnie KJ, Banks V, Czira A, Compton C, Wood R, et al. Comparative adherence and persistence of single- and multiple-inhaler triple therapies among patients with chronic obstructive pulmonary disease in an English real-world primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2417–29, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S370540>.
47. Wang MT, Lai JH, Huang YL, Liou JT, Cheng SH, Lin CW, et al. Comparative effectiveness and safety of different types of inhaled long-acting β 2-agonist plus inhaled long-acting muscarinic antagonist vs inhaled long-acting β 2-agonist plus inhaled corticosteroid fixed-dose combinations in COPD. A propensity score-inverse probability of treatment weighting cohort study. *Chest*. 2021;160:1255–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.025>.
48. Czira A, Requena G, Banks V, Wood R, Tritton T, Castillo CM, et al. Comparative Effectiveness of Umeclidinium/Vilanterol versus Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Primary Care Setting in England. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:643–659. doi:10.2147/COPD.S405498.
49. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, Calzetta L, Matera MG. Beyond dual bronchodilation — Triple therapy, when and why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:165–80, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S345263>.
50. Bourbeau J, Bafadhel M, Barnes NC, Compton C, Di Boscio V, Lipson DA, et al. Benefit/risk profile of single-inhaler triple therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:499–517, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S291967>.
51. Gómez Sáenz JT. El papel de la triple terapia en el tratamiento actual de la EPOC. *Respiratorio Atención Primaria*. Abril de 2023, número 4. Disponible en: <https://www.livemed.in/canales/respiratorio-en-la-red/respiratorio-atencion-primaria/numero-4/pdfs/rele-n4-el-papel-de-la-triple-terapia-en-el-tratamiento-actual-de-la-epoc.pdf>
52. Rogliani P, Ora J, Cavalli F, Cazzola M, Calzetta L. Comparing the efficacy and safety profile of triple fixed-dose combinations in COPD: A meta-analysis and IBiS score. *J Clin Med*. 2022;11:4491, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11154491>.
53. Lee HW, Kim HJ, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of efficacy and safety between triple (inhaled corticosteroid/long-acting muscarinic antagonist/long-acting β -agonist) therapies in chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Respiration*. 2021;100:631–43, <http://dx.doi.org/10.1159/000515133>.
54. Ohtsuka K, Harada N, Horiuchi A, Umamoto S, Kurabatahi R, Yui A, et al. Therapeutic response to single-inhaler triple therapies in moderate-to-severe COPD. *Respir Care*. 2023;68:330–7, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.10188>.
55. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5).

56. Bansal S, Anderson M, Anzueto A, Brown N, Compton C, Corbridge TC, et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy versus tiotropium monotherapy in patients with COPD. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021;31:29, <http://dx.doi.org/10.1038/s41533-021-00241-z>.
57. Ferguson GT, Brown N, Compton C, Corbridge TC, Dorais K, Fogarty C, et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: Lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir Res*. 2020;21:131, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01360-w>.
58. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X).
59. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35–48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>.
60. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
61. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, 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;6:747–58, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8).
62. Sethi S, Clark B, Bengtson LGS, Buysman EK, Palli S, Sargent A, et al. Healthcare resource utilization, cost and clinical outcomes in patients diagnosed with COPD initiating tiotropium bromide/olodaterol versus fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol based on exacerbation history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:625–41, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S386962>.
63. Sethi S, Palli SR, Bengtson LGS, Buysman EK, Clark B, Sargent A, et al. Clinical and economic outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease initiating maintenance therapy with tiotropium bromide/olodaterol or fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29:791–806, <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2023.22373>.
64. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD: Cohort study in real-world clinical practice. *Chest*. 2020;157:846–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>.
65. De Nigris E, Trehan C, Brighton N, Holmgren U, Walker A, Haughney J. Cost-effectiveness of triple therapy with budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate versus dual therapies in moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: United Kingdom analysis using the ETHOS study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2987–3000, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S381138>.
66. Trigueros JA, Garin N, Balloira A, Aceituno S, Calvo A, Prades M, et al. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate versus dual therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2905–17, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S384591>.
67. Buhl R, Dreher M, Mattiucci-Guehlke M, Emerson-Stadler R, Eckhardt S, Taube C, et al. EVALUT[®]: A real-world, observational study assessing dyspnoea and symptom burden in COPD patients switched from LABA/ICS to LAMA/LABA or LAMA/LABA/ICS. *Adv Ther*. 2023;40:3263–78, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-023-02524-y>.
68. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): A randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:329–39, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201803-0405OC>.
69. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X).
70. 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, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.
71. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, Criner GJ, Dransfield MT, Hilton E, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ Open Res*. 2018;4:00119–2017, <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00119-2017>.