

Terapia triple vs. dual en pacientes con EPOC: revisión sistemática y metaanálisis

Triple vs. dual therapy in patients with COPD: systematic review and meta-analysis

Jorge E. Rivas-Ibargüen^{1*} , Carolina Ocampo-Salgado¹ , Diana M. Chaparro-Martínez¹ ,
Fredy L. Carreño¹ , Andrés F. Rodríguez-Gutiérrez¹ , Sebastián Castaño-Duque² ,
Olga M. García-Molares¹  y Juan J. Yepes-Núñez¹ 

¹Facultad de Medicina, Posgrado en Epidemiología, Universidad de los Andes; ²Hospital Universitario San Ignacio, Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: Existe incertidumbre sobre el mejor perfil riesgo-beneficio para el tratamiento con triple terapia en pacientes con EPOC. **Objetivo:** Identificar la evidencia científica disponible sobre la efectividad y seguridad de la triple terapia en comparación con la terapia dual en pacientes con EPOC. **Método:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura según la metodología Cochrane utilizando las bases Medline, Embase y Central. **Resultados:** Las exacerbaciones agudas se evaluaron en seis estudios, razón de tasas de 0.74 (0.68-0.81), lo que representa una reducción del 26%, y la mortalidad se evaluó en seis estudios, evidenciándose una disminución del 29%, riesgo relativo de 0.71 (0.56-0.91) con triple terapia. La neumonía se evaluó en siete estudios, mostrando un aumento de eventos con triple terapia, riesgo relativo de 1.54 (1.30-1.81). Los eventos adversos se evaluaron en diez estudios, sin encontrarse diferencias. **Discusión:** La triple terapia redujo las exacerbaciones y la mortalidad de forma consistente con lo descrito en revisiones previas. Los eventos adversos fueron similares entre ambas terapias. Se encontró un incremento de los episodios de neumonía, un empeoramiento de la disnea y del FEV1 con el uso de la triple terapia. **Conclusión:** La triple terapia es una alternativa importante en pacientes con exacerbaciones persistentes y muy sintomáticos a pesar de la terapia dual; es una terapia segura, pero se debe vigilar la ocurrencia de neumonía específicamente.

Palabras clave: EPOC. Triple terapia. Terapia dual. Revisión sistemática. Metaanálisis.

Abstract

Introduction: There is uncertainty about the best risk-benefit profile for treatment with triple therapy in patients with COPD. **Objective:** Identify the available scientific evidence on the effectiveness and safety of triple therapy compared to dual therapy in patients with COPD. **Method:** A systematic review of the literature was conducted according to the Cochrane methodology using the Medline, Embase and Central databases. **Results:** Acute exacerbations were evaluated in six studies, rate ratio of 0.74 (0.68-0.81), representing a reduction of 26% and mortality was evaluated in six studies showing a decrease of 29%, relative risk of 0.71 (0.56-0.91) with triple therapy. Pneumonia was evaluated in seven studies, showing an increase in events with triple therapy, relative risk of 1.54 (1.30-1.81). Adverse events were evaluated in ten studies with no differences found. **Discussion:** Triple therapy reduced exacerbations and mortality consistent with what was described in previous reviews.

*Correspondencia:

Jorge E. Rivas Ibargüen
E-mail: j.rivasi@uniandes.edu.co

Fecha de recepción: 20-12-2024

Fecha de aceptación: 28-11-2025

DOI: 10.24875/NCT.M25000050

Disponible en línea: 09-07-2026

Neumol Cir Torax. 2025;84(3):170-185

www.revistanct.org.mx

2594-1526 / © 2025 Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Adverse events were similar between both therapies. An increase in pneumonia episodes, a worsening of dyspnea and FEV1 was found with the use of triple therapy. **Conclusion:** Triple therapy is an important alternative in patients with persistent exacerbations and highly symptomatic despite dual therapy. It is a safe therapy, but the occurrence of pneumonia must be monitored specifically.*

Keywords: COPD. Triple therapy. Dual therapy. Systematic review. Meta-analysis.

Introducción

La EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) es una enfermedad respiratoria progresiva caracterizada por la obstrucción al flujo de aire, que se asocia con inflamación crónica y remodelación de las vías respiratorias^{1,2}, es una causa importante de morbilidad mundial e impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes². Para el año 2015 se estima que se presentaron cerca de 300,000,000 de casos y 3,170,000 de defunciones en el mundo³. La EPOC es la tercera causa mundial de muerte² y está asociada con un aumento de los costos de atención en salud, constituyendo un problema de salud pública^{1,2,4-7}.

La terapia dual (TD) con broncodilatadores (BD) de acción prolongada (LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) han mejorado el tratamiento de la EPOC, pero una proporción considerable de pacientes continúan experimentando exacerbaciones y síntomas persistentes a pesar de recibir tratamiento adecuado⁸. Estos pacientes se caracterizan por presentar síntomas graves, exacerbaciones recurrentes y en algunos casos hasta un 40% de inflamación tipo 2 (T2) elevada⁹, manifestada por un incremento en los eosinófilos en sangre¹⁰. En este contexto surge la terapia triple (TT) como fluticasona/umeclidinio/vilanterol, beclometasona/formoterol/glicopirronio y budesonida/glicopirronio/formoterol, que consiste en la adición de corticosteroides inhalados (CSI) a la TD, como una opción potencialmente más eficaz para mejorar el control de la enfermedad, especialmente en pacientes de alto riesgo^{2,7,8}.

Existe una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados publicada en el 2020¹¹ que comparó la TT con la TD en pacientes con EPOC, la cual reportó una reducción en el riesgo de exacerbaciones agudas en un 25%, con un incremento en el riesgo de desarrollar neumonía. Nueva evidencia no incluida en la revisión sistemática previa^{12,13} parece demostrar que la adición de un CSI a la TD mejora la función pulmonar, reduce las exacerbaciones y la mortalidad.

Con el propósito de comparar los potenciales beneficios y perjuicios de la adición de CSI a la TD en pacientes con EPOC de alto riesgo, se empleó como

base la revisión sistemática publicada en el 2020¹¹, realizando análisis de subgrupos y de sensibilidad que proporcionan información adicional, la cual puede cambiar o apoyar el uso de la TT en pacientes con EPOC.

Método

Diseño del estudio

El protocolo de esta RSL-MA (revisión sistemática de la literatura-metaanálisis) fue registrado en PROSPERO¹⁴. Este reporte se llevó a cabo siguiendo la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA)¹⁵ (ver material suplementario 1) y el enfoque *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)^{16,17}.

Esta revisión utilizó la metodología Cochrane para su realización¹⁸.

Búsqueda de literatura

Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en Medline (vía PubMed), Embase (vía Elsevier) y Central (vía Ovid) desde julio de 2019 hasta febrero de 2022; también se realizó una búsqueda manual para identificar estudios potencialmente elegibles. Las estrategias de búsqueda fueron revisadas por un bibliotecólogo con experiencia en revisiones sistemáticas empleando una combinación de términos médicos MeSH (*Medical Subject Headings*) y palabras claves relacionadas con la población e intervenciones de interés. Algunos de los términos incluidos en las estrategias de búsqueda fueron: *chronic obstructive pulmonary disease* y LABA/LAMA/ICS (ver material suplementario 2 y 3).

Criterios de elegibilidad

Los estudios incluidos evaluaron pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de EPOC estable sintomático, con disnea persistente y/o intolerancia al ejercicio, exacerbaciones recurrentes y en algunos casos eosinofilia periférica (ver material suplementario 3).

