



## Artículo Especial

## Incorporando nuevas evidencias sobre medicamentos inhalados en la EPOC. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) 2019



María Montes de Oca<sup>a,\*</sup>, María Victorina López Varela<sup>b</sup>, Agustín Acuña<sup>a,c</sup>, Eduardo Schiavi<sup>d</sup>, Alejandro Casas<sup>e</sup>, Antonio Tokumoto<sup>f</sup>, Carlos A. Torres Duque<sup>e</sup>, Alejandra Ramírez-Venegas<sup>g</sup>, Gabriel García<sup>h</sup>, Aquiles Camelier<sup>i</sup>, Miguel Bergna<sup>j</sup>, Mark Cohen<sup>k</sup>, Efraín Sánchez-Angarita<sup>a,c</sup>, Santiago Guzmán<sup>l</sup>, Karen Czischke<sup>m</sup>, Manuel Barros<sup>n</sup> y Alejandra Rey<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

<sup>b</sup> Universidad de la República, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

<sup>c</sup> Departamento de Investigación y Estadística, ITSalud/Medsolid, Caracas, Venezuela

<sup>d</sup> SubSecretaría de Planificación Sanitaria, Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia

<sup>f</sup> Hospital Central Fuerza Aérea del Perú, Lima, Perú

<sup>g</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México

<sup>h</sup> Hospital Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina

<sup>i</sup> Universidade do Estado da Bahia e Escola Bahiana de Medicina, Salvador, Brasil

<sup>j</sup> Hospital Dr. Antonio Cetrángolo, Vicente López, Buenos Aires, Argentina

<sup>k</sup> Hospital Centro Médico, Guatemala, Guatemala

<sup>l</sup> Hospital José Gregorio Hernández, Caracas, Venezuela

<sup>m</sup> Clínica Alemana de Santiago, Hospital Padre Hurtado, Universidad del Desarrollo, San Ramón, Región Metropolitana, Chile

<sup>n</sup> Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Hospital C. Van Buren, Valparaíso, Región de Valparaíso, Chile

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 22 de noviembre de 2019

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Medicación inhalada

EPOC

### R E S U M E N

Este documento sobre EPOC de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) 2019 analiza las nuevas evidencias de medicación inhalada utilizando la metodología de preguntas clínicas en formato PICO. Surgen de este análisis los siguientes puntos claves: 1) no hay evidencia que compare el uso de broncodilatadores de acción corta vs. larga en pacientes con EPOC leve; en aquellos con EPOC moderada-grave existe mayor beneficio de los broncodilatadores de acción larga, 2) beneficios similares de la monoterapia con antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA) y la terapia combinada  $\beta_2$ -agonistas de acción larga/corticosteroides inhalados (LABA/CIS), asociada esta última a mayor riesgo de neumonía, 3) mayores beneficios del LABA/LAMA en función pulmonar y riesgo de exacerbación vs. LABA/CIS (esta última con mayor riesgo de neumonía) y 4) mayores beneficios de la terapia LAMA/LABA/CIS comparada con LABA/LAMA sobre el riesgo de exacerbaciones moderadas-severas. En relación al rol de los eosinófilos para guiar el uso de los CIS: debe considerarse su retiro cuando la indicación inicial fue errada o sin respuesta, en pacientes con efectos secundarios como neumonía, y en aquellos con bajo riesgo de exacerbación con recuento de eosinófilos en sangre  $<300$  células/ $\mu$ l. Incorporando estas evidencias según la gravedad de la obstrucción, síntomas y riesgo de exacerbaciones se genera un algoritmo para el uso de medicación inhalada en la EPOC.

© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Incorporating New Evidence on Inhaled Medications in COPD. The Latin American Chest Association (ALAT) 2019

#### A B S T R A C T

This document on COPD from the Latin American Chest Association (ALAT-2019) uses PICO methodology to analyze new evidence on inhaled medication and answer clinical questions. The following key points emerged from this analysis: 1) evidence is lacking on the comparison of short-acting vs. long-acting

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

Inhaled medication

COPD

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [montesdeoca.maria@gmail.com](mailto:montesdeoca.maria@gmail.com) (M. Montes de Oca).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.09.023>

0300-2896/© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

bronchodilators in patients with mild COPD; patients with moderate-to-severe COPD obtain greater benefit from long-acting bronchodilators; 2) the benefits of monotherapy with long-acting antimuscarinic agents (LAMA) and combined therapy with long-acting  $\beta_2$ -agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) are similar, although the latter is associated with a greater risk of pneumonia; 3) LABA/LAMA offer greater benefits in terms of lung function and risk of exacerbation than LABA/ICS (the latter involve an increased risk of pneumonia), 4) LAMA/LABA/ICS have greater therapeutic benefits than LABA/LAMA on the risk of moderate-severe exacerbations. With regard to the role of eosinophils in guiding the use of ICS, ICS withdrawal must be considered when the initial indication was wrong or no response is elicited, in patients with side effects such as pneumonia, and in patients with a low risk of exacerbation and an eosinophil blood count of  $<300$  cells/ $\mu$ l. All this evidence, categorized according to the severity of the obstruction, symptoms, and risk of exacerbations, has been used to generate an algorithm for the use of inhaled medication in COPD.

© 2019 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con distintas formas de presentación clínica requiere un tratamiento individualizado (medicina precisa). Estudios recientes aportan evidencias sobre beneficios de diferentes combinaciones de fármacos que pueden influir en las pautas terapéuticas<sup>1-5</sup>.

La Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) presentó en el 2014 un documento sobre la EPOC utilizando la metodología de preguntas clínicas en formato PICO<sup>6</sup>. Con el objetivo de actualizar el contenido sobre medicamentos inhalados se analiza en este documento la nueva evidencia utilizando la misma metodología. La razón por la cual se centra en medicamentos inhalados es porque estos son la base del tratamiento farmacológico de la EPOC, el área de mayores cambios y controversias, independientemente de la disponibilidad de los estudios clínicos controlados. Este documento va dirigido a médicos clínicos, en particular a especialistas del área respiratoria y a otros profesionales sanitarios implicados en la atención y el manejo de los pacientes con EPOC.

