

# Efectividad del tratamiento con broncodilatación dual (LABA/LAMA) en comparación con la terapia combinada (LABA/CI) para pacientes con EPOC: un estudio de base poblacional

Monteagudo M, Núñez A, Barrecheguren M, Miravittles M. Arch Bronconeumol. 2022;58(10):699-707.

Miriam Barrecheguren Fernández

Servicio de Neumología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

9

## INTRODUCCIÓN

La piedra angular del tratamiento de la EPOC son los broncodilatadores de acción larga, cuyo objetivo es reducir los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones, mejorar la calidad de vida y la supervivencia<sup>(1)</sup>. La última actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) 2021 propone una aproximación terapéutica basada en la estratificación del riesgo, el fenotipo clínico y la identificación y abordaje de los rasgos tratables. En base a este abordaje, se recomienda el tratamiento con una combinación de LABA/LAMA (agonistas  $\beta_2$  de acción larga o LABA y antimuscarínicos o LAMA) como inicio en los pacientes de alto riesgo, excepto en los agudizadores eosinofílicos (concentración de eosinófilos en sangre superior a 300 células/ $\mu$ l), en los que se recomienda una combinación LABA/CI (corticoide inhalado)<sup>(1)</sup>.

Estas recomendaciones se basan principalmente en ensayos clínicos y estudios que incluyen pacientes de centros de tercer nivel<sup>(2-4)</sup>, datos que pueden no reflejar la realidad de la Atención Primaria (AP). Los estudios de vida real llevados a cabo con bases de datos poblacionales son una gran fuente de información, en especial sobre la práctica clínica real en AP. En este sentido, un

**«El objetivo de los broncodilatadores de acción larga es reducir los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones, mejorar la calidad de vida y la supervivencia»**

estudio reciente en los EE. UU. observó que el tratamiento con una combinación LABA/LAMA se asociaba con menor riesgo de agudizaciones, neumonía y escalada a triple terapia en comparación con el tratamiento con LABA/CI, y que esta reducción era independiente de los eosinófilos y la historia de agudizaciones<sup>(5)</sup>. Estos resultados tienen gran interés, ya que respaldan la reducción del uso de CI en AP, un tratamiento con numerosos efectos adversos y con frecuencia usado sin indicación.

## OBJETIVO Y MÉTODO

El objetivo de este estudio fue investigar el riesgo de agudizaciones, ingresos y escalada a triple terapia en los pacientes que inician tratamiento con LABA/LAMA en AP.

Se trata de un estudio prospectivo con datos recogidos retrospectivamente, obser-

vacional, poblacional, que compara la eficacia del tratamiento de mantenimiento con combinaciones fijas de LABA/LAMA y LABA/CI. Los datos se obtuvieron del SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria), que contiene información del 80% de la población de Cataluña y proporciona información de la historia electrónica (información demográfica, historia médica, visitas al médico de AP, prescripciones, derivaciones, etc.), resultados de laboratorio y medicación dispensada. Además, está enlazada con otras bases de datos de Cataluña, como el registro de mortalidad<sup>(6)</sup>. Esta base de datos tiene la ventaja de haber sido utilizada previamente y validada para estudios en EPOC<sup>(7,8)</sup>.

Para el desarrollo del estudio se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años con al menos un diagnóstico de EPOC

(ICD-10 códigos J41 a J44); espirometría con patrón obstructivo  $FEV_1/FVC < 0,7$ ; fumadores o exfumadores; por lo menos una dispensación de combinación LABA/LAMA o LABA/CI en un solo dispositivo entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2019, siendo la fecha índice la fecha de primera prescripción; seguimiento mínimo de 3 meses tras el inicio del tratamiento y, por lo menos, 12 meses de registros en la historia clínica antes de la fecha de inclusión.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes previamente tratados con LABA/LAMA, LABA/CI o triple terapia en combinación cerrada o abierta previo a la fecha índice; diagnóstico de asma durante el año previo a la inclusión; diagnóstico de neoplasia pulmonar, enfermedad intersticial, o trasplante; exacerbación de la EPOC los 30 días antes de la fecha índice.