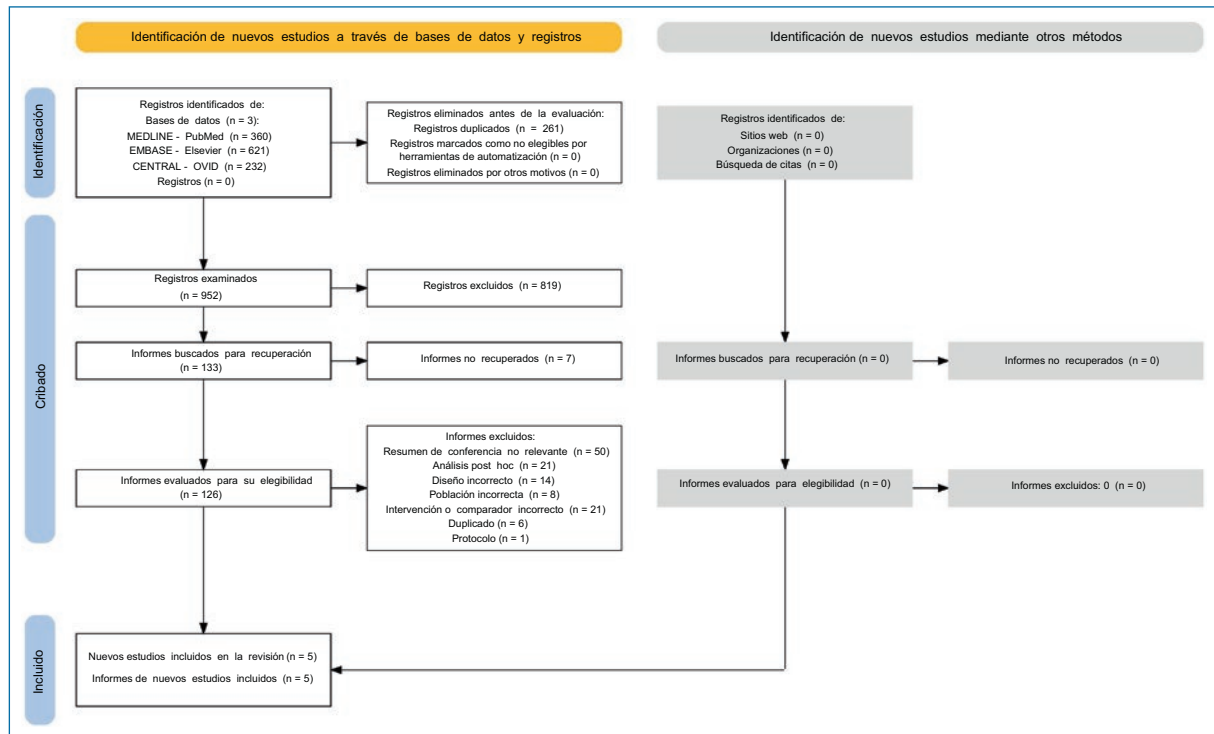


Figura 1. Diagrama PRISMA. *ECA incluidos de la revisión 2020: 5. ECA identificados en la actualización de la estrategia de búsqueda: 5. Total de ECA incluidos: 10. ECA: ensayos controlados y aleatorizados.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de cualquier diseño de aleatorización (p. ej., paralelos, cruzados) que compararan el tratamiento de TT con TD. No se limitó la búsqueda a pacientes hospitalizados o ambulatorios. No se impusieron limitaciones en cuanto a los seguimientos o la duración de los estudios (ver material suplementario 2 y 3).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron ECA que incluyeran pacientes embarazadas, lactantes, pacientes con EPOC con comorbilidades inestables o descompensadas, estudios sobre asma u otras enfermedades pulmonares crónicas distintas de la EPOC, como la enfermedad pulmonar intersticial o la fibrosis pulmonar, malignidad activa y enfermedad mental no controlada.

Selección de estudios

Cinco revisores evaluaron los estudios identificados mediante la selección de títulos y resúmenes, así como

texto completo de forma independiente y por duplicado utilizando el *software* COVidence¹⁹. Cuando no se pudo excluir un estudio con base en su título y resumen o si persistía el desacuerdo, se realizó una revisión del texto completo. Los estudios se incluyeron cuando al menos dos revisores estuvieron de acuerdo en que los estudios cumplían con los criterios de inclusión. En caso de desacuerdo persistente entre los revisores, un tercer autor revisó el estudio y decidió si debía ser incluido o no, o se realizó un consenso entre los revisores implicados. Previo a la selección de artículos para lectura de título y resumen, usando el *software* Rayyan²⁰ se determinó el acuerdo entre los revisores mediante el cálculo de la *k* de Cohen (o estadístico kappa)^{21,22}.

Desenlaces

Se incluyeron los siguientes desenlaces: mortalidad, exacerbaciones agudas, neumonías, hospitalizaciones, disnea, actividad física, calidad de vida relacionada con la salud, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y efectos adversos (ver material suplementario 3).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos que manejaron pacientes con EPOC con triple terapia vs. terapia dual

Estudio	Población	Tipo de estudio	Fecha	Intervención	Duración	Participantes	Controles	Desenlace primario
Aaron et al. ³⁹	> 35 años, EPOC moderada a severa y al menos 1 exacerbación en el último año, tabaquismo, relación FEV1-FVC < 0.70 y un FEV1 posbroncodilatador < 65% del valor predicho	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (grupo paralelo)	2003-2006	Tiotropio 18 µg una vez al día más Advair (fluticasona/salmeterol) 250/50 µg dos inhalaciones dos veces al día (triple terapia abierta)	52 semanas	145	148	No se encontraron diferencias en las exacerbaciones entre el grupo de tiotropio más salmeterol (64.8%; IC 95%: -12.8 a 8.8) y el grupo de tiotropio más fluticasona-salmeterol (60.0%; IC 95%: -8.2 a 13.8)
Cazzola et al. ⁴⁰	> 50 años, EPOC controlada, fumadores actuales o exfumadores. FEV1 inicial < 50% del predicho y un FEV1 posbroncodilatador < 70%	Ensayo aleatorizado, doble ciego, doble <i>dummy</i> (grupo paralelo)	2006	FSC (propionato de fluticasona/salmeterol) 500/50 mg Diskus, 1 inhalación dos veces al día + tiotropio 18 mg Handihaler, 1 inhalación al día (triple terapia abierta)	12 semanas	29	26	Al final del estudio, el FEV1 mínimo mejoró significativamente por encima del valor inicial en 141 ml (p < 0.05) en el grupo de tiotropio, en 140 ml (p < 0.05) en el grupo FSC y en 186 ml (p < 0.05) en FSC+ grupo de tiotropio
Ferguson et al. (KRONOS) ⁴¹	40 a 80 años, fumadores actuales o exfumadores, EPOC sintomática a pesar de dos o más terapias de mantenimiento inhaladas durante al menos 6 semanas antes del tamizaje	Ensayo aleatorizado fase 3, doble ciego, multicéntrico, (grupo paralelo)	2015-2018	Budesonida/glicopirrolato/formoterol fumarato inhalador de dosis medida 320/18/9.6 µg (BGF MDI) (triple terapia fija)	24 semanas	640	627	Las tasas estimadas de exacerbaciones moderadas o graves las fueron 0.46 por año para BGF MDI, 0.95 por año para GFF (glicopirrolato/formoterol) MDI, 0.56 por año para BFF (budesonida/formoterol) MDI, y 0.55 por año para BUD/FORM DPI
Lipson et al. (IMPACT) ⁴²	> 40 años con EPOC sintomática, (CAT) ≥ 10, FEV1 < 50% del valor predicho y antecedentes de al menos una exacerbación moderada o grave en el año anterior, o un FEV1 de 50 a 80% del valor predicho y al menos dos exacerbaciones moderadas o una exacerbación grave en el año anterior	Ensayo aleatorizado fase 3, doble ciego, multicéntrico, (grupo paralelo)	2014-2017	Una vez al día de furoato de fluticasona (un glucocorticoide inhalado) una dosis de 100 µg, umeclidinio (un LAMA) una dosis de 62.5 µg, y vilanterol (un LABA) una dosis de 25 µg (terapia triple fija)	52 semanas	4,151	2,070	La tasa de exacerbaciones moderadas o graves con triple terapia fue de 0.91 por año, en comparación con 1.21 por año entre los asignados a umeclidinio-vilanterol. Razón de tasas con triple terapia 0.75; IC 95%: 0.70-0.81; 25% de diferencia; p < 0.001

