

ARTÍCULO ESPECIAL

Gaceta Med de Bilbao. 2024;121(3):145-156



La triple terapia inhalada como abordaje multipatogénico de la comorbilidad cardiopulmonar del paciente con EPOC

Calderón-Montero Alberto^a

(a) CS Cerro del Aire. Sistema Madrileño de Salud. Médico de familia. Majadahonda, Madrid.

Recibido el: 8 de septiembre de 2024; aceptado el 30 de septiembre de 2024

PALABRAS CLAVE

EPOC y enfermedad cardiovascular.
Exacerbación EPOC y mortalidad.
Triple terapia EPOC y mortalidad.
Eje cardiopulmonar y EPOC.

Resumen:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad cardiovascular se encuentran íntimamente ligadas por el eje cardiopulmonar, de modo que la comorbilidad cardiopulmonar es una causa muy frecuente de hospitalización y mortalidad en el paciente con EPOC. En el último lustro, el desarrollo de la triple terapia inhalada, que permite un abordaje simultáneo y multifactorial de las alteraciones fisiopatológicas de la EPOC, ha permitido modificar el curso natural de la enfermedad al desarrollar el camino que posibilita una reducción de la mortalidad por todas las causas y posiblemente de la mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

GILTZA-HITZAK

BGBK eta bihotz-hodietako gaixotasuna.
BGBK larriagotze eta hilkortasuna.
BGBK-rentzako inhalatutako terapia hirukoitzaren hilkortasuna.
Bihotz-biriketako ardatza eta BGBK.

Arnastutako terapia hirukoitza, BGBK duen pazientearen bihotz-biriketako komorbilitatearen abordatze multipatogeniko gisa

Laburpena:

Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) eta bihotz-hodietako gaixotasuna bihotz-biriketako ardatzarekin estuki lotuta daude. Beraz, bihotz-biriketako komorbilitatea ospitaleratze- eta heriotza-kausa oso ohikoa da BGBK duen pazientean. Azken bosturtekoan, inhalatutako terapia hirukoitzaren garapenari esker, BGBKaren alterazio fisiopatologikoei aldi berean eta faktore anitzetan heltzeko aukera dago, eta gaixotasunaren bilakaera naturala aldatu ahal izan da, kausa guztiengatik hilkortasuna eta, ziurrenik, paziente horien hilkortasun kardiobaskularra murriztea ahalbidetzen duen bidea garatu baita.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

COPD and cardiovascular disease
 COPD exacerbation and mortality
 COPD triple therapy and mortality
 Cardiopulmonary axis and COPD

Inhaled triple therapy as a multipathogenic approach to cardiopulmonary comorbidity in patients with COPD**Abstract:**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular disease are closely linked by the cardiopulmonary axis. Thus, cardiopulmonary comorbidity is a frequent cause of hospitalization and mortality in patients with COPD. In the last five years, the development of triple inhaled therapy, which allows a simultaneous and multifactorial approach to the pathophysiological alterations of COPD, has allowed to modify the natural course of the disease by developing the path that enables a reduction in all-cause mortality and possibly cardiovascular mortality in these patients.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

La relación entre la enfermedad cardiovascular (ECV) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es conocida desde hace décadas y sin embargo no ha adquirido la suficiente relevancia clínica hasta hace apenas 10 años. La EPOC ha sido considerada hasta hace poco tiempo una enfermedad restringida al aparato respiratorio, con una evolución clínica crónica y progresiva de la disnea, exacerbaciones cada vez más frecuentes con hospitalizaciones, oxigenoterapia y finalmente fallecimiento a pesar de las diferentes terapias, entre las que se incluían los fármacos broncodilatadores inhalados. Sin embargo, en la última década, se ha desarrollado una nueva generación de fármacos broncodilatadores inhalados que, en combinación en triple terapia inhalada, han supuesto un gran avance en tanto en cuanto mejoran la función pulmonar, disminuyen las exacerbaciones y mejoran la calidad de vida en comparación con la terapia dual inhalada y además, hasta el momento, son los únicos que pueden disminuir la mortalidad¹. Este grupo de fármacos, que podríamos llamar como modificadores de la enfermedad, actúan sobre los diferentes mecanismos etiopatogénicos de la EPOC, lo que puede explicar su beneficio sobre la mortalidad por todas las causas y probablemente también sobre los eventos cardiovasculares, causa muy frecuente de morbilidad y mortalidad en el paciente con EPOC^{2,3}.

Evidencias epidemiológicas y fisiopatológicas del eje cardiopulmonar

La prevalencia de la ECV en la EPOC está suficientemente documentada, si bien oscila entre 15-70% en función de los estudios y las poblaciones seleccionadas⁴. Hay que tener en cuenta que en muchos de los ensayos clínicos y en algunos estudios observacionales de la EPOC, no se incluyeron pacientes con ECV establecida lo que puede infra estimar esta prevalencia. Si bien la EPOC comparte algunos de los principales factores de riesgo cardiovasculares, es muy importante tener en cuenta que las alteraciones propias de la enfermedad son asimismo un factor de riesgo independiente muy importante de ECV (Tabla 1)⁵. Por ello, la comorbilidad cardiovascular de la EPOC se extiende por todo el amplio espectro de la car-

diopatía isquémica, arritmias incluyendo fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y arteriopatía periférica.

La prevalencia de insuficiencia cardiaca (IC) en los pacientes con EPOC oscila entre 10-46%, dependiendo de las diferentes poblaciones seleccionadas⁶. En un amplio metaanálisis que incluyó 27 estudios, el riesgo de IC en la EPOC fue 2,57 superior en comparación con los pacientes sin EPOC (IC 95% 1,90-3,47)⁷. La IC es la principal causa de segundas y sucesivas hospitalizaciones del paciente con EPOC por delante de las complicaciones respiratorias y su mortalidad se relaciona directamente con las exacerbaciones⁸.

