

# Conclusiones finales del desarrollo clínico de la terapia doble de broncodilatadores de acción prolongada de una vez al día en combinación fija en EPOC

**Autores:** Sivori Martin, Buffarini Lorena

Unidad de Neumotisiología, Hospital General de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía" - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

## Introducción

Este año se publicó el último de los estudios clínicos FASE III pendientes de una de las tres combinaciones fijas de broncodilatadores de acción prolongada de una vez al día, anticolinérgicos (LAMA: long-acting muscarinic antagonist) asociada a agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos (LABA: long-acting  $\beta_2$  agonists) en EPOC<sup>1</sup>. Han pasado más de 10 años desde el inicio de los primeros estudios clínicos y ya se pueden obtener las conclusiones finales sobre la experiencia alcanzada en más de 50.000 pacientes con EPOC<sup>2-15</sup>. En la década previa ya se había observado que con la asociación libre entre un LAMA y un LABA de inhalación dos veces por día (formoterol o salmeterol) se obtenían mejores efectos en función pulmonar y alivio de síntomas comparativamente a la monoterapia broncodilatadora<sup>2, 3</sup>.

La asociación de ambos grupos farmacológicos de broncodilatadores está basada en su farmacodinamia y mecanismo de acción<sup>2, 3</sup>. Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos LABA relajan el músculo liso de la vía aérea por estimulación de los  $\beta_2$  receptores, y los anticolinérgicos antimuscarínicos LAMA bloquean los receptores M3 y M1 no permitiendo la acción de la acetilcolina (contrae el músculo liso de la vía aérea) y generando broncodilatación indirectamente con reducción de la hiperinflación<sup>2, 3</sup>.

El objetivo de este artículo es revisar la evidencia científica aportada por los estudios clínicos Fase III y IV en pacientes con EPOC relacionada con el uso de las tres combinaciones fijas de LAMA+LABA de una dosis diaria, comercializadas en nuestro país.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en bases de datos como MEDLINE, EMBASE, Cochrane, SciELO, y en el sitio web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) desde Enero de 2005 hasta Noviembre de 2018, usando como palabras buscadoras "COPD", "LAMA", "LABA", "double therapy", "dual therapy" y "Phase III and IV".

En Argentina, se han desarrollado y aprobado tres combinaciones fijas LAMA/LABA de una dosis diaria; en orden cronológico: glicopirronio/indacaterol, tiotropio/olodaterol y umeclidinio/vilanterol<sup>4-10</sup>. En general los comparadores han sido sus monocomponentes intrínsecos, o placebo más el tratamiento de base<sup>11-16</sup>. Pocos estudios han usado como comparadores LABA/corticoides inhalados (CI) como ENERGI-TO, LATERN, INSTEAD y FLAME<sup>11-16</sup>. En general, en casi todos los estudios clínicos el criterio común de inclusión de la población el grado de obstrucción al flujo aéreo (moderado a severo), excepto unos pocos que han incorporado exacerbadores frecuentes, pero aun así usando diversos puntos de corte en cantidad de exacerbaciones en el año previo.

Glicopirronio (55 mcg) + indacaterol (110 mcg) ha sido estudiado en el Programa IGNITE en diez ensayos clínicos Fases III y IV con más de 15.000 pacientes hasta un año, usando como inhalador el Breezhaler, identificándose por los acrónimos ENLIGHTEN, SPARK, SHINE, ILLUMINATE, BRIGHT, ARISE, BLAZE, BEACON, RADIATE, ALIGHT, MOVE, FLIGHT, INSTEAD, LANTERN y FLAME, entre otros<sup>4, 5</sup>. Han usado como comparadores placebo, tiotropio y sus monocomponentes y, en tres de ellos, terapia doble con LABA/CI (LANTERN, INSTEAD y FLAME)<sup>4, 5</sup>.

Tiotropio (5 mcg) + olodaterol (5 mcg) ha sido estudiado en el Programa TOViTO en once ensayos clínicos Fase III con más de 15.000 pacientes hasta un año, usando como inhalador el Respimat, identificándose por los acrónimos TONADO 1 y 2, VIVACITO, MORACTO 1 y 2, TORRACTO, OTEMTO 1 y 2, ENERGITO, PHYSACTO y DYNAGITO<sup>6-8</sup>. Han usado como comparadores sus monocomponentes, placebo y en el ENERGITO terapia doble de LABA/CI<sup>6-8</sup>.

Umeclidinio (62.5 mcg) + vilanterol (25 mcg) se ha sido analizado en cuatro estudios clínicos Fase III con más de 6000 pacientes hasta 6 meses, usando como inhalador el Ellipta, NCT01316900, NCT01316913, NCT01777334 y NCT01313650, y como comparadores monoterapia con placebo o tiotropio, y sus monocomponentes, y terapia doble con LABA/CI<sup>9, 10, 16</sup>.