(Continúa)

Tabla 1. Características de los estudios incluidos que manejaron pacientes con EPOC con triple terapia vs. terapia dual (continuación)

Estudio	Población	Tipo de estudio	Fecha	Intervención	Duración	Participantes	Controles	Desenlace primario
Papi et al. ⁴³ (TRIBUTE)	> 40 años; fumadores actuales o exfumadores, EPOC, relación FEV1/FVC < 0.7, y FEV1 < 50%, al menos una exacerbación moderada o grave en los 12 meses anteriores; una puntuación CAT de al menos 10	Ensayo aleatorizado fase 3b, doble ciego, doble <i>dummy</i> , con control activo (grupo paralelo)	2015-2017	Dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y glicopirronio (BDP/FF/G) (87 µg/5 µg/9 µg) dos veces al día (triple terapia fija)	52 semanas	764	768	Las tasas ajustadas de exacerbaciones moderadas a graves fueron 0.50 por paciente - año (IC del 95% 0.45-0.57) para los pacientes que recibieron BDP/FF/G y 0.59 (0.53-0.67) por paciente-año para los que reciben IND/GLY
Siler et al. ³⁵	> 40 años; fumadores actuales o exfumadores, relación FEV1/FVC Menor de 0.7, FEV1 predicho < 70%	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (grupo paralelo)	2013-2014	Umeclidinio (UMEC 125 mg) más furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI, 100/25 mg) (Argentina, Canadá, Chile, Rumanía y EE.UU.) (triple terapia abierta)	12 semanas	207	206	Los resultados de estos dos estudios demuestran que la adición de umeclidinio (62.5 y 125 mg) a FF/VI (100/25 mg) proporciona mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la función pulmonar en comparación con placebo + FF/VI en pacientes con EPOC
Siler et al. ³⁵	> 40 años; fumadores actuales o exfumadores, relación FEV1/FVC menor de 0.7, FEV1 predicho < 70%	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (grupo paralelo)	2013-2014	Umeclidinio (UMEC 125 mg) más furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI, 100/25 mg) (República Checa, Alemania, República de Corea y EE.UU.) (triple terapia abierta)	12 semanas	207	206	Los resultados de estos dos estudios demuestran que la adición de umeclidinio (62.5 y 125 mg) a FF/VI (100/25 mg) proporciona mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la función pulmonar en comparación con placebo + FF/VI en pacientes con EPOC

(Continúa)

Tabla 1. Características de los estudios incluidos que manejaron pacientes con EPOC con triple terapia vs. terapia dual (*continuación*)

Estudio	Población	Tipo de estudio	Fecha	Intervención	Duración	Participantes	Controles	Desenlace primario
Rabe et al. (ETHOS) ³⁶	40 a 80 años, CAT $\geq$ 10, EPOC sintomática con al menos dos terapias de mantenimiento inhaladas, relación FEV1/FVC < 0.7 , FEV1 posbroncodilatador del 25 al 65% del predicho; tabaquismo y antecedentes de al menos un episodio de exacerbación moderado o grave o al menos dos moderados o al menos una exacerbación grave en el último año	Ensayo aleatorizado, doble ciego, (grupo paralelo)	2015-2019	Dosis inhaladas dos veces al día de terapia triple (glucocorticoide inhalado [320 µg o 160 µg de budesonida], un LAMA [18 µg de glicopirrolato] y un LABA [9.6 µg de formoterol]) (triple terapia abierta)	52 semanas	2,157	2,139	La terapia triple con budesonida dos veces al día (en dosis de 160 o 320 µg), glicopirrolato y formoterol resultó en una tasa más baja de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC que glicopirrolato-formoterol o budesonida-formoterol
Rabe et al. (ETHOS) ³⁶	40 a 80 años, CAT $\geq$ 10, EPOC sintomática con al menos dos terapias de mantenimiento inhaladas, relación FEV1/FVC < 0.7 , FEV1 posbroncodilatador del 25 al 65% del predicho; tabaquismo y antecedentes de al menos un episodio de exacerbación moderado o grave o al menos dos moderados o al menos una exacerbación grave en el último año	Ensayo aleatorizado, doble ciego, (grupo paralelo)	2015-2019	Dosis inhaladas dos veces al día de terapia triple (glucocorticoide inhalado [320 µg o 160 µg de budesonida], un LAMA [18 µg de glicopirrolato] y un LABA [9.6 µg de formoterol]) (triple terapia abierta) Calidad de vida	52 semanas	2,157	2,139	La terapia triple con BGF (budesonida [en dosis de 160 o 320 µg], glicopirrolato y formoterol) mejoró los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud frente a las terapias duales durante 24 y 52 semanas en pacientes con EPOC de moderada a muy grave
van den Berge et al. ³⁸	40 a 80 años; fumadores actuales o exfumadores, EPOC moderada a grave, relación [FEV1]/[FVC] < 0.70 y un FEV1 posterior al broncodilatador $> 30\%$ y $< 80\%$ del predicho y un recuento de eosinófilos en sangre > 150 células/mm	Ensayo aleatorizado fase 3b, doble ciego (cruzado)	2019	Budesonida/glicopirrolato/fumarato de formoterol (BGF) dos veces al día 320/18/9.6 µg (triple terapia fija)	4 semanas	22	23	Como se observó utilizando FRI (imágenes respiratorias funcionales), la terapia triple con BGF (budesonida/glicopirrolato/fumarato de formoterol) resultó en mayores aumentos en el volumen de las vías respiratorias y reducciones en la resistencia de las vías respiratorias en comparación con glicopirrolato/fumarato de formoterol

BGF: budesonida/formoterol; BGF: budesonida/glicopirrolato/formoterol fumarato; BUD: budesonida; CAT: COPD assessment test; cuestionario de evaluación de la EPOC; DPI: dry powder inhaler, inhalador de polvo seco; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FFV1: fluticasona/vilanterol; FORM: formoterol; FRI: imágenes respiratorias funcionales; FSC: propionato de fluticasona/salmeterol; FVC: capacidad vital forzada; GFF: glicopirrolato/formoterol; LABA: beta 2 de acción larga; LAMA: antimuscarínico de acción larga; MDI: inhalador de dosis medida

