



# El papel de la triple terapia en el tratamiento actual de la EPOC

## *The role of triple therapy in the current treatment of COPD*

**José-Tomás Gómez Sáenz:** Médico de Familia. Centro de Salud de Nájera (La Rioja). Responsable del Grupo de Trabajo de Respiratorio de SEMERGEN.

Correspondencia: [jtgomez@riojasalud.es](mailto:jtgomez@riojasalud.es)

### RESUMEN

En los últimos años se han publicado diversas actualizaciones de las Guías de Práctica Clínica y Recomendaciones (GesEPOC y GOLD) sobre el tratamiento de la EPOC. En ellas se han implementado las nuevas evidencias en el manejo, tanto farmacológico como no farmacológico, de esta enfermedad. En la evolución de la EPOC, las agudizaciones suponen un cambio en el pronóstico y se conforman como marcadores de modificación del tratamiento. La triple terapia puede constituir una alternativa terapéutica en estos casos. Por último, se revisan las indicaciones y las dudas, no todas resueltas, sobre las indicaciones de la triple terapia.

**Palabras clave:** EPOC, tratamiento, triple terapia.

### ABSTRACT

In recent years, various updates of the Clinical Practice Guidelines and Recommendations (GesEPOC and GOLD) on the treatment of COPD have been published, in which new evidence has been implemented in the management, both pharmacological and non-pharmacological, of this disease. . In its evolution, exacerbations imply a change in the prognosis and are formed as markers of treatment modification. Triple therapy can be a therapeutic alternative in these cases. The indications and doubts are reviewed, not all of which have been resolved regarding the indications for triple therapy.

**Keywords:** COPD, treatment, triple therapy.

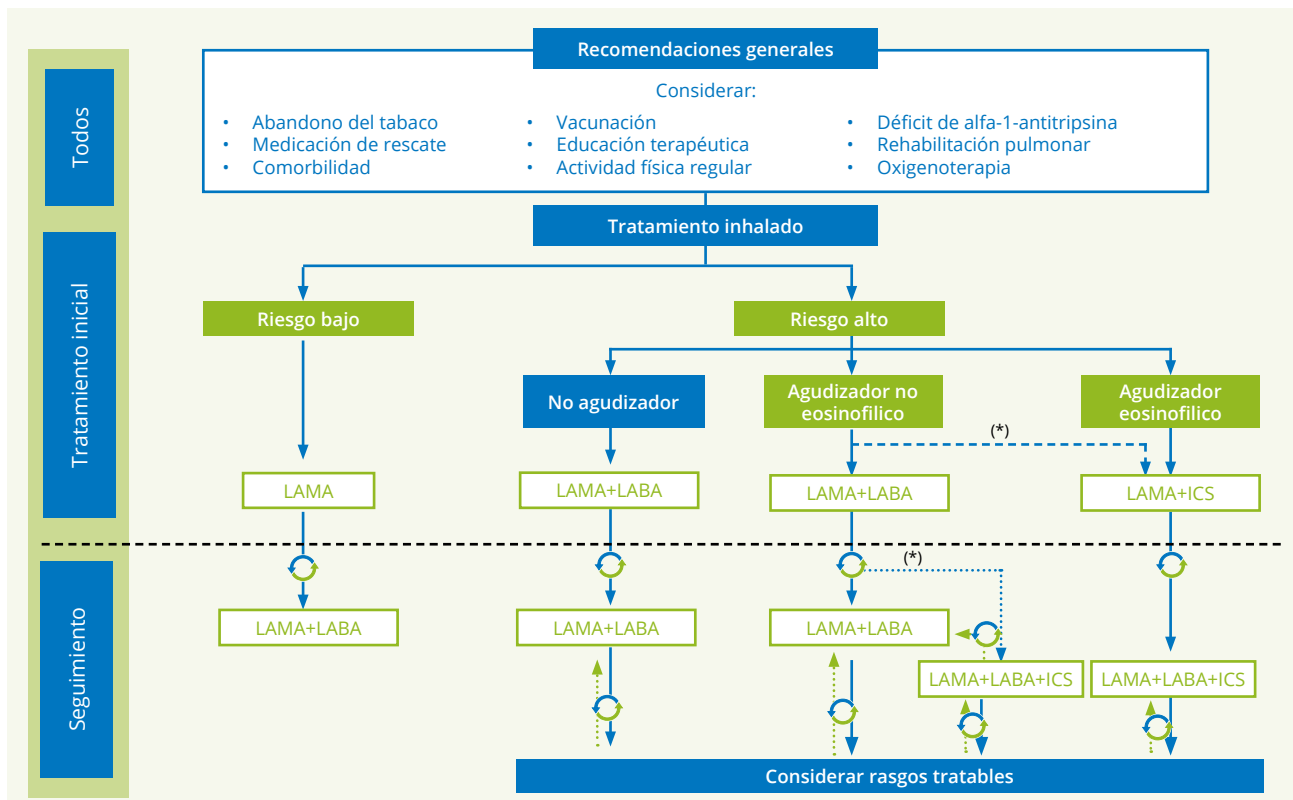


La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la tercera causa de muerte en el mundo<sup>1,2</sup> y la quinta en España con 40,53 fallecidos por 100.000 habitantes en 2019<sup>3</sup>. Constituye una enorme carga para los sistemas de salud ya que es responsable de múltiples ingresos hospitalarios. Su gestión implica un significativo coste económico que se atribuye fundamentalmente a las agudizaciones (síndromes de agudización (SAEPOC))<sup>4</sup>, especialmente en aquellos que ocasionan un ingreso hospitalario<sup>5</sup>. Cada SAEPOC, incluso una única grave<sup>6</sup>, conlleva un deterioro de la función pulmonar, una pérdida de calidad de vida y un aumento de las rehospitalizaciones y de las posibilidades de muerte<sup>7</sup>.

Tanto la Guía Española para el Manejo de la EPOC 2021 (GesEPOC)<sup>8</sup>, como la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 (GOLD)*<sup>9</sup> abogan por un tratamiento personalizado de los pacientes con EPOC que intente reducir tanto los síntomas y el riesgo de nuevas SAEPOC como el pronóstico. GesEPOC lo hace a través de una estratificación del riesgo fenotípando a los pacientes de alto riesgo (Figura 1), mientras que GOLD lo hace con la agrupación de