Como era de esperar dada su estrecha relación etiopatogénica, el riesgo de infarto de miocardio es entre 1.4 y 3.0 veces superior según sea la EPOC moderada o severa respectivamente en comparación con los pacientes sin EPOC⁹. Además, también existe evidencia de que las exacerbaciones de EPOC pueden aumentar el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares agudos (infarto de miocardio e ictus isquémico)¹⁰. En el caso de un estudio retrospectivo que analiza precisamente esta asociación¹⁰ se llega a observar cómo el riesgo de sufrir un infarto de miocardio se incrementa en un 58% o un 158% en los 90 días tras una exacerbación EPOC moderada o severa (respectivamente) en comparación con un periodo sin exacerbaciones. En este mismo estudio, el riesgo de sufrir un ictus isquémico se incrementa en un 45% o un 97% en los 90 días tras una exacerbación EPOC moderada o severa respectivamente. De ahí la necesidad de intervenir lo antes y lo más intensivamente posible en el ámbito ambulatorio sobre éstas últimas. No se debe olvidar tampoco, que el riesgo de infarto de miocardio no se circunscribe al tiempo de hospitalización, sino que se mantiene incrementado después del alta al menos 6-8 meses¹¹ lo que debe implicar un estrecho seguimiento ambulatorio de estos pacientes con una amplia colaboración entre especialidades, entre los cuales, Atención Primaria tiene un papel muy destacado.

Con referencia a las arritmias, la EPOC se asocia con un aumento en la incidencia de arritmias ventriculares, fibrilación auricular y muerte súbita cardiaca¹². La severidad de las arritmias se relaciona con la severidad de

Tabla I
Factores de riesgo para eventos cardiovasculares en la EPOC

Factores de riesgo comunes	Factores dependientes de la EPOC
Tabaco	Inflamación sistemática crónica de baja intensidad
Edad	Alteraciones de la función plaquetaria
Factores de riesgo Cardiovascular	Disfunción endotelial
Polución ambiental	Estrés oxidativo
Sobrepeso	Hipoxia
Antecedentes familiares de ECV	Hipercapnia
	Desarrollo pulmonar incompleto
	Alteraciones de la función pulmonar
	Degradación de la elastina
	Alteraciones sistema proteasas/anti-proteasas
	Efectos secundarios de los broncodilatadores
	Infra diagnóstico e infra tratamiento de la ECV
	Senescencia celular acelerada
	Leucocitosis y monocitosis en la EPOC

la EPOC, la edad, las exacerbaciones y la obstrucción al flujo aéreo. La hipoxia, la hipercapnia, la desaturación nocturna, el daño miocárdico directo, la disfunción ventricular, la dilatación auricular y algunos tratamientos broncodilatadores como los β -adrenérgicos de corta duración explican al menos parcialmente, la elevada incidencia de arritmias¹³.

Muchos son los factores que están implicados en la comorbilidad cardiopulmonar de la EPOC. Como ya ha sido comentado previamente, algunos de ellos son comunes a ambas patologías (Tabla I). Sin embargo, las alteraciones propias de la EPOC tienen un impacto muy específico en las complicaciones cardiovasculares.

- La respuesta sistémica inflamatoria de la EPOC es la principal hipótesis que la relaciona con la ECV. Múltiples estudios han demostrado como diferentes biomarcadores de ECV se encuentran elevados en la EPOC^{14,15,16}. La consecuencia de este estado de inflamación crónica subaguda sistémica es la alteración de la estructura arterial, con desarrollo, progresión y en su caso desprendimiento de la placa aterosclerótica, mecanismos principales de la enfermedad coronaria y de la arteriopatía periférica.
- Otro de los mecanismos intrínsecos de la EPOC responsables de las complicaciones cardiovasculares es la hiperinsuflación pulmonar¹⁷. La distensión de los pulmones reduce el espacio de la caja torácica para el corazón y sus vasos lo que afecta directamente a la función cardíaca. Como consecuencia de ello, se produce una disfunción diastólica tanto de cavidades izquierdas como derechas, con dilatación de aurículas y propen-

sión a las arritmias cardíacas. Así mismo, la elevación de la presión en la circulación pulmonar y con el tiempo el desarrollo de hipertensión pulmonar predispone al desarrollo de hipertrofia ventricular derecha que se transmite retrógradamente a la aurícula derecha y circulación venosa de retorno. Todas estas alteraciones pueden acabar afectando a las cavidades izquierdas y al gasto cardíaco.

- Una de las consecuencias inmediatas de las alteraciones parenquimatosas pulmonares de la EPOC es la hipoxemia que potencia la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, altera el remodelado y la función endotelial y aumenta la presión del circuito pulmonar, produciendo hipertrofia ventricular derecha y dilatación de aurícula derecha¹⁸. Sobre la circulación coronaria, la hipoxia reduce el aporte de oxígeno al miocardio, lo que predispone a la isquemia coronaria y al IAM tipo 2, por desequilibrio del balance aporte/necesidad de oxígeno¹⁹.
- La hipercapnia en la EPOC es también un factor de riesgo de mortalidad y complicaciones cardiovasculares. La obesidad, la hiperinsuflación, el broncoespasmo, la hipersecreción mucosa, las alteraciones de la ventilación/perfusión y la inflamación del epitelio conducen a la hipoventilación alveolar y a la elevación del CO₂. Estos niveles elevados alteran el epitelio pulmonar, aumentan la inflamación y la inmunidad, predisponen a las infecciones, potencian la vasoconstricción del territorio pulmonar afectando a las cavidades derechas e interfieren en el flujo coronario²⁰.

- Las alteraciones de la coagulación, la trombocitosis, la leucocitosis, la policitemia, la disfunción plaquetaria y las alteraciones del endotelio contribuyen a la mayor incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con EPOC, con especial relevancia sobre la enfermedad aterosclerótica²¹. Durante las exacerbaciones, la activación de la inflamación sistémica subaguda es un potente factor de riesgo que estimula las alteraciones hemostáticas pudiendo desencadenar los eventos cardiovasculares, tanto durante la hospitalización como en los meses posteriores.

