



REVISIÓN

Revisión narrativa de la terapia inhalatoria en la EPOC

A.L. Aguilar-Shea^{a,*} y C. Gallardo-Mayo^b

^a Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Puerta de Madrid, Atención Primaria de Madrid, Madrid, España

^b Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

Recibido el 19 de junio de 2021; aceptado el 6 de agosto de 2021

Disponible en Internet el 4 de septiembre de 2021



PALABRAS CLAVE

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
Terapia inhaladora;
Exacerbación

Resumen La terapia inhalada con broncodilatadores de acción larga es la base del tratamiento farmacológico de la EPOC. Con el fin de conocer los que ofrecen un mejor control, se realizó una búsqueda en Medline (Pubmed). Se analizaron los estudios comparativos de terapia inhalatoria en pacientes con EPOC. Tras la comparación entre la combinación fija LABA/LAMA frente LABA/CI en pacientes no exacerbadores, se concluye que hay un mejor control con LABA/LAMA. Dentro de las combinaciones LABA/CI, la combinación budesonida/formoterol ofreció un mejor control. En la terapia LAMA no hay grandes diferencias, pero comparada con LABA ofreció un mayor control. La triple terapia en un único dispositivo se muestra superior a la doble terapia y a la triple terapia en dos dispositivos, no habiendo diferencias relevantes entre las combinaciones disponibles.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;
Inhaler therapy;
Exacerbation

COPD inhaled therapy narrative review

Abstract Inhaled therapy with long-acting bronchodilators is the base of pharmacological treatment in COPD. In order to find out those that offer better control, a search was carried out in Medline (Pubmed). Comparative studies of inhaler therapy in COPD patients were analyzed. The comparison between the fixed combination LABA/LAMA versus LABA/CI in non-exacerbating patients, revealed a better control with LABA/LAMA. Within the LABA/CI combinations, budesonide/formoterol combination offered better control. LAMA inhalers revealed no great differences, but when compared to LABA, it offered a better control. Regarding triple therapy in a single device, was superior to double therapy and to triple therapy in two devices, with no relevant differences among the available combinations.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonio.aguilar@salud.madrid.org (A.L. Aguilar-Shea).

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.08.001>

1138-3593/© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

Controlar los síntomas y prevenir las exacerbaciones son los pilares más importantes en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Basado en la Guía Española de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC), se define síndrome de agudización de la EPOC (SAE) como un «episodio de inestabilidad clínica que se produce en un paciente con EPOC como consecuencia del agravamiento de la limitación espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente y se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios respecto de la situación basal del individuo». Es conocido que las exacerbaciones tienen un impacto negativo en la morbimortalidad de estos pacientes con EPOC. La terapia inhalada con los broncodilatadores de acción larga es la base del tratamiento farmacológico en esta enfermedad. GesEPOC 2021 estima que el tratamiento de la EPOC viene determinado por el nivel de riesgo y por el fenotipo. El riesgo se define como la probabilidad de que el paciente pueda presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad y futuras complicaciones; por tanto, serán de «bajo» o «alto» riesgo. Los factores considerados para la evaluación del riesgo son el grado de obstrucción medido por el FEV1(%) post-broncodilatador, el nivel de disnea medido por la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC) y la historia de agudizaciones durante el año previo. GesEPOC 2021 reconoce tres fenotipos en el esquema de tratamiento farmacológico: 1) no agudizador; 2) agudizador eosinofílico, y 3) agudizador no eosinofílico. En la [tabla 1](#) se exponen los puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC. La comorbilidad en el paciente EPOC hace al paciente más frágil y con mayor riesgo de reagudización. Existen múltiples opciones y múltiples combinaciones entre los diferentes grupos, y entre las novedades recientes se halla la tendencia cada vez mayor a la triple terapia^{1,2}. En las guías de práctica clínica se

proponen distintos algoritmos de tratamiento teniendo en cuenta el efecto de grupo de dichos fármacos. Como repaso, los grandes grupos de los broncodilatadores de acción larga son *long acting muscarinic antagonist* (LAMA) y *long acting beta2 agonist* (LABA), a los que se pueden asociar fármacos antiinflamatorios como los corticoides inhalados (CI)^{1,2}.

Con el fin de conocer cuáles son los fármacos que aportan un mayor control de la enfermedad en cuanto a síntomas y exacerbaciones en marzo de 2021 se realizó una búsqueda en Medline (Pubmed) para analizar los estudios comparativos de terapia inhaladora en pacientes con EPOC, dando preferencia a los estudios de los últimos 5 años para conocer los datos más actuales. Se utilizaron las palabras clave *chronic obstructive pulmonary disease; inhaler therapy; long acting muscarinic antagonist* (LAMA); *long acting beta2 agonist* (LABA), e *inhaled corticoid* (CI).