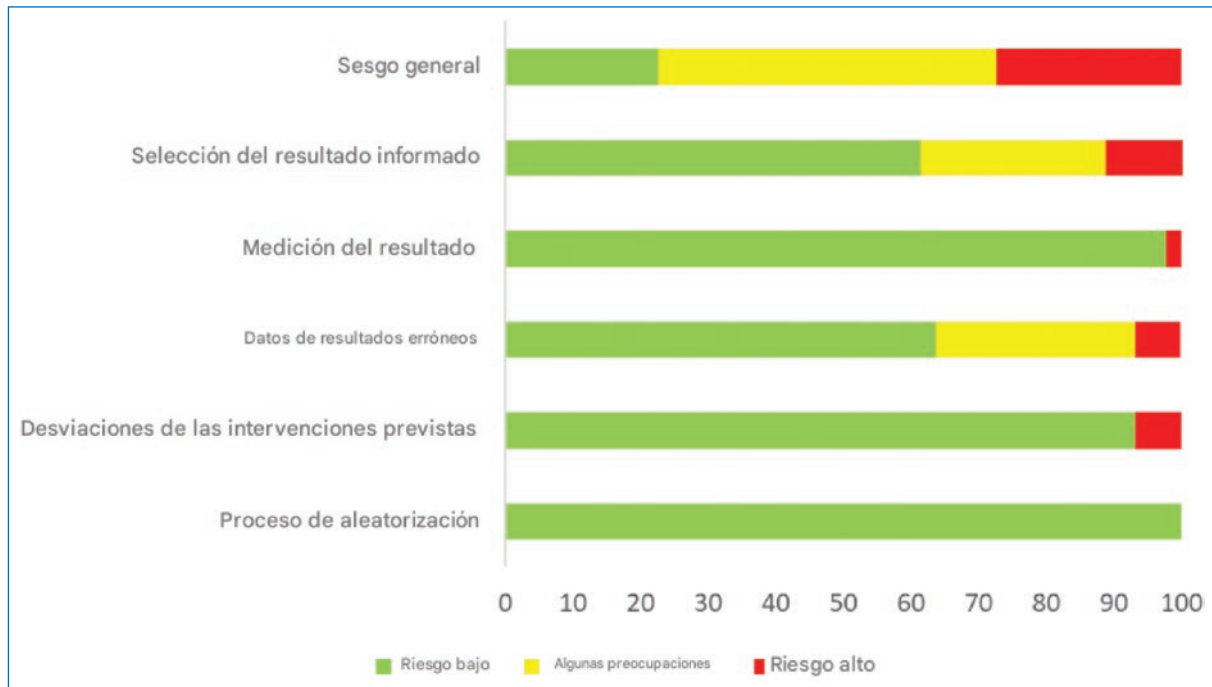


Figura 2. Resumen de la evaluación de riesgo de sesgo por dominio con la herramienta Cochrane ROB2 (intención a tratar).

Extracción de datos

Dos revisores, de forma independiente, utilizaron un formulario estandarizado empleando hojas de Microsoft Excel, verificando la coherencia y la claridad de los datos. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión con un tercer revisor. Se extrajeron los siguientes datos de cada uno de los estudios incluidos: diseño del estudio, características de la población, características de la intervención y comparación, desenlaces e información de financiación¹⁵.

Evaluación de riesgo de sesgo

Los revisores de manera independiente evaluaron el riesgo de sesgo en duplicado en cada uno de los estudios incluidos. Para ello se empleó la herramienta de riesgo de sesgo 2 desarrollada por Cochrane²³.

Análisis de datos

Se analizaron los desenlaces de acuerdo con el principio de análisis por intención a tratar. Utilizando un modelo de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel y varianza inversa se calculó el riesgo relativo (RR) y la diferencia de medias (DM) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%), tanto para las

variables dicotómicas como las continuas, respectivamente. Para cada desenlace se presentaron los resultados usando *forest plots*. Todos los análisis se realizaron usando el *software* Review Manager (Revman versión 5.4)²⁴. En caso de datos no reportados en los estudios, no se realizaron imputaciones. Usando el *software* GRADEpro GDT¹⁷ se generaron las tablas de resúmenes de hallazgos.

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS Y DE SENSIBILIDAD

Se realizó un análisis por subgrupos preespecificados mediante el cálculo del I^2 ²⁵ y la prueba de interacción. Se empleó el instrumento ICEMAN (*Instrument for assessing the Credibility of Effect Modification Analyses*) para evaluar la credibilidad de las modificaciones del efecto²⁶. El análisis de subgrupos se incluyó en la comparación TT en combinaciones fijas (1 dispositivo) vs. combinaciones abiertas (> 1 dispositivo). El I^2 se interpretó según la recomendación del Handbook Cochrane¹⁸. El análisis de subgrupos se llevó a cabo en aquellos desenlaces donde se identificó heterogeneidad al menos del 30%.

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los resultados considerando los estudios con alto y bajo riesgo de sesgo.

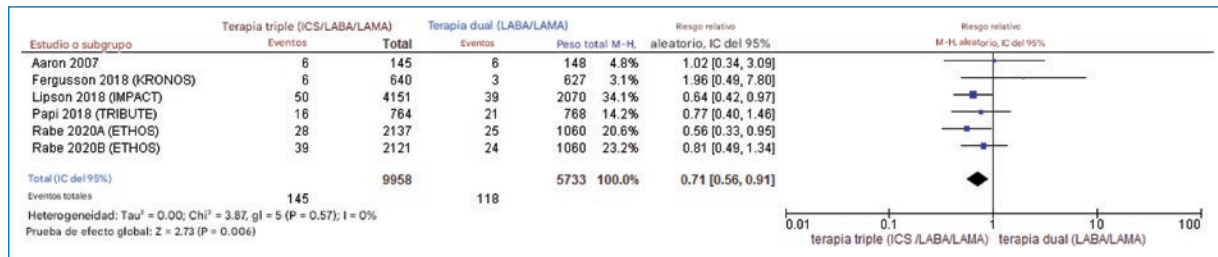


Figura 3. Metaanálisis de ensayos clínicos que compararon triple terapia con terapia dual para reducción de la mortalidad. CSI: corticosteroides inhalados; LABA: broncodilatadores de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada. ECA: ensayos controlados y aleatorizados.

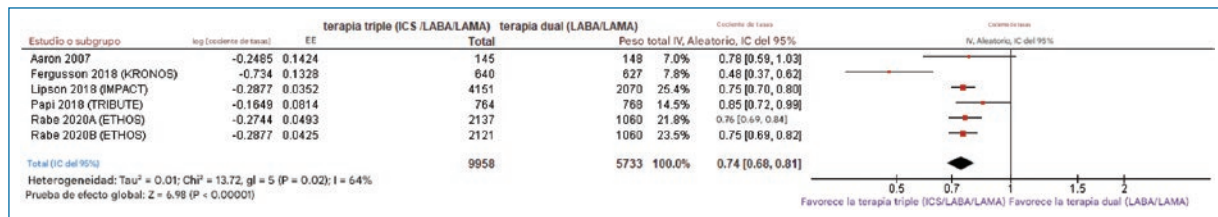


Figura 4. Metaanálisis de ensayos clínicos que compararon triple terapia con terapia dual para la reducción de las exacerbaciones agudas. CSI: corticosteroides inhalados; LABA: broncodilatadores de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada.

Certeza de la evidencia

En forma independiente y por duplicado, los revisores evaluaron la certeza de la evidencia usando el enfoque GRADE²⁷ mediante la evaluación de los siguientes dominios para cada desenlace: riesgo de sesgo²⁸, imprecisión²⁹, inconsistencia³⁰, evidencia indirecta³¹ y sesgo de publicación³². Cada desenlace fue evaluado como alta, moderada, baja o muy baja certeza en la evidencia. Los hallazgos para cada desenlace se presentaron usando un lenguaje estandarizado que incluyera tanto la magnitud del efecto como la certeza en el cuerpo de la evidencia^{16,27,33,34}.

Resultados

Esta actualización de la literatura identificó 1,213 citaciones, de las cuales se excluyeron 216 por ser duplicados. Se tamizaron por título y resumen 952 estudios, y de estos se evaluaron 126 en texto completo. No se logró obtener el texto completo en siete citaciones. Un estudio publicado en el 2015 no fue incluido en la RSL del 2020 y en su reporte incluyó los resultados de dos ECA³⁵. En total, cinco estudios, en cuatro publicaciones, cumplieron con los criterios de inclusión (Fig. 1)³⁵⁻³⁸.