Impacto de la terapia broncodilatadora inhalada sobre la comorbilidad cardiopulmonar

Los sucesivos ensayos clínicos han demostrado un beneficio indudable del tratamiento broncodilatador inhalado sobre las exacerbaciones, la función pulmonar y la calidad de vida del paciente con EPOC^{22,23,24,25,26}. Mas recientemente, dos ensayos clínicos con triple terapia inhalada han mostrado por primera vez en la EPOC poder reducir la mortalidad por todas las causas en comparación con la doble terapia inhalada^{27,28}.

El primer estudio relevante que evaluó el efecto de la terapia inhalada sobre las complicaciones cardiovasculares fue un subanálisis del estudio TORCH en 2010²⁹. Es importante destacar que, en este estudio, el objetivo principal analizó el efecto de una doble terapia con salmeterol 50 µg y fluticasona 500 µg (STF) frente a placebo y a cada uno de los componentes en monoterapia sobre la mortalidad por todas las causas en un periodo de seguimiento de 3 años. El resultado reflejó un nivel de no significación en el límite ($p=0.052$), y sin embargo, mostró el camino a lo que posteriormente se ha visto en los ensayos con triple terapia^{27,28}. Con respecto a las complicaciones cardiovasculares, la combinación de STF redujo en un 24% la incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con placebo (110 vs 142 eventos cardiovasculares/1000 persona/año, 20.8% vs 24.2% respectivamente). La combinación de STF también fue superior frente a ambos inhaladores en monoterapia (22.7% para salmeterol y 24.3% para fluticasona). El beneficio cardiovascular de STF en comparación con placebo se mantuvo para los efectos adversos serios (SAEs) (11.3% vs 14.6%), para los eventos isquémicos (11.3% vs 14.6%) y para la mortalidad cardiovascular (4.0% vs 4.6%). Si bien los eventos cardiovasculares eran reportados por los investigadores, un comité específico adjudicaba de forma ciega los SAEs. Los resultados del estudio TORCH por tanto, mostraban los beneficios cardiovasculares de la doble terapia inhalada (LABA/CI) sobre la monoterapia inhalada.

La seguridad del tratamiento broncodilatador y en especial de los LABA demostradas en el estudio TORCH, permitió evaluar en el estudio SUMMIT el efecto de la combinación de vilanterol 25 µg y furoato de fluticasona 100 µg (VLFF) frente a ambos en monoterapia y frente a placebo sobre la mortalidad por todas las causas, mor-

talidad cardiovascular y función pulmonar²³. La reducción de un 12% en la mortalidad por todas las causas y de un 7% en la variable cardiovascular combinada no alcanzó significación estadística (RR 0.88; IC95% 0.74-1.04 y RR 0.93; IC95% 0.75-1.14 respectivamente). La función pulmonar medida por el FEV1 y la reducción de las exacerbaciones fueron significativamente favorables para la combinación VLF. Varios aspectos fueron especialmente relevantes en los resultados de este estudio:

- La doble terapia inhalada (LABA/CI) era superior a la monoterapia en la reducción de exacerbaciones y en la mejoría de la función pulmonar. La reducción anual del FEV1 fue de 8ml para VLFF frente a los 25 ml/año de descenso anual en población general²³.
- La mortalidad cardiovascular supuso el 43% de la total, frente a un 23% por cáncer y un 13% de causa respiratoria, lo que suponía una evidencia más sobre la importancia de la comorbilidad cardiovascular en el paciente con EPOC.
- Al igual que en el estudio TORCH, la combinación LABA/CI mostró ser al menos igual de segura que placebo o los componentes por separado con respecto a las complicaciones cardiovasculares consideradas tanto como variable compuesta como de forma específica cada componente.
- La dosis en el estudio TORCH fue de 1000 µg/día de propionato de fluticasona mientras que en el estudio SUMMIT fue de 100 µg/día de furoato de fluticasona. Es importante resaltar que el furoato de fluticasona es un glucocorticoide más moderno y más potente que el propionato de fluticasona, por lo que debe ser considerada esta circunstancia a la hora de evaluar el efecto de la VLFF sobre la mortalidad cardiovascular. La importancia de los CI sobre las complicaciones cardiovasculares se comentará más adelante.
- El seguimiento a 3 años de 16.590 pacientes y la adjudicación de eventos por un comité específico reforzaron la seguridad cardiovascular de la doble terapia inhalada.

Los resultados de la doble terapia broncodilatadora y la etiopatogenia de la EPOC dejaban abierto el camino a evaluar el efecto de la triple terapia inhalada sobre la comorbilidad cardiopulmonar. Un programa de tres estudios comparó la triple terapia (formoterol 6µg / glycopirronio 12.5 µg / budesónida 100 µg, FGB) frente a LABA/ICS (TRILOGY 2016), LAMA o TT abierta (TRINITY, 2017) y LAMA/LABA (TRIBUTE, 2018)^{24,25,26}. En todos los estudios se incluyeron pacientes con EPOC severo o muy severo, con antecedentes de exacerbaciones y en tratamiento previo con LABA/IC (entre el 61 y 74%). Los estudios se diseñaron para evaluar las exacerbaciones, la función pulmonar por medio del FEV1 y la disnea como objetivos principales en un seguimien-

to de 54 semanas. Entre los objetivos no se incluyeron variables finales de mortalidad. Aunque el número de exacerbaciones fue en general menor de las esperadas, la triple terapia demostró de forma homogénea y estadísticamente significativa reducir el número de exacerbaciones un 15% frente a LAMA/LABA (TRIBUTE), un 20% frente a LAMA en monoterapia (TRINITY) y un 23% frente a LABA/ICS (TRILOGY). Asimismo, el FEV₁ tanto predosis como posdosis se redujo menos en todos los casos con la TT. De este programa se pueden extraer adicionalmente una serie de conclusiones:

- La triple terapia demuestra ser superior a cualquier doble terapia o monoterapia en la disminución de las exacerbaciones y en la mejora de la función pulmonar, lo que la sitúa en una situación preferencial en el tratamiento del paciente EPOC con antecedentes de exacerbaciones moderadas o severas. Hay que tener en cuenta que la incidencia de eventos cardiovasculares se relaciona estrechamente tanto con las exacerbaciones moderadas como con las severas¹⁰.
- No se encontró un efecto homogéneo en función del número de eosinófilos, si bien el beneficio parecía ser más intenso cuando el nivel era superior a 200 eosinófilos/mm³ (TRIBUTE).
- Como se ha mencionado previamente, ninguno de los estudios se diseñó para evaluar la mortalidad ni la incidencia de eventos cardiovasculares por lo que los resultados deben interpretarse con mucha cautela con respecto a estas variables. En general, no hubo mayor mortalidad por todas las causas ni aumento en la incidencia de MACE con la TT en comparación con la doble terapia y la monoterapia con LAMA, si bien la incidencia de eventos mortales fue muy baja lo que dificulta su interpretación. En un metaanálisis posterior que incluyó los tres estudios, no se encontró una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (-26%, p=0.066)³⁰.

Una vez demostrado el beneficio de la TT en comparación con la terapia inhalatoria dual sobre las exacerbaciones y la función pulmonar, se procedió a valorar su posible impacto sobre la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular. El primer estudio publicado que estimó este efecto fue el estudio IMPACT que incluyó a 10,355 pacientes con EPOC con FEV₁<50% y exacerbaciones previas²⁷. La TT con furoato de fluticasona 100 µg / umeclidinio 62.5 µg / vilanterol 25, (FFUV) redujo las exacerbaciones moderadas/severas en un 15% frente a furoato de fluticasona/vilanterol (RR 0.85; IC95%, 0.80-0.90, p<0.001) y en un 25% frente a umeclidinio/vilanterol (RR 0.75; IC95% 0.70-0.81, p<0.001). Como objetivo secundario predefinido, se observó que la TT reducía en un 42% (RR 0.58; IC95% 0.38-0.88, p=0.01) la mortalidad por todas las causas en comparación con la terapia dual LAMA/

LABA cuando se analizó en pacientes en tratamiento y en un 28% (RR 0.72; IC95% 0.53-0.99, p=0.042) cuando se analizó por intención de tratar³¹ (Tabla II). Fue el primer estudio que mostró un posible beneficio sobre la mortalidad en los pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones. El efecto de la TT sobre las complicaciones cardiovasculares se analizó en un subestudio en el que globalmente no se encontraron diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con los dos tipos de doble terapia inhalada³², lo que confirmaba aún más la seguridad cardiovascular que ya había sido demostrada previamente. Los resultados fueron homogéneos tanto para los eventos adversos serios como para los efectos adversos mortales e independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares basales.

El segundo y hasta el presente último estudio que mostró beneficios en términos de mortalidad fue el ETHOS que incluyó a 8509 pacientes entre 40-80 años con un FEV₁<50% y antecedentes de exacerbaciones²⁸. El objetivo principal fue comparar dos dosis de triple terapia de formoterol/glicopirronio/budesonida (320 o 160 µg) frente a las dobles terapias de glicopirronio 18 µg / formoterol 9.6 µg (LABA/LAMA) y formoterol 9.6 µg / budesonida 320 µg (LBA/CI) en la incidencia de exacerbaciones. La TT de budesonida 320 µg (TT320) redujo la incidencia de exacerbaciones en un 24% (p<0.001) frente a LAMA/LABA y en un 13% frente a LABA/CI (p=0.003) (28). La mortalidad por todas las causas, que fue un objetivo secundario, mostró una reducción del 49% (RR 0.51; IC95% 0.33-0.80, p=0.0035) en comparación con la terapia dual LAMA/LABA (33). La TT con budesonida 160 µg mostró una tendencia favorable no estadísticamente significativa. Los beneficios fueron independientes de las exacerbaciones previas, y de la terapia con corticoides inhalados en la inclusión. Al igual que en el estudio SUMMIT, la mortalidad cardiovascular fue superior a la mortalidad de origen respiratorio (67 casos vs 34). Con respecto a la mortalidad cardiovascular, la TT320 mostró una tendencia favorable en comparación con LAMA/LABA (tabla 2) y TT160, si bien el estudio no se diseñó para evaluar esta variable y el número de eventos fue pequeño, por lo que los resultados no son concluyentes³³.

Recientemente dos metaanálisis han evaluado el impacto de la triple terapia sobre las exacerbaciones y la mortalidad. El metaanálisis de Lee et al. muestra como la triple terapia reduce significativamente más las exacerbaciones que cualquier otra terapia inhalada, reduce la mortalidad por todas las causas (RR 0.43; IC95% 0.11-0.75) y muestra una tendencia no significativa en la reducción de la mortalidad cardiovascular³⁴. Koarai et al.³⁵ analizan en otro metaanálisis la mortalidad por todas las causas entre la triple terapia y el tratamiento LABA/LAMA encontrado una reducción del 34% en favor de la TT (RR 0.34; IC95% 0.50-0.87).