Los pacientes se clasificaron según su  $FEV_1$  en GOLD 1-4 y también por fenotipos clínicos (agudizador definido como 2 o más agudizaciones el año previo a la inclusión; no agudizador; fenotipo mixto EPOC-asma ACO en aquellos con un diagnóstico concomitante de asma).

Asimismo, los pacientes se clasificaron en subgrupos basados en el riesgo de agudizaciones (alto o bajo), según el número de agudizaciones el año previo (riesgo bajo, 0-1 agudizaciones, sin ingresos; riesgo alto, 1 o más ingresos o 2 o más agudizaciones) y los eosinófilos en sangre periférica (bajo:  $< 300$  céls./ $\mu$ l, alto:  $\geq 300$  céls./ $\mu$ l). Este último dato se recogió lo más cerca posible previo a la fecha índice (los 6 meses previos).

El objetivo principal fue comparar el riesgo de agudización tras iniciar tratamiento con un LABA/LAMA comparado con LABA/CI. Como objetivos secundarios se evaluaron el riesgo de escalada a triple terapia, el riesgo de neumonía o la combinación de los tres eventos.

## RESULTADOS

Se incluyeron 14.046 pacientes con EPOC que cumplían los criterios de inclusión durante el periodo a estudio: 11.329 (80,6%) iniciaron LABA/CI y 2.717 (19,4%) LABA/LAMA. Las características se muestran en la **tabla 1**.

### Tiempo hasta la primera exacerbación, ingreso o escalada a triple terapia

Más de 2/3 de los pacientes presentaron una exacerbación durante el seguimiento

## «Un estudio reciente en los EE. UU. observó que el tratamiento con una combinación LABA/LAMA se asociaba con menor riesgo de agudizaciones, neumonía y escalada a triple terapia en comparación con el tratamiento con LABA/CI»

(68,5% del grupo LABA/CI y 64,4% del grupo LABA/LAMA). El tiempo medio hasta la primera exacerbación fue de 6,03 meses (IC 95% 5,94-6,12) en el grupo LABA/CI y 6,4 meses (IC 95% 6,21-6,59) para LABA/LAMA ( $p < 0,001$ ). El tiempo hasta escalar a triple terapia o la combinación de todos los eventos también fue más largo en el grupo LABA/LAMA (tiempo hasta triple terapia 8,09 meses (IC 95% 7,9-8,1) para LABA/CI; 10,75 meses (IC 95% 10,62-10,89) para LABA/LAMA) ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en el número de ingresos, aunque el número de eventos observados fue muy bajo (0,21% para LABA/CI y 0,08% para LABA/LAMA). Estos resultados fueron similares al analizar la cohorte emparejada (*matched cohort*) por factores de riesgo de agudización.

### Análisis por subgrupos

Los resultados fueron similares entre los diferentes subgrupos de pacientes clasificados por la frecuencia de agudizaciones previas y eosinófilos, con resultados favorables para el grupo tratado con LABA/LAMA. El tiempo hasta la primera agudización fue significativamente más largo para LABA/LAMA en pacientes con agudizaciones infrecuentes y eosinófilos altos (7,2 meses, IC 95% 6,6-7,6 *versus* 6,8 IC 95% 6,5-7,0,  $p < 0,05$ ) y en pacientes agudizadores con eosinófilos bajos

(5,2 meses, IC 95% 4,8-5,6 *versus* 4,5 meses, IC 95% 4,3-4,7,  $p < 0,01$ ) (**tabla 2**).

El riesgo de agudizaciones y de *outcome* combinado fue más alto para los pacientes tratados con LABA/CI, también en el análisis estratificado, excepto en el subgrupo de eosinófilos altos que no mostró diferencias entre grupos de tratamiento (**figura 1a-e**).

## DISCUSIÓN

En este estudio de vida real en AP se observó que el inicio de tratamiento con una combinación LABA/LAMA en la EPOC supone un aumento de tiempo hasta la primera agudización o la escalada a triple terapia, comparado con el tratamiento con LABA/CI. Los resultados fueron similares en el análisis por subgrupos y en la población emparejada por factores de riesgo de agudización. Únicamente no se observaron diferencias en el subgrupo con agudizaciones frecuentes y eosinófilos  $> 300$  céls./ $\mu$ l. Estos datos sugieren que, tal y como recomiendan las guías, en la mayoría de los casos el tratamiento con LABA/LAMA debería ser la opción inicial de tratamiento para pacientes con EPOC sintomático en AP.