En cuatro de estos estudios, los ECA fueron paralelos³⁵⁻³⁷ y uno de ellos fue un estudio cruzado³⁸ (Tabla 1). El resultado de concordancia previo al proceso de selección de artículos por título y resumen fue del 82.5%.

Incluyendo cinco ECA de la RSL-MA previa del 2020³⁹⁻⁴³, finalmente se incluyeron en esta revisión diez ECA, los cuales evaluaron un total de 32,757 pacientes, 10,479 recibieron TT y 8,352 TD. La TT más común entre los estudios incluidos fue fluticasona, umeclidinio y vilanterol (terapia fija) y para la TD fue glicopirronio y formoterol^{36,42}. Se identificaron 21 nuevas publicaciones de análisis secundarios o *post hoc* de estudios identificados en la revisión de 2020. De estos, 15 estudios^{8,44-48} hacen parte del ensayo clínico IMPACT, cuatro estudios del ensayo clínico KRONOS⁴¹ y dos estudios del ensayo clínico ETHOS⁴⁹. Estos estudios no reportaron información adicional a las cinco publicaciones incluidas en el 2020, por lo que no se tomaron en cuenta para la extracción y análisis de los datos.

Riesgo de sesgo

El resumen de la evaluación del riesgo de sesgo se reporta en la figura 2 y material suplementario 4.

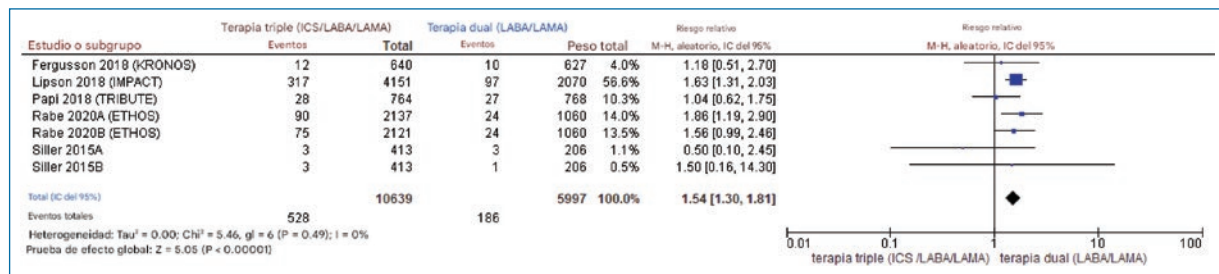


Figura 5. Metaanálisis de ensayos clínicos que compararon triple terapia con terapia dual para neumonía. CSI: corticosteroides inhalados; LABA: broncodilatadores de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada.

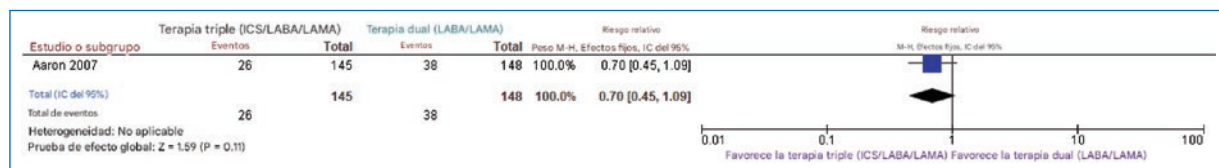


Figura 6. Ensayo clínico que comparó triple terapia con terapia dual para reducción de ingresos hospitalarios por exacerbaciones agudas. CSI: corticosteroides inhalados; LABA: broncodilatadores de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada.

Algunos de los estudios incluidos presentaron algunas preocupaciones y alto riesgo de sesgo, particularmente en los dominios de reporte selectivo de los desenlaces y en información faltante de desenlace^{36,37,41}.

Desenlaces

MORTALIDAD

Seis ECA^{36,37,39,41-43} que incluyeron 15,691 pacientes informaron el efecto de la TT sobre mortalidad. Comparado con la TD, la administración de la TT probablemente produce en una reducción de la mortalidad en un 29% (moderada certeza de la evidencia; RR: 0.71; IC 95%: 0.56-0.91; $I^2 = 0\%$) (Fig. 3).

EXACERBACIONES AGUDAS

Seis ECA^{36,37,39,41-43}, que incluyeron 15,691 pacientes, reportaron el desenlace de exacerbaciones agudas. La administración de la TT probablemente produce una reducción de las exacerbaciones agudas en un 26% (moderada certeza de la evidencia; razón de tasas: 0.74; IC 95%: 0.68-0.81) (Fig. 4). Esta estimación es explicada en más de un 65% por tres estudios^{36,37,42}.

NEUMONÍA

Siete ECA^{36,37,39,41-44}, que incluyeron 16,636 pacientes, reportaron el desenlace neumonía. El metaanálisis

sugiere que la TT probablemente incrementa los casos de neumonía en un 54% comparado con la TD (moderada certeza de la evidencia; RR: 1.54; IC 95%: 1.30-1.81) (Fig. 5).

HOSPITALIZACIONES

Un ECA⁴⁹ que incluyó 293 pacientes reportó el desenlace ingresos hospitalarios por exacerbaciones agudas. No se presentaron diferencias en el número de hospitalizaciones por exacerbaciones agudas entre aquellos pacientes que recibieron TT y quienes recibieron TD (moderada certeza de la evidencia; RR: 0.7; IC 95%: 0.45-1.05) (Fig. 6). El mismo estudio reportó el número de hospitalizaciones por todas las causas, sin presentarse diferencias entre ambos grupos (moderada certeza de la evidencia; RR: 1.19; IC 95%: 0.84-1.69) (material suplementario 5, Fig. 1).

DISNEA

Cuatro estudios^{13,47,49} que incluyeron 7,872 pacientes reportaron el desenlace disnea al final del periodo de seguimiento. La TD probablemente reduce la sensación de disnea comparado con la TT (moderada certeza de la evidencia; DM: 0.28; IC 95%: 0.17-0.39) (Fig. 7). Dos de los cuatro estudios contribuyeron en más de un 80% a estos resultados¹³. En la evaluación de la disnea

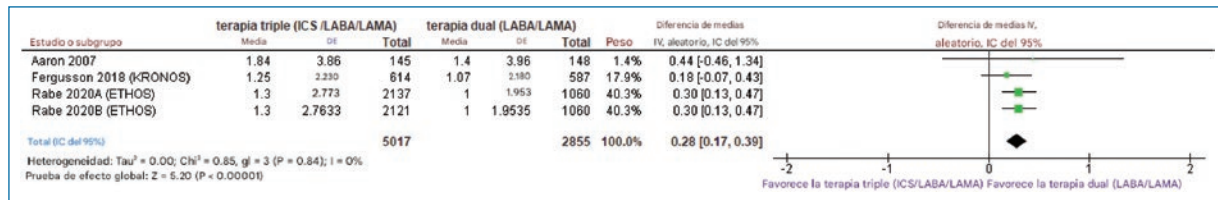


Figura 7. Metaanálisis de ensayos clínicos que compararon triple terapia con terapia dual para reducción de disnea en la medición final del seguimiento. CSI: corticosteroides inhalados; LABA: broncodilatadores de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada.