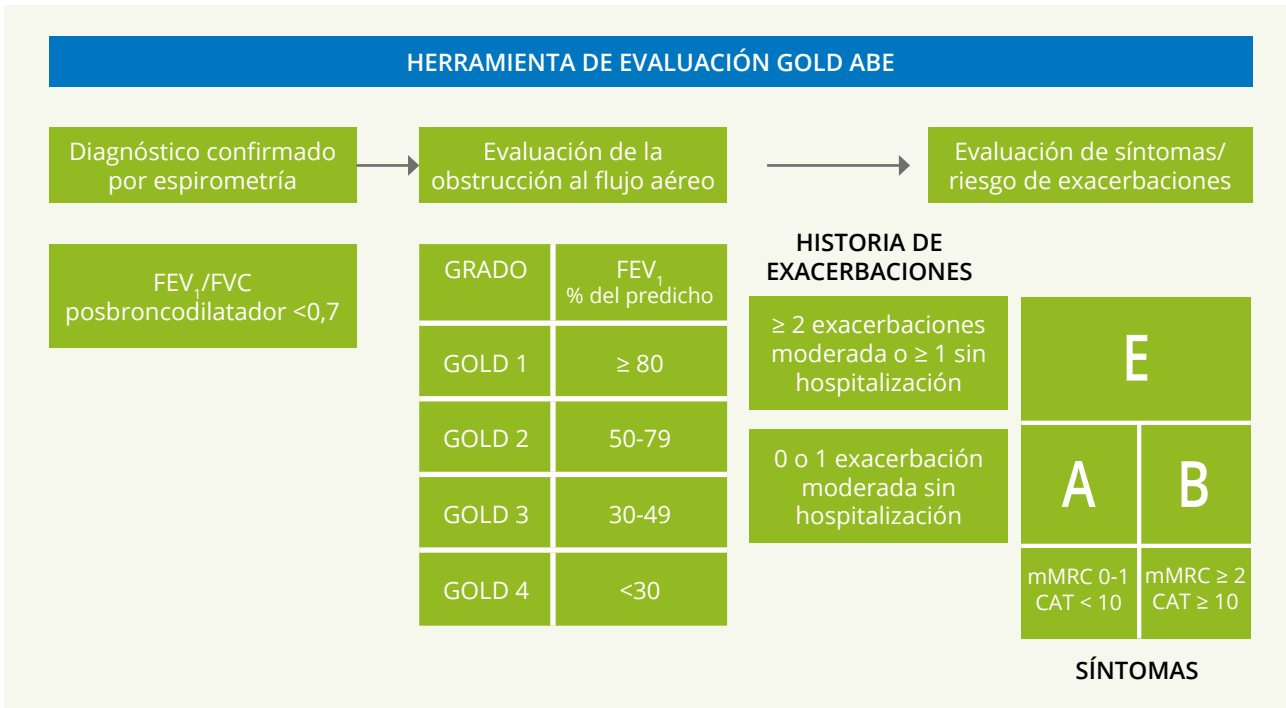
pacientes en función de los síntomas y agudizaciones (ABE), obviando la función pulmonar (Figura 2) a través de dos esquemas de tratamiento (inicial y de continuación en función de rasgos tratables: síntomas o agudizaciones) (Figuras 3 y 4). Ambas han incluido los eosinófilos (eos) determinados en fase estable de la enfermedad, en el manejo terapéutico.

En el tratamiento inicial GOLD, solo se recomiendan los corticoides inhalados (CI) en los pacientes del grupo D con eos  $\geq 300/\mu\text{L}$ . En los pacientes con monoterapia, en caso de no haber respuesta al tratamiento inicial y si el rasgo tratable es la disnea, se recomienda escalar con doble broncodilatación. Si el paciente estaba en tratamiento con doble broncodilatación o doble más CI, se recomienda cambiar las moléculas y/o dispositivos de inhalación e investigar otras causas como la insuficiencia cardiaca o hipertensión pulmonar. Si el rasgo predominante son las agudizaciones, GOLD sugiere asociar un segundo broncodilatador o un CI a la doble terapia (triple terapia (TT)). Si esos pasos no funcionan, se recomienda añadir roflumilast o un macrólido (Figura 4). Por su parte, GesEPOC reserva los CI para los



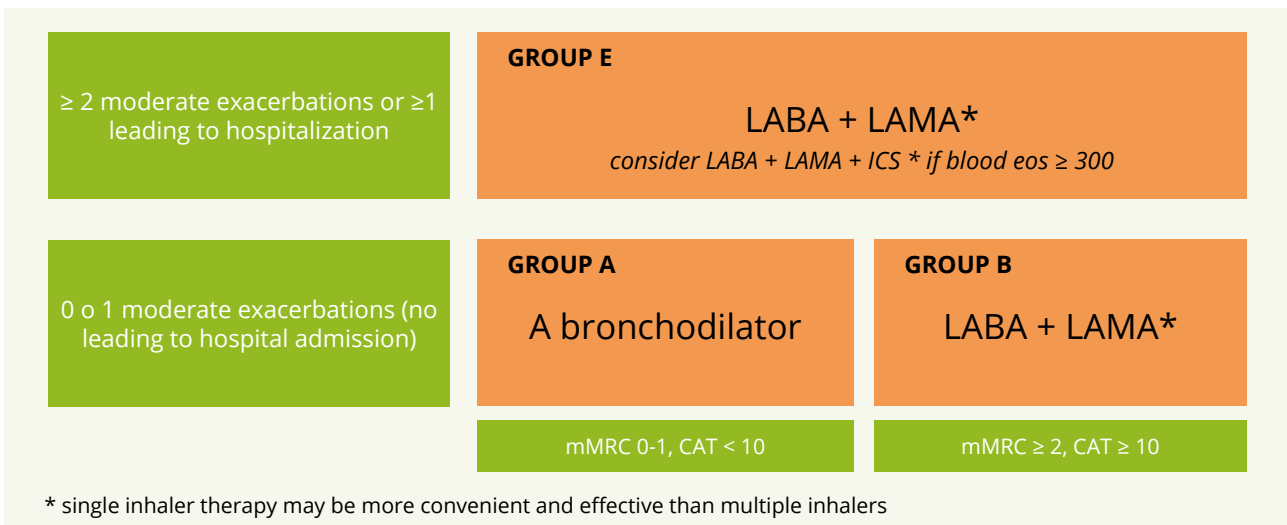
**Figura 1. Propuesta de tratamiento según GesEPOC**

Tomada de: Miravittles M, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2021; 58:69-81.



**Figura 2. Clasificación de los pacientes según GOLD**

Tomada de: Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease. 2023 GOLD REPORT GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2023 Report [Internet].