Estudios aleatorizados han demostrado mayor broncodilatación y control de síntomas con una combinación de LABA/LAMA que con LABA/CI<sup>(9,10)</sup>, así como mayor reducción de agudizaciones<sup>(3)</sup>. Estos resultados contrastan con datos recientes de estudios de triple terapia como ETHOS e IMPACT en los que el riesgo de agudizaciones fue menor en pacientes tratados con LABA/CI<sup>(11,12)</sup>. Los autores justifican estos resultados en base a las diferentes poblaciones incluidas, siendo los pacientes de ETHOS y FLAME más frecuentemente graves y agudizadores, lo que sugiere que el tratamiento con CI podría ser más efectivo en pacientes más graves y con más riesgo de agudizaciones, mientras que los más leves con agudizaciones menos frecuentes se beneficiarían más del tratamiento con LABA/LAMA.

En general, tanto estos datos como los obtenidos en el presente estudio sugieren una mayor relevancia del uso de LABA/LAMA en AP frente a las combinaciones con CI, ya que la mayor parte de los pacientes con EPOC seguidos en AP son no agudizadores.

Los resultados observados en el estudio de Monteagudo *et al.*<sup>(7)</sup> concuerdan con datos obtenidos en estudios similares con

**Tabla 1. Fármacos inhalados para el tratamiento de la EPOC disponibles en España**

	Total n = 92.132	EPOC confirmada n = 14.046		EPOC emparejado n = 3.300	
		LABA/CI n = 11.329	LABA/LAMA n = 2.717	LABA/CI n = 1.650	LABA/LAMA n = 1.650
<b>Sexo, varón</b>	62.800 (68,2)	9.489 (83,8)	2.260 (83,2)	1.480 (89,7)	1.480 (89,7)
<b>Edad, media (DE)</b>	71,0 (11,9)	69,2 (10,4)	67,9 (9,7)***	68,1 (8,8)	68,1 (8,8)
<b>Años desde diagnóstico</b>	5,1 (6,6)	5,6 (6,2)	4,0 (5,3)***	2,7 (3,8)	2,7 (3,8)
<b>IMC, media (DE)</b>	28,9 (5,4)	28,4 (5,1)	27,8 (5,2)***	28,0 (5,1)	28,3 (5,1)
<b>Tabaco</b>	***				
No fumador	26.011 (28,2)				
Fumador	24.258 (26,3)	4.027 (35,5)	1.183 (43,5)	675 (40,9)	709 (43)
Exfumador	40.378 (43,8)	7.302 (64,5)	1.534 (56,5)	975 (59,1)	941 (57)
Desconocido	1.485 (1,6)				
<b>Comorbilidades</b>					
Asma	16.483 (17,9)	1.533 (13,5)	134 (4,9)***	14 (0,8)	14 (0,8)
Ansiedad	17.855 (19,4)	1.983 (17,5)	582 (21,4)***	292 (17,7)	318 (19,3)
Depresión	12.455 (13,5)	1.275 (11,3)	367 (13,5)**	200 (12,1)	207 (12,5)
Enfermedad cardiovascular	35.403 (38,4)	4.246 (37,5)	1.074 (39,5)*	601 (36,4)	670 (40,6)*
Hipertensión	53.634 (58,2)	6.349 (56)	1.527 (56,2)	933 (56,5)	927 (56,2)
Dislipidemia	43.190 (46,9)	5.582 (49,3)	1.369 (50,4)	409 (24,8)	417 (25,3)*
<b>Pruebas complementarias</b>					
FEV <sub>1</sub> (%), media (DE)	70,9 (15,1)	63,6 (12,3)	64,6 (11,1)***	64,2 (11,4)	64,6 (10,9)
<b>Estadio N (%)</b>	**				
GOLD I	7.138 (29,2)	184 (1,6)	38 (1,4)	22 (1,3)	20 (1,2)
GOLD II	15.181 (62)	9.598 (84,7)	2.379 (87,6)	1.420 (86,1)	1.458 (88,4)
GOLD III	1.990 (8,1)	1.432 (12,6)	282 (10,4)	202 (12,2)	162 (9,8)
GOLD IV	171 (0,7)	115 (1)	18 (0,7)	6 (0,4)	10 (0,6)
Eosinófilos en sangre, media (DE)	268,9 (264,9)	277,2 (305,8)	275,6 (297,5)	282,1 (237,3)	276,5 (331,2)
<b>Uso de recursos sanitarios</b>					
Exacerbaciones	59.143 (64,2)	8.009 (70,7)	1.992 (73,3)***	1.317 (79,8)	1.317 (79,8)
Exacerbaciones, media (DE)	1,82 (1,05)	1,86 (1,06)	1,75 (0,95)***	1,81 (1,01)	1,73 (0,93)*
0 exacerbaciones	32.989 (35,8)	3.320 (29,3)	725 (26,7)	333 (20,2)	333 (20,2)
1 exacerbación	29.668 (32,2)	3.869 (34,2)	1.024 (37,7)	647 (39,2)	690 (41,8)
≥2 exacerbaciones	29.475 (32)	4.140 (36,5)	968 (35,6)	670 (40,6)	627 (38)
Ingresos	761 (0,8)	78 (0,7)	30 (1,1)*	9 (0,5)	21 (1,3)*