### Metodología

En el desarrollo del documento participaron médicos especialistas convocados por el departamento de EPOC de ALAT. El grupo de trabajo realizó 3 discusiones presenciales y por teleconferencia sobre las controversias de medicamentos inhalados en EPOC. Se formularon nuevas preguntas clínicas sobre áreas de controversia en medicación inhalada y se incorporó esta evidencia en una propuesta para el uso de esta terapia. Se seleccionaron 5 preguntas clínicas por consenso que se analizan en este documento.

Una explicación más extensa sobre la metodología que incluye: formulación de preguntas clínicas en formato PICO, estrategia de búsqueda, criterios de elegibilidad, análisis crítico y formulación de recomendaciones se presenta en el [material suplementario](#) de este documento y en una publicación previa<sup>6</sup>. Las [tablas 1 y 2](#) muestran las estrategias de búsqueda (Trip Database y términos MeSH), número y tipo de trabajos seleccionados.

Con cierre a septiembre de 2018 se consideraron publicaciones en español, portugués e inglés utilizando «ACCP grading system», se clasificó la recomendación en fuerte o débil, de acuerdo al balance entre riesgo, beneficio, carga y, en ocasiones, coste. La calidad de la evidencia fue clasificada en alta, moderada o baja según diseño del estudio, consistencia de resultados y claridad de la evidencia para responder la pregunta.

### Monoterapia broncodilatadora

*Pregunta: ¿Los broncodilatadores de acción larga (LABA o LAMA) son más efectivos que los de acción corta (SABA o SAMA) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve?*

#### Justificación

Alrededor del 70% de los pacientes con EPOC tienen obstrucción del flujo de aire entre leve-moderada ( $FEV_1 \geq 50\%$ ), con pocos

síntomas respiratorios<sup>7-10</sup>. Existe limitada información sobre la medicación inhalada en etapas iniciales o enfermedad leve. Solo 2 ensayos clínicos controlados (ECA) en pacientes con obstrucción leve-moderada, evaluaron los beneficios del tratamiento con broncodilatadores (BD) de acción larga vs. placebo: uno con tiotropio<sup>11</sup> y otro con la combinación  $\beta_2$ -agonistas de acción larga más corticoides inhalados (LABA/CIS)<sup>12</sup>. El tiotropio mostró mejoría en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ), calidad de vida, frecuencia de exacerbaciones y caída de la función pulmonar<sup>11</sup>. En EPOC leve usualmente se recomienda el uso de cualquier BD por lo que sería importante analizar si se justifica usar un BD de acción larga en lugar de acción corta en estos pacientes.

#### Selección de búsqueda

Se capturaron 485 referencias (MeSH: 465; Trip Database: 20), seleccionando 2 revisiones sistemáticas para responder la pregunta<sup>13,14</sup>.

#### Resumen de la evidencia

En términos de eficacia, una revisión sistemática que compara tiotropio vs. ipratropio (SAMA) en pacientes con obstrucción moderada-grave, muestra mayor beneficio del tiotropio en la función pulmonar (incremento  $FEV_1$ : 109 ml; IC 95%: 80-137 ml), calidad de vida (diferencia SGQT: -3,3; IC 95%: 0,97-5,63), menores hospitalizaciones (OR: 0,34; IC 95%: 0,15-0,76) y exacerbaciones (OR: 0,71; IC 95%: 0,52-0,95)<sup>13</sup>. Otra revisión sistemática que comparó ipratropio y LABA<sup>14</sup> en pacientes con obstrucción moderada-grave, mostró mayores beneficios del salmeterol sobre el ( $FEV_1$ : 60 ml; IC 95%: 110-0 ml) y el flujo pico matutino (-10,96 lit/min; IC 95%: -16,09 a -5,83), sin diferencia en calidad de vida, exacerbaciones, medicación de rescate, capacidad de ejercicio o síntomas. El uso de formoterol comparado con ipratropio parece mostrar mejoría en el flujo pico matutino sin diferencia en el  $FEV_1$ , calidad de vida, disnea o capacidad de ejercicio.

En términos de seguridad, el estudio que compara ipratropio vs. tiotropio mostró menos eventos adversos serios (OR: 0,50; IC 95%: 0,34-0,73) y eventos de la enfermedad con el tiotropio (OR: 0,59; IC 95%: 0,41-0,85), sin diferencias en mortalidad<sup>13</sup>. No se encontraron estudios comparativos de monoterapia con BD de acción larga vs.  $\beta_2$ -agonistas de acción corta (SABA), ni estudios comparativos entre BD de acción corta vs. larga en pacientes con obstrucción leve.

#### Conclusiones y recomendaciones

No hay evidencia disponible que compare el uso de BD de acción corta y larga en pacientes con EPOC y obstrucción leve. Los estudios comparativos capturados en la búsqueda y selección de