Discusión

LABA/LAMA vs LABA/CI

De la comparación entre la combinación fija LABA/LAMA frente LABA/CI en pacientes no exacerbadores se concluye un mejor control de la EPOC con la combinación fija de LABA/LAMA³⁻¹¹. La revisión de la Cochrane¹² en 2017 apoya estos hallazgos y está en la línea de las recomendaciones de la guía GOLD¹. Los trabajos que comparan indacaterol/glicopirronio vs fluticasona/salmeterol reafirmaron esta conclusión, y además concluyeron que LABA/LAMA tuvieron una mayor coste-efectividad¹³⁻¹⁶. En 2019 el metaanálisis de Calzetta et al.¹⁷ volvió a confirmar este hallazgo.

LABA/CI

Al analizar estudios que comparasen distintas combinaciones de LABA/CI observamos que no existe una combinación que controle la EPOC mejor que otra¹⁸⁻²², si bien en dos estudios recientes realizados en la población italiana²³ y española²⁴, este último del autor de esta revisión, revelaron que la combinación de budesonida/formoterol ofreció un mejor control de las exacerbaciones que fluticasona/salmeterol, en la línea de la reciente revisión por parte de Solidoro et al.²⁵.

En otro estudio se comparó fluticasona/vilanterol cada 24h frente a budesonida/formoterol cada 12h; en este caso fluticasona/vilanterol mostró una mayor adherencia al tratamiento y menor riesgo de reagudizaciones, sin mayor coste²⁶, en la misma línea que un estudio comparativo entre indacaterol/mometasona cada 24h y salmeterol/fluticasona cada 12h²⁷. Estos dos estudios muestran que la posología de una vez al día mejora el control de la enfermedad, frente a dos veces al día.

LAMA

En relación con la terapia LAMA, encontramos tres estudios que concluyen que no hay diferencias entre los dispositivos de inhalación con bromuro de tiotropio²⁸⁻³⁰, y en otro estudio se concluye que el bromuro de glicopirronio puede ser considerado más coste-efectivo que el bromuro de tiotropio³¹. Recientemente se concluyó que el bromuro de aclidinio y el bromuro de tiotropio no mostraron diferencias relevantes

Tabla 1 Puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021

La base del tratamiento de la EPOC estable la constituyen los fármacos inhalados
Los BDLD son los fármacos de primera elección en la mayoría de los pacientes, y los tratamientos que se deben añadir a los BDLD en el tratamiento de inicio dependerán del grupo de riesgo y del fenotipo clínico
El tratamiento del fenotipo no agudizador se basa en el uso de la doble broncodilatación
El tratamiento del fenotipo agudizador eosinofílico se basa en la utilización de BDLD combinados con CI
El tratamiento del fenotipo agudizador no eosinofílico se basa en los BDLD. Los CI pueden ser útiles en algunos casos, aunque su eficacia es menor
La identificación de rasgos tratables permite un tratamiento específico dirigido a las necesidades de cada paciente
El control de la EPOC es una herramienta útil para el seguimiento y la adecuación terapéutica

BDLD: broncodilatadores de larga duración; CI: corticosteroides inhalados; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

en la mejoría de la función pulmonar y en la prevención de exacerbaciones³².

LABA vs LAMA

Los estudios que comparan LABA y LAMA entre ellos concluyen que el bromuro de tiotropio ofrece mejor control de la EPOC que el salmeterol³³, que el indacaterol y el tiotropio mejoran la función pulmonar con perfiles de seguridad similares³⁴, y que el indacaterol es más coste-efectivo el bromuro de tiotropio³⁵. En una reciente revisión del tratamiento de la EPOC estable en monoterapia, LAMA ofreció un mayor control frente a LABA³⁶.

CI/LABA vs LAMA

Respecto al tratamiento de CI/LABA frente a LAMA, la combinación de budesonida/formoterol demostró mejor control de la enfermedad comparada con bromuro de tiotropio³⁷. En una revisión reciente LAMA mostró una menor tasa de reagudización que las combinaciones LABA/CI en pacientes con EPOC moderada³⁸.