## Impacto en la función pulmonar, síntomas, tolerancia al ejercicio y calidad de vida

Cualquiera sea la preparación usada es claro que las combinaciones fijas LAMA/LABA de una dosis por día mejoran la función pulmonar, los síntomas, la tolerancia al ejercicio y calidad de vida en comparación con sus monocomponentes, con similar perfil de seguridad, y con LABA/CI, con mejor perfil de seguridad en estudios clínicos hasta un año. (ENERGITO, INSTEAD, LANTERN, ILLUMINATE, SHINE, SPARK y FLAME<sup>4-8, 16</sup>).

El efecto sobre la tolerancia al ejercicio se ha examinado para las tres combinaciones fijas. Glicopirronio/indacaterol se ha examinado el BRIGHT y el MOVE<sup>17, 18</sup>. Se demostró en el BRIGHT aumento del tiempo de resistencia al ejercicio (60 segundos,  $p < 0.006$ ) y mejoría significativa en la capacidad inspiratoria isotiempo<sup>17</sup>. En el estudio MOVE además del aumento de la capacidad inspiratoria, se hallaron aumento del gasto calórico asociada a actividad física (diferencia 36.7 kcal/día,  $p = 0.040$ ) y del número de pasos diarios (diferencia 358 pasos,  $p = 0.029$ ) en comparación a placebo<sup>18</sup>. La combinación tiotropio/olodaterol se analizó en cuatro estudios clínicos: TORRACTO, MORACTO 1&2 y PHYSACTO<sup>19-21</sup>. Se comprobaron aumento del tiempo de resistencia en pruebas de cicloergometría (+ 55-85 segundos,  $p < 0.001$ ) y mejoría significativa en la capacidad inspiratoria<sup>19-21</sup>. En el PHYSACTO la adición de conducta saludables, con o sin entrenamiento físico, no sólo mejoró el tiempo de resistencia al ejercicio (29% sin entrenamiento;  $p = 0.0109$ - a 46 % con entrenamiento,  $p = 0.0002$ -), sino también los niveles de actividad física y redujo la disnea relacionada<sup>21</sup>. La combinación umeclidinio/vilanterol ha sido estudiado en el NCT02275052, aunque aún no ha sido publicado sus resultados aparecen en la página de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)<sup>22</sup>. No se observaron diferencias vs placebo en los cambios del tiempo de resistencia al ejercicio, pero sí disminución significativa de la hiperinflación (aumento de la capacidad inspiratoria, diferencia 0.259 litros ( $p < 0.001$ ) y reducción de la capacidad residual funcional, diferencia -0.346 litros ( $p < 0.001$ )<sup>22</sup>.

En los estudios OTEMTO 1 y 2<sup>23</sup> el criterio primario de valoración fue calidad de vida, hallándose con la asociación tiotropio/olodaterol una reducción de -4.8 puntos (-6.9 a -2.88,  $p < 0.0001$ ) para la terapia doble vs. tiotropio<sup>23</sup>. La calidad de vida ha sido estudiada como objetivo secundario en una buena parte de los estudios clínicos Fase III previamente nombrados, con resultados en líneas generales que favorecen a la terapia doble broncodilatadora en comparación con sus monocomponentes<sup>23</sup>.

Se encontraron dos pares de estudios comparativos de combinaciones fijas<sup>27, 28</sup>. Kerwin y col. publicó dos ensayos clínicos (A2349 y A2350), randomizados, doble ciego y doble simulación, cruzados y prospectivos, en pacientes con EPOC moderada a severa, comparando umeclidinio/vilanterol vs. glicopirronio/indacaterol<sup>27</sup>. A las 12 semanas ambas ramas proveyeron similar nivel de broncodilatación, con similar perfil de seguridad<sup>27</sup>. Feldman y col. en dos estudios abiertos, randomizados, cruzados y prospectivos,

en pacientes con EPOC moderada sintomática, compararon umeclidinio/vilanterol vs. tiotropio/olodaterol<sup>28</sup>. Umeclidinio/vilanterol presentó, en la semana 8, una diferencia superior en el VEF<sub>1</sub> valle en 52 ml ( $p < 0.001$ ). Ambas ramas tuvieron similar perfil de seguridad<sup>28</sup>.

Durante en el desarrollo clínico de estas tres combinaciones fijas de LAMA/LABA una vez al día, ningún protocolo ha estudiado como objetivo primario la mortalidad, ni tampoco se han prolongado los seguimientos más allá de un año.

Otra forma de comparación indirecta son los análisis en red que confirman las conclusiones arriba mencionadas<sup>2, 3, 29</sup>.