**Tabla 1**  
Estrategia de búsqueda (palabras claves del Trip Database y términos MeSH)

Pregunta clínica	Pregunta PICO	Estrategia de búsqueda con términos MeSH
¿Los broncodilatadores de larga acción (LABA o LAMA) son más efectivos que los broncodilatadores de acción corta (SABA o SAMA) en los pacientes con EPOC leve?	P = COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I = LABA o LAMA C = SABA o SAMA O = Ø	a) ((((((“pulmonary disease, chronic obstructive”[MeSH Terms] OR copd OR chronic obstructive pulmonary disease OR coad OR chronic obstructive airway disease OR chronic obstructive lung disease OR airflow obstruction, chronic OR airflow obstructions, chronic OR chronic airflow obstructions OR chronic airflow obstruction)))))) AND (“Albuterol”[MeSH] OR salbutamol OR 2-t-Butylamino-1- AND (4-hydroxy-3-hydroxy-3-hydroxymethyl) AND phenylethanol OR ventolin OR sultanov OR albuterol sulfate OR prove it) b) ((((((“pulmonary disease, chronic obstructive”[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction)))))) AND (“Ipratropium”[MeSH] OR atrovent OR ALovent)
¿La asociación LABA más CI proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o la broncodilatación dual con LABA más LAMA?	P = COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I = LABA + ICs C = LAMA o LAMA + LABA O = Ø	(((“pulmonary disease, chronic obstructive”[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction)))) AND “Bronchodilator Agents”[MeSH]) AND Inhale* corticosteroids*
¿La asociación LABA más LAMA más CI (terapia triple) proporciona mayores beneficios comparada con monoterapia con LAMA, la terapia combinada (LABA/CI) o la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en pacientes con EPOC?	P = COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I = LABA + LAMA + ICs C = LAMA o LABA + ICs o LAMA + LABA O = Ø	(((“pulmonary disease, chronic obstructive”[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction)))) AND Triple Therapy
¿Cuáles son los pacientes con EPOC que se benefician del uso de CI (reducción de exacerbaciones)?	P = COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I = inhaled corticosteroids C = Ø O = exacerbation* OR mortality	(((“pulmonary disease, chronic obstructive”[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction)))) AND Inhale* corticosteroid*
¿En cuáles pacientes es seguro retirar los CI?	P = COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I = ((withdrawal of ICS) OR (withdrawal of corticoid*)) C = Ø O = Ø	(((“pulmonary disease, chronic obstructive”[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction)))) AND Withdra* AND Inhale* AND corticosteroid*

CI: corticoide inhalado; ECA: ensayos clínicos controlados; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LABA:  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada; LAMA: Antimuscarínicos de acción prolongada; SABA: *short-acting  $\beta$ -agonist*; SAMA: *short-acting muscarinic antagonist*.

la evidencia son en pacientes con obstrucción moderada-grave. Estos muestran que, en términos de eficacia, tiotropio y LABA comparados con ipratropio tienen mayores beneficios en función pulmonar. Tiotropio, además, mostró mayores beneficios sobre disnea, exacerbaciones y calidad de vida con mejor perfil de seguridad.

A partir de estos hallazgos solamente se puede recomendar el uso de LABA o tiotropio sobre ipratropio en EPOC con obstrucción moderada-grave en términos de disnea, calidad de vida y función pulmonar, y de tiotropio sobre ipratropio en términos de mejoría de exacerbaciones y hospitalizaciones.

### Terapias combinadas (LABA/CIS, LABA/LAMA y LABA/LAMA/CIS)

**Pregunta:** ¿La asociación LABA más CIS proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o la doble terapia broncodilatadora con LABA más LAMA?

#### Justificación

La monoterapia con LAMA produce beneficios sobre la disnea, calidad de vida, frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones<sup>15–18</sup>. También se reporta reducción de exacerbaciones, mejoría en la calidad de vida y función pulmonar

con LABA/CIS<sup>19</sup> y la terapia LABA/LAMA<sup>18,20–29</sup>. Surge la pregunta sobre si existen diferencias entre estos tratamientos.

#### Selección de búsqueda

Se capturaron 238 referencias (MeSH: 230; Trip Database: 8), seleccionando 4 revisiones sistemáticas para contestar la pregunta<sup>30,32–34</sup>.

#### Resumen de la evidencia

En términos de eficacia, una revisión sistemática que compara fluticasona/salmeterol vs. tiotropio en pacientes con obstrucción moderada-grave, muestra resultados similares en la frecuencia de exacerbaciones, ingresos hospitalarios por exacerbaciones y calidad de vida<sup>30</sup>. Sin embargo, el número de abandonos en un estudio incluido fue alto con desequilibrio entre ambos grupos, sin seguimiento de los pacientes luego del abandono, lo que limita parcialmente la aplicabilidad de sus resultados<sup>31</sup>.

Otra revisión sistemática en pacientes con obstrucción moderada-grave mostró mejoría modesta (sin relevancia clínica) del LABA/CIS (fluticasona/salmeterol) comparada con tiotropio en el FEV<sub>1</sub> pre-BD (cambio 60 ml), medicación de rescate y calidad de vida (St. George’s Respiratory Questionnaire-SGRQ –2,07 unidades)<sup>32</sup>.

Una revisión sistemática compara la efectividad de LABA/LAMA con LABA/CIS (fluticasona/salmeterol) en pacientes con EPOC en su

**Tabla 2**  
Número y tipo de trabajos seleccionados para responder las preguntas clínicas

Pregunta clínica	Total de referencias seleccionadas	Total de referencias recogidas del Trip Database	Total de referencias recogidas del MeSH	Total de referencias seleccionadas para responder la pregunta	Tipo de estudio seleccionados
¿Los broncodilatadores de larga acción (LABA o LAMA) son más efectivos que los broncodilatadores de acción corta (SABA o SAMA) en los pacientes con EPOC leve?	485	20	465	2	2 Revisiones sistemáticas <sup>12,13</sup>
¿La asociación LABA más CI proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o la broncodilatación dual con LABA más LAMA?	238	8	230	5	5 Revisiones sistemáticas <sup>23–27</sup>
¿La asociación LABA más LAMA más CI (terapia triple) proporciona mayores beneficios comparada con monoterapia con LAMA, la terapia combinada (LABA/CI) o la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en pacientes con EPOC?	193	12	181	7	2 Revisiones sistemáticas <sup>30,31</sup> 5 ECA <sup>3,4,32–34</sup>
¿Cuáles son los pacientes con EPOC que se benefician del uso de CI (reducción de exacerbaciones)?	338	92	246	5	3 Revisiones sistemáticas <sup>26,36,37</sup> 2 ECA <sup>3,38</sup>
¿En cuales pacientes es seguro retirar los CI?	588	341	247	3	1 Metaanálisis <sup>45</sup> 2 ECA <sup>46,47</sup>