**Nota:** los datos están en n (%). IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CI: corticoides inhalados; LABA: agonistas β<sub>2</sub> de acción larga; LAMA: antimuscarínicos de acción larga; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en un minuto; GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease; DE: desviación estándar.

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,01.

\*\*\* p < 0,001

bases de datos poblacionales. En Reino Unido un estudio que comparó pacientes en los que se inició LABA/LAMA comparado con LABA/CI utilizando la CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) no observó diferencias

en el riesgo de agudizaciones entre ambos grupos<sup>(13)</sup>.

Datos de estudios previos muestran mayor eficacia de los CI en pacientes con más agudizaciones y eosinófilos altos<sup>(11,12,14)</sup>, sin

embargo, el presente estudio observó un mayor tiempo hasta la primera agudización y escalada a triple terapia con el tratamiento con LABA/LAMA independientemente de estas dos variables.

**Tabla 2. Fármacos inhalados para el tratamiento de la EPOC disponibles en España**

	EPOC Confirmada							
	Eosinófilos <300 céls./ $\mu$ l n = 4.368		Eosinófilos $\geq$ 300 céls./ $\mu$ l n = 1.997		Eosinófilos <300 céls./ $\mu$ l n = 2.585		Eosinófilos $\geq$ 300 céls./ $\mu$ l n = 1.213	
	LABA/CI n = 3.502 (80,2)	LABA/LAMA n = 866 (19,8)	LABA/CI n = 1.606 (80,4)	LABA/LAMA n = 391 (19,6)	LABA/CI n = 2.083 (80,6)	LABA/LAMA n = 502 (19,4)	LABA/CI n = 967 (79,7)	LABA/LAMA n = 246 (20,3)
<b>Exacerbaciones</b>	n = 2.239	n = 532	n = 1.003	n = 217	n = 1.708	n = 378	n = 757	n = 189
Media restringida (95 % límite superior más bajo)	6,65 (6,49;6,82)	6,78 (6,44;7,11)	6,81 (6,57;7,04)	7,17 (6,67; 7,66)*	4,57 (4,37;4,76)	5,23 (4,83; 5,67)**	5,02 (4,72;5,31)	5,36 (4,77;5,95)
<b>Triple terapia</b>	n = 1.310	n = 93	n = 592	n = 50	n = 820	n = 66	n = 394	n = 51
Media restringida (95 % límite superior más bajo)	8,26 (8,09;8,43)	11,03 (10,81;11,25)***	8,29 (8,04;8,54)	10,80 (10,44;11,15)***	8,01 (7,79;8,23)	10,76 (10,45; 11,08)***	7,94 (7,61;8,27)	9,97 (9,43;10,51)***