## Dispositivos inhalatorios

Existen, comparativamente al desarrollo clínico de las moléculas, pocos estudios clínicos que comparen entre sí los diferentes dispositivos inhalatorios<sup>30-33</sup>. Ciciliani y col. estudiaron *in vitro* e *in vivo* las características del depósito de las drogas en faringe y pulmón y cómo variaba el tamaño de partículas ante diferentes patrones respiratorios en diferentes inhaladores (Respimat, Breezhaler, Genuair y Ellipta)<sup>30</sup>. En general se observaron patrones heterogéneos de depósitos según el patrón ventilatorio, y Respimat fue el inhalador con mayor depósito en pulmón y menor en faringe<sup>30</sup>. Riley y col. compararon las preferencias de dos inhaladores de polvo seco: Ellipta (multidosis) y HandiHaler (monodosis) reportando que los usuarios prefirieron a Ellipta por ser de más fácil administración<sup>31</sup>. Altman y col. estudiaron la habilidad de generar el menor esfuerzo inspiratorio (pico flujo inspiratorio) con tres inhaladores de polvo seco (Breezhaler, Ellipta y HandiHaler), observando que el menor esfuerzo inspiratorio se asoció con el uso del Breezhaler en comparación con los otros dos, independientemente del sexo, edad y severidad de la EPOC<sup>32</sup>. Van der Palen y col. compararon en pacientes con asma y EPOC los errores del uso de diferentes dispositivos (aerosol, Turbuhaler, HandiHaler, Breezhaler, Ellipta y Diskus<sup>33</sup>). Los pacientes en el uso de Ellipta hicieron menos errores críticos vs. Diskus (44%), aerosol (60%), Turbuhaler (44%), HandiHaler (48%) y Breezhaler (46%) (todos  $p < 0.001$ )<sup>33</sup>.

## Impacto sobre las exacerbaciones

Uno de los objetivos mayores del tratamiento de los pacientes con EPOC, es la reducción de la frecuencia y severidad de las exacerbaciones<sup>34</sup>. Existe vasta experiencia que muestra que, en especial los LAMA reducen la frecuencia de las exacerbaciones y la asociación LABA/CI es efectiva en particular en los pacientes con exacerbaciones frecuentes. Sin embargo no ha sido uniforme el criterio de inclusión en los estudios clínicos en cuanto al grado de severidad y número de exacerbaciones en el año previo.

Se han postulado diferentes mecanismos a través de los cuales las combinaciones LAMA/LABA podrían reducir las exacerbaciones: 1) la reducción de la hiperinflación y el estrés mecánico, 2) la reducción de la inflamación y de la hipercrinia, 3) la mejoría del clearance mucociliar y la severidad de los síntomas<sup>35</sup>.

En pacientes con fenotipo exacerbador frecuente, el estudio Fase III con tiotropio/olodaterol DINA-GYTO, ha estudiado el impacto en las exacerbaciones moderadas y severas en 7880 pacientes<sup>1</sup>. En comparación con tiotropio, la combinación tiotropio/olodaterol no alcanzó una disminución estadísticamente significativa durante el período de tratamiento de 52 semanas (el RR para la tasa de exacerbaciones moderadas y graves fue de 0.93 (99% CI 0.85-1.02) con un valor de  $p = 0.0498$ , no alcanzándose el nivel de significancia objetivo  $p < 0.01$ )<sup>1</sup>. Además no hubo diferencia en el tiempo transcurrido hasta el primer evento moderado o grave entre los grupos. No obstante, los pacientes que usaron CI durante el ensayo experimentaron beneficios potencialmente relevantes del tratamiento broncodilatador doble, y las exacerbaciones tratadas con corticosteroides sistémicos con o sin antibióticos se observaron con menos frecuencia con el tratamiento con tiotropio/olodaterol.

Sin embargo, en dos estudios se han obtenido resultados contrarios<sup>36, 37</sup>. Glicopirronio/indacaterol, en el estudio SPARK, en 2224 pacientes con al menos una exacerbación en el año previo, ha sido comparado con sus monocomponentes y tiotropio, tomando como objetivo primario el impacto sobre la tasa de

exacerbaciones moderada y severa<sup>36</sup>. Se observó que la terapia doble redujo significativamente la tasa de exacerbaciones moderadas y severas vs. glicopirronio en 12% (RR = 0.88, IC95% 0.77-0.99,  $p = 0.038$ ) y considerando globalmente las exacerbaciones (RR = 0.85, 0.77-0.94,  $p = 0.0012$ )<sup>36</sup>. En el FLAME, entre 3362 pacientes con al menos una exacerbación en el año previo, la rama indacaterol/glicopirronio redujo la tasa anual de todas las exacerbaciones en un 11% en comparación con la rama salmeterol/fluticasona (3.59 vs. 4.03; RR = 0.89; IC95% 0.83-0.96,  $p = 0.003$ )<sup>37</sup>. También la tasa anual de exacerbaciones moderadas o severas fue 17% menor en el grupo indacaterol/glicopirronio (RR 0.83, IC95% 0.75-0.91,  $p < 0.001$ )<sup>37</sup>. El efecto fue independiente del nivel de eosinofilia periférica<sup>37</sup>. La incidencia de neumonía fue 3.2% en el grupo indacaterol/glicopirronio y 4.8% en el grupo salmeterol/fluticasona ( $p = 0.02$ )<sup>37</sup>.