CI: corticoide inhalado; ECA: ensayos clínicos controlados; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LABA:  $\beta$ 2-agonistas de acción prolongada; LAMA: Antimuscarínicos de acción prolongada; SABA: *short-acting  $\beta$ -agonist*; SAMA: *short-acting muscarinic antagonist*.

mayoría moderada-grave<sup>33</sup>. La terapia LABA/LAMA mostró mayores beneficios en función pulmonar (FEV<sub>1</sub> valle [MD 80 ml]) y riesgo de exacerbaciones (OR: 0,82). No hubo diferencia en calidad de vida (puntuaje total del SGRQ); sin embargo, se observó que con LABA/LAMA, se alcanzó con mayor frecuencia la diferencia clínica mínima de 4 puntos comparado con fluticasona/salmeterol (OR: 1,25)<sup>33</sup>.

Otra revisión sistemática y metaanálisis en pacientes con EPOC moderada-muy grave, mostró mayores beneficios de LABA/LAMA en la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> valle [MD 80 ml]), riesgo de exacerbaciones moderadas-graves (RR: 0,82) y medicación de rescate (−0,18 puff/día) comparada con LABA/CIS (fluticasona/salmeterol)<sup>34</sup>. No hubo diferencia en calidad de vida ni gravedad de la disnea entre las terapias.

En seguridad, las revisiones sistemáticas muestran aumento del riesgo de neumonía y efectos adversos serios con fluticasona/salmeterol vs. tiotropio o LABA/LAMA<sup>33</sup>.

#### Conclusiones y recomendaciones

En términos de eficacia en pacientes con EPOC moderada-grave, tiotropio y fluticasona/salmeterol son similares. LABA/LAMA tiene mayores beneficios sobre función pulmonar y riesgo de exacerbaciones comparada con fluticasona/salmeterol. En seguridad, existe evidencia de mayor riesgo de neumonía con fluticasona/salmeterol vs. tiotropio y LABA/LAMA.

**Evidencia ALTA** para el uso de tiotropio o LABA/CIS (fluticasona/salmeterol) en términos de disnea, función pulmonar, calidad de vida, frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones en pacientes con EPOC moderada-grave.

**Recomendación FUERTE** para preferir tiotropio sobre fluticasona/salmeterol, por riesgo aumentado de neumonía.

**Evidencia ALTA y recomendación FUERTE** para uso de LABA/LAMA sobre LABA/ICS (fluticasona/salmeterol), para mejorar función

pulmonar y frecuencia de exacerbaciones, con menor riesgo de neumonías en pacientes con EPOC moderada-muy grave.

*Pregunta: ¿La asociación LABA más LAMA más CIS (terapia triple) proporciona mayores beneficios comparada con monoterapia con LAMA, la terapia combinada (LABA/CIS) o la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en pacientes con EPOC?*

#### Justificación

La asociación LABA/LAMA/CIS puede disminuir el riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones y costos de salud, en pacientes con EPOC con obstrucción moderada-muy grave<sup>35,36</sup>. Persiste la controversia sobre la eficacia y seguridad de la triple terapia en dosis fija o combinando diferentes dispositivos (LABA/CIS+tiotropio o LABA/CIS+glicopirronio), comparado con LAMA, LAMA/CIS o LABA/LAMA.

#### Selección de búsqueda

Se capturaron 193 referencias (MeSH: 181; Trip Database: 12), seleccionando 2 revisiones sistemáticas<sup>37,38</sup> y 5 ECA<sup>3,4,39–41</sup> para responder la pregunta.

#### Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática, mostró mayores beneficios con la triple terapia (LABA/CIS+tiotropio) en las admisiones hospitalarias por todas las causas (reducción de riesgo: 39%; OR: 0,61; IC 95%: 0,40–0,92), calidad de vida (diferencia SGRQ: −3,46; IC 95%: −5,05 a −1,87) y función pulmonar (FEV<sub>1</sub> pre-dosis: 60 ml; IC 95%: 40–80 ml de 3–6 meses) comparado con tiotropio en pacientes con EPOC moderada-muy grave; sin diferencias en mortalidad o frecuencia de exacerbaciones<sup>37</sup>. Similares resultados fueron reportados por otra revisión sistemática y metaanálisis<sup>38</sup>. Tres ECA en pacientes con FEV<sub>1</sub> < 50% e historia de exacerbaciones,



evaluaron la efectividad y seguridad de la dosis fija (dipropionato de beclometasona+fumarato de formoterol+glicopirronio [BDP/FF/GLY]) comparada con tiotropio<sup>39</sup>; con BDP/FF<sup>41</sup> y con indacaterol+glicopirronio<sup>4</sup>. La terapia BDP/FF/GLY comparado con tiotropio, mostró mayores beneficios en la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves (RR: 0,80; IC 95%: 0,69-0,92), función pulmonar (FEV<sub>1</sub> pre-dosis diferencia: 61 ml; IC 95%: 37-86 ml), calidad de vida (respondedores SGRQ: 1,33; IC 95%: 1,10-1,59) y reducción de medicación de rescate<sup>39</sup>. Comparada con BDP/FF mostró mayores beneficios en función pulmonar a 26 semanas (FEV<sub>1</sub> pre-dosis diferencia: 81 ml; IC 95%: 52-109 ml), reducción del 23% de exacerbaciones moderadas-graves (RR: 0,77; IC 95%: 0,65-0,92), calidad de vida (respondedores) a las 52 semanas (SGRQ, OR: 1,33; IC 95%: 1,06-1,66), sin diferencias en la gravedad de la disnea<sup>41</sup>. La terapia BDP/FF/GLY comparado con indacaterol/glicopirronio mostró mayores beneficios en la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves (RR: 0,85; IC 95%: 0,72-0,99); no hubo diferencias en función pulmonar ni calidad de vida<sup>4</sup>.