<b>Cualquier evento</b>	n = 2.711	n = 557	n = 1.225	n = 235	n = 1.842	n = 385	n = 838	n = 194
Media restringida (95 % límite superior más bajo)	4,62 (4,46;4,78)	6,33 (5,99;6,67)***	4,48 (4,54;5,02)	6,51 (6,01;7,03)***	3,19 (3,02;3,36)	4,90 (4,85;5,32)***	3,46 (3,20;3,72)	4,81 (4,22;5,40)***
	EPOC Cohortes emparejadas							
	Eosinófilos <300 céls./ $\mu$ l n = 988		Eosinófilos $\geq$ 300 céls./ $\mu$ l n = 470		Eosinófilos <300 céls./ $\mu$ l n = 661		Eosinófilos $\geq$ 300 céls./ $\mu$ l n = 309	
	LABA/CI n = 469 (47,5)	LABA/LAMA n = 519 (52,5)	LABA/CI n = 247 (52,6)	LABA/LAMA n = 223 (47,4)	LABA/CI n = 340 (51,4)	LABA/LAMA n = 321 (48,6)	LABA/CI n = 147 (47,6)	LABA/LAMA n = 162 (52,4)
<b>Exacerbaciones</b>	n = 318	n = 319	n = 152	n = 118	n = 265	n = 230	n = 111	n = 117
Media restringida (95 % límite superior más bajo)	6,11 (5,66;6,57)	6,73 (6,31;7,17)*	6,69 (6,05;7,33)	7,39 (6,74;8,05)	5,10 (4,60;5,60)	5,63 (5,09;6,17)	5,11 (4,31;5,91)	5,77 (5,02;6,53)
<b>Triple terapia</b>	n = 151	n = 46	n = 71	n = 24	n = 101	n = 41	n = 56	n = 31
Media restringida (95 % límite superior más bajo)	8,84 (8,41;9,29)	11,23 (10,97;11,50)***	9,14 (8,54;9,74)	10,99 (10,54;11,43)***	9,01 (8,49;9,53)	10,82 (10,4;11,21)***	8,28 (7,49;9,11)	10,18 (9,54;10,82)***
<b>Cualquier evento</b>	n = 360	n = 328	n = 186	n = 128	n = 285	n = 235	n = 125	n = 121
Media restringida (95 % límite superior más bajo)	4,59 (4,15;5,03)	6,43 (5,99;6,87)***	4,81 (4,20;5,41)	6,76 (6,09;7,43)***	3,91 (3,43; 4,37)	5,28 (4,74;5,82)***	3,47 (2,77;4,16)	5,22 (4,46;5,97)***

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CI: corticoides inhalados; LABA: agonistas  $\beta_2$  de acción larga; LAMA: antimuscarínicos de acción larga

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,001$ .

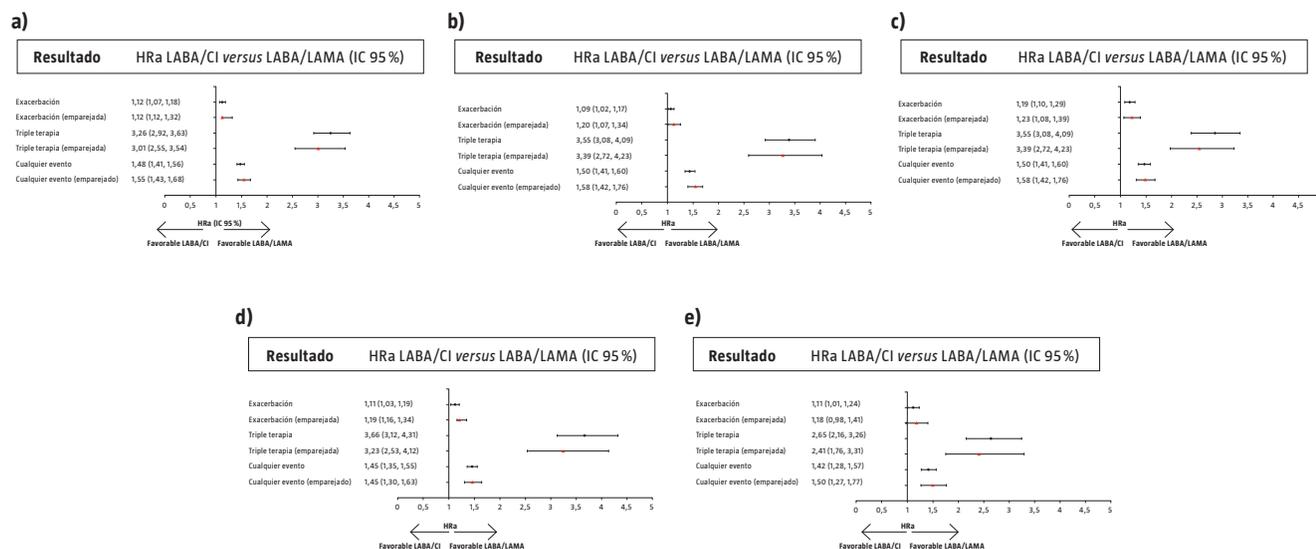
El estudio de Monteagudo *et al.*<sup>(7)</sup> presenta como principal limitación el riesgo de no identificar todas las agudizaciones porque no se hayan reportado, aunque, para identificarlas, se ha utilizado un algoritmo diagnóstico ya utilizado en estudios previos y, en el caso de no identificar todas las agudizaciones, esto ocurriría en ambos grupos.