No ha sido estudiado el efecto de la terapia doble de umeclidinio/vilanterol en exacerbaciones.

Debido al diferente diseño de los ensayos clínicos DYNAGITO, FLAME y SPARK, no está claro todavía si la terapia doble de LAMA/LABA es superior a la monoterapia con LAMA en la reducción de las exacerbaciones moderadas y severas, pero probablemente los diferentes resultados sean consecuencia de las diferentes poblaciones estudiadas por los diferentes criterios de inclusión utilizados<sup>1, 36, 37</sup>.

Pero hay un subgrupo de pacientes, los exacerbadores frecuentes, en quienes impresionaría que la triple terapia es superior a la terapia doble broncodilatadora. Como antecedente, el estudio WISDOM de 2485 pacientes con el antecedente de al menos una exacerbación en el año previo, examinó el efecto de la suspensión del CI en exacerbadores frecuentes tratados con triple terapia, que luego quedarían con terapia doble broncodilatadora (tiotropio/salmeterol)<sup>24</sup>. Se observó un deterioro de 38 a 43 ml del VEF<sub>1</sub> ( $p < 0.001$ ) sólo en el grupo que suspendió los CI (semana 18) hasta el año de seguimiento<sup>24</sup>. El estudio no encontró diferencias en las ramas de triple terapia en comparación a la que se le suspendió el CI (tiotropio/salmeterol) en exacerbaciones moderadas o severas (HR 1.06, IC95% 0.94-1.19), y severas (HR 1.20, IC95% 0.98-1.48)]<sup>24</sup>. El impacto sobre la reducción de las exacerbaciones fue mayor en el grupo que discontinuó el CI si presentaba más de 2% de eosinofilia (RR 1.22, IC95%1.02-1.48), y más de 5% mayor (RR=1.82, IC95%1.20-2.76)<sup>24</sup>. Dos ensayos clínicos, IMPACT y TRIBUTE, han comparado la terapia triple con la doble broncodilatadora de una dosis por día, definiendo como criterio primario de valoración la tasa de exacerbaciones moderadas y severas<sup>25, 26</sup>. En IMPACT incluyó 10.355 pacientes con al menos una exacerbación moderada o severa en el año previo (VEF<sub>1</sub> < 50%), o dos moderadas o una severa en el año previo (VEF<sub>1</sub> 50-80%)<sup>25</sup>. La incidencia de exacerbaciones moderadas o severas fue 0.91 eventos anuales para la triple terapia, en comparación con 1.21 eventos anuales con umeclidinio/vilanterol (25% diferencia,  $p < 0.001$ )<sup>25</sup>. La tasa de exacerbaciones severas que requirieron hospitalización fue 0.13 anual para la triple terapia, en comparación con 0.19 anual para umeclidinio/vilanterol (34% diferencia,  $p < 0.001$ )<sup>25</sup>. Entre los objetivos secundarios evaluó el VEF<sub>1</sub> valle y la calidad de vida, observándose una diferencia entre la triple terapia y la terapia doble broncodilatadora en el VEF<sub>1</sub> valle de 54 ml (IC95% 39-69ml,  $p < 0.001$ ) mayor con la triple terapia<sup>25</sup>. También se hallaron mejor impacto en la calidad de vida para la triple terapia (-1.8 puntos con respecto a la terapia triple,  $p < 0.001$ ) y mayor porcentaje de pacientes con cambios significativos (-4 puntos) (42% vs. 34%,  $p < 0.001$ )<sup>25</sup>. En el TRIBUTE, sobre 1532 pacientes con una exacerbación moderada o severa en el año previo, comparó la triple terapia con indacaterol/glicopirronio, definiéndose como objetivo primario la tasa de exacerbaciones moderadas y severas y, entre los objetivos secundarios el impacto en el VEF<sub>1</sub> valle y calidad de vida<sup>26</sup>. La tasa de exacerbaciones moderadas o severas fue 0.50/paciente/año (95% CI 0.45-0.57) para la triple terapia y 0.59/paciente/año (0.53-0.67) para glicopirronio+indacaterol, riesgo relativo 0.848 (0.723-0.995,  $p = 0.043$ )<sup>26</sup>. En otro estudio que compara triple y doble terapia, KRONOS, sobre 1902 pacientes randomizados con una exacerbación moderada o severa en el año previo, comparó la triple terapia con formoterol/glicopirronio, se definió como objetivo primario el impacto en el área bajo la curva del VEF<sub>1</sub> (0-4h), y entre los objetivos secundarios el tiempo a la primera exacerbación y tasa de incidencia<sup>53</sup>. Se observó con la triple terapia, superior mejoría en el FEV<sub>1</sub> de 116 ml ( $p < 0.0001$ )<sup>53</sup>. No hubo diferencia en la tasa de incidencia (objetivo secundario) entre la triple terapia y la terapia doble broncodilatadora. Considerando el tiempo a la primera exacerbación moderada o severa (objetivo secundario), la tasa fue numéricamente menor con la triple terapia (HR 0.747,  $p = 0.0635$  por regresión de Cox) ( $p = 0.0281$  por log rank)<sup>53</sup>.