Dos ECA compararon la terapia fija furoato de fluticasona/umeclidinium/vilanterol (FFL/UMEC/VI) con (budesonida/formoterol [BUD/FF])<sup>40</sup>, FFL/VI y UMEC/VI<sup>3</sup> en pacientes sintomáticos con obstrucción moderada-muy grave e historia de exacerbaciones. La triple terapia comparada con BUD/FF mostró mayores beneficios sobre la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> valle: diferencia 171 ml; IC 95%: 148-194, a favor de FFL/UMEC/VI), calidad de vida (diferencia SGRQ: -2,2; IC 95%: -3,5 a -1, a favor de FFL/UMEC/VI) y la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves (reducción 35%; IC 95%: 14-51%). Un subanálisis<sup>40</sup>, muestra similares beneficios con FFL/UMEC/VI sobre BUD/FF en pacientes sintomáticos independientemente de la gravedad de la EPOC o el tratamiento previo. Uno de los estudios<sup>3</sup> mostró mayores beneficios con FFL/UMEC/VI sobre la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves, comparada con FFL/VI (RR: 0,85; IC 95%: 0,80-0,90%, diferencia 15%) y UMEC/VI (RR: 0,75; IC 95%: 0,70-0,81, diferencia 25%) independiente del recuento de eosinófilos en sangre; aunque hubo una reducción mayor del riesgo en pacientes con eosinófilos > 150 cél/μl. También mostró mayores beneficios en la función pulmonar (FFL/UMEC/VI vs. FFL/VI, FEV<sub>1</sub>-valle diferencia: 97 ml; IC 95%: 85-109 ml y FFL/UMEC/VI vs. UMEC/VI, FEV<sub>1</sub>-valle diferencia: 54 ml; IC 95%: 39-69 ml) y calidad de vida (SGRQ, FFL/UMEC/VI vs. FFL/VI diferencia -1,8; IC 95%: -2,4 a -1,1 y FFL/UMEC/VI vs. UMEC/VI -1,8; IC 95%: -2,6 a -1,0). En seguridad, la triple terapia en diferentes dispositivos no mostró diferencias con tiotropio en aparición de efectos adversos<sup>37,38</sup>. Con BDP/FF/GLY, se reportó incidencia de neumonía en un pequeño grupo de pacientes (BDP/FF/GLY 2% vs. tiotropio 1%)<sup>40</sup>. No hubo diferencias en incidencia de neumonía entre BDP/FF/GLY comparada con BDP/FF<sup>41</sup> o indacaterol/glicopirronio<sup>4</sup>; sin embargo, el riesgo de neumonía con diagnóstico médico con FFL/UMEC/VI fue mayor comparada con UMEC/VI (HR: 1,52; IC 95%: 1,22-1,92)<sup>3</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

En pacientes con EPOC sintomáticos con obstrucción grave-muy grave e historia de exacerbaciones, en términos de eficacia, la triple terapia muestra mayores beneficios sobre función pulmonar, calidad de vida y riesgo de exacerbaciones vs. tiotropio y LABA/CIS. La triple terapia comparada con LABA/LAMA muestra mayores beneficios sobre el riesgo de exacerbaciones moderadas-graves. La combinación FFL/UMEC/VI comparada con FFL/VI y UMEC/VI muestra mayores beneficios sobre la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves, independiente del recuento de eosinófilos en sangre; aunque este es mayor en pacientes con recuento > 150 cél/μl. El riesgo de neumonía es mayor en las terapias con CIS.

*Evidencia ALTA y recomendación FUERTE* para uso de triple terapia en pacientes con EPOC sintomáticos con obstrucción grave-muy grave y riesgo de exacerbaciones, para mejorar función pulmonar, calidad de vida y disminuir riesgo de exacerbaciones.

*Pregunta: ¿Cuáles son los pacientes con EPOC que se benefician del uso de CIS en la reducción de exacerbaciones?*

### Justificación

El uso de CIS solo o asociado a LABA ha mostrado beneficios en pacientes con EPOC como reducción de exacerbaciones y mejoría del deterioro del estado de la salud<sup>42,43</sup>.

Estos desenlaces deben ser analizados según el balance riesgo/beneficio, en particular el riesgo de neumonías descrito con los CIS.

Surge la necesidad de definir el subgrupo de pacientes con EPOC que más se beneficia del CIS, enfocado en la reducción del riesgo de exacerbación.

### Selección de búsqueda

Se capturaron 338 referencias (MeSH: 246; Trip Database: 92) seleccionando 3 revisiones sistemáticas<sup>33,44,45</sup> y 2 ECA<sup>3,46</sup> para responder la pregunta.