En consecuencia, los resultados de los ensayos clínicos y algunos metaanálisis permiten extraer una serie

Tabla II
Resultados de los estudios ETHOS e IMPACT sobre variables finales

	ETHOS	IMPACT
N / edad (años)	8509 / 64.6 – 64.8	10355 / 65.2 – 65.3
Fármaco de estudio	Glicopirronio 18ug/Formoterol 9.6µg/ Budesonida 160 o 320µg	Umeclidinio 62.5 µg / Vilanterol 25 µg / Fluticasona 100µg
Comparador	Glicopirronio 18ug/Formoterol 9.6µg (LAMA + LABA) Formoterol 9.6µg/Budesonida 320µg (LABA + CI)	Umeclidinio 62.5 µg / Vilanterol 25 µg (LAMA + LABA) Vilanterol 25µg / Fluticasona 100 µg (LABA + CI)
FEV1 (50-79% / 30-49% / <30%)	28.1-28.8 / 59.9-61.1 / 10.2-11.6	37-35/47-49/16-15
Exacerbaciones previas (%) moderadas o severas	55.9-57.1	68 – 70
Exacerbaciones previas (%) severas	21.8-24	23.0 – 30.0
Enfermedad cardiovascular previa (%)	32.1-29.8	28 – 29
Corticoides inhalados a la inclusión	79.8 – 81.5	73.2 – 76.9
Mortalidad por todas las causas (ITT)	-49% (0.3-0.80, p=0.0035)	-28% (0.53-0.99, p=0.042)
Mortalidad por todas las causas (OT)	-50% (0.30-0.81, p=0.0056)	-42% (0.38-0.88, p=0.011)
Mortalidad cardiovascular (%)	0.5/14 (11/29)	0.6/9 (26/20)
Mortalidad de origen respiratorio (%)	0.3/0.4 (7/8)	0.6/0.8 (25/19)
Reducción de las exacerbaciones severas	-20% (p=0.02)	-34% (p<0.01)

Los porcentajes se expresan por cada 100 pacientes. En la mortalidad por todas las causas se incluye el intervalo de confianza al 95%, así como el valor de significación alfa

ITT: análisis por intención de tratar. OT: análisis por pacientes en tratamiento. N: número de pacientes incluidos

de conclusiones útiles para la utilización de la triple terapia inhalada en la práctica clínica habitual:

- La TT inhalada ha demostrado reducir la incidencia de exacerbaciones y mejorar la función pulmonar en comparación con las terapias inhaladas duales, lo que le pone en una situación de privilegio en el tratamiento del paciente con EPOC
- Los beneficios de la TT han sido demostrados en pacientes con EPOC (de moderado a muy severo) con antecedentes de exacerbaciones, lo cual no excluye que puedan tener beneficios también en otros pacientes de menor riesgo.
- La TT ha sido la primera y única estrategia terapéutica hasta el momento que al menos sugiere reducir la mortalidad por todas las causas en los pacientes con EPOC, lo cual debe

tenerse muy en cuenta a la hora de plantear el tratamiento personalizado en estos pacientes. Por ello, las triples terapias con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol y formoterol/glicopirronio/budesonida son las únicas terapias inhaladas incluidas en la GOLD24³⁶ con evidencia para reducir la mortalidad por todas las causas. Se basan para ello en los resultados de los estudios IMPACT y ETHOS.

- La TT ha demostrado ser segura desde el punto de vista cardiovascular y en algunos casos podría tener un efecto beneficioso que aún está por demostrar definitivamente
- La TT permite un abordaje multi etiopatogénico del paciente con EPOC, lo cual es similar al abordaje de otras patologías crónicas como la HTA, diabetes mellitus o insuficiencia cardiaca.

- El rango de dosis y el tipo de corticoide inhalado puede influir en la protección cardiovascular. En el estudio ETHOS, los beneficios cardiovasculares fueron superiores con la TT320 en comparación con la TT160, lo que sugiere una relación dosis dependiente de los corticoides inhalados. En el estudio TORCH²², los beneficios cardiovasculares pudieron asociarse en parte a la alta potencia utilizada con propionato de fluticasona (1000 µg/día). En el SUMMIT²³, se utilizaron dosis de 100 µg de furoato de fluticasona que como se ha mencionado antes es un corticoide inhalado de más reciente desarrollo y más potente, por lo que su impacto sobre los eventos cardiovasculares debe ser analizado considerando esta diferencia.
- Como resumen, existen datos que sugieren que la triple terapia puede reducir la mortalidad cardiovascular como consecuencia de mejorar la hemodinámica cardíaca y la hipoxia y de reducir la actividad inflamatoria sistémica crónica y aguda durante las exacerbaciones.

Seguridad de la triple terapia inhalada

Una vez demostrada de forma contundente la superioridad de la triple terapia inhalada sobre la doble terapia inhalada en la reducción de las exacerbaciones, en la mejora de la función pulmonar, en la disnea y de forma exploratoria sobre la mortalidad por todas las causas, parece relevante valorar la seguridad sobre las complicaciones respiratorias. Anteriormente se ha comentado el impacto en general beneficioso de los corticoides inhalados sobre la mortalidad cardiovascular, en particular la de etiopatogenia aterosclerótica. En contrapartida, existe cierta controversia sobre el efecto de los corticoides inhalados sobre la incidencia de neumonías (Tabla 3). Los resultados del estudio TORCH mostraron cómo la incidencia de neumonías en los grupos que contenían propionato de fluticasona prácticamente duplicaba a los grupos de placebo o salmeterol en monoterapia. Sin embargo, tanto en el estudio SUMMIT²³ como en el programa TRIBUTE, TRINITY^{25,26} no se encontraron diferencias en la incidencia de neumonías mortales o no mortales. Varios aspectos son necesarios considerar en los resultados anteriormente mencionados:

- En el estudio TORCH se utilizaron dosis altas de propionato de fluticasona (1000 µg/día) en comparación con 100 µg/día de furoato de fluticasona (SUMMIT) y budesonida 400 µg (TRINITY, TRILOGY, TRIBUTE). Las dosis elevadas de corticoides inhalados pueden tener un efecto protector sobre la mortalidad cardiovascular, pero aumentan la incidencia de neumonías e infecciones micóticas³⁷.
- Aunque en el estudio TORCH se produjo un aumento importante en la incidencia de neumonías como efecto adverso, la incidencia de

neumonías mortales fue similar en el grupo de LAMA/CI en comparación con placebo o salmeterol (Tabla III). Es decir, la mayor incidencia de neumonías no afectaba a la mortalidad por todas las causas, probablemente porque existen tratamientos adecuados para combatir estas infecciones. Este aspecto es importante a la hora de considerar la elección del tratamiento personalizado y la elección del corticoide inhalado en función del riesgo cardiopulmonar del paciente.