En estos tres estudios (IMPACT, TRIBUTE y KRONOS), de forma pre-especificada, se investigó si el grado de eosinofilia basal tenía relación a la tasa de exacerbaciones en respuesta al tratamiento con

terapia doble broncodilatadora y triple terapia<sup>25, 26, 53</sup>. De manera general, la eosinofilia mayor a 150 cel/ml se relacionó a disminución de la tasa de exacerbaciones en pacientes tratados con triple terapia en comparación a la doble terapia broncodilatadora, de forma directamente proporcional al nivel de eosinofilia<sup>25, 26, 53</sup>. Sólo en el subgrupo de pacientes con eosinófilos menor a 100 cel/ml, el impacto de la doble terapia impresionó ser superior<sup>25, 26, 53</sup>.

## Seguridad

En todos los ensayos clínicos, la asociación fija de LAMA/LABA de una dosis al día ha demostrado, en comparación con sus respectivas monoterapias y placebo, un perfil de seguridad aceptable y comparable; no obstante es necesario tener presente que se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular significativa o inestable (infarto agudo de miocardio reciente, arritmias inestables o insuficiencia cardíaca descompensada), y el tiempo de exposición fue en general hasta un año<sup>1-15</sup>. Ningún estudio clínico tuvo la seguridad como objetivo primario<sup>1-15</sup>. La población estudiada por lo tanto, no es comparable con la “población de la vida real” de pacientes con EPOC (falta de “validez externa”) que se atiende en la práctica clínica cotidiana. Los estudios observacionales pueden brindarnos alguna información sobre el tema, teniendo en cuenta los sesgos que también contienen como de selección y falta de ajustes a variables no ponderadas o confundentes. Un estudio canadiense sobre 191.000 pacientes con EPOC muestra que los pacientes recientemente tratados con LAMA o LABA presentan un riesgo 31% y 15% mayor de visitas a guardias y hospitalización por eventos cardiovasculares, respectivamente, comparados con pacientes que no usaron este tipo de medicamentos<sup>38</sup>. Suissa y col. usando una base de datos del Reino Unido (Clinical Practice Research Datalink), determinaron que los pacientes con EPOC que recibieron terapia doble broncodilatadora tenían mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, pero no de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, en comparación a la monoterapia broncodilatadora (HR 1.16, IC95% 1,03-1,3)<sup>39</sup>. Por último otro estudio observacional, demostró que los pacientes con terapia nueva con LAMA o LABA, tenían mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares en los primeros 30 días de uso (para LABA: OR 1.5, IC95% 1,35-1,67, y para LAMA: OR 1.52, IC95% 1,28-1,8)<sup>40</sup>.

En los estudios que compararon triple terapia con doble terapia broncodilatadora, en el estudio IMPACT se observó mayor incidencia de neumonía en las dos ramas que contenían CI (triple terapia o doble) en comparación con la doble broncodilatadora (HR 1.53, IC 95% 1.22-1.92,  $p < 0.001$ )<sup>25</sup>. Pero en TRIBUTE y en KRONOS no hubo diferencias en la incidencia de neumonías entre ambas ramas<sup>26, 53</sup>.