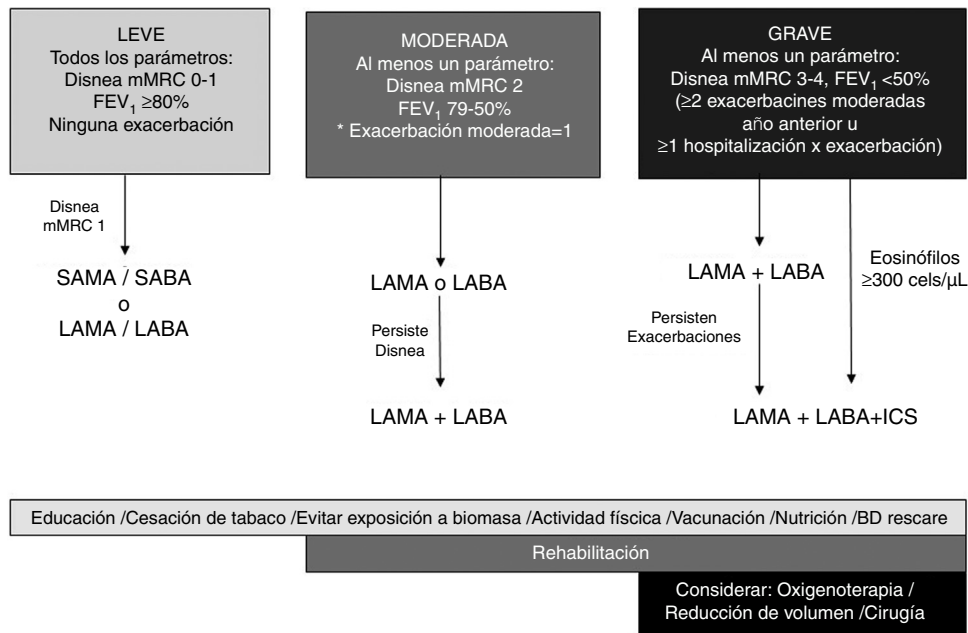
### Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática que compara la eficacia de cualquier dosis o tipo de CIS con placebo en pacientes con EPOC moderada-grave mostró que los CIS redujeron la tasa de exacerbaciones (-0,26 exacerbaciones paciente/año, IC 95%: -0,37 a -0,14)<sup>44</sup>. Otra revisión sistemática que comparó la eficacia de LABA/CIS (principalmente fluticasona/salmeterol) con monoterapia de CIS en pacientes con EPOC leve-grave mostró reducción en la frecuencia de exacerbación con LABA/CIS (RR: 0,91; IC 95%: 0,85-0,97)<sup>45</sup>. Dos ECA de fluticasona/salmeterol incluidos en esta revisión mostraron que las exacerbaciones que requerían esteroides orales se redujeron con fluticasona/salmeterol y otro no encontró diferencia en la tasa de hospitalizaciones<sup>45</sup>. Una revisión sistemática que comparó la efectividad de LABA/LAMA con LABA/CIS (fluticasona/salmeterol) en pacientes con EPOC en su mayoría moderada-grave mostró mayores beneficios de LABA/LAMA sobre el riesgo de exacerbaciones (OR: 0,82; IC 95%: 0,70-0,96). Los estudios incluidos en el análisis eran heterogéneos con período de observación menor de un año y la mayoría incluyeron pacientes con EPOC moderada-grave, sin exacerbaciones recientes<sup>33</sup>.

Un ECA que comparó FFL/UMEC/VI con FFL/VI y UMEC/VI<sup>3</sup> en pacientes con obstrucción moderada-muy grave e historia de exacerbaciones mostró mayores beneficios de FFL/UMEC/VI sobre frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves, comparado con FFL/VI (RR: 0,85; IC 95%: 0,80-0,90%; diferencia 15%) y UMEC/VI (RR: 0,75; IC 95%: 0,70-0,81; diferencia 25%) independiente del recuento de eosinófilos en sangre, aunque hubo una mayor reducción en los pacientes con recuento > 150 cél/μl.

Otro ECA evaluó el efecto de intensificar la terapia LABA/CIS (budesonida/formoterol) en pacientes moderados-muy severos, al inicio de infección del tracto respiratorio superior sobre la incidencia de exacerbación<sup>46</sup>. La incidencia de exacerbaciones fue similar entre el grupo de budesonida/formoterol intensificada y placebo (14,6 vs. 16,2%; HR: 0,77; IC 95%: 0,46-1,33), sin embargo, el riesgo de exacerbaciones graves se redujo el 72% (HR: 0,28; IC 95%: 0,11-0,74) con la terapia intensificada. En el subgrupo de pacientes con enfermedad más grave se observó reducción significativa del riesgo de cualquier exacerbación.

En términos de seguridad, las evidencias indican que las terapias que incluyen CIS se asocia con mayor frecuencia de efectos adversos serios particularmente aumento del riesgo de neumonía<sup>3,33,44</sup>.



\*Exacerbación moderada: requiere el uso de corticoesteroide sistémico y/o antibiótico

Figura 1. Esquema del tratamiento inhalado según la gravedad de la EPOC. ALAT-2019.

### Conclusiones y recomendaciones

En términos de eficacia el uso de CIS a largo plazo muestra beneficio sobre el riesgo de exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada-grave el cual es mayor en aquellos con recuento elevado de eosinófilos en sangre. Este beneficio debe confrontarse con el incremento del riesgo de neumonías.

**Evidencia Moderada y Recomendación Fuerte** para uso de CIS en pacientes con EPOC moderada-grave con historia de exacerbación y recuento elevado de eosinófilos en sangre en términos de disminución del riesgo de exacerbaciones.

*Pregunta: ¿En cuáles pacientes es seguro retirar los CI?*

### Justificación

El sobreuso de CIS en EPOC es una práctica común<sup>47-49</sup> a pesar de estar su uso usualmente reservado para pacientes con alto riesgo de exacerbaciones (un tercio de la población total)<sup>50,51</sup>. El uso a largo plazo de CIS se asocia con aumento del riesgo de eventos adversos, particularmente el de neumonía<sup>42,52</sup>. Es necesario identificar aquellos pacientes con baja probabilidad de beneficio de CIS en quienes sea seguro retirarlos.

### Selección de búsqueda

Se capturaron 588 referencias (MeSH: 247; Trip Database: 341) seleccionando un metaanálisis<sup>53</sup> y 2 ECA<sup>54,55</sup> para responder la pregunta.