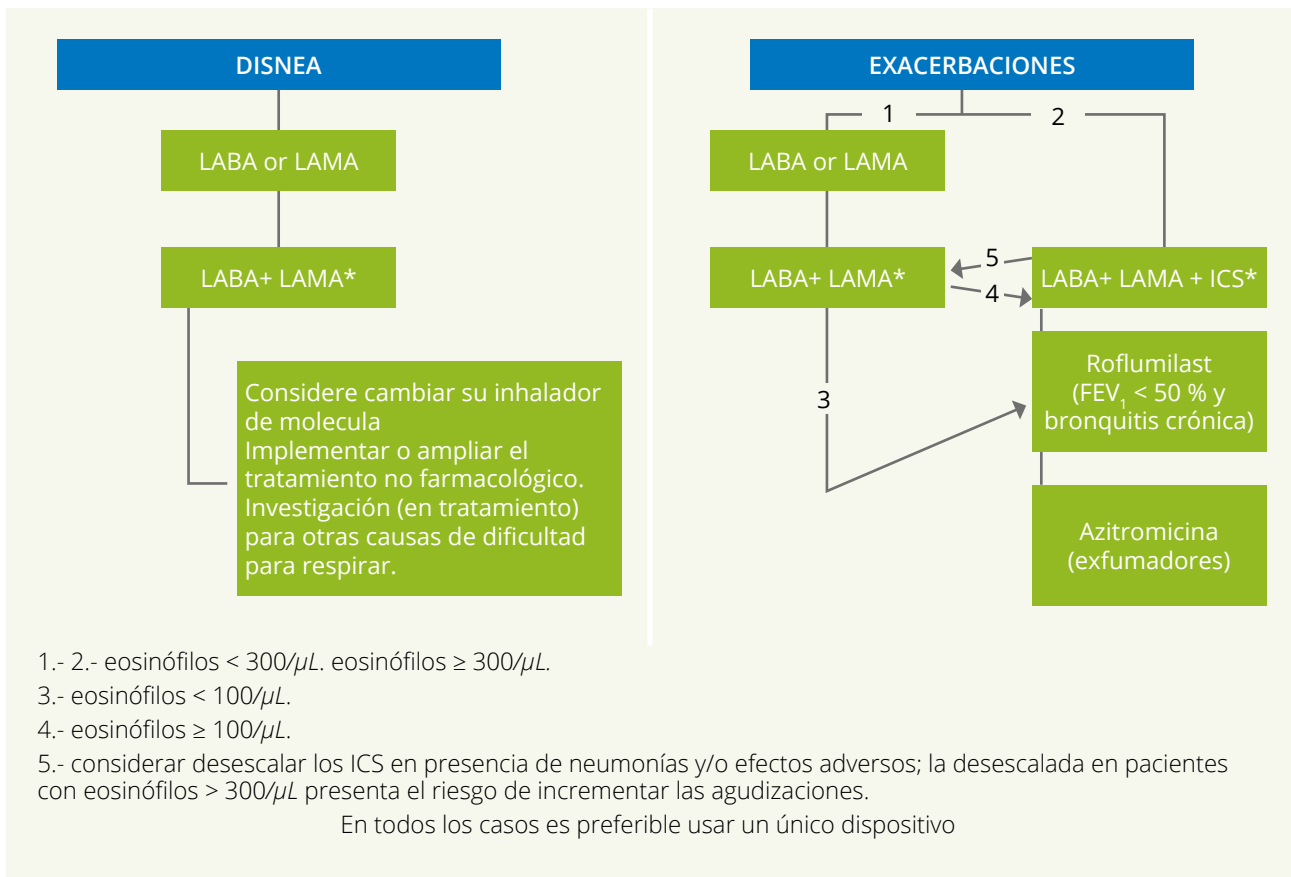


**Figura 3. Tratamiento inicial según GOLD**

Tomada de: Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease. 2023 GOLD REPORT GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2023 Report [Internet].

pacientes de riesgo alto, agudizadores eosinofílicos, y considera la TT para los pacientes de riesgo alto, agudizadores, tanto eosinofílicos como no eosinofílicos, que no responden al tratamiento inicial, bien por agudizaciones, bien por el incremento de síntomas (Figura 1). La guía de la *American Thoracic Society* (ATS) de 2020 considera que la doble broncodilatación

supera en beneficios a la TT en los pacientes que en el último año no presentaron agudizaciones, y recomienda la TT en los casos con 1 o más agudizaciones que requirieran tanto antibióticos como corticoides orales u hospitalización<sup>10</sup>. De un modo más simple, la Guía Canadiense de 2019 sugiere el escalado de doble broncodilatación a TT en los pacientes que



**Figura 4. Tratamiento farmacológico de seguimiento según GOLD**

Tomada de: Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease. 2023 GOLD REPORT GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2023 Report [Internet].

permanezcan sintomáticos y con mala calidad de vida, así como añadir un LAMA a la combinación LABA/CI en los pacientes con alto riesgo de agudizaciones<sup>11</sup>. Esta guía y la propuesta de Matsunaga<sup>6</sup> estratifica a los pacientes en función del CAT y la mMRC (<10 vs ≥ 10 y 1 vs ≥2). A los pacientes con valores de ≥ 10 de CAT y/o ≥2 los subdivide en función del riesgo de agudizaciones.

En resumen, la TT estaría indicada inicialmente según GesEPOC para los pacientes de alto riesgo y agudizadores que no se controlan con doble terapia. Para GOLD, la indicación sería el seguimiento de los pacientes exacerbadores que siguen presentando agudizaciones en tratamiento con CI + LABA y en pacientes con doble broncodilatación (LAMA + LABA) con más de 100 eosinófilos/μL. Para los pacientes en los que el rasgo tratable es la disnea, GOLD recomienda el desescalado de TT a doble broncodilatación si: aparecen neumonías, la indicación inicial era incorrecta o no hay respuesta con CI.

En la actualidad existen 5 terapias triples en un dispositivo (TT), que combinan un antimuscarínico de acción prolongada (LAMA) con un β<sub>2</sub> agonista de acción prolongada (LABA) y un CI<sup>12</sup>. Solo las tres primeras están comercializadas en España para el tratamiento de la EPOC. La combinación en un solo dispositivo disminuye los errores y facilita una mejor adherencia al tratamiento<sup>13</sup>.

La primera en comercializarse<sup>14</sup> fue la combinación de dipropionato de beclometasona (BDP), fumarato de Formoterol (FOR) y bromuro de Glicopirronio (GB); en formulación extrafina. Las dosis son de 88/5/9μg de BDP/FOR/GB y la terapia requiere dos inhalaciones cada doce horas en un dispositivo presurizado (pMDI) y polvo seco.

Posteriormente se comercializó la asociación de furoato de Fluticasona (FF), umeclidinio (UMEC) y Vilanterol (VI), en dispositivos de polvo seco (Ellipta®) a dosis de 95/55/22μg de FF/UMEC/VI, y debe consumirse una diaria<sup>15</sup>.



En febrero de 2022 se comercializó la combinación de budesónida (BUD), FOR y GB 160/5/7,2  $\mu\text{g}$  de BUD/FOR/GB en pMDI. Requiere dos inhalaciones cada doce horas<sup>16</sup> mediante la tecnología Aeosphere®, que combina los fármacos en fosfolípidos que se disuelven al alcanzar la vía aérea<sup>17</sup>.