- La incidencia de neumonías fue realmente baja en los estudios de triple terapia TRINITY y TRIBUTE^{25,26}, a pesar de incluir pacientes con EPOC severo/muy severo con antecedentes de exacerbaciones y por lo tanto de mayor riesgo cardiopulmonar. Ello probablemente refleje el menor riesgo de neumonía cuando se utilizan corticoides inhalados a dosis bajas.

Al analizar la incidencia de neumonías en los estudios IMPACT y ETHOS^{27,28}, se pueden extraer los siguientes comentarios:

- En primer lugar, la incidencia de neumonías como efecto adverso fue superior en la triple terapia en comparación con las terapias sin corticoides inhalados (LABA/LAMA): 8% vs 5% y 4.6% vs 2.9% para IMPACT y ETHOS respectivamente.
- La incidencia de neumonías fue claramente inferior a las registradas en el estudio TORCH y similar a las del estudio SUMMIT, lo cual puede explicarse en parte por las diferentes dosis de corticoides inhalados utilizadas
- El impacto de las neumonías sobre la mortalidad por todas las causas fue neutro, sin encontrarse diferencias en las neumonías mortales entre la triple terapia y la terapia LAMA/LABA.
- La incidencia de neumonías mortales fue realmente muy baja, con un número absoluto de 3/2 y 2/3 (54 semanas) para triple terapia vs LAMA/LABA en los estudios IMPACT y ETHOS respectivamente.
- En definitiva, en su conjunto, la triple terapia aumenta de forma moderada la incidencia de neumonías como efecto adverso, pero no afecta a la mortalidad por todas las causas ni a la mortalidad cardiovascular dado que se ha demostrado de forma consistente que no hay diferencias en la incidencia de neumonías mortales.
- La utilización de corticoides inhalados en dosis más baja y con un índice terapéutico más alto (38) como el furoato de fluticasona, permite mantener la seguridad en la incidencia de complicaciones respiratorias mientras tiene un efecto favorable sobre la mortalidad por todas las causas y probablemente sobre la mortalidad cardiovascular.

Tabla III

Comparación en la incidencia de neumonías entre el tratamiento con corticoides inhalados y sin corticoides inhalados en los principales ensayos clínicos randomizados (tabla de elaboración propia a partir de los datos de los estudios incluidos)

Estudio	Tratamientos	EA (%)	EAs (%)	Comentarios
TORCH (22)	LAMA+CI vs placebo (n)	20.9/11.0	0.008/0.006* (12/10)	Diagnóstico sin pruebas objetivas Mayor riesgo si FEV1 < 50%, edad >55 y IMC >25 y exacerbaciones previas
	LAMA+CI vs salmeterol (n)	20.9/11.8	0.008/0.007* (12/11)	
SUMMIT (23)	LAMA+CI vs placebo	6/5		Sin diferencias significativas. Probable baja colonización bacteriana en EPOC moderado
	LAMA+CI vs vilanterol	6/4		
TRINITY (25)	LAMA+LABA+CI vs triotropio	3/2	2/2 *	Sin diferencias en la incidencia de neumonías mortales y no mortales
TRIBUTE (26)	LAMA+LABA+CI vs LAMA+LABA	4/4	2/2 *	
IMPACT (27)	LAMA+LABA+CI vs LAMA+LABA	8/5 (317/97)	0.00075/0.0009* (3/2)	Las neumonías no aumentan la mortalidad
ETHOS (28)	LAMA+LABA+CI vs LAMA+LABA (n)	4.6/2.9 (98/61)	0.0009/0-001* (2/3)	

Los resultados se expresan en porcentajes y en valor absoluto (n) entre paréntesis

*neumonías mortales. EA efecto adverso. EAs efecto adverso serio. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Triple terapia inhalada como abordaje multipatogénico de la EPOC

Como se ha comentado previamente, hasta el desarrollo y publicación de los estudios IMPACT²⁷ y ETHOS²⁸, los beneficios del tratamiento broncodilatador se circunscribían a variables intermedias como la función pulmonar y las exacerbaciones. Fue la triple terapia inhalada la que dio un paso más en el tratamiento de la EPOC, al evaluar el efecto de la triple broncodilatación sobre las variables de resultado como la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular. A partir de ese momento, cambia el paradigma del tratamiento de la EPOC, al disponer de unos fármacos que modifican el curso natural de la enfermedad.

En las primeras décadas de este siglo, se ha ido verificando cómo el tratamiento de muchas de las enfermedades crónicas relacionadas con la morbilidad y mortalidad cardiovascular se basa en un abordaje multi etiopatogénico de la enfermedad. Así, por ejemplo, tanto en diabetes mellitus tipo 2 como en insuficiencia cardíaca, los tratamientos han pasado de tener algoritmos longitudinales y secuenciales a algoritmos transversales, intentando desde un principio abordar la enfermedad con múltiples fármacos simultáneamente. El resultado ha sido la reducción de la mortalidad en muchos de los ensayos clínicos y estudios de vida real^{39,40}.

Los resultados de la triple terapia inhalada sobre la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular en el paciente con EPOC, si parece que apoyan la hipótesis de que el abordaje farmacológico transversal, precoz e intensivo que actúe sobre los diferentes mecanismos fisiopatológicos alterados tiene un efecto beneficioso superior a la terapia dual inhalada, si bien es necesario que los resultados se confirmen con estudios que tengan como variable principal la mortalidad.

Como se desarrolla en la tabla IV, diferentes alteraciones están presentes en la fisiopatología de la EPOC y no todos los tratamientos inhalados actúan sobre todas ellas. La combinación de diferentes fármacos inhalados (broncodilatadores y corticoides inhalados) permite actuar sobre un mayor número de mecanismos fisiopatológicos implicados en la morbilidad y mortalidad del paciente.