**CONCLUSIONES**

Los pacientes que inician tratamiento con un LABA/LAMA en AP presentan un mayor tiempo hasta la primera agudización y la escalada a triple terapia comparado con el LABA/CI, sin diferencias según las agudizaciones previas o eosinófilos en sangre periférica. Únicamente no se observaron

diferencias en pacientes agudizadores y con >300 eosinófilos, que probablemente son aquellos más respondedores al tratamiento con CI. Estos resultados apoyan las recomendaciones de iniciar tratamiento con un LABA/LAMA antes de introducir un CI o escalar a triple terapia excepto en pacientes seleccionados.

**Figura 1. Funcionamiento del programa de inteligencia artificial basado en el procesamiento de lenguaje natural.** Como sucede en el caso de SAVANA®, estos programas incluyen *deep learning* y *machine learning*, lo cual permite transformar automáticamente el texto libre en variables, aportando bases de datos estructuradas en tiempo real (con permiso de SAVANA®).



**BIBLIOGRAFÍA**

1. **Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al.** Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 updated pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2022;58(1):68-91. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005.
2. **Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, et al.** The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/ fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(1):19-26. doi: 10.1164/rccm.200707-973OC.
3. **Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al.** Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med. 2016;374(23):2222-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516385.
4. **Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, Herth FJF, Thach C, Fogel R, et al.** Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(9):1189-97. doi: 10.1164/rccm.201701-0193OC.
5. **Quint JK, Montonen J, Esposito DB, He X, Koerner L, Wallace L, et al.** Effectiveness and Safety of COPD Maintenance Therapy with Tiotropium/Olodaterol versus LABA/ICS in a US Claims Database. Adv Ther. 2021;38(5):2249-70. doi: 10.1007/s12325-021-01646-5.
6. **Bolíbar B, Fina Avilés F, Morros R, García-Gil M M, Hermosilla E, Ramos R, et al.** SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. Med Clin. 2012;138(14):617-21. doi: 10.1016/j.medcli.2012.01.020.
7. **Monteagudo M, Nuñez A, Soltseva I, Dhalwani N, Booth A, Barrecheguren M, et al.** Treatment Pathways Before and After Triple Therapy in COPD: A Population-based Study in Primary Care in Spain. Arch Bronconeumol. 2021;57(3):205-13. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.032.
8. **Barrecheguren M, Monteagudo M, Ferrer J, Borrell E, Llor C, Esquinas C, et al.** Treatment patterns in COPD patients newly diagnosed in primary care. A population-based study. Respir Med. 2016;111:47-53. doi: 10.1016/j.rmed.2015.12.004.
9. **Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM, et al.** Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. Eur Respir J. 2016;48(4):1030-9. doi: 10.1183/13993003.00216-2016.
10. **Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, Grönke L, Hamilton A, Zhai D, et al.** The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO® study). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:193-205. doi: 10.2147/COPD.S95055.
11. **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. doi: 10.1056/NEJMoa1713901.
12. **Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al.** Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med. 2020;383(1):35-48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046.
13. **Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P.** Comparative effectiveness and safety of LABALAMA vs LABA-ICS treatment of COPD in real-world clinical practice. Chest. 2019;155(6):1158-65. doi: 10.1016/j.chest.2019.03.005.
14. **Miravittles M, Monteagudo M, Soltseva I, Alcázar B.** Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a population-based study. Arch Bronconeumol. 2021;57(1):13-20. doi: 10.1016/j.arbres.2019.12.015.