Batefenterol (BAT) + FF es una combinación de una molécula dual con actividad antimuscarínica y agonista  $\beta_2$  (MABA). Actualmente está en desarrollo en ensayos en fase I en dispositivo Eliipta® para una dosis diaria de 300/100 $\mu\text{g}$  de BAT/FF<sup>18,19</sup>.

Por último, la combinación de mometasona (MOM), indacaterol (IND) y GB se ha comercializado en 2022 en dispositivo de polvo seco para el tratamiento del asma. El tratamiento consiste en una dosis diaria de 136/114/58 $\mu\text{g}$  de MOM/IND/GB<sup>20</sup>.

La evidencia que avala el uso de la TT en los pacientes con EPOC se sustenta en varios ensayos clínicos (EC) que se resumen en las tablas 1 y 2<sup>21</sup>.

La asociación BDP/FOR/GB tiene entre sus avales los EC TRILOGY<sup>22</sup>, TRINITY<sup>23</sup> y TRIBUTE<sup>24</sup>. Los pacientes incluidos presentaban EPOC grave con 1 o más agudizaciones moderadas o graves el año anterior. El EC TRILOGY (FEV<sub>1</sub> medio de 36.2 %-36.9 %) compara la TT frente a BDP/FOR y observa una disminución de la tasa ajustada de exacerbaciones del 23 % junto con incrementos significativos en el FEV<sub>1</sub>. El mismo efecto en agudizaciones se observó en pacientes GOLD B (CAT)  $\geq 10$  y 1 SAEPOC sin ingreso. Con el mismo perfil de pacientes TRINITY comparó esta TT frente a tiotropio (TIO) y BDP/FOR + TIO (TT en dos dispositivos). Hubo una disminución de las agudizaciones moderadas/graves, en concreto en las agudizaciones en los pacientes GOLD B. Por último, TRIBUTE (FEV<sub>1</sub> medio de 36.4 %) comparó la TT frente a IND/GB y destacó la disminución del 15 %

en la tasa de exacerbaciones. La neumonía apareció en el 3 %-4 % de los pacientes del TRIBUTE y TRINITY, un porcentaje idéntico al de sus comparadores. Se observa una disminución no significativa del 32 % en mortalidad, probablemente debida al escaso número de eventos<sup>25</sup>.

La TT con FF/UMEC/VI se basa en los EC FULFIL<sup>26</sup> e IMPACT<sup>27</sup>. El primero comparó FF/UMEC/VI frente a BUD/FOR en pacientes GOLD B y D (FEV<sub>1</sub> 45.3 %) y demostró una mejoría de 171 ml en el FEV<sub>1</sub>, -1,8 en el SGQR<sup>28</sup> y una disminución de la tasa de agudizaciones moderadas/graves del 35 %. Por su parte, IMPACT comparó FF/UMEC/VI frente a FF/UMEC y UMEC/VI, en pacientes con EPOC sintomática (CAT  $> 10$ ) y FEV<sub>1</sub>  $< 50$  % + 1 SAEPOC moderada o grave o FEV<sub>1</sub> entre un 50 % y 80 % + 2 agudizaciones moderadas o una grave. Esta TT se asoció a una disminución en las agudizaciones del 15 % frente a FF/VI, y del 25 % frente a UMEC/VI. En cuanto a las exacerbaciones graves, la diferencia fue del 34 % frente a UMEC/VI y sin diferencias frente a FF/VI. La mortalidad fue menor en los grupos que contenían CI y hubo mayor incidencia de neumonías en los tratados con CI.

Por su parte, la TT con BUD/FOR/GB se sustenta en los EC KRONOS<sup>29</sup> y ETHOS<sup>30</sup>. El primero reclutó pacientes con FEV<sub>1</sub> del 50 % de media sin requerir historia de agudizaciones. Se observó un incremento del FEV<sub>1</sub> de unos 100 ml con disminución de las agudizaciones frente a los grupos sin CI. ETHOS, con unos criterios de inclusión similares al IMPACT, demostró una disminución de las agudizaciones del 24 % frente a FOR/GB y del 13 % frente a BUD/FOR. La incidencia de neumonía osciló entre 3,5 % y 4,5 % en los grupos que incluían CI frente a FOR/GB y parecía depender de la dosis del CI<sup>30</sup>.



**Tabla 1. BDP beclometasona dipropionato; BUD, budesónid; CAT; COPD Assessment Test; CI, corticoides inhalados; FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FF. Fluroato de Fluticasona; FOR, formoterol; GB, bromuro de glicopirronio; IND, indacaterol; NS, no significativo; SGRQ, cuestionario de Saint George**

Semanas	Objetivos primarios: FEV <sub>1</sub> y/o SGRQ				Objetivo primario: tasas de agudizaciones		
	TRIOLOGY <sup>22</sup>	KRONOS <sup>29</sup>	FULFIL <sup>26</sup>		TRIBUTE <sup>24</sup>	ETHOS <sup>30</sup>	IMPACT <sup>27</sup>
	52	24	24	52	52	52	52
<b>Brazos del estudio (número de pacientes)</b>	<b>BDP/FOR/GB /12h</b> (687) BDP/FOR (680)	<b>1 BUD/FOR/GB /12h</b> (639) 2 FOR/GB /12h (625) 3 BUD/FOR /12H (314) 4 BUD + FOR en dos dispositivos /12 h (318)	<b>FF/UMEC/VI /24h</b> (911) BUD/FOR /12h (899)	<b>FF/UMEC/VI /24h</b> (210) BUD/FOR /12h (220)	<b>BDP/FOR/GB /12h</b> (764) IND/GLI (768)	<b>1 BUD320/FOR/GB /12 h (2137)</b> <b>2 BUD1600/FOR/GB /12h (2137)</b> 3 FOR/GB /12h (2120) 4 BUD/FOR /12H (2131)	<b>FF/UMEC/VI /24h</b> (4151) FF/VI /24h (4134) UMEC/VI /24h (2070)
<b>Previo a aleatorización</b>	BDP/FOR /12h	lpratropio /6h CI permitidos si estable las últimas 4 semanas	Tratamientos previos		IND/GB /24h	lpratropio /6h CI permitidos si el paciente estaba en tratamiento con ellos	Tratamientos previos
<b>Criterios de inclusión (FEV<sub>1</sub>, agudizaciones y CAT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 50 %</li> <li>• ≥ 1 agudización moderada o severa en el último año</li> <li>• CAT ≥ 10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> ≥ 25 &lt; 80 %</li> <li>• No se requirió historia de agudizaciones</li> <li>• CAT ≥ 10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 50 % o</li> <li>• FEV<sub>1</sub> ≥ 50 &lt; 80 % junto con ≥ 2 agudizaciones moderadas o ≥ 1 agudización severa en el último año</li> <li>• CAT ≥ 10</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 50 %</li> <li>• ≥ 1 agudización moderada o severa en el último año</li> <li>• CAT ≥ 10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> ≥ 25 &lt; 65 %</li> <li>• ≥ 1 agudización moderada/severa (si FEV<sub>1</sub> &lt; 50 %) o ≥ 2 agudizaciones moderadas o ≥ 1 severa (si FEV<sub>1</sub> ≥ 50% en el último año</li> <li>• CAT ≥ 10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 50 % + ≥ 1 agudización moderada/severa en el último año</li> <li>• FEV<sub>1</sub> ≥ 50 &lt; 80 % junto con ≥ 2 agudizaciones moderadas o ≥ 1 agudización severa en el último año</li> <li>• CAT ≥ 10</li> </ul>
<b>Resultados por Intención a tratar</b>							
<b>Tasa anual de agudizaciones moderadas/severas</b>	0.41 vs 0.53 Razón de tasas: 0.77 (0.65-0.92) p < 0.005	0.46 vs 0.95 vs 0.56 vs 0.55 Razón de tasas: 1-2 0.48 p< 0.0001 1-3 0.82 NS 1-4 0.59 NS	0.22 vs 0.34 Razón de tasas: 0.65 (0.49-0.86) p= 0.002	0.20 vs 0.36 Razón de tasas: 0.56 (0.37-0.85) p= 0.006	0.50 vs 0.59 Razón de tasas: 0.85 (0.72-0.99) p= 0.043	1.08 vs 1.07 vs 1.42 vs 1.24 Razón de tasas: 1-2 1 (0.91-1.10) 1-3 0.75 (0.69-0.83) p<0.001 1-4 0.87 (0.79-0.95) p=0.003	0.91 vs 1.07 s 1.21 Razón de tasas: 1-2 0.85 (0.80-0.90) p <0.001 1-3 0.75 (0.7-0.81) p<0.001