## Estudios farmacoeconómicos

Existen muy pocos estudios que analicen el impacto económico del tratamiento de la terapia doble broncodilatadora<sup>41-45</sup>. van der Schans y col. han revisado toda la literatura al año 2017 sobre el tema y entre 18 estudios, sólo dos analizaron la terapia doble broncodilatadora LAMA/LABA<sup>41</sup>. Price y col, en Suecia determinaron comparando glicopirronio/indacaterol en combinación fija vs su combinación libre y salmeterol/fluticasona en un análisis de costo-utilidad, una posición dominante en años de vida ajustado por calidad de vida (QALYs)<sup>42</sup>. Punekar y col. han determinado en el Reino Unido una posición dominante de umeclidinio/vilanterol vs tiotropio en QALYs y años de vida<sup>43</sup>. Wilson y col. han realizado un análisis de Markov de costo-efectividad en pacientes con EPOC moderada a severa, tomados de la base de estudios clínicos fase III del desarrollo de umeclidinio/vilanterol, comparándolo con tiotropio o no tratamiento<sup>44</sup>. Los resultados del modelo sugieren dominancia del tratamiento LAMA/LABA vs sus comparadores<sup>44</sup>. Tebboth y col. implementaron un análisis de Markov desde la perspectiva del financiador en el Reino Unido, comparando aclidinio/formoterol (dos veces/día en combinación fija), combinación libre de tiotropio/salmeterol y tiotropio/olodaterol combinación fija<sup>45</sup>. Tiotropio/olodaterol fue dominante en comparación de tiotropio/salmeterol y aclidinio/formoterol<sup>45</sup>. No hubo diferencias entre indacaterol/glicopirronio, umeclidinio/ vilanterol y tiotropio/olodaterol en costo-efectividad<sup>45</sup>.

## ¿Qué dicen las Guías?

Las recomendaciones terapéuticas de la guía GOLD 2019 excluye de la decisión terapéutica farmacológica al grado de deterioro de la obstrucción bronquial, y sólo se recomienda a partir de la escala multidimensional, están basadas en estudios clínicos apropiados a tal fin. La guía GOLD 2019 en su clasificación ABCD recomienda como tratamiento inicial en primera opción a las combinaciones de broncodilatadores en dosis fijas de una dosis diaria en el grupo D cuando presenta un puntaje mayor a 20 en el cuestionario CAT. Si el paciente no mejora en el seguimiento con monoterapia broncodilatadora, la guía propone definir la evolución a terapia doble broncodilatadora, si el principal problema es la disnea. Si el principal problema son las exacerbaciones (o ambos) sólo en la situación de presentar eosinófilos en sangre periférica menor a 300 cel/ml, o menor a 100 cél/ml si presentara además una hospitalización por EPOC reagudizado o dos o más exacerbaciones moderadas<sup>34</sup>. También por primera vez se normatiza el descalamiento hacia la terapia doble broncodilatadora desde el tratamiento inicial inadecuado o eventos adversos de corticoides inhalados en doble o triple terapia, o aparición de neumonía vinculada a ellos<sup>34</sup>. Ninguno de los estudios clínicos de desarrollo de las drogas para tratar la EPOC en los últimos 25 años ha sido realizado usando estos criterios actuales, y a manera de ejemplo, algunos han incluido a pacientes exacerbadores (grupos C y D) y con grado de obstrucción bronquial severo ( $VEF_1 < 50\%$ ) por lo que sus conclusiones no se podrían extrapolar a todos los pacientes de los grupos C y D<sup>46</sup>.

Las Guías ALAT de 2014 concluye como evidencia alta y fuerte a favor del uso de la doble terapia broncodilatadora por sus mayores beneficios en comparación a la monoterapia, en pacientes con EPOC moderada a muy grave sobre la disnea, función pulmonar y la calidad de vida, pero no sobre el número de exacerbaciones, con similar perfil de seguridad en ambas opciones terapéuticas<sup>47</sup>.

En la guía GESEPOC de 2017, la SEPAR las recomienda en los pacientes de bajo riesgo cuando falla el tratamiento con LABA monoterapia, y en pacientes de alto riesgo en los fenotipos no agudizador, agudizador con bronquitis crónica o enfisema<sup>48</sup>.

En la Guía Argentina del Ministerio de Salud de Nación de 2017, se las recomienda ante la persistencia de los síntomas no controlados con monoterapia con LAMA, o si presenta obstrucción severa la flujo aéreo, o más de dos exacerbaciones en el año previo en la intensificación del tratamiento luego de la monoterapia con LAMA<sup>49</sup>.

## Conclusiones

La terapia doble broncodilatadora LABA/LAMA en combinación fija de una dosis al día, ha demostrado ser superior en alivio de los síntomas, mejoría de la función pulmonar, tolerancia la ejercicio y calidad de vida, en comparación a la terapia usual más placebo, las monoterapias y la terapia doble con CI y LABA en pacientes en fase estable con EPOC moderada a severa en estudios clínicos hasta un año<sup>50-52</sup>. El perfil de seguridad en estos ensayos clínicos es aceptable, aunque hay indicios en estudios observacionales sobre mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares que deberá ser investigado en estudios clínicos de diseño adecuado y objetivo primario en seguridad. La terapia doble broncodilatadora tiene menos riesgo de neumonía en los pacientes con fenotipo exacerbador frecuente en comparación al tratamiento combinado con corticoides inhalados.