LAMA/LABA

Respecto a las presentaciones de LAMA + LABA, la revisión de la Cochrane muestra que la combinación indacaterol/glicopirronio ofrecía mejores resultados que umeclidinio/vilanterol en la prevención de exacerbaciones y mejora de calidad de vida¹². En otro estudio umeclidinio/vilanterol demostró mayor mejoría en la función pulmonar que tiotropio/olodaterol³⁹. En 2019 el metaanálisis de Siddiqui et al.⁴⁰, en el cual se revisó la combinación de glicopirronio/formoterol frente a otras combinaciones LAMA/LABA, concluyó que la eficacia y la seguridad fueron similares al resto, no habiendo diferencias entre las combinaciones.

A medida que la EPOC progresa en gravedad, la tendencia es tratar de controlar la enfermedad utilizando toda la terapia inhalatoria disponible, entrando en la era de la triple terapia (LAMA + LABA + CI)^{1,2,41}.

LAMA/LABA/CI

En cuanto a triple terapia, la presentación de beclometasona/formoterol/glicopirronio en único dispositivo demostró un mejor control en la enfermedad, frente a beclometasona/formoterol (TRILOGY⁴²), glicopirronio en monoterapia (TRINITY⁴³) y doble terapia sin corticoide, indacaterol/glicopirronio (TRIBUTE⁴⁴). La presentación de fluticasona/umeclidinio/vilanterol también demostró ser mejor frente a doble terapia con corticoide, beclometasona/formoterol⁴⁵ y fluticasona/vilanterol⁴⁶ y frente a doble terapia sin corticoide, umeclidinio/vilanterol⁴⁶.

En el análisis IMPACT sobre seguridad cardiovascular la combinación fluticasona/umeclidinio/vilanterol se mostró más segura que la doble terapia fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol^{47,48}, y más coste-efectiva⁴⁹.

En un estudio de cohortes realizado en el Reino Unido el análisis de la triple terapia se mostró efectiva frente a la doble terapia LAMA/LABA, si bien en pacientes con eosinofilia relevante o exacerbadores frecuentes se podría elegir la

doble terapia sin corticoide debido a un menor número de casos de neumonía⁵⁰.

Triple terapia de fluticasona/umeclidinio/vilanterol diaria ofreció mejores resultados que budesonida/formoterol cada 12 h + tiotropio cada 24 h⁵¹.

En el análisis de distintas combinaciones de triple terapia, budesonida/glicopirronio/formoterol, fluticasona/umeclidinio/vilanterol y beclometasona/glicopirronio/formoterol presentaron una eficacia similar, no destacando una combinación sobre otra⁵².

En estos estudios se comparó la triple terapia frente a la monoterapia o la doble terapia, revelando un mayor control en triple terapia, en la línea de las guías^{1,2} y de artículos de revisión sobre la triple terapia de acción prolongada⁵³⁻⁵⁶.

Conclusiones

Tras la comparación entre la combinación fija LABA/LAMA frente LABA/CI en pacientes no exacerbadores se concluye un mejor control con LABA/LAMA. Dentro de las combinaciones LABA/CI, la combinación budesonida/formoterol ofreció un mejor control. En terapia LAMA no hay grandes diferencias, y la terapia con LAMA ofreció un mayor control frente a la LABA. La triple terapia en un único dispositivo se muestra superior a la doble terapia y a la triple terapia en dos dispositivos, no habiendo diferencias relevantes entre las combinaciones disponibles. Desde el punto de vista práctico, conocer y analizar los estudios que comparan fármacos y combinaciones dentro del mismo grupo nos permitirá conocer si hay medicamentos más eficaces que otros. En el momento actual la elección del tratamiento de la EPOC, tras la categorización del paciente, ha de ser pactada, ofreciendo las distintas alternativas y dispositivos y eligiendo el que mejor se adapte a sus necesidades. Como futuras líneas de investigación sería interesante realizar más estudios poblacionales en atención primaria en condiciones reales de uso.

Financiación

No existe fuente de financiación externa.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the internet] Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [2021 REPORT] [consultado 3 Jun 2021]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>.
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. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>.
3. Reza Maleki-Yazdi M, Molimard M, Keininger DL, Gruenberger JB, Carrasco J, Pitotti C, et al. Cost effectiveness of the long-acting β 2-adrenergic agonist (LABA)/long-acting muscarinic antagonist dual bronchodilator indacaterol/glycopyrronium