Modificada de: Bourbeau J, et al. Benefit/Risk Profile of Single-Inhaler Triple Therapy in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16:499-517.



**Tabla 2. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo**

Características basales al inicio		TRIOLOGY	KRONOS	FULFIL	TRIBUTE	ETHOS	IMPACT
% de varones		76	71	74	72	60	66
Etnia blanca		>99 %	50 %	85 %	96 %	85 %	78 %
Edad media		63.3-63.8	64.9-65.9	63.9	64.4-64.5	64.6-64.8	65.3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		26.3-26.-	26.1-26.3	26.9	25.7-26.6	27.5	26.6
GOLD	B	0 %	NC	46 %	NC	NC	30 %
	D	100 %	NC	54%	NC	NC	70 %
FEV <sub>1</sub> %	Media	36.2-36.9	50.0-50.7	45.3	36.4	43.1-43.6	45.5
	≥80 %	0 %	Criterio inclusión <80 %	<1 %	0 %	0 %	<1 %
	50-80 %	0 %	NC	33 %	0 %	29 %	36 %
	30-49 %	77 %	NC	54 %	80 %	60 %	48 %
	<30 %	23 %	NC	13 %	20 %	11 %	16 %
Media CAT		20.8	18.0-18.17	19.1	NC. Criterio inclusión ≥10	19.5-19.7	20.1
<b>Agudizaciones moderadas o severas el último año</b>							
0		NC. Criterio inclusión ≥1	74 %	35 %	0 %	<1 %	<1 %
1		NC	19 %	28 %	81 %	43 %	45 %
≥2		NC	7 %	37 %	19 %	57 %	55 %
Tasa bruta anual		1.2	0.3-0.4	NC	1.2	1.7	NC
<b>Uso previo de CI</b>							
CI al inicio del estudio (solo o en cualquier combinación)		74 %	72 %	66 %	66 %	80 %	71 %
TT		0 %	27 %	28 %	0 %	39 %	38 %

Modificada de: Bourbeau J, et al. Benefit/Risk Profile of Single-Inhaler Triple Therapy in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16:499-517.



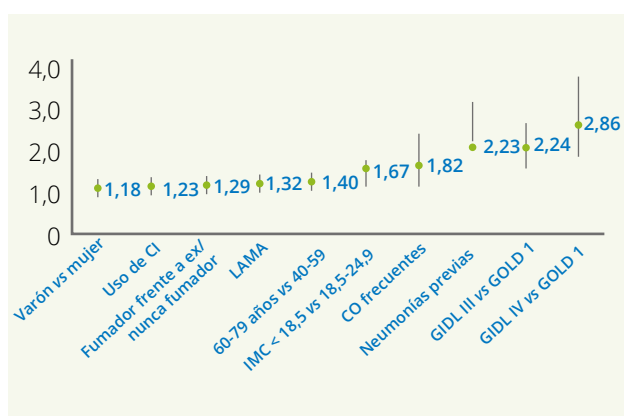
No hay ningún estudio que compare directamente las TT cerradas y los diferentes criterios de inclusión dificultan la comparación. El estudio TRISTAR comparó dos TT abiertas durante 26 semanas (BDP/FOR/GB en varios dispositivos frente a FF/VI + TIO) y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a agudizaciones y calidad de vida<sup>21</sup>. Además, los pacientes incluidos en los EC difieren en muchas ocasiones de los pacientes de la práctica clínica habitual. Es por ello que los meta-análisis pueden ayudarnos en la toma de decisiones. Zengh, en 2018, incluyó 21 EC, que comparaban doble broncodilatación con TT. Se confirmó que esta última disminuía las agudizaciones, mejoraba el FEV<sub>1</sub> y la calidad de vida, pero incrementaba el riesgo de neumonías<sup>31</sup>. Ese mismo año Cazzola obtiene resultados similares y calcula que el número de pacientes a tratar (NNT) para evitar una agudización ronda los 38 (8,6 si los eosinófilos eran  $\geq 300\mu\text{L}$  frente a los 46,3 si eran menores de 300). El número de pacientes a tratar para ocasionar una neumonía fue de 195,3 frente a doble broncodilatación (33,9 si solo incluía a pacientes con TT de FF)<sup>32</sup>. El mismo grupo, en 2019, al comparar TT frente a LABA/CI encuentra un incremento en el FEV<sub>1</sub> y una disminución de las agudizaciones a favor del primer grupo no asociado al nivel de eosinófilos. El NNT para conseguir un incremento del FEV<sub>1</sub> superior a 100mL era de 4, y de 26.1 para evitar una agudización<sup>33</sup>. Otro meta-análisis que incluyó 19.000 pacientes de EC corrobora la superioridad de la TT en cuanto a agudizaciones (RR 0,75) con incremento

de las neumonías (RR 1.25) frente a LAMA/LABA<sup>34</sup>. En cualquier caso, las neumonías no parecen aumentar la mortalidad<sup>35</sup>.