Un primer beneficio evidente de la triple terapia es su efecto sobre la variable intermedia de las exacerbaciones. La doble terapia ya había demostrado reducir las exacerbaciones frente a placebo o monoterapia y sin embargo no redujo la mortalidad. En los casos de la asociación LAMA/LABA, la ausencia de corticoides inhalados puede estar influyendo en la falta de beneficios sobre la mortalidad cardiovascular, en tanto en cuanto, estos fármacos han demostrado reducir la inflamación subaguda sistémica y la activación de biomarcadores

Tabla IV
Abordaje multi patogénico de la EPOC

Mecanismos fisiopatológicos en la EPOC	Efectos de los fármacos broncodilatadores
Inflamación bronquial Obstrucción crónica al flujo aéreo	Corticoides inhalados
Hipersecreción mucosa Obstrucción crónica al flujo aéreo	Mucolíticos / Corticoides inhalados
Broncoconstricción Obstrucción crónica al flujo aéreo	LABA / LAMA
Atrapamiento aéreo	
Inflamación sistémica	Corticoides inhalados
Aterosclerosis generalizada Cardiopatía isquémica/ictus	Corticoides inhalados
Hiperinsuflación pulmonar Disfunción/insuficiencia cardiaca	¿LAMA-LABA?
Disfunción endotelial/estado protrombótico IAM/ictus	LAMA / LABA Corticoides inhalados
Destrucción parénquima alveolar (enfisema) Alteración difusión	
Disfunción caja torácica	

de enfermedad aterosclerótica que se produce durante las exacerbaciones severas⁴¹. Con respecto a la combinación LABA/CI qué si incluye corticoides inhalados, la asociación de un LAMA que ya demostró previamente su beneficio en monoterapia⁴², amplía el espectro de actuación sobre factores tan determinantes como la hiperinsuflación y el atrapamiento aéreo, pudiendo por esta triple vía mejorar la función cardiaca.

Al actuar por una triple vía sobre la fisiología pulmonar, se mejoran los parámetros funcionales pulmonares en mayor medida que con terapias duales, lo que puede mejorar la hipoxemia, y como consecuencia disminuir la resistencia vascular del territorio pulmonar y la post-carga del ventrículo y aurícula derechas, así como aumentar el gasto cardiaco⁴³.

Algunos estudios han demostrado que la actuación precoz con la triple terapia no solo reduce las exacerbaciones severas, sino también las moderadas que igualmente se relacionan con la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular^{44, 45}. Al igual que en las patologías crónicas anteriormente mencionadas^{39, 40}, los beneficios sobre la mortalidad cardiovascular son más probables en las fases intermedias de la EPOC (moderada o severa) donde el efecto y beneficio de los fármacos es superior que en las fases avanzadas (muy severa).

En resumen, como principales puntos de reflexión podemos considerar:

1. La comorbilidad cardiovascular es muy frecuente en el paciente EPOC siendo en ocasiones la principal causa de hospitalización y mortalidad

2. Las implicaciones clínicas de la EPOC son consecuencia de múltiples alteraciones fisiopatológicas
3. La triple terapia inhalada permite un abordaje más amplio y extenso de los mecanismos alterados en la EPOC
4. La triple terapia mejora la funcionalidad pulmonar y disminuye las exacerbaciones en comparación con terapias inhalatorias duales
5. El abordaje farmacológico multifactorial y simultaneo que permite la triple terapia es el único que hasta el momento puede reducir tanto la mortalidad por todas las causas como posiblemente la mortalidad cardiovascular (estudios IMPACT y ETHOS)
6. Los beneficios definitivos en términos de variables duras de resultado deben ser confirmados en estudios específico

Declaraciones de autoría

Alberto Calderón es el autor del artículo en exclusiva.

Financiación

Este artículo ha sido financiado por Faes Farma.

Conflictos de interés

El autor declara haber recibido remuneraciones dinerarias por conferencias, cursos y asesoría científica relacionadas con la temática del presente artículo, de Astra Zeneca, Glaxo, Menarini y Novartis.

Bibliografía

- Papaioannou AI, Hillas G, Loukides S, Vasilakopoulos T. Mortality prevention as the centre of COPD management. *ERJ Open Res.* 2024 Jun 17;10(3):00850-2023. doi: 10.1183/23120541.00850-2023. PMID: 38887682; PMCID: PMC11181087.
- Mintz M, Barjaktarevic I, Mahler DA, Make B, Skolnik N, Yawn B, Zeyzus-Johns B, Hanania NA. Reducing the Risk of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pharmacotherapy: A Narrative Review. *Mayo Clin Proc.* 2023 Feb;98(2):301-315. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.09.007. PMID: 36737119.
- Roque A, Taborda-Barata L, Cruz AA, Viegi G, Maricoto T. COPD treatment - a conceptual review based on critical endpoints. *Pulmonology.* 2023 Sep-Oct;29(5):410-420. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.02.015. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37030998.
- Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:728--35.
- Calderón Montero A. El eje cardiopulmonar y la mortalidad cardiovascular en el paciente EPOC [Cardiopulmonary axis and cardiovascular mortality in patients with COPD]. *Semergen.* 2023 May-Jun;49(4):101928. Spanish. doi: 10.1016/j.semerng.2023.101928. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36796228.
- Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:130--9. <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfn013>.
- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3:631--9.
- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Newby DE, Pragman AA, Vestbo J, Yates JC, Niewoehner DE; SUMMIT Investigators. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jul 1;198(1):51-57. doi: 10.1164/rccm.201711-2239OC. PMID: 29442524; PMCID: PMC6913068.
- Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Heminway H, Wedzicha J, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2015;101:1103--10. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307251>.
- Rothnie KH, Connell O, Mullerova H, Smeeth L, Pearce N, Douglas I, et al. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Aug;15:935--46. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201710-815OC>.
- Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015 Sep 11;5(9):e007824. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007824. PMID: 26362660; PMCID: PMC4567661.
- Liu X, Chen Z, Li S, Shuo X. Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Arrhythmia Risks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Sep 30;8:732349. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.732349>.
- Kim EK, Lee E, Park JE, Lee JS, Choi HS, Park B, Sheen SS, Park KJ, Rhee CK, Lee SY, Yoo KH, Park JH. Cardiovascular Events According to Inhaler Therapy and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024 Jan 19;19:243-254. doi: 10.2147/COPD.S433583. PMID: 38269030; PMCID: PMC10806337.
- Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107:1514--9.
- Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:93--102.
- Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, Di Lorenzo VAP, Marott JM, Schuetz P, Watz H, Waschki B, Müllerova H, Polkey MI, Wilkinson IB, Wood AM. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2019 May;74(5):439-446. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211855. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617161; PMCID: PMC6484697.
- André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J; GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology.* 2019 May-Jun;25(3):168-176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30527374.
- Savla JJ, Levine BD, Sadek HA. The Effect of Hypoxia on Cardiovascular Disease: Friend or Foe?