### Resumen de la evidencia

Un metaanálisis que incluye ECA y estudios observacionales de vida real en pacientes con obstrucción moderada-muy grave, no mostró aumento del riesgo general de exacerbaciones con el retiro del CIS (OR: 1,03; IC 95%: 0,95-1,12;  $p > 0,05$ ), pero se incrementó el de exacerbación moderadas-graves (2,4 y 33,6%, respectivamente), y acortó el tiempo hasta la primera exacerbación ( $p < 0,05$ ) en los pacientes que suspendieron el CIS. El retiro del CIS también se asoció con empeoramiento de la función pulmonar ( $FEV_1$ : -30 ml) y

calidad de vida (+1,24 unidades SGRQ), sin alcanzar la diferencia clínica mínima importante<sup>53</sup>.

Un ECA evaluó la eficacia y seguridad del retiro abrupto del CIS de la triple terapia a largo plazo en pacientes con EPOC, no exacerbadores frecuentes con  $FEV_1$  entre 40-80%<sup>54</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados, a continuar con fluticasona/salmeterol + tiotropio o recibir indacaterol/glicopirronio. No se observó diferencias en la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves (0,52 vs. 0,48) (RR: 1,08; IC 95%: 0,83-1,40) ni del tiempo hasta la primera exacerbación moderada-grave entre los grupos (HR: 1,11; IC 95%: 0,85-1,46)<sup>54</sup>. El retiro del CIS se asoció con discreta reducción del  $FEV_1$  valle: -26 ml (IC 95%: -53 a 1 ml)<sup>54</sup>. Los pacientes con recuento de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ l presentaron mayor deterioro de la función pulmonar e incremento del riesgo de exacerbación (RR: 1,86; IC 95%: 1,06-3,29). Los eventos adversos fueron similares entre los grupos<sup>54</sup>. Otro ECA evaluó los cambios en la inflamación de las vías respiratorias después de retirar la fluticasona en pacientes con EPOC moderada-grave que recibían esta medicación a largo plazo<sup>55</sup>. La interrupción de la fluticasona indujo aumento de los linfocitos T bronquiales, mastocitos, y varios tipos de células en esputo (recaída en la producción de células inflamatorias), que se acompañó de mayor deterioro de la función pulmonar<sup>55</sup>. Los resultados sugieren que la inflamación de las vías respiratorias se suprime durante el tratamiento con fluticasona, pero los efectos antiinflamatorios no se mantienen después de su retiro<sup>55</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

En EPOC con bajo riesgo de exacerbación, obstrucción moderada-grave y recuento de eosinófilos en sangre  $< 300$  células/ $\mu$ l se puede retirar abruptamente el CIS sin incrementar el riesgo de exacerbación ni afectar a la función pulmonar. En pacientes con alto riesgo de exacerbaciones y obstrucción moderada-grave, no se deben retirar CIS por incremento del riesgo de exacerbación y deterioro de la función pulmonar.

**Evidencia Moderada y Recomendación Fuerte** para retiro del CIS en EPOC con bajo riesgo de exacerbaciones, obstrucción moderada-grave y recuento de eosinófilos  $< 300$  células/ $\mu$ l en sangre.

### Incorporación de nuevas evidencias

El tratamiento de la EPOC debe ser individualizado, de acuerdo a la gravedad de la enfermedad y a la disponibilidad de medicamentos. Debe abarcar medidas generales y de prevención (educación, cesación de tabaco, vacunación y actividad física, entre otras), tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Incorporando las evidencias analizadas, se propone un esquema con medicación inhalada progresivo según la gravedad de la EPOC (disnea, obstrucción y exacerbaciones) que puede modificarse según respuesta clínica (fig. 1).

En pacientes con enfermedad leve (todos los criterios: disnea mMRC 1, FEV<sub>1</sub> ≥ 80% post-BD) se recomienda monoterapia broncodilatadora.

En un documento previo se analizó la eficacia y la seguridad de la monoterapia LAMA vs. LABA<sup>6</sup>. La evidencia muestra que en términos de eficacia el tiotropio y los LABA tienen beneficios similares sobre la disnea, la función pulmonar y la calidad de vida, pero el tiotropio es más efectivo para reducir la frecuencia de exacerbaciones. Sobre la base de la evidencia analizada en pacientes con enfermedad moderada (con al menos un parámetro de gravedad: disnea mMRC-2, FVE<sub>1</sub> 79-50%, una exacerbación sin hospitalización en el último año) se recomienda iniciar monoterapia broncodilatadora (LAMA o LABA), de preferencia frente a LABA/ICS por riesgo aumentado de neumonía asociado a CIS. Según respuesta, se puede escalar a LAMA/LABA. En aquellos pacientes con rasgos de asma o diagnóstico médico previo de asma antes de los 40 años (superposición asma-EPOC) está indicada la combinación LABA/CIS<sup>56</sup>.

En pacientes con enfermedad grave (al menos un parámetro de gravedad: mMRC 3-4, FVE<sub>1</sub> < 50%, ≥ 2 exacerbaciones en el último año o ≥ 1 hospitalización por exacerbación) se recomienda iniciar tratamiento con LAMA/LABA salvo en aquellos con recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 cél/μl en quienes se recomienda LABA/LAMA/CIS por los beneficios de la triple terapia sobre el riesgo de exacerbaciones y deterioro en la función pulmonar<sup>54</sup>. Esta indicado escalar a LABA/LAMA/CIS en pacientes que iniciaron LAMA/LABA y persisten con exacerbaciones independientemente del recuento de eosinófilos<sup>3</sup>. Debe considerarse retirar los CIS cuando la indicación inicial fue errada, o sin respuesta, en pacientes con efectos secundarios, como neumonía y en aquellos con bajo riesgo de exacerbación con recuento de eosinófilos < 300 cél/μl<sup>54</sup>. El uso profiláctico de azitromicina o roflumilast puede ser útil como terapia adicional para disminuir el número de exacerbaciones en pacientes graves<sup>57,58</sup>.