Aunque todos los tratamientos con CI inducen a un incremento en la aparición de neumonía, habría que tener en cuenta otros condicionantes. La incidencia de neumonías, comparada con la doble broncodilatación, no existe en el TRIBUTE y fue de 1,6 puntos de diferencia en el IMPACT y de 2,3 en el ETHOS (con la dosis de 320 $\mu\text{g}$  de BUD)<sup>24,27,30</sup>. De cualquier modo, parece que la incidencia de neumonía puede estar más en relación con la gravedad de la enfermedad, la necesidad de tratamientos con corticoides orales y la historia previa de neumonías, que solo por el uso de CI (OR 1.23, p.0049) (Figura 5)<sup>21</sup>.

Con todas estas consideraciones de los meta-análisis, Cazzola concluye que la TT ofrece un modesto beneficio clínico en la población general de los pacientes con EPOC, pero que es relevante en pacientes con LAMA/LABA que presentan agudizaciones y eosinofilia  $\geq 300\mu\text{L}$ <sup>36</sup>. Los pacientes con LABA/CI a los que se les añade un LAMA obtienen beneficios en la población EPOC general, sin incrementar el riesgo cardiovascular<sup>36</sup>. En los pacientes con eosinófilos entre 100-300 $\mu\text{L}$ , la mejoría con CI varía en función de otros moduladores<sup>37</sup>. Stolz y Miravittles, a partir de datos del IMPACT, sugieren el esquema de la figura 6<sup>38</sup>. Los pacientes ex-fumadores que hayan tenido 2 agudizaciones moderadas o severas, o que estas hayan sido tratadas con corticoides orales, se benefician de la adición de un CI (TT) con valores de corte menores; mientras que los fumadores activos con 1-2 agudizaciones moderadas o que hayan sido tratadas con antibióticos, necesitan cifras más elevadas de eosinófilos para predecir una respuesta a los CI en TT(37).co.

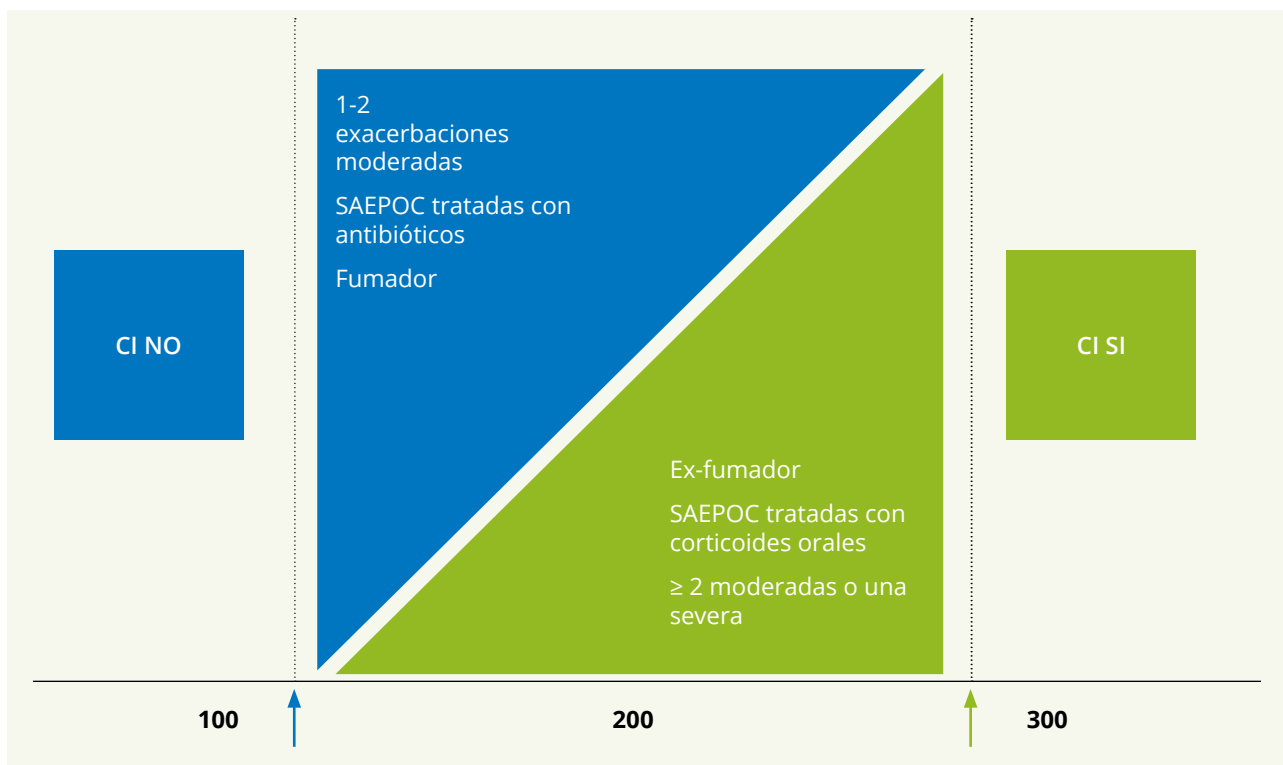
Los estudios con TT parecen indicar una tendencia a la disminución de la mortalidad en los pacientes en los que está indicada. Comparada con la doble broncodilatación, se asocia a una disminución de la mortalidad que se diluye algo cuando se compara con CI/LABA<sup>39</sup>. De cualquier modo, los fallecimientos fueron muy escasos en todos los EC. La mortalidad no fue un objetivo primario en el TRIBUTE (2 % de los pacientes). Un análisis post hoc de los estudios de TT con BDP/FOR/GB observa una disminución del riesgo relativo de muerte del 28 % (p=0.06)<sup>40</sup>. Estos hallazgos hay que interpretarlos, ya que el estudio



**Figura 5. Odds Ratio ajustado por factores de riesgo de desarrollar neumonía en pacientes con TT. IMC; índice de masa corporal expresado en kg/m<sup>2</sup>**

Modificada de: Bourbeau J, et al. Benefit/Risk Profile of Single-Inhaler Triple Therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16:499-517.





**Figura 6. Indicación de CI en pacientes con EPOC en función de eosinófilos y características clínicas**

Modificada de: Cazzola M, et al. Beyond Dual Bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17:165-180.

solo contempló los eventos adversos que terminaron en muerte y no todas las muertes. Durante el IMPACT fallecieron 50 pacientes en el grupo de la TT (1 %), 49 en el grupo FF/VI (1 %) y 39 (2 %) en los tratados con UMEC/VI (disminución del 42 %). Tanto la tasa de mortalidad por todas las causas, como las cardiovasculares, demuestran una diferencia significativa en los grupos tratados con CI<sup>41</sup>. ETHOS demuestra, en el grupo de TT con 320µg de BUD, una disminución significativa de la mortalidad en un 46 %<sup>21</sup>.