- versus the LABA/inhaled corticosteroid combination salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Analyses conducted for Canada, France, Italy, and Portugal. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14:579–94.
4. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222–34.
 5. Horita N, Miyazawa N, Tomaru K, Inoue M, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist + long-acting beta agonist versus long-acting beta agonist + inhaled corticosteroid for COPD: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2015;20:1153–9.
 6. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al. LANTERN: A randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1015–26.
 7. Price D, Keininger D, Costa-Scharplatz M, Mezzi K, Dimova M, Asukai Y. Cost-effectiveness of the LABA/LAMA dual bronchodilator indacaterol/glycopyrronium in a Swedish healthcare setting. *Respir Med*. 2014;108:1786–93.
 8. Samp JC, Joo MJ, Schumock GT, Calip GS, Pickard AS, Lee TA. Comparative effectiveness of long-acting beta2-agonist combined with a long-acting muscarinic antagonist or inhaled corticosteroid in chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy*. 2017;37:447–55, <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1913>.
 9. Wedzicha JA, Zhong N, Ichinose M, Humphries M, Fogel R, Thach C, et al. Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in Asian patients with COPD at a high risk of exacerbations: Results from the FLAME study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:339–49, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S125058>.
 10. Vogelmeier C, Zhong N, Humphries MJ, Mezzi K, Fogel R, Bader G, et al. Indacaterol/glycopyrronium in symptomatic patients with COPD (GOLD B and GOLD D) versus salmeterol/fluticasone: ILLUMINATE/LANTERN pooled analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3189–97, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S116786>.
 11. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al. Efficacy and safety of indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) versus salmeterol/fluticasone in Chinese patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: The Chinese cohort from the LANTERN study. *COPD*. 2016;13:686–92.
 12. 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;Issue2, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012066.pub2>. CD012066.
 13. Wedzicha JA, Singh D, Tsiligianni I, Jenkins C, Fucile S, Fogel R, et al. Treatment response to indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in exacerbating COPD patients by gender: A post-hoc analysis in the FLAME study. *Respir Res*. 2019;20:4, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-019-0972-7>.
 14. Anzueto AR, Kostikas K, Mezzi K, Shen S, Larbig M, Patalano F, et al. Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in the prevention of clinically important deterioration in COPD: Results from the FLAME study. *Respir Res*. 2018;19:121, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-018-0830-z>.
 15. Vogelmeier CF, Chapman KR, Miravittles M, Roche N, Vestbo J, Thach C, et al. Exacerbation heterogeneity in COPD: Subgroup analyses from the FLAME study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1125–34, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S160011>.
 16. 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>.
 17. Calzetta L, di Marco F, Blasi F, Cazzola M, Centanni S, Micheletto C, et al. Impact of ICS/LABA and LABA/LAMA FDCs on functional and clinical outcomes in COPD: A network meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;59:101855, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101855>.
 18. Yip E, Karimi S, Pien LT. Evaluation of a therapeutic interchange from fluticasone/salmeterol to mometasone/formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22:316–23.
 19. Kern DM, Davis J, Williams SA, Tunceli O, Wu B, Hollis S, et al. Comparative effectiveness of budesonide/formoterol combination and fluticasone/salmeterol combination among chronic obstructive pulmonary disease patients new to controller treatment: A US administrative claims database study. *Respir Res*. 2015;16:52.
 20. Postma DS, Roche N, Colice G, Israel E, Martin RJ, van Aalderen WM, et al. Comparing the effectiveness of small-particle versus large-particle inhaled corticosteroid in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1163–86.
 21. Ohar JA, Crater GD, Emmett A, Ferro TJ, Morris AN, Raphiou I, et al. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 µg versus salmeterol 50 µg after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Res*. 2014;15:105.
 22. Larsson K, Janson C, Lisspers K, Jørgensen L, Stratelis G, Telg G, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: The PATHOS study. *J Intern Med*. 2013;273:584–94.
 23. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, degli Esposti L. Comparative analysis of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combinations in COPD patients: Findings from a real-world analysis in an Italian setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2749–55.
 24. 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>.
 25. Solidoro P, Patrucco F, Bagnasco D. Comparing a fixed combination of budesonide/formoterol with other inhaled corticosteroid plus long-acting beta-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>.
 26. Stanford RH, Parker ED, Reinsch TK, Buikema AR, Blauer-Peterson C. Assessment of COPD-related outcomes in patients initiating a once daily or twice daily ICS/LABA. *Respir Med*. 2019;150:1–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2019.01.019>.
 27. Beeh KM, Kirsten AM, Tanase AM, Richard A, Cao W, Hederer B, et al. Indacaterol acetate/mometasone furoate provides sustained improvements in lung function compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate in patients with moderate-to-very-severe COPD: Results from a Phase II randomized, double-blind 12-week study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3923–36, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S179293>.
 28. Wise R, Calverley PM, Dahl R, Dusser D, Metzendorf N, Müller A, et al. Safety and efficacy of tiotropium Respimat versus HandiHaler in patients naive to treatment with inhaled anticholinergics: A post hoc analysis of the TIOSPIR trial. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15067.
 29. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Evangelopoulou E, Mathioudakis GA, Siafakas NM. Comparative mortality risk of tiotropium administered via handihaler or respimat in COPD patients: Are they equivalent? *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;28:91–7.
 30. Spila-Alegiani S, Trotta F, da Cas R, Rossi M, Venegoni M, Traversa G. Comparative effectiveness of two tiotropium