- High Alt Med Biol. 2018 Jun;19(2):124-130. doi: 10.1089/ham.2018.0044. PMID: 29939783.
19. Goedemans L, Bax JJ, Delgado V. COPD and acute myocardial infarction. *Eur Respir Rev.* 2020 Jun 23;29(156):190139. doi: 10.1183/16000617.0139-2019. PMID: 32581139; PMCID: PMC9488987.
 20. Csoma B, Vulpi MR, Dragonieri S, Bentley A, Felton T, Lázár Z, Bikov A. Hypercapnia in COPD: Causes, Consequences, and Therapy. *J Clin Med.* 2022 Jun 2;11(11):3180. doi: 10.3390/jcm11113180. PMID: 35683563; PMCID: PMC9181664.
 21. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al., Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367:1310-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107477>.
 22. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007 Feb 22;356(8):775-89. doi: 10.1056/NEJMoa063070. PMID: 17314337.
 23. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Martinez F, Yates J, Newby DE; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 30;387(10030):1817-26. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27203508.
 24. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Sep 3;388(10048):963-73. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27598678.
 25. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. 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 May 13;389(10082):1919-1929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28385353.
 26. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, Guasconi A, Montagna I, Vezzoli S, Petruzzelli S, Scuri M, Roche N, Singh D. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X. Epub 2018 Feb 9. Erratum in: *Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1022. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30504-X. PMID: 29429593.
 27. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Martinez FJ, Singh D, Tabberer M, Wise RA, Pascoe SJ; IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018 May 3;378(18):1671-1680. doi: 10.1056/NEJMoa1713901. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29668352.
 28. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):35-48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32579807.
 29. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Crim C, Willits LR, Yates JC, Vestbo J; TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax.* 2010 Aug;65(8):719-25. doi: 10.1136/thx.2010.136077. PMID: 20685748.
 30. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, Petruzzelli S, Scuri M, Guasconi A, Vezzoli S, Singh D. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2018 Dec 13;52(6):1801230. doi: 10.1183/13993003.01230-2018. PMID: 30209195.
 31. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Lettis S, Manchester P, Martin N, Midwinter D, Morris A, Pascoe SJ, Singh D, Wise RA, Martinez FJ. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 15;201(12):1508-1516. doi: 10.1164/rccm.201911-2207OC. PMID: 32162970; PMCID: PMC7301738.
 32. Day NC, Kumar S, Criner G, Dransfield M, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kaisermann MC, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Martin N, Martinez FJ, Singh D, Wise R, Lipson DA. 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 Jun 5;21(1):139.

- doi: 10.1186/s12931-020-01398-w. PMID: 32503599; PMCID: PMC7275457.
33. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, Rossman K, St Rose E, Trivedi R, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Mar 1;203(5):553-564. doi: 10.1164/rccm.202006-2618OC. PMID: 33252985; PMCID: PMC7924571.
 34. Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019 Nov 15;16(11):e1002958. doi: 10.1371/journal.pmed.1002958. PMID: 31730642; PMCID: PMC6857849.
 35. Koarai A, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Sugiura H. Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2021 Jun 22;22(1):183. doi: 10.1186/s12931-021-01777-x. PMID: 34154582; PMCID: PMC8218448.
 36. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report; [consultado 20 julio 2024]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2024-gold-report-2/>.
 37. Chen H, Sun J, Huang Q, Liu Y, Yuan M, Ma C, Yan H. Inhaled Corticosteroids and the Pneumonia Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2021 Jun 29;12:691621. doi: 10.3389/fphar.2021.691621. PMID: 34267661; PMCID: PMC8275837.
 38. Daley-Yates, P et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:483-93.
 39. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S158–S178. <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>
 40. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Mariana Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, et al.. ESC Scientific Document Group , 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–3639, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
 41. Shin J, Yoon HY, Lee YM, Ha E, Lee JH. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk for coronary heart disease: a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2020 Nov 4;10(1):18973. doi: 10.1038/s41598-020-74854-8. PMID: 33149113; PMCID: PMC7642419.
 42. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. UPLIFT Study Investigators Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 15;180:948---55, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0876OC>.
 43. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med.* 2017;15:18.
 44. Tkacz J, Evans KA, Touchette DR, Portillo E, Strange C, Staresinic A, Feigler N, Patel S, Pollack M. 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 Feb 10;17:329-342. doi: 10.2147/COPD.S347735. PMID: 35177901; PMCID: PMC8843423.
 45. Pelaia C, Procopio G, Deodato MR, Florio O, Maglio A, Sciacqua A, Vatrella A, Pelaia G. Real-Life Clinical and Functional Effects of Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol-Combined Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration.* 2021;100(2):127-134. doi: 10.1159/000512064. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33302284.