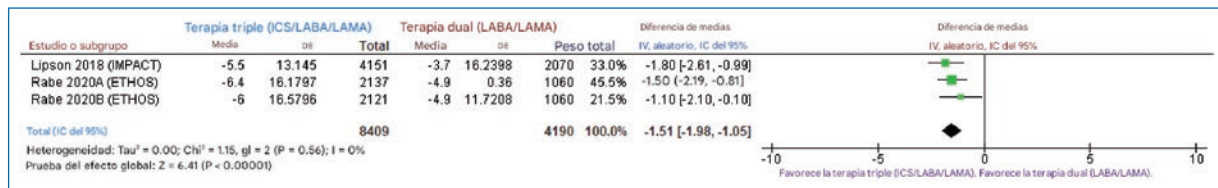


Figura 8. Metaanálisis de ensayos clínicos que compararon triple terapia con terapia dual para mejoría en la calidad de vida medido como valor del cambio promedio entre el valor basal y final. CSI: corticosteroides inhalados; LABA: broncodilatadores de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada.

como cambio promedio entre el valor basal y final, un ECA⁵⁰ reportado no mostró diferencias entre TT y TD (baja certeza de la evidencia; DM: 0.28; IC 95%: 0.17-0.39) (material suplementario 5, Fig. 2).

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Tres estudios^{13,37} que incluyeron 12,599 pacientes reportaron el efecto de la TT comparada con la TD en la mejoría de la calidad de vida, evaluada como el valor promedio del cambio entre el valor basal y final^{13,37}. La TT probablemente incrementa la calidad de vida en comparación con la TD (moderada certeza en la evidencia; DM: -1.51; IC 95%: -1.98 a -1.05) (Fig. 8). Un ECA³⁷ que incluyó 6,221 pacientes también reportó un probable incremento en la calidad de vida entre aquellos que recibieron TT cuando se evaluó este desenlace como el valor promedio al final del periodo de seguimiento (alta certeza de la evidencia; DM: -1.80; IC 95%: -2.66 a -0.94) (material suplementario 5, Fig. 3).

VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN EL PRIMER SEGUNDO

Tres estudios^{14,37,50}, con 6,322 pacientes, reportaron el FEV1 medido como promedio del cambio entre el valor basal y final. Probablemente la TD incrementa el

valor promedio del FEV1 comparado con la TT (moderada certeza de la evidencia; DM: 52.63; IC 95%: 39.63-65.63) (Fig. 9). Un ECA³⁷ que incluyó 6,221 pacientes reportó, igualmente, un incremento en el FEV1 al final del periodo de seguimiento, a favor de la TD comparado con la TT (alta certeza de la evidencia; DM: -1.80; IC 95%: -2.66 a -0.94) (material suplementario 5, Fig. 4).

EVENTOS ADVERSOS (NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS)

Diez estudios^{12-14,37,47,49-51}, incluyendo 17,030 pacientes, reportaron alrededor de 10,117 eventos adversos (incluido resfriado, bronquitis, candidiasis oral, sinusitis, cefalea, cardiovasculares), 6,570 eventos en el grupo de TT comparado con 3,547 eventos en el grupo de TD. La intervención TT no incrementó el número de eventos adversos generales comparado con la TD (moderada certeza de la evidencia; RR: 1.01; IC 95%: 0.97-1.06) (Fig. 10).

OTROS DESENLACES

Ningún ensayo clínico reportó información para el desenlace priorizado actividad física.



Figura 9. Metaanálisis de ensayos clínicos que compararon triple terapia con terapia dual para mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo medido como valor del cambio promedio entre el valor basal y final. CSI: corticosteroides inhalados; LABA: broncodilatadores de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada.

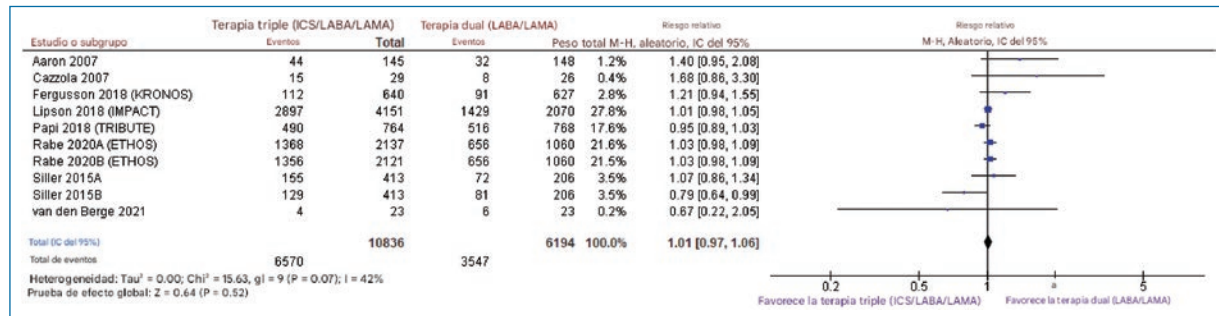


Figura 10. Metaanálisis de ensayos clínicos que compararon triple terapia con terapia dual para el reporte de eventos adversos (número de eventos adversos). CSI: corticosteroides inhalados; LABA: broncodilatadores de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada.

Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos demostró una modificación relativa del efecto entre la TT en un dispositivo (combinación fija) comparado con terapia con más de un dispositivo (combinación abierta) para el desenlace exacerpciones agudas a favor de la TT (test para diferencias de subgrupos χ^2 : 0.49; gl : 1; $p = 0.48$) (material suplementario 6, Fig. 1). Estas diferencias no se encontraron para los desenlaces mortalidad, neumonía y eventos adversos (material suplementario 6, Figs. 2, 3 y 4, respectivamente). La credibilidad en el análisis de la validez de la modificación del efecto mediante el instrumento ICEMAN que sugiere que el beneficio de la intervención se mantiene independientemente de si es terapia abierta o fija para el desenlace de exacerpciones, a favor de la TT. Para los demás desenlaces no se reportaron diferencias significativas (material suplementario 7).

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad según el riesgo de sesgo alto vs. bajo de los estudios. Se encontró evidencia a favor de la TT en el desenlace de exacerpciones al excluir los estudios con alto riesgo de sesgo

(razón de tasas: 0.75; IC 95%: 0.72-0.79). No se encontró evidencia de diferencias entre TT y TD al excluir los estudios con bajo riesgo de sesgo (razón de tasas: 0.64; IC 95%: 0.37-1.12). En mortalidad también se observó una diferencia a favor de la TT al excluir estudios de alto riesgo de sesgos (razón de riesgo: 0.68; IC 95%: 0.52-0.89), la diferencia a favor de la TT fue importante especialmente cuando la calidad de los estudios fue mejor. No hubo diferencias en el desenlace de eventos adversos en el análisis de sensibilidad por riesgo de sesgo de los estudios (material suplementario 8).

Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia fue moderada en la mayoría de los desenlaces evaluados (mortalidad, exacerpciones agudas, neumonía, eventos adversos). Fue baja para el desenlace disnea y alta para los desenlaces calidad de vida y FEV1. La figura 11 reporta el resumen de hallazgos por cada desenlace por cada dominio del enfoque GRADE

Discusión

Este metaanálisis tuvo como base la revisión sistemática de Manoj et al. (2020). Encontró una posible

Figura 11. Certeza de la evidencia evaluada por medio de GRADE para los desenlaces críticos

Pregunta: Terapia triple (CS/LABA/LAMA) comparado con terapia dual (LABA/LAMA) para pacientes con EPOC

Evaluación de certeza										Certeza	Importancia	
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes		Efecto			
							Terapia triple (CS/LABA/LAMA)	Terapia dual (LABA/LAMA)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Mortalidad (todas las causas)												
6	Ensayos aleatorios	Serio*	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	145/9,958 (1.5%)	118/5,733 (2.1%)	RR 0.71 (0.56 a 0.91)	6 Menos por 1,000 (de 9 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Exacerbaciones agudas												
6	Ensayos aleatorios	Serio*	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	-/9958	-/5733	Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.74 (0.68 a 0.81)	-- Por 1000 paciente(s) por años (de -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Neumonía												
7	Ensayos aleatorios	Serio†	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	528/10,639 (5.0%)	186/5,997 (3.1%)	RR 1.54 (1.30 a 1.81)	17 Más por 1,000 (de 9 más a 25 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Ingresos hospitalarios (evaluado como exacerbaciones agudas de EPOC)												
1	Ensayos aleatorios	Serio†	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno		38/148 (25.7%)	RR 0.97 (0.65 a 1.43)	8 Menos por 1,000 (de 90 menos a 110 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Ingresos hospitalarios (todas las causas)												
1	Ensayos aleatorios	Serio†	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	48/145 (33.1%)	41/148 (27.7%)	RR 1.19 (0.84 a 1.69)	53 Más por 1,000 (de 44 menos a 191 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Disnea (evaluado Al final del periodo de seguimiento)												
4	Ensayos aleatorios	Serio§	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	5,017	2,855	-	MD 0.28 más alto (0.17 más alto a 0.39 más alto)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Disnea (evaluado como el promedio del cambio entre valor basal y final)												
1	Ensayos aleatorios	Serio¶	No es serio	No es serio	Serio	Ninguno	29	26	-	MD 0.34 menor (0.8 menor a 0.12 más alto)	⊕⊕○ Baja	CRÍTICO

(Continúa)

Figura 11. Certeza de la evidencia evaluada por medio de GRADE para los desenlaces críticos (continuación)

Pregunta: Terapia triple (CS/LABA/LAMA) comparado con terapia dual (LABA/LAMA) para pacientes con EPOC

Evaluación de certeza					N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia triple (CS/LABA/LAMA)	Terapia dual (LABA/LAMA)		
3	Ensayos aleatorios	Serío ^{††}	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	8,409	4,190	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Calidad de vida relacionada con la salud (evaluado como el promedio del cambio entre valor basal y final)										
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	4,151	2,070	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
3	Ensayos aleatorios	Serío [§]	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	4,203	2,119	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
FEV1 en MI (evaluado como el promedio del cambio entre el valor basal y final)										
FEV1 en MI (evaluado al final del periodo de seguimiento)										
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	4,151	2,070	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
3	Ensayos aleatorios	Serío [§]	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	4,203	2,119	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
FEV1 en MI (evaluado al final del periodo de seguimiento)										
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	4,151	2,070	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos (número de eventos adversos)										
10	Ensayos aleatorios	Serío ^{††}	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	6,570/10,836 (60.6%)	3,547/6,194 (57.3%)	RR 1.01 (0.97 a 1.06)	6 Más por 1,000 (de 17 menos a 34 más)
Actividad física (capacidad de ejercicio, caminata 6 minutos) - no reportado										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

*Dos estudios reportaron alto riesgo de sesgo. Un estudio por compromiso en el reporte de los datos perdidos, y otro, debido a la medición del sesgo.

†Dos estudios reportaron alto riesgo de sesgo. Un estudio por reporte selectivo en uno el desenlace y otro por compromiso en el reporte de los datos perdidos en el seguimiento a los participantes.

‡Un estudio fue evaluado con preocupaciones debido al no reporte claro de los datos perdidos en el seguimiento de los participantes.

§Un estudio se reportó como alto riesgo de sesgo debido a sesgo en el reporte selectivo del desenlace.

¶Un estudio reportó alto riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones.

**Sería imprecisión. El intervalo de confianza del 95% es consistente con la posibilidad de un beneficio importante y un daño significativo sin llegar al tamaño de muestra óptimo.

††Dos estudios se evaluaron como con algunas preocupaciones debido al reporte selectivo de desenlaces.

‡‡Tres estudios reportaron alto riesgo de sesgo, uno de ellos debido a alto riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones, otro por reporte selectivo de desenlaces y otro por riesgo de sesgo en la medición de los desenlaces.

CS†: corticosteroides inhalados; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LABA: broncodilatadores de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada; MD: diferencia media; OR: razón de momios; RR: riesgo relativo.

disminución del 29% en la mortalidad con la TT, aunque la certeza de la evidencia para este desenlace es moderada. Es importante destacar que este hallazgo no se replicó en todos los estudios incluidos en el metaanálisis, y que la duración del seguimiento en algunos de ellos fue limitada (un año). Este hallazgo contrasta con el estudio de cohorte en vida real de Suissa et al. (2021), que encontró un incremento en la mortalidad por todas las causas y en las exacerbaciones en los usuarios de TT⁵⁰.

También encontró que la TT en pacientes con EPOC de alto riesgo podría reducir las exacerbaciones agudas en un 26% en comparación con la TD, este hallazgo es consistente con otras revisiones sistemáticas¹². Adicionalmente, estos resultados concuerdan con los encontrados por Manoj et al. (2020), quienes reportaron una reducción del 25% en el riesgo de exacerbaciones agudas con la TT¹¹. La revisión sistemática de Langham et al. (2019) también encontró una reducción en la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves en un rango del 15 al 52% en comparación con LAMA/LABA⁶. La revisión sistemática de López et al. (2019) encontró mejoras variables en las exacerbaciones, desde no significativo hasta un 41%, al utilizar TT⁵¹. La concordancia de estos hallazgos en diferentes estudios sugiere que la TT podría ser una estrategia efectiva para reducir las exacerbaciones en pacientes con EPOC de alto riesgo⁵².

En general, no se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos derivados del tratamiento entre la TT y TD. Se observó un aumento del 54% en las tasas de neumonía en los pacientes que recibieron TT; este hallazgo es consistente con estudios previos que también han reportado un mayor riesgo de neumonía con la TT, especialmente se ha mencionado en pacientes que reciben terapia con corticosteroides inhalados (furoato de fluticasona). Un análisis *post hoc* del estudio IMPACT realizado por Dransfield et al., sin embargo, sugiere que podría existir un buen balance riesgo-beneficio al comparar los episodios de neumonía vs. la reducción de exacerbaciones que se logran en pacientes sintomáticos y con historial de exacerbaciones recurrentes⁵².

El análisis de subgrupos mostró que la TT fija y la TT abierta producen una reducción significativa en las exacerbaciones agudas. Este hallazgo sugiere que la TT puede ser efectiva independientemente del tipo de combinación utilizada; este análisis no mostró diferencias significativas en la neumonía, los eventos adversos ni la mortalidad. El análisis de sensibilidad reveló resultados contradictorios.

Conclusiones

Este metaanálisis sugiere que la TT puede ser una opción terapéutica eficaz para reducir las exacerbaciones agudas y la mortalidad en pacientes con EPOC de alto riesgo. Es esencial tener en cuenta el mayor riesgo de neumonía asociado con la TT, aunque el balance riesgo-beneficio está a favor del uso de la TT. Se necesitan estudios adicionales de mayor tamaño y duración para confirmar los resultados encontrados y evaluar a largo plazo la eficacia y la seguridad de la TT.

Contribución de autores

El Dr. Jorge Eliécer Rivas Ibargüen contribuyó al análisis de datos, la interpretación y la redacción del primer borrador y los borradores posteriores del artículo.

La Dra. Carolina Ocampo Salgado, contribuyó al análisis de datos, la interpretación del primer borrador y los borradores posteriores del artículo.

La Dra. Diana Marcela Chaparro Martínez contribuyó al análisis de datos del primer borrador y los borradores posteriores del artículo.