La elección sobre cual combinación fija de LAMA/LABA elegir debe ser individualizada en base a la preferencia de cada paciente, el grado de severidad de la enfermedad y su respuesta a la monoterapia broncodilatadora y el tipo de inhalador que mejor se adapte a garantizar la mejor adherencia terapéutica<sup>50-52</sup>.

Sólo en el fenotipo exacerbador frecuente, no existe evidencia clara que la terapia doble con broncodilatadores de acción prolongada una vez al día sea superior en la reducción de exacerbaciones moderadas a severas con respecto a los LAMA. En este subgrupo la terapia doble con CI/LABA podría ser superior a las LAMA/LABA en la reducción de las exacerbaciones moderadas y severas.

En conclusión, en base a la evidencia científica, se justifica la prescripción inicial de la terapia doble con broncodilatadores de una vez al día en combinación fija en los pacientes no exacerbadores con obstrucción moderada a severa que permanezcan sintomáticos con la monoterapia de broncodilatadores de una vez al día, mejorando sus síntomas, función pulmonar, calidad de vida y tolerancia al ejercicio.

**Conflicto de intereses:** Martín Sivori ha recibido de Astra Zeneca honorarios por filmación de videos educativos. Lorena Buffarini no declara conflicto de intereses con este manuscrito.

## Bibliografía

1. Calverley P, Anzueto A, Carter K, et al. tiotropium and olodaterol in the prevention of COPD (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6: 337-44.
2. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of doble bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest.* 2016; 149: 1181-96.
3. Calzetta L, Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M, Matera MG. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev.* 2017; 26 : 160043.
4. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium for the treatment of COPD : a systematic review. *Chest.* 2014; 146: 309-17.
5. Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with COPD. *Drugs.* 2014; 74 :465-88.
6. Derom E, Brusselle GG, Joos GF: Efficacy of tiotropium-olodaterol fixed dose combination in COPD. *Int J COPD* 2016 ; 11 :3163-77.
7. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: a review in COPD. *Drugs* 2016; 76: 135-46.
8. Miravittles M, Urrutia G, Mathioudakis AG, Ancochea J. Efficacy and safety of tiotropium and olodaterol in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2017; 18: 196.
9. Donohue JF, Maleki Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med.* 2013; 107: 1538-46.
10. Rodrigo GJ, Neffen H. A systematic review of the efficacy and safety of a fixed-dose combination of umeclidinium and vilanterol for the treatment of COPD. *Chest.* 2015; 148: 397-407.
11. Tan DJ, White CJ, Walters JAE, et al. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD011600.
12. Horita K, Goto A, Shibata S, et al. Long acting muscarinic antagonist (LAMA) and long acting beta agonist (LABA) versus LABA and inhaled corticosteroid for stable COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD012066.
13. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta 2 agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or long acting beta 2 agonist alone for COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD008989.
14. Rodrigo GJ, Plaza V, Catro Rodriguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012; 25: 40-7.
15. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable COPD: a meta-analysis. *Respirology.* 2011; 16: 350-8.
16. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respir Med.* 2015; 109: 870-81.
17. Beeh KM, Korn S, Beier J, et al. Effect of QVA 149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients : The BRIGHT study. *Respir Med.* 2014; 108; 584-92.
18. Watz H, Mailander C, Baier M, Kirsten A. Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA 149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, cross-over study (The MOVE Study). *BMC Pulm Med* 2016; 16: 95.
19. O'Donnell D, Casaburi R, De Sousa D, et al. Effects of 6 weeks' treatment with once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on inspiratory capacity and exercise endurance in patients with COPD: The Moracto™ studies [ATS abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191: A3972.
20. Maltais F, Iturri JB, Kirsten AM, et al. Effects of 12 weeks of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on exercise endurance in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2014; 44 Suppl 58: 238.
21. Troosters T, Maltais F, Leidy N, et al. Effect of bronchodilation and exercise training with behavior modification on exercise tolerance and downstream effects on symptoms and physical activity in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 ;doi :10.1164/rccm.201706-1288OC (epub).