Estudios en vida real (PRIMUS – *Prompt initiation of Maintenance therapy in the US*)<sup>42</sup> demuestran que el inicio temprano de la TT en pacientes con 2 agudizaciones moderadas o una severa previenen futuras agudizaciones y disminuyen los costes en los pacientes con EPOC<sup>42,44</sup>. Así, por cada 30 días de retraso en el inicio de la TT, tras las indicaciones citadas, se incrementa en un 11 % la probabilidad de presentar cualquier tipo de agudización; un 7 % en el caso de las graves<sup>42</sup>. Sansbury obtiene datos similares sobre el retraso en el inicio de la TT en cuanto a costes e ingresos hospitalarios. Así, los pacientes

que tras una exacerbación moderada-severa iniciaban la TT en el primer mes tras la misma ingresaban menos y reducían el coste en salud de 11.348£ a 8.126£ por año frente a los que lo iniciaban entre 31 y 180 días<sup>44</sup>. Pero también el desescalado, cuando no hay indicación para la TT, está al alcance de los médicos y es medible. El estudio de Volgemeier, con datos del estudio DACCORD, demuestra que el criterio médico a la hora de pasar de TT a doble broncodilatación no se acompaña de un empeoramiento clínico o de SAEPOC<sup>45</sup>. Estos datos sobre retirada de CI corroboran los del WISDOM (*Withdrawal of inhaled Glucocorticoids and Exacerbations*), en los que la TT de los pacientes era de salmeterol + propionato de fluticasona + TIO. Los pacientes a los que se les retiraron los CI presentaron un mayor deterioro de la función pulmonar, pero no sufrieron cambios en lo respectivo a agudizaciones moderadas o severas<sup>46</sup>.

Un aspecto importante en cualquier paciente es el del control de la enfermedad. Se ha demostrado que los pacientes con EPOC de riesgo alto (y también en menor medida los de riesgo bajo) presentan un control subóptimo<sup>47,49</sup>. Esto puede deberse a



múltiples condicionantes como la elección de un dispositivo adaptado y consensuado con el paciente o la variabilidad de los síntomas. Esta última se puede explicar, en parte, por la variabilidad circadiana de la función pulmonar. En las fases REM, más intensas en la segunda parte de la noche, el diafragma es el único músculo capaz de moverse. La estimulación parasimpática es también mayor por la noche<sup>50</sup>. Algunos autores recomiendan una posología cada 12 horas de los fármacos inhalados para disminuir estas alteraciones<sup>50</sup>. Los corticoides inhalados, administrados por la noche, disminuyen también la inflamación inducida por las células de Clara, que es mayor durante la noche. Todos los corticoides inhalados son efectivos con una posología de una vez al día, pero parecen ser más efectivos con dos dosis diarias<sup>51</sup>. A menor número de dispositivos, menores probabilidades de cometer errores críticos.

De cualquier modo, en la vida real los pacientes son muchas veces tratados sin que se sigan las indicaciones de las guías, tanto en Atención Primaria como Hospitalaria<sup>52,53</sup>. Antes de realizar cualquier cambio en los tratamientos debemos reconsiderar si la indicación de los mismos es correcta y cuál es el nivel de adherencia y el influjo de las comorbilidades. Menos del 30 % de los pacientes atendidos en Atención Primaria son agudizadores.

La última actualización de GOLD desplazó a muchos pacientes del grupo D al B, limitando sus posibilidades terapéuticas ya que podrían mejorar con TT.

Como resumen final, se puede decir que los EC con TT en pacientes altamente sintomáticos y con SAEPOC frecuentes se ajustan a las recomendaciones de GOLD y GesEPOC. Sin embargo, muchos pacientes actualmente clasificados como GOLD B

**Tabla 3. ¿Cuándo es preferible la TT sobre la doble broncodilatación en pacientes sintomáticos y con riesgo de agudizaciones?**

De primera intención
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes recientemente diagnosticados con limitación grave (<math>FEV_1 &lt; 50\%</math>) sintomáticos.</li> <li>• Pacientes que presentan agudizaciones frecuentes (<math>\geq 2</math> moderadas o severas) o <math>\geq</math> una hospitalización por agudización.</li> <li>• Pacientes con eosinofilia periférica <math>\geq 300/\mu L</math>.</li> <li>• Pacientes de significativo deterioro de la función pulmonar.</li> <li>• Pacientes dados de alta hospitalaria tras una agudización.</li> </ul>

Modificada de: Cazzola M, et al. Beyond Dual Bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17:165-180

**Tabla 4. Búsqueda de evidencia en la TT**

Cuestiones a resolver
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿La adición de un CI a la doble broncodilatación aporta valor fuera de la reducción de agudizaciones?</li> <li>• ¿Qué pacientes se benefician más de la doble broncodilatación que de la TT?</li> <li>• ¿Cuál es la eficacia real de la TT sobre la mortalidad?</li> <li>• ¿Cuál es la utilidad de los eosinófilos como biomarcador a la hora de elegir la TT?</li> <li>• ¿Cuáles son los costes/ahorros de la TT frente a LAMA/LABA?</li> </ul>

Modificada de: Cazzola M, et al. Beyond Dual Bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17:165-180

podrían favorecerse con la TT. La actual evidencia parece ser suficiente para la indicación de la TT en los pacientes incluidos en la tabla 3<sup>37</sup>, mientras que se necesitaría una mayor evidencia para las indicaciones recogidas en la tabla 4.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sleeman KE, de Brito M, Etkind S, Nkhoma K, Guo P, Higginson IJ, et al. The escalating global burden of serious health-related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. *Lancet Glob Health.* 2019; 7(7):e883-e892. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30172-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30172-x)
2. OMS. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. The Global Health Observatory. 2019 [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
3. OMS. Top 10 causes of death in Spain for both sexes aged all ages (2019) [Internet]. The Global Health Observatory. [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>



4. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Actualización 2021 de la guía española de la EPOC (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2022; 58(2):159-70. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-actualizacion-2021-guia-espanola-epoc-articulo-S0300289621001666>
5. Anees ur Rehman, Ahmad Hassali MA, Muhammad SA, Shah S, Abbas S, Hyder Ali IAB, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020; 20(6):661-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1678385>
6. Matsunaga K, Oishi K, Miravittles M, Anzueto A. Time To Revise COPD Treatment Algorithm. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14:2229-34. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s219051>
7. Halpin DM, Miravittles M, Metzendorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:2891-2908. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s139470>
8. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2021; 58:69-81. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-actualizacion-2021-guia-espanola-epoc-articulo-S0300289621001034>
9. Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease. 2023 GOLD REPORT GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2023 Report [Internet]. [Citado 22 de febrero 2023] Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
10. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(9):e56-e69. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0625st>
11. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Balter M, Beauchesne MF, et al. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*. 2019; 3(4):210-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/24745332.2019.1668652>
12. López-Campos JL, Carrasco-Hernández L, Román Rodríguez L, Quintana-Gallego E, Carmona Bernal C, Alcázar Navarrete B. Implicaciones clínicas del uso de la triple terapia en combinación de dosis fija en EPOC: del ensayo al paciente. *Arch Bronconeumol*. 2020; 56(4):242-248. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-implicaciones-clinicas-del-uso-triple-articulo-S0300289619305794>
13. Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocarski M, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ*. 2011; 14(4):486-96. Disponible en: <https://doi.org/10.3111/13696998.2011.594123>
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. PROSPECTO TRIMBOW [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1171208002/P\\_1171208002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1171208002/P_1171208002.html)
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. PROSPECTO TRILEGY ELLIPTA [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/117123602/P\\_117123602.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/117123602/P_117123602.html)
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. PROSPECTO TRIXEO AEROSPHERE [Internet]. [citado 25 agosto de 2022] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1201498002/P\\_1201498002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1201498002/P_1201498002.html)
17. Usmani OS, Roche N, Jenkins M, Stjepanovic N, Mack P, De Backer W. Consistent Pulmonary Drug Delivery with Whole Lung Deposition Using the Aerosphere Inhaler: A Review of the Evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16:113-124. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s274846>
18. Clinical Trials. Batefenterol/Fluticasone Furoate in Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02573870>
19. Ambery C, Young G, Fuller T, Georgiou A, Ramsay D, Puri A, et al. Open-Label, Crossover Study to Determine the Pharmacokinetics of Fluticasone Furoate and Batefenterol When Administered Alone, in Combination, or Concurrently. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019; 8(2):188-197. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpdd.603>
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Zimbus breezthaler [Internet]. [citado 27 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201440002/P\\_1201440002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201440002/P_1201440002.pdf)
21. 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. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s291967>
22. 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(10048):963-73. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31354-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31354-x)
23. 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. *The Lancet*. 2017;389(10082):1919-1929. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30188-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30188-5)
24. 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. *The Lancet*. 2018; 391(10125):1076-1084. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30206-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30206-x)
25. Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:3971-3981. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s185975>
26. 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(4):438-446. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449oc>
27. 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(18):1671-1680. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713901>
28. Tabberer M, Jones CE, Kilbride S, Halpin DMG, Lomas DA, Pascoe S, et al. Single-Inhaler Triple Therapy and Health-Related Quality of Life in COPD: The IMPACT Study. *Adv Ther*. 2020; 37(9):3775-3790. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01409-8>



29. 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(10):747-758. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30327-8)
30. 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(1):35-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916046>
31. Zheng Y, Zhu J, Liu Y, Lai W, Lin C, Qiu K, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018; 363:k4388. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4388>
32. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018; 52(6):1801586. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01586-2018>
33. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. *Chest*. 2019; 155(4):758-770. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.12.016>
34. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Haykal T, Chahine A, Rashdan L, et al. Triple versus dual inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J*. 2019; 13(7):413-428. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/crj.13026>
35. Lai CC, Chen CH, Lin CYH, Wang CY, Wang YH. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14:1539-1548. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/COPD.S200846>
36. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Matera MG. Triple Therapy Versus Dual Bronchodilation and Inhaled Corticosteroids/Long-Acting  $\beta$ -Agonists in COPD: Accumulating Evidence from Network Meta-Analyses. *Pulm Ther*. 2019; 5(2):117-126. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s41030-019-00102-8>
37. 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; 17:165-180. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s345263>
38. Stolz D, Miravittles M. The right treatment for the right patient with COPD: lessons from the IMPACT trial. *Eur Respir J*. 2020; 55(5):2000881. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00881-2020>
39. Lai CC, Chen CH, Chen KH, Wang CY, Huang TM, Wang YH, et al. The Impact of 52-Week Single Inhaler Device Triple Therapy versus Dual Therapy on the Mortality of COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Life*. 2022; 12(2):173. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/life12020173>
40. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, Petruzzelli S, Scuri M, Guasconi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2018; 52(6):1801230. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01230-2018>
41. Alonso Pérez T, Marcos C, García Castillo E. Triple terapia fija en el EPOC. A todo pulmón. 2022;(8):6-10.
42. Tkacz J, Evans KA, Touchette DR, Portillo E, Strange C, Staresinic A, et al. PRIMUS – Prompt Initiation of Maintenance Therapy in the US: A Real-World Analysis of Clinical and Economic Outcomes Among Patients Initiating Triple Therapy Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022; 17:329-342. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s347735>
43. Martin A, Shah D, Ndirangu K, Anley GA, Okorogheye G, Schroeder M, et al. Is single-inhaler triple therapy for COPD cost-effective in the UK? The IMPACT trial. *ERJ Open Res*. 2022; 8(1):00333-2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/23120541.00333-2021>
44. Sansbury LB, Wood RP, Anley GA, Nam Y, Ismail AS. Quantifying the Economic Impact of Delayed Multiple-Inhaler Triple Therapy Initiation in Patients with COPD: A Retrospective Cohort Study of Linked Electronic Medical Record and Hospital Administrative Data in England. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16:2795-808. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s312853>
45. Vogelmeier CF, Worth H, Buhl R, Crié CP, Gückel E, Kardos P. Impact of switching from triple therapy to dual bronchodilation in COPD: the DACCORD 'real world' study. *Respir Res*. 2022; 23(1):109. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02037-2>
46. Magnussen H, Disse B, Rodríguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014; 371(14):1285-1294. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1407154>
47. Soler-Cataluña JJ, Almagro P, Huerta A, González-Segura D, Cosío BG. Clinical Control Criteria to Determine Disease Control in Patients with Severe COPD: The CLAVE Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16:137-46. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s285385>
48. Baloira A, Gonzalez-Moro JMR, Sanjuán E, Trigueros JA, Casamor R. Degree of control of patients with chronic obstructive pulmonary disease in Spain: SINCON study. *BMC Pulm Med*. 2018; 18(1):183. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0749-7>
49. Calle Rubio M, Soler-Cataluña JJ, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Rodríguez González-Moro JM, Soriano JB, et al. Assessing the clinical practice in specialized outpatient clinics for chronic obstructive pulmonary disease: Analysis of the EPOCONSUL clinical audit. *PLoS One*. 2019; 14(2):e0211732. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211732>
50. Braghiroli A, Braidó F, Piraino A, Rogliani P, Santus P, Scichilone N. Day and Night Control of COPD and Role of Pharmacotherapy: A Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15:1269-1285. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s240033>
51. Kelly HW. Comparison of Inhaled Corticosteroids: An Update. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(3):519-527. Disponible en: <https://doi.org/10.1345/aph.11546>
52. Calle Rubio M, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez González-Moro JM, Fuentes Ferrer ME, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:417-426. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/copd.s124482>
53. Abad-Arranz M, Moran-Rodríguez A, Mascarós Balaguer E, Quintana Velasco C, Abad Polo L, Palomo SN, et al. Community Assessment of COPD Health Care (COACH) study: a clinical audit on primary care performance variability in COPD care. *BMC Med Res Methodol*. 2018; 18(1):68. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0528-4>