### Conclusiones

El documento ALAT 2019 genera un diagrama de tratamiento con medicación inhalada en la EPOC incorporando la evidencia analizada mediante la metodología de preguntas clínicas en formato PICO y según gravedad de la obstrucción, síntomas y riesgo de exacerbaciones.

### Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, y GlaxoSmithKline. Los patrocinadores no han influido ni han tenido participación en ninguna etapa de la elaboración de la guía. Ninguno de los autores ha recibido remuneración por su participación en la elaboración de esta actualización.

### Conflicto de intereses

Agustín Acuña y Efraín Sánchez declaran haber recibido honorarios profesionales por el desarrollo e implementación de aspectos

metodológicos a través de ITS Salud/Medsolid. Todos los demás autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses real o percibido.

### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi: [10.1016/j.arbres.2019.09.023](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.09.023).

### Bibliografía

- Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71:118–25.
- Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6:117–26.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhale Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671–80.
- 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.
- Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): A double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:337–44.
- Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Rey MA, Jardim J, et al. Guía de práctica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT-2014: Preguntas y respuestas. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:403–16.
- Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133:343–9.
- Echazarreta AL, Arias SJ, Del Olmo R, Giugno ER, Colodenco FD, Arce SC, et al. Prevalence of COPD in 6 Urban Clusters in Argentina: The EPOCAR Study. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:260–9.
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741–50.
- Jaganath D, Miranda JJ, Gilman RH, Wise RA, Diette GB, Miele CH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru. *Respir Res*. 2015;16:40.
- Zhou Y, Zhong N, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:923–35.
- Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, Crim C, Gallot N, Kilbride S, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:47–55.
- Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, 2015.
- Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;3: CD006101.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–54.
- Ismaila AS, Huisman EL, Puneekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2495–517.
- Tashkin DP, Gross NJ. Inhaled glycopyrrolate for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1873–88.
- Barrecheuren M, Monteagudo M, Miravittles M. Population-based study of LAMA monotherapy effectiveness compared with LABA/LAMA as initial treatment for COPD in primary care. *NPJ Prim care Respir Med*. 2018;28:36.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775–89.
- Ficker JH, Rabe KF, Welte T. Role of dual bronchodilators in COPD: A review of the current evidence for indacaterol/glycopyrronium. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;45:19–33.
- Anzueto A, Miravittles M. The Role of Fixed-Dose Dual Bronchodilator Therapy in Treating COPD. *Am J Med*. 2018;131:608–22.
- Cohen JS, Miles MC, Donohue JF, Ohar JA. Dual therapy strategies for COPD: The scientific rationale for LABA+LABA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:785–97.
- Miravittles M, Urrutia G, Mathioudakis AG, Ancochea J. Efficacy and safety of tiotropium and olodaterol in COPD: A systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2017;18:196.
- Price DB, Østrem A, Thomas M, Welte T. Dual bronchodilation in COPD: Lung function and patient-reported outcomes – a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;12:141–68.

25. Rodrigo GJ, Neffen H. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest*. 2015;148:397–407.
26. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting  $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: A network meta-analysis. *Thorax*. 2016;71:15–25.
27. Derom E, Brusselle G, Joos G. Efficacy of Tiotropium-olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3163–77.
28. Lopez-Campos JL, Calero-Acuña C, Márquez-Martín E, Quintana Gallego E, Carrasco-Hernández L, Abad Arranz M, et al. Double bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease: A crude analysis from a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1867–76.
29. Banerji D, Mahler DA, Hanania NA. Efficacy and safety of LABA/LAMA fixed-dose combinations approved in the US for the management of COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10:767–80.
30. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;5:CD007891.
31. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:19–26.
32. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25:40–7.
33. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;CD012066.
34. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: A systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:907–22.
35. Malerba M, Nardin M, Santini G, Mores N, Radaeli A, Montuschi P. Single-inhaler triple therapy utilizing the once-daily combination of fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol in the management of COPD: The current evidence base and future prospects. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12, 1753466618760779.
36. Calverley PMA, Magnussen H, Miravittles M, Wedzicha JA. Triple Therapy in COPD: What We Know and What We Don't. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017;14:648–62.
37. Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2016. CD008532.
38. Kwak M-S, Kim E, Jin Jang eun, Jung Kim H, Lee C-H. The efficacy and safety of triple inhaled treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis using Bayesian methods. *Int J COPD*. 2015;10:2365–76.
39. 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.
40. 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. *AJRCCM Artic Press*. 2017, 03–449.
41. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:963–73.
42. Wilkie M, Finch S, Schembri S. Inhaled Corticosteroids for Chronic Obstructive Pulmonary Disease—The Shifting Treatment Paradigm. *COPD*. 2015;12:582–90.
43. Cazzola M, Rogliani P, Novelli L, Matera MG. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:2489–99.
44. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;7. CD002991.
45. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8. CD006826.
46. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, Louis R, Rakic J, Boeck L, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta$ 2-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1136–46.
47. Casas Herrera A, Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Mendoza L, et al. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1545–56.
48. Price D, West D, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: An analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:889–904.
49. White P, Thornton H, Pinnock H, Georgopoulou S, Booth HP. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids—implications for safety and costs: Cross-sectional observational study. *PLoS One*. 2013;8:e75221.
50. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, Barr RG, Bleeker ER, Bowler RP, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: An analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5:619–26.
51. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128–38.
52. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68:1029–36.
53. Calzetta L, Matera MG, Braido F, Contoli M, Corsico A, Di Marco F, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;45:148–58.
54. Chapman KR, Hurst JR, Frent S-M, 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.
55. Kunz LIZ, Ten Hacken N, Lapperre TS, Timens W, Kerstjens HAM, van Schadewijk A, et al. Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2017;49.
56. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): Opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:74–9.
57. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;9. CD002309.
58. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic Use of Macrolide Antibiotics for the Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Meta-Analysis. *Chalmers JD, editor. PLoS One*. 2015;10, e0121257.