22. GlaxoSmithKline. A study to evaluate the effect of the combination of umeclidinium and vilanterol on exercise endurance time in participants with COPD: NCT02275052. Acceso el 1 de Septiembre de 2018 en <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02275052?term=02275052&rank=1>
23. Singh D, Fergusson G, Boitschek J, et al. Tiotropium+olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med.* 2015; 109: 1312-9.
24. Magnussen H, Disse B, Rodriguez Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *New Engl J Med.* 2014; 371: 1285-94.
25. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once daily single inhaler triple versus double therapy in patients with COPD. *New Engl J Med.* 2018; 378: 1671-80.
26. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus double bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076-84.
27. Kerwin E, Fergusson GT, Sanjar S, et al. Double bronchodilation with indacaterol/glycopyrronium compared with umeclidinium/vilanterol in patients with moderate to severe COPD: results from two randomized, controlled, cross over studies. *Lung* 2017; 195: 739-47.
28. Feldman GF, Sousa AR, Lipson DA, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic COPD: a randomized study. *Adv Ther* 2017; 34: 2518-33.
29. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting beta agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016; 71: 15-25.
30. Ciciliani AM, Langguth P, Watchel H. In vitro dose comparison of Respimat inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int J COPD* 2017; 12: 1565-77.
31. Riley JH, Tabberer M, Richard N, Donald A, Church A, Harris S. Correct usage, ease of use, and preference of two dry powder inhalers in patients with COPD: analysis of five phase III, randomized trials. *Int J COPD* 2016; 11: 1873-80.
32. Altman P, Wehbe L, Dederichs J, et al. Comparison of peak inspiratory Flow rate via the Breezhaler, Ellipta and HandiHaler dry powder inhalers in patients with moderate to very severe COPD: a randomized cross-over trial. *BMC Pulm Med.* 2018; 18 :100.
33. Van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of Ellipta with another inhaler devices. *Prim Care Respir Med.* 2016; 26: 16079.
34. GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2019 Report: GOLD Executive Summary. Acceso el 20 de Noviembre de 2018 en [www.copdgold.com](http://www.copdgold.com)
35. Beeh KM, Burgel PR, Franssen FME, et al. How do double-long acting bronchodilators prevent exacerbations of COPD?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196: 139-49.
36. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of COPD exacerbations with double bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 199-209.
37. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone. *New Engl J Med.* 2016; 374: 2222-34.
38. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with COPD. *JAMA.* 2013; 309: 1175-85.
39. Suissa S, Dell'Anniello S, Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur Respir J.* 2017; 49 : 160345.
40. Wang MT, Liou JT, Lin CW, et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with COPD: a nested case-control study. *JAMA.* 2018; 319: 229-38.
41. Van der Schans, Goossens LMA, Boland MRS, et al. Systematic review and quality appraisal of cost-effectiveness analyses of pharmacologic maintenance treatment for COPD: methodological considerations and recommendations. *Pharmacoeconomics.* 2017; 35 : 43-63.
42. Price D, Keininger D, Costa-Scharplatz M, Mezzi K, Dimova M, Asukai Y, Stallberg B. Cost-effectiveness of the LABA/LAMA double bronchodilator indacaterol/glycopyrronium in a Swedish healthcare setting. *Respir Med.* 2014; 108: 1786-93.
43. Punekar YS, Roberts G, Ismaila A, O'Leary M. Cost-effectiveness of umeclidinium/vilanterol combination therapy compared to tiotropium monotherapy among symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease in the UK. *Cost Eff Resour Alloc.* 2015; 13: 22.
44. Wilson MR. Cost-effectiveness analysis of umeclidinium/vilanterol for the management of patients with moderate to very severe COPD using an economic model. *Int J COPD.* 2017;12: 997-1008.
45. Tebboth A, Ternouth A, Gonzalez Rojas N. UK-specific cost-effectiveness of tiotropium+olodaterol fixed-dose combination versus other LAMA+LABA combinations in patients with COPD. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016; 8: 667-74.
46. Sivori M, Fernández R. Clasificación de EPOC 2018: ¿otra oportunidad perdida? *Rev Amer Med Respir* 2018; 2: 140-2.
47. Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, et al. Guía de práctica clínica de la EPOC ALAT 2014: preguntas y respuestas. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 403-16.



48. Miravittles M, Soler Cataluña JJ, Calle M, et al. Guías Española de la EPOC (GesPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol 2017; 53: 324-35.
49. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC 2017. Acceso el 1 de Septiembre de 2018 en [www.salud.gob.ar/ent](http://www.salud.gob.ar/ent)
50. Anzueto A, Miravittles M. Considerations of the correct diagnosis of COPD and its management with bronchodilators. Chest 2018; 154: 242-8.
51. Cazzola M, Mattera MG. Should LAMA/LABA combination therapy be used as initial maintenance treatment for COPD ? Yes. Chest 2018; 154: 746-8.
52. Barrecheguren M, Miravittles M. Should LAMA/LABA combination therapy be used as initial maintenance treatment for COPD ? No. Chest 2018; 154: 749-51.
53. Vestbo J, Papi A, Corradi M, 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.
54. Fergusson G, Rabe K, Martinez F, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in COPD (KRONOS) : a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir. 2018; 6 :747-58.