- formulations: A retrospective cohort study. *COPD*. 2018;15:418–23, <http://dx.doi.org/10.1080/15412555.2018.1554032>.
31. Costa-Scharplatz M, Ställberg B, Goyal P, Asukai Y, Gruenberger JB, Price D, et al. Cost-effectiveness of glycopyrronium bromide compared with tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13:637–45.
 32. Kamei T, Nakamura H, Nanki N, Minakata Y, Matsunaga K, Mori Y, Command Study Group. Clinical benefit of two-times-per-day aclidinium bromide compared with once-a-day tiotropium bromide hydrate in COPD: A multicentre, open-label, randomised study. *BMJ Open*. 2019;9:e024114, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024114>.
 33. Vogelmeier CF, Asijee GM, Kupas K, Beeh KM. Tiotropium and salmeterol in COPD patients at risk of exacerbations: A post hoc analysis from POET-COPD®. *Adv Ther*. 2015;32:537–47.
 34. 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.
 35. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, Malcolm B, Radwan A, Keyzor I. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:259–74.
 36. 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>.
 37. Trudo F, Kern DM, Davis JR, Tunceli O, Zhou S, Graham EL. Comparative effectiveness of budesonide/formoterol combination and tiotropium bromide among COPD patients new to these controller treatments. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2055–66.
 38. Yang S-N, Ko H-K, Hsiao Y-H, Su K-C, Chang YL, Huang H-Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist versus long-acting β_2 agonist/corticosteroid for moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease patients: Exacerbation risk assessment. *J Chin Med Assoc*. 2019;82:488–94, <http://dx.doi.org/10.1097/JCMA.000000000000114>.
 39. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: A randomized study. *Adv Ther*. 2017;34:2518–33, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-017-0626-4>.
 40. Siddiqui MK, Shukla P, Jenkins M, Ouwens M, Guranlioglu D, Darken P, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in comparison with other long-acting muscarinic antagonist/long-acting β_2 -agonist fixed-dose combinations in COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1177/1753466619894502>.
 41. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, Miravittles M, Keininger DL, Stewart R, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: An analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2207–17.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Bremner PR, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu CQ, Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: A randomized non-inferiority study. *Respir Res*. 2018;19:19.
 46. 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.
 47. Day NC, Kumar S, Criner G, Dransfield M, Halpin DMG, Han MK, et al. Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: Results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. *Respir Res*. 2020;21:139, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w>.
 48. Kato M, Tomii K, Hashimoto K, Nezu Y, Ishii T, Jones CE, et al. The IMPACT Study — Single inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI and UMEC/VI in patients with COPD: Efficacy and safety in a Japanese population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2849–61, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S226601>.
 49. Ismaila AS, Risebrough N, Schroeder M, Shah D, Martin A, Goodall EC, et al. Cost-effectiveness of once-daily single-inhaler triple therapy in COPD: The IMPACT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2681–95, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S216072>.
 50. 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>.
 51. 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>.
 52. Ferguson GT, Darken P, Ballal S, Siddiqui MK, Singh B, Attri S, et al. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate metered dose inhaler (BGF MDI) versus other inhaled corticosteroid/long-acting muscarinic antagonist/long-acting β_2 -agonist (ICS/LAMA/LABA) triple combinations in COPD: A systematic literature review and network meta-analysis. *Adv Ther*. 2020;37:2956–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01311-3>.
 53. Alcázar-Navarrete B, Castellano Miñán F, Romero Palacios PJ. The future of triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:63–4.
 54. Vetrano DL, Zucchelli A, Bianchini E, Cricelli C, Piraino A, Zibellini M, et al. Triple inhaled therapy in COPD patients: Determinants of prescription in primary care. *Respir Med*. 2019;154:12–7.
 55. Papi A, Petruzzelli S, Vezzoli S, Georges G, Fabbri LM. Triple therapy for all patients with severe symptomatic COPD at risk of exacerbations. *Eur Respir J*. 2019;53, pii: 1900147.
 56. Singh D, Fabbri LM, Corradi M, Georges G, Guasconi A, Vezzoli S, et al. Extrafine triple therapy in patients with symptomatic COPD and history of one moderate exacerbation. *Eur Respir J*. 2019;53:1900235, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00235-2019>.