El Dr. Fredy Leonardo Carreño contribuyó al análisis de datos del primer borrador y los borradores posteriores del artículo.

El Dr. Andrés Fernando Rodríguez Gutiérrez contribuyó al análisis de datos del primer borrador y los borradores posteriores del artículo.

Sebastián Castaño Duque contribuyó al diseño y la aplicación de la estrategia de búsqueda del artículo.

La Dra. Olga Milena García Molares contribuyó al diseño, el análisis de datos, la interpretación y la redacción del primer borrador y los borradores posteriores del artículo.

El Dr. Juan José Yepes Núñez contribuyó al diseño, el análisis de datos, la interpretación y la redacción del primer borrador y los borradores posteriores del artículo.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores han leído y aprobado el manuscrito final para su presentación, y declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y **anonimizados**. Debido a la naturaleza del estudio, no fue necesario el consentimiento informado individual. Se han seguido las recomendaciones éticas pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/NCT.M25000050. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

- Gil Rojas Y, Torres Duque CA, Figueredo MDC, Hernández F, Castañeda Cardona C, Lasalvia P, et al. Estimación de la prevalencia de EPOC en Colombia a partir del Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS). *Rev Colomb Neumol*. 2019;31(1):5-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.30789/rneumologia>.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2023 Report) [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2023. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- León Rivas JD, Matamoros Ruiz WA. Prevalencia y factores de riesgo para desarrollar Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en los ladrilleros artesanales de La Paz Centro [tesis doctoral en Internet]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/6916/1/240277.pdf>.
- González del Castillo J, Candel FJ, de la Fuente J, Gordo F, Martín-Sánchez FJ, Menéndez R, et al. Integral approach to the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31(5):461-84.
- 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(2): 343-9. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1361>.
- Langham S, Lewis J, Pooley N, Embleton N, Langham J, Han MK, et al. Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res*. 2019;20(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1213-9>.
- Gaduso S, McGovern V, Roberts J, Scullion JE, Singh D. When to use single-inhaler triple therapy in COPD: a practical approach for primary care health care professionals. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:391-401. <https://doi.org/10.2147/copd.s173901>.
- 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(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w>.
- Bhatt SP, Agusti A, Bafadhel M, Christenson SA, Bon J, Donaldson GC, et al. Phenotypes, Endotypes, and Endotypes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 208(10):1026-1041. <https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1748so>.
- 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(10082):1919-29. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30188-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30188-5).
- Mammen MJ, Lloyd DR, Kumar S, Ahmed AS, Pai V, Kunadharaju R, et al. Triple therapy versus dual or monotherapy with long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:1308-18. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202001-023oc>.
- 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;14:1539-48. <https://doi.org/10.2147/COPD.S200846>.
- Iglesias JR, Díez-Manglano J, García FL, Peromingo JAD, Almagro P, Aguilar JMV. Management of the COPD patient with comorbidities: An experts recommendation document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1015-37. <https://doi.org/10.2147/copd.s242009>.
- PROSPERO [Internet]. National Institute for Health and Care Research [citado 23 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>. 2022.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.ad>.
- McMaster University and Evidence Prime. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software] [Internet]. GRADEpro; 2022 [citado 11 feb 2023]. Disponible en: grade.org.
- Chandler J, Cumpston M, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane; 2022 [citado 18 feb 2023]. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook.
- Covidence. The World's #1 Systematic Review Tool [Internet]. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation [citado 22 feb 2023]. Disponible en: www.covidence.org.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
- Delgadoid R, Tibaud XA. Why Cohen's Kappa should be avoided as performance measure in classification. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222916. doi: 10.1371/journal.pone.0222916.
- Randolph JJ. Online Kappa Calculator [Computer software]. Online Kappa Calculator [citado 11 feb 2023]. Disponible en: <http://justusrandolph.net/kappa/>.
- RoB 2 tool: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials [Internet]. RoB 2 tool; 2019 [citado 11 feb 2023]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/riskofbias2tool/welcome/rob-2-0-tool?authuser=0>.
- The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) Version 5.4. [Computer program]. The Cochrane Collaboration; 2020. Disponible en: <https://revman.cochrane.org>.
- Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I2 in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:79. <http://doi.org/10.1186/1471-2288-8-79>.
- Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Instrument for the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses: manual. *CMAJ*. 2020;192(32):E901-E906. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200077>.
- Schünemann HJ, Brennan S, Akl EA, Hultcrantz M, Alonso-Coello P, Xia J, et al. The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE - A statement by the GRADE guidance group. *J Clin Epidemiol*. 2023;159:79-84. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200077>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence - Study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-15. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200077>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283-93. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - Inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294-302. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>.

31. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - Indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence - Publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277-82. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
33. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing Summary of Findings tables and evidence profiles - Continuous outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):173-83. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.08.001>.
34. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.* 2020;119:126-35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.10.014>.
35. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, Donald A, Ali R, Church A. Efficacy and safety of umecclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: results of two randomized studies. *Respir Med.* 2015;109(9):1155-63. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.006>. Erratum en: *Respir Med.* 2015;109(11):1493.
36. Rabe KF, Martínez 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. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916046>.
37. Martínez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Trivedi R, Jenkins M, et al. Benefits of budesonide/glycopyrrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. *Respir Med.* 2021;185:106509. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106509>.
38. van den Berge M, De Backer J, van Holsbeke C, De Backer W, Trivedi R, Jenkins M, et al. Functional respiratory imaging assessment of budesonide/glycopyrrrolate/formoterol fumarate and glycopyrrrolate/formoterol fumarate metered dose inhalers in patients with COPD: the value of inhaled corticosteroids. *Respir Res.* 2021;22(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01772-2>.
39. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(8):545-55. doi: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152.
40. Cazzola M, Andò F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(5):556-61. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2006.06.001>.
41. Ferguson GT, Rabe KF, Martínez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):747-58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8).
42. 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):1671-80. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713901>.
43. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extra-fine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30206-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30206-x).
44. Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, Elaine Jones C, Kilbride S, Lange P, et al. The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1901921. <https://doi.org/10.1183/13993003.01921-2019>.
45. 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. <https://doi.org/10.2147/copd.s216072>.
46. Marín JM, Mateos L, Roldán J, Echave-Sustaeta JM, Pascual-Guardia S, Pardo MV, et al. Efficacy of FF/UMEC/VI compared with FF/VI and UMEC/VI in patients with COPD: subgroup analysis of the Spain cohort in IMPACT. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620963021. <https://doi.org/10.1177/1753466620963021>.
47. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):745-56. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30190-0).
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. <https://doi.org/10.2147/copd.s226601>.
49. Rabe KF, Martínez FJ, Singh D, Trivedi R, Jenkins M, Darken P, et al. Improvements in lung function with budesonide/glycopyrrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler versus dual therapies in patients with COPD: a sub-study of the ETHOS trial. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:17534666211034329. <https://doi.org/10.1177/17534666211034329>.
50. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Triple inhaler versus dual bronchodilator therapy in COPD: real-world effectiveness on mortality. *COPD.* 2022;19(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1977789>.
51. Lopez-Campos JL, Carrasco-Hernandez L, Quintana-Gallego E, Calero-Acuña C, Márquez-Martín E, Ortega-Ruiz F, et al. Triple therapy for COPD: a crude analysis from a systematic review of the evidence. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466619885522. <https://doi.org/10.1177/1753466619885522>.
52. Dransfield MT, Crim C, Criner GJ, Day NC, Halpin DMG, Han MK, et al. Risk of exacerbation and pneumonia with single-inhaler triple versus dual therapy in IMPACT. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):788-98. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202002-096OC>.